

New Food Industry

2020
4

New food indust. 62 (4): 2020.

シリーズ

健康食品の有効性・安全性評価におけるヒト試験の現状と課題
—ランダム化比較試験—

原 著

◆「潤彩小町」摂取による健康および皮膚状態に与える影響の性別・年代別の違い

研究解説

◆酵素の抗酸化作用と体内カルシウム吸収指数に関する臨床研究

第1回 誌上シンポジウム

我が国の特定保健用食品(トクホ)の法制度化に至る経緯について

漢方の効能

グレープフルーツ種子抽出液の殺菌効果と臨床応用

Cynara scolymus L.由来シナロピクリンの抑制効果

伝える心・伝えられたもの

◆—流山みりん—

New Food Industry Editorial Board

■ボードメンバー敬称略(五十音順)

大石	隆介	Ryusuke Oishi	明海大学 経済学部経済学科
岡	希太郎	Kitaro Oka	東京薬科大学
具	然和	Yeunhwa Gu	純真学園大学 放射線技術科学科
古賀	邦正	Kunimasa Koga	(一財)自然環境研究センター
齋藤	忠夫	Tadao Saito	東北大学
坂上	宏	Hiroshi Sakagami	明海大学歯科医学総合研究所(M-RIO)
史	海霞	Haixia Shi	上海交通大学医学院第九人民医院
白瀧	義明	Yoshiaki Shirataki	城西大学薬学部生薬学講座
須見	洋行	Hiroyuki Sumi	倉敷芸術科学大学
瀬口	正晴	Masaharu Seguchi	神戸女子大学, 日本穀物科学研究会会長
早田	邦康	Kuniyasu Soda	自治医科大学附属さいたま医療センター
津田	孝範	Takanori Tsuda	中部大学応用生物学部食品栄養科学科
友村	美根子	Mineko Tomomura	明海大学 総合教育センター
日比野	康英	Yauhide Hibino	城西大学大学院 薬学研究科
豊崎	俊幸	Toyosaki Toshiyuki	香蘭女子短期大学 食物栄養学科
牧	純	Jun Maki	松山大学薬学部 医療薬学科
増田	宜子	Yoshiko Masuda	松本歯科大学 歯科保存学講座
松郷	誠一	Seiichi Matsugo	金沢大学
宮尾	茂雄	Shigeo Miyao	東京家政大学教授
山口	正義	Masayoshi Yamaguchi	University of Hawaii Cancer Center
山田	正子	Masako Yamada	東京家政学院大学 現代生活学部 食物学科
肖	黎	Li Xiao	日本歯科大学 生命歯学部薬理学講座
渡部	保夫	Yasuo Watanabe	愛媛大学大学院農学研究会

酸化防止剤

B B H A
サステン乳液 A
サステン乳液 T

Sustane



日揮エニバーサル株式会社

化成品部／東京都品川区大崎 1-6-3 日精ビル
電話(03)5436-8470 FAX(03)3493-9125

好評発売中

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



■ 著者／山口 正義 (やまぐち まさよし)

骨の健康と食因子

骨粗鬆症の予防と修復へのアプローチ

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

◆ご注文は FAX またはメールにて FAX:042-312-0845 info@nfi-llc.co.jp

自然の力で健康を

天然物から抽出・精製した多彩な製品

新発売 EPAパウダー300/DHAパウダー300

- ブルーベリーエキス
- カシスエキス (Cassinol®)
- イチョウエキス (国産葉使用)
- イソフラボン (20%~80%)
- 茶抽出物
- グリーンレイボスエキス (アスパラチン含量20%以上)
- オレアノール55 (オレアノール酸55%)
- アメリカンジンセンエキス (総ジンセノイド15%以上)
- 鉄クロロフィリンナトリウム
- DHA (22%~70%)
- EPA (18%~70%)
- γ -リノレン酸 (月見草油)

弊社独自の製品を健康食品、一般食品など
あらゆる商品企画にお役立て下さい。



タマ生化学株式会社

本社 東京都新宿区西新宿1-23-3 〒160-0023
Tel (03) 5321-6051 Fax (03) 5321-6055

製品解説

高濃度 EPA/DHA 粉末 (EPA パウダー 300/DHA パウダー 300)

タマ生化学株式会社

はじめに

ω -3系多価不飽和脂肪酸である EPA および DHA は、その機能性が広く知られるようになりました。EPA は血液流動性の改善作用などが認められ、医薬品でも用いられています。また最近の研究から、鬱や不安行動などといった気分障害や攻撃性の抑制など、精神疾患の緩和や予防効果が期待されています。一方、DHA は脳や網膜などの組織に局在化し、これを構成する成分であることから、脳や神経組織の発育や機能維持などの有効性が報告されています。2015年にスタートした機能性表示食品制度において、EPA や DHA は「中性脂肪を抑える」、「記憶の精度を高める」といったヘルスクレームで多数の機能性表示食品が申請されています。このように EPA および DHA は発育や健康維持に優れた素材で、幅広い年齢層に、継続的に摂取してもらうことが望まれるとともに、世界的に市場は拡大しています。

しかしながら、EPA や DHA は、ほとんどが魚を起源とした魚臭を有した油であり、環境によって容易に酸化され酸敗臭が発生するので、一般的な食品への応用が困難です。これまで、多種多様な食品形態に対応させるため粉末魚油が開発、上市されてきました。しかし、従来の粉末魚油は乳化した魚油をデキストリン等の賦形剤でコーティングしただけなので、酸化安定性に乏しく食品の品質に悪影響を及ぼすことがありました。

弊社の高濃度 EPA/DHA 粉末は、コーティングに酵素架橋ゼラチンを使用しています。架橋構造中に魚油が包摂されているため、酸化安定性に優れています。さらにゼラチンが架橋されることによって融点が上昇するので高温処理に耐えることができます。従来品より優れた機能を有する粉末魚油をご提案致します。

【特徴】

- (1) 高濃度 EPA/DHA 粉末は架橋ゼラチン中に EPA/DHA 含有魚油を包摂した粉末で、EPA または DHA を 280mg/g 以上含有しております。
- (2) 小麦など他の粉末素材と混ざり易く、臭いの少ない、酸化安定性に優れた粉末です。
- (3) 焼き菓子など、加熱調理した後も魚臭くなく、EPA/DHA が劣化しません。
- (4) 健康素材および一般食品への添加としても優れた粉末です。

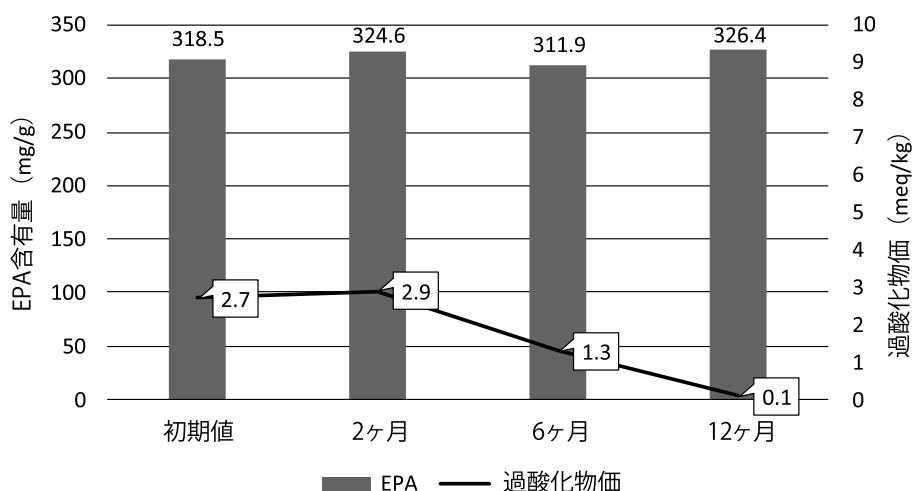
【規格（一部記載）】

	EPA パウダー 300	DHA パウダー 300
EPA 含有量 (mg/g)	280mg/g 以上	参考値
DHA 含有量 (mg/g)	参考値	280mg/g 以上

【安定性】

< EPA パウダー 300 >

・試験方法：アルミ袋に充填して温度 40℃、湿度 75% で保存。（窒素置換，脱酸素剤なし）



【採用例】

・高濃度 EPA/DHA 粉末配合ショートブレッド

EPA パウダー 300 または DHA パウダー 300 を 1 枚当たり 2g 配合したショートブレッドを作りました。この結果、ショートブレッドの実測値が理論値と変わらず、焼成において劣化しないことが明らかとなりました。また、魚臭も全く気になりません。

・ショートブレッド（1 枚当たり）中の EPA/DHA 含有量

	内容量 (g)	EPA (mg)	DHA (mg)	ω-3 総量 (mg)
EPA 粉末配合 (EPA パウダー 300)	実測値	678.4	101.9	780.3
	計算値	646.6	96.6	743.2
DHA 粉末配合 (DHA パウダー 300)	実測値	47.5	643.0	690.5
	計算値	43.8	614.2	658.0

原 著

■ 「潤彩小町」摂取による健康および皮膚状態に与える影響の性別・年代別の違い

Effects of JUNSAIKOMACHI, a dietary supplement from water shield extract and sake cake powder, on health and skin conditions in adult females and males of different ages

戸松 さやか, 高嶋 亜希子, 佐野 宗孝, 成田 琢磨, 梅川 結, 須藤 あさみ, 畠 恵司 237

シリーズ 健康食品の有効性・安全性評価におけるヒト試験の現状と課題

■ —ランダム化比較試験—

鈴木 直子, 田中 瑞穂, 佐野 友紀, 柿沼 俊光, 馬場 亜沙美, 山本 和雄 245

研究解説

■ 酵素の抗酸化作用と体内カルシウム吸収指数に関する臨床研究

Clinical study on antioxidant activity and body calcium absorption index of enzyme

具 然和 255

連載解説

■ 新解説 グルテンフリー食品への米の利用 (2)

瀬口 正晴, 竹内 美貴, 中村 智英子 261

連載 デンマークの通信

■ デンマークの様々な食事制限法を支える食品

Naoko Ryde Nishioka 266

連載 野山の花 — 身近な山野草の食効・薬効 —

■ ナルコユリ *Polygonatum falcatum* A.Gray

(ユリ科: Liliaceae APG 体系: キジカクシ科 (クサスギカズラ科): Asparagaceae)

白滝 義明 268

製品解説

■ 高濃度 EPA/DHA 粉末 (EPA パウダー 300/DHA パウダー 300)

タマ生化学株式会社 前付 2

第1回 誌上シンポジウム

■ 我が国の特定保健用食品（トクホ）の法制度化に至る経緯について

対談者 中嶋 茂，島崎 秀雄 271

連載 漢方の効能

■ グレープフルーツ種子抽出液の殺菌効果と臨床応用

Bactericidal Effect and Clinical Application of Grapefruit Seed Extract

佐々木 悠，渡辺 秀司，片岡 加奈子，両角 旦，
鈴木 光雄，遠山 歳三，坂上 宏，浜田 信城 285

伝える心・伝えられたもの

■ 一流山みりん—

宮尾 茂雄 289

驚くべき新商品

■ 『気仙沼クリルオイル』

田形 暁作 301

会 告

■ 腸内細菌学会 『腸内細菌と宿主の共生—ライフコースの健康と病気を紐解く—』

244

世界から、優れた「自然の恵み」を提供します

アンテスの母なる穀物 **キヌア**



南米アンテス原産のヒユ科アカザ亜科の雑穀です。インカ帝国の時代より食され、栄養価の高さから伝承的に「母なる穀物」として重用されてきました。食物繊維や鉄・マグネシウムなどのミネラル、すべての必須アミノ酸を含む、栄養バランスに優れたグルテンフリーの雑穀で、スーパーフードとして世界的にも注目されています。

“茹でる” “炊く” が1番ポピュラーな食べ方で、フクフクとした食感を楽しめます。スープ・雑炊・サラダ・雑穀米など様々な料理に使われています。

取扱製品

◆キヌア粒

◆有機キヌア粒



レアシュガースウィート

THE RARE SUGAR BRAND



香川発素材
希少糖



希少糖 は、自然界には存在量が少ない単糖で、香川大学の何森先生の研究により大量生産が可能となりました。希少糖の D- プシコースや D- アロースは、豊富な機能性を持つことから注目が集められています。ブドウ糖・果糖・希少糖をバランス良く含む 希少糖含有シロップ（商品名：レアシュガースウィート）は、砂糖の 9 割の甘味度で自然な甘さです。

美味い甘味料として様々な食品にご使用頂けます。

炭酸・スポーツ飲料

デザート・冷菓

ベーカリー

菓子類

惣菜

栄養ドリンク

サプリメント

健康食品

トクホ

レアシュガースウィート



異性化糖

でんぷん

ぶどう糖

果糖

D- プシコース

D- アロース

ヘルシーな理想バランス甘味料

発売元



株式会社レアスウィート 高松事務所
香川県高松市番町 1-1-5 ニッセイ高松ビル7階
TEL 087-823-1689 FAX 087-823-1691

販売者
お問合せ



松谷化学工業株式会社
兵庫県伊丹市北伊丹 5 丁目 3 番地
TEL 072-771-2010 FAX 072-771-7455

「潤彩小町」摂取による健康および皮膚状態に 与える影響の性別・年代別の違い

戸松 さやか (TOMATSU Sayaka)^{1*},

高嶋 亜希子 (TAKASHIMA Akiko)², 佐野 宗孝 (SANO Munetaka)², 成田 琢磨 (NARITA Takuma)³,

梅川 結 (UMEKAWA Yui)¹, 須藤 あさみ (SUTO Asami)¹, 畠 恵司 (HATA Keishi)¹

Key Words: ジュンサイ, 潤彩小町, 便通改善, 美肌作用

Effects of JUNSAIKOMACHI, a dietary supplement from water shield extract and sake cake powder, on health and skin conditions in adult females and males of different ages

Sayaka Tomatsu¹, Akiko Takashima², Munetaka Sano², Takuma Narita³, Yui Umekawa¹, Asami Suto¹, Keishi Hata¹

Corresponding author: Sayaka Tomatsu¹ email: sayaka@arif.pref.akita.jp

Affiliated institutions:

¹Akita Research Institute of Food & Brewing, 4-26 Sanuki, Araya-machi, Akita 010-1623, Japan

²Sano Inc., 3-4-2 Oroshi-machi, Akita, 010-0061, Japan

³Akita-Higashi Medical Clinic, 50-1 Kondosekizoe, Hiroomote, Akita 010-0041, Japan

Key Words: water shield (*Brasenia schreberi*), JUNSAIKOMACHI, defecation frequency improvement, skin conditions

Abstract

Background and aims

We previously demonstrated that administration of a dietary supplement containing water shield (*Brasenia schreberi*) extract and sake cake dry powder (termed JUNSAIKOMACHI) increased the number of days with defecation and defecation frequency in female subjects compared with a placebo group. Furthermore, the skin condition of adult females was improved by JUNSAIKOMACHI in open-label trials. However, its effects in male subjects and differences in improvement with age remained unclear. In this study, we investigated the effects of JUNSAIKOMACHI on health and skin conditions in 117 healthy adult subjects in their 20s to 50s (55 females and 62 males) by open-label trials.

Methods

This clinical trial was performed in accordance with the 6th revision of the Declaration of Helsinki (2008). Subjects provided written informed consent and the study was approved by the ethics committee of Akita Research Institute of Food and Brewing (Approval No. H30-04), who played no role in the clinical trial. The clinical trial was performed based on the following schedule: 117 subjects were administered one packet/ day of JUNSAIKOMACHI for 28 days, and their subjective reports of 12 health conditions and 8 skin conditions were assessed using visual analogue scores (VAS), ranging from 0 mm (representing a markedly poor condition) to 100 mm (representing a markedly good condition). VAS were measured before the intervention (Day 0), and on Days 14 and 28.

Results and discussion

The VAS revealed significant differences in symptoms of “defecation,” “skin texture,” “skin firmness,” and “dry skin” in females of all ages. In males, marked differences in “dull skin /clarity” and “oily face” were observed. We calculated differences in VAS between day 28 and day 0 (Δ VAS28), and examined differences in effects among age groups. As a result, significant differences were noted for “dry eyes” between subjects in their 20s and those in their 40s, and for “skin texture” and “dry skin” between subjects in their 20s and those in their 30s. In addition, comparison of Δ VAS28 between males and females suggested that JUNSAIKOMACHI improved the following four conditions in females: “skin texture,” “skin firmness,” “noticeable pores,” and “dry skin.” Furthermore, males were more sensitive to “oily face.”

戸松さやか (Sayaka Tomatsu)^{*} (筆頭著者) e-mail: sayaka@arif.pref.akita.jp

¹ 秋田県総合食品研究センター 食品機能グループ (〒010-1623 秋田県秋田市新屋町字砂奴寄 4-26 TEL: 018-888-2000)

² 株式会社サノ (〒010-0061 秋田県秋田市御町 3-4-2), ³ あきた東内科クリニック (〒010-0041 秋田県秋田市広面字近藤堰添 50-1)

1. 緒言

秋田県の北西部に位置する三種町では、減反政策の転作作物としてスイレン科の水生植物であるジュンサイ (*Brasenia schreberi*) 作付けが奨励され、同町は日本一の産地として知られるまでに至った。舟に乗り、手摘みで収穫する風景は観光資源として地域おこしの要でもある。また、秋田県は全国有数の清酒製造が盛んで、副産物の酒粕も多量に産出される。我々は、秋田県産特産物であるジュンサイの腸内環境正常化作用¹⁾と、酒粕に含まれるレジスタントプロテイン²⁾に着目し、ジュンサイエキス（オリザ油化株式会社，愛知県一宮市）と酒粕乾燥粉末（秋田銘醸株式会社，秋田県湯沢市）からなる便通改善用途のサプリメントを開発した³⁾（商品名：潤彩小町[®]）。「潤彩小町[®]」の機能性については、健康な成人女性を対象としたプラセボ対照二重盲検やオープン試験を行い、便通改善作用と美肌作用を独自に検証した^{4,5)}。さらに4カ月以上の定期購入者を対象に後ろ向きアンケート試験を実施し、便通改善や肌の乾燥、毛穴の引き締めといった肌状態改善効果が、「潤彩小町[®]」の主な購入目的であることを明らかにした⁶⁾。

しかしながら、健康男性に対する「潤彩小町[®]」の有用性や、年代毎の作用の違いについては不明な点が多い。そこで本研究では、20代から50代の健康な男女117名を対象に、「潤彩小町[®]」による健康状態および肌状態改善効果を調べ、性別、年代毎にどのような違いが認められるかを検討した。

2. 方法

2-1. ヒト介入試験

本研究におけるヒト介入試験はヘルシンキ宣言に基づき計画し、秋田県総合食品研究センター倫理委員会で承認された（承認番号 H30-4）。さらに、対象者（事前アンケートで除外となったボランティアも含む）から書面でインフォームドコンセントを得て、平成31年2月1日から2月28日に試験を実施した。

事前アンケートにおいて、試験の参加除外とした条件を下記に示す。

- ◆試験に影響を与える可能性があると考えられる医薬品を日常的に服用している者
- ◆試験に影響を与える可能性があると考えられる健康食品等を日常的に摂取している者



図1 ジュンサイエキスおよび酒粕乾燥粉末からなる「潤彩小町[®]」

- ◆妊娠中または妊娠している可能性のある者、および授乳中の者
- ◆被験品成分によってアレルギー症状を起こす恐れのある者（過去にコメ，リンゴ含有食品で症状を示したことがある者）
- ◆アトピー性皮膚炎等，慢性的なアレルギー性疾患のある者
- ◆他の臨床試験に参加している者
- ◆重篤な肝障害，腎障害，心筋梗塞の既往歴のある者
- ◆肝炎，腎炎の既往歴・現病歴のある者
- ◆高度の貧血のある者

上記基準で選抜された試験対象者は、20代女性13名、20代男性19名、30代女性15名、30代男性14名、40代女性15名、40代男性14名、50代女性12名、50代男性15名の8群、計117名であった。

「潤彩小町[®]」28日間摂取後、表1～4に示した健康状態12項目および肌状態8項目について14日目と28日目の変化を主観的に評価した。試験参加者の主観評価の数値化は既報⁴⁾に従いVAS（visual analog scale）を用いた。また、Day28とDay0間のVASの差を Δ VAS28とし、VASおよび Δ VAS28は、実測値 $\pm$ 標準誤差で表記した。

2-2. 統計解析

本研究の統計解析は、エクセル統計2015（Bell Curve Inc.）を用いて行った。試験参加者のDay0、Day14およびDay28におけるVASの比較解析は、Friedman検定後にScheffeの方法により多重比較を行った（表1～4）。表5に示した項目間の相関係数はSpearmanの順位相関分析により算出した。表6に示した男女間の Δ VAS28の比較は、Mann-Whitney検定を用いた。さらに図2の世代間の Δ VAS28間の比較は、Kruskal-Wallis検定後にSteel-

表1 (20代)

項目	女性			男性		
	VAS (mm , means $\pm$ SEM)			VAS (mm , means $\pm$ SEM)		
	Day 0	Day 14	Day 28	Day 0	Day 14	Day 28
健康状態						
腹囲	40.3 $\pm$ 3.7	40.2 $\pm$ 3.7	41.6 $\pm$ 4.1	37.6 $\pm$ 4.4	39.5 $\pm$ 4.0	42.4 $\pm$ 4.4
目の疲れ	36.8 $\pm$ 3.7	37.6 $\pm$ 3.8	39.1 $\pm$ 4.3	38.8 $\pm$ 5.4	40.6 $\pm$ 5.4	41.4 $\pm$ 5.6
肩こり	42.2 $\pm$ 6.4	43.7 $\pm$ 6.8	44.2 $\pm$ 6.9	46.6 $\pm$ 5.2	45.8 $\pm$ 5.0	47.9 $\pm$ 4.8
目の乾燥	29.2 $\pm$ 4.1	30.5 $\pm$ 3.8	32.1 $\pm$ 3.9	42.6 $\pm$ 4.6	43.1 $\pm$ 4.3	42.3 $\pm$ 4.5
便の回数	41.7 $\pm$ 6.8	52.2 $\pm$ 4.5	60.3 $\pm$ 4.8** [§]	60.2 $\pm$ 5.1	63.8 $\pm$ 4.9	64.7 $\pm$ 4.5*
足のむくみ	43.4 $\pm$ 5.2	47.3 $\pm$ 4.6	48.8 $\pm$ 5.4	58.1 $\pm$ 3.5	58.3 $\pm$ 3.3	58.7 $\pm$ 3.3
胃部不快感	47.2 $\pm$ 6.2	49.3 $\pm$ 5.2	49.6 $\pm$ 5.1	52.1 $\pm$ 3.9	54.7 $\pm$ 3.6	57.5 $\pm$ 3.2
手足の冷え	38.4 $\pm$ 5.9	40.4 $\pm$ 5.7	40.7 $\pm$ 5.7*	44.5 $\pm$ 4.9	44.7 $\pm$ 4.7	45.9 $\pm$ 4.4
目覚め	45.5 $\pm$ 6.3	46.0 $\pm$ 6.3	46.5 $\pm$ 6.5	48.3 $\pm$ 5.1	48.5 $\pm$ 4.9	49.5 $\pm$ 4.7
眠りの深さ	49.2 $\pm$ 4.8	49.2 $\pm$ 4.7	50.4 $\pm$ 4.9	49.5 $\pm$ 3.1	50.7 $\pm$ 3.3	53.7 $\pm$ 3.6
疲労感	37.5 $\pm$ 4.8	38.2 $\pm$ 4.9	39.0 $\pm$ 5.0	38.5 $\pm$ 4.6	41.2 $\pm$ 4.3	43.4 $\pm$ 3.9
排便感	40.2 $\pm$ 6.0	49.7 $\pm$ 3.0	56.8 $\pm$ 3.8*	53.9 $\pm$ 4.3	57.1 $\pm$ 4.2	61.9 $\pm$ 3.7**
肌状態						
肌のくすみ	40.8 $\pm$ 4.1	44.7 $\pm$ 5.1	48.4 $\pm$ 4.3	40.0 $\pm$ 3.7	42.9 $\pm$ 3.7	45.1 $\pm$ 3.9***
顔が脂っぽい	47.7 $\pm$ 5.2	49.0 $\pm$ 4.7	53.8 $\pm$ 4.7	43.2 $\pm$ 3.7	46.5 $\pm$ 3.7	48.5 $\pm$ 3.6**
肌のキメ	34.6 $\pm$ 4.2	39.8 $\pm$ 3.1	45.4 $\pm$ 4.3**	44.2 $\pm$ 4.2	46.0 $\pm$ 4.0	46.8 $\pm$ 4.2
肌のハリ	41.7 $\pm$ 5.2	47.1 $\pm$ 3.9	53.1 $\pm$ 4.1** [§]	47.1 $\pm$ 4.0	49.3 $\pm$ 4.0	50.6 $\pm$ 4.2**
毛穴が気になる	27.4 $\pm$ 4.5	32.1 $\pm$ 4.0	39.0 $\pm$ 3.5***	52.1 $\pm$ 3.5	52.3 $\pm$ 3.5	52.3 $\pm$ 3.6
肌の乾燥	21.9 $\pm$ 4.1	29.8 $\pm$ 4.9	36.1 $\pm$ 5.2*	43.3 $\pm$ 4.6	44.0 $\pm$ 4.6	45.6 $\pm$ 4.5
ニキビ・吹き出物	37.8 $\pm$ 5.8	45.5 $\pm$ 4.9	51.6 $\pm$ 5.7**	49.1 $\pm$ 4.0	51.5 $\pm$ 3.6	52.7 $\pm$ 3.6
シミ・ソバカス	57.0 $\pm$ 6.6	57.1 $\pm$ 6.5	57.2 $\pm$ 6.5	49.3 $\pm$ 4.2	49.4 $\pm$ 4.4	51.1 $\pm$ 4.5

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs Day 0, [§] $p < 0.05$ vs Day 14

表2 (30代)

項目	女性			男性		
	VAS (mm , means $\pm$ SEM)			VAS (mm , means $\pm$ SEM)		
	Day 0	Day 14	Day 28	Day 0	Day 14	Day 28
健康状態						
腹囲	39.2 $\pm$ 4.9	42.1 $\pm$ 5.5	43.5 $\pm$ 5.6	39.9 $\pm$ 3.9	39.9 $\pm$ 3.7	40.0 $\pm$ 3.6
目の疲れ	35.1 $\pm$ 3.9	35.6 $\pm$ 4.0	36.3 $\pm$ 4.0	35.8 $\pm$ 3.8	42.1 $\pm$ 4.1	43.5 $\pm$ 4.3**
肩こり	41.4 $\pm$ 6.9	42.3 $\pm$ 6.7	44.9 $\pm$ 6.8*	36.6 $\pm$ 4.9	41.9 $\pm$ 5.3*	43.4 $\pm$ 5.3**
目の乾燥	39.8 $\pm$ 5.5	40.1 $\pm$ 6.2	42.9 $\pm$ 5.6*	37.6 $\pm$ 2.9	42.4 $\pm$ 3.7	42.4 $\pm$ 4.1*
便の回数	47.7 $\pm$ 8.3	54.3 $\pm$ 7.6	57.6 $\pm$ 7.4*	52.4 $\pm$ 3.0	56.7 $\pm$ 3.7	61.0 $\pm$ 4.4***
足のむくみ	38.1 $\pm$ 4.2	40.1 $\pm$ 4.3	41.9 $\pm$ 5.2	54.8 $\pm$ 4.2	57.9 $\pm$ 3.9	59.1 $\pm$ 3.9**
胃部不快感	41.5 $\pm$ 5.9	44.5 $\pm$ 5.7	46.3 $\pm$ 5.8***	36.6 $\pm$ 4.5	39.6 $\pm$ 4.4	41.0 $\pm$ 4.4*
手足の冷え	24.5 $\pm$ 4.8	26.7 $\pm$ 4.8	32.1 $\pm$ 5.5**	52.7 $\pm$ 3.7	53.9 $\pm$ 3.8	56.7 $\pm$ 4.1*
目覚め	40.1 $\pm$ 6.2	41.7 $\pm$ 6.1	44.1 $\pm$ 5.7	33.7 $\pm$ 3.4	41.4 $\pm$ 3.3	43.8 $\pm$ 4.9*
眠りの深さ	41.1 $\pm$ 6.7	42.7 $\pm$ 6.9	44.6 $\pm$ 7.4	40.8 $\pm$ 4.5	43.1 $\pm$ 4.9	43.9 $\pm$ 4.8*
疲労感	33.3 $\pm$ 4.4	38.3 $\pm$ 4.8	41.3 $\pm$ 5.6	34.2 $\pm$ 4.3	37.8 $\pm$ 4.8	38.4 $\pm$ 5.1*
排便感	42.5 $\pm$ 7.2	47.7 $\pm$ 6.6	53.0 $\pm$ 6.5**	52.1 $\pm$ 4.0	55.9 $\pm$ 3.9	59.5 $\pm$ 4.8*
肌状態						
肌のくすみ	38.8 $\pm$ 4.5	45.3 $\pm$ 4.8	51.0 $\pm$ 5.8**	37.6 $\pm$ 2.5	43.4 $\pm$ 2.9	48.7 $\pm$ 4.7**
顔が脂っぽい	51.6 $\pm$ 5.3	53.2 $\pm$ 5.5	54.3 $\pm$ 5.3*	46.3 $\pm$ 3.7	48.1 $\pm$ 4.1	52.6 $\pm$ 4.6*
肌のキメ	37.3 $\pm$ 3.9	45.9 $\pm$ 4.8	51.9 $\pm$ 5.5***	37.7 $\pm$ 3.1	42.5 $\pm$ 2.4	49.0 $\pm$ 3.3***
肌のハリ	37.6 $\pm$ 4.3	45.3 $\pm$ 5.0	51.5 $\pm$ 6.3***	39.0 $\pm$ 2.7	43.6 $\pm$ 2.3*	48.2 $\pm$ 3.5**
毛穴が気になる	35.7 $\pm$ 4.4	39.2 $\pm$ 4.2	42.4 $\pm$ 4.5**	48.9 $\pm$ 4.4	51.6 $\pm$ 4.2	54.9 $\pm$ 4.4*
肌の乾燥	29.5 $\pm$ 4.3	38.6 $\pm$ 4.9	45.1 $\pm$ 5.5*** [§]	38.1 $\pm$ 4.1	45.6 $\pm$ 4.4*	52.4 $\pm$ 3.9***
ニキビ・吹き出物	41.9 $\pm$ 5.4	50.9 $\pm$ 5.0*	52.9 $\pm$ 4.9**	42.8 $\pm$ 3.4	46.9 $\pm$ 3.8	49.4 $\pm$ 3.6**
シミ・ソバカス	30.8 $\pm$ 4.8	33.5 $\pm$ 4.5	33.9 $\pm$ 4.6*	42.3 $\pm$ 3.5	43.4 $\pm$ 3.3	44.6 $\pm$ 3.1*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs Day 0, [§] $p < 0.05$ vs Day 14

表 3 (40 代)

項目	女性			男性		
	VAS (mm , means $\pm$ SEM)			VAS (mm , means $\pm$ SEM)		
	Day 0	Day 14	Day 28	Day 0	Day 14	Day 28
健康状態						
腹囲	26.6 $\pm$ 4.4	29.5 $\pm$ 4.4	30.7 $\pm$ 4.9	34.4 $\pm$ 3.9	35.4 $\pm$ 3.7	36.1 $\pm$ 3.8
目の疲れ	29.6 $\pm$ 4.7	35.0 $\pm$ 4.7	38.9 $\pm$ 4.5*	36.6 $\pm$ 5.4	41.4 $\pm$ 4.9	44.2 $\pm$ 4.9**
肩こり	25.5 $\pm$ 4.6	31.1 $\pm$ 5.4	30.7 $\pm$ 4.8	42.3 $\pm$ 6.2	42.6 $\pm$ 6.2	46.1 $\pm$ 5.8
目の乾燥	24.1 $\pm$ 4.5	33.1 $\pm$ 5.1	38.5 $\pm$ 6.6**	42.6 $\pm$ 5.3	45.1 $\pm$ 4.7	49.6 $\pm$ 4.6*
便の回数	48.5 $\pm$ 6.0	59.8 $\pm$ 6.5	58.7 $\pm$ 7.2**	54.4 $\pm$ 4.9	58.0 $\pm$ 5.3	58.8 $\pm$ 5.2
足のむくみ	41.9 $\pm$ 6.0	44.1 $\pm$ 5.9	45.9 $\pm$ 6.0	51.9 $\pm$ 3.7	52.4 $\pm$ 3.7	53.4 $\pm$ 4.3
胃部不快感	55.1 $\pm$ 7.1	58.8 $\pm$ 7.1	58.3 $\pm$ 7.3	55.4 $\pm$ 4.5	57.8 $\pm$ 5.0	57.9 $\pm$ 4.9
手足の冷え	37.5 $\pm$ 5.8	42.3 $\pm$ 6.4	45.4 $\pm$ 6.1*	48.7 $\pm$ 6.6	50.1 $\pm$ 6.2	50.5 $\pm$ 6.1
目覚め	38.3 $\pm$ 6.0	39.3 $\pm$ 6.1	42.3 $\pm$ 5.6	54.7 $\pm$ 4.6	55.3 $\pm$ 4.8	58.7 $\pm$ 4.5
眠りの深さ	46.7 $\pm$ 6.4	49.1 $\pm$ 6.6	52.2 $\pm$ 6.0	54.5 $\pm$ 5.1	60.1 $\pm$ 4.7	61.4 $\pm$ 5.0*
疲労感	35.5 $\pm$ 5.4	38.1 $\pm$ 5.3	40.7 $\pm$ 5.1**	40.0 $\pm$ 4.4	42.0 $\pm$ 3.7	44.1 $\pm$ 3.9*
排便感	49.2 $\pm$ 7.2	54.7 $\pm$ 7.3	62.1 $\pm$ 7.3*	59.3 $\pm$ 4.7	59.9 $\pm$ 4.4	60.4 $\pm$ 4.3
肌状態						
肌のくすみ	39.3 $\pm$ 3.2	45.1 $\pm$ 2.7	48.1 $\pm$ 3.0***	41.7 $\pm$ 3.2	47.4 $\pm$ 2.9	51.1 $\pm$ 3.0*
顔が脂っぽい	58.1 $\pm$ 4.9	59.4 $\pm$ 4.9	60.5 $\pm$ 4.5	45.2 $\pm$ 3.3	49.7 $\pm$ 3.7	51.7 $\pm$ 3.9*
肌のキメ	33.2 $\pm$ 4.5	42.3 $\pm$ 4.4*	43.9 $\pm$ 4.4**	45.6 $\pm$ 4.4	50.7 $\pm$ 3.7	53.5 $\pm$ 4.4**
肌のハリ	36.1 $\pm$ 3.8	41.7 $\pm$ 4.9	43.7 $\pm$ 4.8**	46.1 $\pm$ 3.0	47.8 $\pm$ 2.7	49.3 $\pm$ 3.0
毛穴が気になる	33.5 $\pm$ 5.4	39.5 $\pm$ 5.0	42.7 $\pm$ 4.8***	56.3 $\pm$ 4.7	58.4 $\pm$ 4.0	61.1 $\pm$ 4.2
肌の乾燥	35.5 $\pm$ 5.9	42.7 $\pm$ 6.6	46.0 $\pm$ 6.7**	46.1 $\pm$ 4.5	50.9 $\pm$ 3.5	51.9 $\pm$ 3.9**
ニキビ・吹き出物	57.4 $\pm$ 5.8	61.7 $\pm$ 5.6	64.3 $\pm$ 4.3	54.6 $\pm$ 5.7	62.8 $\pm$ 4.9	64.3 $\pm$ 5.0*
シミ・ソバカス	36.1 $\pm$ 6.1	36.4 $\pm$ 5.9	37.0 $\pm$ 5.5	54.5 $\pm$ 6.2	55.7 $\pm$ 5.6	56.3 $\pm$ 5.5

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs Day 0

表 4 (50 代)

項目	女性			男性		
	VAS (mm , means $\pm$ SEM)			VAS (mm , means $\pm$ SEM)		
	Day 0	Day 14	Day 28	Day 0	Day 14	Day 28
健康状態						
腹囲	35.5 $\pm$ 5.2	36.8 $\pm$ 5.3	37.7 $\pm$ 5.3	42.3 $\pm$ 3.7	44.5 $\pm$ 3.5	46.7 $\pm$ 3.4
目の疲れ	34.7 $\pm$ 6.1	40.3 $\pm$ 6.1	44.3 $\pm$ 5.4	26.5 $\pm$ 4.3	32.4 $\pm$ 3.9*	34.7 $\pm$ 4.3**
肩こり	35.1 $\pm$ 5.4	40.9 $\pm$ 4.4	43.8 $\pm$ 5.4	46.4 $\pm$ 6.9	50.7 $\pm$ 6.5	54.4 $\pm$ 5.7**
目の乾燥	24.9 $\pm$ 6.6	29.5 $\pm$ 6.6	33.8 $\pm$ 6.6	42.9 $\pm$ 5.6	47.4 $\pm$ 5.2	49.9 $\pm$ 5.3**
便の回数	46.7 $\pm$ 9.3	53.0 $\pm$ 7.9	58.1 $\pm$ 8.7	59.5 $\pm$ 5.1	61.9 $\pm$ 5.2*	66.3 $\pm$ 3.7**
足のむくみ	45.6 $\pm$ 2.6	47.8 $\pm$ 2.3	49.0 $\pm$ 2.4	53.5 $\pm$ 5.6	56.8 $\pm$ 5.1	59.6 $\pm$ 4.6*
胃部不快感	53.8 $\pm$ 8.2	53.8 $\pm$ 8.2	61.0 $\pm$ 8.9 [§]	53.7 $\pm$ 5.2	62.7 $\pm$ 4.7	63.2 $\pm$ 4.6*
手足の冷え	40.2 $\pm$ 5.9	40.8 $\pm$ 6.1	45.5 $\pm$ 7.0*	44.9 $\pm$ 4.9	47.1 $\pm$ 4.7	48.0 $\pm$ 4.8*
目覚め	47.9 $\pm$ 5.4	50.8 $\pm$ 5.1	55.0 $\pm$ 5.3*	49.8 $\pm$ 5.0	55.5 $\pm$ 4.1**	55.5 $\pm$ 4.4*
眠りの深さ	46.1 $\pm$ 4.8	49.0 $\pm$ 4.5	53.3 $\pm$ 4.9*	53.0 $\pm$ 5.5	56.5 $\pm$ 4.7	56.6 $\pm$ 4.8*
疲労感	33.3 $\pm$ 5.8	37.3 $\pm$ 5.9	39.3 $\pm$ 6.3	41.4 $\pm$ 4.1	46.5 $\pm$ 3.1*	47.5 $\pm$ 3.3**
排便感	48.3 $\pm$ 7.1	55.5 $\pm$ 7.3	61.3 $\pm$ 8.1*	56.9 $\pm$ 5.9	69.3 $\pm$ 4.3	70.0 $\pm$ 4.1**
肌状態						
肌のくすみ	39.4 $\pm$ 4.7	47.4 $\pm$ 5.5	48.8 $\pm$ 5.6**	42.3 $\pm$ 2.9	44.1 $\pm$ 2.7	46.5 $\pm$ 3.1*
顔が脂っぽい	56.2 $\pm$ 6.3	59.3 $\pm$ 5.8	59.6 $\pm$ 5.6	42.0 $\pm$ 4.4	48.6 $\pm$ 3.8	51.2 $\pm$ 3.6**
肌のキメ	39.3 $\pm$ 6.5	52.3 $\pm$ 6.1	53.9 $\pm$ 5.8**	44.0 $\pm$ 2.9	45.5 $\pm$ 2.4	47.3 $\pm$ 3.0
肌のハリ	35.7 $\pm$ 5.0	45.1 $\pm$ 5.9	51.3 $\pm$ 6.2**	46.0 $\pm$ 2.1	47.5 $\pm$ 2.4	48.7 $\pm$ 2.9
毛穴が気になる	44.3 $\pm$ 7.5	51.0 $\pm$ 6.2	53.3 $\pm$ 5.8	50.3 $\pm$ 3.8	50.9 $\pm$ 3.8	51.3 $\pm$ 3.9
肌の乾燥	38.1 $\pm$ 5.6	43.9 $\pm$ 6.2	49.9 $\pm$ 5.8**	42.7 $\pm$ 4.1	43.9 $\pm$ 3.3	46.9 $\pm$ 3.8
ニキビ・吹き出物	57.1 $\pm$ 8.1	71.6 $\pm$ 6.4*	73.4 $\pm$ 6.6**	50.3 $\pm$ 5.3	52.3 $\pm$ 4.5	54.3 $\pm$ 4.2*
シミ・ソバカス	31.1 $\pm$ 7.8	38.3 $\pm$ 6.9	46.9 $\pm$ 7.8*	53.0 $\pm$ 4.6	54.5 $\pm$ 5.0	54.7 $\pm$ 5.0

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs Day 0, [§] $p<0.05$ vs Day 14

Dwass 法による多重比較を行った。いずれの統計解析においても有意水準を 0.05 未満とした。

3. 結果および考察

3-1. 年代毎の試験参加者の健康および肌状態への影響

28 日間「潤彩小町[®]」(図 1)の継続摂取が、20 代～50 代男女の健康状態および肌状態に与える影響を表 1～4 にまとめた。年代毎に試験結果について、有意な改善効果が認められた項目のうち、 Δ VAS28 が大きい上位 3 項目については、計算値 ± 標準誤差を含めて本文中に記載した。

(1) 20 代男女の健康状態および肌状態に対する影響

20 代の女性は 28 日間の継続摂取で健康状態 12 項目中、“便の回数”(Δ VAS28=18.6±6.8), “排便感”(Δ VAS28=16.6±7.3), “手足の冷え”(Δ VAS28=2.3±1.0) の 3 項目, “肌の乾燥”(Δ VAS28=14.1±6.4), “ニキビ・吹き出物がきでやすい”(Δ VAS28=13.8±6.1), “毛穴が気になる”(Δ VAS28=11.6±4.1) を含む肌状態 5 項目に、摂取前と比較して有意に改善効果が認められた(表 1)。20 代男性は 28 日間の摂取で“排便感”(Δ VAS28=8.0±3.6), “便の回数”(Δ VAS28=4.5±2.6) の健康状態 2 項目および, “顔が脂っぽい”(Δ VAS28=5.3±1.6), “肌のくすみ・透明感”(Δ VAS28=5.1±2.1), “肌のハリ”(Δ VAS28=3.5±2.1) の肌状態 3 項目が有意に改善された。20 代の試験参加者における「潤彩小町[®]」4 週間摂取前後の有意な改善項目は、女性 8 項目、男性で 5 項目と他の年代と比較して少なかった。

(2) 30 代男女の健康状態および肌状態に対する影響

30 代の女性は 28 日間の摂取で“便の回数”(Δ VAS28=9.9±4.2), “排便感”(Δ VAS28=10.5±4.3), “胃部不快感”(Δ VAS28=4.8±1.7) を含む 8 項目の健康状態において有意な改善が観察された。また、30 代男性参加者は“腹囲”以外の“便の回数”(Δ VAS28=8.6±2.3), “排便感”(Δ VAS28=7.4±3.0), “肩こり”(Δ VAS28=6.8±2.1) を含む 11 健康状態項目で, 「潤彩小町[®]」摂取による改善効果を報告した。また、男女ともすべての肌状態項目において、摂取前後比較における有意な改善効果が認められた(表 2)。

(3) 40 代男女の健康状態および肌状態に対する影響

40 代の女性の健康状態項目改善効果は, “目の乾燥”(Δ VAS28=14.4±5.6), “排便感”(Δ VAS28=12.9

±7.2), “目の疲れ”(Δ VAS28=9.3±3.3) を含む 6 項目で有意な差が認められた(表 3)。さらに男性試験参加者は, “目の疲れ”(Δ VAS28=7.5±2.8), “目の乾燥”(Δ VAS28=7.0±3.2), “眠りの深さ”, (Δ VAS28=6.9±4.0), など 4 項目で改善作用を認め、男女とも「潤彩小町[®]」による“目の乾燥”の改善効果を上位に挙げている点が興味深い。肌状態に関しては、女性が“肌のキメ”(Δ VAS28=10.7±3.2), “肌の乾燥”(Δ VAS28=10.5±4.4), “毛穴が気になる”(Δ VAS28=9.2±3.0) といった 5 項目に摂取前後間における有意な改善効果が認められたに対して、男性では“ニキビ・吹き出物ができやすい”(Δ VAS28=9.6±6.4), “肌のくすみ・透明感”(Δ VAS28=9.4±4.2), “肌のキメ”(Δ VAS28=7.9±3.7) の 5 個の肌状態項目で摂取前と比較して有意に改善効果が認められた。

(4) 50 代男女の健康状態および肌状態に対する影響

50 代男女の健康状態および肌状態に対する影響を表 4 に示した。50 代の女性は, “排便感”(Δ VAS28=13.0±5.9), “胃部不快感”(Δ VAS28=7.3±3.2), “眠りの深さ”(Δ VAS28=7.3±3.6) を含む健康状態 5 項目, “ニキビ・吹き出物ができやすい”(Δ VAS28=16.3±8.4), “シミ・ソバカスが気になる”(Δ VAS28=15.8±7.5), “肌のハリ”(Δ VAS28=15.6±5.8) などの肌状態 6 項目で有意な改善効果が認められた。50 代男性は“排便感”(Δ VAS28=13.2±5.2), “胃部不快感”(Δ VAS28=9.5±4.2), “目の疲れ”(Δ VAS28=8.2±3.7) を含む健康状態 11 項目(つまり“腹囲”以外のすべての項目)および, “顔が脂っぽい”(Δ VAS28=9.2±3.5), “肌のくすみ・透明感”(Δ VAS28=4.3±2.0), “ニキビ・吹き出物ができやすい”(Δ VAS28=4.0±2.3) の肌状態 3 項目で摂取前と比較して、有意に改善効果が認められた。

(5) 項目間の相関解析

試験参加者全員の全項目における Δ VAS28 について Spearman 法による順位相関解析を行い、相関係数が 0.5 以上、危険率 0.01 未満の 2 項目を表 5 に示した。便秘とは排便回数減少、排便困難感および残便感を有する機能性腸障害と World Gastroenterology Organization により規定されている⁷⁾。「潤彩小町[®]」摂取により改善された項目間で, “便の回数”と“排便感”に最も高い正の相関が認められたことから、本サプリメント摂取は便秘という機能性腸障害の症

表5 「潤彩小町®」摂取前後における健康ならびに肌状態の変化の相関

項目		相関係数	p 値
便の回数	排便感	0.757	$p<0.001$
肌のくすみ	肌のキメ	0.688	$p<0.001$
肌のキメ	肌のハリ	0.68	$p<0.001$
肌のくすみ	肌のハリ	0.65	$p<0.001$
肌のキメ	肌の乾燥	0.607	$p<0.001$
目の疲れ	目の乾燥	0.592	$p<0.001$
肌のハリ	肌の乾燥	0.573	$p<0.001$
肌のハリ	毛穴	0.518	$p<0.001$
毛穴	肌の乾燥	0.515	$p<0.001$

状全般に有効だと思われる。また、肌の状態改善が認められた項目間では、“肌のくすみ”、“肌のキメ”、“肌のハリ”および“肌の乾燥”の4項目間の相関係数が高かった。我々が「潤彩小町®」の肌状態に対する影響を調べたオープン試験でもこれら4項目間の相関は高く、本試験結果と一致した⁸⁾。今後は肌の画像診断や水分値測定など、“肌のキメ”および“肌の乾燥”に関して客観的な評価が必要だと考えている。一方、興味深いのは、“目の疲れ”と“目の乾燥”の項目間での高い正の相関で、有意な差が認められた40代女性、20代を除くすべての男性参加者で、両項目間には因果関係があると推定された。

3-2. 年代毎の「潤彩小町®」摂取の影響の差異

「潤彩小町®」摂取による作用は、全ての年代でほぼ同様なのか、年代毎に作用が異なるのかを検討するため、全ての項目における Δ VAS28について、年代間における有意な差を統計解析した(図2)。その結果、20代と40代参加者の“目の乾燥”における Δ VAS28間で有意な差が認められた。涙の分泌は加齢とともに減少することが⁹⁾、20代よりも40代

表6 「潤彩小町®」摂取による改善作用における男女間差異

	Δ VAS28 (mm)		
	女性 (n=55)	男性 (n=62)	p 値
顔が脂っぽい	3.6 ± 1.3	6.7 ± 1.5	0.021
肌のキメ	12.7 ± 2.7	6.0 ± 1.6	0.023
肌のハリ	12.0 ± 2.6	4.5 ± 1.3	0.003
毛穴が気になる	9.0 ± 1.8	2.8 ± 1.1	$p<0.001$
肌の乾燥	13.0 ± 2.5	6.3 ± 1.6	0.027

の方が“目の乾燥”に敏感になる一因と考えられる。また、“肌のキメ”と“肌の乾燥”において20代と30代間で有意な差が認められた。加齢による皮膚の保湿機能の低下が考えられるが¹⁰⁾、特に男性参加者20代と30代間での差が大きい理由は不明である。

3-3. 男女毎の影響の差異

次に、4週間の「潤彩小町®」摂取前後の男女毎の Δ VAS28間をMann-Whitney検定を行い、各項目に対する男女間の感受性の違いを調べた(表6)。本解析により、健康状態12項目全てにおいて、男女間の Δ VAS28間の感受性に差異は認められなかった。しかしながら、肌質改善効果(Δ VAS28が大きい)は、男性よりも女性の方が大きい、即ち女性の方が「潤彩小町®」の肌質改善作用に敏感に捉えている。一方、“顔が脂っぽい”の改善効果に対しては、男性参加者の方が、より感受性が高い結果となった。これは、男性の方が女性より皮脂量が多いため¹¹⁾に、サプリメント摂取の影響を実感しやすいのではないかと推察される。

3-4. 総括

健常男女試験参加者117名に対して、「潤彩小町®」摂取前後の健康状態および肌状態変化につい

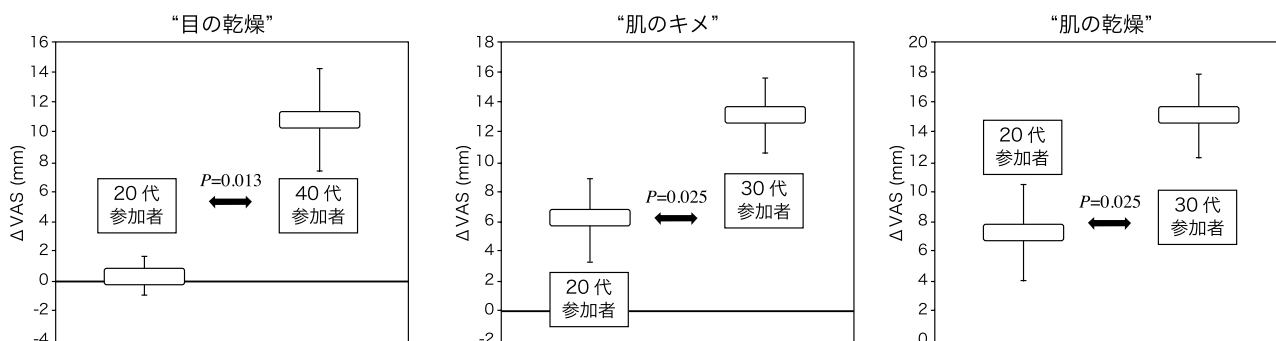


図2 年代間で有意差が認められた3項目

てVAS試験を行った。今回の試験で初めて健常男性参加者への影響を調べたが、女性同様に便秘および肌質改善作用が確認できた。特に、皮脂量がより多い男性参加者が、女性参加者と比較して“顔が脂っぽい”の改善効果を実感したことは非常に興味深い結果である。

「潤彩小町[®]」の新たな生理機能として、加齢に

伴う“目の乾燥”の改善作用が抽出された。当該機能についてはプラセボ対照二重盲検などにより、より精度の高い検証を行う予定である。

謝辞

本研究の一部は「あきた中小企業みらい応援ファンド事業」の助成を受け行った。

参考文献

1. 渡辺敏郎：健康と美容に貢献する「酒粕」の成分。醸協，**107**: 282-291, 2012.
2. 下田博司：白キクラゲとジュンサイの腸内環境改善作用。Food style 21, **18**: 76-79, 2014.
3. Takashima A, Sano K, Murakami M, Matsui F, Sasaki A *et al.*: JUNSAIKOMACHI, a dietary supplement with water shield and sake cake. *J Biol Macromol*, **18**: 11-12, 2018.
4. 高嶋亜希子, 佐野公彦, 村上正代, 上原健二, 佐々木玲 他：ジュンサイエキスと酒粕粉末から調製したサプリメント摂取による成人健康女性に対する便秘改善作用。生薬学雑誌，**71**: 94-99, 2017.
5. 高嶋亜希子, 佐野公彦, 村上正代, 畠恵司：「ジュンサイ + 酒粕」サプリメント摂取による肌の毛穴引き締め効果。食品と開発，**52**: 72-74, 2017.
6. Takashima A, Sano M, Sasaki M, Umekawa Y, Sasaki A *et al.*: Retrospective user survey of JUNSAIKOMACHI for improving human health and skin conditions. *J Biol Macromol*, **18**: 11-12, 2018.
7. Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P: World gastroenterology organisation global guideline: Constipation--a global perspective. *J Clin Gastroenterol*, **45**: 483-487, 2011.
8. 畠恵司：酒粕とジュンサイが原料のご当地サプリメント。日本醸造協会誌，**114**: 174-180, 2019.
9. 平瀬久美子, 清水章代, 横井則彦, 西田幸二, 木下茂：健常者の涙液動態の加齢変化の検討。日眼会誌，**98**: 575-578, 1994.
10. 傳田光洋：表皮機能の老化，加齢変化，およびその対策について。J Soc Cosmet Chem Japan, **30**: 377-387, 1996.
11. Nazzaro-Porro M, Passi S, Boniforti L, Belsito F: Effects of aging on fatty acids in skin surface lipids. *J Invest Dermatol*, **73**: 112-117, 1979.

腸内細菌学会 『腸内細菌と宿主の共生—ライフコースの健康と病気を紐解く—』

日時：2020年6月11日（木）・12日（金） 会場：札幌サンプラザ（札幌市北区北24条西5丁目）

学会スケジュール（予定）

第1日6月11日（木）

- 9:50～10:00 開会の挨拶 綾部 時芳（北海道大学）
10:00～12:00 金枝の間：一般演題A コンサートホール：一般演題B
12:20～13:20 昼食休憩（ランチョンセミナー予定）
13:30～14:30 海外特別講演（コンサートホール）
Andre J. Ouellette (Department of Pathology & Laboratory Medicine, Keck School of Medicine of USC, University of Southern California)
“Defensins: Pleiotropic Mediators of Innate Immunity”
14:30～15:20 特別講演（コンサートホール）
山田 拓司（東京工業大学生命理工学院）
「メタゲノムおよびメタボローム解析によるヒト腸内環境由来大腸がん関連因子の特定」
15:40～15:50 腸内細菌学会研究奨励賞授賞式（コンサートホール）
15:50～16:30 受賞講演
16:40～17:50 一般演題A・C ポスター発表
18:00～19:30 情報交換会（会場：2階玉葉の間）
14:30～16:30 市民公開講座『健康になる食事と腸内細菌』（金枝の間）
國澤 純（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）
「おなかから考えるあなたの健康未来」
福田 真嗣（慶應義塾大学先端生命科学研究所）
「腸内環境に基づく層別化医療・ヘルスケアがもたらす未来」
吉野 正則（日立北大ラボ、北海道大学 COI 拠点）
「北海道大学 COI “食と健康の達人”：母子に一番やさしいまち」
共催：北海道大学 COI「食と健康の達人」拠点

第2日6月12日（金）

- 9:30～12:00 シンポジウム1（コンサートホール）
『宿主からみた共生・腸内細菌からみた共生』
1. 鈴木 敬一郎（理化学研究所 生命医科学研究センター）
「腸管 IgA による腸内共生細菌の制御メカニズム」
2. 中村 公則（北海道大学大学院 先端生命科学研究院）
「Paneth 細胞が担う腸内細菌叢の形成からみた疾患リスク上昇メカニズムの理解」
3. 辻 典子（産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門）
「乳酸菌に特有の小腸免疫賦活と抗炎症メカニズム」
4. 小田巻 俊孝（森永乳業（株）基礎研究所）
「ビフィズス菌とヒトとの共生」
5. 平山 和宏（東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医公衆衛生学教室）
「腸内菌叢の変動要因」
6. 倉島 洋介（千葉大学大学院医学研究院 イノベーション医学）
「腸内細菌の制御を担う新たな“脾臓”の役割」
12:00～13:15 昼食休憩
13:15～15:45 シンポジウム2（コンサートホール）
『Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) と腸内細菌』
1. 基調講演：山城 雄一郎（順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座）
「DOHaD に於ける腸内細菌の役割」
2. 木村 郁夫（東京農工大学大学院農学研究院 代謝機能制御学研究室）
「短鎖脂肪酸と DOHaD」
3. 下条 直樹（千葉大学大学院医学研究院 小児病態学）
「アレルギー疾患と周産期の菌叢」
4. 松木 隆広（（株）ヤクルト本社中央研究所）
「乳児腸内菌叢の形成とビフィズス菌の定着意義」
5. 三上 克央（東海大学医学部専門診療学系 精神科学）
「腸内細菌叢による発達早期の精神活動への影響」
15:50～16:00 閉会の辞

—ランダム化比較試験—

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*} 田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)¹ 佐野 友紀 (SANO Yuki)¹
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹ 馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹ 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words：ヒト試験，健康食品，特定保健用食品，機能性表示食品，ランダム化比較試験

Current Status and Issues of Clinical Trials for Efficacy and Safety Evaluation of Health Foods
—Randomized controlled trial—

Keywords: clinical trials, health food, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims, randomized controlled trial

Authors:

Naoko Suzuki^{1)*}, Mizuho Tanaka¹⁾, Yuki Sano¹⁾, Toshihiro Kakinuma¹⁾, Asami Baba¹⁾, Kazuo Yamamoto¹⁾

*Correspondence author: Naoko Suzuki

Affiliated institution

¹⁾ ORTHOMEDICO Inc.

2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.

はじめに

前回は「制度の変遷と安全性試験」と題し、日本における健康食品制度の変遷と安全性試験の手法について紹介した。第2回では、健康食品の有効性・安全性評価によく用いられる試験デザインの1つであるランダム化比較試験の概要と試験例を紹介する。

1. ランダム化比較試験の概要

介入の評価にランダム化比較試験 (RCT) を取り入れた最初の例は、1948 年の British Medical journal に掲載された、生物統計学者の Austin Bradford Hill (1987-1991) による肺結核に対するストレプトマイシンの効果についての報告であるとされている¹⁾。そして現在、RCT は、表 1 に示したようにメタ

ナリシスやシステマティックレビューに次いでエビデンスレベルが高いと定義され²⁾、介入の効果を評価するうえで非常に有効な手法として広く受け入れられている。

RCT とは、ある介入を行うこと以外は公平になるように、対象集団をランダムに複数の群に分け、その介入の影響・効果を測定し、有効成分の効果を明らかにするための比較研究である。つまり、RCT

表 1 エビデンスレベル (一部改変)²⁾

I	システマティックレビュー / メタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化試験
IV	分析疫学研究 (コホート研究, 症例対象研究)
V	記述研究 (症例報告, ケースシリーズ)
VI	専門委員会や専門家の意見

¹⁾ 株式会社オルトメディコ * 責任著者

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

Tel: 03-3818-0610 / Fax: 03-3812-0670

の条件は、1) ヒトに食品または医薬品を摂取してもらう介入研究であること、2) 有効成分を含有する被験食品または被験薬を摂取する群と、有効成分を含有しないプラセボ食品またはプラセボ薬を摂取する群を比較対照した試験であること、3) ランダム割付であること、である³⁾。

そして、RCTの長所は、1) ランダム割付によって各群の被験者の背景因子が、未知のものも含めほぼ均一になり、バイアスが最小化できること、2) 被験食品（被験薬）摂取群とプラセボ食品（プラセボ薬）摂取群の有効性の違いを検討でき、純粋な有効成分の効果を評価できること、3) メタアナリシスやシステマティックレビューに次いでエビデンスレベルが高いこと、である。一方、短所は1) 時間的にも経済的にも負担が大きいこと、2) 試験中に脱落者が出ることによって、各群の背景因子の均一性が崩れ、バイアスが増大してしまう可能性が生じること、食品に限っては3) 予防的な介入に限られること、である³⁾。

RCTを実施するためには、対象およびサンプルサイズ、追跡期間、エンドポイント、割付方法、解析方法をあらかじめ決めておく必要がある。

〈対象〉

対象に関しては、各介入試験に応じて、最良の適格基準と除外基準を設定する。試験担当医師は、その選択基準を尊重し、自身の考えに基づいて個々に基準を曲解し逸脱するようなことはしてはならない。

〈サンプルサイズ〉

サンプルサイズは、検出力80%を上回るように設定することが望ましい。この検出力80%とは、「80%の確率で、有意差を示した際に、それを正しく検出できる」ということを意味する。これを満たすサンプルサイズは、過去の先行研究やパイロット試験により得たデータから推定する。この推定方法の詳細は、次回に紹介予定である。

〈追跡期間〉

追跡期間に関しては、研究の臨床的意義を評価するうえで重要であるが、短すぎても長すぎても問題が生じる。短すぎる場合は、効果の臨床的意義が少なくなってしまう、長すぎる場合は、追跡期間中の脱落や余病の併発など様々なノイズが生じる頻度が高くなることから、検出力に影響を及ぼしてしまう。

〈エンドポイント〉

エンドポイントとは、研究デザインを考える際に、どのような指標を測定して効果を判定するかという評価項目である。エンドポイントの例として、発症率や死亡率などの「比率」、生存期間や再発までの時間といった「時間」、血圧値やコレステロール値といった「数値」、検査値や自覚症状の「変化」があげられる⁴⁾。いずれにしても、エンドポイントを選択するには、妥当性や信頼性がある必要がある。

〈割付方法〉

割付方法は、先述したようにランダム割付である必要がある。ランダム割付の代表的なものは、乱数やサイコロを用いて複数群に分ける「完全無作為法」、白の基石と黒の基石が入った壺から被験者が来た順に1つずつ出してもらう「壺モデル」、一定の被験者数をブロックごとに割り付ける「置換ブロック法」、男女や年齢層をそろえて、ブロック法や最小化法で割付を行う「層別無作為化法」などが挙げられる³⁾。

〈解析方法〉

解析方法については、試験が開始する前にプロトコールとは別に解析計画書を作成することが望ましく、遅くても、データを固定する前に確定すべきである。RCTの解析方法については次回紹介する予定であるため、省略する。

RCTだけでなく、他のデザインでも同様だが、試験を計画するうえで最も重要な点は、試験を実施する様々なポイントで生じるバイアスをできる限り最小化することである。バイアスは、大きく分けて、選択バイアス、情報バイアス、交絡バイアス、分析バイアス、公表（出版）バイアスの5つがある。

〈選択バイアス〉

選択バイアスは、対象を選択する際に生じるバイアスであり、募集、スクリーニング、割付で生じる可能性が考えられる。例えば、一般化したい母集団に反して、効果の出やすい者のみを募集・選抜したり、被験食品群に効果の出やすい者を多く割り付けたりすることなどでバイアスが生じる。このバイアスは、あらかじめ決めておいた「対象」の計画を遵守することで防ぐことができる。

〈情報バイアス〉

情報バイアスとは、データ等の情報を取得する際に生じるバイアスであり、食品の介入期間中に生じ

る可能性が考えられる。例えば、データを取得する研究者または被験者が、群の情報を知っており、有効成分を含んだ群から取得するデータを少しでも良いものなるよう努力してしまう場合に生じる可能性が考えられる。このバイアスは、設定した評価項目の測定方法の手順書を作成し、どの研究者も同様の手順でデータを取得するようにすることと、被験者にも研究者にも、どちらの群がどの食品を摂取しているかをわからなくする（盲検化）することで防止することができる。

〈交絡バイアス〉

交絡バイアスは、交絡因子が存在する場合に生じる。交絡因子とは、原因変数と結果変数が関連性を有する際に、その背後に隠れた要因のことである。例えば、体重が膝伸展筋力に影響すると考える場合、身長も間接的に関係するのではないだろうかという交絡が推測できる⁵⁾。このように、交絡が疑わしい場合は、原因変数と結果変数の関連性を解析する際に、交絡因子の調整をする必要がある。しかしながら、RCTでは、必ずランダム割付を実施し、各群の背景因子を均一化するため、このバイアスは原則として回避される。

〈分析バイアス〉

分析バイアスは、データの解析時に生じる可能性があるバイアスである。例えば、統計解析を行う際に解析者が、正当な根拠のない勝手な判断で特定の被験者を解析から除外したり、脱落者を除外したりすることによって生じる。このバイアスは、適切な解析計画書に遵守して、解析を行うことで防止することができる。

〈公表（出版）バイアス〉

公表（出版）バイアスは、良い結果の研究のみが、論文において発表、引用されるというバイアスであり、研究の公表時に生じる可能性がある。このバイアスは、アメリカの ClinicalTrials.gov や日本の UMIN-CTR（UMIN 臨床登録システム）、jRCT（臨床研究実施計画・研究概要公開システム）をはじめとした、レジストリーに試験情報を登録、公開することによって防止することができる。

これらのバイアスを最小化した最良の試験デザインは、評価項目により大きく異なるので、その評価項目に適合した試験計画を行うことが求められる。RCTの試験計画では、研究計画書および関連文書へ

の記載方法チェックリストである SPIRIT2013⁶⁾ に準拠することが推奨されており、報告事項チェックリストである CONSORT2010⁷⁾ に規定されている項目についても考慮する必要がある。

2. RCT を用いた試験例

弊社でこれまでに実施してきたヒト試験の中で、RCTを用いた試験系の事例として、認知機能改善効果検証試験、膝の違和感改善効果検証試験、免疫機能改善効果検証試験、眼の疲れ改善効果検証試験、月経前・更年期の不定愁訴改善効果検証試験の5つを紹介する。

2-1. 認知機能改善効果検証試験

日本では高齢化社会の進行に伴い認知症患者が年々増加しており、厚生労働省の推計では2025年には65歳以上の高齢者の5人に1人が認知症になると考えられている⁸⁾。認知症とは、様々な脳の障害が原因となって生じる慢性または進行性の疾患であり、一旦正常に発達した知能が低下することで記憶や思考、行動、日常生活の遂行に影響が及ぶ⁹⁾。認知症を引き起こす原因としては、脳の神経細胞が徐々に死滅していく神経変性疾患が最も多く、アルツハイマー型認知症（AD）や前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症などがある¹⁰⁾。ADにおいて特徴的な物質であるアミロイドβタンパク質（Aβ）は、発症の20年ほど前から蓄積し始め、神経細胞を脱落させることで結果的にADに至る¹¹⁾。Aβの蓄積量は年齢と共に増加することが知られており、日本人では40歳代後半から急速に増加する¹²⁾。Aβと同様にADの特徴的な物質として知られているタウタンパク質についても発症以前から蓄積することが知られている¹¹⁾。

これらの原因物質の蓄積開始と発症の間には時間差があるが、これは脳の回復力や神経ネットワークの強靱さに関連していると考えられている¹³⁾。したがって、症状が現れる以前、さらには認知症原因物質の蓄積が始まる前の健康な状態から認知症対策を行うことで、神経変性に対する抵抗力を高め、将来の認知症発症リスクを低減できる可能性がある。中でも、日常生活に気軽に取り入れることができる点から、認知機能改善効果をもたらす生理学的な機能性成分を含有したサプリメントの摂取は予防医学

表2 ランダム化比較試験の試験スケジュール

		スクリーニング			割付	本試験			
		説明会	Scr	組入		0w	4w	8w	12w
登録	適格基準による選抜	×		×					
	I.C.	×							
	その他の手続き	×							
	割付				×				
介入	被験食品					◆	◆	◆	◆
	プラセボ					◆	◆	◆	◆
評価	主要アウトカム		×				×	×	×
	副次的アウトカム		×				×	×	×
	身体測定		×						×
	理学検査		×						×
	尿検査		×						×
	末梢血液検査		×						×
	問診		×						×
	日誌					◆	◆	◆	◆

I.C.: インフォームドコンセント, Scr: スクリーニング兼摂取前検査, 0w: 試験食品の摂取開始日, 4w: 摂取4週間後検査, 8w: 摂取8週間後検査, 12w: 摂取12週間後検査

の観点からも有効な対処法の一つと考えられる。

試験スケジュールの例を表2に示す。一般的に、食品の有効性発現や経時的な効果の減弱（慣れ）の確認のためには12週間程度の摂取期間が必要である¹⁴⁾。認知機能に関しても同様であり、1～2か月（4～8週間）の介入期間であってもある程度の効果が現れる可能性はあるが、慢性疾患的な観点から考えると3ヶ月（12週間）が望ましいとされている¹⁵⁾。また、原則として特定保健用食品や機能性表示食品は疾病に罹患していない者が対象となる^{14, 16)}。

加齢に伴う認知機能低下に対する保健機能を検証する場合、対象者は原則として40歳以上の健常域者となる¹⁵⁾。これは、若年層における認知機能の低下はうつ病など他の疾患が原因となっており引き起こされることが多く、中高年の認知機能低下とは原因が異なる場合があるためである¹⁵⁾。なお、認知症発症に至る前駆段階として軽度認知障害（MCI）という段階が存在するが、認知症を発症している訳ではなく、健常な状態へと回復しうる可逆的な状態であることから、機能性表示食品制度では健常域（境界域）者として捉えられており、軽症域者（疾病に罹患しているが軽症であり、機能性の科学的根拠としてデータの使用が認められる範囲の者）は設定されていない¹⁵⁾。

主要アウトカムとなる認知機能は、視覚、言語、注意、空間認識など分類が多岐におよぶため、検査法が多数存在している。認知機能の評価には、口頭での質問に回答していく形式のミニメンタルステート検査（Mini Mental State Examination; MMSE）¹⁷⁾や改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）¹⁸⁾、対象者が自らコンピューターを操作して実施するCNS Vital Signs（Cognitrix）^{19, 20)}など妥当性が確認された検査法を用いることが望ましい。なお、複数の機能の評価した結果、有効性が認められた機能・指標が一部であった場合でもデータとして使用可能であるが、統計学的な観点よりも医学的な観点において、臨床的に意味があるか検討する必要がある¹⁵⁾。また、日常生活動作能力の評価ツールとしてLawtonの尺度（Instrumental Activities of Daily Living Scale; IADL）²¹⁾や地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート（Dementia Assessment Sheet in Community-based Integrated Care System; DASC-21）²²⁾がある。さらに、日常生活動作や行動・心理症状は保健用途として適していないものの、認知機能の変化に伴う生活の質（QOL）低下も重要な問題であることから、客観的指標に加えて主観的な評価も実施することが多い。

健康関連QOL評価ツールであるMOS Short-Form 36-Item Health Survey（SF-36）^{23, 24)}など妥当性が確

立されている質問紙を用いることが望ましい。また、独自性の高い項目を調査したい場合は、リッカートスケール法²⁵⁾や Visual Analog Scale (VAS)²⁶⁾ が用いられることが多い。ただし、機能性表示食品の科学的根拠として主観的な指標を用いる場合は、日本人において妥当性が得られており、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである必要があるため、注意が必要である¹⁶⁾。

2-2. 膝の違和感改善効果検証試験

2016年に厚生労働省が実施した国民生活基礎調査によると、病気やけがなどの自覚症状のある者（有訴者）の症状において、「手足の関節が痛む」が男女ともに有訴者率上位5位以内に入っている²⁷⁾。膝に痛みを生じる疾患の一つである変形性膝関節症は、自覚症状を有する者は約1000万人、潜在的な患者は約3000万人と推定されており²⁸⁾、患者数は年々増加している²⁹⁾。関節をはじめとする運動器の疾患は、痛みなどにより身体活動が低下することから、体重増加や筋肉量の低下を引き起こす²⁸⁾。さらに、外出頻度や対人関係が減少すると、肉体系だけでなく精神面にも悪影響を及ぼし、QOLの低下につながる²⁸⁾。政府の取り組みとして、「健康日本21（第2次）」で足腰に痛みのある65歳以上の高齢者の割合減少を目標の一つに挙げているほか³⁰⁾、「新健康フロンティア戦略」では骨・関節・脊椎の痛みによる身体活動低下、閉じこもりの防止を目的とした運動器疾患対策を推進している²⁸⁾。したがって、運動機能や運動器疾患に対して有効とされる食品成分を含んだサプリメントなどを摂取することは、運動器疾患対策として重要な取り組みと言える。

対象者は、膝関節に違和感があるものの、疾病者ではない者となる。機能性表示食品ガイドラインによると、疾病に罹患していない者とは、その疾病について広くコンセンサスの得られた診断基準に基づき疾病がないと分類される者、もしくは医師の判定により疾病がないと認められた者が該当する¹⁶⁾。そのため、変形性膝関節症に関しては、X線撮影画像より関節軟骨の減少程度と骨棘の形成程度に基づいた重症度分類を行うKellgren-Lawrence分類（KLグレード）³¹⁾や、日本版変形性膝関節症患者機能評価尺度（Japanese Knee Osteoarthritis Measure; JKOM）³²⁾

などの診断基準を用いてスクリーニングを行い、疾病者を除外する必要がある。また、疾病の有無以外に他の食品や医薬品成分との相互作用を避けるため、特定保健用食品、機能性表示食品、その他の機能性が考えられる食品/飲料を日頃から摂取している者や、医薬品（漢方薬を含む）・サプリメントを常用している者、同意書取得日以前の3か月間において他の臨床試験に参加していた者を除外する必要がある。さらに、体質による影響を考慮し、医薬品・試験食品関連食品にアレルギーがある者や、妊娠・授乳中あるいは試験期間中に妊娠する意思のある者を除外する。

自覚症状の評価には、先述したJKOMやJOA（日本整形外科学会膝疾患治療成績判定基準）³³⁾など妥当性が確認された質問紙を用いることが望ましい。また、独自性の高い項目を調査する際には、リッカートスケール法²⁵⁾やVAS²⁶⁾が用いられることが多い。さらに、日常動作への影響を評価する方法として、30秒間に専用の椅子から立ち上がった回数を記録する30秒椅子立ち上がりテスト^{34,35)}や、10mの歩行路を歩く際の歩行時間、歩数、歩幅などを評価する10m歩行テスト³⁶⁾を用いた評価を行うことも有効である。

2-3. 免疫機能改善効果検証試験

免疫機能は、感染症や癌から身体を守るだけでなく、動脈硬化の発生にも関与していることが確認されており、加齢に伴う様々な疾病の発生と深く関連している³⁷⁾。免疫力の低下は主に獲得免疫系の機能低下に起因するが、20歳代から始まり、40歳代でピーク時の50%、70歳代で10%前後まで低下する者もいる³⁷⁾。したがって、免疫活性の加齢による低下を遅らせることは、健康寿命の延伸に重要であると考えられる。機能性表示食品届出ガイドラインでは、疾病の治療効果や予防効果を暗示する表現は認められておらず、科学的根拠に基づいて説明されていない表示例として「限られた免疫指標のデータを用いて身体全体の免疫に関する機能があると誤解を招く表現」が挙げられていることから¹⁶⁾、免疫機能に関する届出はこれまで実現していない。しかし、一般消費者からは食品に免疫機能改善効果を求める声が多く、弊社が実施したヒト試験に参加した成人男女を対象に調査したアンケートにおいて

も、「サプリメントにどのような効果を求めていますか」という設問では「免疫機能向上」と回答した者が最多であった³⁸⁾。消費者庁を中心に、行政では食品の保健用途を免疫機能へと広げる取り組みが行われており、2019年度より4年間で科学的知見の蓄積を進め、機能性表示食品等における免疫機能改善効果の表示実現を目指している³⁹⁾。

主要アウトカムとなる免疫機能の評価方法として、唾液中の分泌型免疫グロブリンA濃度⁴⁰⁾、血液より測定できるNK細胞活性、インターロイキン、パーフォリン、グランザイムなどの免疫関連マーカーや⁴¹⁾、免疫力検査^{42,43)}がある。免疫力検査は、いくつかの免疫関連細胞指標を組み合わせることによって、簡便かつ総合的に免疫機能の状態を評価する手法である^{42,43)}。8個の免疫サブスコア(T細胞数、CD4⁺/CD8⁺T細胞比、ナイーブT細胞数、ナイーブ/メモリーT細胞比、B細胞数、NK細胞数、CD8⁺CD28⁺T細胞数、T細胞増殖係数)の測定値をデータベースと照合してそれぞれ1～3点のスコアを与え、それらを合算した24点満点の免疫力スコアを算出するため、高値であるほど免疫力が良好であることを示す⁴²⁻⁴⁷⁾。また、加齢に伴い、胸腺や食細胞の機能低下やT細胞数の減少、T細胞サブセット比率の変化などによって、免疫力が低下することが知られている^{37,48)}。Tリンパ球年齢は、CD8⁺CD28⁺T細胞数と年齢の間に負の相関関係が認められることから^{44,47)}、実年齢におけるCD8⁺CD28⁺T細胞数を考慮して算出される⁴²⁾。また、Tリンパ球年齢は免疫力年齢およびT細胞増殖能と高い相関性を示すことから、T細胞増殖能を推定する簡便な目安となり、免疫力年齢の予備的な指標として使用できる⁴²⁻⁴⁷⁾。したがって、Tリンパ球年齢は免疫力について総合的に判断することができる簡便な指標であり、実年齢より低値であれば相対的に免疫力が高いと言える。

対象者は、健常者のうち免疫力が相対的に低い者を選抜するが、免疫力検査を使用する際は免疫力グレードを用いて評価する。免疫力グレードは、先述の免疫力スコアを対数正規分布に則ってI(危険圏; 8～12点)、II(要注意圏; 13～16点)、III(要観察圏; 17～20点)、IV(安全圏; 21～23点)、V(充分高い; 24点)の5段階にグレード分けしたものである^{44,45)}。弊社で実施するヒト試験では、スクリー

ニング時の免疫力グレードがIおよびVの者は除外し、II, III, IVの順番で優先的に選抜する。

2-4. 眼の疲れ改善効果検証試験

近年、日本を含む多くの国々でドライアイ症状に悩む人が増えており⁴⁹⁾、社会問題となっている。ドライアイ症状を引き起こす要因として、エアコンや空気の乾燥などの外気環境の影響に加え⁵⁰⁾、生活に不可欠となったパソコンやスマートフォンなどのvisual display terminal (VDT) 作業も危険因子の一つであることが明らかとなっている⁵¹⁾。VDT機器の使用によって生じるドライアイ症状は目の乾きや目の疲れ、視界のぼやけなどの視覚機能の低下をもたらし、それにともなう不快感は、生活の質(QOL)に重大な影響を及ぼす⁵²⁾。VDTから発生するブルーライトへの曝露に伴い視細胞で時間依存的に産生される活性酸素が、眼精疲労やドライアイの原因の一つと考えられていることから^{53,54)}、アントシアニンをはじめとする抗酸化物質の摂取による眼の症状の改善が期待されている。

試験スケジュールの例を表3に示す。作業負荷時の調節機能への影響を調査する場合、調節機能や自覚症状など負荷により変動する可能性のある指標は、負荷前後に評価を行う必要がある。たとえば、VDT負荷時の影響を評価する試験系の場合、各検査日において初めに負荷前検査を実施し、試験参加者に携帯ゲーム機などを用いたVDT作業を負荷した後、負荷後検査を実施する。試験参加者は眼の疲れを自覚している健常者となるが、老眼と診断もしくは自覚している者や、近視や乱視などの矯正視力が試験に不十分と考えられる者、レーシック手術を受けた者、目の疲れの原因が、神経症など調節機能外にあると思われる者は除外する必要がある。さらに、眼の疲れや眼の乾きに影響を及ぼす可能性があるため、参加者はコンタクトレンズを使用していない者もしくは試験期間中に眼鏡に変更できる者でなければならない。

眼の疲れを評価する前に確認すべき項目として、優位眼(利き目)がある。優位眼は個人によって異なり、日本人においては右眼が優位眼である割合は58～80%の間であると報告されている⁵⁵⁻⁵⁸⁾。日本人VDT作業者を対象とした先行研究では、右眼の視力、調節力および調節機能の低下が確認され

表3 ランダム化比較試験による眼の疲れ改善試験のスケジュール

	組入	Scr		選抜	割付	0w	6w		12w	
		負荷前	負荷後				負荷前	負荷後	負荷前	負荷後
登録	適格基準による選抜	×		×						
	I.C.	×								
	優位眼測定	×								
	その他の手続き	×								
	割付				×					
介入	被験食品					◆				◆
	プラセボ					◆				◆
評価	調節機能検査	×	×				×	×	×	×
	BUT 検査	×					×		×	
	視力検査	×	×				×	×	×	×
	シルマーテスト	×					×		×	
	オリジナルアンケート	×	×				×	×	×	×
	眼圧検査	×							×	
	身体測定	×							×	
	理学検査	×							×	
	尿検査	×							×	
	末梢血液検査	×							×	
	問診	×							×	
	日誌					◆				◆

I.C.: インフォームドコンセント, Scr: スクリーニング兼摂取前検査, 0w: 試験食品の摂取開始日, 6w: 摂取 6 週間後検査, 12w: 摂取 12 週間後検査

ており、作業負荷の影響は優位眼に現れやすいことが示唆されている⁵⁹⁾。実際に、優位眼は非優位眼よりも調節緊張速度が有意に高値を示し、常に近方を見つめていることが確認されており、優位眼は非優位眼よりも常に緊張し、素早く近方調節を行うことで、非優位眼をリードする役割を持っていると考えられている⁵⁹⁾。したがって、優位眼の方が調節機能への影響が現れやすいと推察される。優位眼の簡便な検査方法にはホールテスト法がある。この方法では、両眼開放の状態に適当な大きさの紙にあげた穴を通して視標を見つめ、片眼でも視標が見える方が優位眼、見えない方が非優位眼と判断する。

円滑な縮瞳は焦点深度を増大させ、被写体が明瞭に写る距離の範囲を増やすが^{60, 61)}、VDT 負荷により生じる眼疲労では縮瞳ならびに散瞳運動機能の低下が認められる⁶²⁾。健常な瞳孔では、近くを見る場合の瞳孔径の変化率である縮瞳率から調節機能を量定できることから^{63, 64)}、縮瞳率は調節機能の定量的な指標として用いられる。縮瞳率を測定する装置には、近見反応測定装置 TriIRIS C9000（浜松ホトニクス株式会社）などがある⁶⁵⁾。TriIRIS C9000

は、視標が移動する際の近見反応に伴う瞳孔反応を赤外線 CCD カメラで観察し⁶⁵⁾、そこで計測された瞳孔横径 (mm) より縮瞳率を算出する。縮瞳率は、「{ (最大瞳孔横径 - 最小瞳孔横径) / 最大瞳孔横径 } × 100」で算出される^{63, 66)}。その他の客観的評価指標には、精神的疲労に伴う目の疲れを表す指標であるフリッカー値^{67, 68)}や、毛様体筋と水晶体の系が有する固有振動の高周波成分である HFC-1 (High Frequency Component)⁶⁹⁾ などがある。HFC-1 は、調節機能に関与する毛様体筋の負担増加に伴い上昇することが確認されているほか⁷⁰⁾、眼の疲労感とも相関があることから、眼の疲れを定量化し、客観的に評価できる指標として注目されている⁷¹⁾。

眼の乾きの評価指標として代表的なものにシルマーテストがあり、5 mm 幅の「シルマー試験紙」を下まぶたにかけ、5 分後に濾紙が涙で濡れた部分の長さを測定する手法である⁷²⁾。また、涙液の安定性を評価する涙液層破壊時間 (tear film break-up time: BUT) 検査では、フルオレセインの点眼後、瞬きを禁じて角膜表面の涙液層が破壊されるまでの時間を観察測定する⁷³⁾。その他、眼の疲れに起

因する自覚症状の評価には、リッカートスケール法²⁵⁾やVAS²⁶⁾が用いられる。

2-5. 月経前・更年期の不定愁訴改善効果検証試験

女性の社会進出が活発になる一方で、月経前症候群 (premenstrual-syndrome: PMS) や更年期障害など女性ホルモンに関連する不快症状に悩む女性は多く、家庭や職場での人間関係に影響をきたすことでQOLの低下にもつながる。PMSの症状は月経前だけでなく月経中も継続するが⁷⁴⁾、女性ホルモン製剤である低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬は、PMSの身体症状と精神症状の両方に対して有効である⁷⁵⁾。また月経困難症においても、子宮内膜を薄くすることで月経血と子宮収縮を減少させ、月経に伴う痛みを緩和する⁷⁴⁾。一方、更年期障害は、閉経に伴うエストロゲンの分泌低下が主な原因となって引き起こされる不定愁訴であり、症状の改善にはホルモン補充療法が有効である⁷⁶⁾。しかし、投与方法によっては乳癌や静脈血栓症、脳血管障害などの発生リスクが高まることが知られている⁷⁶⁾。そのため、更年期障害や若い世代の月経不順の悩み軽減において、副作用の少ないアプローチとして植物エストロゲンなどの女性ホルモン様作用を示す食品成分が注目を集めている。

月経前の不定愁訴改善効果を検証する試験では、月経前および月経中に不定愁訴の自覚がある

ものの、PMSや月経前不快気分障害 (Premenstrual Dysphoric Disorder: PMDD) と診断されていない者が対象となる。また、更年期の不定愁訴改善効果を検証する試験では、不定愁訴の自覚があるものの、更年期障害と診断されていない者が対象となる。両方の試験系に共通して、精神疾患を罹患している者および過去に罹患した者は、不定愁訴の評価に影響を及ぼす可能性があるため、除外すべきである。また、各検査タイミングの月経周期にズレが生じないよう考慮することが望ましい。

不定愁訴の評価には、月経前、月経中、月経後のQOLを評価するMDQ (Menstrual Distress Questionnaire) 日本語版^{77, 78)}や、簡略更年期指数 (Simplified Menopausal Index: SMI)、健康関連QOL評価ツールであるSF-36^{23, 24)}など妥当性が確認された検査法を用いることが望ましい。また、リッカートスケール法²⁵⁾やVAS²⁶⁾を用いた自覚症状の評価やプロゲステロン、エストラジオールなどの血中ホルモン濃度の測定を行うことも有効である。

おわりに

本稿では、ランダム化比較試験の概要および試験例を紹介した。次回はランダム化比較試験の統計解析手法について、実例を交えながら紹介する予定である。

参考文献

1. 津谷喜一郎：日本のEBMの動きからのレッスン—前車の轍を踏まないために—。国立教育政策研究所紀要 **140**: 45–54, 2011.
2. 中山健夫：臨床研究から診療ガイドラインへ：根拠に基づく医療 (EBM) の原点から。日耳鼻会報 **113**(3): 93–100, 2010.
3. 神田晃：2. 健康食品・機能性食品のヒト試験の方法と問題点。臨薬理 **37**(3): 103–109, 2006.
4. 森悦朗：無作為化対照試験：外科治療が内科的治療に勝するという証拠を得るための方法論。脳神外ジャーナル **9**(6): 409–415, 2000.
5. 対馬栄輝：研究デザインと統計解析の基礎。理学療法学 **44**(6): 463–469, 2017.
6. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, *et al.*: SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann. Intern. Med.* **158**(3): 200–207, 2013.
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, *et al.*: CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **340**: c869, 2010.
8. 内閣府：平成28年版高齢社会白書（概要版）。2016.
9. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. the World Health Organization, 2012.
10. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **36**(1): 172–186, 2016.
11. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, *et al.*: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* **9**(1): 119–128, 2010.
12. Morishima-Kawashima M, Oshima N, Ogata H, Yamaguchi H, Yoshimura M, *et al.*: Effect of Apolipoprotein E Allele ε4 on the Initial Phase of Amyloid β-Protein Accumulation in the Human Brain. *Am. J. Pathol.* **157**(6): 2093–2099, 2000.

13. Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **20**(2): 112–117, 2006.
14. 特定保健用食品の表示許可等について（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）、改正令和元年 7 月 1 日消食表第 141 号：別添 2 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項。2019.
15. 消費者庁。機能性表示食品における軽症者データの取扱いに関する調査・検討事業報告書。2019.
16. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（平成 27 年 3 月 30 日消食表第 141 号）。改正令和元年 7 月 1 日消食表第 131 号。2019.
17. 杉下守弘，逸見功：JADNI 研究。MMSE-J（精神状態短時間検査—日本版）の妥当性と信頼性について：A preliminary report. *認知神経科学* **12**(3+4): 186–190, 2010.
18. 加藤伸司，下垣光，小野寺敦志，植田宏樹，老川賢三他：改訂版長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）の作成。老年精医 **2**(11): 1339–1347, 1991.
19. Gualtieri CT, Johnson LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **32**(4): 962–967, 2008.
20. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **21**(7): 623–643, 2006.
21. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist* **9**(3): 179–186, 1969.
22. Awata S, Sugiyama M, Ito K, Ura C, Miyamae F, *et al.*: Development of the dementia assessment sheet for community-based integrated care system. *Geriatr. Gerontol. Int.* **16**(S1): 123–131, 2016.
23. Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, Adaptation, and Validation of the SF-36 Health Survey for Use in Japan. *J. Clin. Epidemiol.* **51**(11): 1037–1044, 1998.
24. Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and Clinical Tests of Validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J. Clin. Epidemiol.* **51**(11): 1045–1053, 1998.
25. Likert R. A technique for the Measurement of Attitudes. *Archives Psychol.* **22**: 5–55, 1932.
26. McCormack HM, de L. Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol. Med.* **18**(4): 1007–1019, 1988.
27. 厚生労働省：平成 28 年 国民生活基礎調査の概況。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/16.pdf>, cited 24 September, 2019.
28. 介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会。「介護予防の推進に向けた運動器疾患対策について」報告書。 <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0701-5a.pdf>, 2019 年 9 月 24 日閲覧
29. 吉村典子：わが国における変形性膝関節症の疫学。 *クリニシアン* **603**: 16–24, 2011.
30. 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会，次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会。健康日本 21（第 2 次）の推進に関する参考資料。 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkounippon21_02.pdf, 2019 年 9 月 24 日閲覧
31. Kellgren J, Lawrence J. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* **16**(4): 494–502, 1956.
32. Akai M, Doi T, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, *et al.*: An outcome measure for Japanese people with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* **32**(8): 1524–1532, 2005.
33. Okuda M, Omokawa S, Okahashi K, Akahane M, Tanaka Y. Validity and reliability of the Japanese Orthopaedic Association score for osteoarthritic knees. *J Orthop Sci* **17**(6): 750–756, 2012.
34. 中谷敏昭，川田祐樹，灘本雅一：若年者の下肢筋パワーを簡便に評価する 30 秒椅子立ち上がりテスト（CS-30 テスト）の有効性。 *体育の科学* **52**(8): 661–665, 2002.
35. 中谷敏昭，灘本雅一，三村寛一，廣藤千代子，近藤純子他：30 秒椅子立ち上がりテスト（CS-30 テスト）成績の加齢変化と標準値の作成。 *臨スポーツ医* **20**(3): 349–355, 2003.
36. 飯田修平，青木主税：10 m 歩行テストの信頼性 [第一報]—最速歩行と通常歩行の計測順序の違いによる影響—。 *理療科* **32**(1): 81–84, 2017.
37. 廣川勝昱：加齢と免疫—メカニズム，評価と回復。 *お茶の水医誌* **61**(1): 17–35, 2013.
38. Suzuki N, Yamamoto K, Kakinuma T, Onishi C, Li L, *et al.*: Current status surveys on non-users of dietary supplements' needs. *New Food Ind.* **59**(1): 46–54, 2017.
39. 統合イノベーション戦略推進会議。バイオ戦略 2019～国内外から共感されるバイオコミュニティの形成に向けて～。2019.
40. 後藤弥生，小阪英樹，相磯知里，吉田克久，本山司他： *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC で発酵したヨーグルトが高校陸上長距離選手の唾液中分泌型免疫グロブリン A の分泌に与える影響。 *体力科学* **68**(6): 407–414, 2019.
41. 李卿：森林浴の効果。 *アンチ・エイジング医学* **5**(3): 362–367, 2009.
42. Hirokawa K, Utsuyama M, Kitagawa M. U.S. Patent Application. 2009; 140(13):627 2009.
43. Hirokawa K, Utsuyama M, Kitagawa M. U.S. Patent. No. 2014; 8815524 2014.
44. 廣川勝昱：私の基礎老化研究。 *基礎老化研* **40**(1): 3–9, 2016.
45. 廣川勝昱，宇津山正典：免疫機能の評価判定とその回復について。 *Biotherapy* **23**(1): 1–12, 2009.
46. Hirokawa K, Utsuyama M, Kikuchi Y, Kitagawa M. Assessment of Age-related Decline of Immunological Function and Possible Methods for Immunological Restoration in Elderly. *Handbook on Immunosenescence*. (Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G ed.), Springer, Berlin, pp.1547–1570 (2009)

47. Utsuyama M, Kikuchi Y, Kitagawa M, Hirokawa K. Age-related changes in subpopulations of peripheral blood lymphocytes in healthy Japanese population. *Handbook on Immunosenescence*. (Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G ed.), Springer, Berlin, pp.203–218 (2009)
48. 磯部健一, 伊藤佐知子, 西尾尚美: 老化と免疫. *日老医誌* **48**(3): 205–210, 2011.
49. Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr. Ophthalmol. Rep.* **1**(2): 51–57, 2013.
50. Paschides CA, Stefanidou M, Papageorgiou J, Skourtis P, Psilas K. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol. Scand.* **76**(1): 74–77, 1998.
51. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, *et al.*: Prevalence of Dry Eye Disease and its Risk Factors in Visual Display Terminal Users: The Osaka Study. *Am. J. Ophthalmol.* **156**(4): 759–766, 2013.
52. Yamashita S, Suzuki N, Yamamoto K, Iio S, Yamada T. Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Tradit. Complement. Med.* **9**(3): 172–178, 2019.
53. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol. Vis.* **22**: 61–72, 2016.
54. Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci. Rep.* **4**: 5223, 2014.
55. 坂下智子, 戸塚伸吉, 渡邊あゆみ, 石川裕子, 戸塚悦子: 眼優位性定量チャートの使用経験. *日視能訓練士協誌* **45**: 277–283, 2016.
56. 増田圭奈子, 斎藤晶, 神崎仁, 國弘幸伸: 自覚的視性垂直位 (SVV) 検査の測定条件について—特に視標の位置と視覚条件の影響—. *Equilib. Res.* **62**(3): 181–189, 2003.
57. 中雄勇, 堤實, 吉川茂: 利き手に関する基礎的研究—利き手と利き目の関連性—. *阪南論集 人文・自然科学編* **32**(3): 1–14, 1997.
58. 馬場宏俊, 金城光也, 三瓶伸也, 嶋田出, 松井大介他: 両眼眼球運動測定装置 TTK 2901® による眼球運動停留点の分析. *小児歯誌* **39**(1): 215–219, 2001.
59. 伊比健児: テクノストレス眼症と眼調節. *日職災医学会誌* **51**(2): 121–125, 2003.
60. 加藤桂一郎: 調節機能を迫って—再度, 調節用語について—. *視覚の科* **20**(3): 78–80, 1999.
61. 水科春樹, 根岸一平, 安藤広志, 正木信夫: 立体映像および実物体視時の調節・輻輳応答の静特性と動特性. *映像情報メディア学会誌* **65**(12): 1758–1767, 2011.
62. 平岡満里: IT 眼症. *眼科* **47**(1): 63–70, 2005.
63. 平岡満里: 調節の他覚的測定. *神経眼科* **22**(3): 348–353, 2005.
64. 平岡満里, 諸田麻里子, 遠矢ゆかり, 袴田直俊: 近見三徴測定装置—調節の他覚的量的測定への応用—. *日眼会誌* **107**(11): 702–708, 2003.
65. 井藤麻由香, 中村友昭, 吉田陽子: 眼精疲労の診断・治療におけるトライアイリスの有用性. *日視能訓練士協誌* **36**: 73–80, 2007.
66. 藤原篤之, 田淵昭雄, 藤原睦子, 守田真澄: TriIRIS C9000 における正常値の検討. *日視能訓練士協誌* **36**: 67–72, 2007.
67. 小木和孝, 河村浩: 視覚系各部のちらつき融合頻度の変動と脳賦活系との関連. *労働科学* **36**: 459–473, 1960.
68. 西村武, 森本一成: 精神疲労推定のための CFF の測定方法と条件の検討—VDT 作業による疲労を対象として—. *人間工学* **22**(4): 203–210, 1986.
69. 岩崎常人: 眼精疲労の測定方法と評価—CFF と AA-I. *眼科* **51**(4): 387–395, 2009.
70. 梶田雅義, 高橋奈々子, 高橋文男: 調節負荷とドライアイ関係の可能性について—. *視覚の科* **25**(2): 40–45, 2004.
71. 塚田貴大: 若年者向け累進屈折力レンズの調節微動による眼疲労の評価. *日視能訓練士協誌* **45**: 25–37, 2016.
72. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **56**: 197–291, 1903.
73. 島崎潤: ドライアイと QOL. *歯科学報* **113**(4): 359–364, 2013.
74. 高橋俊文: 月経随伴症状. *臨産* **71**(1): 67–73, 2017.
75. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2): CD006586, 2012.
76. 宮上景子, 白土なほ子, 下平和久, 松岡隆, 関沢明彦: 最近の更年期障害の管理. *昭和医学会誌* **77**(4): 367–373, 2012.
77. Moos RH. The Development of a Menstrual Distress Questionnaire. *Psychosom. Med.* **30**(6): 853–867, 1968.
78. 秋山昭代, 茅島江子: MDT (Mirror Drawing Test) からみた性周期の心身に及ぼす影響について. *日看研会誌* **2**(2): 61–66, 1979

酵素の抗酸化作用と体内カルシウム 吸収指数に関する臨床研究

具 然和 (GU Yeunhwa)*

Key Words: アミラーゼ, リパーゼ, グァナーゼ, SOD 様活性, カルシウム濃度

Clinical study on antioxidant activity and body calcium absorption index of enzyme

Corresponding author: Yeunhwa Gu* email: gu.y@junshin-u.ac.jp

*Chairperson International Affairs Department of Radiological Science,
Graduate School of Health Science, Faculty of Health Science Junshin Gakuen University
1-1-1 Chikushigaoka, Minami-ku, Fukuoka 815-8510 Japan TEL :+81-92-554-1255, FAX : +81-92-551-0072

Key Words: Amylase, Lipase, Guanase, SOD-like activity, Calcium concentration

Abstract

Recently, internal oxidation due to serious social problems such as mental stress, hard desk work, lack of exercise, and changes in diet has become a serious problem. In the future, as the population ages, the study and establishment of science and technology to cope with the pathological conditions caused by aging are required. Also, due to environmental factors, accumulation of endotoxins in the body is likely to lead to disease and aging. In this study, we conducted clinical studies on the antioxidant effect, calcium absorption, and in vivo enzyme index of enzyme-treated Juzen-taiho-to, and examined these mechanisms. The improvement of osteoporosis, which is one of the climacteric disorders, promotion of digestion, and detox effect by these natural enzyme compounds can be expected. The natural enzyme compound used in this study is a mixture containing various enzyme components, including Juzentaihoto of oriental medicine. These are expected to improve osteoporosis, promote digestion, and have a detoxifying effect, and may be chelating agents that inactivate heavy metals that catalyze oxidation reactions as antioxidants. It is also expected as an antidote. It is clear that it has a function of discharging active oxygen in the body by detoxification, and a deodorizing effect in the body is also expected. In this study, the antioxidant effect and metabolism due to the continuous use of the source enzyme combination are expected to have a detoxification effect by excretion of body wastes (urea, lactic acid, ammonia, etc.).

要旨

現代社会において深刻な社会問題である精神的なストレス、ハードなデスクワーク、運動不足、食事の変化などによる体内酸化が大きな問題となっている。今後、益々高齢化が進み、老化による病態に対処するための科学技術の検討と確立が求められている。また、環境要因により、体内毒素蓄積が疾病と老化に繋がる可能性が高い。本研究では、酵素処理した十全大補湯に対する抗酸化効果、カルシウムの吸収、体内の酵素指数に関する臨床研究を行い、これらのメカニズムについて検討したとした。これらの天然酵素配合物による更年期障害の一つである骨粗しょう症の改善、消化促進、デトックス効果について期待できる。本研究で用いた天然酵素配合物は、漢方の上薬である十全大補湯を始め、多種類の酵素成分を含む混合物であり、骨粗しょう症の改善、消化促進、デトックス効果が予想され、酸化防止剤として酸化反応に触媒作用を呈する重金属を不活性化するキレート剤の可能性もあり、解毒剤としても期待される。解毒作用により体内の活性酸素を排出する働きを有することが明らかとなり、体内消臭効果も期待される。本研究では、源酵素配合剤の継続使用によって抗酸化作用や新陳代謝により、体内老廃物（尿素、乳酸、アンモニアなど）排泄によるデトックス効果も期待される。

具 然和 (Yeunhwa Gu)*

*純真学園大学保健医療学部放射線技術科学科 〒 815-8510 福岡県福岡市南区筑紫丘 1 丁目 1-1
TEL: 092-554-1255 e-mail: gu.y@junshin-u.ac.jp

1. 研究目的

本研究では、酵素処理した十全大補湯に対する抗酸化効果、カルシウムの吸収、体内の酵素指数に関する臨床研究を行い、酵素処理した十全大補湯を用いて、骨粗しょう症の改善、消化促進、デトックス効果、酸化反応に触媒作用を呈する重金属を不活性化するキレート剤の有効性についてそのメカニズムについて検討した。

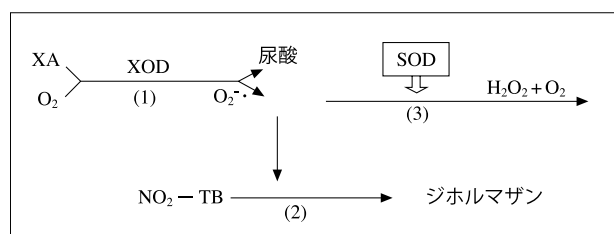
2. 研究方法

2-1. 対象者

本試験の目的、試験方法、予想される結果などについて十分説明した後、同意を得て、書面において参加の意思が確認し、健康成人男女 30 名を対象とした。なお、試験内容は大学内倫理委員会において承認と世界医師会総会 (World Medical Assembly) において承認されたヘルシンキ宣言 (1964 承認, 2000 年改訂) の精神に則って実施した。

2-2. 体内血清による SOD 様活性測定方法

SOD 様活性の測定には、和光純薬工業株式会社製 SOD Activity Detection Kit を用いて、NBT 還元法による血清中の SOD 様活性度の測定を行う。NBT 還元法は、 $O_2^{\cdot-}$ ラジカルの検出剤として、 NO_2 -TB (ニトロブルー-テトラゾリウム) を用い、 $O_2^{\cdot-}$ ラジカルの生成反応 (キサンチンとキサンチンオキシダーゼ) と SOD による不均化反応とを共役させ、 $O_2^{\cdot-}$ ラジカルによる還元呈色が低下した程度を阻害率として SOD 様活性度を求める方法であり、抗酸化活性を定量的に測定したことができる。下図に SOD 様活性測定原理のモデルを示す。



SOD 様活性測定原理のモデル

キサンチン (発色試液 (XA)) にキサンチンオキシダーゼ (酵素液 (XOD)) が作用したと $O_2^{\cdot-}$ が生成した (1)。生成した $O_2^{\cdot-}$ は共存した NO_2 -TB (発色試液) を還元し、ジホルマザンを生成した (2) が、反応液中にスーパーオキシドジスムターゼ (SOD)

が存在したと、 $O_2^{\cdot-}$ の一部は H_2O_2 と O_2 に不均一化され (3)、ジホルマザンの形成が減少した。したがって、 $O_2^{\cdot-}$ と NO_2 -TB との反応に基づくジホルマザン形成の減少の程度を、阻害率として求めることにより、試料中の SOD 活性値を求める¹⁻³⁾。

測定法は、被験者の静脈採血により、テルモ社製シリンジ (針:23G) を用いて、全血の採血を行い血液凝固防止のためにヘパリン処理 (5 単位 /ml) した後、遠心分離 (1000rpm, 10min (2 ~ 4℃)) にかけて得られた血清を用いる。この血清をサンプルとして、検体 (S), 盲検 (BI), 検体盲検 (S-BI), 試薬盲検 (BI-BI) をたて、96 穴マイクロプレートに各サンプルを 10μL/well ずつ分注を行う。その際の分注は、検体 (S) と検体盲検 (S-BI) には血清を、盲検 (BI) と試薬盲検 (BI-BI) には蒸留水とした。各サンプルの分注後、発色試薬を 100μL/well ずつ分注し、1 分間攪拌を行い、その後、検体 (S) と盲検 (BI) には酵素溶液、検体盲検 (S-BI) と試薬盲検 (BI-BI) にはブランク液を 100μL/well ずつ分注し、再び 1 分間の攪拌後、37℃で 28 分間正確にインキュベートとした。インキュベート後、各サンプルに反応停止液を 20μL/well ずつ分注し、5 分間の攪拌後、東洋曹達株式会社製マイクロプレートリーダー MPRA4 を用いて波長 560nm にて吸光度を測定した。測定より得られた吸光度から (1) 式により SOD 様活性度を求める⁴⁻⁵⁾。

$$\text{SOD 様活性度 (阻害率 \%)} = \frac{(E_{BI} - E_{BI-BI}) - (E_S - E_{S-BI})}{(E_{BI} - E_{BI-BI})} \times 100 \quad (1)$$

E_S : 検体の吸光度 E_{BI} : 盲検の吸光度 E_{S-BI} : 検体盲検の吸光度 E_{BI-BI} : 試薬盲検の吸光度

統計学的処理については ANOVA 検定を用いて、各グループにおける SOD 様活性の有意差検定を行う。

2-3. AAPH 化学ラシカル阻止能

ミネッセンスリーダーを用いた抗酸化活性の測定

採血した血液を遠心分離 (1200rpm, 2℃, 10 分間) により血清と血漿に分離した。血清をリン酸緩衝液で 100 倍にしたものと AAPH 試薬とをそれぞれ 200μL ずつ混合し、ALOKA 社製のルミネッセンスリーダーで吸光度の測定をした。測定時間は 140 秒だが、残り 20 秒でルミノール試薬を加える⁶⁻⁷⁾。

表 1 試薬内容および測定操作法

1) 試薬内容

発色試薬：0.1M リン酸緩衝液 (pH8.0), キサンチン 0.40 mmol/L
 ニトロブルーテトラゾリウム (NO2-TB) 0.24 mmol/L
 酵素溶液：0.1M リン酸緩衝液 (pH8.0), キサンチンオキシターゼ 0.049 単位 /mL
 ブランク液：0.1M リン酸緩衝液 (pH8.0)
 応停止液：ドデシル硫酸ナトリウム 69 mmol/L

2) 測定操作法

	本検		盲検	
	検体 (S)	盲検 (BI)	検体盲検 (S-BI)	試薬盲検 (BI-BI)
試薬	血清 10 μ L	蒸留水 10 μ L	血清 10 μ L	蒸留水 10 μ L
発色試薬	100 μ L	100 μ L	100 μ L	100 μ L
酵素液	100 μ L	100 μ L	—	—
ブランク液	—	—	100 μ L	100 μ L
37℃で 28 分間インキュベート				
反応停止液	20 μ L	20 μ L	20 μ L	20 μ L
水を対象として波長 560nm の吸光度を測定				
吸光度	E_S	E_{BI}	E_{S-BL}	E_{BL-BL}

3) 計算

$$\text{SOD 様活性度 (阻害率 \%)} = \frac{(E_{BI} - E_{BL-BL}) - (E_S - E_{S-BL})}{(E_{BI} - E_{BL-BL})} \times 100$$

2-4. 試験飲用品として、会社の商品を使用した。

サンプルを長期 (1 ヶ月) 間飲用した。

①飲用前後にカルシウムの吸収を行う。一般生化学的検査でカルシウム濃度を測定した。

②体内の酵素指数を測定した。

2-5. 統計解析

結果はすべて平均値 $\pm$ 標準誤差で示す。有意差検定は t -検定にて行い, 5% 以下を有意水準とした⁸⁻⁹⁾。

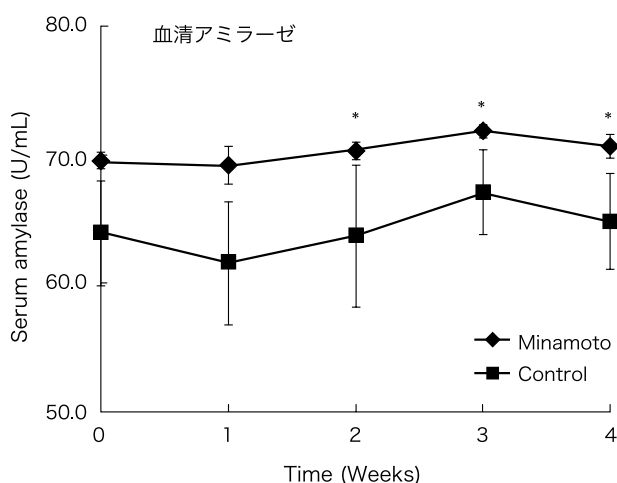


図 1 Level of amylase in serum. The result represents the mean value $\pm$ S.E. Serum amylase of Placebo group and Sample group. Significantly different from control group by t -tests (* $p < 0.05$)

3. 研究結果

3-1. 体内血清のアミラーゼの測定結果を図 1 に示す。

血清のアミラーゼの変化については、コントロール群と比べて源の摂取群で経過時間とともに増加が認められた。また、摂取 2 週間目から 4 週間目までにコントロール群と比べて源の摂取群では、血清のアミラーゼ濃度について統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$)。

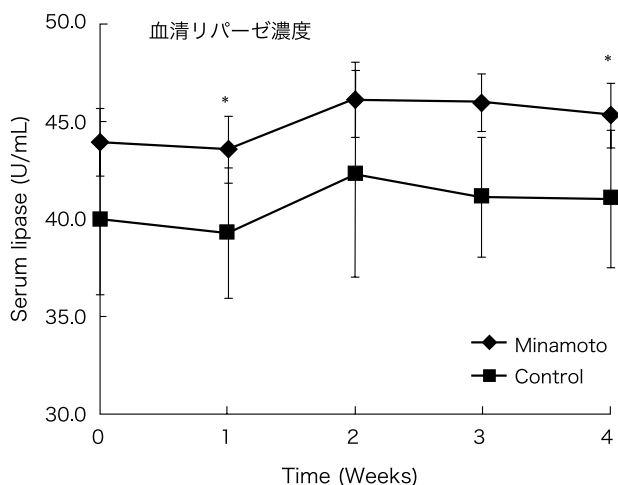


図 2 Level of lipase in serum. The result represents the mean value $\pm$ S.E. Serum amylase of Placebo group and Sample group. Significantly different from control group by t -tests (* $p < 0.05$)

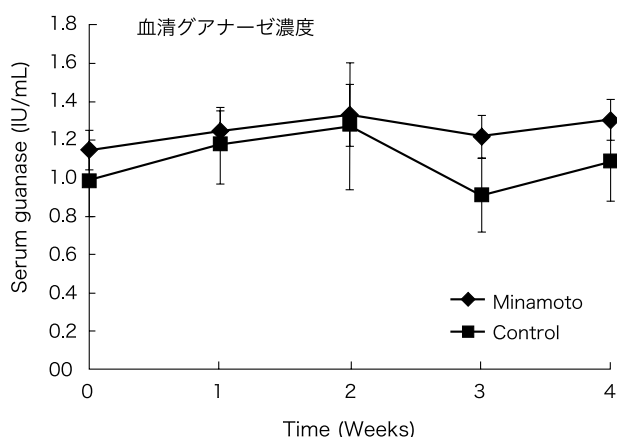


図3 Level of guanase in serum. The result represents the mean value $\pm$ S.E. Serum amylase of Placebo group and Sample group. Significantly different from control group by t -tests ($*p<0.05$)

3-2. 体内血清のリパーゼの測定結果を図2に示す。

血清のリパーゼの変化については、コントロール群と比べて源の摂取群で経過時間とともに増加が認められた。また、摂取2週間目と4週間目にコントロール群と比べて源の摂取群では、血清のリパーゼ濃度について統計学的な有意差が認められた ($p<0.05$)。

3-3. 体内血清のグアナーゼの測定結果を図3に示す。

血清のグアナーゼの変化については、コントロール群と比べて源の摂取群で経過時間とともに増加が認められた。また、摂取3週間目から4週間目までにコントロール群と比べて源の摂取群では、血清のグアナーゼ濃度が上昇の傾向が認められた。

3-4. 体内のカルシウム濃度の測定結果を図4に示す。

カルシウム濃度の変化については、コントロール群と比べて源の摂取群で経過時間とともに増加が認められた。また、摂取2週間目から4週間目までにコントロール群と比べて源の摂取群では、血清のカルシウム濃度の上昇傾向が認められた。

3-5. SOD 様活性の測定（末梢血液中における抗酸化能およびフリーラジカスカベンジグ作用の測定）

計算より得られた源摂取群における血清中のSOD 様活性度の測定結果を図5に示した。横軸に各群、縦軸にSOD 様活性値（阻害率%）をとった。

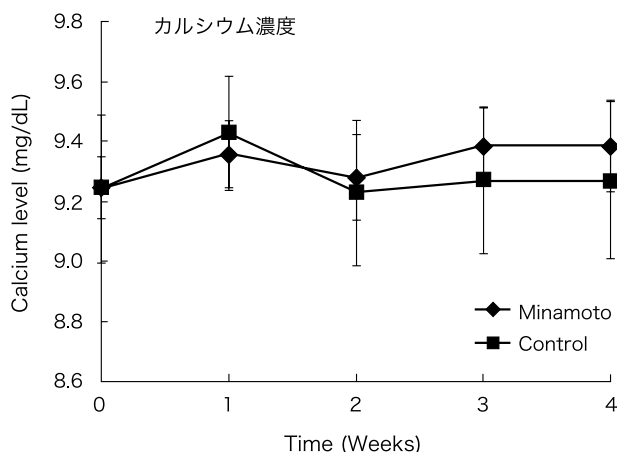


図4 Level of calcium in serum. The result represents the mean value $\pm$ S.E. Serum amylase of Placebo group and Sample group. Significantly different from control group by t -tests ($*p<0.05$)

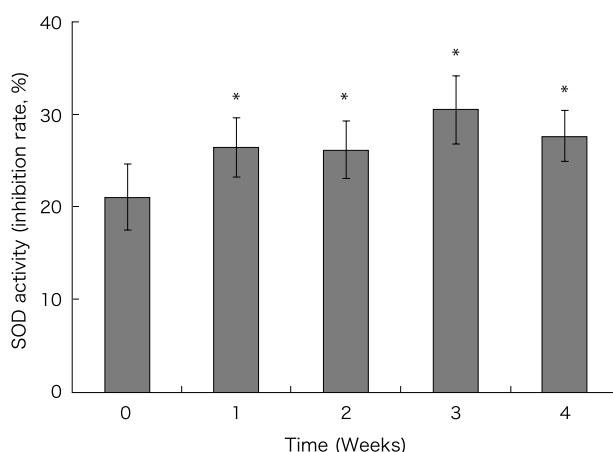


図5 Effect of control and sample groups on SOD activity in mice serum (Mean $\pm$ S.E.). Significantly different from control group by t -tests ($*p<0.05$)

NTB 還元法により、血清中のSOD 様活性度を測定したところ、図5からもわかるように、源摂取群において経過時間的にSOD 様活性度の有意な増加がみられた。

3-6. ケミルミネッセンス法による抗酸化測定

Blank（全発光量）から各試料の発光量を引くことで得られた各群におけるケミルミネッセンス法による抗酸化測定結果を図6に示した。横軸に各群を、縦軸に抗酸化能をとった。Blank（全発光量）からそれぞれの発光量を引いて抗酸化能の指標とした。

図6から分かるように源摂取群において抗酸化能の有意な上昇がみられた。

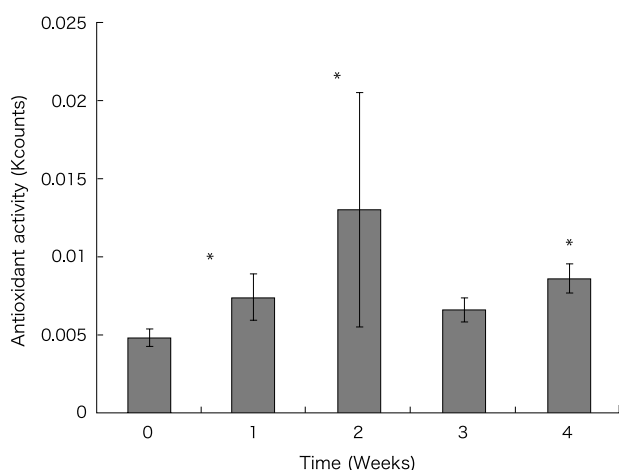


図6 Effect of control and sample groups on antioxidant activity in mice serum (Mean $\pm$ S.E.). Significantly different from control group by *t*-tests (**p*<0.05)

4. 考察

源摂取により血液中の抗酸化能およびフリーラジカルスカベンジング作用が上昇しているかを定量的に測定し確認するため、本研究では血液中の抗酸化活性の指標となりえる血清中の SOD 様活性度を NBT 還元法による測定と、ケミルミネッセンス法による抗酸化能の測定を行うことで、源摂取による末梢血液中における抗酸化能およびフリーラジカルスカベンジング作用について検討した¹⁰⁻¹³⁾。

NBT 還元法により血清中の SOD 様活性を検討したところ、源摂取に有意な上昇が見とれた。また、源摂取においては有意でないものの SOD 様活性の上昇傾向がみられた。スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) は、活性酸素の 1 つであるスーパーオキシドアニオン ($O_2^{\cdot-}$) を基質として $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ の反応を触媒にする酵素として Gu らにより発見された¹⁴⁻¹⁵⁾。これと同じような活性を示すことを SOD 様活性という。よって、源に含まれる各種の酵素とアミノ酸が SOD 様活性として働き、 $O_2^{\cdot-}$ を消去したと考えられる。最近、皮膚の老化 (シワの発生, 老人性色素斑等) を促進させる原因として活性酸素の関与を示唆する結果が多く報告されて、この活性酸素消去剤である SOD 活性をもつ物質が注目されている。阿部らは、ラット肝臓組織の SOD 様活性を NBT 還元法にて測定し、無処理群に対して、グルカン投与群に約 2.3 倍の

SOD 様活性を示したと報告している¹⁶⁾。また、源に含まれる β グルカンが SOD 様活性を示したのだと考えられる。

ケミルミネッセンス法による抗酸化能測定では、源に抗酸化能の有意な上昇が認められた。よって、これらに含まれる β グルカンが抗酸化物質として働き発生したペルオキシラジカルを消去したと考える。また、Gu らはグルカンの抗酸化作用をケミルミネッセンス法によって証明している¹⁷⁻¹⁸⁾。そして彼らは、グルカンの抗酸化能力の原因を、単糖構造中の水素であり、この水素が多く集まり形成しているグルカンのような多糖にはより強い抗酸化能力があると述べている。源にも β -D- グルカンが含まれており、 β -D- グルカンがケミルミネッセンス法による抗酸化能上昇の一つの理由であると考えられる。Jin らは、二重結合を持っているフェノールグループの存在はフリーラジカルスカベンジングを促進すると報告している¹⁹⁾。また、Gu らは、メラニンがアミノビフェニルのペルオキシダーゼ酸化反応に及ぼす影響の研究で、この物質が、*in vitro* の条件下で強力な抗酸化作用と遺伝子保護作用を持つことを立証し、メラニンの持つこれらの特性を抗癌剤の開発に利用することができるであろうと報告している²⁰⁻²²⁾。

カルシウムの吸収、体内の酵素指数に関しては、高齢化に向かって、これらの天然酵素配合物による更年期障害の一つである骨粗しょう症の改善、消化促進、デトックス効果について期待できる。本研究で用いた天然酵素配合物は、漢方の上薬である十全大補湯を始、多種類の酵素成分を含む混合物であり、骨粗しょう症の改善、消化促進、デトックス効果が予想され、酸化防止剤として酸化反応に触媒作用を呈する重金属を不活性化するキレート剤の可能性もあり、解毒剤としても期待される。解毒作用により体内の活性酸素を排出する働きを有することが明らかとなり、体内消臭効果も期待される²³⁻²⁴⁾。本研究では、源酵素配合剤の継続使用によって抗酸化作用や新陳代謝により、体内老廃物 (尿素, 乳酸, アンモニアなど) 排泄によるデトックス効果も期待される。

参考文献

1. Gu YH, Yamashita T, Yamamoto H, Matsuo T, Washino T, Song JH and Kang KM.: Plant enzymes decrease prostate cancer cell numbers and increase TNF- α *in vivo*: A possible role in immunostimulatory activity. *International Journal of Food Science*. Hindawi, 2019, Article ID **8103480**, 1-7, <https://doi.org/10.1155/2019/8103480>, 2019.
2. Yamashita T, Kato T, Isogai T, Gu Y, Ma N.: Protective effects of taurine on the radiation exposure induced cellular damages in the mouse intestine. *Adv Exp Med Biol.*, **1115**: 443-450, 2019.
3. Ma N, Kato T, Isogai T, Gu Y, Yamashita T.: The potential effects of taurine in mitigation of radiation nephropathy. *Adv Exp Med Biol.*, **1115**: 497-505, 2019.
4. Gu YH, Yamasita T, Inoue T, Song JH and Kang KM.: Cellular and molecular level mechanisms against electrochemical cancer therapy. *Journal of Pathogens*, Hindawi, 2019, 1-11 pages. Article ID **3431674**: <https://doi.org/10.1155/2019/3431674>, 2019.
5. Gu YH, Yamasita T, Choi DJ, Yamamoto H, Matsuo T, Washino N, Song JH and Kang KM.: The anticancer effect of plant enzymes on mouse breast cancer model. *Adv Medi Plant Res.*, **6**(4): 70-77, 2018.
6. Nakamura T, Itokawa Y, Tajima M, Ukawa Y, Cho KH, Choi JS, Ishida T, Gu YH.: Radioprotective effect of lyophyllum decastes and the effect on immunological functions in irradiated mice. *J Tradi Chi Med.*, **27**(1): 70-75, 2007.
7. Gu YH, Park SR, Hasegawa T, Koike M.: Antihypertensive effect of lyophyllum decastes sing in spontaneously hypertensive rats. *Int J Med Mus.*, **3**(1): 103-110, 2001.
8. Gu YH, Hasegawa T, Suzuki I, Hayashi I, Ahn KS, Twaraya H.: A study of the radioprotection effect of macro-glucan(β -1-3 glucan) on fetuses of ICR mice. *J Ori Med.*, **5**(1): 63-70, 2000.
9. Gu YH, Yamasita T, Kang KM.: Subchronic oral dose toxicity study of *Enterococcus faecalis* 2001(EF 2001) in mice. *Toxi Res.*, **34**(1): 55-63, 2018.
10. Yamashita T, Kato T, Tunekawa M, Gu YH, Wang S, Ma N.: Effect of radiation on the expression of Taurine transporter in the intestine of mouse. *Adv Exp Med Biol.*, **975**: 729-740, 2017.
11. Jin UH, Song KH, Motomura M, Gu YH, Kang YJ, Moon TC, Kim CH.: Caffeic acid phenethyl ester induces mitochondria-mediated apoptosis in human myeloid leukemia U937 cells. *Mol. Cell Biochem.*, **310**(1-2): 43-48, 2007.
12. Liu J, Edamatsu R, Hamada H, Mori A.: Scavenging effect of guilingji on free radicals. *Neurosciences*, **16**: 623-630, 1990.
13. Kim JH, Park MY, Lee JY, Okuda H, Kim S, Hwang WI.: Antioxidant and antitumor effects of manda. *Biochem Arch.*, **14**: 211-219, 1998.
14. Gu YH, Yamashita T, Maenaka T, Itokawa Y, Nakamura T, Choi IS, Tano K, Ryu MS, Hasegawa T, Oshima M.: Anti-tumor immunity and radioprotection effect of *Fuscoporia oblique*.; *Med Bio.*, **149**(9): 304-318, 2005.
15. Gu YH, Yamashita T, Oshima M, Takagi Y.: Immunological enhancement effect in *PASSION FRUIT (MARACUJYA)*; *Med Bio.*, **148**(1): 20-25, 2004.
16. Gu YH, Yamashita T, Oshima M, Takagi Y.: The blood estradiol-17 β , Testosterone and progesterone of male and female mice change by *Lepidium meyenii Walp (MAX-180)*; *Med Bio.*, **148**(1): 14-73, 2004.
17. Gu YH, Choi HJ, Yamashita T, Kang KM, Iwasa M, Lee MJ, Lee KH, Kim CH.: Pharmaceutical production of anti-tumor and immune-potentiating *Enterococcus faecalis*-2001 β -glucans: enhanced activity of macrophage and lymphocytes in tumor-implanted mice. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **18**(8): 653-661, 2017. Gu YH, Takebe M. Immunological enhancement effect and radiation protection effect of *Fuscoporia oblique*. *Med Bio.*, **153**: 165-175, 2009.
18. Gu YH, Iwasa M, Iwasa H, Kobayashi K, Itokawa Y, Ishida T.: Radiation protection effect for EF 2001 (*Enterococcus faecalis* 2001). *Med Bio.*, **151**: 289-295, 2007.
19. Jin UH, Song KH, Motomura M, Gu YH, Kang YJ, Moon TC, Kim CH.: Caffeic acid phenethyl ester induces mitochondria-mediated apoptosis in human myeloid leukemia U937 cells. *Mol Cell Biochem.*, **310**(1-2): 43-48, 2007.
20. Gu YH, Itokawa Y, Maenaka T, Yamashita T, Oshima M, Nakamura T, Young-nam Kang, Hasegawa T, Suzuki I, Insuk C, Tano K, Ishida T.: The blood estradiol-17 β , Testosterone and progesterone of male and female mice change by *Lepidium meyenii Walp (MAX-180)* and *Muir Puama*. *Med Bio.*, **150**(4): 159-168, 2006.
21. Kang YN, Maenaka T, Itokawa Y, Yamashita T, Nakamura T, Oshima M, Hasegawa T, Suzuki I, Tano K, Ishida T, Gu YH: Embryonic Death Effects of Hyperthermia Induced by RF (Radiofrequency) Waves. *Med Bio.*, **150**(3), 97-103, 2006.
22. Gu YH, Fujimiya Y, Itokwa Y, Oshima M, J Choi JS, Miura T, Ishida T.: Tumoricidal effects of beta-glucans: mechanisms include both antioxidant activity plus enhanced systemic and topical immunity. *Nutr Cancer*, **60**(5): 685-691, 2008.
23. Gu YH, Takagi Y, Nakamura T, Hasegawa T, Suzuki I, Oshima M, Tawaraya H, Niwano Y.: Enhancement of radioprotection and anti-tumor immunity by yeast-derived β -glucan in mice. *J Med Food*, **8**(2): 154-158, 2005.

新解説

グルテンフリー食品への米の利用 (2)

瀬口 正晴 (SEGUCHI Masaharu)^{1, 2}

竹内 美貴 (TAKEUCHI Miki)³ 中村 智英子 (NAKAMURA Chieko)³

Key Words : グルテンフリー 米

本論文「新解説 グルテンフリー食品への米の利用 (2)」は “Gluten-Free Cereal Products and Beverages” (Edited by E. K. Arendt and F. D. Bello) 2008 by Academic Press (ELSEVIER) の第4章 Rice by Crisina M. Rosell and Cristina Marco の一部を翻訳紹介するものである。

米ベースにしたグルテンフリー穀物製品の製造と特徴

米は主に精米として消費されるが、繊維とミネラルは製粉加工処理過程の間に失われる。食品成分として、米は最終製品にクリーム性、カリカリ性、および堅さを与える。テーブルライスとして一般に用いられるものに続いて、ベーカーリー製品同様、米はビール製造、ベビーフード、朝食用セリアル、スナック、菓子、デザート製造に用いられている。食品加工における米利用の増加は、伝統食品への興味の増加とともに健康的、より便利製品として消費者の要求による結果でもある。さらに、米ベースの製品は、アレルギー問題を持つ消費者への解決にもなる。さらに、穀、外皮、ふすまはエネルギー源、ポリマー成分のフィラー（つなぎ）材、さらに、栄養補助食品と濃縮タンパク質材の原料となる。

乾燥した米朝食用セリアルには米フレーク、オーブンで炊いたご飯、ポン菓子あるいはエクストールドパフ米、シュレッドライスセリアル、マルチグレインセリアルを含む。これらの製品は砂糖、塩、フレーバーと十分な水で加圧調理される。米フレークは、小麦やコーンフレーク同様のやり方で作る：米は調理し、栄養成分（脱脂ミルク）でコートし、続いて一部乾燥し、加熱、フレークロールを通し、オーブンでローストする (Wolkinoson and Champagne,

2004)。

米スナックはグラノラ、ブレックファスト、エネルギーバーに入る (Juliano and Hieks, 1996)。また、いくつかのスナックは機能性食品（例えばコレステロールレベルを低下できる）として作られている。

これら多くの製品は子供、女性用、その他、特別なグループ用に作られている。米粉は主に多くのアジアのスナックに用いられ、それはこれらの国々で最も栽培されている穀物のためである。米ヌードルは押出成形で加工され、米粉は高アミロース含量のものが一般に用いられる。この加工は一部ドウの料理、捏ね、起泡、最後に調理、乾燥のステップからなる。米ヌードルは主食、スープ、スナックに使われる。製品加工によると、ケーキはペーストリー、未膨化、乾燥あるいは発酵ケーキに分けられる (Rosell and Gomez, 2006)。最後にクラッカーは非もち米（せんべいなど）、または、もち米（あらねなど）を用いてつくられる。米粉は大変広く幼児用食品仕込みの生産に用いられるが、それは消化性と低アレルゲンの性質のためである。一部、酸あるいは酵素（デンプン分解酵素を用いて）で加水分解した米粉は、遊離糖の濃度増加のために用いられ、甘味、粘着性に貢献する (Cantoni, 1967)。

米粉は小麦の代わりにベーキング利用として増え

¹ 神戸女子大学, ² 日本穀物科学研究会前会長, ³ 神戸女子短期大学

ており、それは小麦不耐性の人々あるいはセリアック病を持つ人々に対して製品を調製するためである。米粉は、グルテンフリー製品の調製に最も適している穀物粒粉であるのは、柔らかい味、白色、消化性、低アレルゲンの性質のためである (Neumann and Bruemmer, 1997)。さらには、低タンパク質含量、低 Na 含量、低レベルのプロラミンと消化しやすい炭水化物の存在がアレルギーで苦しむ患者にとって米をベストの穀物にした。しかしながら多くの米粉の長所にも関わらず、米タンパク質は食品加工上相対的に貧弱な機能性しかない。疎水的な性質のために米タンパク質は不溶性で、イースト膨化パンのような発酵時生成の CO_2 を保持するのに必要な粘弾性ドウ形成ができない。米粉中の低プロラミン含量は、米粉を水で練った際のタンパク質ネットワーク形成を欠く。その結果、炭酸ガスが発酵中に発生してもそれを保持できず、その結果、低比容積で非常にコンパクトなクラムを持つものとなり (Plate4.1)、普通的小麦パンのようなソフトでオープンな構造とは違うものになる (He and Hosney, 1991)。

パンの品質を改良するため、構造材料、例えばキサンタンガム、CMC (カルボキシメチルセルロース) といったものがグルテンフリーパンの仕込みに加えられた (Kulp *et al.*, 1974)。また最近では、ペクチン、CMC、アガロース、キサンタンのほか大麦 β -グルカンが米粉、コーンデンプン、Na-カゼイネートがグルテンフリー仕込みに用いられた (Lazaridou *et al.*, 2007)。キサンタンガムを除くと、これらのヒドロコロイドの存在はパンにより高い容積を与えることがわかる。最終的には、2%CMC 添加がパンに最大の官能テスト結果を与えた。セルロース誘導体の中で、HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) が米パン仕込み中で、ガス保持能とクラム構造材としての性質に良いとされグルテン代替に用いられた (Nishita *et al.*, 1976; Ylimaki *et al.*, 1988; Gujral *et al.*, 2003a)。HPMC 添加で、米ドウの粘弾性、レオロジーの性質が小麦ドウのそれらにしっかり類似した物となった (Plate4.2) (Sivaramakrishnan *et al.*, 2004)。4% HPMC (米ベース) の存在は、パン容積とパン構造に顕著な増加を導いた (Plate4.3)。他のガム、例えばローストビンガム、グアガム、カラギーナン、キサンタンガム、アガー等は、米パ

ンでグルテン代替えとしてテストされた (Kang *et al.*, 1997; Cato *et al.*, 2004; Lazaridou *et al.*, 2007)。一般に米パンの容積はキサンタン以外のヒドロコロイド添加で増加する；しかしながらパン容積で 1% から 2% にヒドロコロイドレベルが増加するとパン容積はペクチン以外は低下する。クラム気孔率 (porosity) の高い値は 1% の CMC および β -グルカンあるいは 2% ペクチン添加で得られ、一方、高クラム弾力性は CMC あるいはペクチン添加で生じた。

ヒドロコロイド添加は、米パンの生産に効果的で、パン比容積は小麦パンに比較できるほどのものであるが、官能的外観とクラム食感はまだ低い。ク



Plate 4.1 無添加米粉パン (CONTROL)



Plate 4.2 4% HPMC 添加米粉パン

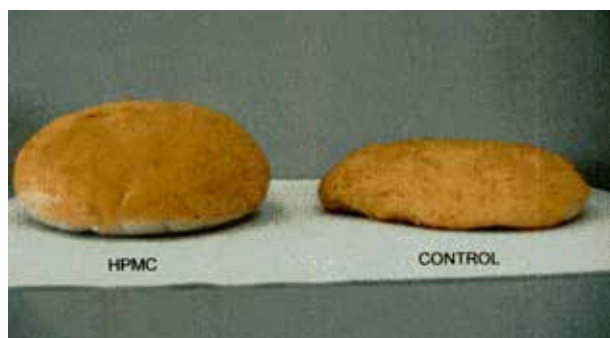


Plate 4.3 無添加米粉パン (CONTROL) と 4% (粉ベース) ヒドロキシプロピルメチルセルロース添加パン (HPMC)

ラム食感の改良は最近植物種子のオイル添加でできるようになった (Gujral *et al.*, 2003a)。小麦粉に比べ、米粉はドウコンデショナー、あるいは酵素の存在には対応しない (Nishta *et al.*, 1976) が、おそらく米タンパク質の疎水性の性質のためであろう。しかしながら最近の研究から、米ベースの製品の製造にある酵素の有用性が示された。例えば、CGTase (サイクロデキストリン グルコシル トランフェゼラーゼ) の添加は、米パン用に用いると非常にソフトなクラムを持つパンにする (Gujral *et al.*, 2003a, 2003b)。この酵素は α -アミラーゼの様に働き、加水分解されたものがサイクロデキストリンを作り、いろいろな固形、液状、ガス状の物質と複合体を作る事ができる。米パンでの CGTase 改良効果は、脂質とタンパク質間のサイクロデキストリンによる複合体形成によるためである。CGTase の添加は米パンの貯蔵寿命を伸ばすのに有効で、加水分解およびそれに伴うサイクルを通じて抗老化剤のような働きがある (Gujral *et al.*, 2003b)。他の酵素で抗老化活性のあるものは α -アミラーゼである。これはエンド酵素であり、多糖類中でランダムに α -1,4 グルコシド結合を切り、その結果、短い鎖を作りイーストが発酵できる。 α -アミラーゼによる中間熱安定性は、グルテンフリーパンの貯蔵寿命を改良する事ができ、パンのクラムソフト化と弾性を増加する (Novozymes, 2004)。ラッカーゼ (p-diphenol oxygen oxidoreductase) は酸化酵素で、フェルラ酸エステルの 2 量化によってフェルラ化アラビノキシランの酸化的ゲル化を触媒するものである (Figueroa-Espinoza *et al.*, 1998; Labat *et al.*, 2001)。小レベルのラッカーゼ添加 (1.5U/g flour) は米パン比容積を改良するが、酵素レベルを上げると特にクラムの堅さに関して悪い効果となる (Gujral and Rosell, 未発表結果)。

他の酵素で米パン仕込みに良好な可能性を持つものは、グルコースオキシダーゼとトランスグルタミナーゼである (Gujral and Rosell, 2004a, 2004b)。これらの酵素は、米タンパク質の分子間、分子内架橋を触媒しタンパク質ネットワークの形成を促進するものである。しかしながら米タンパク質の酵素処理によって触媒されるタンパク質ネットワークは、完全にグルテンの機能をカバーするものではなく、ハイドロコロイドの減った分はまだ必要である (Gujral and Rosell, 2004a, 2004b)。トランスグルタミナーゼ

の応用を考えたとき、外部からのタンパク質源添加はリジン残基量が増加するためであり、それは架橋反応のための限界要因になる (Moore *et al.*, 2006)。外因性タンパク質源、例えば大豆粉、脱脂ミルク粉、あるいは卵粉のようなもの (合成粉ベースの 12.5%) が、トランスグルタミナーゼのレベルを上げた存在下でグルテンフリーパン仕込み (米粉、ポテトデンプン、コーン粉、キサンタンガムを含む) に対し添加された。パンクラムの共焦点レーザー操作電顕は、乳タンパク質の架橋をはっきり示し、そのときはトランスグルタミナーゼの高い量 (10U/g タンパク質) が必要であったが、多分それはミルクタンパク質の極性、および無極性表面間の熱学的非互換性のためであろう (Moore *et al.*, 2006)。米粉タンパク質と異なったタンパク質分離物 (豆、大豆、卵アルブミン、ホエータンパク質) 間のトランスグルタミナーゼ触媒による架橋反応の適合性は、小さな変化が米ドウ性質の研究で評価された (Marco and Rosell, 2007)。振動試験で記録された弾性係数は、顕著にタンパク質分離物とトランスグルタミナーゼ両方で影響された。効果の程度はタンパク質源によった；豆と大豆タンパク質は弾性係数を増加し、一方で卵アルブミンとホエータンパク質はそれを低下した。

大豆タンパク質存在下では、異なった電気泳動的技術を用いて、架橋のより深い評価をすると、これらの相互作用に入り込む主なタンパク質区分は米粉のグルテリン同様、大豆の β -コングリシニンとグリシニンであるが、アルブミンとグロブリンも架橋はする (Marcio, Perez, Leon, Rosell, 未発表データ)。米、大豆タンパク質の間の相互作用は、トランスグルタミナーゼ触媒された新分子間共有結合形成で強化され、さらには、タンパク質間の間接のジスルフィド結合の形成によっても強化される。豆タンパク質に関しては、相互作用に取り込まれる主タンパク質区分は分離豆タンパク質と米粉からのアルブミンとグロブリンであるが、グルテリンも架橋した (Marco *et al.*, 2007)。結論として、異なったタンパク質源で薦められる研究は、ネットワーク形成酵素とのコンビネーションで、グルテンフリー製品の構造を強める大きな可能性となる。最近、米粉の化学修飾により生産された米パンが小麦パンと類似のテクスチャを持つようになった (Nabeshima

and El-Dash, 2004)。

あるパンの特異性がグルテン不耐性の人々に朗報となるようなグルテンフリー製品を得るために適用された。これはチャパティの場合で、膨化しないインドの全粒小麦で作るパンである。各種ハイドロコロイド (HPMC, グアガム, キサンタン, あるいはローストビンガム) と α -アミラーゼを米粉チャパティの仕込みで用いられ、貯蔵中に伸展性を保持する事でテクスチャの改良をした (Gujral *et al.*, 2004c)。さらに、ハイドロコロイドと α -アミラーゼはアミロペクチンの老化を遅らせ、より長い期間のチャパティの新鮮さを保った。

グルテンフリーパン生産への異なったアプローチとして、米粉を他の粉や異なったデンプンとブレンドして行う (Gallagher *et al.*, 2004)。コーンデンプン、玄米、大豆とソバ粉を含む複合した仕込みが提案された (Moore *et al.*, 2004)。これらの仕込みを用いたパンは貯蔵2日後もろくなかったが、この効果は乳製品例えば脱脂ミルクのようなものを仕込み中に入れると低下した。さらに、米粉 (45%)、コーン (35%)、キャッサバデンプン (2%) のコンビネーションで均一で良好なグルテンフリーパンができ、十分均一なセルがクラム全体に行き渡り、好ましい香りと見た目も同様にできた (Lopez *et al.*, 2004)。グルテンフリーパンの良品質のものが、少量の米粉 (約 17.2%)、コーンデンプン (74.2%)、キャッサバデンプン (8.6%) を用いても得られた (Sanchez *et al.*, 2002)。最後に、ソバ粉、米粉のブレンドと水素添加した植物油とで良好な官能属性を持つグルテンフリーパンが得られた (Moreira *et al.*, 2004)。

今後の傾向

米は文明国でとられる全エネルギーの僅か 4% のみではあるが、発展途上国では重要なエネルギー源としてとられる全エネルギーの 26% である。また、発展途上国では毎日の摂取タンパク質の 20% を米からとるが、その不完全なアミノ酸プロファイルと微量栄養素 (特に製粉した米) の制限レベルのために、米だけを主食とすることは栄養失調の原因となる。セリアック病を持つ患者は既に栄養失調であり、免疫学的反応は、グルテンの取り込みによって引き起こされるが、小腸の絨毛膜にダメージを与え、栄養価の吸収能を低下させる。さらに、殆どの

グルテンフリー製品は微量栄養素が低く、それは欠乏症の危険を増加する。米に基づいてグルテンフリー製品の栄養的品質を改良するためには、他のタンパク質源を加える必要がある。乳製品、大豆タンパク質は最も有用である。豆類タンパク質は穀物ベース食品への良い供給源であり、豆類および穀物タンパク質の両方は不可欠アミノ酸を補完する。最近では粒に不可欠アミノ酸と金属を加えるために、米強化の異なった技術が進んでいる (Nunes *et al.*, 1991; Hoffpauer and Wright, 1994; Rosell, 2004)。それとは別に特別な金属は製造工程で製品に加える事ができる。例えば、Kishini *et al.*, (2007) は鉄強化 (ピロリン酸第 2 鉄) したグルテンフリーパンを作ると、官能試験と栄養的特徴が良好のものとなった。しかし、これらの成分は製品の官能品質に影響するであろう。特に添加した成分の形と量には関心を持たねばならない。

玄米は栄養価値はあるが、米は主に米飯 (精米) として消費される。玄米は外皮を除いて得られ、茶色はふすま層の存在により、金属、ミネラルが豊富である。玄米は普通の精米粒よりも栄養物質 (例えば食物繊維、フィチン酸、ビタミン E, B, γ -アミノブチル酸 (GABA)) をより多く含む。これら全ての成分はふすま層と胚芽に存在するが、搗精あるいは製粉の間に落とされる (Champagne *et al.*, 1991, 2004; Champagne and Grimm, 1995)。栄養的価値がその残渣に結び着いているのだが、玄米が適当な卓上米に適しているとは思われないのは、加圧米調理器で調理せねばならぬことやその茶色の見た目、堅いテクスチャのためである。さらに、皮が米から除去されると、ふすま層は悪臭を放ちはじめ、玄米の苦い味に貢献する。これが主に玄米の発酵目的に用いられる理由か、あるいは食品加工の材料に用いられる理由である。

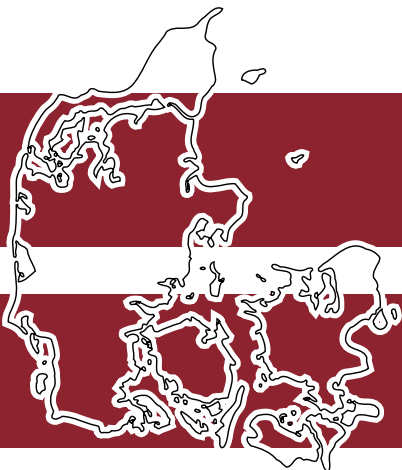
粒の発芽の利用は数十年前にスタートし、主に小麦、大豆に応用された (Finney, 1978; Thachuk, 1979)。発芽した玄米は次の研究へと進み、米から新しい価値のある製品が開発された。1994 年 Saikusa *et al.*, は、玄米を水に 40°C で 8-24 時間浸けると GABA レベルが顕著に増加することを見出した。食事からの GABA の取り込みの増加が、低血圧、睡眠促進、更年期または老年期に関連する自立神経障害改良、さらに、肝臓障害を抑制することも判った (Okada

et al., 2000; Tadashi *et al.*, 2000; Jeon *et al.*, 2003)。日本では発芽玄米が1995年マーケットに現れた。それ以来、日本では人気が増し、その生産に関係する多くの産業が日本に現れた。この10年間、発酵玄米に関わる49種の patents が現れた。未発芽玄米を得るための基本的な方法は、良好な玄米の選択であり、30–40°Cで約20時間水に浸けるというものである。この製品は料理前僅かに洗浄し、乾燥と湿ったもの（例えば各々15あるいは30%水分含量）両方がマーケットに出た。発芽プロセスの間、糖化で内胚乳を柔らかくし、休眠中の酵素が活性化し、分解物成分量の増加を導く (Manna *et al.*, 1995)。さら

に、金属含量が変化し、GABA、遊離アミノ酸、食物繊維、イノシトール、フェノール酸、フィチン酸、トコリエノール、Mg, K, Zn, γ -オリザノール、プロリルエンドペプチダーゼ阻害剤の増加に至った (Kayahara and Tsukahara, 2000; Ohisa *et al.*, 2003; Ohtsubo *et al.*, 2005)。発芽した玄米は、普通の米料理器で調理され、簡単に噛み砕かれるような柔らかい製品になる。さらに、いろいろな食品の製品中の原材料として用いられ、発芽玄米ボール、スープ、パン、ドーナツ、クッキー、米バーガーに用いられる (Ito and Ishikawa, 2004)。

References

- Cantoni, G., inventor and assignee Nov 22. Foodstuffs derived from rice. GB patent 1,092,245. 1967.
 Cato, L., Gan, J. J., Rafael, L. G. B., and Small, D. M.: *Food Aust.* **56**: 75-78. 2004.
 Figueroa-Espinoza, M. C., Morel, M. H., and Rouau, X.: *J. Agric. Food Chem.* **46**, 2583-2589. 1998.
 Finney, P. L.: *Adv. Exp. Med. Biol.* 105. *Nutr. Improv. Food Feed Proteins*, 681-701. 1978.
 Gallagher, E., Gormley, T. R., and Arendt, E. K.: *Trends Food Sci. Technol.* **15**: 143-152. 2004.
 Gujral, H. S. and Rosell, C. M.: *Food Res. Int.* **37**: 75-81. 2004a.
 Gujral, H. S. and Rosell, C. M.: *J. Cereal Sci.* **39**: 225-230. 2004b.
 Gujral, H. S., Haros, M., and Rosell, C. M.: *Cereal Chem.* **80**: 750-754. 2003b.
 Gujral, H. S., Haros, M., and Rosell, C. M.: *J. Food Eng.* **65**: 89-94. 2004c.
 He, H. and Hoseney, R. C.: *Cereal Chem.*, **68**: 334-336. 1991.
 Hoffpauzer, D. W. and Wright III, S. L.: *Rice Science and Technology*. New York: Marcel Dekker, pp. 195-204. 1994.
 Infocomm. Rice information (<http://rO.uncatd.org/infocomm/>). 2007.
 Ito, S. and Ishikawa, Y.: *FAO Rice Conference 04/CRS.7*. 2004. <http://www.hatsuga.com/DOMER/english/en/GBRRB.html>.
 Jeon, T. I., Hwang, S. G., Lim, B. O., and Park, D. K.: *Biotechnol. Lett.* **25**: 2093-2096. 2003.
 Juliano, B. O. and Hicks, P. A.: *Food Rev. Int.* **12**: 71-103. 1996.
 Kang, M. Y., Choi, Y. H., and Choi, H. C.: *Korean J. Food Sci. and Technol.* **29**: 700-724. 1997.
 Kayahara, H. and Tsukahara, K.: 2000 *International Chemical Congress of Pacific Basin Societies in Hawaii*. 2000.
 Kiskini, A., Argiri, K., Kalogeropoulos, M. *et al.*: *Food Chem.* **102**: 309-316. 2007.
 Kulp, K., Hepburn, F. N., and Lehmann, T. A.: *Bakers Digest* **48**: 34-37, 58. 1974.
 Labat, E., Morel, M. H., and Rouau, X.: *Food Hydrocolloids* **15**: 47-52. 2001.
 Lazaridou, A., Duta, D., Papageorgiou, M., Belc, N., and Biliaderis, C. G.: *J. Food Eng.* **79**: 1033-1047. 2007.
 Lopez, A. C. B., Pereira, A. J. G., and Junqueira, R. G.: *Brazilian Arch. Biol. Technol.* **47**: 63-70. 2004.
 Manna, K. M., Naing, K. M., and Pe, H.: *Food Nutr. Bull.* **16**: 1-4. 1995.
 Marco, C. and Rosell, C. M.: *J. Food Eng.* DOI:10.1016/j.jfoodeng. 2007.05.003. 2007.
 Marco, C., Pérez, G., Ribotta, P., and Rosell, C. M.: *J. sci. Food Agric.* 2007.
 Moore, M. M., Schober, T. J., Dockery, P., and Arendt, E. K.: *Cereal Chem.* **81**: 567-575. 2004.
 Moore, M. M., Heinbockel, M., Dockery, P., Ulmer, H. M., and Arendt, E. K.: *Cereal Chem.* **83**: 28-36. 2006.
 Moreira, R., Severo-Da-Rosa, C., and Miranda, M. Z.: *Alimentaria* **354**: 91-94. 2004.
 Nabeshima, E. H. and El-Dash, A. A.: *Bol. Centr. Pesquisa Process. Aliment.* **22**: 107-120. 2004.
 Neumann, H. and Bruemmer, J. M.: *Getreide Mehl Brot* **51**: 50-55. 1997.
 Nishita, K. D., Roberts, R. L., and Bean, M. M.: *Cereal Chem.* **53**: 626-635. 1976.
 Novozymes: *Cereal Food* 2004-43278-01. 2004.
 Nunes, G. S., Gomes, J. C., Cruz, R., and Jordao, C. P.: *Arch. Biol. Technol.* **34**: 571-582. 1991.
 Ohisa, N., Ohno, T., and Mori, K.: *J. Jpn. Soc. Food Sci. Technol. Nippon* **50**: 316-318. 2003.
 Ohtsubo, K., Suzuki, K., Yasui, Y., and Kasumi, T. (2005). *J. Food Composition Anal.* **18**: 303-316.
 Okada, T., Sugishita, T., Murakami, T. *et al.*: *Nippon Shokuhin Kagaku Kaishi* **47**: 596-603. 2000.
 Rosell, C. M.: *Encyclopedia of Grain Science*. Oxford: Elsevier Academic Press, pp. 399-405. 2004.
 Sanchez, H. D., Osella, C. A., and De La Torre, M. A.: *J. Food Sci.* **67**: 416-419. 2002.
 Sivaramakrishnan, H. P., Senge, B., and Chattopadhyay, P. K.: *J. Food Eng.* **62**: 37-45. 2004.
 Sodchit, C., Kongbangkerd, T., and Weeragul, K.: *Food* **33**: 222-232. 2003).
 Tadashi, O., Sugishita, T., Murakami, T. *et al.*: *Nippon Shokuhin Kagaku Kaishi* **47**: 596-603. 2000.
 Tkachuk, R.: *J. Sci. Food Agric.* **30**: 53-58. 1979.
 Ylimaki, G., Hawrysh, Z. J., Hardin, R. T., and Thomson, A. B. R.: *J. Food Sci.* **53**: 1800-1805. 1988.



◆ デンマーク通信 ◆

Naoko Ryde Nishioka

デンマークの様々な食事制限法を支える食品

今回はデンマークでよく見かける、食事制限法を支える様々な食品について紹介したいと思います。

デンマークでは、最近ベジタリアンやビーガンなどの傾向が増えつつあると以前紹介しましたが、様々な食事制限法を支える食品がデンマークのいろいろな場面でを見つけることができます。

ビーガンについていえば、レストランなどでもビーガンのメニューが結構あることに気づきます。カフェに行けば、ビーガンサンドイッチがあり、ポケボール屋に行けばビーガンボールがあり、バーガー屋に行ってもビーガンバーガーを見つけることは難しくありません。

環境にもよく健康にも良いということから、食品のパッケージに、Vegan を訴求したものが多くにも気づきます。つまり、ビーガンではない人々にも、ビーガンであること（動物性の食成分を含んでいない）を訴求できる背景がそこに見受けられます。

ビーガンほどの勢いはないですが、グルテンフリーの食事法を支える食品を見つけるのも難しくはありません。スーパーなどでは、グルテンフリーの商品を揃えた売り場が設けられていることも少なくありません。また宴会などの出欠確認の際にも、特別な食事を好む場合は事前に言っておけば、大抵は準備することが可能です。特別食を要望することは普通に受け入れられていることなので、面倒をかけてすまない、などと思わずともいい環境にあります。

さらに、糖質制限ならぬシュガーフリーも、様々な場面で見られる傾向です。もともとデンマークのお菓子は糖分が高く、食事は脂肪分が高いことが多いため、シュガーフリーは、病気予防や、健康でいること、美しくスリムでいることにはとても魅力的な言葉のようです。

また、シュガーフリーは、多くの学校や職場などでも実践されています。例えば、幼稚園や学校などに、お弁当を持っていく場合、シュガーフリーをモットーに、親たちにお菓子などを持ってこないようお願いしている場合が多くあります。もち



スーパーのグルテンフリー、シュガーフリー商品売り場



グルテンフリーのシリアルや、小麦粉、クッキーなど、様々な商品が並ぶ



フルーツやナッツ、カカオを混ぜた一口サイズのヘルシースナック



有機，ビーガン，グルテンフリーを訴求したヘルシースナック，フルーツやナッツをペースト状にしたもの

ろん持ってきてても何も言われなくても多いですが，甘いものは小さい頃からあまり摂取せずに控えようとする姿勢があることがわかります。また職場には，従業員がつまめるお菓子が用意されていることがありますが，なるべく甘いものは控えて，健康にいいものを用意するように努めている職場もあります。お菓子を置く代わりに，フルーツの宅食を職場に毎週届けてもらうように手配していることもあるようです。

さて，シュガーフリーをサポートする食品にはどのようなものがあるかというと，糖分は取りたくないけど，やはり甘いものが欲しいという要望を満たす製品がたくさんあります。基本的には，自然の甘みを使った商品が多くあり，よく登場する自然な甘み食材の代表格といえば，乾燥ナツメがあります。乾燥ナツメを使うと，甘みがグッと強くなるため，その甘みで満足感を得ることができます。ナツメはフルーツの一種ですから，小さい子供にも気にせずにあげることができます。実際の商品の代表例としては，ナツメなどのドライフルーツやココナッツ，ナッツ類をペースト状にしたお菓子があり，いろいろな商品が売り出されています。帯状になっていて，クラッカーなどに挟みやすい形状になっているものや，大きなキャラメルのように一口（または二口）サイズになってつまみやすいもの，10センチくらいの棒状（チョコレートバーの様な形）になっていて，一つ食べるとかなりお腹がいっぱいになるもの，子供達が喜んで食べられるように，動物や車などの形で薄く伸ばしたものなど様々です。

健康志向は今度どんどん強くなる傾向にあります。シュガーフリーの商品もより豊富に，より魅力的になっていくでしょう。

野山の花

— 身近な山野草の食効・薬効 —

城西大学薬学部 白瀧 義明 (SHIRATAKI Yoshiaki)

ナルコユリ *Polygonatum falcatum* A.Gray
(ユリ科: Liliaceae APG 体系: キジカクシ科
(クサスギカズラ科): Asparagaceae)

連絡先: 城西大学薬学部生薬学教室
shiratak@josai.ac.jp

昨年～今年の冬は稀にみる暖冬となり、一足早く、春が訪れました。通常 5 ～ 6 月に咲くナルコユリの花がもう咲き始めました。ナルコユリは本州～九州、東アジアの山野の草地や林縁にはえる多年草で茎は節のある根茎から出て弓なりに伸び、高さ 50 ～ 80cm、左右 2 列に披針形で長さ 8 ～ 13cm の葉を互生し、葉腋に緑白色の筒形で長さ約 2cm の花を数個ずつ下垂します。ナルコユリの名は、花が風に揺れるようすを鳴子に見立てたものです。ナルコユリは近縁のアマドコロ *Polygonatum odoratum* に似ていますが茎の断面が丸く、花の基部に短柄があります。近縁種のオオナルコユリ *P. macranthum* は高さ 20 ～ 130cm と全体がや



写真 1 ナルコユリ (花)



写真 2 アマドコロ (花)



写真 3 ナルコユリ (根茎)



写真 4 アマドコロ (根茎)

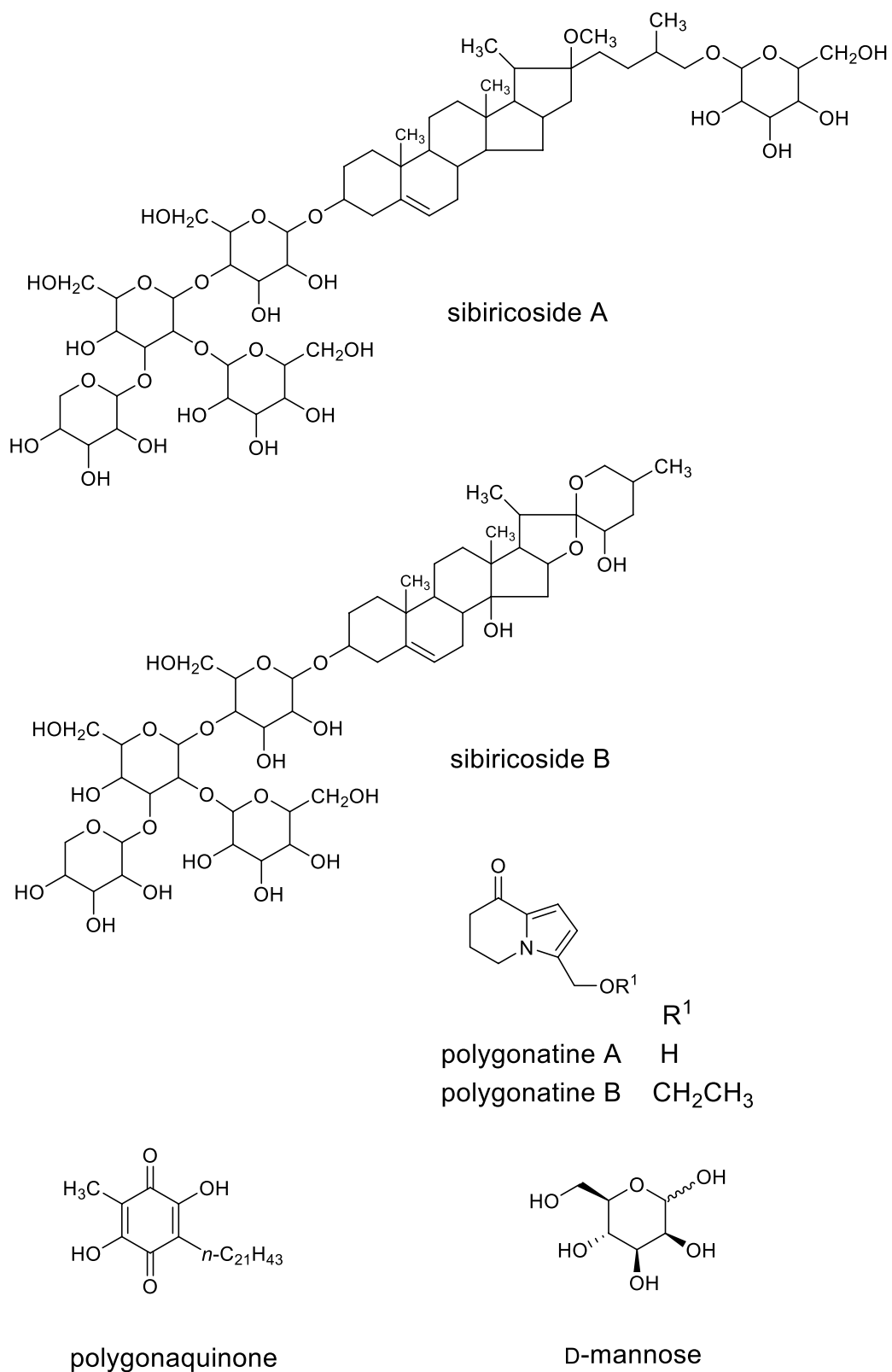


図1 成分の構造式



写真5 ホウチャクソウ（花）



写真6 生薬：オウセイ（黄精）上，イズイ（姜薹）下

や大形で、花は長さ 2.5 ～ 3.5cm，雄しべの花系の下部には細かい突起があります。また，ミヤマナルコユリ *P. lasianthum* は高さ 30 ～ 50 cm で葉の幅が広く，卵形で先端はとがり，山地の傾斜地などによく群生します。ホウチャクソウ *Disporum sessile* は，茎が上部で分かれ，花被片が合着しません。ナルコユリの根茎を通例，蒸したものはオウセイ（黄精 *Polygonati Rhizoma*）といい，滋養強壮，抗高血圧，糖尿病の口渴などに用いられてきました。黄精は本来，中国産のカギクルマバナナルコユリ *Polygonatum sibiricum* のことですが，日本では，近縁種のナルコユリが代用として用いられてきました。江戸時代には滋養強壮の民間薬として，もてはやされ，「砂糖漬けの黄精」を売る行商人もいたそうです。俳人の小林一茶も黄精酒（黄精に砂糖を加え，焼酎につけたもの）を愛飲したといわれ，現在でも，種々の強壮ドリンクに配合されています。黄精の成分としては，ステロイドサポニンの *sibiricoside* A, B（カギクルマバナナルコユリより），アルカロイドの *polygonatine* A, B（カギクルマバナナルコユリより），*polygonaquinone*，粘液多糖質の *falcatan*（D-fructose:D-mannose:D-glucose:D-galacturonic acid=25:10:5:1）などが報告されています。近縁のアマドコロ（甘野老，中国植物名：玉竹）は別名をキツネノチョウチンやチョウチンバナといい，名の由来は，根茎の見た目が山芋のトコロ（オニドコロ）に似ていて甘みのあることによります。アマドコロの根茎は円柱形で節があり，節間は長く横に伸びて細いひげ根を出します。栽培されることも多く庭先などで葉に斑の入った園芸種を見かけます。草丈は 30 ～ 50cm で，茎は地下茎の先端から毎年 1 本の芽を出し，茎には，6 本の稜（縦筋）があり，触ると少し角張った感じがします。葉は幅の広い長楕円形で左右に互生し，花は，4 ～ 5 月頃に咲き，葉の付け根から単一または基部で 2 分した細い花柄に，つぼ型（鐘形）をした緑白色の花が垂れ下がって開き，先の方は緑がっています。花の長さは約 2cm，6 花被片が合体した筒状となり，茎や根茎には甘みがあり 10cm ほどに伸びた若芽は春の山菜として親しまれ，根茎は晩秋に採取し天ぷらにすると美味しいそうです。根茎にはステロイドサポニンの *convallarin*（スズラン *Convallaria majalis* に含まれる *convallamarin* の類似体で構造未定），粘液質の D-mannose などが含まれ，D-mannose には，胃や腸の粘膜を保護する作用や消炎作用があるほか，分解して体に吸収されるとと滋養になるといわれています。根茎は，^{いずい}姜薹（玉竹）^{ぎよくちく}といい，黄精同様，滋養強壮，打ち身，捻挫などに用いられてきました。

我が国の特定保健用食品（トクホ）の 法制度化に至る経緯について

対談者

中嶋 茂（NAKASHIMA Shigeru）

（一社）日本予防医学会 顧問（前副理事長、元厚生省・農林水産省）

島崎 秀雄（SIMAZAKI Hideo）

NPO 法人 21 世紀の食と健康文化会議 理事長

はじめに

島崎 日本は、「機能性食品」という概念を「トクホ」として世界に先駆けて「食と健康の科学」の法制度化に踏み切ったという点では高く評価されますが、その道程は決して平坦ではありませんでしたし、その後、関係諸科学の進歩とともに右肩上がりに進展しているとはとても思えないのです。これからの「食と健康の科学」とその活用の正しい発展は、これまでの経緯を系譜学的に省察し、どのように対処してきたかを根底から抉り出すことにより課題を浮き彫りにし、将来を見据え現実を活かしていくという歴史的な弁証法的姿勢なしには決して成し遂げることは出来ないと思います。食関連の多領域におけるオピニオンリーダーとされる研究者、学者、そして行政官といった専門家の皆さんがしっかりしなければならないと考えます。

これまで「NPO 法人 21 世紀の食と健康文化会議」では、機関誌の発行や公開シンポジウムの開催、産・学・官からなるコンソーシアムの形成を目指したオピニオンリーダーとの人的ネットワークの強化、企業へのコンサルティング活動などを通して「食と健康の科学」の正しい発展に向けた啓発普及推進活動を鋭意実施してまいりました。その一環としてニューフードインダストリー誌にご協力いただき、オピニオンリーダーとの誌上対談を企画させていただきました。

誌上シンポジウム初回として最初に取り上げるテーマは、日本のいわゆる機能性食品を法制度化する原点となった“トクホをどう読むか”です。多くの人はトクホについて、その意義を根底から理解しようとせず、その誕生に至る経緯を知ろうとまでは思わないようです。それでいてトクホを否定しているのです。先般、農水省が企画・運営している「知の集積と活用場」の関係者と話をすると、制度としてやるべき仕事は消費者庁が行っている機能性表示食品制度であると言います。では、機能性表示食品制度はどのようにして出来たか、そして今、何が問題になっているのかを問うと、経済の発展のためという極めて短絡的な基盤に立った答えしか返ってきませんし、この質問の意味するところを理解しようとしないように感じます。そこで私は、もっと過去に遡って機能性食品の歴史を勉強しなければならないと主張しているのです。

日本で、いわゆる機能性食品が取り沙汰されてきたのは平成元年近くからで、その頃が黎明期でした。そのような時期に生まれてきたのが特定保健用食品（トクホ）の制度化です。食に期待される生理学的効果のヘルスクレームを国が制度として認可し、WTO にも宣言したということは、日本に留まらず世界的にも極めて重要な出来事であることをもっと認識しなければならないのです。日本の多くの方々には、この歴史的意義を省みずに現時点だけを切り出して、トクホはお金がかかるなどという理由で経済的なことだけを考

えて否定しているようです。私は、これではいけないと思います。これからの食と健康の分野は、社会の中で食をどう位置付けるか、科学社会学の問題として取り上げなければいけないと主張しています。そして、このような主張をはっきりと打ち出すべきと思っています。私は、日本においてトクホをよく勉強しないままトクホを無視したかたちで機能性食品について論じられることが許せないのです。

トクホの制度化には、それを支えたいくつかの考え方がありました。ひとつは、トランスサイエンスという考え方です。そしてもうひとつ、レギュラトリーサイエンスという考え方がありました。当時、「食と健康の科学」の特性を考えてトクホの制度化を目指した皆さんは、そうした考え方を暗黙知として認識しながらやってきました。その認識を効果的に実践するために研究者から構成された様々な専門部会ができました。こうした理論と実践は国家的レベルで動かさなければならぬものですから、的確に対処するために機能性食品とは何なのかを認識するということから出発しました。機能性食品をどのように制度化していくかは、ビジョン(理論)だけではなく具体的に実践を伴わなければなりません。

このような場合には、オピニオンリーダーとしての研究者がリーダーシップをとり、企業がそれに対して合意するという構図が望ましく、その逆であってはならないのです。歴史がそれを実証しており、そのようにして産・学・官の連携したコンソーシアムを作らなければいけないという発想から生まれたのが、機能性食品連絡会を活動基盤とするトクホ制度化構想でした。実質的には機能性食品連絡会がトクホ制度化の実働部隊であったということです。

「知の集積と活用」に対して、なぜ大手食品企業を含めた業界が諸手を挙げて賛同してこないのかという質問に対する回答は、ビジョンがないからということになります。アウトプットをどうするかということです。私は、現在を輪切りに切り出して問題とするのではなく、まず過去を省察的に俯瞰することを主張するわけです。どのような課題があり、将来はどうあるべきなのか。過去を省察してから、どうあるべきかという視点で現状を動かさなくてはいけないという発想から、今回の誌上シンポジウム開催に至る起点となりました。

私が所属しておりました企業の生化学研究所は、牛乳中のペプチドが病的な血圧上昇を抑制するという研究を国とタイアップして行っていました。この研究が、トクホの制度化に関わるきっかけとなり、私はこの研究成果を何とかしたいという強い思いがありました。その同じ時期に、厚生省(当時)に新開発食品保健対策室が新設され、機能性食品の制度化に向けて検討されていました。今回の対談相手である中嶋茂先生は、同室の行政官として活躍しておられました。トクホの制度化において、特に学・官と連携した産の活動は目覚ましく、食品業界を動かす企業集団としての実践活動は特筆すべきものがありました。その母体となった機能性食品連絡会という産・学・官からなるコンソーシアムがどのようにしてできたのか。これを明らかにすることは、日本の機能性食品の健全な発展にとって極めて重要であると考えます。

トクホの社会的意義はどこにあるのかという大テーマの下で、日本のこれからの機能性食品の原点となるトクホを省察していただき、機能性食品分野のどのようなところに課題があったのか、その辺りから話を進めていきたいと思っています。特に中嶋先生には今までの実体験をいろいろお話していただきたいとも思っておりますので、よろしくお願いいたします。

中嶋 前置きが長かったですけれども、その熱意はひしひしと伝わってきます。お話しする前に、農水省の食の機能、効能というものに関する基本的な姿勢について触れておきたいと思います。

まず、農水省はあまり興味がないのです。なぜかというと、農水省はある意味、経済官庁ですし、食の効能、効果に関しては所管外の業務になります。さらに、大型予算を組めない食の機能、効能に関わる

ような事業は優先順位が端っこの方なのです。経産省と同じように、いかに経済効果が上がるかという政策を優先的にやるのです。機能性食品というのは自分のところの所管でもないし、消費者庁の所管であります。ただし、消費者庁には農水省からの課長ポストを設けているので、ある程度協力はしなければいけないけれど、メインではありません。農林水産技術会議という組織は、確かに研究開発も含めて

技術的なことの総括をやっているところで極めてレベルは高いものがあります。これまでもお茶や柑橘類など、幅広い農作物の農水省関係機関の生理学的な基礎研究が基盤となって事業化に至った多くの事例があります。しかし、モノ作りが主体の農学的発想が中心でした。臨床試験で生理学的効能効果を評価する科学ではなく、動物実験のレベルで得られた研究成果を基にして評価する生物学的研究手法が主体でしたから、機能性食品の開発と事業化ということになるとほとんど目を向けていないというのが実情です(このような事態を変えていくべく努力はされていると思いますが…)。そのような彼らに提案すること自体がなかなか難しくなっています。こういうふうに行き、こういうかたちの制度なり仕組みなりができると、こんな産業界の効果があるという図式までを書かないと彼らは興味を持たないのです。

数年前になりますが、農水省の食料産業局で新規食品事業を検討する委員会が設けられ、私も委員として参加したのですが、いろいろ議論した挙句に健康志向食品の新規事業化を検討する方向となりました。折りしも機能性表示食品制度が消費者庁で作業中でした。私が提案したことは、食料品全般を対象に有用・有効成分の含有量を表示して消費者の選択に資する制度を設けてはどうかということでした。狙いは、トクホも機能性表示食品も国際的な認知がないという弱点を指摘し、これに代わるものとして国際的に認知されているJAS制度を利用してはどうかということでした。まず、含有成分量の規格を中心とするガイドラインを作成し、定着後にJAS化に持っていく作戦です。当時の局長も大いに乗り気でしたが、機能性表示食品制度の設定に悪影響を及ぼすとして内閣府の横槍がはいりJAS化の問題は先送りとなりました。このように出口対策を明確にしないと、農水省には分かりづらいのです。

島崎 「知の集積と活用場」に対する私の活動を通して考えてみるとそれが原点かもしれません。農水省が関係している幾つかの国家プロジェクトの関係者に私の構想を話しましたが、その際に共通して感じるのは、主に次のようなことです。

1つ目は、それぞれのプロジェクトの根っ子を辿っていくと同じテーマが幾つか出てくると思われるが、それぞれのテーマは、全く独立した体制で動

いている。

2つ目は、それぞれのプロジェクトの担当者は多忙で、大局的な視点から取り組む余裕がない。

3つ目は、省内関係部署の経験や実績に基づく課題主義、実績主義が中心になった即戦力的なスキームの範囲内で動いている。

こうした実体は、個々人の問題ではなく、日本の長い慣習の中で培われたものであるから、そう簡単には変えることが出来ないように思われます。このような歴史的環境下で仕事をしてこられた官僚に私達の構想をお話しても、大綱次のような返事が返ってくるというのが現状です。

島崎さんの熱意には感服する。ただし、国から何とかしろと言われていて非常に忙しい。それで今、「知の集積と活用場」をどうするかということまで検討する余裕がない。そして大企業からなる同志を作って欲しい。大学も良いが、やはり比較的短い期間にアウトプットを出していかなければいけないため、より社会的に影響のある大企業の同志ができれば非常にありがたい。』

多くの企業と折衝してきた私の経験から、そのような農水省の考え方に対し、現在の農水省の姿勢では企業の参加を得るのは難しいと私の意見を述べてきました。企業が参加しない最も大きな理由は何かということ、企業が必ずお金を出さなければならないというマッチング制度にあります。企業にしてみると、基礎研究だと何とかなるが、研究してきたものをどのように事業として生かせるのかが全く見えないという指摘になります。研究してきたものをどう活かすか、制度化がまず頭の中にあるわけだから。だから私は、謙虚にまずそのことをやらなければいけないと主張してきています。

組織の構図としては、まず産学連携協議会があり、それと連携して「知の集積と活用場」があるというかたちになっています。どのように連携しているのかはよく分かりませんが、「知の集積と活用場」の会員になると自動的に産学連携協議会の会員にもなるわけです。産学連携協議会はかなり大規模な組織となっていますが、「知の集積と活用場」の方でも活躍されている方々は、産学連携協議会から参加する人数は少ないようです。せっかく産学連携協議会のような組織があるので上手く活用すべきです。関係省庁連携協議会を作る方向でも活

動もされているようですが、今のところ上手くいったように思われます。私は産学連携協議会との連携をもっと積極的に進めるべきであると思います。今のような「知の集積と活用」だけに立脚したスコープで、同志を作って下さいと言われてもそのスコープが小さいために大手食品企業が入らないわけです。入口が狭いし、出口が分からないから入れないのです。これが現状なのです。「知の集積と活用」の活動基本コンセプトを明確にしなければなりません。農水省を超えて活動することを射程に入れた将来構想（ビジョン）に基づいた大きな物語を描きながら、解決すべき具体的な課題を明確にして「知の集積と活用」のメンバーとして活動する中で課題解決を目指して小さな物語を作成してステップワイズにやっていこうというのが今の私の心境です。

中嶋 何とも言いようがありませんね。

島崎 『機能性食品連絡会』は、どのようなかたちでできてきたのかということを知りたいのですが。

中嶋 歴史ですね。トクホ、広く言うと機能性食品という概念が出てくる経緯ですよ。そこにはビジョンが当然あったわけです。そのビジョンがいちばん大事なのです。最初のビジョンは何かというと、偶然なのですが当時健康食品ブームがあり、私は健康食品に関与しておりました。クロレラ、ローヤルゼリー、ビタミン類といった健康食品がブームになり、その弊害が国民生活センターに苦情として殺到した時期がありました。国民生活センターに健康食品の様々な問題が全国から提起されていたわけです。その時に厚生省は取締官庁ですから、安全衛生の面で問題がなければ口を出せないのですが、安全衛生に関わる問題までは出ていませんでした。ところが、当時は、経済企画庁という官庁がありまして、そこに女性の国民生活担当の専門官がいました。厚生省薬務局から出向している薬剤師の方で、私も知っている方でした。その方から、経済企画庁で国民生活センターの要望を受けて健康食品の調査予算を獲得したので、一緒にやりませんかと声を掛けられました。厚生省に新開発食品保健対策室ができる3年前の話で、予算を5000万円位とられたそうでした。

島崎 その新開発食品保健対策室ができる前に中嶋先生がおられたセクションは何というのですか。

中嶋 食品衛生課です。そのあと食品保健課になったのですが、それを機に、行政の方向が大きく変わりました。食品衛生課時代、私は規格基準作成担当でしたから、それで何をやるのかを聞いたところ、健康食品の実態調査をやりたいということでした。経済企画庁は手足がないわけです。国民生活センターも全力で協力するから、厚生省の協力を得たいと。経済企画庁を中心にして国民生活センターと厚生省が実態調査を行うのです。厚生省は手足である都道府県の食品Gメンを使って実態調査をして国立衛生試験所で分析し、国民生活センターは市場の実態調査をするということで、厚生省には3000万円くらいの予算を配分してもらい作業を開始したわけです。

もちろん綿密な計画を練って、どのような問題があるのかまず下調べをして、狙い撃ちする食品群と分析指標をある程度決めるわけです。そこでやる地域としては、食品衛生監視機動班を運用している都道府県を中心に東京、神奈川、大阪、福岡、北海道の5都道府県に予算をつけて、健康食品の製造施設の立ち入り調査、市販食品の収去（サンプリング）をします。収去したものは国立衛生試験所に送ってそこで分析にかけるという作業をやりました。

一方、国民生活センターは市場に出回っている食品を買い集めて食品がどんな表示でどんな宣伝をやっているのか、消費者にどのように間違った情報を出しているのかをパンフレットなども集めて調べたわけです。1年計画でまとめたのですが、当初はその中から、問題のある食品がたくさん出てくるだろうと予想しておりました。ところが調べた結果は、健康食品の方が一般食品より、より衛生的だったのです。それで愕然としました。残留農薬、重金属類、その他汚染物質に有害微生物など何も検出されなかったのです。偶然に見つかったのがクロレラの分解産物フェオホルバイトで光過敏症の原因物質でした。それから有害性が未知なゲルマニウムとセレンを含有する健康食品ぐらいでした。

クロレラの問題は光過敏症の発症事件が起きたため、対処しなければならなかったのですが、フェオホルバイトの生成防止基準を作成して解決となりました。それからゲルマニウムとセレンは当時の科学的レベルでは、それを問題にすることができなかったのが先送りとなりました。結局、一般的に市販さ

れている健康食品の安全・衛生上の問題はないというのが厚生省の実態調査結果だったのです。

一方、国民生活センターサイドの調査では、健康食品に関する広告・宣伝・表示が酷すぎるという結果が出ました。あたかも疾病や症状に効くような宣伝広告、さらに明らかにガンに効くとするようなものもありました。これは“消費者を欺瞞し不利益を与えているわけで、緊急に対策を立てなければならない”という経済企画庁にとっての実態調査の成果が出たわけです。そして、この問題に対して、公正取引委員会の不当表示問題と厚生省所管の薬事法違反の強化という対策が講じられたのです。

ただし、食品衛生部局としては、これで終わらせるわけにはいかないので、今度は厚生省独自の健康食品の調査をする予算を取り、2年間さらに詳細な調査を行いました。国立衛生試験場と綿密な打ち合わせをして、基準ができそうなもの、あるいは販売禁止にするようなものを狙い撃ちして調べたのです。でも結局、何も出なかったのです。微生物学的問題、重金属、化学物質…、本当にいい食品だったことには驚きました。これは何も問題ないということになります。悪いのは消費者を欺瞞させて、さらに誤認させて買わせていること、しかも値段が高いことであり、これが問題となれば、厚生省がやる仕事ではありません。ところが、経済企画庁や国民生活センターには権限がありませんから有効な対策ができないのです。だから厚生省が何とかできないかと、その時私が考えたのが、“役所はできないけれど、民間活力を利用する方法でやろう”ということでした。その考えが財団設立構想だったのです。

健康食品の財団を作り、表示も、有効成分も基準に合うものについては《丸適マーク》をつけて、それを国民生活センターが県の消費生活センターレベルとタイアップして、このマークが付いたものはよいと普及してくれる財団を作りましょうと、日本健康食品協会という財団法人を作りました。その設立に対して業界紙の号外が出たほど、この業界にとっては大変なことだったのです。号外が出たのは、健康食品を厚生省がある意味で認知したと大手食品企業も参加するということにありました。

健康食品の業界団体としては、今まで小さな健康食品メーカーと販売店の集まりである全日本健康自然食品協会(全健協)、医薬品メーカーや薬の卸、

小売業の集まりの薬業健康食品研究会(薬健研)などの団体が活動していましたが、その活動レベルでは公益性を確保することまでは難しいという判断がありました。そこで大手食品企業の参加が必須だったのです。しかし、当時は健康食品の団体に大手企業が積極的に参加するはずがないと考えられていました。そこで、ある提案をして参加を要請することにしたのです。

先程お話しした健康食品の総合実態調査の結果から、安全・衛生上の問題はなく、虚偽・誇大な広告宣伝が問題となっていました。依然としてその需要が高いのは、単に健康に良い食品というだけでなく、何か未知のものが存在するのではないかという期待感みたいなものがあつたのです。そのような風潮を打破しなければと色々調べている時に、当時の文部省が、国立大学を中心にして「食品機能の系統的解析」という研究を学際体制で実施中という情報が入ってきました。詳しく調査してみると、なんと食品には生命維持機能、味覚応答機能以外に3番目の機能として生体調節機能があるという研究が進められており、当時としては、極めて斬新な情報でした。食品機能の生体調節の範囲には、疾病の予防や改善も含まれます。健康食品の本丸は、食品には生体を調節する食品機能があるということだったのです。さらに、厚生省には大きな問題が存在していました。それは、三大成人病(現在の生活習慣病)の増加と、それに伴う医療費の増大でした。厚生省には、財源上の負担が重くのしかかって、これに歯止めをかけなければいけないという大きな課題がありました。食品機能を用いて疾病の予防、改善を行うことは、時に叶った政策となるはずでした。

このように、成人病の抑制と医療費の低減に食品機能を活用するため、とりあえず健康食品の財団を設立するので、大手食品企業にも協力してほしいと提案したわけです。そうした提案を受けて、大手食品企業32社は、【健康と食品懇話会】を発足させて財団設立に参画しました。懇話会の発足には、農水省との関係、業界内部の問題等が噴出しましたが、これを解決しての参加でした。

この食品機能の研究成果を実社会に普及するためには、大手食品企業の製造力、研究力、販売力が必要なので、大手食品業界をまとめて健康食品の財団に参加してもらおうと考えたのです。こうして

1985年4月1日に財団法人日本健康食品協会が設立されました。本当は機能性食品を早急に制度化したいと当時の食品衛生課にいた私は思っていたのですが、厚生省の権限にないことはできませんから、作戦を考えることにしました。

まず健康食品の製造基準、表示基準そして微生物、農薬、化学物質と有用成分の規格から成る自主基準を作成することにしました。そして、この財団の財源確保のため、会員を擁する社团的財団という珍しい変則的な協会にして、会費等で運営できるようにしました。その結果、会員数は1,200社ほどになっていました。自主基準を作成し、基準に適合する食品には《丸適マーク》を表示して消費者の選択に資することにしたわけです。審査料やマーク代も協会財源に充当することにしました。しかし《丸適マーク》を社会に認知させる必要がありますが、民間の財団活動を厚生省が積極的にPRすることは難しいので、マスメディアを利用することとし、このために国会を活用しました。どういうことかといいますと、健康食品を批判する公明党からの国会質問があったのです。そこで直接質問者の国会議員にレクチャー(質問取りのための説明)に行き、健康食品は問題が山積して玉石混交だから消費者の利便に供するための安全規格、製造基準、表示広告基準等を作成する財団を設立したことや、基準に適合する健康食品に《丸適マーク》を与えることを検討しているのを、国民の健康のために《丸適マーク》を推進する必要があると持ちかけました。

参議院の委員会でも国会質問があり、政府答弁の後に財団理事長であった福井先生(元国立栄養研究所長)が参考人として招致され、「健康食品には多くの問題があるが、安全で優良なものには《丸適マーク》のようなものを表示して国民に選択させるべき」との質問に対し福井理事長に「財団として消費者のために健康食品の規格と基準を作成しましたが、国民に正しく理解していただくため、先生ご指摘の《丸適マーク》を早急にスタートさせたい」と答弁してもらい事実上国会での認知を得ました。これがまたマスコミの話題となりました。

島崎 それでは、機能性食品についてはどのような作戦があったのですか？

中嶋 このような活動が、当時のマスメディアの話題になり知名度を高めました。そこで最初の機能性

食品構想ビジョンに戻りますが、脚光を浴びている健康食品対策事業に少し手を加えて、食品の第3の機能である生体調節機能を徐々に浸透させることにしました。

マスメディアを活用したかったのですが、文部省が発表する前に話すのもルール違反ですし、厚生省は当時権限外でしたからね。そこで当時厚生省が困っていたのは、三大成人病といていた脳卒中、がん、心臓病がどんどん増えて、医療費は上がる、国の支出も増える、将来的には財政赤字が目に見えています。いろいろやっても、結局は薬価の切り下げとか医療費の節約といったネガティブな対策しかできなかったのです。

そこで、私がたまたま食べ物で病気を予防すると医療費節約になるという話をしていたら、厚生省の大臣官房に聞こえたのです。大臣官房は、官房長を中心に総務課、会計課、国際課、厚生科学課などがあり、厚生省全体の政策の方向性を決めるところです。決まったものは関係各局がやり、各局から出たものはここが審査するわけです。その大臣官房から話を聞かせて欲しいということになり、私が説明することになりました。食品の機能の施策というのは厚生省の設置法や組織令などにも根拠が無いから厚生省として取り組めない、だから財団を作ってこの財団を使って当面進めることにして、その過程で方向性が見えたら、厚生省がこれに取り組めるような組織に変える必要があると説明しました。当時、新聞、テレビでも健康食品対策がどんどん報道されていたので、多くの方々が見ているわけですね。そのような背景もあり、大臣官房と接触ができて説明を求められるまでになったのです。

しかし、食品衛生課で提案した時には、食品機能について課の中で理解する人は実は誰もいなかったのです。食品衛生課の医者の方の課長や局長にしてみれば、「何だお前それこんにゃくみたいなものか？」で終わりでした。かなり、がっかりしました。食品衛生行政をやっているのは獣医系の方が多いのですが、獣医の技官は全然理解してくれないし、薬剤師の方もいましたが、何となく分からないでもないが薬効とは違うし、何だそれは？みたいな感じでした。唯一、栄養士が理解し賛同してくれましたが、私の課ではなく別の課にいた栄養士でした。彼も栄養学の関係から食品機能の研究者と少し関わっていたの

で、彼だけは理解してくれました。これをうまく使うと疾病予防、医療費削減につながるということを他には誰も理解できませんでした。

そのような状況でしたが、大臣官房は施策としては是非やってくれというのならば、お墨付きをもらったようなものです。それで機能性食品を制度化するには、特に大手食品業界が協力しなければ意味がないので、先に述べたような仕掛けを講じたのです。そこで、機能性食品をネタに大手食品企業に参加して協力してもらいました。1985年4月1日に財団を設立する計画が進行中でしたから、同年1月の仕事始めから3日目に、大手製菓会社の常務をお呼びしました。偶然、当時の食品保健課長がお知り合いということもあり話をしました。『それは食品業界としてこれから是非ともやりたい事業だ』と賛同を得られました。まずは、食品大手企業が中心となった財団を作るので、食品業界をまとめて欲しいと要請しました。期限は1週間と申し上げるとかなり驚かれた様子でしたが、1週間後には、部長と一緒にリストをもって来られました。それは、製粉、製菓、乳業、ビール、調味料、製油、水産、飲料、8業界32社からなるリストでした。さらに、この中から幹事会社を選定いたしました。製菓会社が選定したとなると差し障りがあるとはいけないので、厚生省から選定することにしました。諸般の状況を鑑みた上で、製粉、製菓、乳業、ビール、調味料、製油、水産、飲料の大手8社を幹事会社として決め、この8社が中心となって食品業界を早急に纏めて頂くように要請しました。2週間後には20数社に対する説明会を実施し、雰囲気盛り上げ、2月早々には大手食品企業32社からなる任意団体、【健康と食品懇話会】を発足させました。財団の設立準備会を1月末にも立ち上げるため、これに間に合うように急いでもらいました。このようにして、大手食品業界の組織ができて機能性食品構想が動きやすい環境を整えたのです。

しかし、【健康と健食懇話会】の設立には食品業界として大きな壁が立ちました。それは食品業界を所管する農林水産省でした。農林水産省は健康食品の全国団体ができることを恐れていました。農林水産省は食品別の健康食品団体をそれぞれ作っていかうとしていたからです。それで各メーカーに対して、所管する局からそれぞれ個別に圧力

をかけていたのです。それでも【健康と健食懇話会】に対する各企業の参加意思は固く、千載一遇のチャンスに乗り遅れまいと業界の壁を超えた説得を重ねた結果、農林水産省が降りたのです。

次の課題は予算化でした。つまり、予算化を進めるためには何らかのお墨付きが欲しいわけですね。予算が獲得できれば、国として事業を進めなければならなくなります。そこで機能性食品対策費という予算を提案しました。ここで大臣官房会計課から説明を求められ、成人病予防と医療費削減の目的を説明するとすんなり予算が通ったのです。この一連の経緯こそが、トクホの制度化を可能にした原点となりました。

それらの活動と相即して、財団法人の規格基準作成のために食品群別の作業部会を編成しました。それぞれの部会には複数の大学や研究機関の学識者を顧問に迎え、試験法、基準値設定等の検討を行ったわけです。この学識者グループが翌年の機能性食品対策費事業の委員会メンバー候補となるのです。財団の《丸適マーク》付与のための規格基準作成が一段落した後、当初の予定通り財団としても機能性食品制度化のサポートのための作業に着手することにしました。食品群別作業部会を機能性成分に焦点を当てた作業部会に再編し、厚生省の機能性食品制度化の後押しとして業界の機能性食品の具体的な考え方や要望事項等を取りまとめることにしました。

島崎 こうした一連の活動がずっと続いてきたというのは、中嶋先生のような意欲に燃えた同志が主体になって動いてきたから、企業がそれに賛同してきたという構図ですね。別の言い方をすれば、当時の厚生省の衛生課には、ビジョンも含めて活動の主導性があったということですか？

中嶋 理解者がいたわけです。反対があったら私はできませんでしたから。

島崎 活動の原動力となったのは衛生課全体というよりも、組織を超えた同志の集まりみたいなものだったわけでしょうか？

中嶋 その通りです。私が言っていることが正論で他に反論できる人がいなかったのです。

島崎 中嶋先生が動けたということは、官房周辺が賛同してそこから同志が来たとか、経済企画庁から賛同者が来るとか、そのような背景があったから動けたということですか？

中嶋 そうですね。根回しがうまくいって誰も反対できないようでした。まず官房の賛同を得て、官房から局の総務課長に、「食品を使った医療費削減対策があるようだから、そのような話があったら協力して欲しい」という通達が出されました。

島崎 それで、次はどうになりましたか。

中嶋 ここからが大事なところなのです。とりあえず健康食品問題は財団を発足させ、《丸適マーク》制度を作ったことにより経済企画庁サイド、消費者団体、健康食品業界等も十分納得したわけです。感謝されて終わりました。それで、次の目標である機能性食品では、大手食品企業はこれを何とか成功させたいといういろいろ協力してきたわけですから、具体的なビジョンを示さないといけないわけです。ところがその前に、農水省と厚生省間では財団設立の所管争い、厚生省内部では機能性をめぐって食品衛生局と薬務局との間で熾烈な権限闘争がありました。農水省と厚生省の衛生局と、薬務局の三つ巴です。

まずは薬務局が、薬事法に基づく健康食品の規制通知である46通知の大幅見直しを行うので、機能性食品に関連した協議を要請してきました。生薬や動植物の規制リストを作ってこれらは医薬品だといって薬の範囲に取り込もうとしていたわけです。そこで、これが適用されると機能性成分等が薬事法の適用を受ける可能性が出てくるので、ちょっと待てと、食品衛生局が反論しました。

例えば、ある植物を生薬と称して規制しようとしていたので、この生薬というのは根、葉、茎、皮、実いずれか明確にして欲しいという具合でした。これまで食品部局が医薬品の範囲に口を出すなどあり得なかったことでしたから、薬務局は驚きました。折り合いがつかない中、最終的には、食品保健課、食品化学課、乳肉衛生課の食品3課と栄養課の意見を取りまとめて薬務局に提案しました。結局、医薬品成分が存在する部位を明確にし、薬効が明確でない動植物は除外することを確認した上で、この通知の適用外となる食品の適否判断は薬務局ではなく食品部局で行うという文言を認めてもらうようにして歯止めをかけたのです。

島崎 やはり何かをやろうとすれば、様々なセクションから重要な立場の方々が賛同者として集まらないといけないということですね。どうしてこれだけの人が集まったかという、官房といった影響力

のある部署が起点となったため、関係部署が動いたという大きな流れが出来たからということですか？

中嶋 この場合は、格好良く言えば大きなビジョンの成就に向けて起こっている短絡的な各部局の権限争いに巻き込まれないで、自分の課が上手く活動できるように正しい選択をして欲しいという話し合いに基づいて食品関係課をまとめる方向で尽力した、ということです。

島崎 でも正当論だけでは動かないでしょう。こうやるべきであるというべき論だけでは、これほどの人たちは動いてこないでしょう。

中嶋 そうではなく、しっかりとしたビジョンをもっていないと、これまで行ってきた各課の権限や所管が削られると警告したのです。日本健康食品協会という今までにない財団を作るのに、そこに関与できなくなるわけですから。

島崎 そのような活動を誰が支援し、どのような流れに向かったのかを考えてみると、人的なネットワークを形成してきた人たちによる協力的な考え方がずっと変わらなかったおかげで、これほどの人たちが動いたのではないのでしょうか。例えば、非常に極端な言い方をすると、中嶋先生がいかに立派なビジョンを作ってもなかなかこれほどの人たちが動くとは思えないのですが、それでも動くのですか。

中嶋 動いたんですよ。

島崎 それでも、くどいようですが、官房だとかそういう組織が水面下というか一貫した長い流れの中で動いたのではないのですか。そうでなければ、中嶋先生がいかに立派なことを言ったとしても、それを実現させるのは難しいのではないのでしょうか。これが実現したのは官房の流れがあったからこそ食品企業も大挙して乗ってきたという構図が浮かんできます。このような系譜学的な流れから見ないといけないと思うのですが、これは間違っていますか。

中嶋 基本的には、まず厚生省が財団を作る、こんなに世の中が混乱しているのであれば協力しなければいけないことはあります。それに加えて、彼らはそれぞれ自分の課を背負っている背景があるので権限などが減ると困るという面もあります。大臣官房は先を見越したうえで、仮にうまくいけばよい施策になるのであれば協力しようということです。

島崎 私のような一市民のこれまでの経験からすると、中嶋先生に厚生省の食品衛生課の担当という肩

書があったから動いたのではないのでしょうか。

中嶋 それは私の肩書であって、厚生技官は厚生省という大きな看板を背負って、我が省のやるべき責務を表に出して説得するわけです。

島崎 そうでしょう。厚生省がそのような一つの大きなビジョンの中で行おうとしているからこそ、これほどの人たちが賛同したのでしょうか。

中嶋 そういうことです。それで、この財団の理事に名前が挙がっている人たちもそれぞれ厚生省OBとしての背景があるわけです。厚生省が食品業界をこんなに集めたのは初めてです。大小合わせて企業数が1200社を超えていますから、この財団に関与するのとしらないのでは影響力つまり行政の権限が大きく異なってきます。

私にとって大仕掛けの仕事は2回目ですが、1回目はペットボトルを許可する仕事でした。その時は、飲料業界、プラスチック業界、缶業界、ビン業界、紙器業界の全部をまとめて基準化しました。その時の手法を使ったので、意外と簡単に健康食品問題を解決することができたわけです。しかし、【健康と食品懇話会(健康懇話会)】を発足する際には、農水省が本気で反対し、原局から各社社長に参加するな、参加する場合は農水省と厚生省の共管団体にしろと大喧嘩になりました。しかし、財団設立の前日に農水省の審議官が業界を集めて、参加するか否かは各社の判断に委ねることにするという農水省の意向を表明しました。

島崎 農水省は何をやりたいかったのですか。

中嶋 当時、農水省では、小麦胚芽油協会や魚油協会など食品別の健康食品団体を作ろうとしていたのです。日本健康食品協会ができたなら、もうそれらを作れないじゃないですか。作ったとしても影響力が薄まるので猛反対してきたわけです。健康食品というのは厚生省の所管かと大喧嘩でした。大手食品メーカーが厚生省になびいたから、農水省にしてみれば、自分たちが面倒を見ている会社がなぜ厚生省のことを聞くのかと危機感を持ったわけです。一方、厚生省は、健康食品問題はいま社会的な問題となっているから参加しなければいけないし、それは公衆衛生の観点でもあるのに、なぜ農水省が文句を言うのかと主張しました。

私は、このような経緯は機能性食品を論ずる基盤ができたという意味で極めて有意義であったと思いま

す。これを機に、機能性食品を公表するためにどうするかというビジョン、構想が芽生えてきたのです。規範となるものを示さなかったら制度化もできないわけです。当時、業界や研究者等に示したビジョンがこれです(書類提示)。これが機能性食品の構想です。

この中で機能性成分の研究は一生懸命やっているけれども、食品の機能性を評価する手法が当時まだなかったことを示唆しています。結局、医薬品の効能評価法つまり臨床試験による方法を準用せざるを得ないわけです。これでは、食品としての特性は生かせません。食品の機能性、即ち食の効能を独自に評価する手法を開発しなければいけなくなりました。そこで、厚生省の厚生科学研究費を活用して評価系を研究開発することにしました。この評価系開発には、トランスサイエンス的発想を用いることが望ましいということで京都大学医学部長を務められた菅原努先生の助言により進めることにしました。このような哲学的発想が、食の効能を科学的に評価する思考方法になっていくわけです。それらの活動と相即して得られた評価結果をヘルスクレームとしてどのように法制度化するかという問題に取り組みしました。

当時は栄養改善法という法制度があり、この法制度の中に特別用途食品制度という厚生大臣の許可制度がありました。私達はこの現法制度に着目し、機能性食品を特別用途食品として位置づけようと考えたのです。これらの活動の根底には、科学的に立証できるものは機能を持つ食品として許可を与えないと世の中は納得しないという根強い考えがありました。ハードルが高いけれども、臨床試験で明確な効果を確認できるものは、法制度として明確に特別用途食品の中に位置付けようと試みました。ただ先ほどお話したように、食の効能には評価系がないという問題がありました。ないものですから、当初は医薬品の評価法を準用するしか方法がありませんでした。新たな評価系を開発するという最優先の課題は、スタートする前からありました。

次に問題となったのは、機能性食品を特別用途食品に位置付けるならば、どのような体制で行うかということでした。当時、特別用途食品の事前審査をしていた団体があり、日本栄養食品協会という社団法人でした。そこで健康食品協会と栄養食品協会を

合併する方向に向けて活動し、財団法人日本健康栄養食品協会が誕生しました。この新しく改称した財団に機能性食品の自主基準を設定し、健康食品の《丸適マーク》の2番手になりますが、認定マークをつける自主認証制度を設けました。現在の機能性表示食品のような位置付けですね。この自主認証制度では効能効果は表示できませんが、食の機能性を広く普及することに役立ちました。特別用途食品の機能性食品予備軍を育成しようとしたわけです。

もう一つ、この予備軍には加工食品だけでなく、通常の食卓に乗せる食品全般を考えていました。目的は生活習慣病の予防ですから、野菜、果物、穀物から水産物なども含めなければなりません。さらにもう一つ、当時機能性食品構想はおそらく国際的にも初めての取り組みであるという点を大事にしなければならなかったと考えました。そこで、国際食品規格計画のコーデックス委員会が国際的に受け入れられる食品の国際規格作りを推進していました。偶然にも私は、厚生省のコーデックスの窓口でしたから、当時の国際情勢については全部私のところに入ってきていました。私も国際食品規格計画に何度も行って、どういう議論になっているか分かっていたのです。そこで、日本発の機能性食品を日本がホスト国になって機能性食品の国際規格作りを進めようと考えていました。私があと1年担当を続けられていたらこれをやり遂げていましたね。今この機能性食品というのが国際規格上の名称になっていると思います。本当は日本がホスト国に手を挙げる予定でした。当時、機能性食品は世界初の発想で、国際規格にした日本の機能性食品を全世界に輸出しまくって疾病予防に貢献しようというビジョンでした。

島崎 それから、なぜ『機能性食品連絡会』になったのですか。食品成分別の11作業部会がありました。

中嶋 すでに部会があり、それを再編したのです。これは健康食品の作業部会が機能していましたから、その仕組みを機能性食品向けに再編したわけです。

島崎 『機能性食品連絡会』という名前を付けたのは、どのような意味があったのですか？

中嶋 『機能性食品連絡会』は、1989年に健食懇を中心として、薬業健康食品研究会(薬健研)、全健協、そして新しく創設された未来技術研究会を加えて日本健康食品協会の外部機関として設けられまし

た。健食懇のメンバー以外に大手企業で機能性食品に興味を持つ企業が続々と手を挙げてきたのです。各団体の入会のための資格基準などから、どの団体にも所属できないので何とかして欲しいという要望が強くありました。そうした要望に答えるために未来技術研究会という勉強会を作って機能性食品のあり方について検討することにしたのです。機能性食品の検討成果を公表したのを機に、健食懇と未来研と薬健研の一部を集めて機能性食品のあり方の検討を行う組織として機能性食品連絡会を作ったというわけです。機能性食品連絡会という名称は彼らが考え、それでよいという話で決まったのです。

島崎 中嶋先生方と業界が相談して作ったのですね。

中嶋 そうです。『機能性食品連絡会』では、いわゆる機能性食品の期待される生理学的な機能に関与する成分別に11作業部会が編成されました。この連絡会のメンバーは90社から最終的に250社になりました。

島崎 『機能性食品連絡会』はトクホの制度化を可能にした産・学・官からなるコンソーシアムであったという意味で極めて有意義でありました(参考図1, 2参照)。

しかし、台頭しつつあったトクホ制度に対抗する医学会・薬学会を中心とする組織団体や厚生省の医薬部門との摩擦などから厚生省の新開発食品保健対策室が衰退し、『機能性食品連絡会』も財団法人日本健康・栄養食品協会に吸収され、コンソーシアムは形骸化し、本連絡会は瓦解いたしました。こうした状況の中で機能表示食品制度が制度化されました。それと相即して「知の集積と活用」プロジェクトが企画され運営されております。

こうした一連の国家規模での活動を系譜学的に省察して言えることは、将来構想(ビジョン)、即ち長期展望を視野に入れた短・中長期戦略に基づく実践が脆弱であるということです。直裁に言えば、我が国には哲学がないということです。諸外国の挙動や日本の経済優先の戦略に付和雷同することなく、食に期待される生理学的効能効果を正しく、有効に活用することを目指して国家レベルで取り組むことは、超高齢社会にある日本にとって喫緊の課題であります。現状だけをみて、トクホ制度に替わる制度を幾つ作っても無駄であり、トクホ制度自体と制度化以前と以降の経緯を系譜学的に洞察した上で、課題

— コンソーシアム体制 —

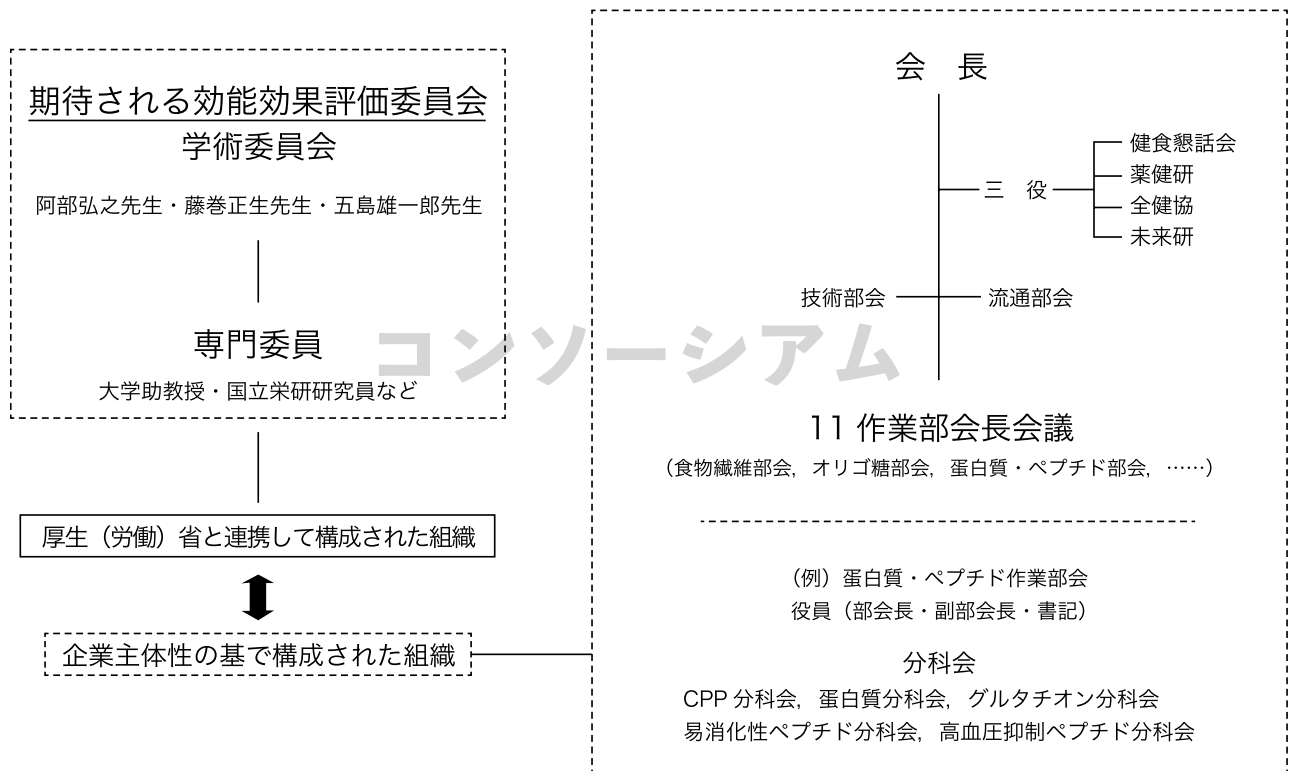


図1 機能性食品連絡会組織体制 —コンソーシアム体制—

起動因

1. 官の第3セクターの活用に基づく積極的な取組み姿勢
2. 食品の開発を早期に可能にした既存制度の活用
3. 国の支援を得た食の科学の主潮流の形成

有意義性 = 目標を共有した協調体制

- (1) 新開発食品対策室の室長、専門官と連絡会の会長、技術部会長、作業部会との強力な連携体制
- (2) 既存制度の活用を目指して、室長、専門官に対する連絡会の会長、三役を中心とした支援活動
- (3) 作業部会会長会議の一体となった起動力
- (4) 専門官と会員企業の忌憚のない情報交換
- (5) 文部(科学)省の支援による機能性食品重点領域研究活動の活性化

課題 = 企画力と協調体制内容の脆弱

- (1) 企業の中堅クラスの研究者が連絡会メンバーの主体で経営と生活者(市場)不在の片肺的活動
- (2) 短期実績主義偏重の長期展望不在の活動
- (3) トクホ認可の基準となる評価内容の貧困
- (4) 第3セクターとして企業と行政一体となった協調体制が崩れ、行政指導型の運営にシフト
- (5) 厚生(労働)省の行政力学構図から食行政は医・薬主導型へ移行

最重要課題

広角的視点に立った短・中・長期企画の立案と実践を可能とする影響力ある協調体制の確立

図2 機能性食品連絡会の起動因と活動の有意義性と課題

を明確にして将来構想を立案してから、現状を見据えて実施可能なテーマから着実に進めることが必須なのです。大地に足がしっかり着いた地平の広がり「科学を科学する = メタ・サイエンス」を視野に入れなければいけません。今、現在「知の集積と活用

の場」と言った国家プロジェクトこそ、そうした姿勢が望まれていると思っております。

中嶋 「知の集積と活用」の場」というのを私はきちんと理解していないのですが、「知の集積と活用」の場」という事業は大事なものだろうと思うのです。新

しい試みだと思います。しかし、看板だけでビジョンがないのですよね。だから詳細なビジョンは実は農水省が作るのではなくて、参加者が作るようになっているのです。現局は自ら政策を作るのですが、全体を見なくてはいけない農林水産技術会議ですから、自分のところがこうだというのは、よその局や庁の所管に関わるから言えません。

島崎 基本的なことは分かりました。私がこれまでの30年以上に亘る実体験を通して感じていることは、トクホを制度化してきた経緯は、無から有を作ってきたようなもので素晴らしいと思っています。これを蔑ろにして、トクホがどのようにして生まれたのかを知らないまま、すぐに儲かるというかたちで消費者庁ができ、機能性表示食品制度を作っているのです。安倍内閣は、このような制度化が有する意味を深く認識していないと思うのです。安倍首相を裸の王様にしてはいけないと農水省の関係者に言ってきております。過去を省察した中でトクホがどのようにして生まれ、どれだけ多くの人達が苦勞してきたか、そしてどうなってきたか、どれだけ多くの人間がどれだけの期間を通してやってきたのかを今の若い人たちはほとんど知りませんから。私はこの誌上シンポジウムは1回では意味がないと思っています。そこで、食領域を超えた学際的な「健康の科学」としての「生命科学」のあり方という大テーマの下で、トクホの社会的意義として第1回誌上シンポジウムとして行うことにしました。このような活動の中での課題は何かを浮き彫りにしていきたいと思っています。つまりビジョンがあると言いながらビジョンがなかった結果、企業は実質的に短絡的になり長期的な戦略が不在になっていったのです。その中で今まで抑えられていた厚生省の薬務局、医者などが反抗しました。そうして、いつの間にか機能性食品連絡会というのは、自主的活動を行う任意団体では問題であり、法的に認知された団体にしなければいけないと言われて、財団法人日本健康・栄養食品協会に取りこまれてしまい、コンソーシアムとしての機能が形骸化していったのです。日本では、このような思わしくない流れが現在も続いています。では今後どうしていけばよいか、建設的な意味で私達はどのように活動していけばよいと思いますか？

中嶋 島崎さんがやろうとしている「健康の科学」はいかにあるべきかというテーマは、難しい話です

よね。

島崎 とにかく現況を改革して行かなければならなのです。そのためには、どこかに切り口を見つけなければなりません。我が国の超高齢社会の現状を鑑みたとき、健康長寿社会対策をもっと積極的にやらなければいけないと考えております。健康長寿社会実現のためには、「健康の科学」と制度化とを対にした対応策でなければいけません。それを可能にするためには、『機能性食品連絡会』の学術委員会・専門委員会に相当する、『食』の生理学的効能効果を実証・評価する科学のあり方を論ずるためのコンソーシアム形式の評価委員会を作らなければいけないのです。農水省も考えているようですが、農水省を超えた関係省庁の協議会的な組織かタスクチームを作らなければならないということです。そうした体制を一気に創ろうとしても難しいので、例えば「知の集積と活用」で課題をあげ、それには関係省庁の協力が必要不可欠であるという2ステップ、3ステップでいくべきと考えますが・・・。

中嶋 おそらく関係省庁の連絡会は、まずできないですね。なぜかと言うと、いま関係するとすれば、農水省、消費者庁、経産省の3つです。厚労省は関係ありません。安全、衛生面では関係がありますが、食に関わる健康の科学となると厚労省は外れます。関係省庁協議会が無理ならば、私達のレベルでお互いに啓発しながら話し合いを持つことが良いのではないかと思います。島崎さんは、これをやりたいわけでしょう。これは非常に重要なことで、私もやるべきだと思いますし、私もこのような活動をやりたいといういろいろ組織を作ったりしましたが、ここの次が見えないんです。

島崎 私も『機能性食品連絡会』の技術部会長をやっていて驚きました。ある日、厚生省から本連絡会の会長に、「評価委員会としての学術委員会を作りたいので、早急に委員を決めて欲しい。メンバーは『機能性食品連絡会』に任せる。」という旨の電話がきました。技術部会長の考え方が問われました。それで厚生省の意向も勘案した上で、『機能性食品連絡会』の中で率先して活動していた本連絡会会員企業から派遣されていた会員や技術部会のメンバーとも相談して学術委員会のリスト(案)を決めました。

私達が決めた主意は次の通りです。学術委員会のメンバーは3名。厚生省からは、これまでの流れか

ら、まずは東邦大学名誉教授 病院長の阿部達夫先生。次に、第一世代の腸管で代表される生体外代謝から第二世代の生体内代謝に移行していたトクホの目玉は血圧と考えていましたから、食の生理学的作用と血圧に前向きで関心のある、東海大学教授 名誉医院長の五島雄一郎先生を推挙しました。最後に、医者ばかりではなく農学部の方の大御所もいなければバランスがとれないので、東京大学 御茶ノ水女子大学名誉教授 藤巻正夫先生の3人に決めました。この案を厚生省に持って行ったところ、全く問題なくすんなり決まりました。東海大学で五島先生に一部始終をお話したところ大変興味を持たれ、是非やりましょうと仰いました。藤巻先生は、厚生省や他の学術委員の先生方が賛同されるのであれば協力させていただけるというご返事でした。これがまさしくレギュラトリーサイエンス、トランスサイエンスの精神です。研究の成果を「健康の科学」として社会に貢献することを根底にする市民精神です。平成初期、このような市民精神を暗黙知として認識していた多くのオピニオンリーダーがトクホの制度化を可能にしたのです。

学術委員会に続いて設置された専門委員会の先生方も、社会的使命感に立つ評価科学はどうあるべきかをメタサイエンスという視点から論じてきました。さらに、『機能性食品連絡会』の会員企業も真剣に取り組みました。私が作業部会長をしていた〔蛋白質・ペプチド・アミノ酸部会〕では、蛋白質の有効成分をどう考えるかということが問題となりました。企業と専門委員の先生方がいろいろ話し合った結果、分離大豆蛋白質の画分を有効成分として認可してもらうことにしました。このような具体例が起点となり、有効成分に対する考え方が次第に固まってきた流れが、乳酸菌の株を有効成分とする方向にまで進展していきました。さらに血圧のバイオマーカーとそのヘルスクレームのあり方に関しても、五島雄一郎先生と専門委員のメンバーと技術部会の企業が話し合っただけで決まっていきました。特に、認可内容や時期に関しては、薬務局や製薬メーカーおよびトクホ制度化の実状などを配慮すべく新開発食品保健対策室の意向を重視して厚生省が動きやすい方向で対応しました。

中嶋 そのような知恵がそういうものをやると出てくるわけです。役所的発想だけでは無理なのです。

島崎 そうです。レギュラトリーサイエンスの第一人者である内山充先生は、定義だけは急いであるなと何度も仰られた。確かに有効成分を定義したら、その定義からはみ出す例が必ず出てきます。だから、定義のようなものはあつてないようなものではないかと、内山先生が仰ったことはまさしくその通りであると肌で感じたわけです。有効成分などは、その場その場に合わせて作っていけばよいというものになります。例えば、血圧では数値をどう設定するかと聞かれたところで、そこまで分かるわけがないのですから、レギュラトリーサイエンスを標榜してきたトクホでは血圧高めの方にお勧めしますということに通っていたわけです。今は、そのレベルでは通らないのですか？

中嶋 今は通らないですね。それは仕方がないです。それぞれ成熟していくわけです。その成熟がよい方向にするのか、狭まる方向にしていくなかというの、実は行政の裁量なのです。

島崎 それでは、今後このようなことに対する裏付けをどうしたらよいかということになります。トクホはまだまだ修正しなければならない過度期的なものなのです。コンサルタントをやっている私が最も憤りを感じているのは、系譜学なのです。コンサルタントが最初の契約を結ぶ時というのは、その時の研究・開発が不十分なために結ばれているのですが、活動が軌道に乗ってきた3年から5年が経つとコンサルタントを依頼した担当者が変わります。そうすると、今まで何をやってきたのか、または何をやらなかったんだということになり、当時の事情を説明してもそれらを全然理解しようとして現況だけをみてよくないと言われ、コンサルティング活動は台無しになるのです。これが日本の状況で、現在の機能性食品や法制度について同じことがいえる、私は本当に危惧しています。本来、しっかりさせないといけない点であるデータを出す点が実にラフなのです。例えば、極めて基本的なことですが、海外の食生活を慣習化している人たちのデータがなぜ日本人のものとして利用できるのでしょうか。どんなデータでもよいということはないはずで、遺伝子が発現するためにも環境によって発現してくるのですから。このように、多くの面ではき違えているように思えます。現状だけを輪切りにして過去は全部抜けているのです。

このような点では、西洋の哲学はやはり優れていると思います。過去のことを踏まえ、生物学的思考だけでない人間栄養学なのです。ノーベル賞を受賞したコンラート・ローレンツもこれについて書いています。今までの医学のやり方は間違っており、生物学的思考に立ったメカニズムだけではいけないということです。人間には実存ということがあって、そのすべての行いには精神的苦勞が伴っており、人間の心を全く無視したやり方というものは間違っているのです。このことは人間に限らず牛・豚・鶏で代表される家畜にも云えることなのです。でも、心だけでは動かないものですから、体と心の2つを両立させる必要があります。それは、遺伝子の力で動いているはずであり、一気に解決できるものではなく、人間・動物に系統発生的に刷り込まれているということです。トランスサイエンスもそれに基づいています。このような考え方が基になっているからこそレギュラトリーサイエンスに意味があるのです。

原子力の領野にしても、まずは審議委員会を作っています。それと同じようなものをいま私達は作りたいのです。誰が責任を持つのか。一つの委員会の中で行うようにして、責任の所在をはっきりさせたいのです。それが21世紀のリスクマネジメントです。食の世界において、トクホの制度化過程では、そのような仕組みは驚くほど簡単に作られていました。学術委員会は3人でしたが、専門委員の人たちはたくさんいたわけです。

当時、私のところに週刊誌の記者が来たことがあり、これから血圧を下げる食品の時代が来ると話したものが記事になったところ、医薬品がたくさんあるし食品で血圧を抑制するなどできるわけがないと

多くの人から言われました。そこで私は、食品は、医薬品と違って自然の形で日常の食生活に根付いた長い歴史性を有している。その食品が高めの血圧を抑制するという生理学的作用に再現性があることが科学的に実証されれば、それを活用できるしかりとした制度を作るべきである、と主張しました。

中嶋 そうした考え方が、トクホ制度化の基盤となっています。正しい主張です。

島崎 予定の時間も過ぎましたので、今回はこのあたりで終えたいと思います。健康長寿社会の進展を可能とする生命科学の役割は、ますます大きくなっております。しかし、その役割を果たすためには解決すべき多くの問題と課題があります。そうした問題や課題に対処するためには多領域で活躍されておられる人たちの考え方をお聞きして、可能な限り共役可能な方法を見つけ出して行くことが望まれます。そうした要望に答えるためには、第1に必要なことは、関係領域のいわゆるオピニオンリーダーの実体験に裏付けされた知識レベルを上げ、対話がかみ合う『場＝フィールド』を創ることです。即ち、関係者のリテラシー(literacy)が重要となります。こうした視点に立ってテーマとパネリストを選定して誌上シンポジウムを企画・実施して行きたいと思っております。そうした意味で今回のシンポジウムは、十分な時間はありませんでしたが、我が国のいわゆる機能性食品の法制度化に至る経緯の一端を系譜学的に知ることが出来て極めて有意義でありました。これを機にして更に深耕したシンポジウムを企画し、今後の我々の活動をどのように考えるべきか指針を得ることにしたいと思います。

中嶋先生には、今後とも行政官としての御経験に基づく御指導を頂きますよう宜しく御願い申し上げます。

漢方の効能

Efficacy of traditional medicine “KAMPO”

グレープフルーツ種子抽出液の殺菌効果と臨床応用

Bactericidal Effect and Clinical Application of Grapefruit Seed Extract

佐々木 悠 (SASAKI Haruka)¹, 渡辺 秀司 (WATANABE Shuji)^{1, 2}, 片岡 加奈子 (KATAOKA Kanako)³,
両角 旦 (MOROZUMI Akira)⁴, 鈴木 光雄 (SUZUKI Mitsuo)^{1, 5}, 遠山 歳三 (TOYAMA Toshizo)^{1, 6},
坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi)⁷, 浜田 信城 (HAMADA Nobushiro)^{1*}

¹ 神奈川歯科大学 口腔科学講座 微生物感染学分野 (神奈川県横須賀市稲岡町 82)

² とつかグリーン歯科医院 (神奈川県横浜市戸塚区汲沢 1-10-46 踊場メディカルセンター 4F)

³ 新城パーク歯科クリニック (川崎市中原区上新城 2-7-1)

⁴ もろずみ歯科 (神奈川県川崎市宮前区宮前平 1-3-1 白水ビル 1F)

⁵ デンタル デザイン クリニック (東京都港区北青山 3-7-10 D2 Place 2F)

⁶ リーフデンタルクリニック (神奈川県横浜市金沢区泥亀 2-11-2 高波ビル 2F)

⁷ 明海大学歯科医学総合研究所 (埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

Key Words: グレープフルーツ種子抽出液, 洗口液, 抗菌効果, 歯周病

Abstract

Dental plaque is a major etiologic factor of two major oral infections such as dental caries and periodontal disease. Tooth brushing is effective to prevent these diseases. However, dental plaque cannot be completely removed by brushing. An interdental brush, dental floss, and mouthwash containing a chemical substance with bactericidal effect are used as auxiliary cleaning supplies. Large numbers and various types of bacteria exist in oral cavity. Therefore, chemical removal of oral bacteria is useful to inhibit bacterial growth. However, side effects must be considered. There is a need for naturally occurring substances that can be used for the prevention and treatment of oral diseases. In this report, we examined the bactericidal effects of grapefruit seed extract against oral microorganisms.

はじめに

天然由来のグレープフルーツ種子抽出液は、グレープフルーツの種子から抽出・製造され、殺菌効果を有することから、健康食品や化粧品にも使用されている¹⁾。また、湿疹、にきび、ヘルペス、アレルギーなどの生体に対する様々な症状の治療にも有効であると報告されている²⁾。これまでの連載にも記載されているが、歯周炎はデンタルプラークによる慢性的な細菌感染症で、治療・改善には適切なブラッシングが重要となる。しかし完全にデンタルプラークを除去することは困難であることから、口腔内細菌の増殖抑制を目的として化学物質を配合した洗口液が数多く市販されている。特に歯周病予防を目的とした洗口液が多く、歯周病原性細菌に有効な物質の配合製品が注目されている^{3, 4)}。現在、歯周病領域で使用している薬物は、アズレンスルホン酸ナトリウム、臭化ドミフェン、硫酸フラジオマイン、ポビドンヨード、塩化セチルピリジウム、塩化ベンゼトニウムなどが主たるものである。また近年では、茶の主要成分であるカテキンなどの天然有機化合物や、強酸水、アルカリ水などの無機化合物も合軸、洗口に用いられている。天然由来成分であるグレープフルーツ種子抽出液が抗菌効果を有することが報告されていることから、今回グレープフルーツ種子抽出液の抗菌効果について、口腔常在菌を含む 10 菌種を用いて増殖抑制効果の認められる最大希釈倍

連絡先: 浜田 信城 (HAMADA Nobushiro)* 神奈川歯科大学 口腔科学講座 微生物感染学分野 Email: hamada@kdu.ac.jp

〒 238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町 82 電話 & FAX: 046-822-8867

数および唾液細菌に対する抗菌効果の経時的変化を既存の洗口液と比較検討した結果を示す。

抗菌効果

供試細菌は、口腔常在菌である *Streptococcus mutans* ingbritt 株, *Actinomyces viscosus* T 14 V 株, *Lactobacillus casei* ATCC 393 株, *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 株, *Prevotella nigrescens* ATCC 25261 株, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC 29523 株, *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586 株, *Candida albicans* ATCC 10231 株を用いた。また、一般細菌である *Staphylococcus aureus* ATCC12600 株, *Escherichia coli* HB 101 株を使用した。供試洗口液として、GSE[®] (Grapefruit Seed Extract, NutriBiotic. USA), GUM[®] (サンスター), Isodine[®] (明治製菓) および HALIZON[®] (富士薬品工業) を用いた。使用した洗口液の主要成分を表 1 に示す。

表 1 供試洗口剤とその抗菌成分

洗口剤	抗菌成分
GSE [®]	Vegetable glycerin, Citricidal
GUM [®]	Cethylpyridinium chloride, DL- α -Tocopherol acetate, Sodium fluoride
Isodine [®]	Povidone iodine
HALIZON [®]	Amphotericin B

まず、洗口液の抗菌効果は、GSE[®] をはじめ全ての洗口液において 10 種類の細菌に対する最小発育阻止濃度について検討した。供試菌株に対する各洗口液の有効最大希釈倍数を表 2 に示す。10 菌種に対する各洗口液の有効最大希釈倍数は、各細菌に対する発育阻止濃度に相違が認められるものの、 $2^2 \sim 2^{15}$ 倍までの希釈濃度で抗菌効果を示した。しかし、Isodine[®] は、他の洗口液に比べ抗菌効果が弱く、多くの細菌に対して使用指示濃度以下の希釈濃度では抗菌効果が得られなかった。また、アンホテリシン B を主成分とする HALIZON[®] も真菌である *C. albicans* 以外では、抗菌効果が認められなかった (表 2, 3)。希釈法およびディスク法において細菌の発育阻止効果が顕著に認められたのは、GSE[®] と GUM[®] であった。ただし、今回の実験では、GSE[®] を 600 倍希釈した希釈液を原液として使用した。また、ディスク法でも同様の結果が認められ、600 倍希釈液で既に GUM[®] 原液と同程度の発育阻止円が形成されていることから GSE[®] の抗菌効果は、既存の洗口液よりも強い抗菌効果を有していることになる。一方、Isodine[®] は、希釈法およびディスク法どちらも発育阻止効果が最も低く、多くの細菌に対して規定使用濃度以下の希釈濃度では抗菌効果が認められなかった (表 2, 3)。

次に、洗口液の含嗽による唾液細菌数の変化においては、各洗口液による含嗽の唾液細菌に対する効果を被験者から採取した唾液中の細菌数を算定することにより検討した。その結果、最も細菌数が減少したのは GSE[®] で、洗口後 5 分で洗口前と比較して菌数が 1% になった。次いで GUM[®] が 5% まで減少した。GSE[®] の抗

表 2 各種洗口液の有効最大希釈倍数

細菌	有効最大希釈倍数			
	GSE [®] (x600)	GUM [®]	Isodine [®] (x30)	HALIZON [®]
<i>S. mutans</i>	64	1024	2	2
<i>A. viscosus</i>	64	128	2	2
<i>L. casei</i>	128	256	2	2
<i>P. gingivalis</i>	32	64	2	2
<i>P. nigrescens</i>	32	64	2	2
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	64	16	2	2
<i>F. nucleatum</i>	8	128	2	2
<i>C. albicans</i>	8	256	2	>32768
<i>S. aureus</i>	64	1024	2	2
<i>E. coli</i>	2	4	2	2

表3 ディスク法による各種洗口液の抗菌効果

細菌	阻止円の直径 (mm)			
	GSE® (x600)	GUM®	Isodine® (x30)	HALIZON®
<i>S. mutans</i>	15	15	5	5
<i>A. viscosus</i>	17	15	5	5
<i>L. casei</i>	15	13	5	5
<i>P. gingivalis</i>	19	12	7	5
<i>P. nigrescens</i>	19	15	6	5
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	6	8	5	5
<i>F. nucleatum</i>	13	13	5	5
<i>C. albicans</i>	9	10	8	14
<i>S. aureus</i>	14	6	5	5
<i>E. coli</i>	6	9	5	5

菌効果は、90分後で抗菌効果に減弱が認められたものの、唾液細菌数は洗口前の38%まで回復し、180分後には78%まで回復した。GUM®では、90分後で洗口前の71%、180分後では82%まで回復した。以上の結果から、GSE®は、他の洗口液と比較して有意に高い抗菌効果を示した。洗口後5分間で1%程度に減少し、180分間経過後もその効果が、持続していることが明らかになった。しかし、90分以降では徐々に唾液中の菌数は増加し、約180分後にはどの洗口液においても唾液中の菌数は洗口前の菌数とほぼ同程度にまで回復した。この実験から、GSE®が最も殺菌効果があり、口腔内細菌の増殖を長時間に渡って抑制することが判明した。

グレープフルーツ種子抽出液の臨床応用

患者: 68歳 女性 基礎疾患等はなく、内服薬の処方を受けていない。

主訴: 2018.2 初診 5年ほど前からノンクラスプ義歯（口蓋は金属床）を使用していた。同年8月の来院時に、義歯が不適合のために新しい義歯製作を希望された。

症状: 義歯の接する口蓋粘膜に発赤が認められ、歯垢細菌やカンジダによる炎症と考えられ、抗真菌薬であるファンギゾンシロップで含嗽するように指導した。使用方法として、ファンギゾンシロップを1mLを1日4～5回 1回につき約20mLで含嗽後吐き出すように指導した。1週間後、口蓋粘膜の炎症が軽減された。同年10月に新義歯を装着後、2019年2月来院時、口蓋粘膜の発赤状態に改善が認められないため、0.2%濃度のグレープフルーツ種子抽出液をスプレー容器に入れて患者様に渡し、就寝前に義歯を外し、義歯側内面に噴霧後、ガーゼで蒸発を防止して義歯ケースに保管するように指導した。1か月後、口蓋の発赤が改善傾向を示した。

ファンギゾンシロップは、アムホテリシンBが成分であり、*C. albicans*を代表とする真菌を殺菌する抗真菌薬である。抗真菌薬は、真菌細胞のエルゴステロールと動物細胞のコレステロールの細胞膜の構成成分の違いを選択毒性の根拠とし、真菌の細胞膜のエルゴステロールと結合し、膜に小孔を作ることにより殺菌的に作用する。義歯は、表面が粗造だとカンジダが付着しやすくなる。このような義歯基底面のカンジダの存在自体が義歯性口内炎の原因となる。義歯へのカンジダ付着予防は、効果的な化学的・物理的洗浄と抗真菌性素材の義歯の開発が望まれる。

表4 0.2% グレープフルーツ種子抽出液による殺菌効果

細菌	生菌数		
	0分	5分	15分
<i>P. gingivalis</i>	4.3×10^6	0	0
<i>S. mutans</i>	1.5×10^6	0	0
<i>C. albicans</i>	5.9×10^6	1.6×10^4	2.6×10^3

本症例で、グレープフルーツ種子抽出液をスプレーで義歯に噴霧することにより、義歯に付着した微生物の殺菌が有効に作用した結果と考えられた。真菌だけでなく、多くの細菌種に殺菌効果の認められるグレープフルーツ種子抽出液の臨床例のひとつである。尚、本症例で使用したグレープフルーツ種子抽出液（株式会社 アデプト）は、日本食品分析センターで *P. gingivalis*, *S. mutans* と *C. albicans* に対

する殺菌効果について検証したものを使用した（表 4）。この表からも明らかであるが、歯周病原菌である *P. gingivalis* だけでなく、う蝕原性菌である *S. mutans* やカンジダ症の原因菌である *C. albicans* に対しても効果のあることが明らかである。

考察

今回供試した全ての洗口液に殺菌効果が認められたが、特にグレープフルーツ種子抽出液の抗菌効果は他の洗口液に比べ明らかに高いことが明らかとなった。また、口腔内病原細菌の増殖抑制に効果があるだけでなく、外来性の病原細菌に対しても抗菌効果を示すことから、抜歯や歯周外科治療など細菌感染の機会が多いと考えられる創傷部位に対する消毒薬としての効果も期待できることが示唆された。微生物に対して殺菌的に働く洗口液を機械的プラークコントロールの補助的な役割で用いることは、歯周疾患やう蝕の治療効果や予防効果を高めるのみならず、歯科治療時あるいは治療後の感染予防の目的にも有用であり、歯科医療にさらに活用されていくものと考えられる。

歯周疾患の原因菌の解明に伴い、多くの抗菌薬が洗口液として使用され、副作用の問題も考慮する必要がある。これらの化学物質に代わる物質として天然由来のグレープフルーツ種子抽出液に着目し、その抗菌性について検討したところ、優れた抗菌性を有していることが明らかになった。グレープフルーツ種子抽出液は、グレープフルーツの種子と果肉から抽出されており、抗酸化と抗菌性を有している。主成分は、ポリフェノール、アミノ酸、脂肪酸、糖類、フェノール複合体、トコフェノール、アスコルビン酸などが含まれている。水に可溶性であるが、欠点として非常に苦い味がすることが挙げられる。今後、副作用のない化学物質に変わる天然由来で抗菌活性を有するグレープフルーツ種子抽出液の臨床応用に際しては、グレープフルーツ種子抽出液の生体への影響を検討することが必要であると考えられる。さらに、グレープフルーツ抽出液中の微生物に対する有効成分を明らかにするとともに、抗菌作用のメカニズムを詳細に明らかにすることが必要であると考えられる。

以上より、天然由来のグレープフルーツ抽出液は、洗口液等への利用およびブラッシングとの併用により口腔環境を健全な状態に保つ目的に応用できるものと考えられる。

参考文献

1. 杉本直樹, 多田敦子, 黒柳正典, 米田祐子, 尹永淑, 他: グレープフルーツ種子抽出物および配合製品中の合成殺菌剤の調査. 食品衛生学雑誌. **49** (1): 56-62, 2007.
2. Gary T, Lan D, Rosalind Y. W, Robert L, Noreen M: Identification of benzethonium chloride in commercial grapefruit seed extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **49**: 3316-3320, 2001.
3. Haps S, Slot DE, Berchier CE, Van der Weijden GA: The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene*. **6** (4): 290-303, 2008.
4. Fantin B, Leggett J, Ebert S, Craig WA: Correlation between *in vitro* and *in vivo* activity of antimicrobial agents against gram-negative bacilli in a murine infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **35** (7): 1413-22, 1991.

伝える心・伝えられたもの

—流山みりん—

宮尾 茂雄

(東京家政大学)

2019年の夏、東京では猛暑日が12日もあり、9月になっても暑さが続いた。その間、大量の雨を伴う大型台風に見舞われ、自然災害が猛威をふるった。10月末になって、出がけにふと空を見上げると、秋空にうろこ雲が広がっていた。玄関わきの壺に目がいった。夏に作ったシロウリの塩漬け「捨小舟」である¹⁾。江戸後期に活躍した漬物問屋、小田原屋主人のレシピでは「冬から春にかけて味醂に浸す。珍客をもてなすのによい。」とある。まもなく味醂漬にする時節だ。そこで、みりんの郷を訪ねることにした。

みりんの来た道

みりんの記述は豊臣秀次に仕えた駒井重勝（こまいしげかつ、永禄11（1568）年～寛永12（1635）年）が書き残した「駒井日記」（文禄2（1593）年一月の条）に初めて登場する²⁾。「三位法印様蜜淋耐御酒御進上成られるへきの由、御錠の為申上」とある³⁾。三位法印様とは三好吉房のことで、秀次の実父にあたる。豊臣秀吉に蜜淋耐（みりん）と酒を贈るように、実父に伝えたという内容で、みりんは当時高級な贈答品だった⁴⁾。

酒や味噌、醤油などの醸造食品の中で、みりんは比較的歴史が新しく、その起源には日本誕生説と中国伝來說がある⁵⁾。日本誕生説では、室町時代に飲まれていた甘い練酒や甘酒に腐敗防止と糖化促進のために、酒に代わりアルコール度数の高い焼酎を用いるようになったことが始まりとされる⁵⁾。一方、中国伝來說では、明で飲用されていた蜜酒、蜜醃（みいりん）などの甘い酒を起源とし、沖縄を経由して戦国末期に大阪に伝わったとされる²⁾。江戸時代初期には備後（広島県）、尾州（愛知県）、山城（京都府）などでも造られるようになった²⁾。

和漢三才図会（江戸中期、正徳2（1712）年頃に出版された百科全書）には「みりん（原文では、美淋耐（みりんちゅう））は、近頃多く造られる。味は大へんに甘くて下戸（げこ）の人や婦女も喜んで飲む」とある（図1）⁶⁾。室町時代には上流階級の贅沢な飲み物であったものが、江戸中期には、広く飲用されるようになった。また焼酎のみりん割は「本直し（ほんなおし）」、「直し」、あるいは「柳蔭（やなぎかげ）」と呼ばれ^{7,8)}、現在も流通している。

一方、調味料としてのみりんの歴史は、江戸時代後期に始まる。江戸庶民の暮らしを伝える「守貞謾稿」には「京坂ではあまり用いないが、江戸では醤油に味醂を加えて煮炊きする」、「江戸の鰻蒲焼売りは鰻を焼くときに醤油に美醃酒を和す」とある⁸⁾（図2）。醤油との相性が良く、蕎麦や鰻蒲焼のたれ、



図1 美淋耐（倭漢三才図会巻105、造醸類より）、国立国会図書館デジタルコレクション（インターネット公開）

天つゆなど江戸の食文化を支える調味料となった。江戸で評判の高級料理店、八百善主人が著した料理本「江戸流行料理通初編」（文政5（1822）年）には「蛸やはらか煮」，「ぎせい豆腐」などに味淋（酒）が使われている⁹⁾。明治時代には一般家庭にも普及し，現在は調味料として，また漬物，練り物，たれ，つゆなどの加工食品の製造にも幅広く利用されている²⁾。

みりんの造り方

みりんはもち米，米麴，焼酎を原料とする。もち米が使われる理由はもち米デンプンにある。デンプンにはブドウ糖のつながり方により2つのタイプがある。直鎖状につながったアミロースと，ところどころ枝分かれしながらつながるアミロペクチンで，アミロペクチンの方が糖に分解されやすい。うるち米デンプンは，アミロース約20～30%，アミロペクチン約70～80%の比率，もち米デンプンはほぼアミロペクチン100%であり，分解されて生成される糖が多いので甘くなる。

みりん造りは，清酒と違い，酵母によるアルコール発酵を伴わない。仕込水として水の代わりに高濃度のアルコールを添加することで変敗を防止し，米麴に含まれるアミラーゼなどの糖化酵素により，もち米デンプン由来のグルコース，コウジビオース，マルトース，高分子オリゴ糖などの糖ができ，上品な甘味が生成される²⁾。さらに米麴のプロテアーゼなどによりアミノ酸ができ，うま味が生まれる。焼酎よりもアルコール純度を高めた醸造用アルコールや糖類が使用される場合もあるが，伝統的な本格本みりんはもち米と米麴と米焼酎だけを原料とする。そのために米麴の良し悪しがみりんの品質を左右する。みりん造りは昔から「一麴，二仕込み，三熟成」といわれていた^{2,4)}。しかし現在，伝統的製法による本格本みりんは，みりん製造量のうちの1割程度に過ぎない。

仕込み後，糖化熟成（もろみ）の工程を経て，できたもろみを圧搾し，みりん原液とみりん粕にわけると。みりん原液は貯蔵熟成後，製品化される。古来のみりん製法の概略を表1にまとめた。

表1 江戸初期～明治期のみりんの製法 —仕込み量ともろみ期間—

資料	年代	もち米	うるち米 (米麴)	焼酎	もろみ期間 (糖化熟成)
大阪天満粉川屋 ^{※1}	1663年頃	9斗	4斗5升	1石	30日
和漢三才図会	1713年頃	3升	2升	1斗	21日
味醂醸造法 ^{※2} (30石桶仕込量)	1878年	14石	4石2斗	10石	2か月

1石=150kg

※1 参考資料2

※2 流山の味淋製造者，秋元三左衛門と堀切紋次郎の連名で大蔵省に提出した「味醂醸造法（明治11(1878)年）」，参考資料4

「和漢三才図会」によると，もち米3升を蒸して冷やし，米麴2升，焼酎1斗と混ぜあわせ，7日ごとに1回これをかき混ぜ，21日すると出来上がる。搾って粕を取り去って用いる⁶⁾。明治11年の「味醂醸造法」では，仕込みの後，7日ごとに櫓（かい）でかき回し，2か月程で甘味がでてくる。船（ふね）（図3）で絞ったみりん原液を別の桶に入れ，14日経つと濁りが沈殿し，白みりんができる^{4,10,11,14)}。仕込みの量は28石2斗，できたみりんは14石3斗8升であった⁴⁾。流山市立博物館が所蔵するみりんの仕込み桶（写真1）は，高さ



図2 鰻蒲焼売り（守貞謄稿 巻之六生業下より），国立国会図書館デジタルコレクション（インターネット公開）

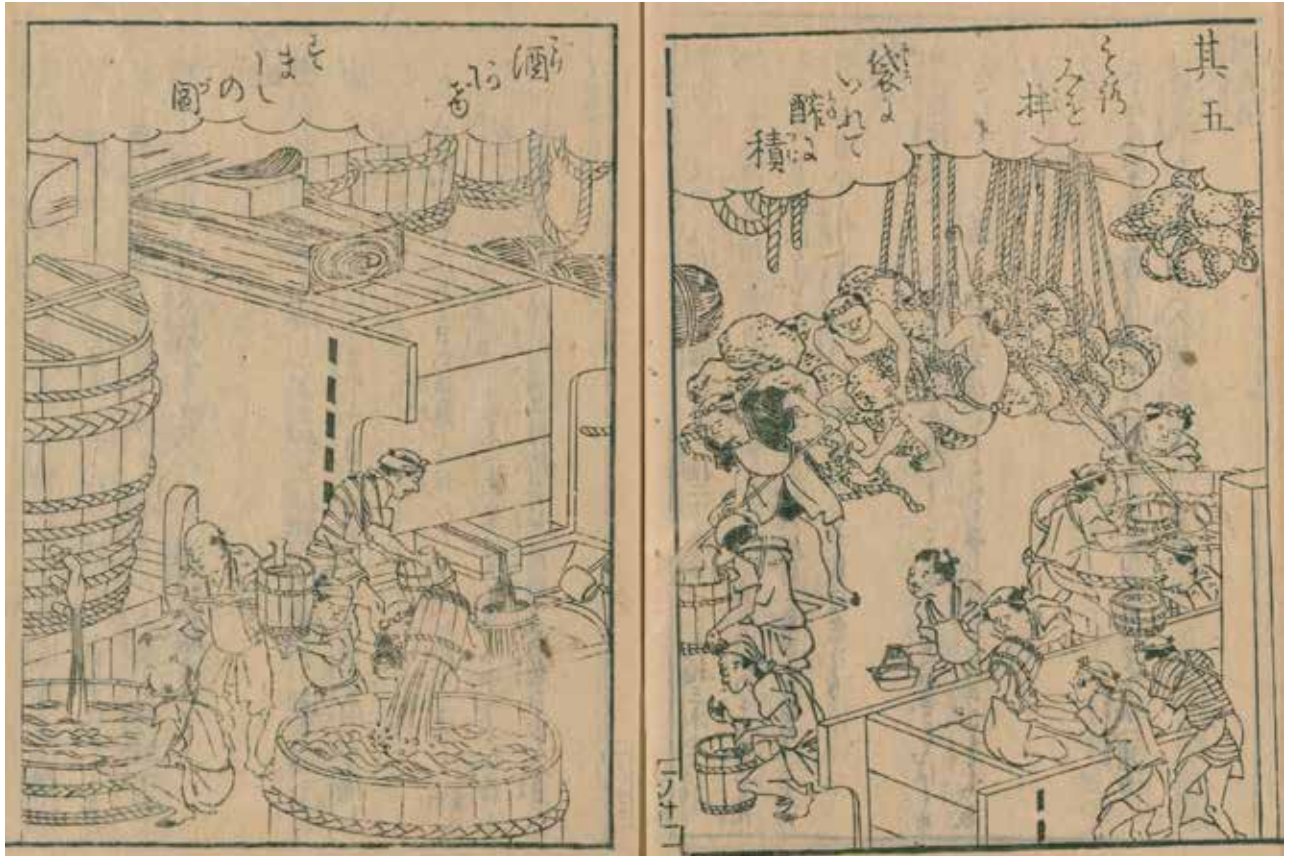


図3 日本酒醪を搾る図, 左側と右下の箱型の道具が搾り機(舂), 上から圧力を加えて醪を搾る。(日本山海名産図会, 伊丹酒造業より), 国立国会図書館デジタルコレクション (インターネット公開)



写真1 木製のみりん仕込大桶
(流山市立博物館常設展示)

1.96m, 直径(口径) 1.99m の大桶で, およそ 30 石の液体を満たすことができる¹⁰⁾。

江戸時代の仕込み量は, もち米に比べて焼酎の割合が多く, 大量の焼酎を必要とした。みりん造りに欠かせない焼酎は, 元の時代に中国で発展した蒸留酒の技術が, 明や琉球を経由して 16 世紀半ば頃に九州に伝わったとされている²⁾。

江戸時代, 造り酒屋では酒粕や変敗した酒(和漢三才図会では,「酸壞した酒」と記述)を利用して焼酎(粕取り焼酎)を製造していた^{6,12)}。流山市立博物館が所蔵する味淋製造法



写真2 焼酎下釜(上), 焼酎上釜(中), 月の輪(左下)(喫国博覧会味淋造伝説書上(秋元家文書 No.2167), 流山市立博物館所蔵)



図4 焼酎（倭漢三才図会巻105、造醸類より）、蒸留装置として上から焼酎上釜、甑、下釜、とひ、左側に焼酎入桶が描かれている。国立国会図書館デジタルコレクション（インターネット公開）



写真3 焼酎こしき（右上）、請わん（中央）、とひ（右下）、焼酎入桶（左）（同上）



写真4 仕込大桶（左）（同上）

「奥国博覧会味醂造伝説書上（明治6（1873）年、オーストリア・ウィーンで開催された万国博覧会出品のため準備した解説書、秋元家文書 No.2167）」によると、酒米を蒸すための蒸し器（甑）を改良した粕取り蒸留器^{10,13}を利用して焼酎を造っていた。大釜（焼酎下釜）（写真2、上）の上に、蒸気の漏れを防ぐ月の輪と呼ばれるパッキングを敷き（写真2、左下）、その上に酒粕と粳穀などを入れた焼酎甑（写真3、右）をセットする。甑の上に焼酎上釜を置く（写真2、中）。薪などで大釜の水を加熱して沸騰させ、焼酎甑の中の酒粕を蒸す。焼酎上釜のくぼみには水を入れ、上釜の底を冷やし、できた結露を請わん（写真3）に集め、樋をつかって焼酎入桶に溜めたものと推測される（写真3、左）。たぶん和漢三才図会の口絵にある装置と類似した装置であろう（図4）。この焼酎を使って大桶でみりんを仕込み（写真4、左）、出来上がったもろみを舂（搾り機）で絞り（写真5）、みりとみりん粕に分けた。

みりん粕はほろりと甘く「こぼれ梅」と呼ばれ、関西では女性やこどものおやつだった⁴。みりん粕は酒粕と混せて奈良漬など粕漬けに用いられ、一部は肥料としても販売されていた¹⁴。



写真5 船（槽（ふね）ともいう、搾り機）、船棹（酒造業ではね棒ともいう）と男柱（支柱）は船の圧搾の支点



写真6 江戸川沿いに残る今上落常夜灯、江戸川沿いには多くの河岸があった。

流山みりん～江戸時代～

2019年10月の消費税増税の際に、酒類を除く飲食料品の税率を8%にすえ置く軽減税率が導入された。しかし、みりんはアルコール分が13～15%あり、酒税法では「酒類」に分類される。都道府県別課税状況表（数量kL）によると、みりん生産量が最も多いのが千葉県、次いで兵庫県、愛知県である。また、みりんの酒造免許（酒類製造免許）をもつ製造場は愛知県15、兵庫県13、千葉県7か所などである¹⁵⁾。千葉県には松戸と流山に大規模なみりん工場があり、このうち流山みりんは江戸中期、18世紀後半に製造が始まったというから200年以上の歴史を有する^{4, 11, 14)}。

江戸川流域にある流山は江戸時代、天領で周辺では新田開発が活発に行われ、上質なもち米、うるち米の田んぼが広がっていた。享保年間（1700年代前半）には、すでに酒造りや酒粕を利用した焼酎造りが盛んで、水運を利用して江戸に出荷していた^{4, 11, 14)}（写真6）。江戸中期、文化文政年間（1804～1830年）になると、米の豊作が続いた。米価の下落を緩和するため、幕府は文化3（1806）年に酒造制限を撤廃する「勝手造り令」を公布した¹⁴⁾。これにより上方（江戸積み酒造業地域とされた摂泉十二郷（池田・伊丹・西宮・尼崎・北在・伝法・今津・兵庫・大坂三郷・上灘・下灘・堺））から良質の清酒が大量に江戸に入るようになった（下り酒）。その頃の江戸の人口100万人に対して毎年4斗樽100万樽が送られたという¹⁶⁾。酒の値段は暴落し、江戸近郊で生産される酒（地廻り酒）は品質的に下り酒に太刀打ちできず、流山の酒も売れなくなり、厳しい経営環境になった^{4, 11, 14)}。

流山でみりん造りが始まった時期には諸説あるが、有力説の一つが安永年間（1772～81年）であるとされている。酒造業を営む五代目秋元三左衛門（宝暦7（1757）年～文化10（1812）年）と二代目堀切紋次郎（天明7（1787）年～弘化2（1845）年）（写真7）は、当時江戸の料理屋などが使い始めた高級調味料みりんに着目し、江戸での需要が高まることを見越して、良質なみりん開発を始めた^{4, 11, 14)}（写真8）。

米、焼酎、清酒造りの技術と設備、江戸川流域の舟運などのインフラを活用し、みりんを江戸に送るようになった。それまでの濃厚で色がついたみりに技術的な改良を加え、濁らず、澄んだ色調の「流山みりん酒」が誕生し、文政7～8（1824～25）年頃には江戸で評判になった。しかし「みりん」に関する技術開発の詳細は、残念ながら分かっていない。その後、流山では醤油、味噌などの醸造業も大きく発展した^{4, 11, 14)}。



写真7 二代目堀切紋次郎夫妻肖像（流山本町まちなかミュージアム展示）



写真8 現存する流山で最古のみりんラベル「万上泉」弘化3年（1846）（流山本町まちなかミュージアム展示）

流山みりん～明治から平成へ～

流山みりんの第二の最盛期は明治20年代から大正時代にあった⁴⁾。江戸時代創業の「秋元本家」（写真9）の「天晴味淋」（写真10）、「堀切紋次郎」の「万上味淋」（写真11,12），寺田家（味淋酒麗泉），永瀬家（白味淋白雪）などの醸造場があった。「秋元本家」と「堀切家」については、今日もその足跡をたどることができる。

「秋元本家」（当時秋元合資会社）は昭和初期まで天晴味淋などを製造していた。しかし昭和6（1931）年に味淋醸造蔵などの工場設備と敷地を帝国清酒（株）に賃貸し、昭和9（1934）年にはみりんの酒類製造免許取



写真9 天晴味淋醸造所と秋元本家家屋敷（明治後期～大正頃？，流山市立博物館所蔵）



写真10 天晴味淋菰樽（流山市立博物館所蔵）



写真 11 万丈味淋工場（流山市立博物館所蔵）



写真 12 万上味淋菰樽と瓶詰（流山市立博物館所蔵）



写真 13 天晴味淋醸造所跡地，現在は家電量販店などの大型店舗と駐車場



写真 14 現在の（株）流山キッコーマン工場正門付近

表 2 天晴味淋と万上味淋の変遷，流山みりんの歴史（概略）

	天晴味淋	万上味淋
創業者	秋元三左衛門（秋元本家）	堀切紋次郎（相模屋）
出身地	埼玉県鶴ヶ曽根村（今の八潮市）	埼玉県番匠免村（今の三郷市）
最初は酒造業	安永 4 (1775) 年頃，四代目三左衛門酒造りを始める	明和 3 (1766) 年頃，初代紋次郎酒造りを始める
みりん醸造	文化年間 (1804 ～ 1818)，五代目，みりん造りを始める。白みりんを開発	文化年間 (1804 ～ 1818)，二代目紋次郎，みりん造りを始め，白みりん開発に成功。 文化 11 (1814) 年販売開始
個人経営から会社組織へ	大正 11 (1922) 年秋元合資会社創立 昭和 6 年帝国清酒(株)に工場，機械を貸し出す 帝国清酒(株)が無水アルコールの蒸留を始める 昭和 15 (1940) 年，帝国清酒(株)が秋元合資会社を買収 戦時下で合成清酒や燃料用アルコールの需要増大，製造量増加 昭和 23 (1948) 年東邦酒類(株)に社名変更 昭和 40 (1965) 年山楽オーシャン(株)に吸収合併 平成 2 (1990) 年メルシャン(株)に社名変更 平成 18 (2006) 年メルシャン日光工場（栃木県）竣工，みりんなどの製造開始 平成 19 (2007) 年 3 月 31 日メルシャン流山工場閉鎖	大正 6 (1917) 年万上味淋(株)創立，同年野田醤油(株)創立 大正 14 (1925) 年，野田醤油(株)，日本醤油(株)と合併，野田醤油(株)万上味淋部となる 昭和 39 (1964) 年キッコーマン醤油(株)に社名変更（現在はキッコーマン(株)） 平成 18 (2006) 年キッコーマン(株)のグループ会社，流山キッコーマン(株)となる

消しを申請した。昭和 15 (1940) 年には資産すべてを帝国清酒(株)に売り渡して酒造業から撤退し、「天晴味淋」の歴史は幕を閉じた。今でいう事業譲渡だ。「天晴味淋」工場跡にはいくつかの醸造場が造られた(表 2 参照)。しかし最後となるメルシャン流山工場は平成 19 (2007) 年 3 月に閉鎖された。建屋は解体され、更地となり、現在は家電大型量販店などや広い駐車場になっている(写真 13)。工場跡地からは、いかに大きな工場だったかを伺い知ることができる。

一方、「万上味淋」は野田市の醤油醸造所(野田醤油(株))と合併し、現在は「流山キッコーマン(株)」として万上みりんの生産が続いている(写真 14)。天晴味淋(秋元本家)と万上味淋(堀切家)の変遷、流山みりんの歴史は興味深く思われたので概略をまとめた(表 2)。なお、メルシャン日光工場はその後 MC フードスペシャリティーズ(株)に引き継がれ、平成 27 年にはみりんブランド「天晴」を復活したという(流山市 HP: ぐるっと流山 流山ゆかりのみりんブランド名「天晴」が復活! (更新日平成 27 年 1 月 16 日))。

流山を歩く

江戸時代創業の 2 大みりんブランド「天晴味淋」と「万上味淋」の足跡を訪ねる流山散歩は流鉄流山線の流山駅から始まる(写真 15)。(株)流鉄のルーツは、味淋や酒を東京方面へ輸送するために堀切紋次郎、秋元三左衛門などが発起人となり、流山と常磐線の馬橋駅を繋ぐ 5.7km の軽便鉄道が、大正 2 (1913) 年開通したことに始まる。万上味淋線と呼ばれた工場への引き込み線が出来たのは昭和 3 年、昭和 40 年代まで醸造用アルコールの原料となるサツマイモや石炭などの燃料、製品の輸送に活躍していた(写真 16)。線路の跡地は、現在、緩いカーブの舗装道路となり(写真 17)、道なりに歩くと 5 分足らずで工場に突き当たる。工



写真 15 流鉄流山駅



写真 16 万上味淋工場の貨物用プラットフォーム
(流山本町まちなかミュージアム展示)



写真 17 緩いカーブを描く引き込み線跡の舗装道路



写真 18 (株)流山キッコーマン工場外壁を利用した流山本町まちなかミュージアムの展示



写真 19 一茶双樹記念館入口



写真 20 商家の表構えを復元。商家の帳場、帳場格子の奥に帳場机、帳簿などが置かれている（一茶双樹記念館）

場の外壁を利用した野外展示「流山本町まちなかミュージアム」があり、流山みりんの歴史を知ることができる（写真 18）。

工場近くには安政年間に建てられた秋元本家の母屋の一部を移設、修復した「一茶双樹記念館」が公開されている（写真 19）。五代目三左衛門は双樹と号し、俳句をたしなみ小林一茶（1763～1827 年）とも親交があった。一茶が流山滞在中に詠んだ俳句が残っている。

「越後節蔵に聞へて秋の雨」（文化元（1804）年）

越後節とは越後杜氏の酒造り唄であり、当時の流山がまだ酒造業中心であったことがわかる^{4,14)}。記念館の一部に、味淋商家のたたずまいが復元されている（写真 20）。「天晴味淋」全盛期の写真なども展示され興味深い。広縁からはかつてのみりん工場跡地、平成 19 年までメルシャン流山工場があった広い一画が見える。

流山キッコーマン(株)にもどり、工場裏手の江戸川の河川敷に出た（写真 21）。江戸時代から明治中頃まで、みりん工場はそれぞれ江戸川沿いに河岸を設け、専用の運搬船（高瀬舟）を江戸との往復に使っていた。朝 6 時に出航すれば、夕方には問屋のある日本橋小網町に到着した^{4,11,14)}。帰りには空の樽や焼酎甕、石炭、塩、砂糖などを積んで戻ってきたそう。この辺りは東京湾まで 30km 余りの距離にあり、東京のシンボルタワー「スカイツリー」がくっきりと見える。流山が「造れば売れる大消費地江戸」に隣接していたことが実感された。かつての流山の表通り、本町通りには明治 35 年創業の和菓子店「清水屋」（国登録有形文化財）がある。万上みりんをつかった瓦せんべい「万上」は、柔らかな甘さで美味しい（写真 22）。お店の方の話では、流山小学校（創立明治 5 年、千葉県内で最初にできた小学校）の給食用のパンを製造していたこともあったそう



写真 21 (株) 流山キッコーマン工場（右手）と江戸川堤防上のサイクリングロード（江戸川上流を望む）



写真 22 清水屋の瓦せんべい「万上」



写真 23 土蔵造りのカフェ



写真 24 秘伝のたれをせんべい生地にもり炭火で焼く（高橋せんべい店）



写真 25 水神様（大杉神社）



写真 26 本町通りからは見上げるように高い江戸川の堤防

だ。さらに進むと、かつての繁華街「広小路」になる。この辺りには、新川屋呉服店（弘化3（1846）年創業）、笹谷商店（万延元年創業、寝具や和装小物）などの老舗が並んでいる。戦前の流山は半径 20km 程の商業圏を持ち、集客力のある商店街だった。米屋、下駄屋、呉服太物、材木、味淋や味噌醤油など醸造業、麴屋、荒物屋、菓子屋、豆腐屋などが軒を連ねていたという^{4,14)}。笹谷商店の裏側には土蔵を改造したカフェ＋ギャラリー「灯環とわ」がある（写真 23）。ちょうど昼時だったので、みりんや地元の野菜、発酵食材を使った昼食を美味しくいただいた。その日はオープン 7 年目にあたるといふ。流山を訪れる観光客に食事処を提供したいと考えて、古い土蔵の再生、改装に着手したときのご苦労話などをご主人から伺った。

広小路をそのまま進むと高橋せんべい店がある。お嫁に来てから 60 年という三代目のご店主のお話では、秘伝のたれの仕込みはキッコーマン醤油と万上味淋、赤いザラメ糖に限るそうだ。乾燥した生地にたれをつけ、炭火で焼いた煎餅はしっかりした噛み応えで、美味しかった（写真 24）。

駅へ戻る途中、本町通りにある大杉神社にお参りした。境内には水神様が祀られていた（写真 25）。流山の繁栄を支えた江戸川は水運業、田畑の用水、産業や生活用水に利用される反面、多くの水害をもたらす暴れ川でもあった。現在は高い堤防が築かれ、その上は東京湾まで続くサイクリングコースになっている。西日をうけて走る人影が見えた（写真 26）。

駅前の流山街道を右折して急勾配の坂の上に、昭和 53 年 6 月に開館した流山市立博物館がある。流山の歴史民俗を紹介する常設展の中でも、白みりんに関する展示コーナーは圧巻である。多くの市民や関係企業から寄贈、寄託された流山みりんに関する膨大な所蔵品の一部が展示されている。今回、「奥国博覧会味淋造伝説書上（秋元家文書 No.2167）」の原本の閲覧と撮影をさせていただいた（写真 2～4、前述）。薄い和

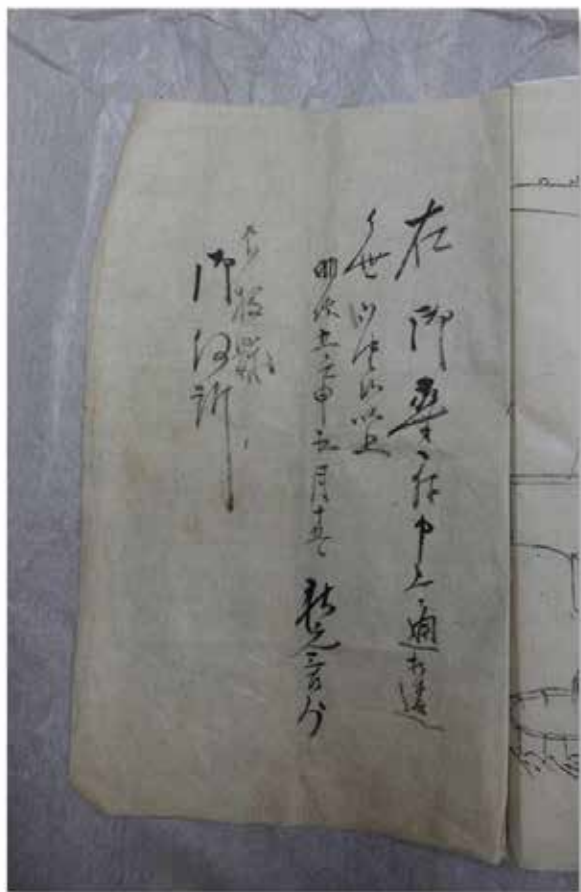


写真 27 「明治五壬申五月十五日秋元三左衛門」と書かれた奥付（奥国博覧会味醂造伝説書上（秋元家文書），流山市立博物館所蔵）



写真 28 市内民家の庭先に置かれた焼酎甕



写真 29 真言宗豊山派赤城山光明院

紙に墨で書かれた伝説書上は、最初に解説，その後に雛形（絵図，図版）が載っており，巻末には秋元三左衛門の署名があった。博物館の方のお話では，役所に提出したものの下書き，あるいは写しではないかという。雛形は簡潔な筆さばきで，当時のみりん造りに使われた道具類が図解されており，非常に貴重な史料と思われた。奥付には，「明治五年壬申五月十五日秋元三左衛門」と記されていた（写真 27）。署名は「一茶双樹記念館」にある「双樹亭」を建てた八代目三左衛門（天保 5（1837）～大正 12（1923）年）だろうか。歴史上の人物が突然身近に感じられた。

江戸時代の清酒から始まり，焼酎，みりん，味噌，醤油と発展した醸造業は流山の暮らしを支えてきた。庭先に無造作に置かれた焼酎甕（かめ）（写真 28），博物館に収蔵された醸造用具や文書などがみりんの足跡を今に伝えている。江戸川の舟運，米，造り酒屋などの条件の揃った土地は流山以外にもあるだろう。どのようにしてヒット商品「流山みりん」を開発し，江戸に販路を拡大できたのだろうか。五代目秋元三左衛門と二代目堀切紋次郎は，どのような人物だったのだろうか。五代目三左衛門をはじめ秋元本家の方の菩提寺は，かつての天晴味淋醸造場に隣接する光明院である（写真 29）。夕暮れちかく，墓所にお参りした。流山みりと人々の暮らしの移り変わりを見守っているように思えた。

謝辞

「奥国博覧会味醂造伝説書上」の閲覧，撮影に際しては，流山市立博物館次長北澤滋様，同学芸員上條静香様にお世話になりました。また，写真 9～12 をご提供していただき，流山みりんの歴史に関しても興味深いお話を伺い，貴重な資料を見せていただきました。心より御礼申し上げます。

訪れた場所

流山本町まちなかミュージアム：流山市流山 3-90（流山キッコーマン(株)），流鉄流山線流山駅から徒歩 5 分

一茶双樹記念館：流山市流山 6-670-1，流鉄流山線平和台駅から徒歩 10 分

流山市立博物館：流山市加 1-1225-6，流鉄流山線流山駅から徒歩 10 分

流山市内

参考資料

1. 小田原屋主人著，江原絢子訳：漬物塩嘉言，日本農書全集 52 農産加工 3，農山漁村文化協会（1998 年）
2. 森田日出男編著：みりんの知識，幸書房（2003 年）
3. 駒井重勝著，藤井恒春編校訂者：増補駒井日記，文献出版（1992 年）
4. 川根正教：流山みりん物語，崙書房出版（2014 年）
5. 石垣悟：酢と味淋―酒から調味料へ，日本の食文化 5，酒と調味料，保存食，吉川弘文館（2019 年）
6. 寺島良安編，島田勇雄他訳注：和漢三才図会 18，東洋文庫，平凡社（1991 年）
7. 新村出編：広辞苑第 6 版，岩波書店（2008 年）
8. 喜田川守貞著，宇佐美英機校訂：近世風俗志（守貞謾稿），岩波文庫（2007 年）
9. 平野雅章編：日本料理秘伝集成第六巻，同朋舎出版（1985 年）
10. 流山市教育委員会編集・発行：流山の醸造業Ⅰ【資料編】，（平成 16（2004）年）
11. 流山市教育委員会編集・発行：流山の醸造業Ⅱ【本文編】，（平成 17（2005）年）
12. 吉田元：酒，石垣悟編「日本の食文化 5 酒と調味料，保存食」，吉川弘文館（2019 年）
13. 米元俊一：世界の蒸留器と本格焼酎蒸留器の伝搬について，別府大学紀要第 58 号（2017 年）
14. 青木更吉：みりんの香る街 流山，崙書房出版（2009 年）
15. 国税庁統計：平成 29 年度の酒税課税関係等状況表
16. 神戸市文書館 HP：近世灘の江戸積み酒造業
17. 流山市 HP：昭和の産業史その 7「昭和 6 年から 33 年間，流山で活躍した産業人たちの物語」，更新日平成 29（2017）年 9 月 15 日

図 1, 4 倭漢三才図会巻 105，造釀類，美淋酎，焼酎，寺島良安 編，出版者秋田屋太右衛門ほか，文政 7(1824) 年，国立国会図書館デジタルコレクション（インターネット公開）

図 2 鰻蒲焼売り，守貞謾稿，巻之六生業下，著者喜田川季莊 編，写，国立国会図書館デジタルコレクション（インターネット公開）

図 3 伊丹酒造業其五「醪を搾る」日本山海名産図会，法橋關月画，出版者柳原喜兵衛，出版年月日 [1800 年代]，国立国会図書館デジタルコレクション（インターネット公開）

驚くべき新商品『気仙沼クリルオイル』

田形 脛作 (TAGATAYoshinari)*

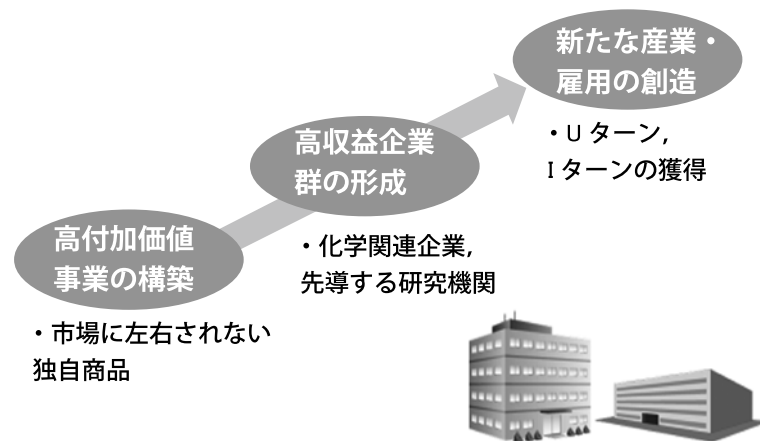
Key Words: 気仙沼, イサダ, クリルオイル, イサダオイル, ソフトカプセル, リン脂質結合型 DHA・EPA, ω-3 脂肪酸, アスタキサンチン, 8-HEPE, 機能性食品, 高付加価値

はじめに

2011 年の東北大震災を経験した気仙沼市は復旧活動を急いでいる。但し、その復旧は元に戻すだけの復旧ではなく、若者が帰ってきたくなくなるような、これまで気仙沼になかった高収益な事業を創出する復旧を目指す計画である。そのためには産・学・官が連携して推進する必要がある。具体的に言えば、気仙市、地元企業、大学・研究機関の連携である。目指す事業分野は・機能性食品、・化成品、・美容品などの高付加価値事業である。これら事業を創出し新たな産業・雇用を創造するのが目指す姿である。

目指す姿

■ 機能性食品、化成品、美容品などの高付加価値事業を創出し、新たな産業・雇用を創造する



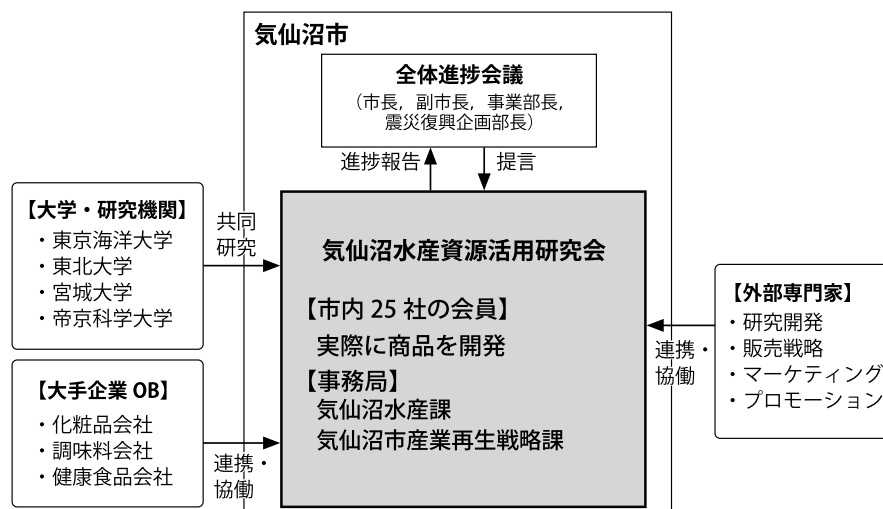
1. 高付加価値事業を推進する体制

推進体制は市内 25 社の会員が中心となり、市、大学 / 研究機関、大手企業 OB の連携で推進する。この体制の中で実際に商品開発を担うのは市内 25 社の会員企業である。その会員企業と一体となって活動するのが事務局である。具体的には気仙沼市水産課と気仙沼市産業再生戦略課である。

* 気仙沼水産資源活用研究会アドバイザー兼 TAGATA 食品企画・開発代表 email: 1947tagta@gmail.com

推進体制

- 市内 25 者の会員が中心となり、市、大学 / 研究機関、大手企業 OB の連携スキームで推進する



2. 水産資源活用研究会の位置づけ

気仙沼は水産資源が豊富である。豊富な水産資源から如何にして付加価値の高い機能性食品、化成品、美容品などの商品を開発するか、関係者が何度も集まり知恵を出し合いできたのが7件のWGである。各WGにはメンバー企業が所属し、その中からリーダー企業を決め具体的な商品を開発する作業を進めていった。

研究会における位置づけ

部会・WG		メンバー（★：リーダー）
研究・商品開発	殻バイオ WG	★オйкаワデニム, 横田屋本店, 山藤運輸
	イサダ WG	★カネダイ, 足利本店, 阿部長商店
	コスメ WG	★まるきた商店, 福寿水産, 石渡商店, 気仙沼波止場
	貝 WG	★横田屋本店, カネダイ, カネマ, 藤田商店
	海藻 WG	★八葉水産, 藤田商店, 横田屋本店
	未利用・化成品 WG	★石渡商店, ミナト水産
	発酵食品 WG	★横田屋本店, いちからコーポレーション
	プロモーション	★石渡商店, まるきた商店, 阿部長商店, 気仙沼波止場, 気仙沼さん
	マネジメント	—

本邦の『気仙沼クリルオイル』はイサダWGが開発した商品である。メンバー企業はカネダイ、足利商店、阿部長商店の3社であり、リーダー企業はカネダイである。

3. 商品の開発背景

高付加価値が期待できる機能性食品を気仙沼で水揚げされる水産物から考えると、まず、高齢化が進んでいる状況で、高齢者が気にしていることの一つに認知症が挙げられる。しかし、現在、認知症を治療する医薬品は未だ開発されていない。ところが、海外ではカナダやノルウエーの企業が認知症の予防食品として南極オキアミから抽出したクリルオイルをソフトカプセルにし販売している。アメリカでは多くの人が飲んでいるという記事もある。

こういった背景からイサダWGでは三陸沖に多く生息するイサダも南極オキアミと同じ仲間なのでクリル

オイルと同じ成分があるのではないかと期待し調査を開始した。その結果は以下に示した。

- ①イサダ（正式名称：ツノナシオキアミ）は、甲殻類に属する体長3～6ミリのエビに似た形の海洋プランクトンで赤い色をしている。日本では三陸沖に多く生息し、三陸地方では「イサダ」と読んでいる。
- ②イサダ漁業は2月～5月の春先が漁期で、漁業者はそれ以外の時期はメカジキなど他の漁業を行うことで、通年の収入を確保する工夫をしている。一時期、イサダの魚価が低迷し、イサダ漁を見合わせる漁業者も出て、通年収入を維持できないことで、他の漁も含め漁業を辞めてしまう漁業者がでた。地域の一次産業衰退につながる可能性があり、イサダの魚価向上は地域の課題になっている。
- ③三陸沿岸で豊富に水揚げされるイサダのオイルには南極オキアミと同じリン脂質結合型のDHA・EPAを含むことが明らかとなった。このことから2014年5月に気仙沼水産資源活用研究会にイサダWGを立ち上げ、イサダを活用したサプリメント開発にチャレンジすることにした。
- ④2014年からイサダオイルの成分調査・分析を行い南極オキアミに含まれるオイルよりも機能性が高いこと（5,6で詳述）が明らかになったので、2015年から3年をかけソフトカプセル化にチャレンジし成功した。半年間の促進試験と常温での保存試験を繰り返し実施した結果、商品化の目処が立ち、KESEMOMARINASUを販売会社として、2020年1月6日に発売開始に至った。

4. イサダオイルのソフトカプセル『気仙沼クリルオイル』の開発

イサダオイルはイサダからオイルを抽出後、精製、濃縮の工程を経てイサダオイルを得た。次に、イサダオイルをソフトカプセル化する工程になる。カプセル素材を各種検討した結果、動物性のソフトカプセルでは賞味期限2年以上の条件をクリアすることができなかった。唯一、植物性のカプセルを種々検討した結果成功することができた。その商品は以下の商品概要に示した。

国産クリルオイルをソフトカプセルにした商品の本格発売は国内で初めてである。

本商品の成分の主な特徴は、

- ①DHA, EPAはリン脂質結合型であること。一方、魚や植物由来のDHA, EPAはトリグリセリド結合型である。リン脂質結合型とトリグリセリド結合型の違いについては5. リン脂質結合型DHA, EPAの特徴で詳細に述べる。
- ②8-HEPEは南極クリルオイルより気仙沼クリルオイルに多く含まれている。6,8-HEPEの機能性についてで詳細に述べる。
- ③アスタキサンチンの含有量は4粒当たり（クリルオイル量は1g）0.96mgである。南極オキアミのクリルオイル含有量は通常1g中には約0.2mgの商品が多くみられる。本品は南極オキアミのクリルオイルの約5倍弱である。アスタキサンチンの働きは抗酸化作用として優れていることはよく知られている。

商品概要

- 三陸産イサダを原料とした国産原料クリルオイル
- 海と魚のプロが自信を持ってオススメする天然サプリメント



120粒 約30日分
 5,500円（税抜）
 5,940円（税込）
 開発元：気仙沼市水産資源活用研究会全体
 販売者：株式会社 KESEMO MARINUS
 製造所：三生医薬株式会社

栄養成分表示
 〈4粒（1.56g）あたり〉
 DHA 109.36mg
 EPA 173.44mg
 アスタキサンチン 0.96mg
 8-HEPE 1.80mg

5. リン脂質結合同型 DHA, EPA の健康機能について

『気仙沼クリルオイル』の最大の特徴は DHA (Docosahexaenoic Acid) や EPA (Eicosahexaenoic Acid) などの ω 脂肪酸がリン脂質と結合したリン脂質結合同型 DHA・EPA である。リン脂質結合同型 DHA・EPA は南極オキアミから抽出したクリルオイルにも含まれているが、アジやサバなどの魚から抽出した DHA・EPA、植物性のエゴマ油や亜麻仁油などから抽出した DHA・EPA はリン脂質結合同型ではなく、トリグリセリド型 DHA・EPA である。リン脂質結合同型 DHA・EPA の健康機能についてトリグリセリド型 DHA・EPA と比較した効果について述べる。

5-1. 脳機能改善効果について

クリルオイルのリン脂質の主体はフォスファチジルコリン (Phosphatidyl - choline) であり、脳神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体である。また、DHA は脳組織中に存在し、神経細胞の正常な活動に重要な役割を果たしている。アルツハイマー病で死亡した患者の脳組織の DHA 含有量はその他の原因で死亡したヒトの脳組織の DHA 含有量に比べ低かったという報告もある。これらはリン脂質、DHA が単独での働きである。クリルオイルのリン脂質結合同型 DHA・EPA は両方が同一分子として一度に摂取できる。今までにない、高い脳機能改善効果が期待できる素材である。

「脳機能改善の日本人の試験について」

健康な 60 歳から 72 歳までの男性 45 名をプラセボ群 (中鎖脂肪酸トリグリセリド)、イワシオイル群、クリルオイル群の 3 群に 15 名ずつ無作為に割付けた。各試験品の 1 日あたりの摂取量は 2g とした。また、イワシオイル 2g 中には、DHA が 251mg, EPA が 491mg であり、クリルオイル 2g 中には、DHA が 92mg, EPA が 193mg であった。(ちなみに、気仙沼クリルオイル 1g 中の DHA は 109mg, EPA は 173mg であり南極クリルオイルの約 2 倍の含有量である) 摂取期間は 12 週間とし、二重盲検平行群間試験で実施した。脳機能の評価は脳機能の賦活化との関係が報告されている脳の酸素化ヘモグロビン濃度 (Oxy-Hb) を近赤外線スペクトロスコピーで測定し、課題遂行時の各群の Oxy-Hb の変化を比較した。結果はプラセボ群に比べイワシオイル群、クリルオイル群の Oxy-Hb が上昇していた。イワシオイル群とクリルオイル群の比較ではクリルオイル群の方が広範囲で Oxy-Hb が上昇していた。本試験の結果から、クリルオイルが高齢者の認知機能を活性化していると考えられる。従って、認知機能の維持・向上に効果を発揮することが期待できる¹⁾。

5-2. そのほかの機能性効果

「肝機能保護効果」

クリルオイルにはアルコール耐性が向上するという結果があるので、アルコールが誘因となる肝障害に何らかの保護作用を有するのではないかと推定し、ラットによるアルコール投与試験を実施した。試験はオリーブオイルのみ投与群、クリルオイル低投与群 (200mg/kg)、と高投与群 (1,000mg/kg) とした。評価方法は、アルコール投与後 24 時間までの動物の酩酊状態の観察と血中のアルコール濃度などを測定した。その結果、各投与群の血中アルコール濃度は投与後 2 時間目にピークに達したが、オリーブオイル投与群に比べクリルオイル投与群は顕著なアルコール濃度抑制効果が観察された。また、このアルコールによる酩酊状態スコアにおいてもクリルオイル投与群において顕著な改善効果が確認された。この結果より、クリルオイルはアルコールの吸収抑制もしくは代謝促進機能を有し、生体の酩酊症状を改善すると共に肝機能を保護することが期待できる²⁾。

5-3. リン脂質結合同型の吸収がトリグリセリド型より早い

リン脂質結合同型 DHA・EPA はトリグリセリド型 DHA・EPA に比べヒトが摂取した場合、血中に早く入ることが報告されている³⁾。

6. 8-HEPE の機能性について

8-HEPE (Hydroxyeicosapentaenoic Acid) は『気仙沼クリルオイル』の原料であるイサダ、南極オキアミなどで検出されている。含有量はロットにより異なるが、イサダの8-HEPE含有量は南極オキアミの2～3倍含まれている⁴⁾。また、8-HEPEの機能性として高脂肪食を摂取したマウスでの試験であるが、内臓脂肪の抑制効果が認められている⁵⁾。

おわりに

『気仙沼クリルオイル』はリン脂質結合型DHA・EPAを多く含むオイルである。高齢化が進むにつれ認知症患者が増えている。このことは世界中の大きな問題である。現在、良い治療薬は開発されていない。そのため、世界中の研究機関で研究・開発中である。認知症になる原因も明確ではないので大変不安である。こういった状況の中、リン脂質結合型DHA・EPAが日本人の健康な高齢者の認知機能の改善について実験をした結果、認知機能の維持・向上に効果があることが報告された。認知症を心配しておられる高齢者には朗報である。筆者は開発段階からモニターとして毎日4錠＝『気仙沼クリルオイル』1gを飲んでいた。今回、商品になったので早速購入し、毎日飲み始めている。認知症にはならないことを期待している。

参考資料

1. Konagai C, Yanagimoto K, Hayamizu K, Han L, Tsuji T, Koga Y: Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid from on human brain function:a randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clin Interv Aging* 8: 1247-1257, 2013.
2. Ramprasath V.R., Eyal I., Zchut S&Jones, P.J. H.: Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-weeks n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Lipids Health Dis.*14: 99, 2015.
3. 秦 淳一郎, 辻 智子: アルコール代謝促進剤: 特願 2010-195730
4. Yamada H, Yamazaki Y, Koike S, Hakozaiki M, Nagahora N, Yuki S, Yano A, Tsurumi K, and Okumura T: Lipids, fatty acids and hydroxyfatty acids of *Euphausia pacifica*. *Scientific Reports*.7: 9944, 2017.
5. Yamada H, Kikuchi S, Hakozaiki M, Motodate K, Nagahora N, and Hirose M: 8-Hydroxyeicosapentaenoic Acid Decrease Plasma and Hepatic Triglycerides via Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Journal of Lipids*.7498508, 2016.

白石カルシウムの炭酸カルシウム		分散性・混合性に優れたものや、飲料用として沈殿を抑制したタイプ等、品揃えしております。 一般の栄養強化には「ホワイトン」 機能を求めるならば「コロカルソ」 飲料用には、スラリー状の「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ください。
	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。	
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 TEL03-3863-8913 本社：大阪市北区中之島2-2-7 TEL06-6231-8265

New Food Industry 投稿規定

1. 本誌 New Food Industry は、食品に関する原著論文、総説、ノート、解説、特集原稿、国内新製品紹介、海外レポート、随想および各種研究会会告等を掲載します。
2. 投稿原稿は、日本語または英語を標準とし、欧語は使用しないでください。

和文原著論文、総説、ノート、解説には、和文タイトル、著者名および所属機関名（所在地）、次に英文タイトル、著者名、所属機関名（所在地）をつけ、本文の前に必ず7つ以内のキーワード（英語と日本語）を加える。原著論文、総説、ノートには、400 単語程度の英文 Abstract をつけます。また、総説、解説等については出来れば Graphic abstract で本文の概要を説明してください。

英文原稿には、7つ以内の英語のキーワード、末尾に、和文タイトル、著者名および所属機関名（所在地）、7つ以内の和文キーワードおよび和文要約を書き入れてください。
3. 原著論文、ノート、総説については編集委員会にて査読者を選出し査読を行います（総説は査読希望があるものについて査読をします）。また、研究解説、特集等に関しては各著者の責任において投稿いただきます。

査読される原著論文は、未発表の新規知見を含み食品科学・食品の機能性等の発展に寄与するものとし、ノートは、食品業界の発展に寄与する短報とします。総説はすでに発表されたもので新たに加筆、修正をし、食品科学の知見に基づいた機能、官能評価、開発のための価値の高い研究論文などを対象とします。また、研究論文の著者が複数の場合、その責任者（研究室長・教授）等の責任において発表し、査読希望の場合に限り査読を行います。

原稿の取扱いは、編集委員会に一任され、査読を行う原稿は、編集委員会の判断で査読者を2人以上選出し掲載可の判断がされた後、編集作業にかかります。
4. 原稿はすべて A4 ワードドキュメントに、和文は横書きで 40 字×35 行、英文の場合は 72 字×35 行を標準とします。
5. 論文の長さは、本誌印刷時に原著論文では 8～12 頁（ワード頁で 10～20）以内、ノートでは 4 頁以内とします。
6. 和文原稿はひらがな、新仮名遣いとし、物質名や学術用語などに対して欧語を用いないこと。研究に用いた機器試薬名は一般名と商標登録名、メーカー名、所在地を記載します。
7. 本文および文献中の学名やジャーナル名はイタリック、ジャーナルの巻数はボールドとします。
8. 図・写真・表並びに説明文は、別稿で提出してください。
9. 図表の挿入希望位置は、原稿欄外に指示してください。
10. 数字はすべてアラビア数字を用い、数量の単位は SI 単位を基本とする。単位および述語の略字例は次の通り。
km, m, cm, mm, L, mL, mg, g, mg, mol, mmol, mM, pH, b.p., f.p., MW, V, A, N, M, Rf 等
11. 引用文献は、本文中での引用順に片括弧付きの上付き番号を付して記載します。
12. 引用文献リストは、本文の後に番号順にまとめて記載します。
13. 原稿の校正は、初校・再校まで著者が行い、大幅な修正、加筆は不可。三校以降は希望があれば行います。
14. 掲載された論文は、論文公開検索システム等に採択されます。掲載論文の著作権は、エヌエフアイ合同会社に帰属します。
15. 掲載された論文は、出版元の許可を得れば頒布、複製、著者 HP での公開をしてもよい。



New Food Industry

エヌエフアイ合同会社

本社：〒185-0012 東京都国分寺市本町3-7-23-302
電話 042-312-0836 FAX 042-312-0845

定価： 本体2,500円 十税
(送料120円)

雑誌 89591-4



4910895910406
02500