

New Food Industry

食品加工および資材の新知識

New food indust. 59 (1) : 2017.

1

新春 巻頭言

■ つくる心と食べる心

新春論説

- 「健康経営」のための非対面型減量プログラムの有用性の検討
ー「DHCメタボ脱出減量プログラム」第1報ー
- 牛乳アレルギーとその治療乳および予防乳のはなし
- 乳由来の鉄結合蛋白質ラクトフェリンの皮膚に対する多面的な機能
- リン脂質に含まれるドコサヘキサエン酸（DHA）は保健機能性が高い
- 高齢化社会および一億総活躍社会へ向けて
Super aging Society and Minister in Charge of Promoting Dynamic Engagement of All Citizens

連載 デンマーク通信

- デンマークのマジパン

連載 野山の花 – 身近な山野草の食効・薬効 –

- ナンテン *Nandina domestica* Thunb. (メギ科 Berberidaceae)

論 説

- Current status surveys on non-users of dietary supplements' needs
- クマザサ葉アルカリ抽出液（ササヘルス®）の卓越した紫外線防護効果
- マスティックの機能性と利用
- きのを活用してGABA富化素材を作る
- マイクロ波減圧乾燥により加工したイチゴの味と香り評価

伝える心・伝えられたもの

- – 高原水車場 –
- ILSコラム 男性ボランティアによる「レバーHi」の肝機能改善効果

製品紹介

- 『ファイバリクサ™』の食物繊維強化と腸内細菌バランスの改善 株式会社林原



新春 巻頭言

□ つくる心と食べる心

.....橋本 直樹 1

新春論説

□ 「健康経営」のための非対面型減量プログラムの有用性の検討

ー「DHC メタボ脱出減量プログラム」第1報ー

.....蒲原 聖可, 梅田 清香, 今高 優佳, 味岡 広恵,
若松 栄貴, 吉田 桃子, 堀越 逸子, 關 浩道 3

□ 牛乳アレルギーとその治療乳および予防乳のはなし

.....大谷 元 8

□ 乳由来の鉄結合蛋白質ラクトフェリンの皮膚に対する多面的な機能

.....高山 喜晴 21

□ リン脂質に含まれるドコサヘキサエン酸 (DHA) は保健機能性が高い

.....渡部 保夫 29

□ 高齢化社会および一億総活躍社会へ向けて

Super aging Society and Minister in Charge of Promoting Dynamic Engagement of All Citizens

.....伊藤 英晃 35

連 載

□ デンマーク通信 デンマークのマジパン

..... Naoko Ryde Nishioka 42

□ 野山の花 ー身近な山野草の食効・薬効ー

ナンテン *Nandina domestica* Thunb. (メギ科 Berberidaceae)

.....白瀧 義明 44

製品紹介

□ 『ファイバリクサ™』の食物繊維強化と腸内細菌バランスの改善

.....株式会社 林原 前付け 6

Contents

2017 年 1 月号

論 説

- Current status surveys on non-users of dietary supplements' needs
..... Naoko Suzuki, Kazuo Yamamoto, Toshihiro Kakinuma,
Chikako Onishi, Lihua Li, Sunao Kubota 46
- クマザサ葉アルカリ抽出液（ササヘルス®）の卓越した紫外線防護効果
.....坂上 宏, 勝呂まどか, 名取 威徳, 大泉 浩史, 大泉 高明 55
- マスティックの機能性と利用
..... 又平 芳春 63
- きのこを活用して GABA 富化素材を作る
..... 原田 陽 69
- マイクロ波減圧乾燥により加工したイチゴの味と香り評価
..... 千葉 直樹, 桜井 晃治, 佐藤 信行, 畑中 咲子 75

伝える心・伝えたいもの

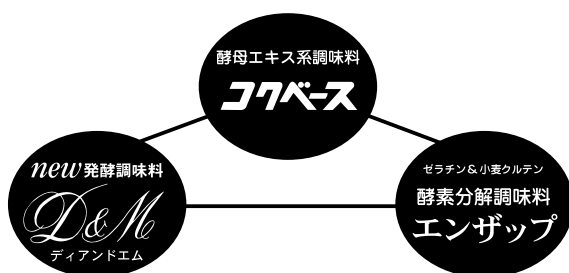
- — 高原水車場—
..... 宮尾 茂雄 83

ILS コラム

- 男性ボランティアによる「レバー Hi」の肝機能改善効果
..... ILS 株式会社 95

おいしさと健康に真剣です。

酵素分解調味料なら
大日本明治製糖へ



(新発売!) 乳製品にベストマッチな調味料

コクベース
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。



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

つくる心と食べる心

食の社会学研究会 橋本直樹

私たちはかつて経験したことがないほどに豊かで便利な食生活をしている。スーパーマーケットには全国各地の食材、海外から輸入した食料が溢れていて、家庭の食卓には日替わりで和風料理、洋風料理、中華風料理が出される。調理をしなくてもすぐに食べられる即席食品や調理済み総菜があり、外食店も手軽に利用できる。テレビではグルメ料理番組が朝から夜まで放映され、書店には料理のレシピ本が溢れている。このような食べ物天国は日本以外には世界のどこにも見当たらないと言ってよい。

現代の食生活の最大の特長は国民の誰もが、どこでも、同じように豊かな食事ができるようになったことである。富裕な人も、そうでない人も、都会に住む人も、地方に暮らす人も同じように豊かな食事を楽しむことができる。日本人がこのように、なに不自由なく食べることができるようになったのは50年ほど前からのことなのである。高度経済成長のお蔭で収入が増えたので、食べることについての経済的負担が欧米先進国並みに軽くなったからである。食費が家計支出の何%を占めるかというエンゲル係数は欧米先進国並みに20%近くまで低下している。

誰でも、何時でも、どの地域でも同じように豊かな食事ができることは、かつては願っても叶えられなかった素晴らしいことなのである。しかし、それがいつしか当たり前のこととなり、ありがたいと思はなくなったことが近年思いもよらぬ弊害をもたらすことになった。どのようなことなのかと例を挙げてみると；

まず、食料が国内で自給できなくなり、足りない食料を大量に海外から輸入しなくてはならなくなった。食料自給率が40%であるから、近い将来に世界規模の食糧不足が起きたら私たちは飢餓状態に陥りかねない。発展途上国には飢餓や栄養不足で苦しんでいる人が8億人もいるというのに、私たちは有り余る食料の3割を使い残し、食べ残して無駄に捨てている。主婦が食事ごしらえをして、家族そろって食卓を囲んで楽しく食事することは忙しい生活の片隅に迫りやられた。親と一緒に食事をしていない子供が増え、郷土料理やおふくろの味が忘れられていく。加工食品や外食に頼るなど他人任せの食事をする人が多くなったから、そこに危険な農薬や食品添加物が使われてはいないかと心配をしなければならない。中高年者は食べ過ぎてメタボ肥満になり、3人に1人は生活習慣病に苦しむようになった。

国民全体がスーパーマーケットや小売店、外食店で飲食のために使ったお金は約80兆円であるが、その内で農産物や水産物を生産した農家や漁業者の収入になるのは12兆円に過

ぎない。命をつなぐために欠かすことのできない大切な食料が経済活動のための商品と化して、それを大量生産、大量消費する食品産業、流通小売り産業、外食サービス産業の経済規模が大きくなり過ぎているのである。そして、この膨張し過ぎた食の経済システムを支えるために、行き過ぎた食の豊かさが求められ、必要のない食料の消費、無駄使いを強いられていると言ってよい。

このように私たちの食生活はあまりにも豊かになり、便利になり過ぎ、人任せになって、どこかおかしくなってしまうている。食料がいつも豊かにあり、誰でも欲しいだけ食べられるようになったのはとても良いことなのであるが、いつしかそれが当たり前のこととなり、とくに有難いとは思わなくなった。現代ほど食事をきちんと摂ることを疎かにして、食べ物を粗末にしている時代はかつてなかったのである。

なぜ、これほどまでに食物を粗末にし、食べることをいい加減にするようになったのか。食べるものは生命の糧であるという畏敬の心を忘れて、スーパーマーケットで買える日用品と同じように安ければよいと考え、食事をすることの大切さを忘れて忙しい生活の片隅に追いやってしまったからではないだろうか。私たち日本人は食べるということにかつては大きな社会的、役割や価値があったことを忘れてしているのである。この数十年のことに限って言えば、食べることは栄養を摂り、口舌を楽しませることとしか考えてこなかったのではないか。食料は無理をして国内で生産するよりも海外から安く買えばよいと考えてきたではないか。有り余る食べものを前にして、それを生産してくれた農家や漁業者の苦勞に感謝し、それを大切に食べようとする心があつたであろうか。そのことが現在の食生活をすっかりおかしいものにしてしまったと言ってよい。このまま同じような気持ちで食生活を続けて行けば、必ずや次の世代の人々に予測しがたい悪影響が生じるに違いない。

人類が農耕牧畜を始めてからの1万年、前世紀の半ばまでは世界のどの地域においても食料は常に不足していた。だから、人々は食べるものを作り、それを食べることに特別の思いを込めて暮らしてきた。世界規模の食料経済システムによって食料を有り余るほど手に入れることができるというかつて経験したことのない状況になった現在においては、どのような心構えで毎日の食生活に臨めばよいのであろうか。

表面的には豊かであるが、内面的には危機的状態であると言ってもよい今日の食生活をより良い方向に戻すには、私たち自身が食事を作る心とそれを食べる心の在り方を改めなければならない。今後の食生活の在り方について方向が定まらないのは、私たちが今の時代に必要とされる「食べる思想」を持っていないからではなかろうか。これではだめだと私たちを踏みとどまらせ、より良い方向に向かわせてくれる新しい「食の思想」が必要なのである。「どのように考えて食事を作り、どのような願いを込めて食べるのか」という現代の食の思想を模索することが求められているのである。

「健康経営」のための 非対面型減量プログラムの有用性の検討 ー「DHC メタボ脱出減量プログラム」第1報ー

蒲原 聖可 (KAMOHARA Seika)^{1,2} 梅田 清香 (UMEDA Sayaka)² 今高 優佳 (IMATAKA Yuka)²
味岡 広恵 (AJIOKA Hiroe)² 若松 栄貴 (WAKAMATSU Eiki)² 吉田 桃子 (YOSHIDA Momoko)²
堀越 逸子 (HORIKOSHI Itsuko)² 關 浩道 (SEKI Hiromichi)²

¹ 健康科学大学, ² 株式会社ディーエイチシー

Key Words: プロテインダイエット DHC メタボ脱出減量プログラム フォーミュラ食

はじめに

肥満に対する食事療法として、フォーミュラ食の有用性が確立されている。これまでに、私共は、肥満の予防や改善を目的に、フォーミュラ食（「DHC プロテインダイエット」製品シリーズ）を用いたセルフケアの訴求を行ってきた。また、一般消費者を対象に、DHC プロテインダイエット製品の利用と管理栄養士など医療系有資格者による栄養相談を組み合わせた減量プログラム「DHC ダイエットアワード®」を開催し、3ヶ月間の非対面型介入による有効性を報告した。

今回、「健康経営」を目指す企業を対象に、非対面型減量プログラム「DHC メタボ脱出減量プログラム」を開発し、社員の健康状態の改善における有用性を検証した。

背景

近年、高齢化の急速な進展やライフスタイルの変化に伴い、疾病全体に占めるがん、虚血性心疾患、脳血管疾患、糖尿病といった生活習慣病の割合が増加している。また、死亡原因でも生活習慣病が約6割を占めている。さらに、生活習慣病発症前の段階であるメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）が強く疑われる者と予備軍と考えられる者を合わせた割合は、男女とも40歳以上で高く、男性では2人に1人、

女性では5人に1人に達している。そこで、平成20年4月から、40歳から74歳を対象に、特定健康診査（いわゆるメタボ健診）・特定保健指導が開始され、メタボリックシンドロームの該当者および予備軍を減少させる取り組みが行われている。

肥満に対する食事療法の一つとして、良質のタンパク質を含む低エネルギーのフォーミュラ食（置き換え食、代替食）の有用性が確立されている¹⁻⁵⁾。例えば、「肥満症診療ガイドライン2016」（日本肥満学会）では、食事療法に関するステートメントにおいて、「フォーミュラ食を1日1回だけ食事と交換することでも有効な減量や肥満関連病態の改善を期待できる」と明記されている⁵⁾。また、肥満関連遺伝子変異の検出に基づく生活習慣の見直しにより、個人の体質に応じた肥満治療の可能性が報告されている^{1,2,6,7)}。

さらに、機能性食品素材・サプリメントの適正使用による抗肥満作用も注目されるようになった⁸⁻¹⁵⁾。近年では、ICT（情報通信技術）を活用した非対面型介入法による減量サポートの効果も示されてきた¹⁶⁻¹⁸⁾。すでに、私共は、非対面型ダイエット支援プログラムを構築し、フォーミュラ食（置き換え食）による食事療法を中心に、肥満関連遺伝子検査およびサプリメントを併用し、ICTを用いた医療有資格者によ

る介入方法の検証を行ってきた¹⁹⁻²³⁾。これらは、BtoC市場における製品（「DHC プロテインダイエット」製品）及びサービス（「DHC ダイエットアワード[®]」）であった。

今回、「健康経営」を目指す企業を対象に、3ヶ月間のフォーミュラ食の利用による非対面型減量プログラム「DHCメタボ脱出減量プログラム」を開発し、社員の健康状態の改善における有用性を検証した。なお、「健康経営」とは、従業員等の健康管理を経営的な視点で考え、戦略的に実践することをさす。企業理念に基づき、従業員等への健康投資を行うことは、従業員の活力向上や生産性の向上等の組織の活性化をもたらす、結果的に業績向上につながると期待されている。

目的

法人企業向け非対面型減量プログラム「DHCメタボ脱出減量プログラム」の有用性の検討

対象

「DHCメタボ脱出減量プログラム」を採用した企業の社員のうち、肥満あるいはメタボリック症候群のいずれかに該当する社員、もしくは予備軍と考えられる社員。

方法

「DHCメタボ脱出減量プログラム」は、2015年6月から15社にて先行導入され、2016年3月に正式にリリースした。2016年9月までに結果報告が完了した企業の参加者を対象に、減量における有効性を解析した。

「DHCメタボ脱出減量プログラム」は、次の内容で構築されている。

①個人専用サイト「減量マイページ」を開設

- ・3ヶ月間の減量サポート期間中、体重や体脂肪率、食事内容などの記録のために、専用WEBページを用意。

②管理栄養士を中心とした医療職の専門スタッフによるアドバイス

- ・「減量マイページ」上でのメッセージ機能や

電話を用いて、個別アドバイスを実施。

③フォーミュラ食「DHCプロテインダイエット」製品などの用意

- ・DHCプロテインダイエットシリーズ1ヶ月分を毎月（全3回）送付する「毎月お届けコース」、および、減量のためのエビデンスがあるサプリメントなどの製品を案内。

④啓発情報の提供

- ・減量知識に関する「豆知識コラム」を週1回、「健康トピックス」や食事選びの参考になる「レシピのご紹介」を2週間に1回配信。
- ・手軽に行える運動動画を配信（DHC赤沢フィットネスクラブ監修）。「デスクワークながら運動」、「胸・内腿&お腹を鍛えます」など。

以上の内容で構成された3ヶ月間の減量プログラム終了後、企業担当者に対し「DHCメタボ脱出減量プログラム報告書」を提出し、完了となるしくみである。

なお、本プログラムでのフォーミュラ食には、2億食以上の実績（2006年10月12日～2015年6月末日までのシリーズ総販売袋数）を有する「DHCプロテインダイエット」製品を用い、平均1日1食の置き換えを推奨した。「DHCプロテインダイエット」ドリンク製品は、1袋50グラムあたりのエネルギー量が175～178kcalであり、タンパク質20.2～20.9グラム、食物繊維7.5～8.2グラムを含有する。なお、栄養素の含有量の差は、いちごミルク味、ココア味、コーヒー牛乳味、バナナ味、ミルクティー味等の商品の相違による。これらに加えて、11種類のビタミン類、11種類のミネラル類、コエンザイムQ10（35mg）、オルニチン塩酸塩（120mg）、ポリフェノールも含む。例えば、ココア味の製品はエネルギー量177kcal、タンパク質含有量20.9グラムである。また、低エネルギー食品であるDHCダイエットサポート食品の補助的な利用も案内した。

結果

2015年6月から2016年9月の間にプログラムに参加した22社、207名（男性163名、女性44名、平均年齢 42.1 ± 0.7 歳）のデータを対象として解析を実施した。その結果、3ヶ月間の減量プログラムを完了した参加者（第3回目のレポートの提出者83名）では、プログラム参加時と比べて、3ヵ月後（第3回レポート提出時）には、BMI（平均 $\pm$ SE）は、 28.33 ± 0.45 から 26.47 ± 0.39 に減少、体重（平均 $\pm$ SE）は、 $80.49 \pm 1.48\text{kg}$ から $75.53 \pm 1.34\text{kg}$ に減少、体脂肪率（平均 $\pm$ SE）は、 $28.88 \pm 1.20\%$ から $24.90 \pm 0.84\%$ に減少した。（図1）

本プログラムでは、3ヶ月間の期間中、毎月1回、合計3回、レポートの提出が求められる。しかし、参加者の一部は、レポートを提出せずに、プログラムから脱落した。207名の参加者での継続者数および継続率（毎月1回のレポートの提出者の割合）は、第1回レポートでは130名（62.8%）、第2回レポートは104名（50.2%）、第3回レポートは83名（40.1%）であった。83名中77名（92.8%）が、エントリー時に比べて、3ヵ月後に体重減少を示した。

また、高血圧や脂質異常症の改善など医学的に有意な効果が期待される減量幅である3%の減量を達成した参加者は、プログラムにエントリーした207名中79名（38.2%）であった。なお、この79名の中には、3ヶ月間のプログラム終了前に3%以上の減量を達成した参加者も含まれている（3回分のデータがそろっていないため、体組成の推移を示したグラフには反映されていない）。

その他、本プログラムには、2015年度版（先行導入版）と2016年度版（正式リリース版）があり、継続に対するインセンティブを付与した2016年版のほうが、2015年版よりも継続率が高い傾向にあった。具体的には、3ヶ月間の継続率（第3回目のレポート提出者の数と割合）は、2015年版では参加者146名中52名（35.6%）であったのに対して、2016年版では61名中31名（50.8%）であった。

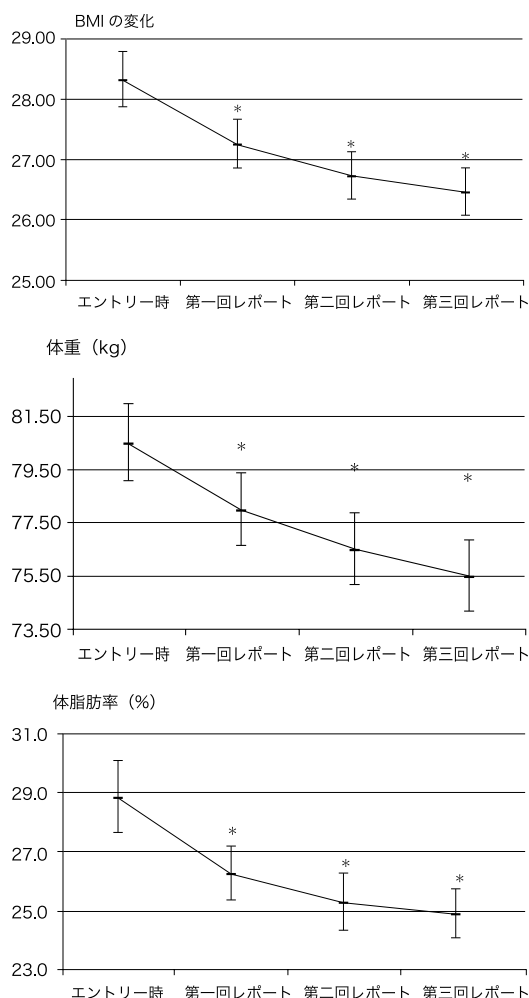


図1「DHCメタボ脱出減量プログラム」の有用性

2015年6月から2016年9月の間に3ヶ月間の「DHCメタボ脱出減量プログラム」を完了（3回目のレポートを提出）した83名について、エントリー時および3ヶ月間の毎月1回のレポート提出時のBMI、体重、体脂肪率の変化を示した。

(*: $p < 0.01$, エントリー時との比較)

考察

今回、企業の社員を対象に実施した、3ヶ月間の非対面型減量支援プログラム「DHCメタボ脱出減量プログラム」では、207名の参加者があり、3回のレポートを提出した83名中77名（92.8%）が、エントリー時に比べて、3ヵ月後に体重減少を示したことから、減量に対す

る一定の有用性が示されたと考えられる。

また、医学的には、3%以上の減量によって、肥満に合併する高血圧や脂質異常症などの改善効果が得られることが分かっている⁵⁾。今回のプログラムにおいて、3%の減量を達成した参加者は、プログラムにエントリーした207名中79名(38.2%)であった。なお、この79名の中には、3ヶ月間のプログラム終了前に3%以上の減量を達成した参加者も含まれている。

本プログラムは、肥満に対するBtoC市場向けに開発し上市した製品やサービスおよび「DHCダイエットアワード®」の実績に基づき、企業法人向けにICT対応非対面型メタボ対策プログラムとして構築したものである。今回、健康経営を掲げる企業法人において、社員向けの減量プログラムとして採用され、一定の有用性が示された。

この理由として、利用を推奨したフォーミュラ食が、1食あたりの価格が適正であり、継続しやすい製品であったことに加えて、減量プログラム専任の管理栄養士等医療有資格者によるサポートやインターネットの専用ホームページといったICTを介したフォローアップによって、一定の行動変容が得られたためと考えられる。

一方、今回のプログラムでは、3ヶ月間の実施期間中に、プログラムのエントリー者の一部が、毎月1回、合計3回の提出が求められるレポートを提出せずに、プログラムから脱落した。これは、実施の主体が、医療機関の肥満外来等によるものではなく、フォーミュラ食の製造販売企業であったこと、また、自由意思による任意の参加であったことなどが影響したと推察される。

近年、非対面型の減量プログラムでは、インターネットを用いた方法が検証されており、例えば、プライマリケアにおける肥満と高血圧の患者を対象にしたランダム化比較試験では、対照群に比べて、ウェブ版プログラムによる介入

群において、有意な体重減少効果が示されている¹⁶⁾。また、費用対効果に関する検討では、インターネットを介した非対面型の減量維持プログラムは、従来型/アナログ型のものよりも優れていることも報告されている²⁴⁻²⁷⁾。

一般に、医療機関における肥満外来では、平日の昼間に定期的な通院が必要となるなど、企業の社員にとっては、時間的・経済的な負担が大きく、継続率が高いとはいえない。今回のプログラムは、外来通院の負担を考慮し、企業の社員向けに、ICTを活用した非対面型のサポート体制を整備したことから、全般的に費用対効果の高い方法であると考えられた。また、利用したフォーミュラ食製品群も、従来の類似製品と比べて、適正な価格であり継続しやすい利点があり、使用者にとって費用対効果の高い製品であった。

まとめ

今回の企業向け減量支援プログラム「DHCメタボ脱出減量プログラム」の結果、フォーミュラ食による食事療法を主体として、インターネットの専用ホームページでの記録、電子メールや電話を用いた個別相談などICT（情報通信技術）を用いたフォローアップを併用する場合、管理栄養士等医療有資格者による非対面型の介入によって、肥満やメタボリック症候群の該当者及び予備軍における一定の有用性が示唆された。したがって、「DHCメタボ脱出減量プログラム」は、企業の「健康経営」に貢献しうると考えられた。今後、継続率をさらに高めるために、インセンティブ・マネジメントを反映したプログラムとして改良を行う予定である。

謝辞

今回の「DHCメタボ脱出減量プログラム」実施に際してご尽力いただきました株式会社ディーエイチシーの竹内ゆかり氏、河原礼子氏、その他の関係者の皆様に深謝いたします。

参考文献

1. 蒲原聖可, 砂山聡: 肥満症診療ハンドブック. 医学出版社, 2001.
2. 蒲原聖可: ダイエットを医学する. 中央公論新社, 2001.
3. Delbridge E, *et al.*: State of the science: VLED (Very Low Energy Diet) for obesity. *Asia Pac J Clin Nutr.* **15** Suppl:49-54, 2006.
4. 日本肥満症治療学会. 肥満症の総合的治療ガイド. 2013.
5. 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2016, 2016.
6. Hotta K, *et al.*: Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet.* **53**:546-53, 2008.
7. 蒲原聖可, 中島綾子, 堀越逸子, 他: 肥満関連遺伝子検査キット 20 万例の有用性に関する研究. 第 31 回日本肥満症治療学会, 東京, 2013.
8. 蒲原聖可: EBM サプリメント事典. 医学出版社. 2008.
9. 蒲原聖可: 必携サプリメント・健康食品ハンドブック HANDBOOK. 新興医学出版社, 2009.
10. 蒲原聖可: ヘルシーエイジングに役立つサプリメント・健康食品. 医学と看護社, 2013.
11. 蒲原聖可: 医薬品とサプリメントの相互作用. 医学出版社, 2015.
12. Yasueda A, Ito T, Maeda K: Review: Evidence-based Clinical Research of Anti-obesity Supplements in Japan. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem.* **13**:185-195, 2013
13. 蒲原聖可: 今, 必要なメディカルサプリメント (1) 肥満に対するメディカルサプリメントー主要な機能性食品成分およびコレウス・フォルスコリの臨床的意義ー. 医と食, **5**:251-256, 2013.
14. 蒲原聖可: 肥満の予防および補完療法としての機能性食品の臨床的意義ーサプリメント・健康食品の現状と課題ー. 肥満研究, **22**:47-59, 2016.
15. Seika Kamohara: Forskolin and Coleus Forskohlii: Clinical Applications for Overweight and Obesity. Walker MH (eds): Forskolin: Sources, Mechanisms of Action and Health Effects. New York, Nova Science Publishers, 2015, 67-81.
16. Bennett GG, *et al.*: Web-based Weight Loss in Primary Care: A Randomized Controlled Trial. *Obesity.* **18**:308-13, 2010.
17. Steinberg DM, *et al.* The efficacy of a daily self-weighing weight loss intervention using smart scales and e-mail. *Obesity.* **21**:1789-97, 2013.
18. Matsumoto Y, *et al.*: Utility of a web-based weight loss program with auto-extraction of behavioural objectives and recording of daily weight and steps in pre-obese outpatients. *Asia Pac J Clin Nutr.* **23**:473-80, 2014
19. 蒲原聖可: フォーミュラ食を用いたダイエット支援プログラムの効果. *New Food Industry*, **52**:43-46, 2010.
20. 蒲原聖可. 置き換え食を用いた減量支援プログラムの効果ー「DHC ダイエットアワード 2011」報告. *New Food Industry*, **54**:50-54, 2012.
21. 蒲原聖可, 他: 肥満に対する非対面型減量支援プログラムの効果: フォーミュラ食・遺伝子検査・サプリメントを組み合わせた「DHC ダイエットアワード 2013」報告. *New Food Industry*, **56**:1-5, 2014.
22. 蒲原聖可, 中島綾子, 堀越逸子, 砂山聡, 伝宝幸三: 電話とインターネットを用いた非対面式介入による減量プログラム (遺伝子検査・フォーミュラ食・機能性食品) の検証. 第 31 回日本肥満症治療学会, 東京, 2013.
23. 蒲原聖可, 玉川真由美, 今高優佳, 他: 肥満に対する非対面式減量支援プログラムの効果. *New Food Industry*, **56**:1-5, 2014.
24. Meenan RT, *et al.*: Development and implementation cost analysis of telephone- and Internet-based interventions for the maintenance of weight loss. *Int J Technol Assess Health Care.* **25**:400-410, 2009.
25. van Wier MF, *et al.*: Effectiveness of Phone and E-Mail Lifestyle Counseling for Long Term Weight Control Among Overweight Employees. *J Occup Environ Med.* **53**:680-686, 2011
26. Nguyen B, *et al.*: A review of electronic interventions for prevention and treatment of overweight and obesity in young people. *Obes Rev.* **12**:e298-314, 2011
27. Kodama S, *et al.*: Effect of web-based lifestyle modification on weight control: a meta-analysis. *Int J Obes.* **36**:675-85, 2012

牛乳アレルギーとその治療乳 および予防乳のはなし

大谷 元 (OTANI Hajime) *

* 信州大学名誉教授, (株) キティー顧問

Key Words: 牛乳アレルギー アレルギーマーチ 牛乳タンパク質 エピトープ 抗原性 免疫原性
治療乳 予防乳

はじめに

わが国では国民の3人に1人が何らかのアレルギー症状をもち、5人に1人がスギ花粉症であると言われている。図1に示すように、とりわけ都市部において、花粉症の患者が激増している。このように、アレルギー患者が増加した要因として、食生活の変化、環境汚染、スギ花粉の増加、過剰な清潔志向（衛生仮説）などが取りざたされている。一方、わが国において、食物アレルギーの中で最も多い原因物質は鶏卵である。しかし、生後1年未満に限ると、最も多い原因物質は牛乳と乳製品である。

牛乳アレルギーは、3～4歳になると自然に

治癒するが、牛乳アレルギーを患った乳幼児は、小児期に蕎麦や米が原因の植物性食物アレルギーになり易く、さらに成長すると花粉やハウスダストが原因の吸入型アレルギーになり易い。したがって、乳幼児期に牛乳アレルギーにならないことがアレルギー体質にならないために大切である。なお、図2に示すように、アレルギーの原因物質が年齢とともに変化することをアレルギーマーチと呼んでいる。

本稿では牛乳アレルギーの原因物質としての牛乳タンパク質の抗原構造および牛乳アレルギーの治療乳と予防乳開発の実際について述べる。

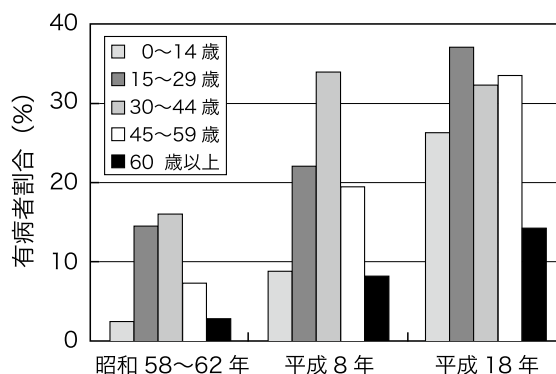
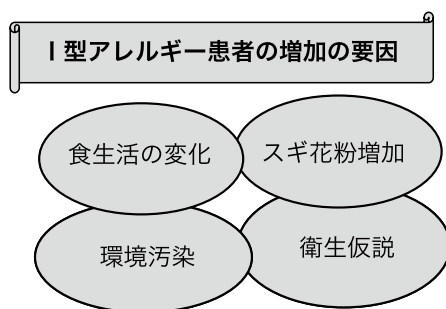


図1 I型アレルギー患者が増加した要因と都内の推定花粉症有病者割合の推移有病者割合 (%)

都内の推定花粉症有病者割合の推移は、東京都 HP (<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kanho/kafun/torikumi/jittai/houkokusyo.pdf>) に基づき作成



図2 アレルギーマーチ

アレルギーマーチとは、アレルギーの原因物質が年齢とともに変化することを言う。乳幼児期は動物性食物、児童期は植物性食物などの食物アレルギーになり易く、さらに成長するとダニやカビ、花粉などの吸入物質に対してアレルギーになり易い。

1. 牛乳アレルギーの特徴

アトピーを始めとするアレルギーは、21世紀の文明病と言われる疾病の一つである。アレルギーを患うか否かは遺伝的要因に加えて、アレルゲンの摂取時期、摂取量および摂取頻度により決まる。また、アレルギーの原因物質や発症頻度は、年齢により異なる。小児期には、食物が原因のアレルギーが主体であり、中でも牛乳や乳製品が原因になる牛乳アレルギーが卵アレルギーとともに主要なアレルギーとなっている。

牛乳アレルギーの臨床的症状は、表1に示すように、アトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、気管支喘息、下痢、嘔吐、腹痛、アナフィラキシーなどを中心に多様である。このように牛乳アレルギーの症状は多様であることと、調査した母集団の年齢的違いにより、牛乳アレルギーの発症頻度は0.1～7.5%と非常に幅広くなっている。

一般に、アレルギーは、免疫反応が自己にとって不都合に生じることにより、組織傷害を引き起こす現象と定義されている。表2に示すように、アレルギーは発症機構により、I型、II型、III型およびIV型に分類される。

I型アレルギーは、IgEが関与し、抗原を摂取後20～30分の早い時期に症状がでることから即時型アレルギーと呼ばれている。一般に、食物アレルギーはIgE依存性アレルギーとIgE非依存性アレルギーに大別される。卵アレルギーは、

IgE依存性アレルギーである。しかし、牛乳アレルギーは、IgE依存性アレルギーとIgE非依存性アレルギーの双方がある。

IgE依存性の牛乳アレルギーは、血液中の牛

表1 牛乳アレルギーの症状

1. 消化器系	3. 血液
嘔吐	貧血
下痢	血小板減少症
腹痛	
吸収	4. 皮膚
	アトピー性皮膚炎
不良	蕁麻疹
脂肪便症	血管性浮腫
潜出血	接触皮膚炎
腸疾病	紫斑病
便秘	
口内炎	5. その他
牛乳拒否	アナフィラキシー
	肝機能障害
	エリテマトーデス様症状
	起立性調節障害
	緊張弛緩症候群
2. 呼吸器系	
鼻炎	
風邪	
漿液性耳炎	
喘息	
再発性肺炎	
ヘモシデリン沈着症	
喀血	
Heiner 症候群	

表2 アレルギーの分類

型	特徴	関与因子
I	アナフィラキシー性（即時型）	IgE
II	細胞溶解性	IgG, IgM
III	抗原抗体複合物と補体による反応（覆面型）	IgG, IgM
IV	細胞性免疫反応（遅延型）	リンパ球

乳タンパク質に特異的な IgE 濃度が高く、牛乳や乳製品の摂取により蕁麻疹、発疹、アナフィラキシーなどの症状を生じる。そのために、比較的容易に牛乳アレルギーと判定できる。しかし、IgE 非依存性牛乳アレルギーの場合は、血液中の牛乳タンパク質に特異的な IgE レベルが低いにもかかわらず、消化管症状、肝機能障害、エリテマトーデス様症状を生じる。また、牛乳や乳製品の摂取を止めることにより、それらのアレルギー症状は消失することから、牛乳アレルギーと言われている。また、牛乳アレルギー治療用の育児用調製乳では、アレルギー症状は生じない。

IgE 非依存性の牛乳アレルギーは、主に III 型アレルギーや IV 型アレルギーである。III 型アレルギーは IgG と補体に関係するアレルギー反応である。III 型アレルギーの場合は、I 型アレルギーのように牛乳を摂取後の早い時期に症状が出ることはない。症状が出るのは、I 型アレルギーと後述する IV 型アレルギーの中間時間帯と言われている。III 型アレルギーは症状が多様であり、原因物質も断定し難いことから、覆面型アレルギーと呼ばれている。一方、IV 型アレルギーは、抗原を摂取後数時間から数日後に症状がでる。そのために、IV 型アレルギーは遅延型アレルギーと呼ばれている。I 型～III 型アレルギーには抗体が関係するが、IV 型アレルギーには抗体は関係せず、リンパ球が関係する。

牛乳アレルギーの発症機構について I 型アレルギーを例にして説明すると、まず、消化を免れた牛乳タンパク質や、部分的に消化された牛乳タンパク質が腸管から吸収されることから始まる。吸収された牛乳タンパク質やその部分的消化物は、リンパ節や脾臓に移行し、それらの器官の免疫細胞の相互作用により、牛乳タンパク質やその部分消化物と特異的に反応する IgE が産生される。IgE は、粘膜組織の肥満細胞上にある IgE 受容体に結合して留まる。次いで、最初に腸管から吸収されたのと同じ構造を持つ牛乳タンパク質やその

部分消化物が腸管から吸収され、粘膜組織の肥満細胞まで運ばれると、肥満細胞膜上の IgE との間で抗原抗体複合物が形成される。その結果、肥満細胞は顆粒球を放出し（一般に脱顆粒と言う）、顆粒球のロイコトリエン、プロスタグランジン、ヒスタミンなどの化学情報伝達物質が細胞外に放出され、それらの物質により、アレルギー症状が生じる。

2. 牛乳アレルギーの治療と予防

牛乳アレルギーの診断は、一般に医師による問診、牛乳や乳製品の食事からの除去および誘発試験、並びに血液中の牛乳タンパク質に対する IgE 量の測定により行われる。しかし、それらの方法は必ずしもすべての牛乳アレルギー患者を把握できる診断法ではない。その原因は、前述したように、牛乳アレルギー患者には IgE 依存性患者と IgE 非依存性患者がいることと、症状が多様であるためである。

牛乳アレルギーの治療は、他の食品アレルギーと同様に、気管支拡張剤や抗ヒスタミン剤などの薬剤投与や、原因物質である牛乳や乳製品を食事から除去することにより行われる。しかし、前者の対症療法は、しばしば用いた薬剤による副作用があり、後者の除去法は実施が容易でないことが指摘されている。特に、牛乳アレルギーは、1 歳未満の乳児で多発することから、牛乳成分の完全な除去を難しくしている。

牛乳アレルギーは本来、命に影響を及ぼすことは殆どないと言われている。しかし、極度の牛乳アレルギーに陥ると、十分な増体重が望めず、発育が遅れる。また、牛乳アレルギーを患うと、前述したアレルギーマーチにより、アレルギー体質になり易くなる。そのために、牛乳アレルギーにならない食生活を送るとともに、牛乳アレルギーになった場合は、1 日も早く完治させることが大切である。

牛乳アレルギーになるのは、牛乳を原料にした育児用調製乳を与えた人工栄養児だけではなく、母乳栄養児においてでもある。健康

な母親でも約半分の人の母乳には、牛乳アレルギーの主因物質の1つである β -ラクトグロブリンが1mLあたり数ng含まれていると言う報告がある。

母乳中の β -ラクトグロブリンは、母親が摂取した牛乳や乳製品から移行したものである。腸管の機能が十分に完成していない新生児は、母乳の β -ラクトグロブリンを腸管から吸収し、 β -ラクトグロブリンに対するIgEが産生され、牛乳アレルギーに陥る。すべての牛乳アレルギーは、牛乳タンパク質とそれに特異的な抗体やリンパ球との反応、すなわち免疫学的反応により生じる。牛乳タンパク質と特異的に反応する抗体やリンパ球が作れないような処理を、牛乳タンパク質に施しておけば、牛乳アレルギーは予防できる。

3. 牛乳タンパク質の抗原構造

A. 免疫原性と抗原性

牛乳アレルギーは、腸管から吸収された牛乳タンパク質やその部分的消化物に特異的な抗体やリンパ球が体内で作られ、それらの抗体やリンパ球と牛乳タンパク質やその部分的

消化物が結合することにより生じることは、既に述べた通りである。

特異的に反応する抗体やリンパ球を作る能力のあることを“免疫原性”があると言い、抗体やリンパ球と特異的に結合する能力があることを“抗原性”があると言う。図3に示す免疫細胞の相互作用による抗体産生模式図において、抗体の産生はB細胞に病原性微生物や牛乳タンパク質のような異物（抗原）が結合し、マクロファージのような抗原提示細胞により抗原処理を受けた抗原がT細胞に提示されることから始まる。

すなわち、抗体やリンパ球が作られるためには、抗原にB細胞とT細胞の双方と結合する領域が必要である。B細胞およびT細胞の双方と結合する領域を持つ物質を免疫原性物質と言う。一方、B細胞と結合する領域とT細胞と結合する領域の双方、またはどちらか一方と結合する領域しか持たない物質を抗原性物質と言う。

さらに、免疫原性物質を“完全抗原”，B細胞かT細胞のどちらかとしか結合できない領域しかもたない物質を“不完全抗原”と言う。

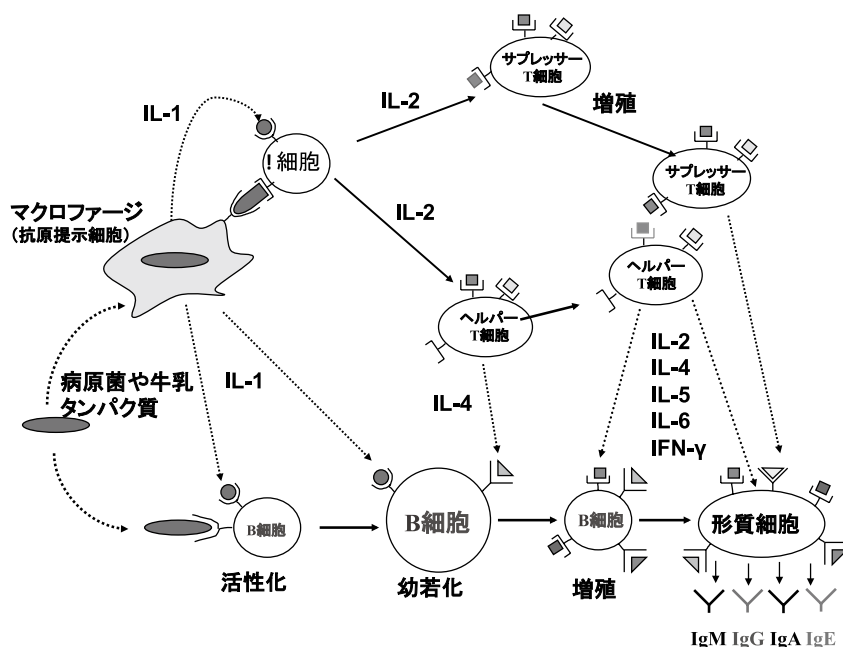


図3 免疫細胞の相互作用による抗体産生の模式図

また、B細胞やT細胞と結合する領域をエピトープ（抗原決定基）と言い、特にB細胞と結合する領域をB細胞エピトープ、T細胞と結合する領域をT細胞エピトープと言う。一般に、B細胞エピトープは5～7個のアミノ酸で形成され、T細胞エピトープは12～16個のアミノ酸で形成される。

B. 牛乳アレルギーの原因物質

牛乳アレルギーの原因物質を牛乳アレルゲンと呼び、それは牛乳タンパク質である。牛乳には30種類以上のタンパク質があり、それらすべてが牛乳アレルゲンである。

しかし、それらの中でも牛乳アレルギーの主な原因物質と言われるのは、 β -ラクトグロブリンとカゼインである。 β -ラクトグロブリンは、牛乳には比較的多く含まれるが、人乳には全く含まれない。カゼインは牛乳においても人乳においても主要タンパク質であるが、牛乳カゼインと人乳カゼインは構造的に大きく異なっているからである。

例えば、 α_{s1} -カゼインや α_{s2} -カゼインは、牛乳には多量含まれるが、人乳には全く含まれない。 β -カゼインと κ -カゼインは、牛乳にも人乳にも含まれるが、それらの免疫学的相同性は前者が約30%しかなく、後者には全く無い。

乳児期の牛乳アレルギーの原因物質は β -ラクトグロブリンが中心で、成人ではカゼインが中心であると言う研究者もいる。また、牛乳アレルギー患者のIgEは、 β -ラクトグロブリンやカゼインと同様に、人乳にも含まれる α -ラクトアルブミンとの反応性も高いことから、 α -ラクトアルブミンも主要アレルゲンと言う研究者も少なく無い。

C. 主要牛乳タンパク質のエピトープ

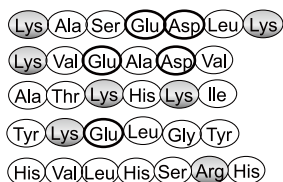
筆者が牛乳タンパク質の抗原性の研究を始めた頃は、牛乳タンパク質はもとより、いずれのタンパク質に於いてもエピ

トープが解明されているタンパク質は皆無であった。そのような中で、世界で最初にタンパク質のB細胞エピトープの全貌が解明されたのは、1970年代中頃から後半にかけてである。1970年代中頃にはマッコウクジラミオグロブリンのB細胞エピトープが、後半にはニワトリ卵白リゾチームのB細胞エピトープが解明された。それらのタンパク質のエピトープを形成するアミノ酸を、図4に示した。

マッコウクジラミオグロブリンには、一次構造依存型のエピトープが5個あり、ニワトリ卵白リゾチームには、立体構造上隣接したアミノ酸により形成されるコンホメーション依存型のエピトープが3個ある。これら2つのタンパク質の例から、タンパク質のエピトープは、2つの様式で形成されることが明らかである。

マッコウクジラミオグロブリンと卵白リゾチームのすべてのエピトープに必ず含まれるアミノ酸は、塩基性アミノ酸（リジンかアルギニン）である。また、それら8個のエピトープのうち、5個のエピトープには酸性アミノ酸（アスパラギン酸かグルタミン酸）が含まれている。これらのことは、抗原抗体複合物の形

マッコウクジラミオグロブリン



ニワトリ卵白リゾチーム



図4 マッコウクジラミオグロブリンとニワトリ卵白リゾチームのB細胞エピトープを構成するアミノ酸

マッコウクジラミオグロブリンとニワトリ卵白リゾチームは、1970年代後半においてB細胞エピトープの解析が最も進んでいるタンパク質であった。マッコウクジラミオグロブリンには一次構造依存型のエピトープが5個あり、ニワトリ卵白リゾチームには立体構造上隣接したアミノ酸によるコンホメーション依存型のエピトープが3個あると報告されていた。それらすべてのエピトープの共通点は塩基性アミノ酸（リジンかアルギニン）を必ず含むということである。また、それら8個のエピトープのうち5個のエピトープには酸性アミノ酸（アスパラギン酸かグルタミン酸）が含まれている。これらのことは、抗原抗体複合物の形成にはイオン結合が不可欠であることを示唆している。

成にはイオン結合が不可欠であることを示唆している。

一方、牛乳タンパク質の抗原性に関する最初の報告は、マッコウクジラミオグロビンのB細胞エピトープの全貌が解明される70年以上前の1901年に遡る。その報告は、牛乳カゼインに対する抗血清は、ヤギ乳とは反応するが、人乳とは全く反応しないというものである。その後、60年近く、牛乳タンパク質の抗原性に関する際立った報告は殆どなかった。

1960年代に入り、小児科医たちが牛乳アレルギーに関心を持つようになり、牛乳タンパク質をトリプシンやペプシンで消化すると牛乳タンパク質に対する抗体との反応性が低下することを報告した。

1970年代になると、わが国の酪農科学者たちが中心になり、牛乳タンパク質のB細胞エピトープの特性付けを精力的に行うようになった。当時の研究は、主として牛乳タンパク質を実験動物の腹腔や筋肉に過免疫して得たIgGと、牛乳タンパク質やその消化物との反応性を調べるにより行われた。

表3に示すように、精製した牛乳タンパク質とそれをウサギに過免疫して得た抗血清との反応性の解析では、 α_{s1} -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、 β -ラクトグロブリン、乳

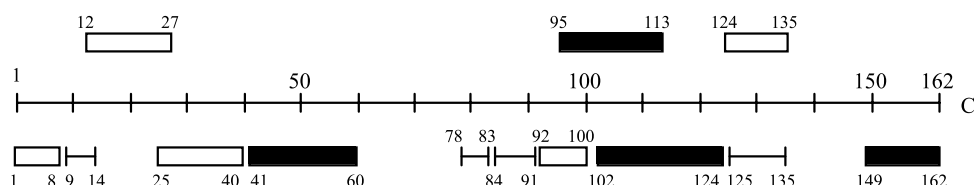
糖との加熱 β -ラクトグロブリン（乳糖と加熱 β -ラクトグロブリンのアミノカルボニル反応物）および還元的メチル化した β -ラクトグロブリン（ジスルフィド結合を切断した変性 β -ラクトグロブリン）のB細胞エピトープの数は、それぞれ少なくとも6個、6個、5個、4個、5個および4個になる。牛乳タンパク質を酵素処理や化学処理により限定分解し、その分解物から単離、同定した種々のペプチドとウサギの抗血清との反応性を調べるにより、牛乳タンパク質のB細胞エピトープの特性付が精力的に行われた。

1980年代後半になると、牛乳の殺菌や加工のための熱処理により牛乳タンパク質のB細胞エピトープの数や位置が変化することが示された。また、牛乳タンパク質のB細胞エピトープは、マッコウクジラミオグロビンやニワトリ卵白リゾチームのB細胞エピトープとは異なり、塩基性アミノ酸や酸性アミノ酸を全く含まない領域にも存在することが明らかになった。また、 β -ラクトグロブリンはトリプシンによる消化過程に、SH/SS交換反応により巨大分子を形成し、その巨大分子には、生乳中の β -ラクトグロブリンのエピトープとは全く異なるエピトープが形成されることも明らかになった。

表3 抗牛乳タンパク質ウサギIgGとの反応性から算出した牛乳タンパク質のB細胞エピトープの最少数

	最少 エピトープ数
α_{s1} -カゼイン	6個
β -カゼイン	6個
κ -カゼイン	5個
β -ラクトグロブリン	4個
乳糖との加熱 β -ラクトグロブリン (乳糖と加熱 β -ラクトグロブリンのアミノカルボニル反応物)	5個
還元的メチル化 β -ラクトグロブリン (ジスルフィド結合を切断した変性 β -ラクトグロブリン)	4個

β -ラクトグロブリンの例でも明らかのように牛乳タンパク質のエピトープは、牛乳の殺菌や加工のための熱処理により数が変化する。また、変性状態によりエピトープの位置は異なる。カゼインでは、マッコウクジラミオグロビンやニワトリ卵白リゾチームと異なり、塩基性アミノ酸や酸性アミノ酸を含まないエピトープもある。



■, 主要エпитープ (90%以上の患者の血清 IgE と結合) の位置する領域; □, 準主要エピトープ (50 ~ 90%の患者の IgE と結合) の位置する領域; |—|, エピトープ (28 ~ 40%の患者の IgE と結合) の領域

図5 牛乳アレルギー患者の IgE と結合する牛乳 β -ラクトグロブリンのエピトープの領域
上段: Heinzmann, A. et al. (*Int. Arch. Allergy Immunol.* **120**: 280, 1999) の結果に基づき作図
下段: Sélo, I. et al. (*Clin. Exper. Allergy*, **29**: 1055, 1999) の結果に基づき作図

これらのことから、食物としての牛乳タンパク質の B 細胞エピトープの位置や数は流動的であり、それらすべてのエピトープに共通して含まれるアミノ酸は存在しないことが明らかになった。言い換えると、食物としての牛乳タンパク質には、その殺菌や加工過程、さらには消化過程に、生乳中の牛乳タンパク質が本来持っているエピトープとは、全く異なるエピトープが容易に作られるということが明らかになったのである。1990 年代中頃になると、牛乳アレルギー患者の血清 IgE と、牛乳タンパク質の一次構造に基づいて化学合成したペプチドの反応性から、主要牛乳タンパク質の B 細胞エピトープや T 細胞エピトープの特性づけが行われるようになった。

以下に、牛乳アレルギー患者の血清 IgE を用いて特性づけされた主要牛乳タンパク質の B 細胞エピトープを紹介する。

1) β -ラクトグロブリンのエピトープ

β -ラクトグロブリンは、牛乳中のタンパク質の約 10% を占めるが、人乳には全く存在しないタンパク質である。

β -ラクトグロブリンは、胃の消化酵素であるペプシンに対して強い抵抗性を示す。また、 β -ラクトグロブリンは、“リポカリンファミリー”のレチノール結合タンパク質である。一般に、リポカリンファミリーのタンパク質は、分子内ジスルフィド結合により安定化された“ β -

バーレル構造”を持っている。主要アレルゲンの多くは β -バーレル構造を持っていると言われているが、 β -ラクトグロブリンも例外ではない。

β -ラクトグロブリンのエピトープを牛乳アレルギー患者の血清 IgE との反応性から解析した 2 つの研究グループの報告がある。図 5 に示すように、それら 2 つのグループが示した牛乳アレルギー患者に共通している主要エピトープの内の一つの位置は殆ど同じである。しかし、両グループが示したエピトープの数やエピトープの性質は異なっている。以下に、この 2 つのグループが報告している β -ラクトグロブリンのエピトープの特徴を述べる。

まず、Heinzmann のグループは、 β -ラクトグロブリンと血清 IgE が高い反応性を持つ即時型 (I 型) 牛乳アレルギー乳幼児 8 人、遅延型 (IV 型) 牛乳アレルギー乳幼児 6 人および健康な乳幼児 5 人の血清 IgE と、 β -ラクトグロブリンの全一次構造を網羅するように化学合成した 156 種類のペプチド (各ペプチドは 10 個のアミノ酸からなる) の反応性を調べ、すべての乳幼児の血清 IgE との反応性の高いペプチドは、95-113 域とした。また、次に反応性の高いペプチドは、12-27 域と 124-135 域とした。すなわち、これらのことから、Heinzmann のグループは、牛乳 β -ラクトグロブリンのエピトープは、12-27 域、95-113 域および 124-135 域に位置し、このうち最も主要なものは 95-113 域

に位置すると結論した。さらに, Heinzmann のグループは, 健康な乳幼児も牛乳アレルギーの乳幼児も, その血清 IgE と反応する β -ラクトグロブリンのエピトープの位置は全く同じであり, 生産される IgE 量が多いか少ないかが健康かアレルギーかを左右すると提案した。

この研究グループが結論した領域のうち, 95-113 域と 124-135 域は以前から筆者らも含めて多くの研究者により, 牛乳 β -ラクトグロブリンの B 細胞エピトープが位置する領域として報告されていたところである。

次に Sélo のグループは, 牛乳アレルギー患者 46 人の血清 IgE と牛乳 β -ラクトグロブリンの反応性を調べ, まず, 牛乳アレルギー患者の約 3/4 の患者の血清 IgE と β -ラクトグロブリンの反応性は, β -ラクトグロブリンをトリプシン消化することにより, 半減することを観察した。しかし, 残りの患者の血清 IgE は, β -ラクトグロブリンをトリプシンで消化した後も, 消化前の β -ラクトグロブリンと同程度, 或いはそれ以上に強い反応性があることを観察した。

また, Sélo のグループは, 牛乳アレルギー患者の血清 IgE と β -ラクトグロブリンのトリプシン消化物から分離した 12 種類のペプチドの反応性から, 牛乳 β -ラクトグロブリンのエピトープを 4 つに分類した。

すなわち, 最も多くのアレルギー患者の IgE との反応性が高いペプチド域に, 主要エピトープが位置し, それは 41-60 域, 102-124 域および 149-162 域とした。また, それら 3 つのペプチドに次いで高い反応性を持つペプチド域に, 準主要エピトープが位置し, それは 1-8 域, 25-40 域および 92-100 域とした。さらに, 9-14 域, 78-83 域, 84-91 域および 125-135 域のペプチドも血清 IgE と反応性があることから, それらの領域にもエピトープが存在すると結論した。

Sélo のグループが, 牛乳 β -ラクトグロブリンの主要エピトープが位置すると結論した 102-124 域は, Heinzmann のグループも主要エ

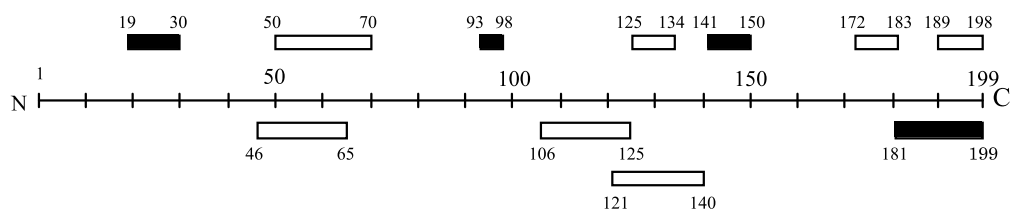
ピトープが位置すると結論したところである。また, これら 2 つのグループ以外の研究グループは, β -ラクトグロブリンの主要エピトープは 97-108 域に位置すると報告している。これらのことから, 牛乳アレルギー患者の血清 IgE が認識している牛乳 β -ラクトグロブリンの最も主要なエピトープは, 102-108 域に位置している可能性が極めて高いものと思われる。

Heinzmann のグループは, β -ラクトグロブリンのエピトープは, 牛乳アレルギー患者も健康な人も同じ領域に位置しており, エピトープの数は限られているという考えである。一方, Sélo のグループが示した主要エピトープの位置する領域のうち, 41-60 域と 102-124 域は, 牛乳 β -ラクトグロブリンの立体構造において, ループを形成する分子表面に位置しており, Sélo のグループがもう一つの主要エピトープが位置すると言う 149-162 域も, C-末端領域の β -ターン構造を中心に短い α -ヘリックスを含む分子表面に位置している。しかし, 9-14 域や 84-91 域は, β -ラクトグロブリンの分子内部に埋もれた領域である。これらのことから, Sélo のグループは, 牛乳 β -ラクトグロブリンのエピトープは, 本来, 立体構造の表面の親水域に位置しているが, 消化により内部に埋もれていた領域がエピトープになることもあると結論した。合わせて, Sélo のグループは, Heinzmann のグループとは異なり, 牛乳 β -ラクトグロブリンのエピトープは, 固定的ではなく, 流動的で多数存在すると言う考えである。

Sélo のグループの, 牛乳 β -ラクトグロブリンのエピトープは, 固定的ではなく, 流動的で多数存在すると言う考えは, ウサギ抗血清を用いた牛乳タンパク質の B 細胞エピトープの解析結果に基づいて, 著者が日本畜産学会賞受賞論文 (日本畜産学会報, 58 (11) :907-918, 1987) で提案していたところである。

2) α_{s1} -カゼインのエピトープ

牛乳カゼインは, α_{s1} -カゼイン, α_{s2} -カゼイン,



■, 主要エピトープが位置する領域; □, 準主要エピトープが位置する領域

図6 牛乳アレルギー患者のIgEと結合する牛乳 α_{s1} -カゼインのエピトープの領域

上段: Spuergin, P. *et al.* (*Allergy*, **51**: 306, 1996) の結果に基づき作図

下段: Nakajima-Adachi, H. *et al.* (*J. Allergy Clin. Immunol.* **101**: 660, 1998) の結果に基づき作図

β -カゼインおよび κ -カゼインの4種類に分類される。牛乳カゼインに対して、アレルギー症状を持つ58人の幼児の血清IgEが反応する牛乳カゼインの種類を調べると、49人が4種類すべてのカゼイン、8人が2種類以上のカゼイン、1人が1種類のカゼインであり、どのカゼインが牛乳アレルギーの原因であるかは個人により異なるという報告がある。また、 β -カゼインは人乳にも存在するカゼインであるが、牛乳 β -カゼインがアレルギーの原因である幼児は、 α_{s1} -カゼインが原因である幼児の次に多い。

α_{s1} -カゼインは、牛乳中で最も多いタンパク質であり、ホルスタイン種牛では、常乳1kg当たり12～15g含まれる。しかし、人の乳腺細胞は α_{s1} -カゼインを合成できないために、人乳に α_{s1} -カゼインは全く含まれない。そのため、 α_{s1} -カゼインに対する牛乳アレルギー患者が多いと考えられている。

牛乳 α_{s1} -カゼインは、8～9個のホスホセリンを含む分子量約23,500のリントタンパク質である。 α_{s1} -カゼインは、17個のプロリンを持っており、それらは分子内に均一に分布している。また、 α_{s1} -カゼインを構成するアミノ酸の45%は疎水性アミノ酸である。これらのことから、 α_{s1} -カゼインの構造は、プロリンや疎水性アミノ酸の側鎖が作る分子内疎水結合により安定化したランダムコイルとなっている。また、 α_{s1} -カゼインでは、41-77域にアスパラギン酸、グルタミン酸およびホスホセリンな

どの酸性アミノ酸が集中しているために、そこだけが強く負に荷電した親水域である。しかし、この領域以外は、疎水域である。

筆者らは、牛乳アレルギー患者の血清IgEおよびIgGと、 α_{s1} -カゼインの化学試薬やタンパク質消化酵素による限定分解物から分離・同定した13種類のペプチドの反応性から、牛乳アレルギー患者のIgEおよびIgGのどちらに対するエピトープも、1-54域、61-123域、124-135域、152-193域および165-199域にあると提案した (*Milchwissenschaft*, **44** (5): 267-270, 1989)。

その後、図6に示すように、Spuerginの研究グループ(1996年)は、15人の牛乳アレルギー乳児と10人の健康な乳児の血清IgEおよびIgGと、牛乳 α_{s1} -カゼインの一次構造を網羅して化学合成した10個のアミノ酸からなるペプチド188種類の反応性から、IgEが認識するエピトープとIgGが認識するエピトープは全く同じ位置にあると結論した。また、この研究グループは、19-30域、93-98域および141-150域に主要エピトープがあり、50-70域、125-134域、172-183域および189-198域にもエピトープがあると結論した。

これらの報告から、19-30域と93-98域には、 α_{s1} -カゼインの主要エピトープが位置する可能性が極めて高いものと思われると共に、健康な乳児の血清IgEやIgGが認識する牛乳 α_{s1} -カゼインのエピトープは、牛乳アレルギー乳児の血清IgEやIgGが認識するものと全く同

じものであるものと考えられる。

牛乳 α_{s1} - カゼインのエピトープの位置を親水性度分析すると、19-30 域、93-98 域および 141-150 域の主要エピトープが位置する領域は、すべて疎水域であり、カゼインミセルの内部に位置している。このような領域と牛乳アレルギー患者の血清 IgE が反応することは、牛乳アレルギー患者は消化過程に形成されたエピトープにより、アレルギーを発症していることを示唆している。

一方、 α_{s1} - カゼインは、 α_{s2} - カゼインや β - カゼインとともに、カルシウム感受性カゼインであり、ホスホセリン集中域を持っている。ホスホセリン集中域を含む牛乳 β - カゼインの 1-25 域は、53 人の牛乳アレルギー患者の血清 IgE すべてと反応し、そのペプチドの脱リン処理により反応性が低下したという報告がある。このことは、牛乳アレルギー患者の血清 IgE の認識するエピトープはホスホセリン集中域にも存在することを意味している。

さらに、1998 年、Nakajima-Adachi のグループは、9 人の牛乳アレルギー乳児の血清 IgE と牛乳 α_{s1} - カゼインの一次構造を網羅するように合成した 13 種類のペプチドの反応性から、 α_{s1} - カゼインのエピトープは 46-65 域、106-125 域、121-140 域および 181-199 域に位置し、それらの中でも 181-199 域には主要エピトープが位置すると報告した。Nakajima-Adachi のグループと Spuergin のグループが考える主要エピトープの位置は明らかに異なるだけではなく、主要でないエピトープの位置も若干異なる。

3) α - ラクトアルブミンのエピトープ

牛乳 α - ラクトアルブミンは、分子量約 14,400 のカルシウム結合性タンパク質である。牛乳 α - ラクトアルブミンは、分子内ジスルフィド結合が 4 個存在するためにコンパクトな球状構造をしていると共に、カルシウムと結合することにより安定化された二次構造を形成している。

α - ラクトアルブミンは、乳糖の合成に不可欠であるために、乳糖を含むすべての母乳に含まれている。牛乳 α - ラクトアルブミンと人乳 α - ラクトアルブミンのアミノ酸配列の 74% は同じであり、残りの配列のうちの 6% のアミノ酸も化学的性質が類似している。しかし、牛乳 α - ラクトアルブミンも牛乳アレルギーの原因物質である。

牛乳アレルギー患者の 75% の血清 IgE は、牛乳 α - ラクトアルブミンと強く反応し、 α - ラクトアルブミンの主要エピトープは 5-18 域に位置するという報告がある。また、19 人の牛乳アレルギー患者の血清 IgE と α - ラクトアルブミンのトリプシン消化物から分離・同定した 15 種類のペプチドの反応性を調べると、11 人の血清 IgE は未消化の α - ラクトアルブミンとしか反応しないが、8 人の血清 IgE はトリプシン消化ペプチドと反応すると報告されている。

さらに、血清 IgE と最も強く反応するのは、17-58 域のペプチドであり、6-10 域と 115-123 域がジスルフィド結合で結ばれたペプチドや、1-60 域と 109-123 域がジスルフィド結合で結ばれたペプチドとも反応すると報告されている。

これらの領域は、疎水性度が高い領域や、人乳 α - ラクトアルブミンとの相同性が高い領域である。これらのことは、牛乳 α - ラクトアルブミンに対するアレルギー患者の多くは、コンホメーション依存型エピトープにより発症するが、一次構造依存型エピトープにより発症する患者もいることを示している。

D. 牛乳タンパク質のエピトープの特徴

以上述べてきたことから、牛乳タンパク質のエピトープの特徴は、次のように要約される。

- ①牛乳アレルギー患者により、アレルギーの原因となる牛乳タンパク質は異なる。
- ②複数の牛乳タンパク質がアレルギーの原因になることが殆どである。また、ただ 1 種

類の牛乳タンパク質がアレルギーの原因となっても、そのタンパク質の特定の領域だけがエпитープになる訳ではない。

- ③牛乳に多く含まれるタンパク質だけがアレルギーの原因になるのではなく、微量タンパク質がアレルギーの原因になることも少なくない。
- ④牛乳にも人乳にも共通して含まれるタンパク質がアレルギーの原因になることも少なくない。
- ⑤牛乳アレルギー患者の血清 IgE や IgG と反応する牛乳タンパク質のエピトープは、そのタンパク質分子で表面に位置している親水域だけではなく、疎水域にも広く分布している。したがって、従来、タンパク質のエピトープの予測に用いられている親水性度分析を始めとしたタンパク質の一次構造に基づくエピトープの予測は、牛乳アレルギー患者のエピトープには適用できない。
- ⑥牛乳アレルギー患者の血清 IgE や IgG と反応する牛乳タンパク質のエピトープは、立体構造により形成されるものと、一次構造により形成されるものの双方がある。また、それらのエピトープは、同一のタンパク質においても極めて流動的である。

4. 牛乳タンパク質を原料に用いた牛乳アレルギーの治療乳および予防乳

1) 牛乳アレルギーの治療乳

牛乳を原料にして製造される育児用調製乳は、世界の多くの乳児の母乳代替乳として用いられている。しかし、育児用調製乳を飲むことにより、牛乳アレルギーを患う乳児もいる。また、母乳栄養の乳児においても、母親が摂取した牛乳・乳製品が原因となり牛乳アレルギーを患うこともある。しかし、乳児にとって母乳や育児用調製乳は唯一の食物である。そのために、牛乳アレルギーを起す危険性のある乳児や既に牛乳アレルギーに陥っている乳児には、アレルギー性のない人工乳が、代替乳として不可欠である。

牛乳アレルギーの乳児の代替乳として、牛乳タンパク質の代わりに大豆タンパク質をタンパク質源とした育児用調製乳や、ヤギ乳やヒツジ乳が用いられることがある。しかし、それらの代替乳を牛乳アレルギーの乳児が飲むことで、アレルギー症状が全く見られなくなるとは限らない。

大豆タンパク質も食物アレルギーの1つである。そのために、牛乳アレルギー乳児の17～47%は大豆タンパク質に対してもアレルギーを発症することが報告されている。

同様に、牛乳の α_1 -カゼインや α_2 -カゼインと、ヤギ乳やヒツジ乳のそれらカゼインの間には、87～98%のアミノ酸の相同性がある。そのために、牛乳アレルギー患者は、ヤギ乳やヒツジ乳を飲んだ時だけでなく、それらを原料にして製造したチーズを食べた時もアレルギー症状を示すと言う報告がある。したがって、ヤギ乳もヒツジ乳も牛乳アレルギーの完全な治療乳にはならないと考えるべきである。

しかし、牛乳アレルギーの乳児に、ヤギ乳やヒツジ乳を与えると、アレルギー症状が軽減することもある。それは、ヤギ乳タンパク質やヒツジ乳タンパク質と相同性のない牛乳タンパク質が偶然にアレルギーの原因であることや、ヤギ乳やヒツジ乳を飲んだ時には、初めて牛乳を原料にした育児用調製乳を飲んだ時と異なり、乳児の消化機能や免疫機能などの生体防御機構が完成していたことによるためと考えられる。

牛乳タンパク質も人乳タンパク質もすべて20種類のアミノ酸から作られている。それら20種類のアミノ酸は、ウシでもヒトでも同一である。したがって、牛乳アレルギー乳児用の治療乳のタンパク質源として、アミノ酸混合物を用いれば、アレルギー症状は生ない。

しかし、アミノ酸には、それぞれ固有の臭いや味がある。そのために、味覚が発達した乳児はアミノ酸混合物を用いて製造したアレルギー治療乳を飲むことを拒む。一般に、アミノ酸の結合数が多くなるほど、アミノ酸の

固有の臭いや味はなくなる。

今から 30 数年前から、タンパク質消化酵素により牛乳カゼインを消化し、その分子量が 1,000 以下になったもの（アミノ酸の平均分子量は 110）をタンパク質源とした牛乳アレルギー治療乳が販売されている。この治療乳中のカゼイン消化物には、アミノ酸固有の風味はあるが、苦みは殆どない。また、この治療乳は、牛乳アレルギーの治療面だけではなく、乳児の栄養面においても良好なものになっている。

アメリカ小児科学会で組織する栄養委員会は、現在市販されている牛乳アレルギー治療乳は 95% の信頼性で、牛乳アレルギー乳児の 90% に治療効果があると言っている。また、アメリカ小児科学会で組織する栄養委員会では、牛乳アレルギー治療乳という言葉は、アレルギー患者が飲用した時に、90% 以上の患者がアレルギー症状を示さなかった人工乳に用いる言葉と定義している。

2) 牛乳アレルギーの予防乳

牛乳アレルギーの治療乳は、牛乳アレルギーを患っている乳児のためのものである。牛乳アレルギーの乳児の体内には、牛乳タンパク質と反応する抗体やリンパ球が存在する。それ故に、治療乳には、それら抗体やリンパ球との反応性、すなわち、抗原性があるとはいけない。

一方、牛乳アレルギーの予防乳は、まだ牛乳アレルギーを患っていない乳児が牛乳アレルギーに陥らないためのものである。そのため、飲用する乳児の体内には、牛乳タンパク質と反応する抗体やリンパ球は無い。したがって、予防乳では、牛乳タンパク質の抗原性があっても問題にはならず、牛乳タンパク質の免疫原性がないことが不可欠である。

牛乳アレルギーの予防乳のタンパク質源も、アレルギー治療乳の場合と同様に、遊離アミノ酸の混合物を用いれば、牛乳アレルギーの予防と言う点では全く問題はない。しかし、

前述したように、アミノ酸の混合物には味覚的に好ましくない臭いや苦みがある。また、タンパク質やペプチドを構成するアミノ酸の量と同じだけのアミノ酸を、すべて遊離アミノ酸で摂取すると、分子数が非常に多く、腸の浸透圧が非常に高くなり、腸に負担がかかる。さらに、一般に、ペプチドは種々の生体調節機能を持っているが、それらの機能を遊離アミノ酸に期待することはできない。これらのことから、牛乳アレルギー予防乳中のタンパク質は、免疫原性を失ったできるだけ大きなペプチドを用いることが重要である。

育児用調製乳のタンパク質源として、牛乳タンパク質を用いることは、同じ乳タンパク質であることから非常に得策である。このことから、牛乳タンパク質のエピトープに共通するアミノ酸を含まない牛乳タンパク質を分泌するウシの作出や、エピトープに関係するアミノ酸のペプチド結合だけを特異的に切断する目的から、牛乳タンパク質のエピトープに関する研究が、1970 年代から、精力的に行われてきた。

しかし、既に述べたように、牛乳タンパク質のエピトープとなっているアミノ酸に共通性はないことはもとより、牛乳タンパク質のエピトープには、前項の D で述べたような特徴がある。これらのことは、当初考えられていた方法での牛乳アレルギーの予防乳の開発は不可能であることを意味している。

牛乳タンパク質の免疫原性を消失させることと、遊離アミノ酸の問題点を改善するという点から考えて、牛乳タンパク質を部分的に消化することにより、免疫原性を失う牛乳タンパク質の一般的な分子量を明らかにすることが重要な課題と筆者は考えた。

そこで文献調査を行った。しかし、牛乳アレルギー乳児の血清 IgE と牛乳タンパク質の各種消化物の反応性から、消化物中のペプチドの分子量が 970 ~ 1,400 になると、IgE との反応性が生じ、分子量が 2,600 以上になると牛乳タンパク質に対する抗体で予め感作させたモ

ルモットにおいて、アレルギーが発症すると言う報告があるのみで、牛乳タンパク質の分子量がいくらになれば、免疫原性を安全に失うかの報告は皆無であった。

そこで、筆者らは、まず、牛乳カゼインのトリプシン消化物から分子量 1,000 以下、2,500 以下、3,500 以下および 5,000 以下のペプチド画分を調製した。次に、それら各ペプチド画分を Freund 完全アジュバント（抗体産生補助剤）とともに、1 週間間隔で 5 回ウサギに筋肉注射した。得られたそれらのウサギの抗血清をモルモットの皮膚に注射し、モルモットの皮膚を牛乳カゼインのトリプシン消化物から調製した各種分子量のペプチドに対する抗体による感作処理を行った。最後に、そのモルモットの静脈から、牛乳カゼインを注入した。その結果、分子量 5,000 以下のペプチドを注射したウサギの抗血清を注射したモルモットだけが、アレルギー症状を示し、それ以外のペプチドに対する抗血清を注射したモルモットには、アレルギー症状は見られなかった。このことは、分子量 5,000 以下のペプチドを注射したウサギの抗血清には、牛乳カゼインに対する抗体が作られているが、分子量 3,500 以下のペプチドを注射したウサギの抗血清にはカゼインに対する抗体は作られていないことを示している。言い換えると、牛乳カゼインは、その分子量が 5,000 の時は免疫原性があるが、分子量が 3,500 以下になると免疫原性は著しく低下し、牛乳カゼインに対する抗体は殆ど作られないということである。本結果に基づき筆者は、牛乳アレルギー予防用の育児用調製乳の開発に際しては、牛乳カゼインを酵素処

理して分子量 3,500 以下にしたものから出来るだけ分子量 3,500 に近いペプチドのみを回収して用いればよいと提案した（*Milchwissenschaft*, 45 (4) :217-220, 1990）。

この分子量 3,500 以下と言うことに着目した某企業の努力により、牛乳タンパク質を分解するためのタンパク質消化酵素が工夫され、ペプチドの分子量が 3,500 以下で風味上も殆ど問題のない消化物が調製された。また、その消化物を原料に用いた牛乳アレルギー予防乳が、その企業により開発され、1994 年から販売されるに至った（高瀬光徳，ミルクサイエンス，59 (3) :295-302, 2010）。分子量 3,500 以下のペプチドを牛乳アレルギー予防乳に用いると言う筆者らの 1990 年の提案から 26 年が経過したが、今でも“分子量 3,500 以下”という言葉は、牛乳アレルギー予防乳中のペプチドの一つの目安になっている。

なお、筆者は、本稿で示したような牛乳タンパク質の抗原性に関する研究、続けて 1990 年頃から 20 年に亘って牛乳タンパク質の免疫調節機能の研究を行ない、それらの研究成果により、2008 年、「牛乳たんぱく質の免疫調節機能の探索と利用技術の開発」という研究課題で日本農学賞を受賞し、2010 年秋、多年、牛乳たんぱく質の免疫科学的研究分野においてよく努め、斯界の発展に寄与したということにより紫綬褒章を受章した。受賞（章）の対象になった研究成果は全て信州大学農学部で得たものであり、ここに記して、大谷研究室を専攻して筆者と共に研究を行ってくれた学生諸氏に深謝する。

以上

乳由来の鉄結合蛋白質 ラクトフェリンの皮膚に対する多面的な機能

高山 喜晴 (TAKAYAMA Yoshiharu) *

* 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 畜産研究部門

Key Words: ラクトフェリン ケラチノサイト 創傷治癒 ヒアルロン酸

要旨

創傷治癒は、止血期・炎症期・増殖期・成熟期の各段階で、表皮を構成するケラチノサイトと、真皮の主要な細胞である線維芽細胞の増殖・遊走・分化が厳密にコントロールされる複雑な生理現象である。これまでの我々の研究により、乳や外分泌液中に含まれる鉄結合タンパク質として知られてきたラクトフェリンが、線維芽細胞やケラチノサイトに対して、遊走やコラーゲンゲルの収縮活性を促進し、細胞外マトリックスの産生を促すなど新たな機能を持つことが明らかになった。さらに、難治性皮膚疾患モデルを用いた動物試験やヒト試験でも、ラクトフェリン投与により創傷治癒が促進される例が報告されつつある。ラクトフェリンは多機能タンパク質であり、抗菌活性・抗炎症活性・脂質代謝改善効果を持つことが知られているが、これらのラクトフェリンの機能は、創傷治癒を促進する上で相乗効果を発揮している可能性があり、創傷治癒促進因子としてのラクトフェリンの利用が期待される。

1. 皮膚の構造と機能

皮膚は真皮・表皮に大別される (図1)。真皮は線維芽細胞と、線維芽細胞から分泌されたI型コラーゲン・弾性繊維 (エラスチン)・グリコサミノグリカン (ヒアルロン酸) を主成分とする細胞外マトリックス (ECM: extra cellular matrix) で構成される。これら真皮のECMは皮膚が機械的な強度や弾性を持つために役立っている¹⁾。

真皮と表皮は基底膜と呼ばれるシート状の構造で仕切られている。基底膜の主な構成成分はIV型コラーゲンとラミニンであり、構成成分の異なる真皮と表皮を結合させる機能を果たす。

表皮は皮膚の最外層に位置し、細菌やアレルギーなどの異物の体内への侵入を防ぐバリア機能や、体表からの水分の喪失を防ぐ水分保持機能を担っている¹⁾。表皮の95%以上は

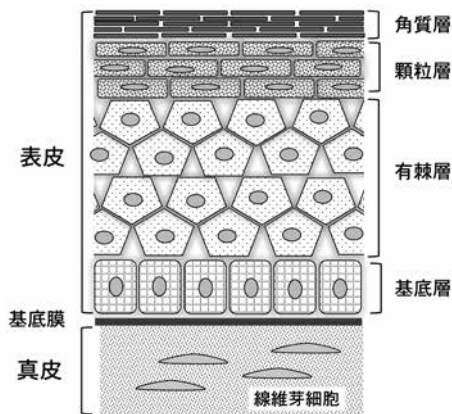


図1 皮膚の構造

皮膚は表皮と真皮からなっており、両者は基底膜と呼ばれるシートで隔てられている。真皮を構成する主要な細胞は線維芽細胞である。表皮はケラチノサイト (角化細胞) の層で構成されている。分裂能を有する基底層のケラチノサイトが分化に伴い、有棘層、顆粒層、角質層に移行し、最後は垢となって表層から脱落する。

ケラチノサイト（角化細胞）で構成されており、構成するケラチノサイトの分化の程度によって、基底層・有棘層・顆粒層・角質層に細分される（図1）。基底層は最下層に位置し、未分化で分裂する能力を有するケラチノサイトで構成されている。基底層のケラチノサイトが細胞分裂して生じた娘細胞は上層に押し上げられ有棘層に移行する。有棘層のケラチノサイトは、棘のような構造（実体はデスモソーム）を介して互いに接する形態を持つ。分化と共に顆粒層に移行したケラチノサイトは、次第に扁平な構造に変化する。顆粒層のケラチノサイトに観察される顆粒の中身は、角質細胞間脂質の一種であるセラミドであり、細胞外に放出されて表皮の水分保持機能を担う。顆粒層のケラチノサイトにはタイトジャンクションと呼ばれる構造が発達し、細胞同士を密着させている。角質層は表皮の最外層であり、角質層に移行したケラチノサイトはアポトーシスにより死滅し、細胞質が失われ、膜構造のみが残る。角質層のケラチノサイトはコーニファイド・エンベロープ（周辺帯）と呼ばれる肥厚した細胞膜を持つ。これは、インボルクリンなどの難溶性のタンパク質が架橋され、ケラチノサイトの細胞膜の周囲に沈着することで形成された構造であり、角質層の構造を安定化させる。最終的に、角質層のケラチノサイトは垢となって表皮から剥離し、角質層の新陳代謝が起こる。ヒトのケラチノサイトの代謝回転はおよそ45日の周期で行われている¹⁾。

2. 創傷治癒

前述のように、皮膚は生体を細菌やアレルギーなどの侵襲から防御するバリアとして重要であり、皮膚が外傷を受けると直ちに創傷治癒が開始される。創傷治癒の過程は、止血期・炎症期・増殖期・成熟期に大別される。止血期には、受傷により破壊された血管からの出血を止めるため、血液凝固反応が起こり、創傷部位にフィブリンクロット（プラズマクロット）と呼ばれるフィブリン繊維の塊が形成される。炎症期の

創傷部位では、炎症性サイトカインが産生され、免疫担当細胞（マクロファージ・単球・好中球）が炎症性サイトカインに誘引されて創傷部位に浸潤する。これらの細胞の貪食作用により細菌が除去され傷口の化膿を防ぐとともに、創傷により壊死した細胞やECMの断片が除去される。増殖期には、マクロファージから放出される細胞増殖因子に誘引された線維芽細胞が創傷部位に遊走し、I型コラーゲンやヒアルロン酸を産生する。その結果、炎症期に形成されたフィブリンクロットが次第に真皮の原型となる肉芽組織に置換される。線維芽細胞により肉芽組織が収縮することで創傷面は縮小し、治癒に要する時間が短縮される（創収縮）。さらに、創傷部の周囲のケラチノサイトが肉芽組織の上に遊走し、増殖することで肉芽組織がケラチノサイトで被覆され、表皮が再生される。このように、線維芽細胞とケラチノサイトの増殖と遊走は創傷治癒の重要なプロセスである。成熟期には、肉芽組織のコラーゲン繊維の再構成が行われ、増殖期に過剰に産生されたコラーゲン繊維やプロテオグリカンが分解されると共に、残存したコラーゲン繊維はより太く安定となり、受傷前の真皮の構造と機能がほぼ再構築される²⁾。

3. ラクトフェリンとは

ラクトフェリンは、哺乳動物の乳・外分泌液（涙・汗など）・好中球の分泌顆粒中に含まれる鉄結合タンパク質である³⁾。分子量は約8万であり、NローブおよびCローブと呼ばれる相同性の高い鉄結合領域が、ポリペプチドで連結された構造をもつ。各ローブに1個（すなわち1分子に2個）の鉄イオンが結合する。鉄結合型のラクトフェリンをホロラクトフェリン、鉄解離型のラクトフェリンをアボラクトフェリンと呼ぶ。ホロラクトフェリンの粉末あるいは水溶液は赤みを帯びているが、これは結合している鉄イオンの色である。ラクトフェリンの立体構造は、血中の鉄輸送タンパク質であるトランスフェリンや卵白に含まれるオボトランスフェ

リン（別名：コンアルブミン）と類似している。（ただし、ラクトフェリンの鉄イオンに対する親和性は、トランスフェリンより 200 倍以上も高い。³⁾）

最も古くから知られたラクトフェリンの機能は、細菌・ウイルスなどに対する生体防御である。トランスフェリンと同様、ラクトフェリンは細菌の増殖に必要な鉄を奪うことで細菌の増殖を抑制する（静菌作用）。さらに、ラクトフェリンはグラム陰性菌の細胞膜を構成するリポポリ多糖（LPS）と結合することで、膜構造を弱体化させて細菌を死滅させる作用がある（抗菌作用）。LPS はエンドトキシンでもあり、死滅した細菌から放出された LPS は、免疫細胞（マクロファージ等）に作用してさらなる炎症反応を誘導する。炎症自体は創傷治癒に不可欠の過程であるが、過剰な炎症反応は組織に対して破壊的であり、創傷や疾病の治癒を阻害する。ラクトフェリンは好中球の分泌顆粒にも多く含まれ、炎症反応によって血中に放出される。ラクトフェリンは LPS を中和し、過剰な炎症反応を抑制する機能を持つ。

また、ラクトフェリンは抗ウイルス活性を持つこともよく知られている。ウイルスあるいは標的細胞の表面に発現しているウイルス受容体と直接的に作用することで、ウイルスの標的細胞への接着を阻害する。また、メカニズムは不明であるが、細胞に感染したウイルスの複製を阻害する機能も報告されている。

ラクトフェリンは乳の中でも、分娩直後の乳（初乳）中に多く含まれており、免疫グロブリン・ラクトパーオキシターゼなどの生体防御因子などと共に、授乳により母体から新生児に移行し、免疫系の未熟な新生児の感染防御に寄与していると考えられる³⁾。

4. ラクトフェリンの創傷治癒促進作用

ラクトフェリンは従来から多機能タンパク質として知られてきたが、皮膚組織に対するラクトフェリンの機能が報告されだしたのは、2000 年代になってからである。健常な動物の場合、

創傷の治癒は比較的速やかに行われるため、創傷治癒促進物質の効果を評価するのは比較的困難である。このため、糖尿病モデルマウスに代表される難治性皮膚疾患モデルマウスが、創傷治癒促進物質の研究によく用いられてきた。糖尿病患者では、血行不良による組織の壊死・細菌感染・過剰な炎症反応などにより、皮膚潰瘍の発生や創傷治癒の遅延が高い頻度で認められる^{4,5)}。肥満モデルマウスであるレプチン受容体ホモ変異マウスは、コントロール（レプチン受容体ヘテロ変異マウス）と比較して創傷治癒が遅延するが、レプチン変異マウスへのヒト型組み換えラクトフェリンの局所投与により、創傷治癒速度が回復する⁶⁾。また、ストレプトゾトシンを静脈内投与することで作製した糖尿病モデルマウスの背部皮膚に人工的に創傷を作製した場合、ラクトフェリンの塗布により創傷部位の縮小が促進される⁷⁾。また、ブタの火傷モデルでも、ヒト型組み換えラクトフェリンが、受傷後の再上皮化を促進することが報告されている⁸⁾。さらに、坐骨神経切除による褥瘡モデルマウスにおいて、ラクトフェリンの事前投与が、褥瘡様潰瘍の発症を遅延させると共に創傷面積を縮小させることが報告されている⁹⁾。

ヒト試験においても、足部に糖尿病性潰瘍を持つ被験者に組み換えヒトラクトフェリン（talactoferrin）を塗布することで、創傷治癒がプラセボ群と比較して有意に促進される知見がある¹⁰⁾。これらの動物試験およびヒト試験の結果は、難治性皮膚疾患の治療にラクトフェリンが有用であることを示唆している。

4-1. 皮膚免疫に対する作用

前述のとおり、ラクトフェリンは白血球の一種である好中球にも含まれ、細菌の感染や炎症に反応して血中に放出されることから、免疫系の細胞応答をコントロールする因子でもあると考えられる。ヒトの創傷部位の蛋白質発現パターンをプロテオームの手法で網羅的に解析した研究によると、慢性炎症の状態にある創傷と正常に回復しつつある創傷を比較した場合、最

も発現量の比率に差があった蛋白質はラクトフェリンであり、慢性炎症を起こしている組織ではラクトフェリン量が単位蛋白量あたり10倍以上高かったと報告されている¹¹⁾。

前述のマウスに対するヒト型組み換えラクトフェリンの投与試験で、ラクトフェリン投与により創傷部位でIL-6・MIP-2（ヒトではIL-8）・腫瘍壊死因子（TNF） α など炎症性サイトカインの産生上昇が認められた⁶⁾。IL-6のノックアウトマウスでは、再上皮化が遅れ創傷治癒が遅延する。この研究結果は、適度な炎症反応は創傷治癒のプロセスに必要なことを示唆している。つまり、好中球の分泌顆粒から放出されたラクトフェリンが炎症メディエーターとして機能していることが示唆される。

逆に、ラクトフェリンが炎症を抑制する因子として機能していることを示す報告もある。皮膚にはランゲルハンス細胞と呼ばれる皮膚特異的な樹状細胞（抗原提示細胞）が存在し、外部から侵入する異物に対するセンサーとしての役割を担っている。組み換えマウス型ラクトフェリンは、アレルゲン刺激によるランゲルハンス細胞の遊走を抑制することが報告されており、

ラクトフェリンが過剰な炎症反応を抑制する一例と考えられる¹³⁾。

4-2. 線維芽細胞に対する作用

創傷治癒における創収縮のプロセスは、浮遊コラーゲンをういた線維芽細胞の培養系で再現可能である^{14, 15)}。浮遊コラーゲン培養とは、I型コラーゲン溶液に線維芽細胞を懸濁し、コラーゲンを重合させてゲル化した後、物理的にゲルを培養皿から剥離させた状態で行う三次元培養系である（図2A）。浮遊コラーゲン培養では、培養開始後の時間が経過すると共に、ゲルが次第に収縮する。ゲル収縮の程度はゲルに包埋した線維芽細胞とコラーゲン分子との相互作用や、線維芽細胞の運動・遊走活性を反映している。線維芽細胞において、コラーゲンとの接着刺激は、表面の受容体（インテグリン）を介して細胞骨格系に伝達され、細胞の形態形成や運動・遊走に影響を与える。このことは、線維芽細胞によるコラーゲンゲル収縮が、インテグリン中和抗体やアクチン重合阻害剤（サイトカラシンD）で阻害される実験結果により裏付けられる¹⁴⁾。また、トランスフォー

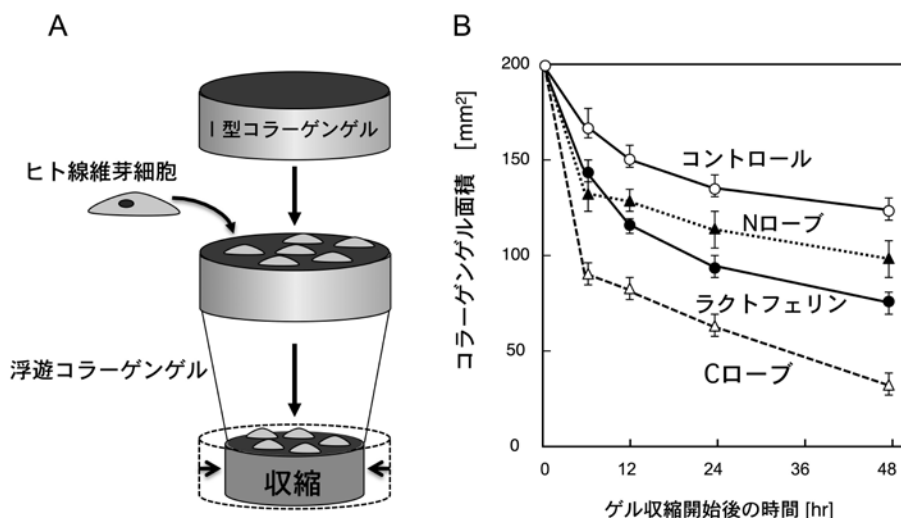


図2 ラクトフェリンのコラーゲンゲル収縮促進効果

(A) 浮遊コラーゲンゲルに線維芽細胞を播種し、ゲルを培養皿から剥離するとコラーゲンゲルが収縮する。(B) 培養液にラクトフェリン（最終濃度 1 μ M）を添加すると、コラーゲンゲル収縮が促進される。ラクトフェリンCローブ断片のゲル収縮促進活性は、ラクトフェリン全長もしくはNローブ断片よりも顕著である。（参考文献17より改変）

ミング増殖因子 (TGF- β)・血小板由来細胞増殖因子 (PDGF)・線維芽細胞増殖因子 (FGF) に代表される創傷治癒を促進する細胞増殖因子は、線維芽細胞によるコラーゲングル収縮を促進する^{14, 15)}。

ヒト線維芽細胞の浮遊コラーゲングルモデルにウシ由来ラクトフェリンを添加すると、浮遊コラーゲングルの収縮が促進される (図 2B)¹⁶⁾。アボラクトフェリンとホロラクトフェリンの活性はほぼ同一であるが、ラクトフェリン C ロープ断片の活性は、ラクトフェリン全長や N ロープ断片よりも高い (図 2B)^{16, 17)}。線維芽細胞のコラーゲングル収縮活性は、ミオシン軽鎖のリン酸化によって制御されることが知られている。ラクトフェリン刺激によるミオシン軽鎖のリン酸化は、ミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) 阻害剤 (ML-7) や Rho キナーゼ (ROCK) 阻害剤 (Y-27632) により阻害される¹⁶⁾。この結果から、ラクトフェリンのコラーゲングル収縮促進効果は、ミオシン軽鎖のリン酸化を介していることが示唆される。また、線維芽細胞の遊走を評価するスクラッチアッセイや、トランスウェルアッセイにおいても、線維芽細胞の遊走がラクトフェリンによって促進されることが報告されている^{16, 18)}。組み換えヒト型ラクトフェリンによる線維芽細胞の遊走促進効果は、Y-27632・PD98059 (ERK1/2 阻害剤)・PP1 (Src ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤) によって阻害される¹⁸⁾。この結果は、コラーゲングル収縮促進と細胞遊走促進は、共通のシグナル伝達経路の活性化を介して行われることを示唆するものである。

これまでに、種々のタンパク質がラクトフェリン受容体として報告されているが、線維芽細胞におけるラクトフェリン受容体としては LRP-1 (Low-density lipoprotein (LDL) receptor-related protein-1: 低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質) が有力視されている。LRP-1 の発現抑制により、ラクトフェリンによる線維芽細胞の ERK1/2 とミオシン軽鎖のリン酸化、コラーゲングルの収縮が阻害される¹⁹⁾。LRP-1

を欠損した線維芽細胞では、ラクトフェリンの増殖促進効果が減弱する²⁰⁾。

4-3. 細胞外マトリックス産生促進作用

前述のように、I 型コラーゲンは真皮の主要な ECM である。ヒト線維芽細胞の培養液にウシ由来ラクトフェリンを加えると、I 型コラーゲン α 鎖をコードする COL1A1 遺伝子の発現と I 型コラーゲンの産生量が増大する²¹⁾。また、同じく線維芽細胞においてトロポエラスチン (エラスチンの単量体) をコードする遺伝子の発現が、ラクトフェリン刺激により亢進することが報告されている²²⁾。

ヒアルロン酸は β -D- アセチルグルコサミンと β -D- グルクロン酸が交互に重合した高分子で、I 型コラーゲンと同じく真皮の ECM の主要な成分である。ヒアルロン酸は、ヒアルロン酸合成酵素 (HAS) により合成されるが、ラクトフェリンは正常ヒト線維芽細胞のヒアルロン酸合成酵素 2 (HAS2) の発現を促し、ヒアルロン酸合成を促進する^{21, 22)}。HAS2 により合成されるヒアルロン酸は比較的高分子であり、線維芽細胞のコラーゲン産生を促進する活性や、創傷治癒を促進する活性があることが知られている。これは、ラクトフェリンが線維芽細胞の I 型コラーゲン産生や創傷治癒を促進するという結果と整合性があり、ラクトフェリンの皮膚機能改善効果の一部は、ヒアルロン酸の産生亢進を介している可能性がある。

4-4. ケラチノサイトに対する機能

ケラチノサイトの遊走・増殖・分化は創傷治癒の再上皮化に重要である。スクラッチアッセイによりケラチノサイトの遊走を評価した研究によると、組み換えヒト型ラクトフェリンはヒト正常ケラチノサイト (NHEK) の遊走や増殖を促進する^{7, 8)}。また、ラクトフェリンはケラチノサイトの分化を促進する。NHEK やヒト由来ケラチノサイト細胞株 (HaCaT) を、ウシ由来ラクトフェリン存在下で高カルシウム培養液により分化誘導すると、ケラチノサイトの分化

マーカーであるインボルクリンやフィラグリンの発現が増大する²³⁾。細胞層のバリア機能の指標としてTER（経上皮電気抵抗値）が用いられるが、HaCaT細胞の分化の過程で観察されるTER値の上昇は、ラクトフェリン添加でさらに促進される²³⁾。これにより、ラクトフェリンがケラチノサイトの分化を促進することで、皮膚バリア機能を亢進させる機能を持つことが示唆された。皮膚バリア機能の低下はアトピー性皮膚炎など炎症性皮膚疾患の原因になることが知られており、ラクトフェリン投与による皮膚機能改善が期待される。

マトリックス・メタロプロテアーゼ（MMP）は、ECMや基底膜を分解するプロテアーゼであり、細胞の増殖や遊走の制御に関与していることが知られている。ラクトフェリンは、ケラチノサイトのMMP-9の発現を亢進させる報告がある⁷⁾。MMP-9（ゼラチナーゼB）はⅣ型コラーゲンやゼラチンを基質とするMMPであり、創傷治癒に伴う組織の再構成やリモデリングへの関与が示唆される。

ラクトフェリンがケラチノサイトの遊走や増殖を促すメカニズムは部分的に解明されている。ラクトフェリンのケラチノサイトに対する遊走促進効果は、PD98059・Y-27632・PP1によって阻害されたことから、線維芽細胞と同様、ERK1/2・ROCK・Srcファミリーチロシキナーゼの関与が示唆される⁸⁾。さらに、LRP-1の発現抑制により、ラクトフェリンの遊走促進効果が阻害されることから、LRP-1は、ケラチノサイトにおいてもラクトフェリン受容体として機能していると考えられる⁸⁾。一方、我々はケモカイン受容体の一種であるCXCR4が、ケラチノサイトにおいてラクトフェリン刺激によるPI-3K/Akt経路を活性化する受容体であることを明らかにした²⁴⁾。

ラクトフェリンは角膜上皮細胞についても創傷治癒促進作用を示す。単層培養した角膜上皮細胞をアルカリにより損傷させる創傷モデルにおいて、ラクトフェリンには、PDGFおよびIL-6依存的に損傷の治癒を促進する効果があ

ることが報告されている²⁵⁾。なお、ラクトフェリンのCローブ断片は、ラクトフェリン全長もしくはNローブ断片よりも顕著な創傷治癒促進効果がある²⁶⁾。Cローブ断片の効果がNローブ断片より顕著な点は、ラクトフェリンのコラーゲン収縮促進活性と同一の傾向であり、メカニズムを解明する上で興味深い知見である¹⁷⁾。

5. ラクトフェリンの紫外線照射に対する作用

皮膚の老化は加齢による生理的な老化と、紫外線に繰り返し暴露されることによる光老化がある²⁷⁾。皮膚への紫外線照射は短期的にはケラチノサイトによる炎症性サイトカインの産生により引き起こされる炎症反応（サンバーン）やメラニン色素の沈着（サンターン）を引き起こす²⁷⁾。長期的・継続的な紫外線の暴露は、真皮のECMの分解によるシワを発生させるほか、広範囲にシミを発生させる²⁷⁾。これは、メラノサイトで合成されたメラニンを含む顆粒が近隣のケラチノサイトに転送され、広範囲かつ不均一に沈着するためである。また、表皮ケラチノサイトが異常増殖する結果、表皮が肥厚する。（なお、これらの現象は下部組織への紫外線の透過を防ぐ防御反応である。）

ヘアレスマウスに少量の紫外線B波（UVB）を反復照射すると、皮膚の水分量が減少し、経皮水分蒸散量が増大する。これは紫外線照射により皮膚のバリア機能が損なわれて、皮膚の水分保持能力が低下したためである。UVB照射開始と同時にラクトフェリンを経口投与すると、皮膚の水分量の減少と経皮水分蒸散量の増大が抑制される²⁸⁾。さらにUVBによる炎症性サイトカイン（IL-1 β ）の産生や表皮の肥厚も抑制される²⁸⁾。これらの実験結果から、ラクトフェリンは何らかのメカニズムでUVB照射による皮膚の炎症を抑制し、光老化を抑制したと考えられる。なお、ラット角膜上皮細胞においても、紫外線照射に先立ってラクトフェリンを投与すると、紫外線照射による細胞傷害が軽

減される報告がある²⁹⁾。

ラクトフェリンの美白効果としては、メラノサイトにおけるメラニン産生の抑制、さらにメラノサイト分化・メラニン色素産生のマスター転写因子である MITF とその制御を受ける遺伝子群の発現抑制が報告されており、今後の研究の進展が期待される³⁰⁾。

6. 難治性皮膚疾患に対するラクトフェリンの多面的な作用

ラクトフェリンは多機能蛋白質であり、線維芽細胞やケラチノサイトに対する直接的な作用以外にも皮膚機能改善に寄与している可能性がある。その一例が、糖尿病に合併する皮膚疾患である。糖尿病性皮膚潰瘍の特徴は、細菌感染や継続的な炎症による回復の遅延である。ラクトフェリンは抗菌活性や抗炎症活性を持つ。また、糖尿病性皮膚疾患では、バイオフィルムの形成がしばしば観察される。バイオフィルムは細菌が分泌する粘着性の多糖であり、一旦バイオフィルムが形成されると抗生物質や抗菌剤

に強い耐性を示し、慢性疾患となり完治が困難になる。ラクトフェリンをハイドロゲルに含有させる形で投与することで、バイオフィルム形成を阻害するという試験結果が報告されている³¹⁾。このような、ラクトフェリンの「本来の」機能である抗菌活性を応用した皮膚機能改善効果は、局所投与による効果が期待でき今後の発展が待ち望まれる。

先に述べたように、糖尿病は皮膚疾患のリスク因子であるが、近年になりラクトフェリンの抗肥満効果・脂質代謝改善効果が明らかになっている。具体的には、動物レベルで血液中の中性脂肪と遊離脂肪酸がラクトフェリン投与により減少する報告や、肝臓中の中性脂肪とコレステロールが減少する知見がある³²⁾。ヒト試験においても、ラクトフェリン投与の腹部内臓脂肪低減効果が報告されている³²⁾。これらの知見は、ラクトフェリンが多面的に難治性皮膚疾患を治療するツールとして有望であることを示唆するものである。

参考文献

1. 清水 宏：皮膚の構造と機能，あたらしい皮膚科学 第二版，東京，中山書店，1-36, 2011.
2. 田村 誠：FGF-2 の創傷治癒促進薬としての研究開発，蛋白質核酸酵素，**45**(6): 1145-1151, 2000.
3. 島崎 敬一：ミルクのラクトフェリン，乳業技術，**51**, 1-21, 2001.
4. 人見 重美：糖尿病と感染症，最新医学，**57**(6): 1213-1219, 2002.
5. 小林 哲郎：糖尿病における足病変，最新医学，**57**(6): 1213-1219, 2002.
6. Engelmayer J, Blezinger P, Varadhachary A : Talactoferrin stimulates wound healing with modulation of inflammation, *J. Surg. Res.* **149**(2): 278-286, 2008.
7. 輪千浩史：糖尿病誘発マウスにおけるラクトフェリンの創傷治癒促進効果，ラクトフェリン 2009：ラクトフェリン研究の新たな展開と臨床へのメッセージ，第3回ラクトフェリンフォーラム実行委員会編，東京，日本医学館，46-54, 2009.
8. Tang L, Wu JJ, Ma Q, *et al.*: Human lactoferrin stimulates skin keratinocyte function and wound re-epithelialization. *Br. J. Dermatol.* **163**(1): 38-47, 2010.
9. 吉田智，水野晃治，清水祐一，他：坐骨神経切除モデルマウスにおける腸溶性ラクトフェリンの褥瘡発症予防効果，ラクトフェリン 2011：ラクトフェリン研究の新たな発展を期して，日本ラクトフェリン学会第5回学術集会実行委員会編，東京，日本医学館，138-141, 2011.
10. Lyons TE, Miller MS, Serena T, *et al.*: Talactoferrin alfa, a recombinant human lactoferrin promotes healing of diabetic neuropathic ulcers: a phase 1/2 clinical study, *Am. J. Surg.* **193**(1): 49-54, 2007.
11. Eming SA, Koch M, Krieger A, *et al.*: Differential proteomic analysis distinguishes tissue repair biomarker signatures in wound exudates obtained from normal healing and chronic wounds, *J. Proteome Res.* **9**(9): 4758-4766, 2010.

12. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, *et al.*: Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice, *FASEB J.* **14**(15): 2525-2531, 2000.
13. Cumberbatch M, Dearman RJ, Uribe-Luna S, *et al.*: Regulation of epidermal Langerhans cell migration by lactoferrin, *Immunology.* **100**(1): 21-28, 2000.
14. 坏信子：コラーゲンゲル収縮活性を指標とした薬剤評価法，機能性化粧品素材開発のための実験法：in vitro/細胞/組織培養，芋川玄爾監修，東京，シーエムシー出版，76-81, 2007.
15. 高山 喜晴：細胞の運動性評価法，食品機能性評価マニュアル集 第一集（改定2版），食品機能性評価センター・運営検討委員会編，つくば，日本食品科学工学会，131-136, 2009.
16. Takayama Y, Mizumachi K: Effects of lactoferrin on collagen gel contractile activity and myosin light chain phosphorylation in human fibroblasts, *FEBS Lett.* **508**(1): 111-116, 2001.
17. Takayama Y, Mizumachi K, Takezawa T: The bovine lactoferrin region responsible for promoting the collagen gel contractile activity of human fibroblasts, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **299**(5): 813-817, 2002.
18. Tang L, Cui T, Wu JJ, *et al.*: A rice-derived recombinant human lactoferrin stimulates fibroblast proliferation, migration, and sustains cell survival, *Wound Repair Regen.* **18**(1): 123-131, 2010.
19. Takayama Y, Takahashi H, Mizumachi K, *et al.*: Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) is required for lactoferrin-enhanced collagen gel contractile activity of human fibroblasts, *J. Biol. Chem.* **278**(24): 22112-22118, 2003.
20. Grey A, Banovic T, Zhu Q, *et al.*: The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 is a mitogenic receptor for lactoferrin in osteoblastic cells, *Mol. Endocrinol.* **18**(9): 2268-2278, 2004.
21. Saito S, Takayama Y, Mizumachi K, *et al.*: Lactoferrin promotes hyaluronan synthesis in human dermal fibroblasts, *Biotechnol. Lett.* **33**(1): 33-39, 2011.
22. 石井 七瀬，竜 瑞之，平田 善彦，他：皮膚へのラクトフェリンの作用に及ぼすソホロピッドの影響，ラクトフェリン 2013：ラクトフェリン研究の更なる跳躍を目指して，日本ラクトフェリン学会第5回学術集会実行委員会編，東京，日本医学館，7-11, 2013.
23. Uchida R, Aoki R, Aoki-Yoshida A, *et al.*: Promoting effect of lactoferrin on barrier function and epithelial differentiation of human keratinocytes, *Biochem. Cell Biol.*, in press.
24. Takayama Y, Aoki R, Uchida R, *et al.*: Role of CXC chemokine receptor type 4 as a lactoferrin receptor, *Biochem. Cell Biol.*, in press.
25. Pattamatta U, Willcox M, Stapleton F, *et al.*: Bovine lactoferrin stimulates human corneal epithelial alkali wound healing *in vitro*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **50**(4): 1636-1643, 2009.
26. Ashby B, Garrett Q, Willcox M: Bovine lactoferrin structures promoting corneal epithelial wound healing *in vitro*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**(5): 2719-2726, 2011.
27. 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 福実ほか編，東京，南山堂，31-39, 2009.
28. Murata M, Satoh T, Wakabayashi H, *et al.*: Oral administration of bovine lactoferrin attenuates ultraviolet B-induced skin photodamage in hairless mice, *J. Dairy Sci.* **97**(2): 651-658, 2014.
29. Fujihara T, Nagano T, Endo K, *et al.*: Lactoferrin protects against UV-B irradiation-induced corneal epithelial damage in rats. *Cornea.* **19**(2): 207-211, 2000.
30. 石井 七瀬，薮之内真子，竜 瑞之，他：ラクトフェリンによるメラニン生成の抑制，ラクトフェリン 2015：ラクトフェリン機能の解明から利用にむけたグランドデザインの構築，日本ラクトフェリン学会6回学術集会実行委員会編，東京，日本医学館，47-52, 2015.
31. Ammons MC, Ward LS, James GA: Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin/xylitol wound hydrogel used in combination with silver wound dressings, *Int. Wound J.* **8**(3): 268-273, 2011.
32. 小野 知二，村越 倫明：ラクトフェリンによる脂質代謝の制御，化学と生物，**49**(1): 15-21, 2011.

Correspondence to: 高山 喜晴

〒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 畜産研究部門

E-mail: takay@affrc.go.jp

リン脂質に含まれるドコサヘキサエン酸 (DHA) は保健機能性が高い

渡部 保夫 (WATANABE Yasuo) *

* 愛媛大学大学院農学研究科

Key Words : リン脂質 DHA EPA ω -3 脂肪酸 保健機能 クリルオイル

はじめに

ドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸 (EPA) などの高度不飽和脂肪酸 (多価不飽和脂肪酸ともいう) は、多くの二重結合を含み、その立体構造がシス型であるため、分子内で折れ曲がりを多数持っている。そのため、これらの不飽和脂肪酸は、二重結合を持たない飽和脂肪酸に比べて融点が低く、細胞膜の流動性 (柔らかさ) を高める役割を果たしている。特に、寒冷地の極低温環境では、この脂肪酸に起因する細胞膜の流動性の確保が生命維持に役立っている。加えて、消費者庁の「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告によれば、これらの脂肪酸は、「心血管疾患リスク低減」、「血中中性脂肪低下作用」、「血圧改善作用」、「関節リウマチ症状緩和」、「うつ症状の緩和と発生率低下」などの機能性を持つ、と評価されている。本稿では、生化学を専門とする立場から、脳における DHA の機能性に注目して、最近解明された DHA の輸送機構からその重要性を解説したい。

1. 必須脂肪酸

ヒトの体では合成できず、食餌から取り込む必要のある脂肪酸は、「必須脂肪酸」と呼ばれ、生化学の教科書では、リノール酸と α -リノレン酸であるとされており¹⁾、看護学など

の教科書ではアラキドン酸が加えられるようである²⁾。アラキドン酸や EPA から、哺乳類のホルモン様分子であるエイコサノイド群 (プロスタグランジンなど) が合成される。広義の必須脂肪酸としては、DHA や EPA も含まれるようである。

典型的な不飽和脂肪酸の合成経路を図 1 に、また、それらの構造を図 2 に示した。脂肪酸は、炭素数 18 のステアリン酸 (C18:0) まで合成された後、 $\Delta 9$ 不飽和化酵素によって脂肪酸の炭素鎖の $\Delta 9$ 位 (カルボン酸の炭素から数えて 9 番目と 10 番目の炭素の間) に二重結合が導入され、オレイン酸 (C18:1; $\Delta 9$) に変換される。それに続く不飽和化に関係する不飽和化酵素 ($\Delta 12$ 位および $\Delta 15$ 位) の反応が、哺乳類では働かないため、リノール酸 (C18:2; $\Delta 9,12$) および α -リノレン酸 (C18:3; $\Delta 9,12,15$) が合成できず、必須栄養成分となる¹⁾。一方、 γ -リノレン酸 (C18:3; $\Delta 6,9,12$) は、リノール酸があればヒトでも合成できるため、必須成分ではない。

図 1 および図 2 に示したアラキドン酸 (C20:4; $\Delta 5,8,11,14$) や EPA (C20:5; $\Delta 5,8,11,14,17$)、DHA (C22:6; $\Delta 4,7,10,13,16,19$) は、同様にそれらの前駆体脂肪酸があれば、合成可能であるとされているが、それらの合成に関係する酵素が弱いためであろうか、アラキドン酸は必須脂肪酸に加えられている。DHA や EPA も同様であ

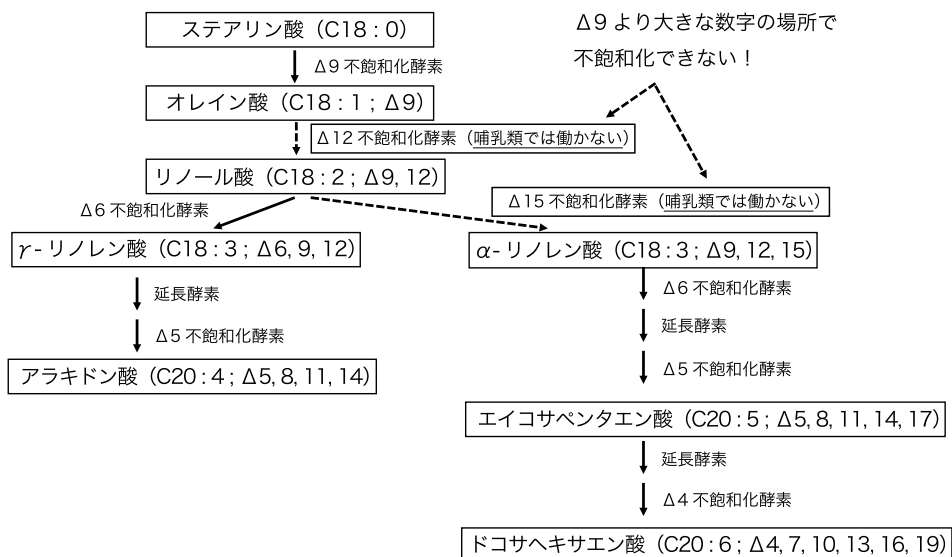


図1 高度不飽和脂肪酸の合成経路

(点線矢印は哺乳類で欠落している反応を示し、C a : b ; Δ c : a は炭素数、b は二重結合数、c は二重結合の位置を示している)

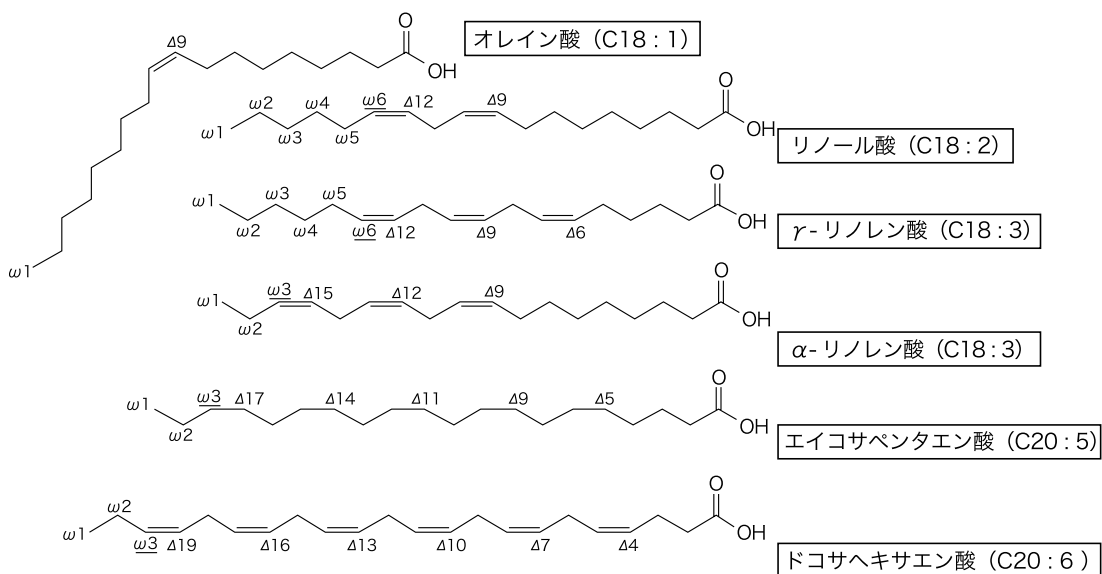


図2 不飽和脂肪酸の構造

(C a : b : a は炭素数、b は二重結合数を示している。オレイン酸以外の脂肪酸の構造は、紙面の都合上、直線的に表示している。以下の図3、図4も同様である)

り、必要とされる量が不足しているとも推察され、条件によっては必須脂肪酸扱いにすべきなのかもしれない。脳での機能を考える場合、DHAは、脳に非常に多く含まれているが、少なくともヒトの脳では合成できないとされている^{3,4)}。後述するが、そのため、脳の構造が発

達途中の若年期では、必須栄養素と扱われるのであろう。

2. ω-3 脂肪酸と魚油

DHAやEPAは、ω-3脂肪酸と呼ばれ、脂肪酸分子の端(カルボン酸の反対側)から3番目

の炭素原子に二重結合があるので、そのように呼ばれる(図2)。n-3脂肪酸と呼ばれる場合もある。図1に示した不飽和脂肪酸の合成経路に示したように、 ω -3脂肪酸は、リノール酸の $\Delta 15$ 位に二重結合が導入されて形成された α -リノレン酸から、鎖延長反応やさらなる不飽和化反応により合成される。なお、 ω -6脂肪酸(n-6脂肪酸)は、リノール酸の $\Delta 6$ 位に二重結合が導入された γ -リノレン酸から合成され(図1)、アラキドン酸などが含まれる。

生化学の教科書には「 ω -3脂肪酸は食品のサプリメントとして人気があり、そうした食品には魚の油が添加されている。そのためダイエットメニューに魚や魚の油を入れるとよいと勧める人が多い。 α -リノレン酸は必須脂肪酸だから、ダイエットメニューであっても ω -3脂肪酸が必要に含まれるべきである」とあり¹⁾、「 ω -3脂肪酸がサプリメントとして市場を牽引しているのは別の理由からである。いちばん大きな効能は心臓血管疾患の予防効果である。 ω -3脂肪酸を過剰摂取したら、心臓発作、特に2度目の心臓発作のリスクが少し下がったという科学的根拠が出されている」と記載されている¹⁾。なお、「魚油」にDHAやEPAが多いのは、海洋の微生物が生産したものを食物連鎖として取り

込み蓄積したためといわれている。

3. DHA や EPA の保健機能性

DHAやEPAなどの高度不飽和脂肪酸(PUAF)が、脳の正常な成長と脳の認知機能にとって重要であることは、よく知られるようになってきた。前述した通り、これらの脂肪酸が青魚の油脂(魚油)に多く含まれることから、その摂取が推奨されている。別に、DHAやEPAのサプリメントも販売されている。例えば、DHC社は、原料として外洋のマグロやイワシから精製した魚油を用いており、その主成分はトリアシルグリセロール(TG)型のPUAFであると推察される⁵⁾。繰り返しになるが、「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告では、DHAやEPAは、「心血管疾患リスク低減」、「血中中性脂肪低下作用」、「血圧改善作用」、「関節リウマチ症状緩和」、「うつ症状の緩和と発生率低下」などの機能性を持つと評価されており、その効能の作用機序についてもまとめられている⁶⁾。

4. リン脂質結合型

リン脂質(PL)に結合したPUAF(DHA)の方が、保健機能が高いとする報告も散見されるようになってきた。そのような折、Nature

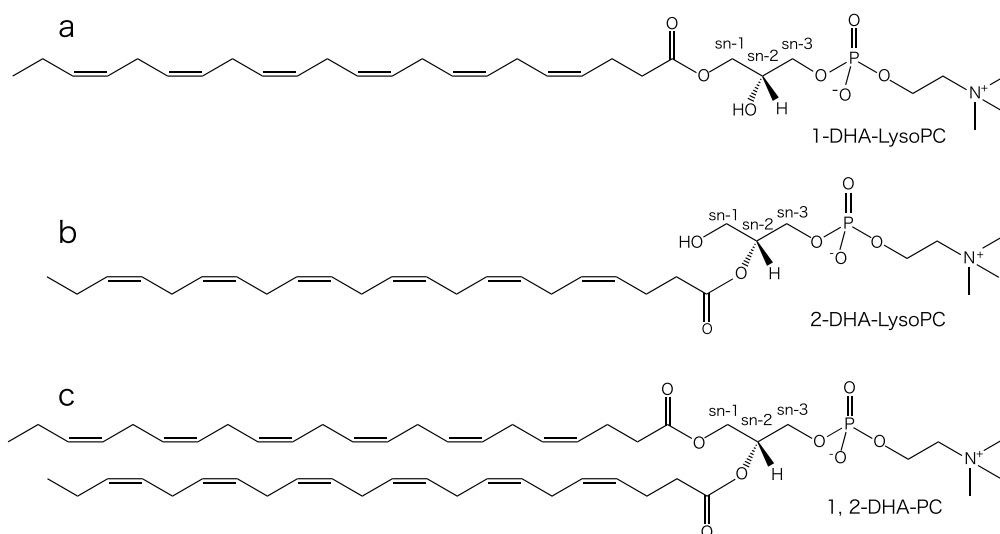


図3 ドコサヘキサエン酸(DHA)を含むリン脂質の構造
(1-DHA-LysoPC: 1位にDHAを含むリゾホスファチジルコリンなど)

誌に興味深い研究成果が発表された³⁾。それによると、「DHAは脳のリン脂質中に豊富に存在する脂肪酸であるが、脳では合成されないで、血液脳関門を越えて取り込まなければならない。脳関門の微小血管で発現されている Mfsd2a という輸送因子が、脳への DHA 取り込みの主要な輸送体であることが明らかにされた。Mfsd2a は、非エステル型脂肪酸ではなく、リゾホスファチジルコリンの形で、さらにナトリウム依存的に DHA を輸送することが例証された。また、ノックアウトマウスの研究から、Mfsd2a が DHA の取り込みに必要であると結論された」。なお、このリゾホスファチジルコリンは sn-1 位に DHA を持つリゾリン脂質(図 3a)を用いて行われていることを強調しておく。

加えて、この Nature の報告では、マウスを用いて実験しているが、ヒトの Mfsd2a 輸送因子についても、マウスにおいて、同様の機能を有することも明らかにしており、ヒトにおいてもほぼ同様の現象がおこっていると推察される。

別に、大久保は、生物工学誌で、DHA 結合型リン脂質(PC)の研究開発について総説しており、その中で、「DHA 結合型 PC は一般の魚油に含有される TG 型と比較して優れた機能性を有していることが、いくつかの実験で実証されている」と述べている⁷⁾。そこで引用されている Thies らの論文は⁸⁾、脳では、「sn-2 位に DHA を含むリゾリン脂質(図 3b)が、エステル化されていない DHA よりも、優先的に取り込まれた」ことを報告し、「血液脳関門からの脂質輸送系も考慮すべきである」と述べている。

以上、脳への DHA の輸送において、リン脂質型であることが必須であろうが、筆者の知る限り、リン脂質の sn-1 位と sn-2 位のどちらに DHA が結合した方が、より機能性が高いのかの、結論は出ていないように思う。今後の研究に期待したい。

5. クリルオイル

「リン脂質」と「DHA」でウェブ検索すると、「クリルオイル」という、機能性を強調された成分

がヒットした。興味ある方は、日本水産株式会社のホームページをご覧ください⁹⁾、クリルオイルは DHA や EPA の多くをリン脂質として含有しているとされている。このメーカーでは、「南極オキアミ」からクリルオイルを製造しており、機能性についても解説されているので、ご覧ください。

6. リン脂質の合成と脂肪酸の入れ替え(リモデリング)

私たちの体の中で、リン脂質がどのように合成されているのか、参考のために簡単にご紹介すると、次のとおりである¹⁾。解糖系のジヒドロキシアセトンリン酸が還元されて生じる「グリセロール-3-リン酸」を出発物質として、リン脂質は合成される。脂肪酸(アシル)供与体はアシル CoA(補酵素 A)であるが、まず、グリセロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼにより、グリセロール-3-リン酸の sn-1 位に飽和脂肪酸が結合(エステル化)され、「1-アシル-グリセロール-3-リン酸(リゾホスファチジン酸)」が生じる。続いて、1-アシルグリセロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼによって、主に不飽和脂肪酸が sn-2 位にエステル化されて「ホスファチジン酸」が形成される。このリン脂質は脱リン酸化され、「1,2-ジアシルグリセロール」が生じ、これにもう一つアシル基が結合されると、トリアシルグリセロール(脂肪)が作られる。ジアシルグリセロールに「コリン」や、「エタノールアミン」、「セリン」、「イノシトール」などの極性を持つ化合物がリン酸と一緒に結合することで、それぞれ、「ホスファチジルコリン」、「ホスファチジルエタノールアミン」、「ホスファチジルセリン」、「ホスファチジルイノシトール」などのリン脂質が合成される¹⁾。なお、これらの反応は、細胞内では「小胞体」といわれる器官で行われる¹⁾。

さらに、「リン脂質は合成されたのち、その脂肪酸組成が若干変化する。このリモデリングのほとんどは、ある種のホスホリパーゼやアシルトランスフェラーゼによって行われる。おそ

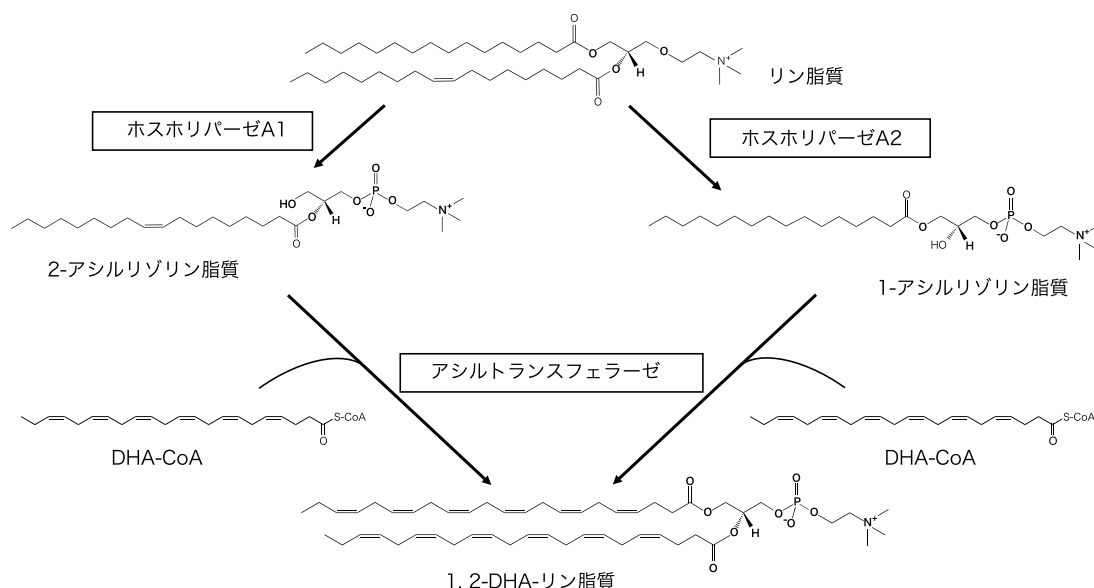


図4 リン脂質の脂肪酸のリモデリング機構
(DHA：ドコサヘキサエン酸，CoA：補酵素A)

らくこの機構により、細胞が生体膜の流動性を調整できると考えられる」とあり¹⁾、また別には「細胞膜では、アシルトランスフェラーゼ活性がリゾリン脂質のアシル化を触媒する」とある¹⁰⁾。参考にさせていただいた河野らの総説¹¹⁾では、「脂肪酸（アシル）鎖のリモデリング経路によると、グリセロリン脂質の共通の前駆体はホスファチジン酸であり、生合成されたリン脂質は基本的にはホスファチジン酸と同じ脂肪酸組成を持っていると予想される。リモデリング経路とは、生合成されたリン脂質の脂肪酸鎖を各リン脂質に選択的な脱アシル化・再アシル化反応により入れ替える機構であり、これによりそれぞれのリン脂質に適した特徴的な脂肪酸分子種が形成されると考えられている」とある。このリゾリン脂質のアシル化を触媒するアシルトランスフェラーゼの性質も、最近明らかになっているようである¹¹⁾。まとめると、図4に示したように、リン脂質の脂肪酸は、ホスホリパーゼA1あるいはホスホリパーゼA2の作用で、2つ脂肪酸のうち一つが除かれ、リゾ体（図4ではリゾホスファチジルコリン）が生じる。不飽和脂肪酸か、飽和脂肪酸か、さ

らに、より高度な不飽和脂肪酸かは、状況に応じた調節機構(?)に基づき、いろいろなアシルトランスフェラーゼ(?)が作用して、目的の脂肪酸組成をもつリン脂質に修正されるようである。

7. 栄養素としてDHAを含んだリン脂質^{13,14)}

リン脂質の脂肪酸は、生体内で、上述したような機構によって入れ替えられ、DHAが結合したリン脂質は、脳へ輸送されると推察できるが、これらの「リモデリング」機構は大変複雑であり、エネルギー的に不利な反応であるので、栄養素として、高度不飽和脂肪酸を含むリン脂質を摂取する方が、効率的であると予想できる。このような理由で、「高度不飽和脂肪酸（例えば、DHAなど）を含むリン脂質を保健機能性栄養成分として摂取することが推奨されるのである」と考えれば納得がゆく。筆者らは、リン脂質のリモデリングを生体外（試験管内）で行って、保健機能性の高いリン脂質を合成すべく研究を行っている。詳細は省略するが、酵素を用いた方法で、安全な化学物質から目的のリン

ン脂質を製造するため、検討を続けている。機会があれば、成果をご紹介したい。

最後に、高度不飽和脂肪酸は、酸化を受けやすく、酸化されると、毒性の高いフィリーラジカルが生じることが心配である。そのため、ビタミンEなど脂溶性抗酸化物質が共存する必要があるが、トリアシルグリセロール（油脂）タイプと、リン脂質タイプとでは、酸化のされやすさが違うようで、リン脂質に結合した高度不飽和脂肪酸の方が酸化に対して抵抗性であるといわれており¹²⁾、この点でも好都合である。

ともあれ、「心血管疾患リスク低減」、「血中中性脂肪低下作用」、「血压改善作用」、「関節リウマチ症状緩和」、「うつ症状の緩和と発生率低下」などの保健機能をもつDHAやEPAは、リン脂質に結合したタイプの方が、有利な点が多く、特に、脳での保健機能を期待するのであれば、リン脂質に結合したDHAが輸送されるので、リン脂質結合型の方が、効果が高い。別に、油脂に比べて、リン脂質はその存在量が少ないため、極地方の生物資源の保全の点でも、安全な合成技術の開発も必要であることを強調したい。

参考文献

1. 鈴木絃一，笠井誠一，宗川吉汪（監訳）：ホートン生化学（第5版），東京化学同人，2013.
2. 三輪一智，中恵一（著）：生化学—人体の構造と機能 [2]— 医学書院，2016.
3. LN. Nguyen, D. Ma, G. Shui, P Wong, A. Cazenava-Gassiot, X. Zhang, MR. Wenk, ELK. Goh, DL. Silver: *Nature*, **509**, 503-506, 2014.
4. PM. Kidd : *Alternative Medicine Review*, **12**(3): 207-227, 2007.
5. <http://www.dhc.co.jp/goods/goodsdetail.jsp?gCode=32202>
6. 消費者庁：「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告．平成24年4月．
7. 大久保剛：生物工学，**91**, 264-266, 2013.
8. F. Thies C. Pillon, P. Moliere, M. Lagarde, J. Lecerf : *Am. J. Physiol.*, **267**(5Pt2): R1273-R1279, 1994.
9. <http://www.nissui.co.jp/academy/market/25/> <http://www.nissui.co.jp/academy/oil/index.html>
10. 福岡伸一（監訳）：マッキー生化学（第4版）化学同人，2010.
11. 河野望，井上貴雄，新井洋由：生化学，**83**(6): 462-474, 2011.
12. JH. Song, Y. Inoue, T. Miyazawa: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**(12): 2085-2088, 1997.
13. 細川雅史，高橋是太郎：オレオサイエンス，**2**(1): 19-25, 2002.
14. 井上良計，金田輝之：オレオサイエンス，**2**(2): 5-12, 2002.

Correspondence to: 渡部 保夫

〒790-8566 愛媛県松山市樽味3丁目5番7号
愛媛大学大学院農学研究科生命機能学専攻
E-mail: watanabe.yasuo.mg@ehime-u.ac.jp

高齢化社会および一億総括役社会へ向けて Super aging Society and Minister in Charge of Promoting Dynamic Engagement of All Citizens

伊藤 英晃 (ITO HIDEAKI) ^{1,2}

¹ 秋田大学大学院理工学研究科生命科学専攻, ² 秋田大学発酵食品開発研究所

¹Department of Life Science, Graduate School and Faculty of Engineering Science, Akita University

²Institute of Fermented Food, Akita University

Key Words: 高齢化社会 一億総括役社会 発酵食品 免疫能賦活化

1. 高齢化社会の現状

平成 28 年版高齢社会白書 (内閣府) ¹⁾ によると, 高齢化率, 即ち 65 才以上の人口が全人口の何 % を占めるかという指標において, 我が国は 2015 年に 26.7% となり, これは世界のどの国も達成していない超高齢社会 (高齢化率 21% ~) 時代に突入した (表 1)。さらに我

が国は, 平均寿命が世界でトップクラスの平均寿命の長い国である。2014 年時点では, 女性 86.83 才で世界一, 男性は 80.50 才となっている。日常生活に制限のない期間 (健康寿命) は, 平成 25 (2013) 年時点で男性が 71.19 年, 女性が 74.21 年となっており, それぞれ 13 (2001) 年と比べて延びている。しかし,

13 (2001) 年から 25 (2013) 年までの健康寿命の伸び (男性 1.79 年, 女性 1.56 年) は, 同期間における平均寿命の伸び (男性 2.14 年, 女性 1.68 年) と比べて小さい (図 1)。これは, 健康寿命が延びているが, 平均寿命に比べて延びが小さいことを意味する。

先進諸国の高齢化率を比較してみると, 日本は平成 17 (2005) 年には最も高い水準となり, 日本の高齢化は世界に例をみない速度で進行している。アジア諸国についてみると, 今後, 急速に高齢化が進捗とが予想されている。地域別には高齢化率の今後の推移をみると, これまで高齢化が進行してきた先進地域はもと

表 1 高齢化の現状

単位: 万人 (人口), % (構成比) 平成 27 年 10 月 1 日

		総数	男	女
人口 (万人)	総人口	12,711	6,183 (性比) 94.7	6,528
	高齢者人口 (65 歳以上)	3,392	1,466 (性比) 76.1	1,926
	65 ~ 74 歳人口	1,752	832 (性比) 90.4	920
	75 歳以上人口	1,641	635 (性比) 63.1	1,006
	生産年齢人口 (15 ~ 64 歳)	7,708	3891 (性比) 101.9	3,817
	年少人口 (0 ~ 14 歳)	1,611	825 (性比) 105.0	786
構成比	総人口	100	100	100
	高齢者人口 (高齢化率)	26.7	23.7	29.5
	65 ~ 74 歳人口	13.8	13.5	14.1
	75 歳以上人口	12.9	10.3	15.4
	生産年齢人口	60.6	62.9	58.5
	年少人口	12.7	13.3	12

資料: 総務省「人口推計 (平成 27 年国勢調査人口速報集計による人口を基準とした平成 27 年 10 月 1 日現在確定値)」

(注)「性比」は, 女性人口 100 人に対する男性人口

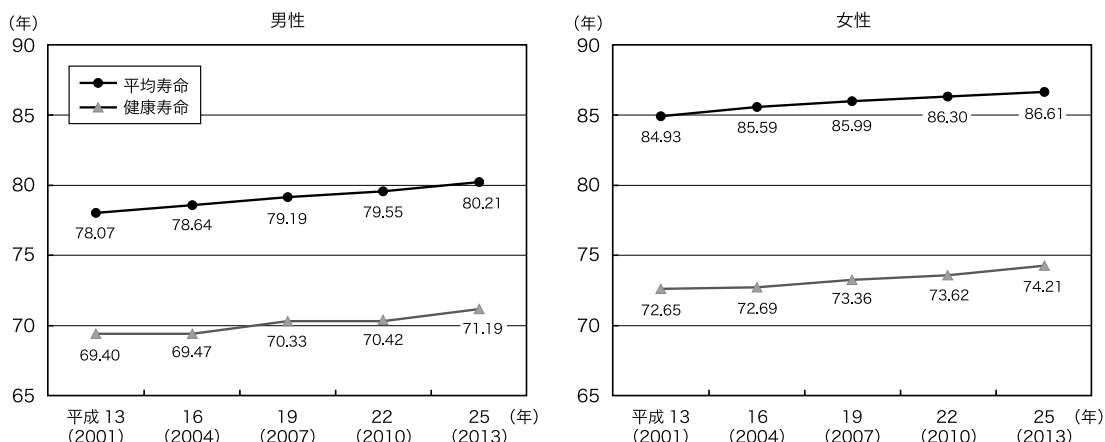


図 1 健康寿命と平均寿命の推移

資料：平均寿命：平成 13・16・13・25 年は、厚生労働省「簡易生命表」、平成 22 年は「完全生命表」
健康寿命：平成 13・16・13・22 年は、厚生労働科学研究費補助金「健康寿命における将来予測と生活習慣病対策の費用効果に関する研究」平成 25 年は厚生労働省「国民生活基礎調査」を基に算出

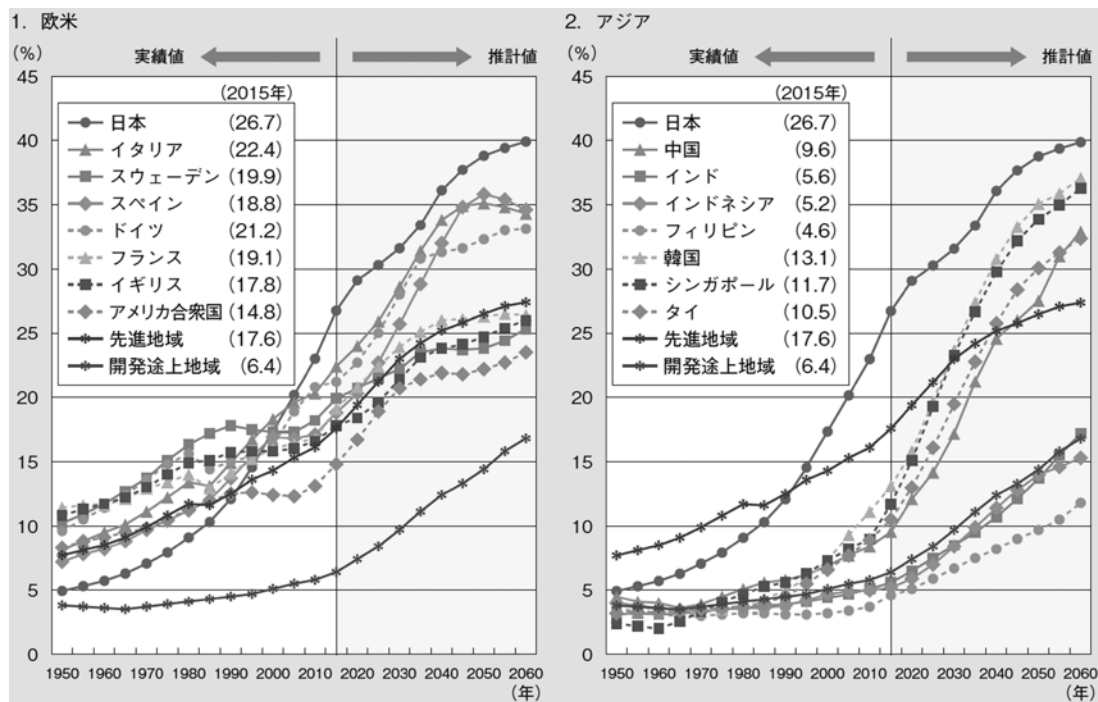


図 2 世界の高齢比率の推移

資料：UN, World Population Prospects : The 2015 Revision

ただし日本は、2010 年までは総務省「国勢調査」、2015 年は「人口推計（平成 27 年国勢調査人口速報集計による人口を基準とした平成 27

年 10 月 1 日現在確定値）」及び、2020 年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口（平成 24 年 1 月推計）」の出生中位・

死亡中位仮定による推計結果による。

（注）先進地域とは、北部アメリカ、日本、ヨーロッパ、オーストラリア及びニュージーランドからなる地域をいう。

開発途上地域とは、アフリカ、アジア（日本を除く）、中南米、メラネシア、ミクロネシア及びポリネシアからなる地域をいう。

より、開発途上地域においても、高齢化が急速に進展すると見込まれている（図2）。我が国は世界で最も高い高齢化率である。アジア諸国についてみると、今後、急速に高齢化が進み、特に韓国においては日本を上回るスピードで高齢化が進行し、平成17年（2005）に9.3%であったものが72（2060）年には37.1%にまで達すると見込まれている。地域別に高齢化率の今後の推移をみると、これまで高齢化が進行してきた先進地域はもとより、開発途上地域においても高齢化が急速に進展すると見込まれている（図2）。

国内においては、65歳以上の老年人口割合は、秋田県が32.6%であり、実に3人に1人が高齢者である。一方、沖縄県が最も低く、19.0%となっている¹⁾。未だに未体験の高齢化社会に対応するために、産官学の対応が求められている。例えば、農林水産研究基本計画2)においては、「安全で信頼される食料を安定供給し、国民の健康長寿に貢献する」ことが謳われている。健康長寿社会を支える栄養・機能性に優れた農林水産物・食品を供給するための技術開発が求められており、さらに、「農林水産物の単収・品質向上を促進し、「強み」をさらに引き伸ばす」の項目には、世界に誇れる強みのある農林水産物の開発が求められている。

2. ニッポン一億総活躍社会

2015年10月に発足した第3次安倍晋三改造内閣の目玉プランであり、2016年6月2日に、あらゆる場で誰もが活躍できる、全員参加型の社会を目指すため「ニッポン一億総活躍プラン」が閣議決定された³⁾。ニッポン一億総活躍プランの概要は、(1)成長と分配の好循環メカニズムの提示、(2)働き方改革、(3)子育ての環境整備、(4)介護の環境整備、(5)すべての子供が希望する教育を受けられる環境の整備、(6)「希望出生率1.8」に向けたその他取組、(7)「介護離職ゼロ」に向けたその他取組、(8)「戦後最大の名目GDP600兆円」に向けた

取組から成る。このうち、(7)「介護離職ゼロ」に向けたその他取組の中に、健康寿命の延伸が含まれている。

3. 加齢に伴う免疫機能低下

私達の身体は、加齢に伴い種々の感染症やがん等の疾患に罹患する確率が高くなる。細菌やウイルスを撃退し、私たちの身体を守ってくれる免疫細胞の機能は、加齢とともに低下する（図3）。その原因のひとつは、免疫細胞のT細胞の生産が行われる胸腺や、リンパ球を多く含んだ脾臓が加齢とともに萎縮するからである。T細胞は、感染などで外から病原菌が入って来た時に、それに反応して増え、病原菌を攻撃したり、B細胞が抗体をつくるのを助けたりという働きをしている。このT細胞を生産している胸腺は加齢とともに萎縮し、60歳代には最大時の40%にまで減少することが報告されている。

また、がん細胞を攻撃することで知られるNK細胞（ナチュラルキラー細胞）の活性化も15歳前後をピークに加齢と共に減少し、貪食細胞と言われるマクロファージも減少する。この様に、加齢とともに免疫細胞全体が減少し、免疫機能が低下するため、高齢になるに従い、さまざまな病気に罹患しやすくなる。

さらに、種々の細菌やウイルスなどが、抗生物質に対して耐性ができる多剤耐性菌の出現により、免疫力の低下した高齢者がさらに

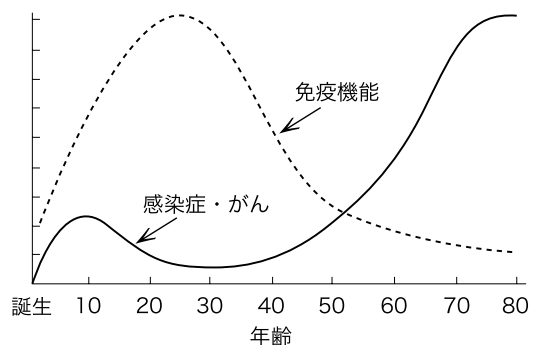


図3 加齢に伴う免疫機能低下
「からだと免疫のしくみ」日本実業出版、一部改変

感染症に罹患しやすくなっている。高齢者の死因の第3位は肺炎である。

最近、日本では毎年3万人が結核を発症しているが、そのうちの6割が60歳以上である。さらに、50代、60代となると生活習慣病も増加し、免疫機能の低下に伴い、種々の感染症に罹患しやすくなったり、がんの発生を抑えきれなくなるという問題が生じる。このような免疫力低下に加え、免疫バランスが崩壊してしまうと、自分の身体を抗原と見なして攻撃してしまう自己免疫疾患（アレルギー性疾患）を発症する危険性も増加する。超高齢化社会に生活する私たちが、病気を予防し健康な生活をおくって行くためには、必要以上に免疫力を落とさないようにすること、そしてできる限り免疫力を強化しておくことが大切である。

また、私たちの鼻や口、腸などは粘膜に覆われており、この粘膜には外敵が体内に侵入するのを防ぐため、様々な防御機構が存在する。その中で、局所免疫として強い抗菌作用を示すペプチドのディフェンシンがある⁴⁾。ディフェンシンは外敵の侵入をディフェンス（防御）する働きをもつ抗菌ペプチドで、病原体と結びつくことで不活化しその動きを封じ込める。ディフェンシンの発現や産生が多ければ、病原菌の侵入を未然に防ぐことが出来ると考えられている。通常の抗生物質の多くとは異なり、抗菌性ペプチドは免疫調節薬として機能することで免疫力を高めることができるものと考えられている。実際に、エイズ感染者で長期にわたり発症しない人を調べてみると、 α -ディフェンシンを作ることによってエイズウィルスの活動を抑えているという結果が得られ、 α -ディフェンシンがエイズウィルスの増殖を抑制することも実験で確認された⁵⁾。

4. 農林水産・食品分野における技術開発の必要性

高齢化社会において、健康を維持した長寿社会の構築は必要不可欠である。消費者の免

疫に対する関心は高く、乳酸菌市場はかつて無い活況を呈している。乳酸菌製品を代表するヨーグルトを筆頭に、サプリメントなど関連商品市場が伸びているほか、殺菌乳酸菌も普及しており、加工食品や一般食品への配合が急速に進んでいる。健康寿命延伸が叫ばれる中、セルフディフェンス素材として乳酸菌を選択するという基調はますます拡大していくと推測されている。

従来の乳酸菌の基盤は、「乳酸菌は生きていなければならない」というものであった。「プロバイオティクス（生きた菌として腸内フローラのバランスを改善して体調調節を行う）」という言葉が示すように、腸内フローラのバランスに有効な生菌は健康のため食生活の中に取り入れなければならない。しかし近年、「バイोजェニックス（「生物により生成された」という語源から、タンパク質や酵素反応などで生成される二次代謝物（無機化合物は除外した有機化合物であることがその条件）」という新しい概念が広く浸透してきている⁶⁾。それは生体に直接作用し、免疫機能促進、抗変異原作用、抗酸化作用といった種々の生理活性作用する機能性食品を示し、乳酸菌の死菌や発酵に含まれるラクトリペプチドやフラボノイド、アンシトシアン、カテキンなどが含まれる。「プロバイオティクス」は腸内細菌のバランスを整え改善することによって種々の働きをするのに対し、「バイोजェニックス」はそうした働きもするが、主は直接生体に働いて機能を果たすことである。

確かに生きた乳酸菌が良いと信じられているが、生菌の場合、免疫機能を通り抜けて肝臓に腫瘍をつくってしまう、心内膜炎を起こしてしまう、という報告が多数ある。特に生菌の場合は、その様な危険性も考慮しなければならない。生きた乳酸菌であっても死んだ乳酸菌であっても、その菌体成分が発酵乳であろうが、発酵液であろうが、分泌物と同じように働いており、それらは腸内菌類の改善免疫刺激、様々な有害物質の吸着、不活化、

生体調節など非常に多岐にわたることに関係していると推測される。Nishibayashi 等は、ヒトの免疫刺激における乳酸菌の核酸、なかでも「一本鎖 RNA」が主要な成分であること、さらに乳酸菌の一本鎖 RNA が認識される受容体に関する知見を報告した⁷⁾。ヒト免疫細胞の TOLL 様受容体 8 を刺激することで免疫システムを活性化していることが示唆される。

総合科学技術会議「科学技術基本計画」⁸⁾においては、超高齢化・人口減少社会、インフラの老朽化等に対応する持続可能な社会の実現に向けて、研究開発等の関連施策を重点的に推進すべき課題として以下に掲げるようなものが挙げられるとして、世界最先端の医療技術の実現による健康長寿社会の形成、効果的・効率的なインフラの長寿命化への対策などが提案されている。健康長寿社会を支える食生活や食事の正しい情報を提供するとともに、栄養・機能性に富んだ農林水産物および食品を供給するため、健康寿命の延伸に資する農林水産物・食品の機能性や食品の 3 つの機能（栄養、美味しさ、機能性）に関する科学的知見の集積に、医学や栄養学等の関係者と連携して取り組み、老化の抑制や生活習慣病の予防、腸内環境の改善による免疫能向上等に効果のある様々な機能性成分を引き出した新たな機能性食品・農林水産物等を開発する必要がある。即ち、免疫能や局所免疫機能を活性化する食品・サプリメントの開発が必要である。

5. 発酵食品

食物等を常温で放置すると、やがて腐敗する。これは、微生物によって食物などが分解されるためである。一方、微生物を人間の有用になるようにコントロールして食物等を分解させることを「発酵」と呼ぶ。発酵食品は、ヨーグルトや麴など、洋の東西を問わず、古来より健康食品として広く知られている。

発酵食品は身体の免疫力を高めると言われており、我々の健康維持のためには欠かせな

いものとなっている^{9, 10)}。発酵食品の一般的な健康効果は、腸内環境を整えることにより、栄養価の高い分子の消化吸収がよくなり、便秘予防、血中コレステロール値の低下、免疫力が高まるなどの効果がある。我々の腸内には数百種類 600 兆個もの細菌が生息しており、大きく 3 つに分類される。善玉菌（悪玉菌の侵入や増殖を防いだり、腸の運動を促進したり、ヒトの体に有用な働きをする菌）、悪玉菌（腸内の肉等の高タンパク質や高脂質を腐らせたり有毒物質を作る菌）、および日和見菌（善玉とも悪玉ともいえず、体調が崩れたとき悪玉菌として働く菌）である。腸内細菌が生息できる場所には限界があり、空きスペースが無い状態にある。この様な生育環境の中で、善玉菌と悪玉菌は種類ごとに密集し、まるで植物が種類ごとに集団を作って群れている花畑の様子ともたとえられ、「腸内フローラ」（腸内細菌叢）と呼ばれている。悪玉菌が増えると善玉菌が減り、善玉菌が増えると悪玉菌が減るという構図ができあがり、善玉菌、悪玉菌、日和見菌のバランスが大切である。腸内フローラはヒトそれぞれ違い、健康ならば、ある程度一定割合で悪玉菌より善玉菌優勢で保たれており、これを菌叢バランスと呼ぶ。善玉菌には、ビフィズス菌、乳酸桿菌、フェーカリス菌、アシドフィルス菌等がある。人体の約 70% の免疫細胞が腸管に集まっており、腸管免疫と呼ばれる腸の免疫系によって、人体は病原菌やウイルスから守られている。この様に、腸は栄養を吸収する器官であり、かつ免疫の中心となる器官でもある。ビフィズス菌や乳酸桿菌は、免疫細胞を活性化するため、善玉菌を摂取すると免疫力がアップすると考えられている。

主な発酵菌としては、上述した乳酸菌以外に、ビフィズス菌の増殖を促進する酢酸菌、悪玉菌の繁殖を抑制する納豆菌、蒸した穀物などに繁殖し、味噌、醤油、米須などの日本の発酵食品の多くに使用されている麴菌、糖をエタノールと炭酸ガスに分解し、悪玉菌の

装飾を抑制する酵母菌等がある。

秋田県には、日本酒、味噌・醤油、納豆等の発酵食品関連産業が多い。発酵食品の中でも納豆は、古来より日本の代表的な発酵食品の一つであり、また、食卓にとってなじみの深い食品の一つであることから、納豆に着目した。因みに納豆の起源は諸説あるが、秋田県横手市のJR奥羽本線“後三年”駅付近の金沢公園の中には、「納豆発祥の地」の碑が建っており、後三年の役（1083年～1087年）に納豆が作られ、後に広まったとされている¹¹⁾。

納豆には人体に不可欠な必須アミノ酸群をバランスよく含んでおり、ビタミンB₂・E・K等のビタミン群、カリウム・亜鉛・カルシウム・鉄などのミネラル成分、食物繊維などの栄養素も豊富である。納豆の効用は、栄養的な面だけでなく納豆菌自体の優れた作用に負うところが大きい。すなわち、納豆菌は胃酸にも耐えて腸にたどりつき、ビフィズス菌や乳酸菌の増殖を促進して整腸作用を発揮し、便通を改善する。また、ウェルシュ菌や大腸菌等がつくる腐敗産物の生成を減少させ、有害物質を吸着して排泄を促すため、肝臓の負担を軽くし、肌や各組織にも良い影響を与えるものと考えられている。私達は、納豆からこれまでに報告が無かった抗がん、抗菌、抗ウイルス作用を持つ抗菌ペプチドを単離し、特許を得た¹²⁾。

最近私達は、秋田今野商店¹⁵⁾との共同研究により、秋田県の味噌・醤油、納豆などの発酵食品中に、現存する乳酸菌よりも免疫能を賦活化する未知の乳酸菌が数種類存在することを発見した。秋田県産発酵食品に含まれる乳酸菌を

探索し単離し、それらの中から、NK細胞を活性化し、インターフェロン γ (IFN- γ) を誘導するのに必要なサイトカインであるインターロイキン12 (IL-12) を強く誘導する乳酸菌を同定し、特許申請準備中である。すなわち、Caco-2細胞（ヒト結腸がん由来上皮細胞株）と乳酸菌（死菌）を共培養し、IL-12遺伝子発現の変化を解析した。乳酸菌添加24時間後の細胞からTotal RNAを抽出し、RT-PCR法により逆転写したDNAを鋳型にIL-12 p35プライマーを用いてPCRを行い、IL-12の発現量を比較し、従来報告されていなかったIL-12高発現誘導乳酸菌を複数同定した。また、IL-12以外に、 β -ディフェンシン誘導能も確認している。

6. 健康寿命延伸に向けて

健康寿命延伸のためには、医療や運動・スポーツ分野等の関係者とも連携して、これら研究成果を活用した様々な食サービスの提供に資する技術の開発を推進することが必要となる。食育活動の推進とも相まって、質の高い食生活や、高齢になっても身体を健全に保ち、生き生きとした生活を送ることができ、社会活動にも積極的に参加し、一億総括役社会に対応するためにも、毎日の食により免疫機能を賦活化し、健康寿命延伸を図ることが理想である。

日本が経験する超高齢化社会に対応した食品、高齢者介護用品、医薬品等は、近い将来必ず訪れる世界の他の国の高齢者社会にも対応可能であり、ノウハウや特許等、日本が果たすべき役割が大きいものと考えられる。

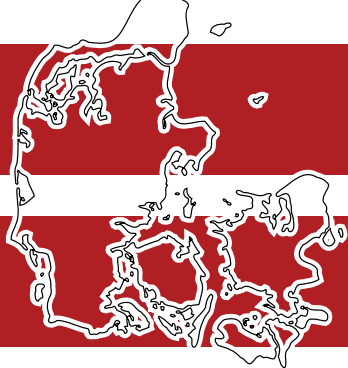
参考文献

1. 内閣府 平成 28 年版高齢社会白書
2. 農林水産技術会議 農林水産研究基本計画
3. 内閣府 ニッポン一億総活躍プラン
4. 川田元滋, 黒田秧, 田中宥司: 抗菌蛋白質ディフェンシンの多様な機能特性、化学と生物, **43**, 229-234, 2005.
5. Zhang, L., Yu, W., He, T., Yu, J., Caffrey, R. E., Dalmasso, E. A., Fu, S., Pham, T., Mei, J., Ho, J. J., Zhang, W., Lopez, P., Ho, D. D.: Contribution of human α -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science*, **298**, 995-1000, 2002.
6. 菅 辰彦: 乳酸菌は生菌である必要があるのか 機能性食品普及協会
7. Nishibayashi R, Inoue R, Harada Y, Watanabe T, Makioka Y, Ushida K.: RNA of *Enterococcus faecalis* Strain EC-12 Is a Major Component Inducing Interleukin-12 Production from Human Monocytic Cells. *PlosOne* 2015 **10**(6):e0129806. doi: 10.1371/journal.pone.0129806. eCollection 2015.
8. 内閣府 総合科学技術会議
9. 辻 啓介: 紅麹の血圧調節作用 日本醸造協会誌 **89**, 207-211, 1994.
10. 遠藤 明仁: Dicks Leon M.T.: *Lactobacillus* 属乳酸菌の分類と非典型的な特徴 日本乳酸菌学会誌 **19**, 152-159, 2008.
11. 秋田県雄物川町教育委員会編『雄物川町郷土史資料』
12. 伊藤英晃: 発酵食品由来抗がん・抗ウイルスおよび抗菌剤 *New Food Industry*, **58**(8), 17-25, 2016.
13. 株式会社 秋田今野商店 <http://www.akita-konno.co.jp/index.html>

Correspondence to: Hideaki Itoh. Department of Life Science, Graduate School and Faculty of Engineering Science, Akita University
1-1 Tegata-Gakuen Town, Akita 010-8502 Japan
Tel & Fax: +81-18-889-3041 E-mail: itohh@gipc.akita-u.ac.jp

連絡先: 〒 010-8502 秋田市手形学園町 1-1
秋田大学大学院 理工学研究科 生命科学専攻
秋田大学 理工学部 生命科学科
Tel & Fax: +81-18-889-3041
E-mail: itohh@gipc.akita-u.ac.jp

2 〒 010-8502 秋田市手形学園町 1-1
2 秋田大学発酵食品開発研究所
Tel & Fax: +81-18-889-3041
E-mail: itohh@gipc.akita-u.ac.jp



デンマークのマジパン

今回はデンマークのマジパンにまつわる食文化について紹介したいと思います。日本でもマジパンといえばお菓子の食材だとすぐにわかる人もいると思いますが、一般的にはあまり馴染みがない食材といえるでしょう。マジパンは、アーモンドを細かくしたもの（粉状）と、砂糖、水を混ぜて作る粘土のような状態の食材です。

英語では「marzipan（マーシパン）」と綴り、デンマーク語では「マーシパン（marcipan）」となります。ヨーロッパではお菓子の材料として親しまれていますが、日本では、カラフルなマジパンで人や動物の形を作り、ケーキのデコレーションに使われていることがよくあります。

デンマークでは、マジパンはとても身近で、さまざまな場面に登場します。マジパンはそのまま食べることはほとんどなく、お菓子やパンの材料として使われますが、マジパンは、スーパーでパックされたものを買うこともできるし、家で手作りすることもできます。家で作る場合は、アーモンドをたくさん用意し、砂糖と水を煮たものにアーモンドの粉を混ぜ、冷蔵庫で冷やし粘土状します。では、マジパンはどのような形になってデンマークのお菓子文化に登場するのでしょうか。代表的なものの一つとして、マジパンチョコレートがあります。日本のデパートなどに売っているようなチョコレートの詰め合わせをデンマークで買くと、その中に必ずと言っていいほど、マジパンが入っていることがあります。チョコレートかな、と思って食べると、周りはチョコレートでも中はアーモンドの風味たっぷりのマジパンで、やや違和感を感じる日本人の方も多いようです。

チョコレート以外では、マジパンはケーキやタルトにもよく使われます。例えば、イチゴタルトのように見えるタルトを買くと、タルトの生地の中にはマジパンがたっぷり敷き詰められています。日本ではマジパンのかわりにタルト生地の中にはカスタードクリームなどを入れることが多いため、それに比べると、マジパンのタルトはずっしり重く、タルトの食べ応えもかなり重めです。

また、12月のクリスマスの時期には、クリスマスのお菓子がたくさん登場しますが、家庭でもクリスマスのクッキーを手作りしたり、マジパンを使ったチョコレート菓子を手作りしたりします。



マジパンチョコレート



マーシパン (marcipan)

例えば、マジパンとヌガー（通常はヘーゼルナッツの粉と、ココア，砂糖を粘土状にしたもの）を組み合わせ形を作り，それをチョコレートでコーティングしたものがあります。それをたくさん作り，クリスマス時期に食べて楽しめます。

そして，マジパンを使った最も代表的なデンマークの代表のお菓子といえば，新年に食べる KRANSEKAGE（カンセケーと発音）ではないでしょうか。KRANSE は，リング（円）の形状を意味し，ケーはケーキという意味で，KRANSEKAGE はリング状にしたケーキの生地を何重にも重ねてタワー型にしたものを意味します。ケーキの生地はマジパンと卵の白身，砂糖を混ぜたものをオーブンで焼いたもので，名前の由来になったタワー型のものから，角の形をしたもの，握り寿司のような形をしたものまで，様々な形があります。ケーキの表面には，粉砂糖をお水で溶いたアイシングシュガーを飾り，お祝い事の際には，もちろんデンマークの旗をケーキの上にちりばめます。KRANSEKAGE は新年パーティーには必ずと言っていいほど登場するデザートですが，新年以外にも，結婚式や，成人式，または，銀婚式などの祝い事の席によく出てくる代表的なお菓子です。

このようにマジパンは，デンマークのお菓子文化に欠かせない食材の一つです。デンマークの有名なお菓子メーカー，Anthon Berg や Summerbird は，マジパンを使ったチョコレートで有名で，デパートやスーパー，ショッピングセンターでよく見かけます。また，スーパーに行くと，製菓材料売り場には，マジパンやヌガーがパックされた商品が並んでいますので，自宅での KRANSEKAGE 作りや，マジパンチョコレート作りを試して見るのもいいかもしれません。

ナンテン *Nandina domestica* (Thunb.) (メギ科 Berberidaceae)

正月の生け花などに良く使われるナンテンは、中国原産で中国および日本の南部に自生し、古くから庭木として玄関前などに植えられる高さ1～2mの常緑低木です。幹は数本そう生して直立し、葉は独特の姿をしており、大型の数回羽状複葉で幹の頂部にかたまって互生します。小葉は長卵形から広皮針形、先端が少し突きだし、革質で深い緑色、ややつやがあり、葉柄の基部は茎を少し抱いていて、6月ごろ茎頂から大型の円錐花序を出し、細かく分枝して多数の小白花をつけます。晩秋から初冬にかけて赤い球形の液果をつけ、花穂は重みでややたれ下がり、白い実のものを特にシロミナンテン *N. domestica* Thunb. forma var *leucocarpa* Makino とよび、赤実のものは葉茎ともやや赤味を帯びています。果実をナンテンジツ（南天実、*Nandinae Fructus*）よび、漢方で鎮咳薬として喘息や百日咳に用います。成分としては果実にアルカロイドの *domestine*（ドメスチン）、樹皮に *nandinine*（ナンジニン）、*berberine*（ベルベリン）、茎には *magnoflorine*（マグノフロリン）、種子には *protopine*（プロトピン）などが含まれています。

江戸時代に様々な葉変わり品種が選り出され、盛んに栽培されたようで古典園芸植物として現在もその一部が保存栽培され、錦糸南天とよばれる園芸種のオタフクナンテン（オカメナンテン）は葉が紅葉しやすく真夏でも赤い葉をつけ、実がつかないのが特徴で、高さも50cm程度しか伸びず、下草などと一緒に庭園によく植えられています。稀に太く育った幹を床柱として使うことがあり、鹿苑寺（金閣寺）



写真1 ナンテン（花）



写真2 ナンテン（果実）



写真3 シロミナンテン（果実）



写真4 ナンテンジツ（南天実）

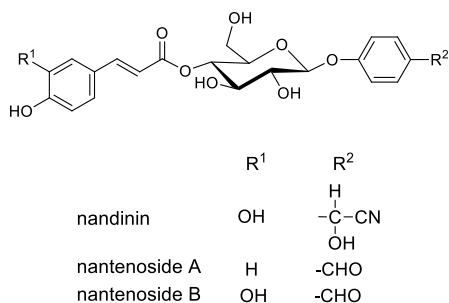
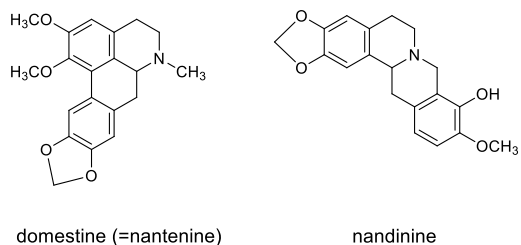


図1 成分 (domestine, nandinine, nandinin, nantenoside A, B) の構造式

の茶室, 柴又帝釈天の大客殿などで見られます。音が「難転」即ち「難を転ずる」に通じることから、縁起の良い木とされ、福寿草とセットで、「災い転じて福となす」といわれ、鬼門または裏鬼門に植えると良いとされています。葉は生薬のナンテンヨウ（南天葉, *Nandinae Folium*）で、健胃、解熱、鎮咳などの作用があり、葉に含まれる成分の分解物であるシアン化水素は猛毒ですが、含有量はわずかであるために危険性は殆どなく、食品の防腐に役立つことから彩りも兼ねて弁当などに入れます。葉は民間的に魚毒を防ぐと伝承され、葉の成分である nantenoside B（ナンテンノシド B）をリード化合物として抗アレルギー薬のトラニラスト（リザベン®）が開発され、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、ケロイド、アレルギー性結膜炎などの治療薬として用いられています。

注) nandinine はアルカロイド, nandinin は青酸化合物（シアノヒドリン）です。

Current status surveys on non-users of dietary supplements' needs

Naoko Suzuki¹, Kazuo Yamamoto¹, Toshihiro Kakinuma¹, Chikako Onishi¹, Lihua Li¹, Sunao Kubota²

¹ORTHOMEDICO Inc. ²Medical Corporation OFC Ozasa Clinic.

Key Words: survey study, dietary supplement, questionnaire, scientific evidence, Foods with Function Claim

Abstract

To survey the use of dietary supplements by non-users, we conducted a supplement questionnaire. Data were collected from January 30 to July 27, 2016, from 832 volunteers. After the application of the exclusion criteria, 769 volunteers who currently do not take any dietary supplements were divided into two subgroups: the “experienced subgroup” included 375 volunteers who had previously used dietary supplements, and the “inexperienced subgroup” included 394 volunteers who had never used dietary supplements. Results showed that not using dietary supplements was because of incomplete information regarding them, in particularly the experienced subgroup was highly influenced by this point. On the other hand, the inexperienced subgroup believed that it was unnecessary to take dietary supplements to remain healthy.

Many volunteers expected the dietary supplement to improve the immune system. Furthermore, data indicated that both groups focused on the price, and that most volunteers preferred dietary supplements with a price range of 50–100 yen per day. Availability of more information to non-users would help manufacturers develop more products thereby expanding the dietary supplement market.

Introduction

Food culture in Japan is being progressively simplified and westernized leading to an increasing number of people with nutritional imbalance and unbalanced diets¹⁾. Because of the lack of nutrition, people consider purchasing vitamins, minerals, herbs, and other dietary supplements. These are easy to obtain from convenient stores, supermarkets, drug stores, and the Internet in Japan. Consumers are growing more conscious of their health and/or nutritional deficiencies¹⁾; therefore, the use of dietary supplements is increasing and essential. Too

much information related to dietary supplements confuses consumers; thus, they remain unsure about the supplements' safety and efficacy as well as the authenticity of the information. Some dietary supplements' labels have been simplified and clarified for effective use since the “Foods with Function Claims” regulation was started by the Consumer Affairs Agency, Government of Japan in 2015.

“Foods with Function Claims” is one of the food labeling regulations in Japan²⁾. Any food company can submit a prior notification with

scientific evidence of safety and effectiveness of its products to the Government of Japan. Under this regulation, companies can label the efficacy of their own products, thus informing consumers of what subjective symptoms prevented and/or improve by the products. Dietary supplements, however, are not substitutes for medicines. This regulation is similar to “Foods for Specified Health Uses.” “Foods for Specified Health Uses” also allows labeling of appropriate functional claim on products. The difference between these two regulations is that the government of Japan evaluates and provides adequate evidence and the Consumer Affairs Agency approves the label. “Foods for Specified Health Uses,” however, is required

to spend time and large amounts of funds on food companies. On the contrary, under the “Foods with Function Claims” regulation food companies are required to assess and provide evidence, and not the government, therefore, the entire responsibility rests on the companies. This system was started in April 2015, and it is not only applicable to dietary supplements but also to fresh foods. Because of this regulation, dietary supplements are considered safe and efficacious. It is important for consumers to purchase dietary supplements based on their safety and efficacy. This leads to an increase the market size.

The dietary supplement market is not directly proportional to the number of consumers, although

Table 1. Volunteers and questionnaire involved in the conducted study.

Item	Choice
Sex	(Male•Female)
Age (year)	10-19 • 20-29 • 30-39 • 40-49 • 50-59 • 60 or more
Occupation	Housewife • Part-time employee • Full-time employee • Self-owning business • Student • Others
Exercises	*Everyday *3-4 times per week *1-2 times for a week *1-2 times for a month *None
Have you ever taken dietary supplements before?	(Yes, I have•No, I have not)
Why have you stopped taking or have not taken dietary supplements?	*Because I am healthy *I am uncertain about its effectiveness *It is expensive *I am uncertain about its safety *Others
If you want to use dietary supplements, what kind of dietary supplement do you want to try? (circle multiple)	*Anti-obesity *Skin care *Improvement of immune system *Stress relief *Improvement of visual acuity *Prevention of lifestyle-related diseases *Enhancement of brain activity *Joint-pain relief *Others
What are the most important points of information you need to know about the dietary supplements? (circle multiple)	*Ingredients *Price *Ease of consumption *Product effectiveness and usage *Manufacturer brand *Made in Japan *Dosage regimen *Natural ingredients *Recommendation *Taste *Others
When you choose a dietary supplement, how much are you able to spend every day (in yen)?	*Less than 50 yen *50 yen to less than 100 yen *100 yen to less than 150 yen *150 yen to less than 200 yen *200 yen or more

the purpose of use is specified on the label²⁾. This market is increasing every year, despite the fluctuation in market price³⁾. Over 15–20 years, the dietary supplement market has grown in Japan, and it is now the second largest dietary supplement market in the world, after the United States⁴⁾. Although the market is expanding³⁾, the National Health and Nutrition Survey in 2001 estimated that 17% of men and 23.6% of women were dietary supplement users⁵⁾, 20–25% of people were dietary supplement users in 2004–2005^{6, 7)}, and in 2010 28% of the surveyed people were dietary supplements users⁸⁾. In this study, we aim to determine the dietary supplements the non-users desire to use or take.

Method

In this study, the 832 volunteers who participated in the clinical studies at ORTHOMEDICO Inc., Tokyo, Japan, filled out our original questionnaire. Data were collected between January 30 and July 27, 2016. We focused on non-users (769 volunteers) who were asked to answer the questionnaire described in **Table 1**. Information on their sex, age, occupation, and exercises is shown in **Table 2**. The volunteers were divided into two subgroups; the

“experienced subgroup” included those who had previously taken a dietary supplement (n=375), and the “inexperienced subgroup” included those who had never taken any dietary supplement before (n=394).

All volunteers within the experienced and inexperienced subgroups were compared using the chi-square test and odds ratio (OR), and 95% confidence interval (CI) was calculated for the relative factors. Statistical analysis was performed using IBM SPSS ver. 23.0 (IBM Inc. Tokyo, Japan). The level of significance was set at $P < 0.05$.

Results

The 769 volunteers (experienced subgroup, n=375, inexperienced subgroup, n=394) had not participated in our questionnaires before. The questionnaire is shown in **Table 1**.

Non-users avoided using dietary supplements because they doubted the supplements' effectiveness (**Figure 1**). In addition, some non-users considered that they were healthy and did not need any dietary supplement. The high price of the dietary supplements was another reason for avoidance of use in five cases. Compared with the experienced subgroup, “because I

Table 2. Age distribution, occupation, and exercises in the 'experienced' and 'inexperienced' subgroups.

Questions	Choices	All	Male	Female	•	Experienced	Male	Female	•	Inexperienced	Male	Female
n		769	316	453	•	375	106	269	•	394	210	184
Age	10-19	0	0	0	•	0	0	0	•	0	0	0
	20-29	82	44	38	•	34	17	17	•	48	27	21
	30-39	167	73	94	•	88	30	58	•	79	43	36
	40-49	253	98	155	•	115	25	90	•	138	73	65
	50-59	202	74	128	•	100	22	78	•	102	52	50
	60 or more	65	27	38	•	38	12	26	•	27	15	12
	No data	0	0	0	•	0	0	0	•	0	0	0
Occupation	Housewife	139	0	139	•	80	0	80	•	59	0	59
	Part-time employee	134	6	128	•	77	2	75	•	57	4	53
	Full-time employee	384	251	133	•	162	77	85	•	222	174	48
	Self-owning business	45	26	19	•	24	11	13	•	21	15	6
	Student	25	12	13	•	10	5	5	•	15	7	8
	Others	39	21	18	•	22	11	11	•	17	10	7
	No data	3	0	3	•	0	0	0	•	3	0	3
Exercises	Everyday	49	25	24	•	19	7	12	•	30	18	12
	3-4 times per week	64	27	37	•	44	18	26	•	20	9	11
	1-2 times per week	191	82	109	•	98	28	70	•	93	54	39
	1-2 times for a month	81	47	34	•	35	14	21	•	46	33	13
	None	375	135	240	•	174	39	135	•	201	96	105
	No data	9	0	9	•	5	0	5	•	4	0	4

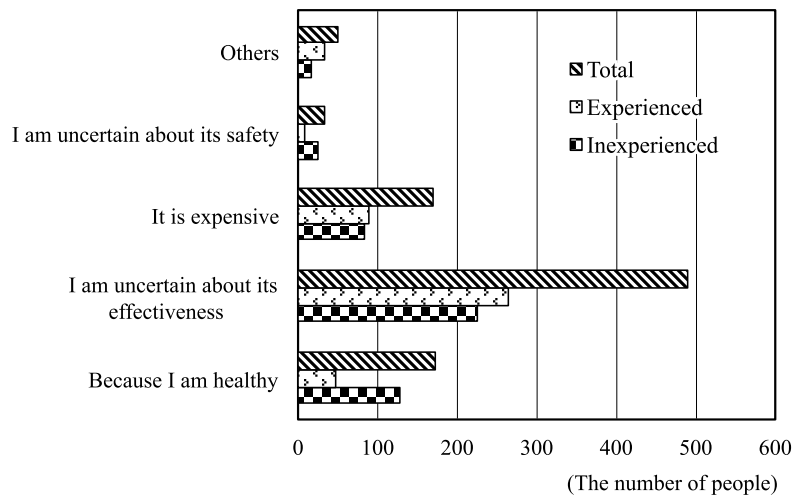


Figure 1. Responses to "Why have you stopped taking or have not taken dietary supplement?"

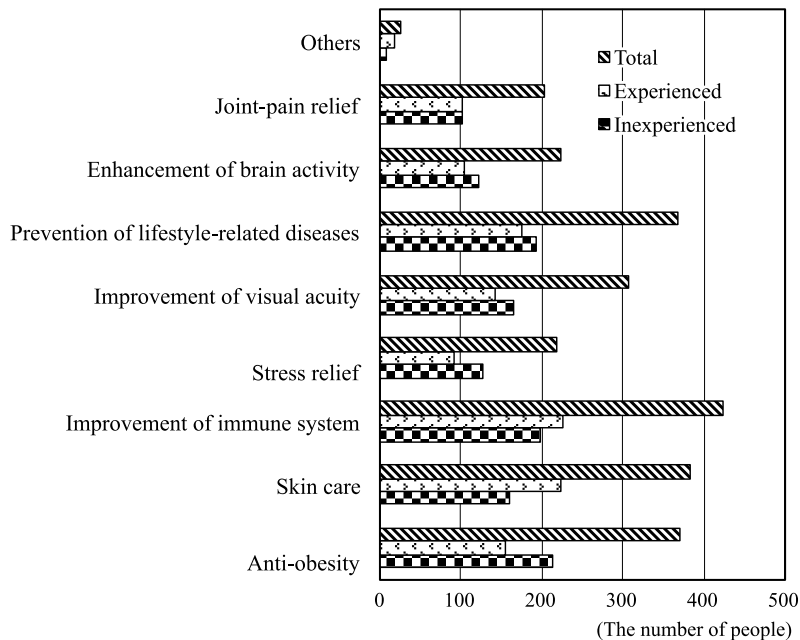


Figure 2. Responses to "What kind of dietary supplement do you want to use?"

am healthy" shows significance in the inexperienced subgroup.

There is a great variety of dietary supplements in the market; this encouraged non-users to purchase them (Figure 2). The majority of people believed that the dietary supplement would improve their immune system. Volunteers in the "experienced" subgroup indicated that they considered purchasing skin-care supplements, whereas those in the

"inexperienced" subgroup focused on anti-obesity supplements.

The most important aspects to consider for the non-users were the cost of the dietary supplements and their ingredients and effectiveness (Figure 3). They could afford to spend 50–100 yen per day on the supplements (Figure 4).

We calculated the OR and 95% CI (Table 3). If the OR was >1, and CI does not cross 1, the experienced

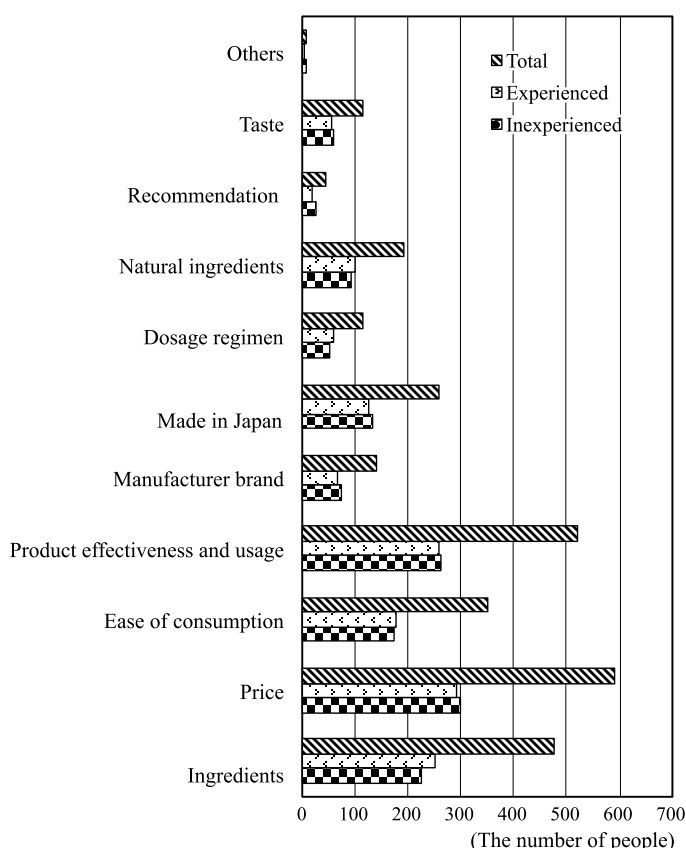


Figure 3. Most crucial points influencing dietary supplements choice.

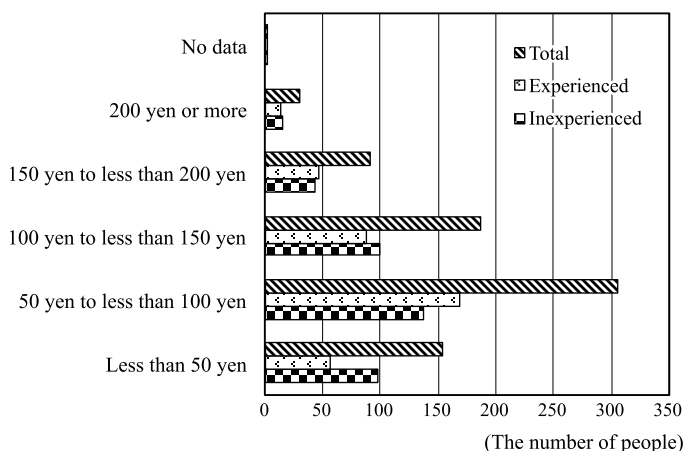


Figure 4. Estimated money (yen/day) to be spent for dietary supplements.

subgroup was statistically significant compared with the inexperienced subgroup. However, if the OR is <1 , and CI does not cross 1, the inexperienced subgroup was statistically significant compared with the experienced subgroup. “Because I am healthy”

and “I am uncertain about its safety” showed significant differences when comparing between the “inexperienced” and “experienced” subgroups (OR=0.294, 95% CI 0.202–0.427, $P=0.000$ and OR=0.322, 95% CI 0.143–0.723, $P=0.004$, respectively). However, “I am uncertain about its effectiveness” and “others” showed significant differences when comparing the “experienced” and “inexperienced” subgroups (OR=1.786, 95% CI 1.326–2.407, $P<0.001$ and OR=2.356, 95% CI 1.277–4.344, $P=0.005$, respectively). The “anti-obesity” and “stress relief” factors were significantly different when we compared volunteers in the “inexperienced” to those in the “experienced” subgroup (OR=0.593, 95% CI 0.445–0.788, $P<0.001$ and OR=0.691, 95% CI 0.504–0.949, $P=0.025$, respectively). While “skin care” and “improvement of immune system” items were significantly different in the “experienced” and “inexperienced” subgroups (OR=2.123, 95% CI 1.592–2.831, $P<0.001$ and OR=1.534, 95% CI 1.152–2.042, $P=0.004$, respectively); “ingredients” was significantly different (OR=1.487, 95% CI 1.109–1.993, $P=0.009$).

Discussion

The aim of this study was to ascertain the factors that cause non-users to begin taking dietary supplements. The Japanese dietary supplement market is well developed,

but there is still a strong need to develop new products with more health benefits to meet consumers' needs at a low cost. This study also examined the new informational contribution of supplement manufacturers.

Table 3. Statistical analysis of the data of the conducted survey study.

Questions and choices		Experienced subgroup			Inexperienced subgroup			P Value	OR	95% CI-	95% CI+
		Yes	No	Lack of data	Yes	No	Lack of data				
Why have you stopped taking or have not taken dietary supplements?	Because I am healthy	46	329	0	127	267	0	0.000 **	0.294	0.202	0.427
	I am uncertain about its effectiveness	264	111	0	225	169	0	0.000 **	1.786	1.326	2.407
	It is expensive	88	287	0	83	311	0	0.436	1.149	0.818	1.614
	I am uncertain about its safety	8	367	0	25	369	0	0.004 *	0.322	0.143	0.723
	Others	34	341	0	16	378	0	0.005 *	2.356	1.277	4.344
If you want to use dietary supplements, what kind of dietary supplement do you want to try? (circle multiple)	Anti-obesity	155	220	0	214	180	0	0.000 **	0.593	0.445	0.788
	Skin care	223	152	0	161	233	0	0.000 **	2.123	1.592	2.831
	Improvement of immune system	227	148	0	197	197	0	0.004 *	1.534	1.152	2.042
	Stress relief	92	283	0	126	268	0	0.025 *	0.691	0.504	0.949
	Improvement of visual acuity	142	233	0	166	228	0	0.239	0.837	0.627	1.118
	Prevention of lifestyle-related diseases	175	200	0	192	202	0	0.613	0.921	0.694	1.222
	Enhancement of brain activity	103	272	0	121	273	0	0.341	0.854	0.625	1.167
	Joint-pain relief	101	274	0	102	292	0	0.744	1.055	0.766	1.454
	Others	17	358	0	9	385	0	0.110	2.031	0.894	4.615
What are the most important points of information you need to know about the dietary supplements? (circle multiple)	Ingredients	250	125	0	226	168	0	0.009 *	1.487	1.109	1.993
	Price	293	82	0	299	95	0	0.493	1.135	0.811	1.589
	Ease of consumption	176	199	0	174	220	0	0.469	1.118	0.842	1.486
	Product effectiveness and usage	258	117	0	264	130	0	0.643	1.086	0.802	1.470
	Manufacturer brand	65	310	0	75	319	0	0.575	0.892	0.618	1.287
	Made in Japan	125	250	0	133	261	0	0.939	0.981	0.727	1.324
	Dosage regimen	61	314	0	53	341	0	0.310	1.250	0.839	1.862
	Natural ingredients	100	275	0	93	301	0	0.360	1.177	0.849	1.631
	Recommendation	17	358	0	27	367	0	0.214	0.645	0.346	1.205
	Taste	57	318	0	58	336	0	0.919	1.038	0.699	1.544
When you choose a dietary supplement, how much are you able to spend every day (in yen)?	Others	2	373	0	7	387	0	0.178	0.296	0.061	1.436
	50 yen to less than 100 yen (Cost per day)	168	56	2	137	97	1	0.205	2.124	1.425	3.165

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, OR : odds ratio, CI : confidence intervals

I do not need it because I am healthy: The OR analysis indicated that this choice was statistically significant. OR of <1 , the inexperienced group showed statistical significance. According to the Ministry of Health, Labour and Welfare, 73.7% of Japanese believe that being healthy implies “not being ill.” The second and third factors are “eating delicious food” and “better condition of the body.”¹⁾ The inexperienced subgroup believe that they are healthy; therefore, they believed that dietary supplement is unnecessary.

I am uncertain about its effectiveness: The OR analysis shows that this choice was statistically significant. We found that the most probable reason for the non-use of dietary supplements was the uncertainty about efficacy. Despite this, dietary supplements are widely used in Japan; there is insufficient evidence on their efficacy^{9, 10)}. The lack of evidence leads to exaggerated claims with no credible evidence^{10, 11)}.

Therefore, consumers cannot select products whose effects are uncertain. In 2015, the Japanese government introduced a new regulation called “Food with Function Claims,” which is a claim based on scientific evidence to prove the safety and efficacy of dietary supplements^{2, 12)}. These are presented on labels and suggest a relevance of functional ingredients and health, and thus, consumers may make smarter choices¹¹⁾. Therefore, dietary supplements with function claims are trusted and considered safe for consumers. They will not be compelled to subjectively judge the quality of functional foods¹³⁾.

I am uncertain about its safety: This was significant in the OR analysis in the inexperienced subgroup, although the number of responses was few. It is sometimes difficult to distinguish between medicines and health food; 88% of health foods are illegal

and contain contaminated pharmaceutical ingredients, and 11% of these have harmful effects ¹⁴⁾. Insufficient information can lead to the abuse of dietary supplements. Previous studies reported that excessive consumption of dietary supplements can have various side effects; therefore, their intake must be under the supervision of a health practitioner ^{14, 15, 16)}. We find that several volunteers are especially concerned about the safety issue.

Anti-obesity: Over the past 30 years, the prevalence of obesity has increased in Japan because eating habits have become more Americanized, increasing the consumption of meat instead of fish ¹⁾. Therefore, “the second term of National Health Promotion Movement in the twenty first century” was recommended by the Ministry of Health, Labour and Welfare to decrease the prevalence of obesity ¹⁷⁾. Consequently, health consciousness was raised. Hence, this choice was statistically significant in the OR analysis.

Skin care: This was significant in OR analysis. The number of people considered to have sensitive skin has increased in Japan. People with sensitive skin are dedicated to the use of moisturizers, anti-aging cream etc. The number of people considering taking skin-care supplements has increased. According to Tauchi, most women, particularly, younger women, are most interested in taking supplements to become beautiful ¹⁸⁾. Our results showed that the ratio of men and women was different on the two subgroups, and that the ratio of women in the experienced subgroup was higher than those in the inexperienced subgroup. This may have caused statistical significance.

Improvement of immune system: The most common request for dietary supplements was the improvement of the immune system. Most volunteers worked full-time (**Table 2**). Japanese employees are well known for their dedication to their companies and ability to work hard for a long time. This work situation can lead to a progressive

decline in immune system, aging and an increased frequency of infections. Japan confronts an aging population in the future. The population is expected to fall to approximately 24.7 million by 2050, with 36.6% of them being over 65 years old¹⁹⁾. In the future, the improvement of immune system by dietary supplements will be indispensable for the population in Japan.

Stress relief: Because of working hard for a long time and heavy task during the day, stress builds up in the Japanese people. Dietary supplements were considered to be one of the easiest way to relief stress. The results revealed that the inexperience subgroup showed statistical significance.

Ingredients: Interestingly, in this survey we found that all the important items had similar results in both subgroups except for the item of “ingredients.” OR analysis showed that “ingredients” was a significant choice in the experienced subgroup compared with those in the inexperienced subgroup. Ingredients are essential to dietary supplements and are directly related to safety and effectiveness; issues that concerned a majority of people.

Cost per day: Both experienced and inexperienced subgroups also indicated an interest in price, as seen in **Figure 3**. With regard to this, the Japanese government raised the consumption tax rate from 5% to 8% in 2014, which resulted in the increase of prices. Because of their high prices, people stopped and discontinued using dietary supplements. The data indicated that nearly half of the volunteers estimated the satisfactory daily cost of dietary supplements to be in the range of 50–100 yen.

Our method of questionnaire survey needed to be improved in order to acquire more details to understand what dietary supplements consumers would require in the future. In addition, some questions needed to have specific directions to avoid misunderstanding.

The findings from the questionnaire survey

contribution to the manufacturing industries produce dietary supplements based on consumer needs. Moreover, in the future the number of dietary supplement users will likely increase. In the dietary supplement market, Japanese firms need to consider consumers' needs and offer high-quality dietary supplements at the best price without backing off the lower end of the market in the near future.

Conclusion

This survey study using the listed questionnaire for Japanese people who currently do not use dietary supplements showed that dietary supplements that improved the immune-system were required

by most dietary supplement non-users. However, information about effects of dietary supplements is often confusing or unclear, which is the most important reason for non-use. Moreover, consumers as well as non-users consider the price of the supplements. Consumers proposed 50–100 yen as a reasonable price for dietary supplements per day. Information on consumers' needs is likely to influence future trends in the dietary supplements market.

Acknowledgement

We thank all the volunteers for participating in this survey.

..... References

1. Part 1 Chapter 2 Conditions and Awareness of Health. Annual Health, Labour and Welfare Report 2013-2014: For the Realization of a Society of Health and Longevity- First Year of Health and Prevention -. Ministry of Health, Labour and Welfare, 43-131, 2014. <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/14/dl/1-02-1.pdf>
2. What are "Foods with Function Claims"? Consumer Affairs Agency, 2015. http://www.caa.go.jp/foods/pdf/151224_1.pdf
3. Editorial department: Trends in the Market for Dietary Supplement, Health Ingredients and Production Technology. *Food processing and ingredients*. **49**(3): 43-45, 2014. (in Japanese)
4. Ozeki M: the condition of sleeping improvement by supplement: L-Theanine effectiveness. *Sleep and Sleep Science: An Approach to Sleep Improvement and Sleep-Monitoring Technology*. Japan, CMC Publishing, 205-217, 2007. (in Japanese)
5. Ministry of Health, Labour and Welfare, 2001. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/12/h1211-1b2.html>.
6. Kayama Y, Inada S, Muraki E, *et al.*: Relationship between Dietary Supplements and the Eating Behavior and Attitudes of College Athletes and Pharmaceutical Sciences Students. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*. **64**(3): 173-183, 2006. (in Japanese)
7. Horiuchi R, Kitawaki R, Takagi N, *et al.*: Relationship between the consciousness and eating behavior concerning functional food-Comparison of female students and their mothers or comparison of students in the department of food sciences and other departments-. *The Japan Association for the Integrated Study of Dietary Habits*, **18**(1): 32-42, 2007. (in Japanese)
8. Yoshida K, Kiriki M, Kubota Y, *et al.*: The possibility of excessive intake of trace elements by taking supplements : questionnaire survey on use and perception of dietary supplement. *Trace Nutrients Research*. **30**: 74-78, 2013. (in Japanese)
9. Kawazoe S, Tsutsui A, Kishimoto K, *et al.*: A Study of the Health Food Information on Japanese Websites. *Journal of Food Science, Kyoto Women's University (Kyoto Joshi Daigaku Shokumotsu Gakkaishi)*. **68**: 17-24, 2013. (in Japanese)
10. Ohno A, Shinozuka K: Guidelines for Guidance on Dietary Supplements Given by Pharmacists. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* **34**(7): 651-657, 2008. (in Japanese)
11. The system of "Foods with Function Claims" has been launched! Consumer Affairs Agency, Government of Japan. 2015. <http://www.caa.go.jp/en/>.
12. Hayashi Y. Japan's New Health Claims Labeling System Creates Opportunities. *USDA Global*

- Agricultural Information Network. JA5025. 2015.
13. Brunsø K, Fjord T. A, Grunert K. G: CONSUMERS' FOOD CHOICE AND QUALITY PERCEPTION. Aarhus School of Business, Denmark. MAPP working paper no 77. 2002.
 14. To prevent the health damage and expansion caused by health foods. Consumer Affairs Agency, Government of Japan. 2008. <http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin366.pdf>. (in Japanese)
 15. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med*. **29**(3-4): 375-383, 2000.
 16. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, *et al.*: Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. **342**: d2040, 2011.
 17. Ministry of Health, Labour and Welfare. 2012. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047330.pdf>.
 18. Tauchi K: Consideration of Dietary Supplements in Health. *HEP*. **33**(5): 26-31, 2006. (in Japanese)
 19. Population Projections for Japan (January 2012): 2011 to 2060. National Institute of Population and Social Security Research. 2012. http://www.ipss.go.jp/site-ad/index_english/esuikei/ppfj2012.pdf.

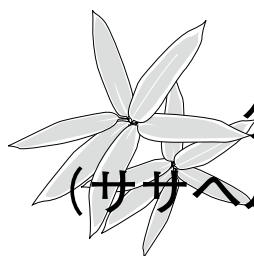
Correspondence to: Naoko Suzuki (Corresponding author)

ORTHOMEDICO Inc.

3F Sofia Ochanomizu Bldg., 2-4-3 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0034, Japan.

Tel: +81-3-3818-0610, Fax: +81-3-3818-0617

e-mail: nao@orthomedico.jp



クマザサ葉アルカリ抽出液 (ササヘルス®) の卓越した紫外線防護効果

Prominent UV protective effect of Sasahealth, an alkaline extract of *Sasa senanensis* Rehder leaves

坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi) ¹ 勝呂まどか (SUGURO Madoka) ² 名取 威徳 (NATORI Takenori) ²
大泉 浩史 (OIZUMI Hiroshi) ² 大泉 高明 (OIZUMI Takaaki) ²

¹ 明海大学歯学部 ² 株式会社大和生物研究所

Key Words : クマザサ葉抽出液 ササヘルス リグニン配糖体 定量法 化粧品への応用

要約

濃度未知の被験物質の紫外線防護効果を簡便に測定できる方法を開発した。この方法を用いることにより、クマザサ葉アルカリ抽出液(ササヘルス)が、低分子ポリフェノール類、漢方製剤・構成生薬、茶葉抽出物よりも1～2桁高い抗UV活性を示すことが明らかになった。ササヘルスの抗UV活性はビタミンCの添加により増強された。ササヘルスの抗UV活性は、UV吸収活性から予想される数値よりも数倍高かった。ササヘルスの化粧品産業への応用によるQOLの改善が期待される。

SUMMARY

We have established a simple method for the determination of UV-protective activity of any sample that contains unknown amount of dried materials. Using this method, we have demonstrated that alkaline extract of *Sasa senanensis* Rehder leaves (SE) showed one or two-orders higher anti-UV activity as compared with lower molecular polyphenols, hot-water extracts of Kampo medicines and tea leaves. Addition of vitamin C enhanced the anti-UV activity of SE. Anti-UV activity of SE was several fold higher than that expected from the UV-absorbing activity. Application of SE to cosmetics industry is expected to improve the quality of life (QOL).

1. 紫外線の功罪

紫外線 (UV) は、波長により UVA (400–315 nm), UVB (315–280 nm) そして UVC (<280 nm) に分類される。このうち、UVA と UVB は、オゾン層を通過して地表に到達するが、UVC は、途中で吸収されてしまうため、極僅かしか地上には到達しない。適度な UV は、滅菌や感染予防¹⁾、ビタミン生合成²⁾や代謝促進などの有益な効果を生むが、過剰の UV 照射は、表皮で吸収され、反応性酸素種 (ROS) を発生させ、種々の皮膚疾患を誘発する³⁾。グアニンは、

DNA の塩基の中では最も酸化を受けやすく、UV 照射により酸化されて、7, 8-ジヒドロ-8-オキソグアニンを形成する。この物質が DNA 中に形成されると、トランスパーションが起こり、本来であるならばシトシンと対合すべきところを、アデニンとも対合できるようになり、突然変異を起こす原因となる^{4, 5)}。健康な人であるなら、誤った塩基を除去するシステムが働き、間違った塩基を除去して突然変異を防止できる。しかし、高齢者や、不健康な人は、この間違った塩基を除去できず、突然変異を誘発し

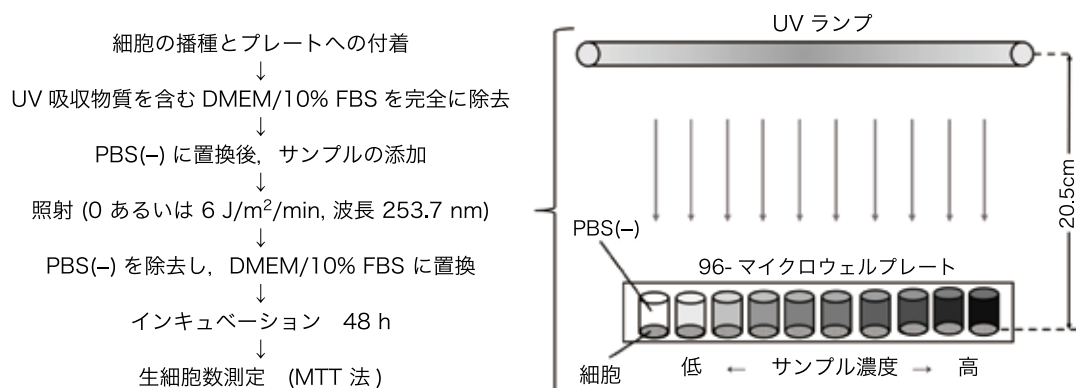


図1 抗UV活性の測定法

てしまう。癌が発生する可能性もある。UV照射により発生したヒドロキシルラジカルが、グアニンに作用すると7,8-ジヒドロ-8-オキソグアニンを形成させる⁶⁾。したがって、ラジカル消去物質が紫外線防護物質の候補になることが容易に想像される。しかしながら、いくらUV防護効果がある物質でも、細胞傷害効果があっては使用できない。これまでの研究者は、抗UV活性の評価において、薬理活性と細胞毒性の両方を取り入れた化学療法係数（安全域）を用いてこなかった。

2. 紫外線保護活性の測定系の確立

我々は、紫外線照射により誘導されるダメージから細胞を保護する活性（以下、抗UV活性という）を測定する系を確立した（図1）。本来ならば、UVCを使用せず、地表に最も多量に到達するUVAを用いるのが妥当である。しかし、車の排ガスとして放出される一酸化炭素⁷⁾、ハロゲン化ガス⁸⁾、窒素酸化物⁹⁾は成層圏のオゾン層を枯渇させるので、僅かではあるが、UVCが地表に到達してしまう。さらに、UVAとUVBは、50%細胞傷害濃度（CC₅₀）の定量化に必要な細胞傷害効果を誘発できないので¹⁰⁾、細胞傷害作用を強く誘導するUV-Cを用いることにした。

抗UV活性の定量化には、付着細胞を用いているが、これは、培養液の交換を迅速に行うためである。標的細胞としては、UV感受性

の高いヒト口腔扁平上皮癌細胞（HSC-2、Ca9-22）、ヒト不死化表皮角化細胞（ケラチノサイト）（HaCaT）やヒト線維肉腫細胞（HT1080）などを使用している。細胞をトリプシン溶液で剥がし、96-プレートに播種し、2日間培養して、プレートの1/2～2/3程度細胞が被われている程度（near confluentな状態）まで細胞を増やす。UV吸収物質を含む培養液を完全に除去し、リン酸緩衝液（PBS（-））に置換する。種々の濃度のサンプルを添加し、20.5 cmの高さから、1分間UVを照射する（照射量 0.788 ± 0.042 mW/cm²，細胞到達量 0.093 ± 0.012 mW/cm²）。PBSを除き、通常培地（DMEM+10% FBS）に置換して、48時間培養し、生細胞数をMTT法で測定する（図1）。

50%細胞傷害濃度（CC₅₀）は、未照射細胞に種々の濃度のサンプルを添加し、濃度依存性曲線より求める（図2Aの白丸）。UV照射を行うと、細胞はダメージを受け、生存率は、未照射細胞の約0～20%まで低下する。しかし、UV照射直前に抗UV活性のある物質（例えば、ササヘルスなど）を添加すると、生存率が濃度依存的に上昇し、未照射レベルに復帰する（図2Aの黒丸）。50%有効濃度（EC₅₀）は、未照射レベルの50%に復帰させるのに必要な濃度とする。CC₅₀値をEC₅₀値で割ることによりSI値を求めることができる（ $SI=33.2\%/0.51\%=65.5$ ）（図2A）¹¹⁾。これに対して、レスベラトロールは、CC₅₀の値は求められるが、抗UV活性が低く、

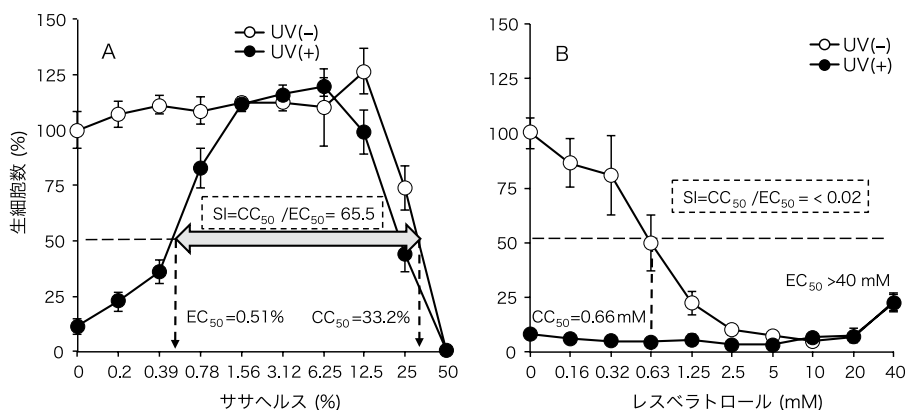


図2 ササヘルス (A) およびレスベラトロール (B) の抗 UV 活性の定量化¹¹⁾

細胞としては、不死化したヒト表皮角化細胞株 HaCaT を用いた。各点は、3 群のサンプルの平均値± S.D. を示す。

EC₅₀ の値が求められない。その場合は、最大濃度 (40 mM) でも EC₅₀ の値が 50% に到達しないので、EC₅₀>40 mM とする。これより、SI 値は 0.66 mM/(>4 mM) < 0.02 と計算される (図 2B)。SI 値には単位がないので、我々が開発した方法の利点は、たとえ、サンプルの濃度が解らなくても、SI 値を求めることができることである。

3. 抗 UV 物質の探索

(1) リグニン配糖体

自然界に存在するポリフェノールは、リグニン配糖体、タンニン、フラボノイド類の 3 つに大別される。その中で、リグニン配糖体は、最大級の抗 UV 活性を示す (SI=25.6 ~ 41.9)¹²⁾ (グループ A, 表 1)。リグニン配糖体の抗 UV 活性は、ビタミン C の抗 UV 活性とほぼ等価であり (SI=42.4), レスベラトロールよりはるかに強かった (SI<0.02) (図 2B)。

(2) 化学修飾されたグルカン

ラミナリン (海藻やキノコに含まれる β-1,3-グルカン), プルラン (グルコース 3 分子が α-1,4 結合したマルトトリオースが α-1,6 結合で繋がったグルカン), デキストラン (α-1,6 グリコシド結合を多く含むグルカン), パラミロン (ミドリムシ由来水不溶性 β-1,3-グルカン) を化学修飾して水溶性グルカンを合成した。N,N-

ジメチルアミノエチル (DMAE) - ラミナリン, DMAE- プルラン, DMAE- デキストラン, DMAE- パラミロン, パラミロン硫酸は抗 UV 活性を示さなかった (SI<1)¹²⁾ (グループ B, 表 1)。

(3) 低分子性ポリフェノール

レスベラトロールは、酵母、線虫などで寿命延長作用が報告されているスチルベノイドであるが、抗 UV 活性は低かった。同様に、緑茶主成分であるエピガロカテキン 3- ガレート (SI=7.7), タンニンの基本骨格である没食子酸 (SI=5.4) の抗 UV 活性は弱かった¹³⁾。ルテオリン配糖体は、若干の活性を示した (SI=2.7 ~ 7.9)¹⁴⁾ (グループ C, 表 1)。

(4) 抗酸化剤

バニリンとアスコルビン酸ナトリウム (ビタミン C) は、強い抗 UV 活性を示した (SI=63.8, 42.4)。他方、クルクミン, Ar- ツルメロン, N- アセチル-L- システイン, カタラーゼ (過酸化水素を分解する酵素) は抗 UV 活性を示さなかった (SI<1)¹³⁾ (グループ D, 表 1)。この結果は、スーパーオキシドジスムターゼ (スーパーオキシドアニオンラジカルを消去する酵素) およびカタラーゼは、UV 誘発性の細胞死に対する保護効果を示さないという、Passi らの論文を支持する⁶⁾。

表1 天然物および合成有機化合物の抗 UV 活性

	原材料 (n= 例数)	標的細胞	抗 UV 活性 (SI)	引用文献
グループ A リグニン配糖体	松かさ抽出物 (n=3)	HCS-2	33.4 ± 7.4 (24.8 ~ 38.1)	12
	松の実の殻抽出物		25.6	
	シイタケ菌糸体熱水抽出液		41.9	
	クマザサ葉アルカリ抽出液 (SE)		38.5	
	アルカリリグニン (市販)		>61.5	
グループ B 化学修飾グルカン	DMAE- ラミナリン	HSC-2	<1	12
	DMAE- ブルラン		<1	
	DMAE- デキストラン		<1	
	パラミロン硫酸		<1	
グループ C 低分子ポリフェノール	レスベラトロール	Ca9-22	<1	11
		HaCaT	<0.02	
		HT1080	<0.01	
	エピガロカテキンガレート	HSC-2	7.7	13
	没食子酸		5.4	
	ルテオリン 6-C-β-D- グルコシド		>7.9	14
	ルテオリン 7-O-β-D- グルコシド		>6.0	
	ルテオリン 6-C-α-D- グルコシド		>6.2	
グループ D 抗酸化剤	トリシン		>2.7	
	バニリン	HSC-2	63.8	12
	アスコルビン酸ナトリウム	HSC-2	42.4	13
	クルクミン		<1	
	Ar- ツルメロン		<1	
	N- アセチル-L- システイン		<1	
	カタラーゼ		<1	
グループ E 合成有機化合物	アズレン関連化合物 (n=5)	HSC-2	<1	15
	トロポロン関連化合物 (n=11)	HSC-2	<1	16
	2- アミノトロポロン類 (n=20)	HSC-2	3.5 ± 1.6 (0.1 ~ 5.6)	17
	水溶性アズレン類 (n=8)	HSC-2	35.5 ± 21.6 (4.5 ~ 65.6)	18
グループ F 植物のメタノール抽出液	スズラン	HSC-2	<1	19
グループ G 植物のアルカリ抽出液	クマザサ葉	HSC-2	19.5	22
		HaCaT	65.5	11
		HT1080	51.9	
	緑茶葉	HSC-2	>10.4	22
	ウーロン茶葉		>7.4	
グループ H 植物の熱水抽出物	オレンジフラワー		>4.0	
	緑茶葉	HSC-2	3.4	13
	紅茶葉		<1	
	ジャスミン茶葉		<1	
	コーヒー		9.6	
	ウーロン茶葉 (ペットボトル)		<1	
	緑茶葉 (ペットボトル)		1.6	
	黄杞葉 (ペットボトル)		<1	
グループ I 漢方	麦茶 (ペットボトル)		<1	
	漢方製剤 (n=10)	HSC-2	2.4 ± 1.8 (1 ~ 4.9)	23
	構成生薬抽出物 (n=25)		1.4 ± 1.6 (1 ~ 8)	
	漢方製剤 (n=10)	HaCaT	15.6 ± 11.1 (4.4 ~ 34.8)	24
	構成生薬抽出物 (n=25)		10.6 ± 9.3 (0.1 ~ 38.0)	

(5) 有機合成化合物

ほとんどのアズレン類, トロポロン類は水溶性が低いため抗 UV 活性を示さなかった ($SI < 1$)^{15, 16)}。20 種類の 2-アミノトロポロン類は弱い抗 UV 活性を示した ($SI = 0.1 \sim 5.6$)¹⁷⁾。そこで, 9 種類の水溶性化したアズレン誘導体を合成したところ, 予想通り高い抗 UV 活性を示した ($SI = 4.5 \sim 65.6$)¹⁸⁾ (グループ E, 表 1)。

(6) 植物のメタノール抽出液

スズランのメタノール抽出物を, *n*-ヘキサン, 酢酸エチル, *n*-ブタノールで順次, 分配抽出を行った。これらの画分および水層は, 強い細胞傷害活性を示し, いずれも抗 UV 活性を示さなかった ($SI < 1$)¹⁹⁾ (グループ F, 表 1)。

(7) 植物のアルカリ抽出液

クマイザサの葉のアルカリ抽出液 ($SI = 19.5 \sim 65.5$) は, シイタケ菌糸体熱水抽出液 (LCC) ($SI = 41.9$) とほぼ同等の抗 UV 活性を示した^{14, 20, 21)}。同様に, 緑茶, ウーロン茶の葉, オレンジフラワーのアルカリ抽出液も, 若干の抗 UV 活性を示した ($SI = 4.0 \sim 10.4$)²²⁾ (グループ G, 表 1)。

(8) 植物の熱水抽出物

緑茶葉 ($SI = 1.6 \sim 3.4$), 紅茶葉 ($SI < 1$), ジャスミン茶葉 ($SI < 1$), 黄杞葉 ($SI < 1$), 麦茶 ($SI < 1$) の抗 UV 活性は弱かった。同様に, ペットボトル茶の抗 UV 活性も低かった ($SI = 1 \sim 1.6$)。しかし, コーヒーの熱水抽出液は比較的高い抗 UV 活性を示した ($SI = 9.6$)¹²⁾ (グループ H, 表 1)。

(9) 漢方

加藤らは, 10 種の漢方製剤 (白虎加人参湯, 半夏瀉心湯, 補中益気湯, 十全大補湯, 桔梗湯, 人参養栄湯, 立効散, 柴苓湯, 小柴胡湯, 温清飲) ($S = 1 \sim 4.9$), そして 25 種の構成生薬 (沢瀉, 細辛, 黄耆, 蒼朮, 柴胡, 升麻, 桂皮, 川芎, 黄連, 山梔子, 生姜, 人

参, 甘草, 当帰, 竜胆, 大棗, 芍薬, 黄柏, 半夏, 桔梗根, 猪苓, 茯苓, 地黄, 防風, 黄芩) ($SI = 1 \sim 8$) の抗 UV 活性はいずれも弱いことを報告している²³⁾。これらの漢方製剤および構成生薬の抗 UV 活性は, HSC-2 細胞よりも HaCaT 細胞を使用した方が高感度で計測される ($R^2 = 0.9118$)²⁴⁾。

4. ササヘルスの卓越した抗 UV 活性

ササヘルスやリグニン配糖体が卓越した抗 UV 活性を示すのは, アルカリ溶液を抽出時に使用しているためであった。次に, ササヘルスの高い抗 UV 活性は, ただ高い UV 吸収活性を反映しているだけではないか, という可能性について検討した。その結果, ササヘルスは, 漢方製剤あるいは低分子ポリフェノールと比較して, UV 吸収活性から予測される抗 UV 活性よりも数倍高い抗 UV 活性を示すことが判明し, この可能性は否定された (図 3)。

ササヘルスの高い抗 UV 活性は, ササヘルス自身の抗 UV 吸収活性だけでは説明されず, それ以外の要因の関与が考えられた。我々は, 細胞をササヘルスで細胞を前処理しても, UV 抵抗性を賦与させることはできなかった (data not shown)。ササヘルスによる UV 耐性機構, 細胞保護機構の解明には, 更なる研究が必要である。

5. 抗 UV 製品の開発

クマイザサ葉由来の製品には, 純粹にクマイザサ葉のみを原料としたササヘルス (製品 A), リグニン配糖体を除いた製品 B, 朝鮮人参, 赤松葉抽出液を添加した製品 C の 3 点が OTC として入手できる。抗 UV 活性の強さは, 製品 A ($SI = 18.4 \sim 21.1$) > 製品 C ($SI = 12.4 \sim 12.6$) > 製品 B ($SI = 3.7 \sim 5.1$) の順であった (図 4)。製品 A から, リグニン配糖体を除くと抗 UV 活性が低下し, 植物抽出液を添加しても抗 UV 活性は上昇しないことから, 抗 UV 活性の発現にはリグニン配糖体の存在が必要であることが示唆された²⁵⁾ (図 4)。ササヘルスは, *p*-クマル酸などのリグニン前駆体 (フェニルプロパノ

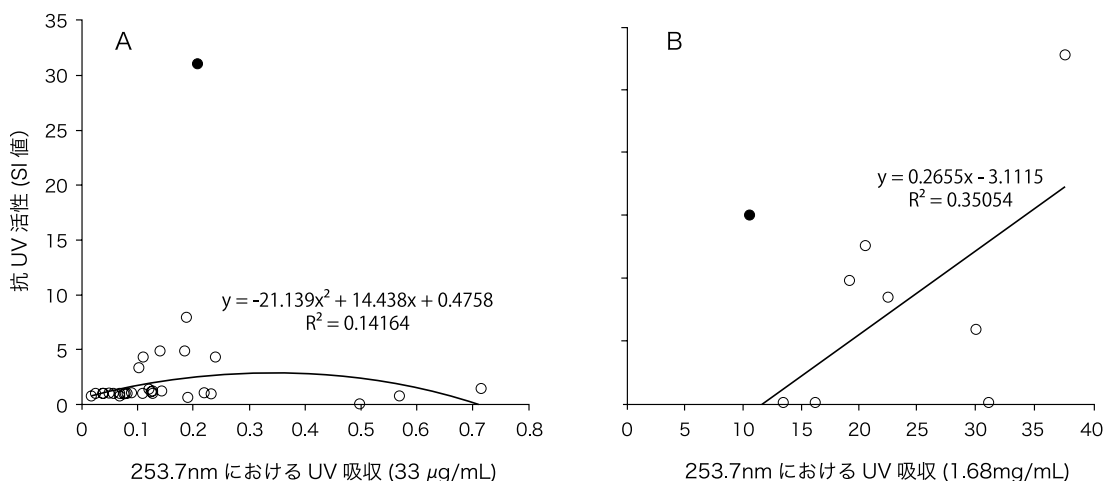


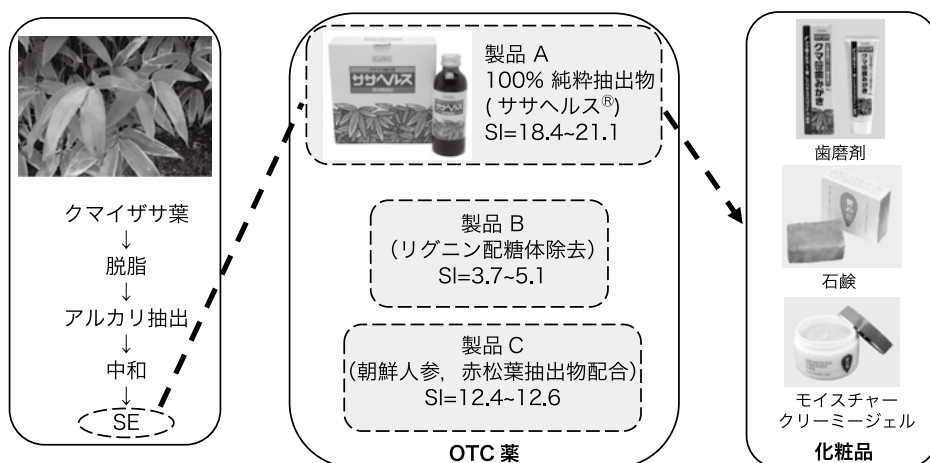
図3 抗UV活性とUV吸収活性との相関

(A) ササヘルス (●) は、本文に記載されてある 10 種の漢方製剤 +25 種の構成生薬 (○) よりも高い抗 UV 活性を示す。
 (B) ササヘルス (●) は、低分子ポリフェノール類 (クルクミン、レスベラトロール、バニリン、*p*-クマル酸、タンニン酸、アスコルビン酸ナトリウム塩、エピガロカテキンガレート、クロロゲン酸) (○) よりも高い抗 UV 活性を示す。HSC-2 細胞を用いた。

イド) の単量体や重合体を多量に含有する。*p*-クマル酸には、抗 UV 活性が検出されないもので、ササヘルスの卓越した抗 UV 活性の本体は、フェニルプロパノイドの重合体、あるいはリグニン配糖体である可能性が示唆された。これは、他の植物種から得られたリグニン配糖体が高い抗 UV 活性を示すことから支持される¹³⁾。*p*-クマル酸は細胞内に取り込まれることを確認している (投稿準備中)、細胞内で何らかの

生物作用を発揮している可能性については今後の検討課題である。

ササヘルスが卓越した抗ウイルス活性^{26, 27)}、口臭抑制作用²⁸⁾、扁平苔癬異形成症抑制作用²⁹⁾、破骨細胞分化抑制作用²⁹⁾などを示すことから、各種口腔疾患治療薬の開発の一環として、歯磨剤を上市してきた^{30, 31)}。ササヘルスは、ビタミン C との相乗的に抗 UV 活性を示すので²¹⁾、化粧品への応用が期待される。

図4 ササヘルスの卓越した抗UV活性と化粧品への応用¹¹⁾

参考文献

1. Piluso LG and Moffatt-Smith C: Disinfection using ultraviolet radiation as an antimicrobial agent: a review and synthesis of mechanisms and concerns. *PDA J Pharm Sci Technol* **60** (1): 1-16, 2006.
2. Barysch MJ, Hofbauer GF and Dummer R: Vitamin D, ultraviolet exposure, and skin cancer in the elderly. *Gerontology* **56** (4): 410-413, 2010.
3. Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ and Allinson SL: Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* **85** (3): 177-195, 2009.
4. Cadet J, Berger M, Douki T, Morin B, Raoul S, Ravanat JL and Spinelli S: Effects of UV and visible radiation on DNA-final base damage. *Biol Chem* **378** (11): 1275-1286, 1997.
5. van Loon B, Markkanen E and Hubscher U: Oxygen as a friend and enemy: How to combat the mutational potential of 8-oxo-guanine. *DNA repair (Amst)* **9** (6): 604-616, 2010.
6. Passi S, Picardo M, Zompetta C, De Luca C, Breathnach A S and Nazzaro-Porro M: The oxyradical-scavenging activity of azelaic acid in biological systems. *Free Radic Res Commun* **15** (1): 17-28, 1991.
7. Papapostolou V, Lawrence JE, Diaz EA, Wolfson JM, Ferguson ST, Long MS, Godleski JJ and Koutrakis P: Laboratory evaluation of a prototype photochemical chamber designed to investigate the health effects of fresh and aged vehicular exhaust emissions. *Inhal Toxicol* **23**(8): 495-505, 2011.
8. Maione M, Giostra U, Arduini J, Furlani F, Graziosi F, Lo Vullo E and Bonasoni P: Ten years of continuous observations of stratospheric ozone depleting gases at Monte Cimone (Italy) – comments on the effectiveness of the Montreal Protocol from a regional perspective. *Sci Total Environ* **445-446**: 155-164, 2013.
9. Portmann RW, Daniel JS and Ravishankara AR: Stratospheric ozone depletion due to nitrous oxide: influences of other gases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **367**(1593): 1256-1264, 2012.
10. Myakishev-Rempel M, Kuper J, Mintz B, Hutchinson S, Voris J, Zavislan K, Offley S, Nardia FB, Yaseen Z, Yen T, Zavislan JM, Maloney MD and Schwarz EM: Investigation of the peak action wavelength of light-activated gene transduction. *Gene Ther* **18**(11):1043-1051, 2011.
11. Sakagami H, Sheng H, Okudaira N, Yasui T, Wakabayashi H, Jia J, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Prominent anti-UV activity and possible cosmetic potential of lignin-carbohydrate complex. Review. *In Vivo* **30**(4): 331-339, 2016.
12. Nanbu T, Matsuta T, Sakagami H, Shimada J, Maki J and Makino T: Anti-UV activity of *Lentinus edodes* mycelia extract (LEM). *In Vivo* **25** (5): 733-740, 2011.
13. Nanbu T, Shimada J, Kobayashi M, Hirano K, Koh T, Machino M, Ohno H, Yamamoto M and Sakagami H. Anti-UV activity of lignin-carbohydrate complex and related compounds. *In Vivo* **27** (1): 133-139, 2013.
14. Matsuta T, Sakagami H, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Biological activity of luteolin glycosides and tricin from *Sasa senanensis* Rehder. *In Vivo* **25** (5): 757-762, 2011.
15. Ueki J, Shimada A, Sakagami H and Wakabayashi H: Hormetic and UV-protective effects of azulene-related compounds. *In Vivo* **25** (1): 41-48, 2011.
16. Kanto H, Ono M, Nakamura Y, Hashimoto K, Sakagami H and Wakabayashi H: Hormetic and anti-radiation effects of tropolone-related compounds. *In Vivo* **24** (6): 843-851, 2010.
17. Sekine S, Shimodaira C, Uesawa Y, Kagaya H, Kanda Y, Ishihara M, Amano O, Sakagami H and Wakabayashi H: Quantitative structure-activity relationship analysis of cytotoxicity and anti-UV activity of 2-aminotropones. *Anticancer Res* **34** (4): 1743-1750, 2014.
18. Ueki J, Sakagami H and Wakabayashi H: Anti-UV activity of newly-synthesized water-soluble azulenes. *In Vivo* **27** (1): 119-126, 2013.
19. Masuda Y, Ueda JY, Tamura M, Sakagami H, Tomomura M, Tomomura A and Shirataki Y: Diverse biological activity of Odontioda Marie Noel 'Velano' extracts. *In Vivo* **25** (3): 375-380, 2011.
20. Matsuta T, Sakagami H, Sugiura T, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Structural characterization of anti-UV components from *Sasa senanensis* Rehder extract. *In Vivo* **27** (1): 77-83, 2013.
21. Matsuta T, Sakagami H, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Anti-UV activity of alkaline extract of the leaves of *Sasa senanensis* Rehder. *In Vivo* **25** (5): 751-755, 2011.
22. Sakagami H, Ohkoshi E, Amano S, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Sunaga K, Otsuki T, Ikeda

- H and Fukuda T: Efficient utilization of plant resources by alkaline extraction. *Altern Integr Med* ISSN:2327-5162, 2013
23. Kato T, Horie N, Matsuta T, Umemura N, Shimoyama T, Kaneko T, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Kusama K and Sakagami H: Anti-UV/HIV activity of Kampo medicines and constituent plant extracts. *In Vivo* **26** (6): 1007-1013, 2012.
 24. Kato T, Hino S, Horie N, Shimoyama T, Kaneko T, Kusama K and Sakagami H: Anti-UV activity of Kampo medicines and constituent plant extracts: re-evaluation with skin keratinocyte system. *In Vivo* **28** (4): 571-578, 2014.
 25. Sakagami H, Iwamoto S, Matsuta T, Satoh K, Shimada C, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Morita Y, Ohkubo A, Tsuda T, Sunaga K, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Comparative study of biological activity of three commercial products of *Sasa senanensis* Rehder leaf extract. *In Vivo* **26** (2): 259-264, 2012.
 26. Sakagami H, Fukuchi K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H, Yasui T, and Oizumi T: Synergism of alkaline extract of the leaves of *Sasa senanensis* Rehder and antiviral agents. *In Vivo* **30**(4): 421-426, 2016.
 27. 福地邦彦, 坂上 宏, 安井利一, 金本大成, 寺久保繁美, 中島秀喜, 勝呂まどか, 名取威徳, 大泉浩史, 大泉高明: ササヘルスの卓越した抗ウイルス活性, *New Food Industry*, **58** (12): 23-32, 2016
 28. Sakagami H, Sheng H, Ono K, Komine Y, Miyadai T, Terada Y, Nakada D, Tanaka S, Matsumoto M, Yasui T, Watanabe K, Junye J, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Anti-halitosis effect of toothpaste supplemented with alkaline extract of the leaves of *Sasa senanensis* Rehder. *In Vivo* **30**(2):107-111, 2016.
 29. Matsuta T, Sakagami H, Tanaka S, Machino M, Tomomura M, Tomomura A, Yasui T, Itoh K, Sugiura T, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Pilot clinical study of *Sasa senanensis* Rehder leaf extract treatment on lichenoid dysplasia. *In Vivo* **26** (6): 957-962, 2012.
 30. 坂上 宏, 新井友理, 久野貴史, 久保英範, 染川正多, 高野頌子, 津島浩憲, 三次義人, 秋田紗世子, 健石雄, 大越絵実加, 田中庄二, 松本勝, 安井利一, 伊藤一芳, 牧純, 渡邊康一, 北嶋まどか, 堀内美咲, 賈俊業, 大泉浩史, 大泉高明: ササヘルス配合歯磨剤の口腔環境改善効果: 口臭と舌細菌数の相関, *New Food Industry* **56**(6): 27-35, 2014.
 31. 北嶋まどか, 賈俊業, 名取威徳, 大泉浩史, 大泉高明, 渡邊康一, 安井利一, 坂上 宏: 対談, 広がるクマ笹の可能性—最新研究から見る未来の可能性—*New Food Industry* **57** (9): 73-86, 2015.

クマ笹の有効成分が身体にやさしく効いていきます。



ササヘルス

第3類医薬品

疲労回復 食欲不振 口臭・体臭除去 口内炎

クマザサ抽出液

ササヘルス

第3類医薬品

ササヘルスは、高原地帯に自生し
清浄な水と大地に育まれた
クマ笹の有効成分を抽出した医薬品です。



カラダのヘルスに
ササヘルス

※この医薬品は、「使用上の注意」をよく読んで正しくお使いください。

http://www.daiwaseibutsu.co.jp/

〒213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 かながわサイエンスパークD棟8F

〒391-0011 長野県茅野市玉川字家山11,400-1,018 上原山林園工業公園

TEL.044-819-2291

TEL.0266-79-6031

株式会社 大和生物研究所

ササヘルス ドットコム

検索

マスティックの機能性と利用

又平 芳春 (MATAHIRA Yoshiharu) *

* 三生医薬株式会社 研究開発本部

Key Words : マスティックガム 口腔ケア 生理活性 抗菌活性

はじめに

マスティックは、地中海沿岸に分布するコショウボクと呼ばれるウルシ科の常緑灌木 *Pistacia lentiscus* の中でも、特にバルカン半島南東のエーゲ海に位置するギリシャ領ヒオス島南部に自生する亜種 (学名 : *Pistacia lentiscus* var. *Chia*) から得られる天然樹脂である。マスティックはギリシャ語ではマスティハと言い、日本語では洋乳香と訳される。2014 年には、ヒオス島におけるマスティックの製法がユネスコの無形文化遺産に登録されている。

マスティックの木は成長が遅く、成木になるまで 15 ～ 20 年を要するが、植え付けから 5 年ほどでマスティックの採取が可能となる。幹や枝に切り込みを入れておくと樹脂が滲出し、時間が経つにつれて乾燥して固まる。これをマスティックガムと言う (写真 1)。マスティックガムは、古代ギリシャ時代から、世界初の天然チューインガムとしてきれいな歯や口臭改善のために用いられ、また、顔や体を洗浄する化粧品としても使用されてきた。更に、ギリシャ伝統医学では紀元前から胃痛や消化不良などの消化器疾患に使用されているほか、7 世紀に入ると調合薬の製造に使われ、欧州薬局方など世界各地の薬局方にも収載され、処方薬の構成成分として利用されている。

近年になりマスティックに関する様々な科学

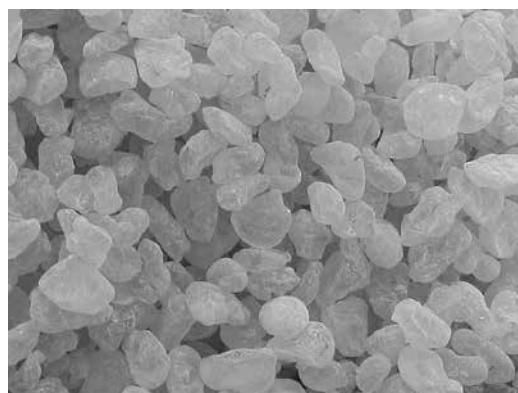


写真 1 マスティックガムの外観

的研究が進み、生理活性の解明や科学的証明がなされつつあり、歴史ある民間療法の裏付けがされるばかりでなく、新たな生理作用も示されてきている。

1. マスティックガムの性状

マスティックガムは、大きさは数 mm ～ 1cm 程度で、淡黄色や緑黄色の半透明な丸形または涙滴形の粒状の塊であり、グリーン系、バルサミック系の香りを有する。水に難溶で (1% 未満)、メタノールやイソプロパノール等の有機溶剤に可溶である。45 ～ 55℃ で軟化し、85 ～ 105℃ で融解する。冷暗所保存で非常に安定な物質であり、日本へはこの状態で輸出されている。

マスティックガムは2009年度に約115トン生産され、その内61%が国外に輸出され、残りの39%がヒオス島を含むギリシャ国内で消費されている。輸出先としてはUAE, サウジアラビア, トルコ, エジプトなどの中近東がおおよそ3分の2を占め、他はフランス, 米国, ドイツ等が多い。日本が占める割合は0.8%程度である。

2. マスティックガムの成分

図1にマスティックガムの成分組成例を示した。最も多い成分がTriterpenic acid類であり、全体の40～55%を占める。Triterpenic acid類として、Masticadienonic acid 12～15%, Isomasticadienonic acid 12～15%, Oleanonic acid 6～8%, Moronic acid 3～6%等が含まれている。また、天然ポリマーのPoly- β -myrceneが20～25%含まれている。精油（マスティックオイル）は全体の1～3%程度であり、主成分は α -pineneである。マスティック特有の香りはPinene類によるものと考えられる。

3. マスティックガムの生理機能

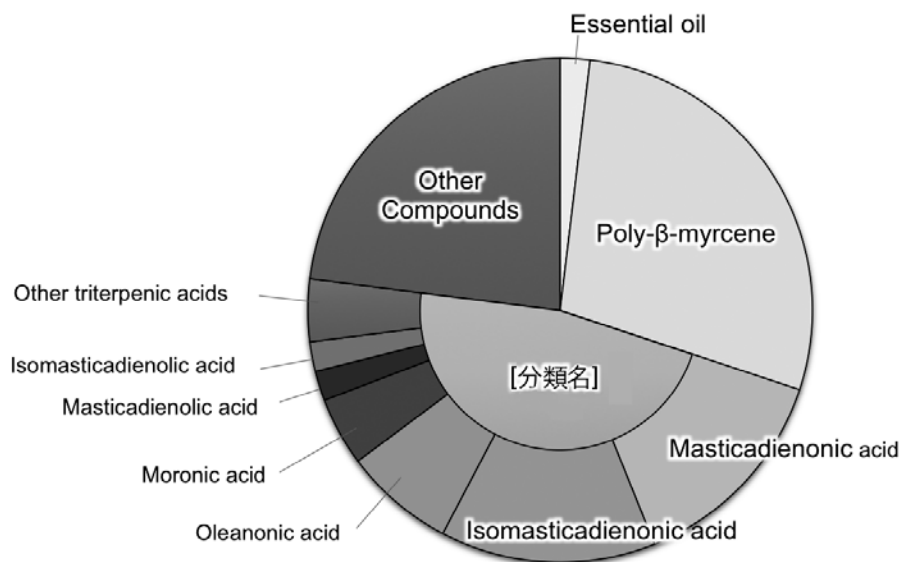
(1) 抗菌活性

マスティックガムは、グラム陽性菌、グラム陰性菌および他の病原性微生物に対し、広い抗菌活性を有することが報告されている。

1998年には、Huwezらによってマスティックガムがピロリ菌に対し抗菌活性を有することが初めて報告された¹⁾。古代から民間療法で胃腸の不調に用いられてきたマスティックが、消化管潰瘍の原因のひとつであるピロリ菌に対して抗菌活性を有することが認められ、効果が裏付けられた形となる。最小殺菌濃度は60 μ g/mL、有意に細胞増殖を抑制する最小濃度は7.5 μ g/mLとされる。その後も数々の研究者たちによって、マスティックガムの抗ピロリ菌活性が確認されている。また、Daifasらは、マスティックがボツリヌス菌に対し抗菌活性を有することを報告している²⁾。

(2) 抗炎症・抗酸化作用

2006年、Heoらにより、ラットにおけるジクロフェナク誘発性の腸の炎症を抑制することが報告されている³⁾。



The Chios Gum Mastic Growers Association Typical Analysis Data June 15, 2005 より

図1 マスティックガムの成分組成例

(3) 十二指腸潰瘍改善効果

1984年、Al-Habbalらにより、マスティックガムが消化性潰瘍の治療に有用であることが報告された⁴⁾。十二指腸潰瘍患者38人を対象とした二重盲検試験を実施し、マスティックガム1gを2週間継続的に経口摂取させたところ、症状の緩和と内視鏡的治癒効果は、マスティックガム投与群で有意に改善し、また忍容性及び副作用を生じなかった。

1986年、Al-Saidらによって、ラットにおける各種急性潰瘍モデル（幽門結紮、アスピリン、フェニルブタゾン、レセルピンおよび寒冷拘束ストレス）に対し、cytoprotection作用に基づく抗潰瘍作用が認められ、臨床における十二指腸潰瘍の治療に有効であるとの報告がされている⁵⁾。

(4) 胃潰瘍改善効果

1986年に、Huwezらによって報告された試験がある⁶⁾。良性胃潰瘍患者6人に、朝食前と就寝時の1日2回、マスティック1gを4週間経口投与したところ、1週間投与した時点ですべての患者で症状の改善が認められ、4週間投与後には5人の患者で内視鏡的改善が見られた。服用中から二ヶ月後まで異常は見られなかった。

(5) 口腔衛生改善効果（臨床試験）

マスティックガムを噛むことにより、プラーク指数及び歯肉炎指数が有意に低下した。また、口腔内の細菌の増殖を抑え、歯周病菌やう蝕菌に対する抗菌性も示されている。Sakagamiら、またStererにより、マスティックガムが口腔細菌である *Porphyromonas gingivalis* および *Prevotella melaninogenica* に対し、選択的な抗菌

作用を示すことが報告されている^{7,8)}。

(6) その他

伝統療法の対象であった消化器の不調や口腔衛生関連以外にも、最近では、抗がん作用、血漿脂質や血糖レベルを低下させる報告もあり⁹⁾、マスティックの持つさまざまな機能性に対し強烈的な科学的な関心が集まっている。

4. 三生医薬オリジナル原料「マスティック樹液」

三生医薬株式会社では、マスティックガムをヤシ油などの中鎖脂肪酸トリグリセリドに溶解、精製した「マスティック樹液」を商品化している。「マスティック樹液」は微黄色澄明の流動性の高い液状であり、マスティックガム特有の風味を有している。用途によりマスティックガムの含量を調節でき、一般的用途にはマスティックガムとして30～50%を含有させている。固形のマスティックガムを液状にしたことにより、食品などに添加する場合にも取り扱いが非常に容易になっている。

5. 「マスティック樹液」の生理機能

(1) 抗ピロリ菌活性 (*in vitro*)

ピロリ菌に対し抗菌活性を有するといわれている他の食材と共に、「マスティック樹液」のピロリ菌に対する抗菌作用について検討を行い、最小発育阻止濃度を比較した結果を示す(表1)。ピロリ菌の由来により若干差はあるものの、「マスティック樹液」はいずれの食材よりも強い抗菌活性を示した¹⁰⁾。

また、ピロリ菌陽性のヒト2人に、「マスティック樹液」をソフトカプセル化したものを

表1 各食材のピロリ菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

	最小発育阻止濃度 (ppm)				
	「マスティック樹液」	プロポリス	甘草エキス	カテキン健康食品	乳酸菌健康食品
胃がん患者	41	293	195	>625	>625
胃潰瘍患者	31	390	390	>625	>625
十二指腸潰瘍患者	37	390	390	>625	>625
NCTC11637 (標準菌株)	62	390	390	>625	>625

4週間摂取させたところ、1人においてピロリ菌の消失が認められた¹⁰⁾。

(2) 潰瘍抑制作用（動物試験）

ピロリ菌に起因しない、ストレスにより生じた潰瘍に対する「マスティック樹液」の効果を検討するために、ラットの水浸拘束ストレス潰瘍モデルを使用して試験を行った¹⁰⁾。絶食したラットに、マスティックガムとして500mg/kgまたは20mg/kgに相当する「マスティック樹液」を投与してから水浸拘束した後に胃を摘出し、生じた潰瘍の長さの総和(mm)を求めた。「マスティック樹液」500mg/kgでは有意な抗潰瘍作用を示し（潰瘍抑制率51.4%）、用量依存的に抑制効果を示す傾向がみられた。マスティックガムを水で抽出した液では効果が認められなかったため、マスティックの抗潰瘍作用は油溶性の成分によるものであると考えられ、「マスティック樹液」には潰瘍抑制に関する活性成分が含有される

ものと考えられる。

対照としては「マスティック樹液」の溶媒である中鎖脂肪酸トリグリセリドを、また比較として抗潰瘍効果があるとされるヨーグルトを用いた（表2）。

(3) 潰瘍抑制作用（ヒト試験）

胃潰瘍患者および擬似患者（強い自覚症状があるにもかかわらず内視鏡所見においては強度の病変が認められない患者）に対して、「マスティック樹液」をソフトカプセル化したものを、1日にマスティックガムとして1g、1～2ヶ月連続摂取させたところ、自覚症状及び内視鏡所見のいずれにおいても改善と有効性が観察された¹⁰⁾（表3）。

自覚症状は、「食欲不振、食後の胃もたれ感、胃部不快感、胃部の痛み」それぞれにつき、「1：全くない、2：まれにある、3：時々ある、4：しばしばある、5：常にある」の5段階で評価した。内視鏡検査は試験開始前後に実施した。

(4) 口腔内細菌類に対する抗菌性

口腔内には300種類以上の細菌が存在するが、そのうち虫歯や歯周病の原因となるのは30種類程度である。口腔内細菌の多くは常在菌で口腔内細菌叢のバランスをとるのに役立ち、免疫にも関与し、虫歯や歯周病の予防にも役立っている。すべての細菌に対して殺菌効果があるものを使用して常在菌まで殺してしまうと、かえって歯周病の細菌をはびこらせることになる。「マスティック樹液」は常在菌にはほとんど作用しないが、虫歯や歯周病、口臭などの原因菌に対して効果を発揮する。

表2 ラットの水浸拘束ストレス潰瘍に対する「マスティック樹液」の効果

	マスティック投与量 (mg/kg, p.o.)	潰瘍係数 (mm)	抑制率 (%)
対照（中鎖脂肪酸 トリグリセリド）	—	28.8 ± 2.6	—
「マスティック樹液」 高用量	500	14.0* ± 2.9	51.4
「マスティック樹液」 低用量	20	18.4 ± 3.9	36.1
マスティックガム 水抽出液	—	27.1 ± 4.2	5.9
ヨーグルト	—	24.4 ± 4.2	15.3

値は雄ラット8匹による平均±標準誤差で表示した。
*: $p < 0.05$, 中鎖脂肪酸トリグリセリドに対して有意差有り（Dunnett検定）

表3 胃潰瘍患者および擬似患者に対する「マスティック樹液」の効果

	自覚症状（合計点）		内視鏡所見	
	投与前	投与後	投与前	投与後
患者A	7	5	びらん、炎症	正常粘膜
患者B	10	6	線状の発赤	正常粘膜
患者C	15	7	ポリープ	正常粘膜

6. マスティックの産業利用

(1) 衛生用品分野

日本においては、歯周病や虫歯の予防、口臭防止の目的で、歯みがき剤や洗口液にマスティックが配合された商品が市販されている。また、ペットの皮膚病対策として、シャ

ンブーやローションも獣医師ルートで販売されている。海外では、医療用の液体接着剤や、皮膚外傷治療用軟膏の配合剤としても使用されている。

(2) 食品

「マスティック樹液」は、マスティックガムの油溶液であるため、サプリメント用途ではソフトカプセルという剤形が最も適している。また、滴下法によって製造されるシームレスカプセルは、継ぎ目の無い真球状のため、のど越しが良いことから、嚥下困難者や高齢者の摂取負担を軽減できる剤形である。また皮膜厚さの調整によって口腔内で簡単に噛み潰せる硬さにできるため局所投与が可能となる。これらのことから、シームレスカプセルは口腔内細菌類が原因となる口臭や歯周病予防用途での商品開発が期待される。

サプリメント用途以外でも、キャンディや菓子などに混ぜ込んだり、料理用の風味付けとしての用途も考えられる。また、マスティックガムは、ガムベース用途として既存添加物名簿に収載されている（収載品名「マスチック」）。

7. 今後の展望

マスティックは、ヨーロッパを中心に長い食経験があり、抗菌性や潰瘍抑制作用、抗酸化性、抗炎症作用などの生理機能をもつ天然素材である。我が国においては一部の衛生用品やガムベース等に応用されているが、その利用はまだ充分とは言えない。前述したように、マスティックは古代ギリシャ時代より天然のチューインガムとして用いられてきた歴史がある。近年、超高齢化の進展に伴って口腔衛生への関心が高まっており、マスティックは口腔ケア素材として有用であると考えられる。口腔機能の維持・

回復は、虫歯や歯周病の予防に限らず、中長期的には認知機能や生活機能の低下を防ぎ、生活習慣病の予防にも繋がる。一方、口臭予防については高齢者に限らず関心が高まっており、今後の市場の広がりが期待されている。

口腔ケア食品の市場規模は堅調に推移しており、ガムを除いたサプリメント系商品の市場は2015年度で約110億円と推測されている。従来はミント系のフレーバーを配合した対症療法的な口腔ケア食品が中心であったが、近年は機能性成分として、キシリトールやラクトフェリン、乳酸菌、パセリオイルなどが配合された製品が増加する傾向にある。マスティックも口腔ケア食品の有力な機能性成分として期待される。基礎的知見として虫歯菌や歯周病菌の生育抑制作用が知られているが、具体的にどのような成分が効いているのかについてはまだ知見が無い。今後の研究の進展によって関与成分の特定ができれば、ヘルスクレームが表記できる機能性表示食品への応用も期待できる。

口腔ケア食品の剤形としてはタブレット、カプセル、粒状、フィルム状等が多い。「マスティック樹液」は油状であるので、剤形的にはソフトカプセルが適している。当社は、ソフトカプセル、シームレスカプセルの製剤技術を有している。特にシームレスカプセルは、直径0.5mmから10mmまで幅広く対応でき、皮膜厚を適宜調整することで口腔内崩壊型のカプセルとすることも可能である。皮膜剤も一般的なゼラチンの他、植物性皮膜、崩壊遅延防止皮膜、腸溶性皮膜など新たな機能性皮膜を開発している。マスティックというユニークな素材と独自の製剤技術を組み合わせることにより、新たな口腔ケア食品の開発に貢献できるものと考えている。

引用文献

1. Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, *et al.*: Mastic gum kills *Helicobacter pylori*, *N. Engl. J. Med.*, **339**(26): 1946, 1998.
2. Daifas DP, Smith JP, Blanchfield B, *et al.*: Effects of mastic resin and its essential oil on the growth of proteolytic *Clostridium botulinum*, *Int. J. Food Microbiol.* **94**(3): 313-322, 2004.
3. Heo C, Kim SW, Kim KJ, *et al.*: Protective effects of mastic in non-steroidal anti-inflammatory drug induced gut damage and bacterial translocation in a rat model, *Korean J. Med.*, **71**(4): 354-361, 2006.
4. Al-Habbal MJ, Al-Habbal Z, Huwez FU.: A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **11**(5): 541-544, 1984.
5. Al-Said MS, Ageel AM, Parmar NS, Tariq M.: Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *J. Ethnopharmacol.* **15**(3):271-278, 1986.
6. Huwez FU, Al-Habbal MJ.: Mastic in treatment of benign gastric ulcers, *Gastroenterol Jpn.* **21**, 273-274, 1986.
7. Sakagami H, Kishino K, Kobayashi M, *et al.*: Selective antibacterial and apoptosis-modulating activities of mastic: *In Vivo.* **23**(2): 215-223, 2009.
8. Sterer N: Antimicrobial effect of mastic gum methanolic extract against *Porphyromonas gingivalis*. *J. Med. Food* **9**(2): 290-292, 2006.
9. Kartalis A, Didagelos M, Georgiadis I, *et al.*: Effects of chios mastic gum on cholesterol and glucose levels of healthy volunteers: A prospective, randomized, placebo-controlled, pilot study (CHIOS-MASTIHA), *Eur. J. Prev. Cardiol.*, **23**(7): 722-729, 2016.
10. 三生医薬株式会社社内資料

Correspondence to: 又平 芳春

三生医薬株式会社 東京営業所

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 4-8-2 いちご桜橋ビル 2 階

TEL : 03-6891-7733

E-mail: y.matahira@sunsho.co.jp

きのこを活用して GABA 富化素材を作る

原田 陽 (HARADA Akira) *

* 地方独立行政法人 北海道立総合研究機構 森林研究本部 林産試験場

Key Words：きのこ GABA 子実体 エノキタケ シイタケ

はじめに

国内では、シイタケやエノキタケを始めとする多種類のきのこが栽培されている。栽培方法として、原木栽培と菌床栽培があり、最近では施設内における菌床栽培が主流となり、周年で質・量ともに安定生産が可能である。著者が拠点とする北海道でも、多くの種類のきのこが生産され、エノキタケ（全国4位、2014年）、シイタケ（全国2位、同年）の主産地となっている¹⁾。エノキタケは、流通量が多い純白系品種と流通量が少ない野生型のブラウン系品種があり、それぞれ味や食感に違いがあり、後者はシャキシャキとした食感が良い、味が濃いという特徴がある。きのこの味に関与する成分としてアミノ酸があり、その主体はうま味に関わるグルタミン酸や甘味に関わるアラニンである。他にも、健康機能性を持つアミノ酸として知られるγ-アミノ酪酸(GABA)が含まれている。GABAは、血圧降下作用²⁻⁹⁾、精神安定作用¹⁰⁻¹²⁾、成長ホルモン分泌作用¹³⁾等さまざまな効果が期待される成分で、これらの効果を期待した食品関連製品の開発や販売が展開されている。

きのこは低カロリーで、食物繊維が多く¹⁴⁾、整腸作用やコレステロール低下作用¹⁵⁾が期待されるヘルシーな食材である。そこで、健康に役立つきのこを手軽に食べる機会を増やせるような加工食品向けの素材や健康志向の素材を

作れないかと考え、機能性を富化・向上させたきのこ素材を開発することを検討した。その過程で、きのこにも含まれるグルタミン酸をGABAへ変換できること、きのこの種類によりGABAへ変換する能力が異なり、エノキタケやシイタケのGABA生成能が高いことを見出し、GABA生成反応の条件検討を行い¹⁶⁻¹⁸⁾ながら、きのこを活用したGABA富化素材の開発に取り組んだ。

1. きのこの GABA 生成能

国内で施設栽培が行われている主要なきのこ11種類を用いて、GABA生成能を比較した。各種きのこの子実体の凍結乾燥粉末にグルタミン酸を加え、水に分散混合し、20℃で6時間静置反応を行った。その結果、エノキタケやシイタケのGABA生成能が高いことを見出した(図1)。特に、エノキタケはブラウン系でも純白系でも6時間という比較的短時間の反応で、積極的な加温をせずにGABA生成率が80%を超えたことから、GABA生成に有効な材料と考えられた。これまでに、茶¹⁹⁾、米胚芽²⁰⁾およびカボチャ⁴⁾のグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)活性が高いことが知られているが、きのこにもGADが存在する²¹⁾。著者は、国内生産量の多いエノキタケやシイタケのGAD活性が高いことを明らかにした。

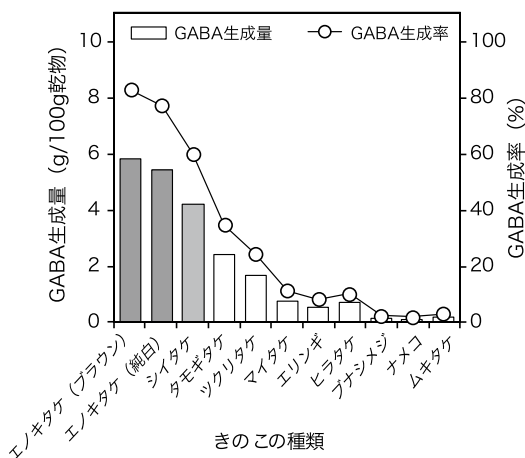


図1 栽培きのこ 11 種類の GABA 生成

各きのこ子実体の凍結乾燥粉末を加えたグルタミン酸懸濁液を 20℃で 6 時間静置した。反応液の GABA を HPLC により定量した。

GABA 生成率 (%) = (GABA 生成量) / (グルタミン酸添加量) × (GABA 分子量 / グルタミン酸分子量)

2. エノキタケやシイタケを原料とした GABA 生成

エノキタケやシイタケの子実体を原料として、GABA 生成に及ぼす反応温度および時間の影響を評価した。エノキタケは、20℃で GABA 生成量や生成率が高く、30℃および 40℃は 20℃の 75% 程度の生成量であったことから、室温程度で効率的な GABA 生成が十分

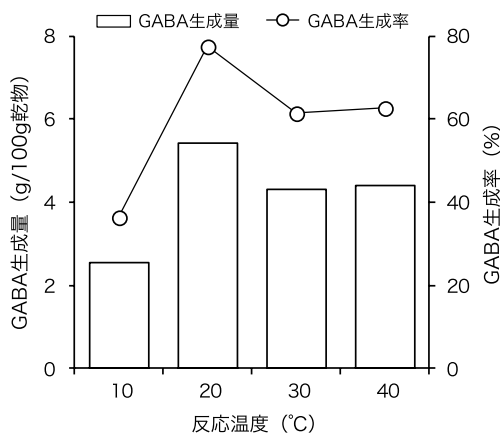


図3 GABA 生成反応に対する温度の影響(シイタケ) シイタケ子実体の凍結乾燥粉末を加えたグルタミン酸懸濁液を各温度で静置した。反応液のアミノ酸を HPLC により定量した。

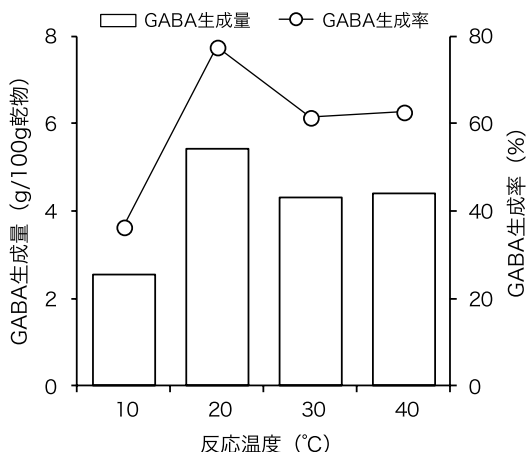


図2 GABA 生成反応に対する温度の影響 (エノキタケ)

エノキタケ子実体の凍結乾燥粉末を加えたグルタミン酸懸濁液を各温度で静置した。反応液の GABA を HPLC により定量した。

可能であった (図 2)。シイタケは 5 ~ 20℃で GABA 生成量が高く、低温から室温で GABA 生成が十分可能であり (図 3)、エノキタケと同様に積極的な加温をする必要がない。さらに、エノキタケを原料として 20℃で 16 時間 GABA 生成反応を行った結果、6 ~ 8 時間の反応により原料当り 6 ~ 7% (6 ~ 7g/100g- 乾燥原料) に相当する GABA 生成が可能であった (図 4)。

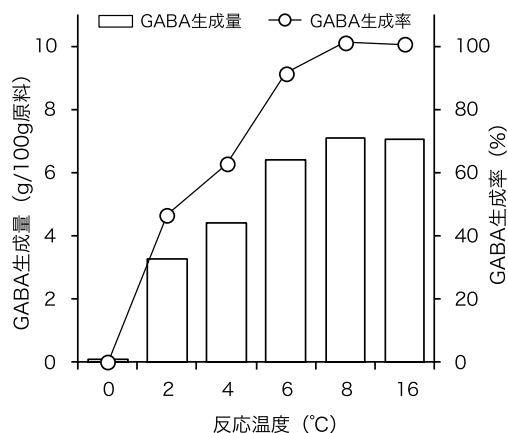


図4 GABA 生成反応に対する時間の影響(エノキタケ) エノキタケ子実体の凍結乾燥粉末を加えたグルタミン酸懸濁液を 20℃で静置した。経時的に採取した反応液の GABA を HPLC により定量した。

次に、エノキタケの子実体 12kg（水分約 90%）を原料として、GABA 生成反応のスケールアップを行った。すなわち、原料を摩砕してからグルタミン酸を加え、20℃で2時間、10℃で15時間静置した。反応後にグルタミン酸の残存が少なく、GABA 生成率は 100%を超えたことから、添加したグルタミン酸がほぼ全量 GABA へ変換されたと考えられる

表 1 GABA 生成反応に対するスケールアップの影響
(エノキタケ)

反応前	エノキタケ使用量 (kg)	12.0
	水添加量 (kg)	37.2
	グルタミン酸添加量 (g)	120
反応後	エキス回収量 (mL)	40,670
	GABA 濃度 (mg/mL)	2.1
	GABA 生成量 ¹⁾ (g/12kg 生原料)	85.4
	GABA 生成量 ²⁾ (g/100g 乾原料)	7.1
	GABA 生成率 ³⁾ (%)	101.5

¹⁾ エキス回収量×GABA 濃度

²⁾ 生原料の含水率 90%の場合の乾燥原料換算値

³⁾ GABA 生成量 / (添加グルタミン酸量×GABA 分子量 / グルタミン酸分子量)

(表 1)。このように、低温でもスケールアップした生成反応が効率よく進むこと、エノキタケが GABA 生成の原料として有効であることを検証した。

3. GABA 富化素材の製造と利用

きのこを原料として GABA を富化するプロセスには、大別して 2 通りある (図 5)。子実体を摩砕したり、乾燥後に粉碎したりしてから GABA 生成反応を行って素材を製造するプロセスと、子実体を乾燥したり、凍結したりしてから GABA 生成反応を行って素材を製造するプロセスがある。前者のプロセスでは、ペースト、パウダー、エキスの各性状の素材を得ることが可能であり、後者のプロセスでは、子実体の形状を残したホール素材を得ることが可能であることから、GABA 富化素材の多様化を進めることができた (図 6)。固形分を含むペースト、パウダー、ホールの素材は、食物繊維を含むことが特徴であり、きのこ特有の多糖である β -グルカンも含まれている。

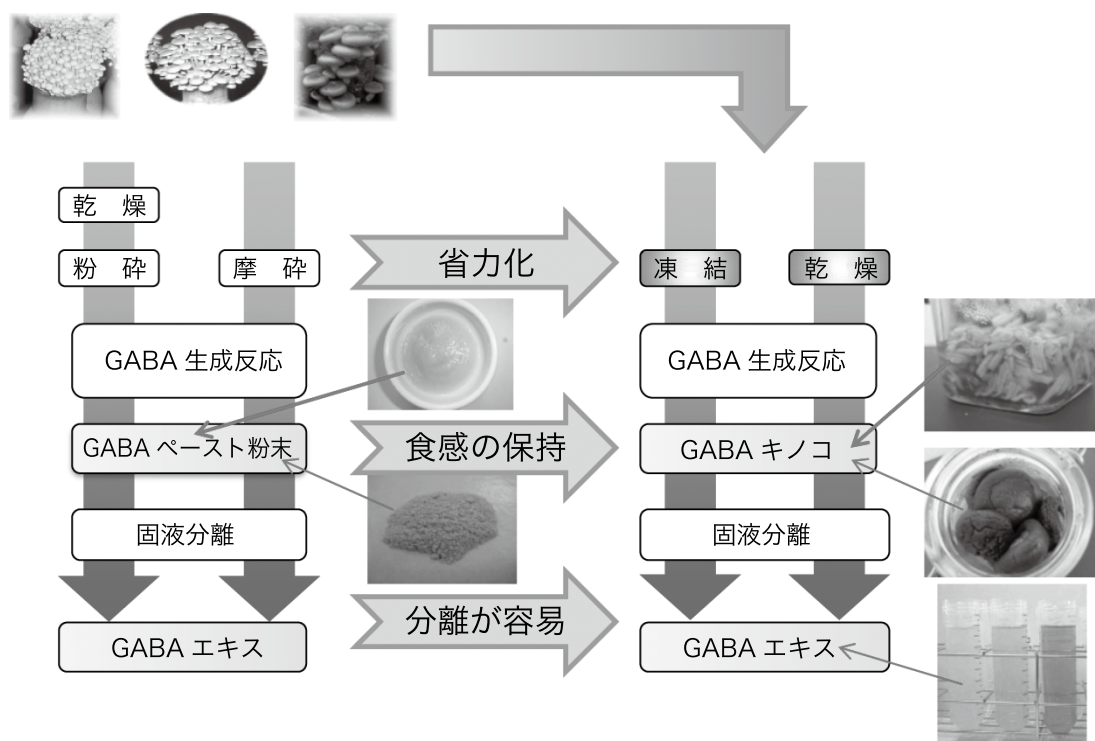


図 5 GABA 富化素材の製造プロセス

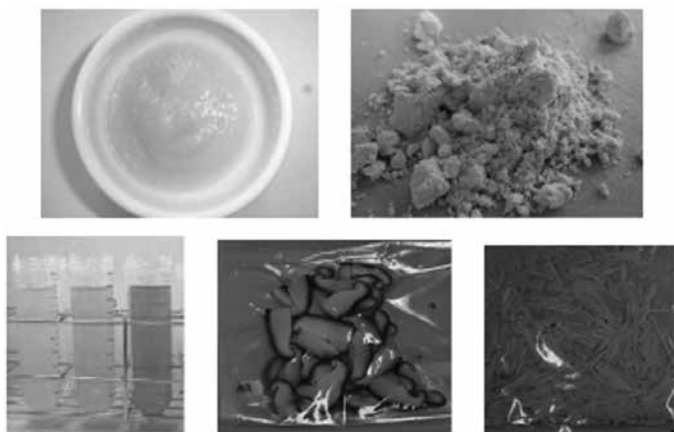


図6 GABA 富化素材の種類

上左：ペースト，上右：パウダー，下左：エキス，下中右：ホール

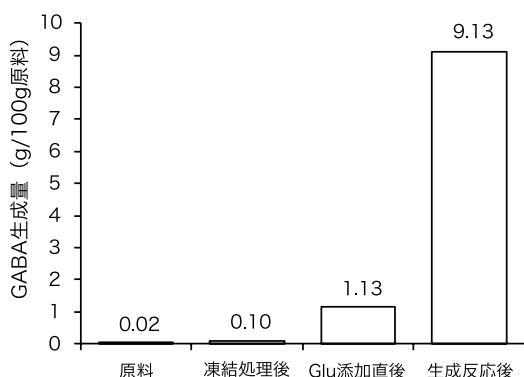
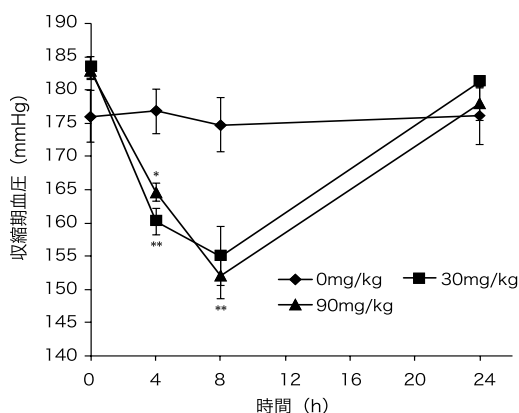


図7 凍結処理エノキタケを用いた GABA 富化素材製造工程の GABA 生成量



素材製造例として，凍結処理したエノキタケを解凍し，GABA 生成反応を行った場合，原料段階の GABA 含量に対して 400 倍以上の GABA が生成する（図 7）ことに加えて，子実体の形状や食感を残した素材を得ることが可能である。この他，乾燥処理したエノキタケやシイタケに水を加えて，粉碎や摩砕をしないで GABA 生成反応を行っても，GABA を富化した素材を得ることが可能である。

上記素材は，きのこ素材単独ではなく，野菜等の食品素材との組合せを考慮しながら，カレー，シチュー，パスタソース，炊き込みご飯の素，スープ，ドレッシング，各種惣菜，調味料や顆粒・錠剤等サプリメントに活用されることが想定される。一部の製品について，試作開発事例を蓄積しながら GABA 富化素材を活用した商品化が進められている。

4. GABA 富化素材の機能性

著者らは，ラットを用いて GABA 富化素材の血圧降下作用を検証した。GABA を富化した

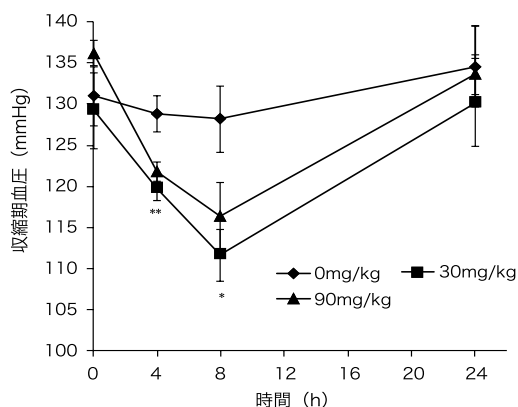


図8 SHR ラットでのエノキタケ素材による血圧降下作用

左：収縮期の血圧 右：拡張期の血圧

エノキタケの GABA 富化素材を単回経口投与した。

血圧値は平均値±標準誤差で示した。

*：5% の危険率で有意差あり（0mg/kg 区に対して）。

**：1% の危険率で有意差あり。

エノキタケ素材を正常血圧ラット (WIST) に単回経口投与した結果、収縮期および拡張期血圧には顕著な変化がみられなかった。このことから GABA を富化した素材は、血圧降下作用に選択性があり、正常な血圧のラットに対して、血圧を下げないと言える。一方、高血圧自然発症ラット (SHR) に 0.9mg/kg-b.w. の GABA を含む素材を投与した結果、投与後 4 時間で血圧降下傾向を示し、8 時間で収縮期に約 30mm Hg の血圧降下作用を示した (図 8)。大森ら²⁾の報告では、SHR に対する GABA 含有素材の継続投与により血圧上昇を明らかに抑制したことから、本研究で得られた素材も同様の作用を示す可能性がある。

軽症高血圧者を対象としたヒト試験で血圧上昇抑制作用を示した GABA 摂取量は、和風調味料で 20mg/日³⁾、アガリクスで 25mg/日⁶⁾、はっ酵乳で 12mg/日⁷⁾と報告されている。精神安定作用やリラクセス効果を示した GABA 摂取量は、米胚芽で 26mg/日¹⁰⁾、オカラで

30mg/日¹¹⁾であった。約 50mg の GABA を含むエノキタケおよびシイタケ素材は、1～2 g (乾燥) となることから、少量摂取でも同程度の作用を持つ可能性が期待される。

おわりに

GABA の機能性については、多くの報告があり、最近ではリラクセス効果^{11)–13)}や睡眠の質改善効果²²⁾に加えて、皮膚状態改善効果²³⁾や塩味増強効果²⁴⁾も報告され、摂取・摂食目的の拡大とともに日常生活で摂取・摂食する機会が増えそうな状況である。本稿に関連してこれまでに、きのこを原料とした GABA 富化素材の用途開発や製品試作が進められ、一部は商品化されてきた。今後、製品開発事例の増加および商品化の進展とともに、健康志向の食品素材として国産きのこの活用が活発になること、他の食品素材との組合せにより、栄養バランスを考慮し健康管理できるような製品開発、製品ラインナップの充実が期待される。

参考文献

1. 北海道水産林務部林務局林業木材課：平成 26 年北海道特用林産統計。2016。
2. 大森正司，矢野とし子，岡本順子：嫌気処理茶（ギャバロン茶）による高血圧自然発症ラットの血圧上昇抑制作用。日本農芸化学会誌，**61**: 1449-1451, 1987。
3. 風見大司，小倉長雄，福地敏彦他 3 名：γ-アミノ酪酸配合和風調味料の軽症高血圧者。正常高血圧者を含む健常者に対する降圧作用。日本食品科学工学会誌，**49**: 409-415, 2002。
4. 鶴澤昌好，奥山知子，村田真由美他 2 名：γ-アミノ酪酸高含有カボチャ加工品製造とそのラット血圧上昇抑制作用。日本食品科学工学会誌，**49**: 573-582, 2002。
5. Hayakawa K., Kimura M. and Kamada K.: Mechanism underlying gamma-aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **438**: 107-113, 2002。
6. 渡辺敏郎，川下文子，石知史他 4 名：軽症高血圧者の血圧に及ぼす自己消化処理させたアガリクス茸の影響。日本食品科学工学会誌，**50**: 167-173, 2003。
7. 梶本修身，平田洋，西村明：GABA 含有はっ酵乳製品の正常高値および軽症高血圧に対する長期摂取時の有効性と安全性。健康・栄養食品研究，**6** (2): 1-14, 2003。
8. 野口智則，中村和哉，永井武他 2 名：γ-アミノ酪酸を添加したジャガイモスナック菓子の高血圧自然発症ラットにおける血圧降下作用。日本食品科学工学会誌，**54**: 75-81, 2007。
9. Yamakoshi J., Fukuda S., Satoh T., *et al.*: Antihypertensive and natriuretic effects of less-sodium soy sauce containing γ-aminobutyric acid in spontaneously hypertensive rats. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **71**: 165-173, 2007。
10. 岡田忠司，杉下朋子，村上太郎他 7 名：γ-アミノ酪酸蓄積脱脂コメ胚芽の経口投与における更年期障害及び初老期精神障害に対する効果。日本食品科学工学会誌，**47**: 596-603, 2000。
11. 藤林真美，神谷智康，高垣欣也他 1 名：GABA 経口摂取による自律神経活動の活性化。日本栄養・食糧学会誌，**61**: 129-133, 2008。
12. 橘高隆一，東口信二：発酵 GABA の量産化と抗ストレス研究開発。農林水産技術ジャーナル，**32**(2):

27-30, 2009.

13. Tujioka K., Ohsumi, M., Horie K., *et al.*: Dietary γ -aminobutyric acid affects the brain protein synthesis rate in ovariectomized female rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **55**: 75-80, 2009.
14. 時本景亮：きのこ食と健康とのかかわり．菌蕈，2004 (6): 36-42, 2004.
15. 鈴木慎次郎，大島寿美子，辻啓介；シイタケの人の血清コレステロールに及ぼす影響．栄養学雑誌，**4**: 130-131, 1967.
16. 原田陽，永井武，山本美保：ブラウン系統エノキタケによる γ -アミノ酪酸含有素材の作出と血圧降下作用．日本食品科学工学会誌，**58**: 446-450, 2011.
17. 原田陽：きのこを活用して GABA 富化素材を作る．北海道地域 3 大学 2 公設試新技術説明会資料集 (JST・北大主催)，68-72, 2014.
18. 原田陽：きのこを活用した GABA 富化素材．平成 26 年度第 2 回アグリ技術シーズセミナー「北海道発！最新の農業技術」資料集 (JATAFF・農林水産省主催)，37-48, 2014.
19. 津志田藤二郎，村井敏信，大森正司他 1 名： γ -アミノ酪酸を蓄積させた茶の製造とその特徴．農化，**61**: 817-822, 1987.
20. Saikusa T., Horino T., and Mori Y.: Accumulation of γ -aminobutyric acid (Gaba) in the rice germ during water soaking. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**: 2291-2292, 1994.
21. Iwamoto, K., Yoshida, T., Kusuda, M., *et al.*: Purification and characterization of glutamic acid decarboxylase from *Grifola frondosa*. *Mush. Sci. Biotech.*, **21**: 16-22, 2013.
22. Yamatsu, A., Yamashita, Y., Maru, I., *et al.*: The improvement of sleep by oral intake of GABA and Apocynum venetum leaf extract. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **61**: 182-187, 2015.
23. 外薗英樹，上原絵理子： γ -アミノ酪酸の経口摂取による皮膚改善効果．日本食品科学工学会誌，**63**: 306-311, 2016.
24. 植野洋志：「減塩食品開発を目指して－天然物由来成分の塩味増強効果を定量的に評価するシステム開発」の経緯とその後．化学と生物，**52**: 742-748, 2014.

マイクロ波減圧乾燥により加工した イチゴの味と香り評価

千葉 直樹 (CHIBA Naoki)^{1, 2}

桜井 晃治 (SAKURAI koji)²

佐藤 信行 (SATO Nobuyuki)²

畑中 咲子 (HATANAKA Sakiko)²

¹ 現：宮城県農業・園芸総合研究所

² 宮城県産業技術総合センター

Key Words：マイクロ波減圧乾燥 熱風乾燥 フリーズドライ 乾燥イチゴ

諸 言

イチゴ (*Fragaria × ananassa*, バラ科) は露地栽培において初夏に収穫する農作物である。しかしながら、施設栽培技術の発達に伴い収穫期が前進化し、現在、11月下旬から収穫可能となり12月から5月頃が需要期となっている(図1)。これら一季成性イチゴとは遺伝的に異なり、四季を通して収穫できる四季成性イチゴが寒冷地で夏秋期に収穫されているが、その生産量は一季成性イチゴに比べてわずかである。6月にはイチゴの需要期も終わり市場価格は低下するが、この時期に収穫したイチゴを乾燥品に加工することで付加価値を上げれば、イチゴ生産者の所得向上が期待できる。

青果物の乾燥方法には自然乾燥の天日乾燥、人工乾燥の熱風乾燥、真空乾燥、フリーズドライ(真空凍結乾燥)等がある。最も普及している熱風乾燥は、青果物の表面から先に乾燥し組織が収縮し硬化する。このため内部の水分が外部へ移動するのが妨げられ乾燥に長時間を要すること、さらに乾燥処理が長時間のため色素の酸化が進み褐変しやすいことが欠点となる¹⁾。真空乾燥はチャンバー内で減圧しながら加熱乾燥する方法である。熱風乾燥より時間が短縮されるが、青果物の表面が収縮し硬化する問題点は完全に解決されていない。フリーズドライは冷凍庫で凍結後、そのまま乾燥するため試料表面組織の収縮がほとんど生じない。しかしなが

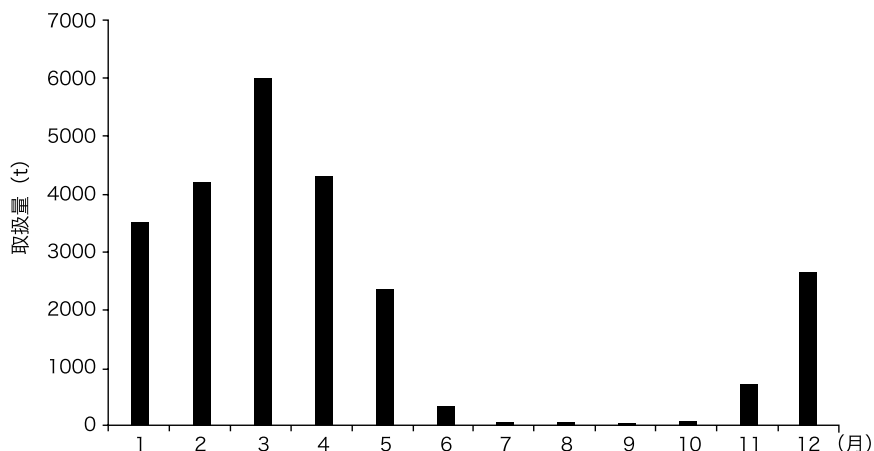


図1 東京都中央卸売市場におけるイチゴの月別取引量(平成26年)

ら、冷凍機と真空凍結乾燥機の両方が必要であり高額な設備費用となる。

乾燥イチゴは主に菓子類の原料としての需要があり、乾燥方法は熱風乾燥またはフリーズドライにより加工されるが、新たな乾燥方法として筆者らはマイクロ波減圧乾燥を試みている。減圧したチャンバー内では食品中の水分の沸点は低下し、より低温でマイクロ波による乾燥が可能である。マイクロ波は試料の内部から加熱できるため、上記のような試料表面の収縮と硬化が生じにくい。本稿ではマイクロ波減圧乾燥により加工したイチゴの味と香りを分析することで、熱風乾燥またはフリーズドライとの差別化した事例について解説する。食品のおいしさを評価する方法は①官能評価、②成分分析、③センサー分析、がある²⁾。官能評価はおいしさの評価の基本であるが、複数のパネリストが必要である。加えて、香りについては臭気の感度向上のために訓練が必要な場合がある。成分分析の場合、味も香りも各成分の相互作用によるため、総合的な評価までは難しい。センサー分析は電子味覚システム (Electronic Tongue) と電子嗅覚システム (Electronic Nose) による分析方法である。これら分析機器はおいしさを分析するセンサーで評価できる。官能評価、成分分析、センサー分析の3種類全てで評価することが最も確実な評価方法であるが、実際に全てを行うには多大な時間と費用を要する。センサー分析については、既にワイン³⁾、オレンジジュース⁴⁾、リンゴジュース⁵⁾等農産加工品の味と香りの評価で官能検査との高い相関が報告され一定の成果をあげている。そこで電子味覚システムと電子嗅覚システムにより五味(甘味、酸味、旨味、塩味、苦味)と香りを分析した結果を解説しながら、これら分析装置の特徴についても併せて解説する。

1. マイクロ波減圧乾燥法によるイチゴの乾燥

マイクロ波減圧乾燥機はMVD-LAB (西光エンジニアリング) を使用した (図2)。金属製



図2 マイクロ波減圧乾燥機

のチャンバー内で -90kPa まで減圧し、チャンバー内の生鮮イチゴ品種「とちおとめ」1kg を温度 40℃ に保持しながら最大 1.2kW 以下のマイクロ波で1時間の乾燥処理を行った。これまでの農産物に対するマイクロ波減圧乾燥の報告例でもマイクロ波出力 1kW/h 当たり試料約 1kg/h であり、装置による水の蒸発速度と同程度の速さである⁶⁾。対照として生鮮イチゴ 1kg を 80℃ 熱風乾燥 (FSCC WE61, フジマック) で1晩処理した。フリーズドライ処理は予冷が必要のため、初めに生鮮イチゴ 1kg を冷凍後、凍結乾燥 (FD-550, 東京理化機械) を1晩処理した。マイクロ波減圧乾燥機の処理時間が短いことと、フリーズドライと比較して冷凍機の必要が無いことが特筆すべき利点である。それぞれの処理後の写真を図3に示した。熱風乾燥

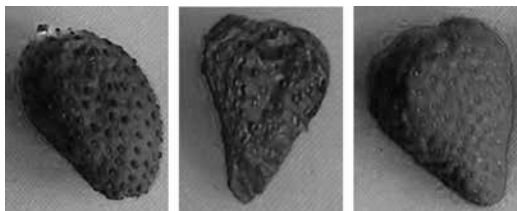


図3 乾燥後のイチゴ

左：マイクロ波減圧乾燥、中：熱風乾燥、右：フリーズドライ

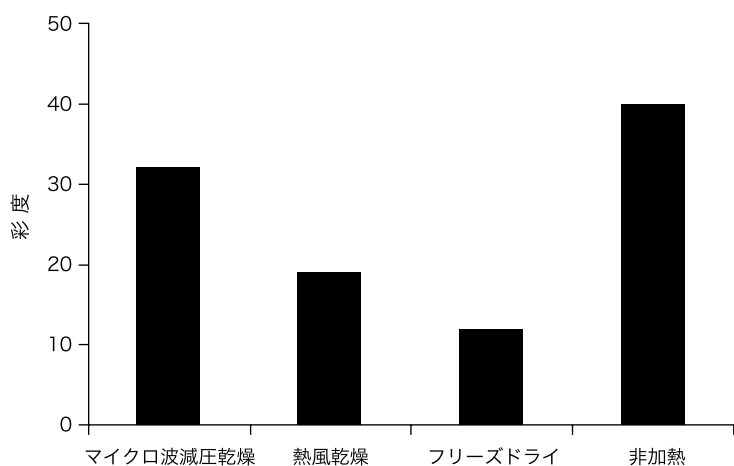


図4 イチゴの乾燥方法による彩度の比較

は硬化と収縮が見られるが、天日干しのような自然な風合がある。フリーズドライはほぼ生鮮イチゴの形状を保持している。マイクロ波減圧乾燥はやや体積の縮小があるものも、図3の様に生鮮イチゴの形状を十分に保持している。

分光式色彩計 SE2000 (日本電色工業) により、半年間室温暗所で保存した試料の a^* 値と b^* 値を測定し彩度 C (Chrome) を $C = \sqrt{[(a^*)^2 + (b^*)^2]}$ により算出した (図4)。非加熱生鮮イチゴの一般的な彩度は40前後である^{7,8)}。マイクロ波乾燥イチゴの値は最も高く鮮やかな赤であった。フリーズドライは表面の乾燥時に収縮がほとんど無く表面積が大きいいため、空気に触れ退色が進んだと考えられる。熱風乾燥は、乾燥時間が長いいため表面が酸化し変色した。

2. 電子味覚システムによるイチゴ乾燥物の測定

これまでの生鮮イチゴの味の評価は甘味と酸味に着目し、甘味はBrix計や液体クロマトグラフィーによる単糖および二糖の分析、酸味については酸度の滴定や液体クロマトグラフィーによるクエン酸等の有機酸分析が一般的であった。しかしながら乾燥処理を行った場合、苦味等の雑味が生じることが懸念される。本研究では五味を一度に測定できる電子味覚システムとして α Astree (アルファ・モス社)⁹⁾ を使用し

た (図5)。センサーはSRS (酸味センサー), STS (塩味センサー), UMS (旨味センサー), SWS (甘味センサー), BRS (苦味センサー), GPS (総イオンセンサー), SPS (カルシウムイオンセンサー) の7センサーを用いた。1検体の測定時間は数分である。味となる物質と感応膜との間ではイオン結合、水素結合、ファンデルワールス力などの相互作用が誘発され、CHEMFET (化学的電界効果トランジスタ) センサーと

参照電極 (Ag/AgCl) 間の電位差が変化し、これが信号として検出される。電子味覚システムでは水溶液の評価となるため、脂溶性のものや固形物は測定結果に影響しないよう遠心分離と濾過による前処理を施している。半年間室温で保存した試料を用い、非加熱のイチゴはその期間冷凍保存した。水溶液として測定するため乾燥イチゴを粉碎後に純水で40倍に希釈して測定した。その結果を図6に示した。分析値のスケールを合わせるため平均値0, 標準偏差1で標準化している。イチゴの味は有機酸、特にクエン酸による酸味と糖類による甘味で特徴化される。分析の結果ではフリーズドライで最も酸味が強く、マイクロ波減圧乾燥のイチゴは非加熱に次いで甘かった。この傾向は官能検査と同様であった。BRS (苦味センサー) の値はマ



図5 電子味覚システム

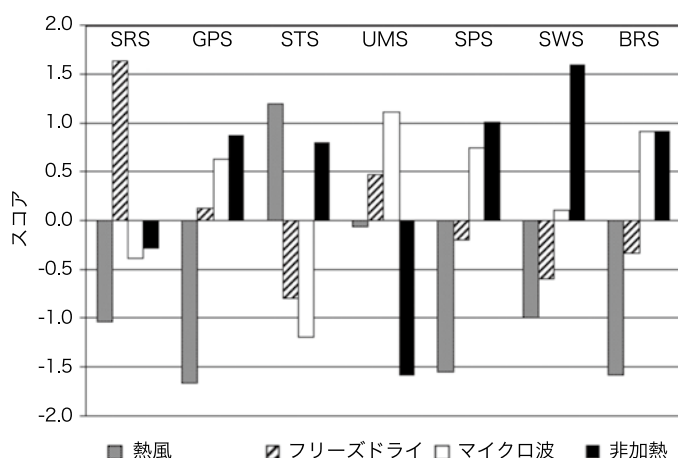


図6 電子味覚センサーによるイチゴ乾燥物の分析

マイクロ波減圧乾燥が他の乾燥処理より高い値を示したが、非加熱の値と同程度であり、旨味と塩味と同様に官能検査では問題が無かった。

GPS（総イオンセンサー）とSPS（カルシウムイオンセンサー）の測定値は、いずれも非加熱が最も高く、続いてマイクロ波減圧乾燥、フリーズドライ、熱風乾燥の順序であった。水へのイオンの溶出が熱風乾燥では少ない傾向がある。

3. 主成分分析による味の評価

7センサーから得た分析値を解析するため、評価装置の付属ソフトであるAlphaSoft（アルファ・モス社）により多変量解析の1つである主成分分析を行った。得られた測定値から7センサー間の相関係数 r を全て算出し、

$$A = \begin{pmatrix} 1 & r_{SRS,STS} & r_{SRS,UMS} & r_{SRS,SWS} & r_{SRS,BRS} & r_{SRS,GPS} & r_{SRS,SPS} \\ r_{STS,SRS} & 1 & r_{STS,UMS} & r_{STS,SWS} & r_{STS,BRS} & r_{STS,GPS} & r_{STS,SPS} \\ r_{UMS,SRS} & r_{UMS,STS} & 1 & r_{UMS,SWS} & r_{UMS,BRS} & r_{UMS,GPS} & r_{UMS,SPS} \\ r_{SWS,SRS} & r_{SWS,STS} & r_{SWS,UMS} & 1 & r_{SWS,BRS} & r_{SWS,GPS} & r_{SWS,SPS} \\ r_{BRS,SRS} & r_{BRS,STS} & r_{BRS,UMS} & r_{BRS,SWS} & 1 & r_{BRS,GPS} & r_{BRS,SPS} \\ r_{GPS,SRS} & r_{GPS,STS} & r_{GPS,UMS} & r_{GPS,SWS} & r_{GPS,BRS} & 1 & r_{GPS,SPS} \\ r_{SPS,SRS} & r_{SPS,STS} & r_{SPS,UMS} & r_{SPS,SWS} & r_{SPS,BRS} & r_{SPS,GPS} & 1 \end{pmatrix}$$

の相関係数行列 A を得る。この行列は対称行列（正方行列）であり、 $A_x = \lambda_x$ が成り立つ固有値 λ とその固有ベクトル x をもつ。固有値とその固有ベクトルは複数の値が算出されるが、

そのうち最も大きな固有値とその固有ベクトルを第1主成分（1st principal component, PC1）とその影響度、2番目に大きな固有値とその固有ベクトルを第2主成分（2nd principal component, PC2）とその影響度とする。第1主成分を横軸、第2主成分を縦軸とし、影響度である各センサーの固有ベクトルの値を座標として図7に図示した。次に、7センサーの変数である測定値 X_{SRS} , X_{STS} , X_{UMS} , X_{SWS} , X_{BRS} , X_{GPS} , X_{SPS} と第1主成分に対する影響度である固有ベクトル

V_{SRS1} , V_{STS1} , V_{UMS1} , V_{SWS1} , V_{BRS1} , V_{GPS1} , V_{SPS1} の積の和 α_x を算出する。

$$\alpha_x = X_{SRS}V_{SRS1} + X_{STS}V_{STS1} + X_{UMS}V_{UMS1} + X_{SWS}V_{SWS1} + X_{BRS}V_{BRS1} + X_{GPS}V_{GPS1} + X_{SPS}V_{SPS1} \quad (1)$$

同様に7センサーの測定値と第2主成分の影響度である固有ベクトル V_{SRS2} , V_{STS2} , V_{UMS2} , V_{SWS2} , V_{BRS2} , V_{GPS2} , V_{SPS2} の積の和を算出する。

$$\beta_y = X_{SRS}V_{SRS2} + X_{STS}V_{STS2} + X_{UMS}V_{UMS2} + X_{SWS}V_{SWS2} + X_{BRS}V_{BRS2} + X_{GPS}V_{GPS2} + X_{SPS}V_{SPS2} \quad (2)$$

得られた α_x と β_y を、第1主成分と第2主成分を座標とする散布図に図示する（図7）。 α_x と β_y がそれぞれ原点0となる場合は、センサー値が全て平均値で0のときか、(1)と(2)式の各項で和が相殺され0となる場合である。以上のようにして図示されたのが図7の主成分分析マップであり、各乾燥試料の反復数は3である。第1主成分の全分散に対する分散の割合（寄与率）は83%であり、第1主成分により83%が説明可能である。第2成分の寄与率は9.0%であり、第1と第2主成分の合計の寄与率である累積寄与率92%、すなわち図7で92%が説明できる。

主成分分析の結果を特に寄与率が高い第1主

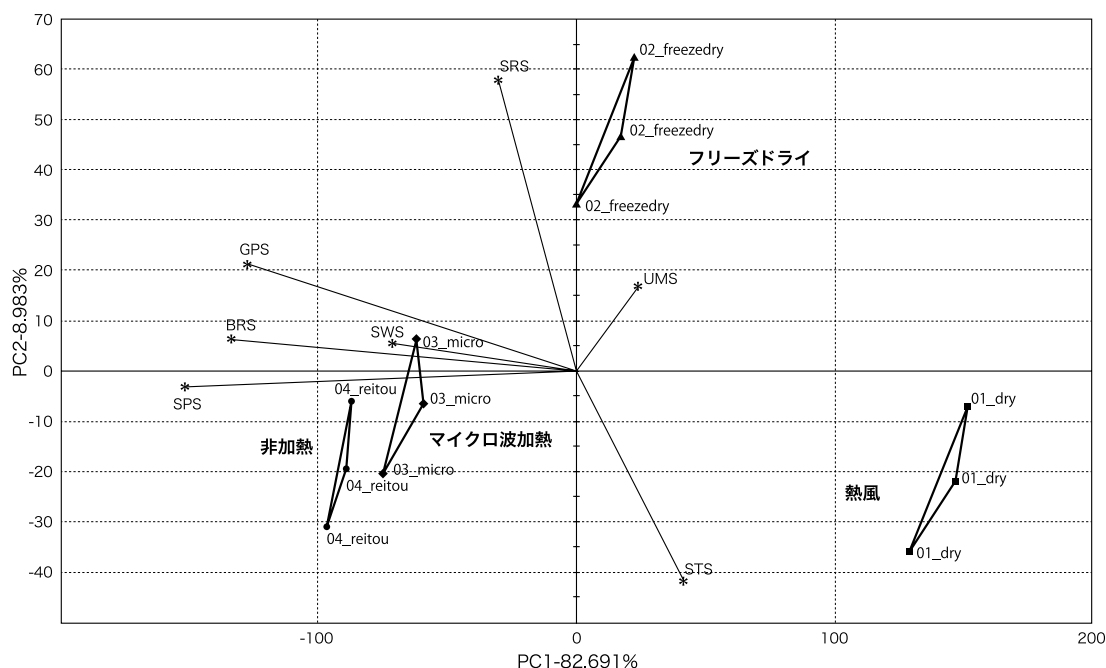


図7 イチゴ乾燥物の味に関する主成分分析マップ
各試料の反復数は3

成分に着目して解説する。第1主成分の影響度である固有ベクトルは、STS（塩味センサー）と UMS（旨味センサー）以外は負の値を示した。熱風乾燥の測定値の内、STS（塩味センサー）以外は平均値以下の負の値を示しており、影響度である固有ベクトルの負の値との積の和により、熱風乾燥の第1主成分は正の値となった。フリーズドライは第1主成分の0付近に位置している。測定値と固有ベクトルの積が加算により、ほぼ相殺されたためである。マイクロ波減圧乾燥と非加熱のイチゴは第1主成分が負の値で、互いに近くに位置し似た味の傾向を意味している。マイクロ波減圧乾燥と非加熱はSRS（酸味センサー）、SWS（甘味センサー）、BRS（苦味センサー）、GPS（総イオンセンサー）、SPS（カルシウムイオンセンサー）の5センサーで平均値0を挟んで同方向であり、その内のSWS（甘味センサー）、BRS（苦味センサー）、GPS（総イオンセンサー）、SPS（カルシウムイオンセンサー）は正の値である。これらと負の固有ベクトルとの積の和により第1主成分が負の値に

なることが分かる。このように主成分分析ではセンサーの測定値を、各センサーの影響度である固有ベクトルで乗じて評価している。

4. 電子嗅覚システムによる乾燥物の評価

電子嗅覚システムとしてαHeracles（アルファ・モス社）^{9, 10)}を使用した（図8）。αHeraclesは超高速ガスクロマトグラフィーであり、60℃で揮発した物質を極性の異なる2種



図8 電子嗅覚システム

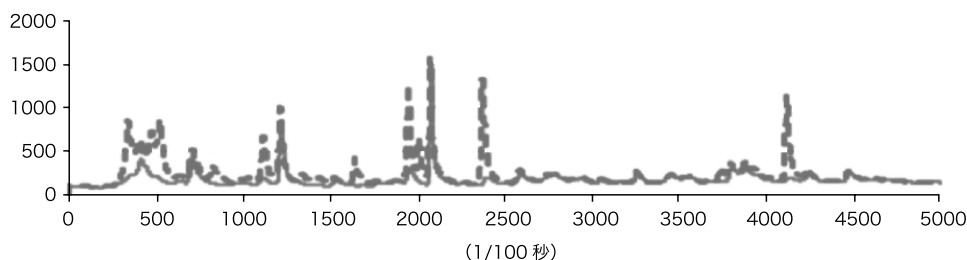


図9 電子嗅覚センサーによるイチゴ乾燥物の分析
破線：非加熱，実線：マイクロ波減圧乾燥，DB-5 カラム

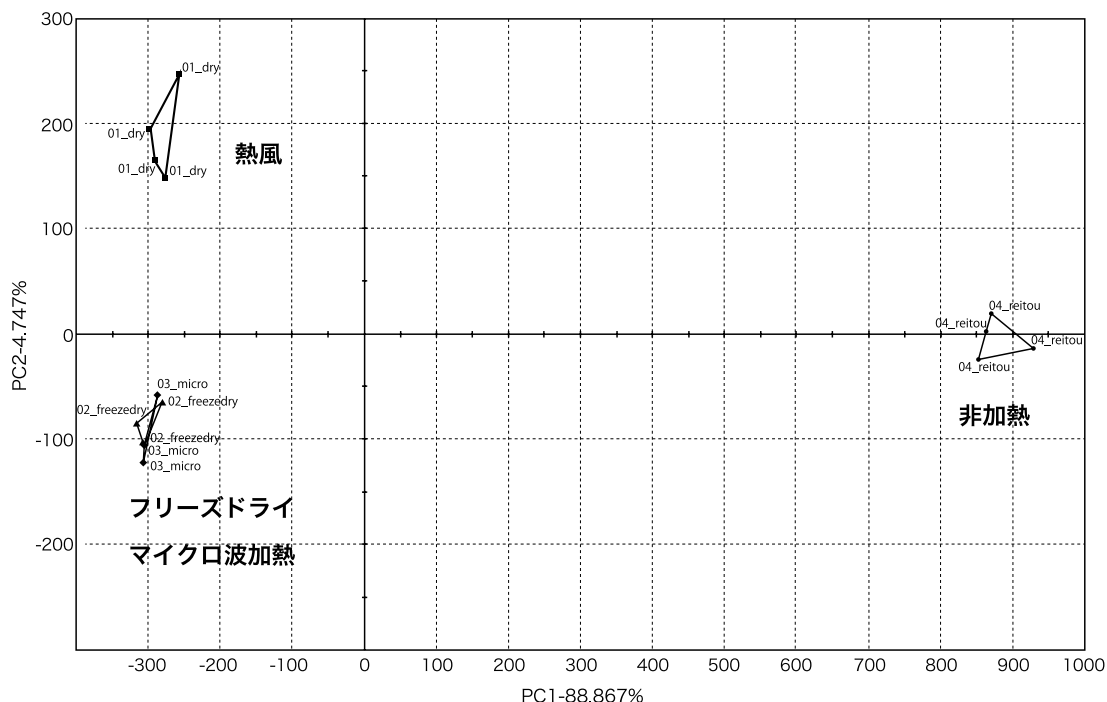


図10 イチゴ乾燥物の香りに関する主成分分析マップ
各試料の反復数は4

類のカラム (DB-5: 微極性, DB-1701: 低/中極性) で分離し、それぞれのカラムに接続された FID (水素炎イオン化型検出器) で検出する。図9に測定したクロマトグラムを例示する。味覚センサーの測定値と同様にピーク面積値を変数として扱い、主成分分析を行った (図10)。ピークの数だけ影響度である固有ベクトルがあり、固有ベクトルが多数なため、図10への固有ベクトルの図示は省略した。第1主成分 (寄与率89%) では非加熱のイチゴだけが正の値を示し、他のいずれの乾燥方法でも負の値を示している。これは、乾燥時に揮発性物質が飛散するた

め乾燥物は非加熱よりピーク面積が小さいことに起因する。第2主成分 (寄与率4.7%) まで考慮すると、マイクロ波減圧乾燥は熱風乾燥よりフリーズドライの香りと近い傾向がある。

結 言

マイクロ波減圧乾燥で乾燥したイチゴは、熱風乾燥とフリーズドライより乾燥時間が短く、彩度が高い。イチゴ乾燥物を電子味覚システムで比較した結果、マイクロ波減圧乾燥のイチゴは他の乾燥方法より甘かった。一方、フリーズドライのイチゴは酸味が強かった。さらに7セ

ンサー全ての値で主成分解析した結果、非加熱のイチゴに最も近くにマッピングされたのはマイクロ波減圧乾燥であった。電子嗅覚システムの測定結果からの主成分分析では、マイクロ波減圧乾燥とフリーズドライが類似していると示された。マイクロ波減圧乾燥によるイチゴ乾燥物は既に試験販売を行い、市場調査中である。引き続き、他の農産物へのマイクロ波減圧乾燥の適応性試験も行っており、イチゴと同様に熱風乾燥に比べ体積の縮小が少ないことから総じて良好な成果が上がりつつある。

筆者らが所属する宮城県産業技術総合センターでは、電子味覚システムと電子嗅覚システムを有料にて機器開放している¹¹⁾。既に県内企業を中心に食品の商品開発や香り分析等での利用がある。当センターにおける機器解放の詳細は、当ホームページに記載されている¹²⁾。

本試験研究は農林水産省の「食料生産地域再生のための先端技術展開事業」の研究課題「被災地における農産加工技術の実証研究」(研究期間 2012 年から 2017 年まで)により実施した。当該事業では東日本大震災により甚大な津波被害を受けた宮城県南部の名取市、岩沼市、亘

理町、山元町の 4 市町において、大規模な機械化農業や太陽光利用型植物工場の実証研究を展開している。当該課題では被災地域で生産された農作物の貯蔵、流通、加工等について本稿のような先進的技術を導入する実証試験を継続している。イチゴについては植物工場内での高品質多収栽培や四季成り性イチゴ品種を利用した夏秋期栽培試験を実施している。さらにイチゴの長距離輸送のための長期生鮮保存法や輸送用梱包方法の開発、新たなイチゴの加工方法の開発を試験中である。これら成果については専用ホームページ等にて公開している^{13,14)}。

謝辞

本研究課題の専門 PO としてご尽力頂いた江川技術市事務所の江川和徳先生に心より感謝申し上げます。加えて上記研究課題に共同研究機関として参画し御助言賜りました(株)はつらつ、(有)築館クリーンセンター、(有)みやぎ保健企画、積水化成成品工業(株)、(株)三菱総合研究所、東北大学大学院農学研究科、宮城大学所食産業学部の課題メンバーの皆様に御礼申し上げます。

参考文献

1. 藤原孝之, 久保智子, 山崎栄次: マイクロ波照射および熱風乾燥により製造したニホンナシの新規ドライフルーツ. 日本食品科学工学会誌 **61**(1):27-33, 2014.
2. 沖裕高: おいしさをいかに客観的に評価するか～機器分析と官能評価の活用～. 食品と開発 **50**(4):8-10, 2015.
3. Antoce A.O, I. Namolosanu. Rapid and precise discrimination of wines by means of an electronic Nose based on gas-chromatography. *Revistade chemie* **62**(6): 593-595, 2011.
4. Baldwin E.A, J. Bai, A. Plotto, S. Dea: Electronic noses and tongues: Applications for the food and pharmaceutical Industries. *Sensors* **11**: 4744-4766, 2011.
5. Kivács Z, Sipos L, Szöllösi D, Kokái Z, Székely G, Fekete A: Electronic tongue and sensory evaluation for sensing apple juice taste attributes. *Sensor letters* **9**: 1-9, 2011.
6. 蓑嶋裕典, 内山智幸, 尾谷賢, 清水條資, 山崎邦雄, 熊林義晃, 清水英樹, 渡辺治, 近藤和夫, 小松友治: マイクロ波減圧乾燥法による食品乾燥. 北海道立工業試験場報告 **292**: 75-82, 1993.
7. Yoshida Y., N. Koyama, H. Tiamura: Color and anthocyanin composition of strawberry fruit: changes during fruit development and differences among cultivars, with special reference to the occurrence of pelargonidin 3-malonylglucoside. *Japanese Society for Horticultural Science* **71**(3):355-361, 2002.
8. 望月龍也, 稲川裕, 船倉英一郎, 野口裕司, 曾根一純: 促成イチゴ果実における日持ち性の評価方法と品種間差異. 野菜・茶業試験場研究報告 **16**:1-7, 2001.

9. アルファ・モス・ジャパン株式会社：アルファ・モス・ジャパンが提供するスマートセンシングシステム・ジャパンフードサイエンス，9: 40-45, 2001.
10. 池濱清治：電子嗅覚システムによる化粧品の研究開発・品質管理への応用．*Cosme Tech Japan*, 2(4) 479-485, 2012.
11. 櫻井 晃治，水上 浩一，伊藤淑恵，樋口 敦，畑中 咲子，千葉 直樹，橋本 建哉，毛利 哲：宮城の新商品開発事業（味香り評価装置活用）．宮城県産業技術総合センター研究報告，2015.
12. 宮城県産業技術センターホームページ http://www.mit.pref.miyagi.jp/kiki/9_Food/index.html
13. 食料生産地域再生のための先端技術展開事業（農業・農村型）ウェブサイト <http://ais-sentan.jp/>
14. 千葉直樹，櫻井晃治，佐藤信行，畑中咲子：マイクロ波減圧乾燥法によるイチゴ乾燥品の味と香り評価．農業環境工学関連学会合同大会要旨集：2015.

Correspondence to: 千葉 直樹

〒981-1243 名取市高舘川上字東金剛寺1

宮城県農業・園芸総合研究所 園芸環境部 土壌環境チームリーダー

TEL: 022-383-8133

E-mail: chiba-na648@pref.miyagi.jp

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

伝える心・伝えられたもの

— 高原水車場 —

宮尾 茂雄

(東京家政大学)

2016年2月下旬、1年半ぶりに香川県高松市をおとずれた。用事を済ませてから、高松市屋島にある四国民家博物館（四国村）の添水唐臼（そうずからうす）小屋と高松市六条町の高原（たかはら）水車場を訪ねた。高原水車場では、瀬戸内海歴史民俗資料館主催のワークショップ「うどん文化を支えた製粉水車！高原水車場を訪ねる」に参加させていただいた。

私は大学で食品加工学を担当しているが、ライフワークは漬物である。東京産の代表的な漬物といえば大根の糠漬「沢庵漬」だ。古くは室町時代から禅宗寺院で漬けられていたといわれているが、庶民に広く知られるようになるのは、江戸時代半ばのことである。この頃、人口の集中と消費増大に対応するため、江戸近郊には30石余りある「とうご」という大型の漬物樽を使い、一度に4000本以上の大根の荒漬けを行う本格的な漬物業者が出現した^{1,2)}。沢庵漬を支えたのが玄米の精米過程で生じる大量の米糠であった。

精米には動力源が人力の「搗き臼（図1右側）」、「足踏み式搗き臼（図1左側、写真1）」、水力を使う「添水唐臼（写真2）」、「水車精米（写真3）」などがあった。なかでも小さい川や用水路の

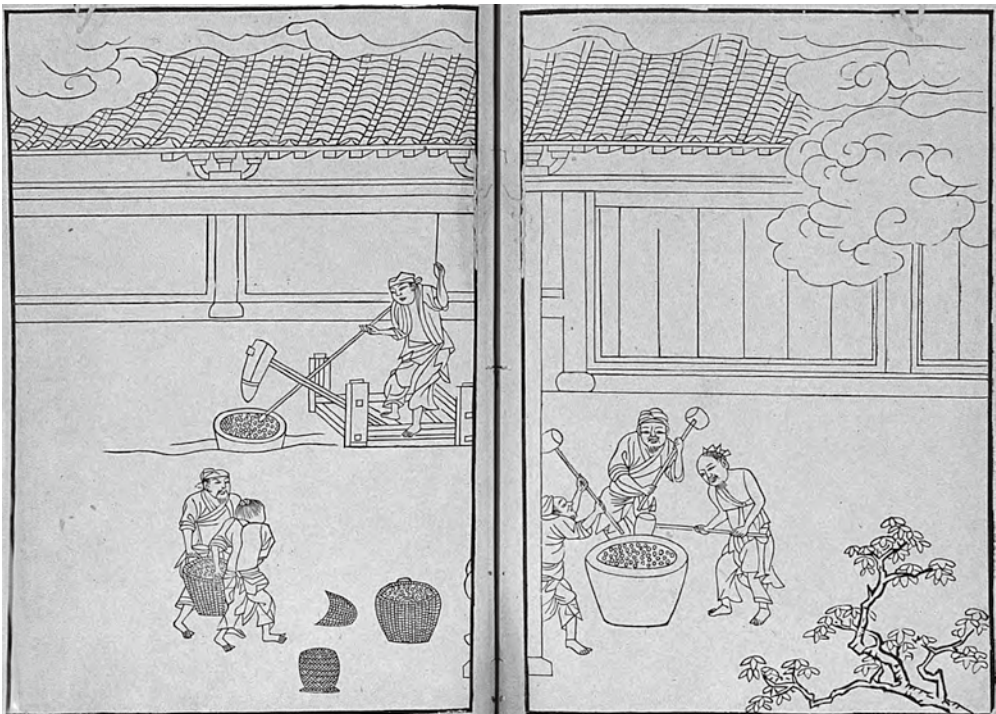


図1 春碓（国立国会図書館デジタルコレクション）¹¹⁾



写真 1 足踏み式搗き臼（四国村）



写真 2 添水唐臼小屋（四国村）



写真 3 水車精米（調布市深大寺水車館）



写真 4 新車（三鷹市大沢, 手前は搗き臼, 奥に水輪）

発達した江戸の町および近郊には「水車」が多く造られていた。葛飾北斎の富嶽三十六景に描かれた隠田（おんでん）の水車は、渋谷川に架られた水車で、周辺には水田地帯が広がっていた（現在の渋谷区）。

東京の水車の大半は昭和 30 年代に姿を消したが、三鷹市大沢にある「新車（しんぐるま）」と呼ばれる水車は昭和 43 年の稼働停止後も保存展示されている。初めて「新車」を見た時、水車を回転させる水の音と勢いに圧倒された（写真 4）。直径約 4.6m、幅 1m の水輪部分を取り囲むように透明の覆いが設けられているので、水しぶきやかからないが、水車の力強さを肌で感じた。それが水車との初めての出会いであり、以来働く水車の魅力に惹かれている³⁾。

今回は四国に現存する唯一の添水唐臼と讃岐の粉食文化を支えた製粉用の水車との出会いが楽しみだった。

四国村の添水唐臼小屋

琴平電鉄志度線の屋島駅で降り、目の前にそびえる屋島山頂方向に坂道を 10 分程歩くと四国村と呼ばれる野外博物館がある。園内には四国各地から移築された江戸時代以降の民家 33 棟が復元保存されている。入り口近くには小豆島農村歌舞伎の舞台があり、桃の節句にちなんでお雛様が華

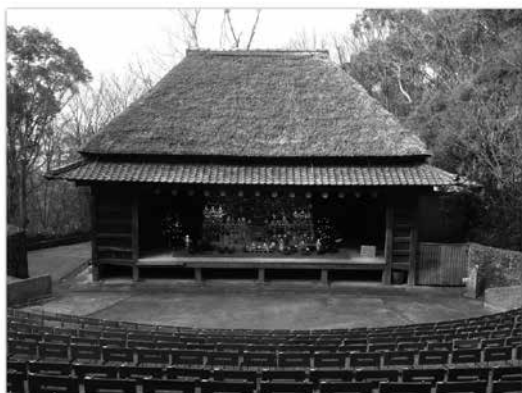


写真5 小豆島歌舞伎小屋とお雛様（四国村）



写真6 添水唐臼の懸樋（四国村）



写真7 添水唐臼の搗き臼と杵（四国村）

やかに飾られていた（写真5）。古民家、砂糖絞め小屋や楮（こうぞ）蒸し小屋⁴⁾などと共に徳島県一宇村（いっちゅうそん）地屋にあった添水唐臼小屋が傾斜地の水路わきに移築されていた。添水唐臼は谷川の水を利用した「鹿威し（ししおどし）」のような仕掛けで、水受け（左側の木の中央）に水がたまり重くなるとシーソーのように下がり（写真6）、水を吐き出す。軽くなって持ち上がると、反対側に取り付けた杵が下がり臼を搗く（写真7、屋内部分）。水車に比べると簡易な装置で、場所も費用もかからず、少ない水を利用できるなどの

利点がある。「バツタリ」とか「バツタン」とも呼ばれて昭和30年代頃までは四国や東北地方などで使われていたそうだ。ゆっくりとしたリズムの繰り返しで、搗き終えるには相当時間がかかりそうだが、傍に人が付き添う必要もない。山村の暮らしの中で産み出された知恵の産物だ。米や豆、粟などを砕くのに使われたようだ。

高原水車

高原水車場は、およそ300年前の江戸時代中期に創業し、主に麦の製粉に使われていた。挽いた粉を高松藩松平家の菩提寺である仏生山（ぶっしょうざん）法然寺に納めていたので「御用水車」と呼ばれていたそうだ。高原家の所有になったのは、明治35年（1902年）のことだ。昭和42年に香川県最後の水車大工といわれた吉田久吉氏が水車（みずぐるま）を新しく造り直した後、平成2年（1990年）に破損するまで使われていた。製粉装置の構造や技術が研究者や水車大工などから高い評価を受けていた。水車が止まった後も所有者高原忠雄氏は「讃岐の水車大工の技術の粋が込められている」と大切にされていたという話を伺った。平成12年に高原氏が亡くなり、水車場は廃業した。



写真8 平田恵美会長（ワークショップにて）



写真9 六条町の麦畑（2月）

その後、貴重な文化財として保存活動がおこり、平成23年には瀬戸内海歴史民俗資料館による調査が開始された。調査には多くのボランティアが協力されたそう。その成果は平成24年産業考古学会全国大会で発表され⁵⁾、平成25年に産業考古学会により「第87号推薦産業遺産」に認定された。平成26年には「高原水車友の会」が設立され、現在会員数は200名と盛会である。会長は高原家の長女である平田恵美さんが務めておられる（写真8）。

高松市六条町の高原水車場は、琴電長尾線水田（みずた）駅から歩いておよそ20分、古川沿いにあった。駅名から水田地帯を想像していたが、高松市中心部から電車で20分程のこの辺りは、新しい住宅やアパートなどが立ち並ぶベッドタウンといった様子だった。道沿いにはところどころに田んぼや畑があった。田起こしはまだ始まらず、10～20cm程の稲の切り株が残っていた。30cm位に生長した麦畑があり、明け方まで降っていた雨の滴が朝日で光っていた（写真9）。川岸

には六面石塔がお祀りしてあった。板石の表面を六面に刻み、六角の柱状にしたもので、豊作や家内安全の祈願が込められたものだ（写真10）。古川に沿って歩くとまもなく「高原水車」と書かれた幟旗が見えた（写真11）。

ワークショップでは、博物館や友の会の方から



写真10 六面石塔（六条町）



写真11 高原水車場（六条町）



写真 12 手廻しの挽き臼（石臼）で麦を挽く
（高原水車場）



写真 14 挽き臼（石臼）（高原水車場）

稲や小麦のこと、農家の暮らしや水車のお話を伺った。その後、水車場や農機具などの見学をして、最後はうどんづくりを見せていただいた。この辺りでは6月20日頃が田植え、10月中～下旬に稲刈りを行い、地ごしらえが済むと11月中旬に麦の種まきを行う。昔は二毛作が行われ、米の裏作に、麦が栽培されていた。6月上旬、刈り取った麦を乾燥し、脱穀後、筵（むしろ）に広げて舂（う）らし（天日干し）を行い、製粉する。その時の副産物である糞（ふすま）は牛や鶏、七面鳥（神戸在住外国人のクリスマス用に飼育されていた）などの餌に使われた。製粉には手廻しの石臼も使われたが（写真12）、高原水車場では小屋（覆屋）中央の直径4.7m、幅65cmの水輪を使い（写真13）、挽き臼（石臼）を動かしていた（写真14）。水輪の軸（心棒）に付く木製歯車（万力）と挽き臼側の万力が噛み合い心棒の水輪の回転運動を挽き臼の水平方向の回転運動に変える。いくつかの万力を組み合わせた複雑な構造である（写真15）。挽いた粉はガン

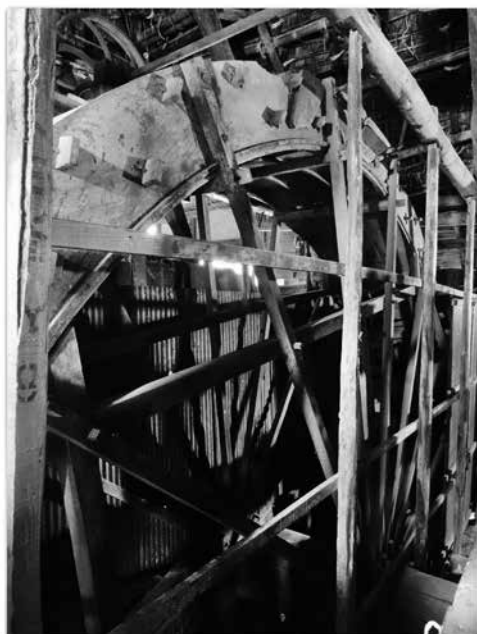


写真 13 水輪（高原水車場）



写真 15 万力（木製歯車）（高原水車場）



写真 16 ガンド（行灯篩）（高原水車場）



写真 17 昇降機（右斜め上）と大樋（挽き臼の上の筒状装置）

ド（行灯篩・あんどんぶるい）と呼ぶ回転式の篩にかけて（写真 16）、よりきめ細かくする。篩に残った粗い塊はエスカレーターのような装置で天井近くまで運ばれて（「新車」にも同じような装置があり、昇降機と呼んでいた）、木製の大樋を通して（写真 17）石臼に再投入され挽き直された。挽き臼の他に、石造りの搗き臼も 6 台あり（写真 18）、精米などに使われていた。また水車以外の動力を利用した精米機や押し麦機などの設備も整っていた。柱には高原忠雄氏が書かれたものだろうか「加工賃米一袋（30k）三〇〇円」の張り紙が残り（写真 19）、盛んだった頃を彷彿とさせた。

この辺りでは、水は非常に貴重なものだった。稲が育つ時期になると（6～9月頃）農業用水が最優先され、水が使えず水車は運転を中止していた。高原家では農業も営んでいたのも、おそらくその時期は田や畑仕事が忙しく、水車まで手が回らなかったかもしれない。その後製粉業が本格的



写真 18 搗き臼（石造り）（高原水車場）



写真 19 柱に残る「加工賃」の張り紙



写真 20 新井手用水と取水口（左側）（高原水車場）



写真 21 水車小屋への導水口（高原水車場）



写真 22 旧古川への排水口（高原水車場）

になると、明治 41 年（1908 年）には動力源として石油発動機を購入した。プーリー（滑車）とベルトで連結して製粉機や篩などを動かしたという。平田さんの話では、鉄のプーリーは精穀（米、麦）用だったそうだ。

高原水車の水源は、古川から分岐した新井手用水から取水していた。もともとの古川は兩岸に高い木が生える狭い川筋だったが、たびたび氾濫を起こすため、土手を築き現在の川筋へと流れを変えたそうだ。古川から新井手用水への分岐口は、十数メートル上流にあり、そこから

コンクリート製水路を通り、高原家の近くを流れている。途中で水車用取水口が設けられ（写真 20）、庭の地下に造られた石積の暗渠を流れて水車小屋まで導かれる。小屋の導水口にはゴミよけが作られている（写真 21）。水輪の半分よりも下方の水受けに水を流し込む胸掛け式で、導水路から水が滝のように水輪に流れ込み、溜まった水の重みで水輪が回転する。水輪の下を流れた水（水車の下を覗き込むとかなり水位が低い）は再び暗渠を通り、先ほど旗が立っていた土手の下の窪地（昔の古川（旧古川））にある排水口から出て（写真 22）古川に戻る。平田さんのお話では水車の水路は子供が入ることができるほどの大きさがあり、ザリガニやカラス貝などを捕まえて遊んだそうだ。長い間使われなかったのが泥が溜まっていたのを友の会の皆さんで泥さらいをしたそうだ。

水車の水源とため池

水車の水源は古川であるが、さらに遡ると三谷三郎池、重蓮寺池などのため池や春日川支流など広範な地域から水を集めていた（集水域）（写真 23）。多摩川や野川など、河川や湧水に恵まれた東京に暮らす私には想像できなかったが、讃岐平野では川といっても自然の河川ではなく、ため池を水源とする用水路のこともあるそうだ。香川県の年降水量の平年値（1981～2010 年の平均値）は高松 1082.3mm で、東京 1528.8mm の 2/3 と少ない。河川水を利用できないために、長い間、農作業に必要な水をため池から得ていた。現在でもおよそ 14000 のため池があり、1 平方キロメートル

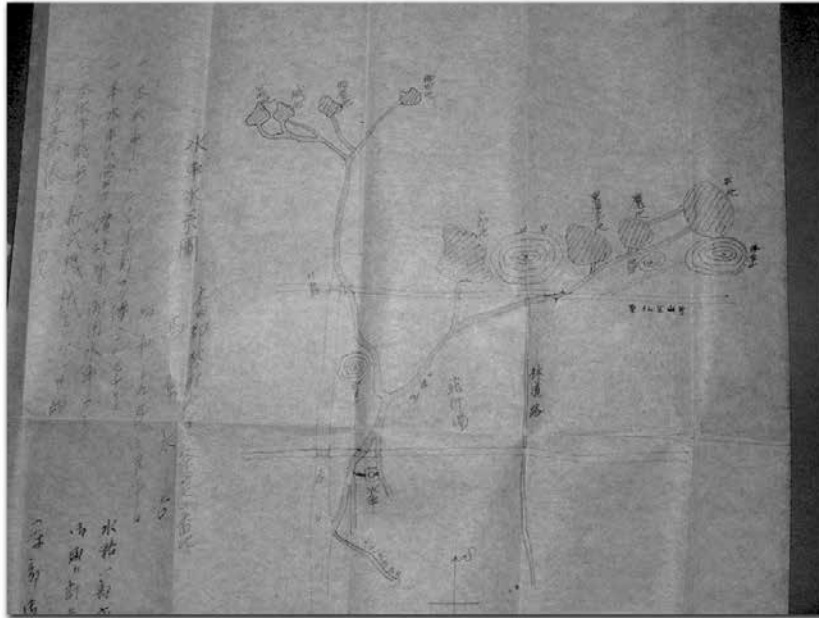


写真 23 水車水系図（高原太吉氏作成、昭和 19 年 2 月）（高原水車場）

当たりのため池数（ため池の密度）は 7.8 と全国一である⁶⁾。以前は水田に必要な水のおよそ 7 割をため池に依存していたが、吉野川からの分水を利用した香川用水が昭和 50 年に完成したことで、現在は 5 割に減っているそうだ⁶⁾。ある特定のため池に貯まった用水を灌漑に利用できる水田区域を水掛かり（池掛かり）という⁷⁾。貴重な用水を公平に配分し、ため池や水路などの施設を維持管理するために水利用組合も組織されている⁷⁾。ため池の水は用水路と各所に設けられた水門や堰によって調整され、どの田んぼにも万遍なくいきわたるように造られているというから大変な水路網だ（写真 23）。ため池の築造、改修、水路の維持管理や費用負担、水利施設の日常的な見回り、点検、ゴミの除去や草刈り、泥さらいなどは農家の方々の不断の努力によって長い年月途絶えることなく続けられてきた。しかし水をめぐる争い（水論）も絶えなかったそうだ⁴⁾。

今からおよそ 1300 年余前に編纂された「播磨の国風土記」には石龍比古命（いわたつひこのみこと）と妹石龍比売命（いもいわたつひめのみこと）というご夫婦の神様が、川の水を自分の村に流そうと争う話がでてくる。最後に女の神様は地下に水を流す下樋（したひ）を作り、自分の村の田に流してしまった。石龍比古命の川の水は絶えて流れなくなったので「美奈志川（みなしがわ）」と名付けたとある⁸⁾。遠い昔から水の確保は神様同士が争うほどの重大問題だった。

三谷三郎池を目指して

香川県には、「満濃太郎」「神内次郎」、「三谷三郎」とよばれる代表的なため池がある。三谷三郎池は高原水車の水源の一つで、六条町からそれほど離れていないので、ワークショップ終了後に訪ねることにした。道なりに歩いていくと住宅や畑、田んぼの脇には 1m 以上の深いものから幅 30cm 足らずの浅い水路が縦横に走っていた（写真 24）。水が流れておらず、底に泥やゴミが堆積したもの、少ない水が淀みコケが繁茂したもの、勢いよく水が走っているものなど様々であった。



写真 24 用水路、水門（六条町）



写真 25 県営三谷三郎池（三谷町）

それらがY字のように2方向、3方向に分岐し、並列する水路の高さが上、中、下と異なるものもあった。田おこし前の水田、大根やブロッコリー、切り花用の花畑、古くからの農家と比較的新しい住宅などがモザイクのように点在していた。三谷町立三溪小学校まで来ると、前方に大きな土手が視界を塞ぐように眺められた。土手（築堤）の上には龍が首を持ち上げるオブジェが見え、乗用車が数台止まっていた。ようやく三谷三郎池に着いた。最後の急な階段を登り切ると明るい水面が広々と見渡せた（写真 25）。ため池表面の暖かく



写真 26 田畑のための取水施設（三谷三郎池）

酸素が豊富な作物の生育に適した水を取水するために水面近くに取水施設があった（写真 26）。穏やかな水面に光が反射してキラキラ輝いていた。右側の橋の先が半島のように突き出し、一周約4kmの散策路になっている。振り返って今まで歩いてきた方向をみると（北向き、高松の市街地を望む方向）家々の間に畑や田んぼが見え、その先にはビルが立ち並んでいた。三谷三郎池は江戸時代初期、寛永5年（1628年）に築かれ、繰り返し修繕が行われ、今日まで受け継がれている。説明文によると200万トンの水を蓄えることができ、450ヘクタールの田畑を灌漑している。さらに平成の初めまでは、高原水車を動かしていたことを思うと感慨深い。

ここに来るまでは、東京近郊と同じように豊富な水の流れを利用して水車が架けられていると思っていたが、実際は異なっていた。300年以上前の江戸時代、現在の高原水車を造るために地域で話し合いがもたれた。渇水期や稲の育つ時期には水を使わないという条件付きで水車が認められて以来、それを守ってきた。水車と水、ため池の長い歴史を感じた。

三谷三郎池には龍神伝説があり、母親と子供の龍が棲み、今も池を守っているという。香川県で最も広い満濃池にも龍神の伝説がある⁹⁾。満濃池の龍神はある日、蛇に変身して堤で日向ぼっこをしていたところをトンビに化けた天狗にさらわれて滋賀県の比良山まで連れて行かれてしまった。衰弱して命を落としそうになった時、トンビにさらわれてきたお坊さんの持っていた水を体にかけてもらったおかげで龍の姿に戻り満濃池に帰ることができた。それからのちは、讃岐平野には豊か

な実りが約束されたという。干からびて死にかけた蛇を助けた僧は、空海（774～835年）だという話もある。空海は満濃池の修復工事を行っている（821年）。穏やかな水面を見ると伝説の世界が今も息づいているような気がした。

仏生山法然寺とお成り街道

気持ちは流行るが、今日はいつもより足が重い。実は三谷三郎池に来る途中で、大根を抜いている農家の方に出会い、小振りのものを8本も頂いた（写真27）。今年は出来が良く、干し大根にしてはりはり漬けを作るそうだ。「よかったら持って行って」と勧められ、東京から来たとも言えず、なるべく小さいのを選んだところ、「遠慮しないで」と、どっさり袋に入れて下さった。ありがたいことだが、だんだんとリュックサックの大根が重くなってきた。酸っぱい夏みかんを食べ一息ついてから、次の目的地法然寺を目指した。

大小の水路や臺立ちしたブロッコリーや大根の花、満開の梅を見ながらひたすら歩いて、琴電仏生山駅の近くまで来ると、町角に和菓子屋があった。覗くとお雛様のあられや桜餅など春らしいお菓子が並んでいる。3時を過ぎ、疲れもでたので大福餅など買い求めて、店先で一服させていただいた。仏生山町は法然寺の門前町だ。初代藩主松平頼重（1622～1695年）が、法然上人ゆかりの生福寺（しょふくじ、満濃町）を現在地に移し、法然寺として再興した（写真28）。工事は寛文8年（1668年）から3年余りの歳月を要した。和菓子屋の前の本町通りは法然寺へ墓参する松平家の方々が通られたので「お成り街道（殿様街道）」と呼ばれていたそうだ。江戸時代、門前町の賑わいに欠かせないのが芝居や見世物だったという。御前棧敷、寺方棧敷、郷方棧敷（庄屋、名主など）など見物席は身分により分かれていたが、皆が一緒に人形廻しや軽業、三味線曲弾きなどを楽しんだという記録が残っている⁴⁾。今その跡地には説明板がたっているだけで、往時の盛況を想像するのは難しかった。

松平頼重は法然寺造営の際に高松藩内の製めん業者を仏生山に集めたといわれ、江戸時代から仏生山土産として素麺が知られていた⁴⁾。今も製麺業者が数軒あるそうだ。このあたりでは寺の行事や盂蘭盆会などの供膳にそうめんを供え、集まった親類縁者がそうめんを食べる風習があるという。高原水車の粉もここに運ばれて、そうめんに加工作されたことを思うと水車の歴史が急に身近に感じられた。

お成り街道には江戸時代から明治の頃の家屋が残り、落ちついた雰囲気を感じられた。その中程



写真 27 掘ったばかりの大根（六条町）



写真 28 法然寺五重塔（仏生山町）



写真 29 神崎屋酢醸造施設（仏生山町）



写真 30 うどんをゆでる（高原水車場）

に、創業 200 年を超える老舗の酢醸造場（榊神崎屋）があった。看板をみると海外にも輸出されていたようだ。店舗は江戸末期に建てられ、仏生山町で最も古いといわれている。店の横の小道を奥に入ると白壁の蔵があり（写真 29）、柔らかな酢の香りが微かに漂っていた。誘われるように店に立ち寄った。店の方のお話では、杉の大樽を使って酒を造り、酢酸菌を添加して数か月かけて酢を造る、昔と変わらぬ醸造法（静置発酵法）が受け継がれているという。ちょうど酢酸菌の発酵が始まるこの時期、酢の香が通りまで拡がるそうだ。香りにひかれてお土産に「米酢 吉の酢」を買い求めた。

六条町の高原水車を起点として、三谷三郎池、法然寺の前池、辻堂池などのため池、仏生山界隈を半日かかりで歩いた。幹線道路沿いには讃岐うどんの店があり、うどん好きの私にはもってこいの散策だった。

岡山理科大学の若林国夫氏は「歴史的文化財の保存条件の一つとして、一点ではなくて、関係する周辺部も残す必要がある」と話されているが¹⁰⁾、麦畑、水車、水路、ため池そしてうどん店、うどん好きな香川県人、これらが集まり「讃岐粉文化」を支えていることを感じた。当日のワークショップの最後に御馳走になった地粉「さぬきの夢 2009」のかけうどんは、80 年前の製麺機を復活させて作ったものでツルツルシコシコしていてとても美味しかった（写真 30）。瀬戸内海歴史民俗資料館と「高原水車友の会」では「水車を使った技術を若い人が体験し、学べる場にしていきたい。」と復元保存にも取り組まれている。私もささやかながら応援したいと思う。

謝辞

ワークショップで丁寧な説明をしていただき、お世話になった瀬戸内海歴史民俗資料館館員、平田恵美会長はじめ高原水車場友の会の皆様に感謝申し上げます。また三谷三郎池の取水施設について教えていただいた香川県農政水産部土地改良課「かがわの農業農村整備」担当者に感謝申し上げます。

関連施設

東京都指定有形民俗文化財「武蔵野の水車経営農家（新車）」、東京都三鷹市大沢 6-10-15

公益財団法人四国民家博物館（四国村）：香川県高松市屋島中町 91

瀬戸内海歴史民俗資料館：香川県高松市亀水町 1412-2（2014 年見学）

高原水車場：香川県高松市六条町 672（平成 28 年 3 月 2 日「讃岐六条の水車及び関連用具 1 件 348 点」
国登録有形民俗文化財に登録）

三谷三郎池：香川県高松市三谷町

株式会社神崎屋：香川県高松市仏生山町乙 49，米酢吉の酢，創業天明 9 年（1789 年）

参考資料

1. 吉田正博編集：「特別展江戸・東京の四季菜」図録，発行板橋区立郷土資料館（2001 年）
2. 宮尾茂雄：漬物散歩「練馬大根」，食品と科学，第 57 巻第 10 号（2015 年）
3. 三鷹市教育委員会編集・発行：武蔵野（野川流域）の水車経営農家生活誌（2000 年）
4. 社団法人農山漁村文化協会企画・発行：江戸時代人づくり風土記 37 ふるさとの人と知恵 香川（1996 年）
5. 大石道義，小坂克信，池森寛，平田恵美，田井静昭：「四国における現存最古の高原製粉精米水車場」，2012 年度産業考古学会全国大会（2012 年 10 月 7 日）
6. 香川県庁ホームページ
7. 森下一男：「地域の中のため池」，地域をはぐくむネットワーク，編者岡田真美子，昭和堂（2006 年）
8. 野村純一監修，谷原博信編著：ふるさとお話の旅 10 香川 さぬきの昔語り，星の輪会（2005 年）
9. 中村啓信監修・訳注：風土記上，角川文庫（2015 年）
10. 若村国男：「日欧の伝統水車と歴史的造船施設，保存の現状と価値」，特集「近代」の文化財―産業遺産の保存継承，人間文化研究所年報第 8 号，名古屋市立大学人間文化研究所発行（2013 年）
11. 春碓，耕織図上，（宋）楼（ジュ）/ 原画，狩野永納 / 摸（1676 年）（国立国会図書館デジタルコレクション）
12. 小坂克信：地域の食生活を支えた水車の技術―野川を中心に―，発行者財団法人とうきょう環境浄化財団（研究助成・一般研究 VOL.30—NO.180）（2009 年）
13. 高原水車 友の会通信 No.1（2014 年 2.1）～ No.6（2016 年 3.15）

男性ボランティアによる「レバー Hi」の肝機能改善効果 ILS 株式会社

「レバー Hi（レバーペプチド）」は、様々な有効成分を含んだ豚肝臓を加水分解し、吸収性を良くした栄養素材です。肝臓加水分解物には肝機能改善効果があることが分かっており、古くより肝臓疾患の治療に利用されてきました。一方、沈黙の臓器と言われるように、肝機能の悪化は自覚症状が無いまま進行し、健康診断の結果で認識している方が多いのが現状です。人間ドック検査等で肝機能異常は 30% を超えてトップになっています。

今回、社内のボランティアにより、健康診断の肝機能項目に注意を要する男性をモニターに、食品である「レバー Hi」の肝機能改善効果について検討しました。モニターの試験開始前の平均データは下表の通りです。

人 数	男性 6 名	平均年齢	46.3 才 (37 ~ 58 才)
平均体重	76.4kg	平均身長	173.4cm

毎日、アンケート（食事・飲酒記録と体調）を記入していただき、極度な暴飲暴食を控えていただく以外には、食事・アルコール制限や強制的な運動等は行わず、通常通りの生活をお願いしました（※被験者は営業業務の方が多く、もともとアルコール摂取機会が多い傾向）。6 名の方に「レバー Hi」カプセルを 1 球（200mg）毎日好きな時間に飲んでいただきました。

表 1 レバー Hi のモニター試験

	摂取前	摂取後	変 化
AST(GOT) (IU/L)	32.3	25.3	-7.0
ALT(GPT) (IU/L)	46.5	30.7	-15.8
ALP (IU/L)	257.7	239.3	-18.3
γ-GTP (IU/L)	119.5	135.3	15.8
総コレステロール (mg/dL)	215.2	219.5	4.3
HDL コレステロール (mg/dL)	52.8	57.5	4.7
中性脂肪 (mg/dL)	221.0	155.3	-65.7
血糖 (mg/dL)	97.2	93.0	-4.2
最高血圧 (mmHg)	131.2	131.3	0.2
最低血圧 (mmHg)	82.3	79.3	-3.0
体重 (kg)	76.4	75.1	-1.2
BMI (%)	25.2	24.7	-0.4

■ 正常基準を超えている

被験者：平均 46 歳（37 ~ 58 歳）の男性 6 名
（健康診断の肝機能項目に注意を要する方）
摂取量：レバー Hi として 200mg/日
試験期間：12 週間

肝機能項目として AST(GOT),ALT(GPT),ALP が低下した。
さらに、中性脂肪、血糖、血圧、体重、BMI も低下が確認された。（2006 年社内試験より）

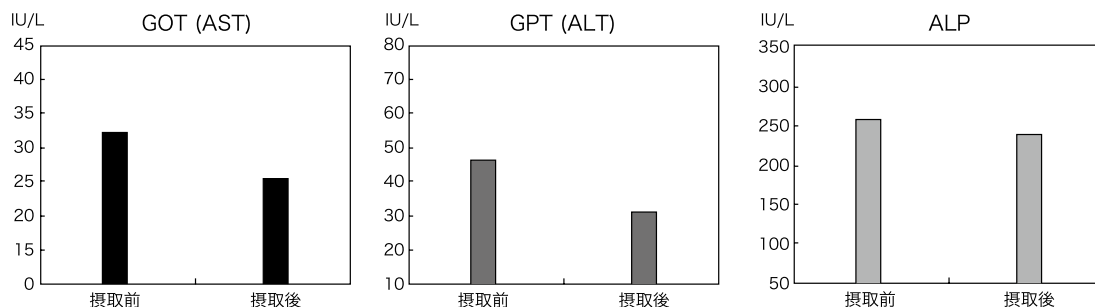
試験期間は 12 週間（2006 年 7 月 28 日～10 月 15 日）で、各種血液検査（特に肝機能に関連するものを中心）、血圧、体重、BMI を測定しました（表 1, 2）。

12 週間の摂取試験において AST(GOT),

表 2 N さん（男性 37 歳）の一例

	摂取前	摂取後
GOT(ALT) IU/L	33	22
GPT(ALT) IU/L	57	28
ALP IU/L	287	230
γ-GTP IU/L	136	61
総コレステロール mg/dL	206	216
HDL コレステロール mg/dL	41	53
中性脂肪 mg/dL	244	90
血糖 mg/dL	88	88
最高血圧 mmHg	128	136
最低血圧 mmHg	84	78
体重 kg	72.2	70.1
BMI %	23.4	22.8

■ 正常基準を超えている



ALT(GPT), ALP の肝機能項目で平均値の低下傾向が示されました。特に GPT (ALT) は、境界域だった値が正常域になりました (図)。

その他にも中性脂肪, 血圧, 体重, BMI など, レバー Hi 摂取群では低下傾向が確認されました。

以上の結果から, レバー Hi の摂取により, 肝機能改善ならびにメタボリックシンドロームへの応用が可能と期待されます。

◆結論

「レバー Hi」の摂取により, 肝機能 (特に GPT (ALT)), 中性脂肪, 血圧, 体重, BMI で低下傾向が確認されました。この結果は「レバー Hi」の継続的な摂取が, 肝機能改善さらにはメタボリックシンドロームのリスクを低減出来ると推察されます。

ILS 商品ラインナップ

商品名	特徴
レバー Hi	国内産豚レバーを酵素分解したタンパク質加水分解物

本コラムに関するお問い合わせは：
大塚化学グループ ILS 株式会社

〒302-0104 茨城県守谷市久保ヶ丘 1-2-1
TEL:0297-45-6342

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

ニューフードインダストリー 第59巻 第1号

印刷 平成 28 年 12 月 25 日
発行 平成 29 年 1 月 1 日
発行人 平井 朋美
編集人 今西 和政
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

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)

e-mail: newfood@newfoodindustry.com