

Phytochemical の健康影響：機能栄養学の提唱

渡 邊 昌

(国立健康・栄養研究所 理事長*)

Shaw WATANABE

まとめ

ビタミン、ミネラルは微量栄養素であるが、それ以外にも健康に密接に関係するフィトケミカルや抗酸化物質など従来の栄養学で取り扱われていないものは多い。このようなものは食品の生理機能をこえて、むしろ薬理機能が期待されている。この部分の栄養学は従来の生理機能を期待する栄養学の範疇をこえ「機能栄養学」としてまとめたほうがよい。2,3の実例をあげて示す。

食品が既知の栄養としての機能をうまわる効能を発揮する場合を「機能性食品」とよぶことに国際的コンセンサスができあがりつつある。厚生労働省では効能が人の臨床試験で証明されたものについて保健機能を表示してよいとする「特定保健用食品」なる枠をつくった。現在、特定保健用食品は700を超えるが、大部分は整腸作用や血圧低下、血糖上昇抑制、虫菌予防などで、健康日本21の疾病予防に対応して市場にでまわっているものが多い。また、特定保健用食品にしても効能の記載方法が決められていて、「xxxが気になる人へ」という書き方が多く消費者にとってわかりやすいものではない。

表示の規制によりあきらかな疾病予防効果があってもそのように表示できない。生理的必要性をうまわる量の摂取で一定の健康への効果が現れる場合、また栄養素といわれていないポリフェノールなどの摂取と健康影響に関する事などは従来の栄養学の枠外のことであり、いわば「機能栄養学」の概念整理と哲学の確立が必要である。

食品の法的枠組みには薬事法とのあいだに厳格な食薬区分があり、一方では健康食品と謳いながら食品衛生法による製造工程の管理しかうけていないものもある。薬品と通常食品のあいだに「機能食品」あるいは「医用食品」というような枠をもうけ、効能効果を明示できるようにすれば消費者に正しい情報を伝え、あいまいな健康食品を放逐できる道になるとおもわれる¹⁾。薬品と食品を白黒にわけのではなく、「薬品」と「機能食品」、「食品」というように中間帯をもうけた方が企業もあいまいな製品をつくれなくなつて製造者責任も明確になるであろう(図1)。

特に医療の場で混合診療が可能になると、機能食品抽出

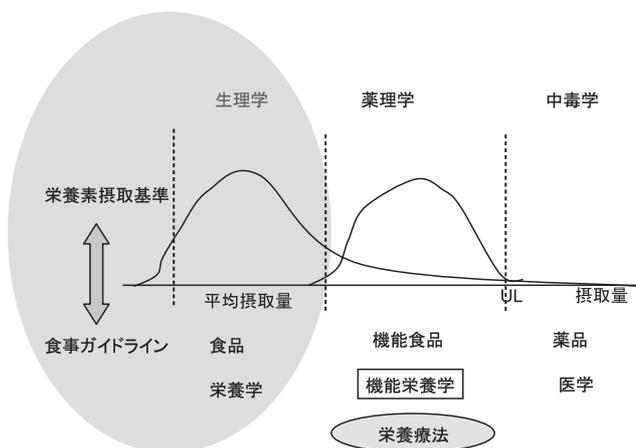


図1 機能栄養学の位置づけ

物や精製物によるサプリメントの処方が必要になる。サプリメントと薬の相互作用は薬品の吸収過程、代謝過程、体内への分布過程、排泄過程などさまざまな時点で起りうる。医師、患者双方が安全に摂取するためにはわかりやすい表示が必要となる。

Natural Standard にみるように critical review でヒトに有効とされた機能性成分はほとんどない²⁾。これは人における研究がない、あっても少人数で短期間なため結果がでにくい、疫学的デザインが不適当などの理由による。人臨床試験の普及と最終的な健康影響評価を推測させるような生体指標の開発など研究の余地が多い。

個々の機能性食品についてエビデンスに基づいた科学的知見をもとに有効な成分や食品をポジティブリストをつくって対応することでサプリメントの開発にも有用と思われる。

βカロテンとがん予防研究

食品で一定の濃度を超えたときに望ましい健康影響が現れるものがある一方、過剰にとりすぎたのどましくない中毒症状がでる場合もある。機能栄養学では機能を期待するときの適正量はどれくらいか、どのような食品あるいは食品中の化学物質が機能栄養学の対象になるのか、ということを明らかにする必要がある。

*所在地：東京都新宿区戸山1-23-1 (〒162-8636)

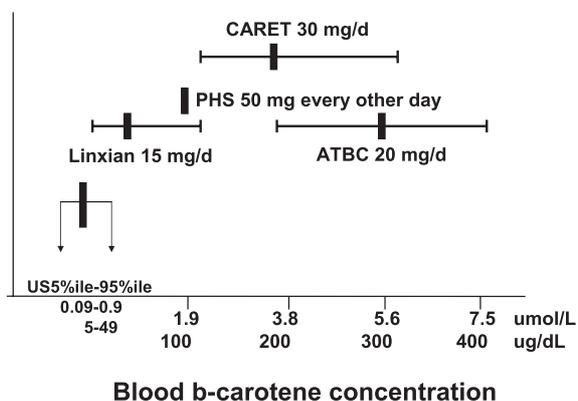
本稿は第25回日本微量栄養素学会学術集会において行われた招待講演の内容をとりまとめたものである。

介入研究の2,3の例をあげる。がんになるリスクの高い人達あるいは前癌状態にある患者にたいして、薬物予防研究がなされた。中国の食道癌が多い地域で食道異型性を示す患者にリポフラビン、ビタミンA、亜鉛を与えた研究があるが、その他米国では子宮頸部異型性を有する患者への葉酸投与、口腔内白斑症に対するベータカロテン投与、喫煙者、アスベスト曝露者に対するベータカロテン投与、大腸ポリポーシス患者へのベータカロテン投与、皮膚癌患者、膀胱癌、子宮癌患者への投与等が行われた。

中国の林県でおこなわれた大々的な規模の胃がん予防の研究では、約3万名の住民を4群にわけ、A群にはレチノール、亜鉛を、B群にはリポフラビン、ナイアシンを、C群にはビタミンC、モリブデンを、D群にはベータカロチン、セレンウム、 α トコフェロール（ビタミンE）を与えた。1986年から1991年まで5年3カ月間薬剤を与えつづけ、D群のみに有意に全死亡、全がん、胃がんの死亡低下がみられた³⁾。

フィンランドでの実験は喫煙者にベータカロチン、ビタミンEを与えて肺がんや心筋梗塞が予防できるか、という介入をした。フィンランド南西部に住む50歳から69歳の住民約2万9千人を4群にわけ、 α トコフェロールのみ、ベータカロチンのみ、両方与える群、および偽薬投与を3年間行い、そのあと5年~8年間観察したのである。3570人が死亡したが、なんとベータカロチンを与えた群が肺がん死、虚血性心疾患による死亡が有意に高くなってしまったのである。また、がん罹患に関しても、ベータカロチン投与を受けた者に肺がん、前立腺がんが増えてしまった⁴⁾。

ATBC (α -tocopherol β -carotene) 研究の保存血清で β カロテンを測定したところ推奨量6mgの3倍以上の20mg以上の摂取でリスクになることを示唆した。食品では効能を示す濃度とLOAELあるいはNOAELの中が3倍程度しかないことを示すよい例である。中国の林県の β カロテンなどの介入研究でよい結果が得られたのは、元々摂取量が少ない集団に与えたからではないか、またフィンランド人に副作用が出たのは元々十分なカロテン量を摂っていたからではないか、という意見もある(図2)。



From Mayne, 1998

図2 各種 β カロテンによる介入研究の血中濃度

米国クリーブランド・クリニック基金のヴィベカナサン Vivekananthan ら⁵⁾のグループは β カロテンやビタミンEのサプリメントを投与した12件の臨床試験のデータをまとめて報告した。 β カロテンの臨床試験は8件、健康な集団を対象にした研究が4件、喫煙者や心臓病の既往者などの高リスク群を対象にした研究が4件で、米国の研究が5件、フィンランド・英国・オーストラリアの研究が1件ずつである。対象者の人数を合計すると、138,113人になる。また、ビタミンEの臨床試験は7件あり、英国とイタリアの研究が2件ずつで、米国・フィンランド・国際共同研究が1件ずつだった。対象者の人数を合計すると、131,551人だった。 β カロテンをサプリメントとして飲んだグループの死亡率は飲まないグループより高く、ビタミンEを飲んだグループの死亡率は飲まないグループと変わらなかった。

それぞれの論文で報告されているデータをまとめて、すべての死因を合わせた死亡率(全死亡率)と、心臓病や脳卒中による死亡率(循環器死亡率)を、サプリメントの投与群と対照群で比べた結果、まず β カロテンの研究をみると、投与群のほうが、対照群よりも、全死亡率が高く(7.4%と7.0%)、循環器死亡率も高かった(3.4%と3.1%)。つぎにビタミンEの研究をみると、投与群でも対照群でも、全死亡率には差がなく(11.3%と11.1%)、循環器死亡率にも差がなかった(6.0%と6.0%)。

こうした結果から研究グループは、 β カロテンを含むサプリメントの使用には積極的に反対すべきで、ビタミンEサプリメントの使用も支持できないと結論している。そして、心臓病や脳卒中の予防にあたっては、意義のはっきりしない「抗酸化仮説」にもとづいて、ビタミンやポリフェノールを多く摂ることを気にするよりも、意義のはっきりした要因(たばこ・高血圧・高脂血症など)に優先して取り組むほうが、的を射ているだろう、と述べている。

薬物予防研究の問題点として微妙なホメオスタシスにあるビタミンやホルモンの長期服用のため思わぬ副作用が出ないか、ということがある。また、結果がでるのに20年かかるとすると、数年の観察では偽陰性の結果しか出ないかも知れないという心配がある。

また、疫学調査とくに食物摂取頻度の調査だけでは本当に有効な物質を見逃がしている可能性もある。例えば、ビタミンAやベータカロテンを含むあぶら菜はグルタチオンS転移酵素誘導能をもつ物質やDNA付加体形成を阻害するエラジン酸、発癌前駆体代謝に関連するインドール化合物等を含む。私たちの研究でも緑黄色野菜に多いベータカロチン摂取量と大豆にある血中ゲニスタイン濃度は相関があった。疫学調査で生体指標としてもちいるのはほんとうの指標か、という問題がある。単一の薬剤予防は複雑な癌化の機構を考えると困難と思われ、機能栄養学で述べたように食事によるコントロールあるいはサプリメントの複合投与の研究が必要となろう。

FFF データベース

食品中には、脂質、糖質、タンパク質、ビタミン、ミネラル等、既知の栄養素の他に生理・薬理機能を持つ物質が多数存在し、特にフラボノイド、テルペノイド、揮発性物質、ペプチド等が疾病予防の機能を有することが明らかになってきている⁶⁾。しかし、それら化学物質の大部分は試験管内や実験動物での機能性を示すものであり、疫学的な介入研究によって、人で実証されたものは殆どない。試験管内の反応がそのまま人にまで外挿できるかどうかという点に関しては問題がある。症例対照研究、コホート研究、介入研究などの疫学的方法によって検証されていなければ試験管内の実験結果だけでは効果の有効性が判断できない。ところがβカロテンのATBC研究にみられたようにひとつひとつの物質について5年から10年もかかる臨床介入研究をしていたのでは百年待っても何を食べてよいかわからない。それは疫学研究の方法論が未発達なためとも考え、FFFデータベースを用いてFFFの摂取量を総合的に研究できるようにした。これは栄養疫学の研究方法にブレイクスルーとなるものと自負している(図3)。



図3 機能性食品因子データベース

この作成には荒井総一を主任研究者として文部科学省の平成12年度科学技術振興調整費の生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究による「食品中非栄養性機能物質の解析と体系化に関する研究」班が生まれ、全国から50数名の研究者が関わって実施された。名大の大澤俊彦、神戸大の金沢和樹、京大の大東肇、京都府立大の吉川敏一、食総研の寺尾純、東京農大の上原まり子、卓興鋼、静岡大の中山勉、御茶ノ水大の南原などが中心的メンバーとして貢献してくれた。食品成分表の野菜・果物をできるだけ網羅し、少なくともFFFの日常摂取の8~9割近くは推計できるようにした⁷⁾。USDAの協力も一部得たが、フラボノイド、カロテノイド、含硫化合物などのフィトケミカルの量を直接測定し、食事調査が適切になされていれば摂取量をおおまかにではあっても推定できるようになり、人の健康との関係を研究できるようになったのである。この分

野の研究者に役立つように、化学構造や健康影響評価など関連情報を網羅したリレーショナルデータベースとして公開している (<http://www.life-science.jp> または <http://www.nihn.jp>)。

機能性食品因子 (FFF) の複合的な生体影響を比較評価するために、FFFデータベース内にモル濃度 ($\mu\text{mole}/100\text{g}$) 含量のテーブルも作成した(図4)。

食品分類と食品名、あるいは成分名と成分量 ($\mu\text{mole}/100\text{g}$) を検索条件として、機能性食品因子情報を検索すると検索結果として、食品番号、食品名、成分名、成分量 ($\mu\text{mol}/100\text{g}$) のデータが表示される。

食品番号	食品名	成分名	成分量 ($\mu\text{mol}/100\text{g}$)
1	01004 大いばく	アベナサチバ	Avena sativa
2	01006 大麦	ホルデウム・ヴルガレ	Hordeum vulgare
3	01012 小麦	トリチウム・アestivム	Triticum aestivum
4	01080 こめ(イネ)	オリザ・サチバ	Oryza sativa
5	01122 そば	フアグロピウム・エス culentム	Fagopyrum esculentum
6	01131 とうもろこし	ゼア・マリス	Zea mays
7	01138 はとねぎ	コク・ラクリマ・ジビ	Coccyz lacryma-jobi
8	01142 粟(きび)	セカレ・セラレ	Secale cereale
9	02001 芋(カニ)	ヘリアンthus・タブエロサ	Helianthus tuberosus
10	02006 甘藷(カニ)	イモリス・バタタ	Ipomoea batatas
11	02010 落花生	アリス・アリス	Arachis sativa
12	02017 じゃがいも	ソラリウム・タブエロサ	Solanum tuberosum
13	04001 大豆	ヴィア・アヌリス	Vicia sativa
14	04002 豆(アズキ)	フェイズリウム・ヴルガリス	Phaseolus vulgaris
15	04012 大豆(アズキ)	ピサウム・サチブム	Pisum sativum

図4 機能性食品因子データベース

FFF 摂取量と健康との関係

ポリフェノールや個別のフィトケミカルと健康状態の関係を論じた論文は多少あるが、各フィトケミカルの摂取量を多変量的に扱い、相互作用まで念頭に置いて実証しようとした研究はほとんどない。私たちはイソフラボン摂取がさまざまな健康影響を示すことを研究し、なかでもエクオール産生者の利点を明らかにしてきた^{8,9)}。FFFデータベースはこれを拡張し、多種類のフィトケミカル摂取状況

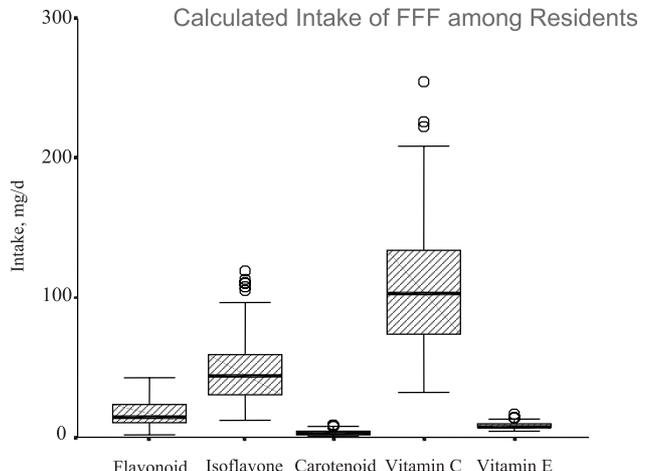


図5 ビタミンC、ビタミンE、フラボノイド、イソフラボン、カロテノイドの一日摂取量

を同時に推測し、健康影響を多変量的に評価できるようにした。これを用い、一般住民79名のボランティアについて、フィトケミカル摂取量と健康影響の関係について断面調査をおこなった。それによる1人1日あたりの摂取量の分布はカロテンやビタミンEを上回っている¹⁰⁾ (図5)。

私たちの調査で日本人の摂取中央値が10 μmole以上のポリフェノールは、フラボノイドであるケルセチン、イソフラボンのゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン、カテキン類である(-)-エピガロカテキン、(-)-エピカテキンであった。有機酸では、クロロゲン酸、フェルラ酸、桂皮酸であった。

フィールド調査結果で日本人はフラボノイドの摂取を何から得ているか調べてみると、ケルセチンはタマネギ、トマト、モロヘイヤから、(-)-エピガロカテキン、(-)-エピカテキンは、煎茶、ウーロン茶、番茶から多く摂取されていた。

イソフラボン

私は国立がんセンターにいたころ、大腸がんや、乳がん、卵巣がん、前立腺(せん)がんが少ない都道府県では豆腐や納豆など、大豆食品が多く摂取されていることを発見し、がん予防物質として大豆中に多いイソフラボンのダイゼインやゲニステインが働いている可能性を考えた¹¹⁾。これらは植物エストロゲンと呼ばれるが、植物エストロゲンのリグナンは乳がん予防の可能性があるとヘルシンキ大学のアドラックロイツ教授によって指摘されていたのである。ダイゼインやゲニステインはイソフラボンという共通骨格を持つが、エストロゲンに似た構造のため、エストロゲン・レセプターに結合し、エストロゲン作用を妨害するために乳腺などのがん化を防ぐと考えたのである。もっとも量との関係も重要で、生体にエストロゲンが多いときは抗エストロゲンのように、少ないときはエストロゲンのように働くので、閉経期の更年期障害や骨粗しょう症の予防にも役立っている。特に骨に多いエストロゲンレセプターβに親和性が高い点はホルモン置換療法の代替物質として有力視されている¹²⁾。エストロゲンレセプターを介さない作用もあり、ゲニステインはがん化の初期に働く細胞膜のチロシナーゼの抑制や、男性ホルモンをエストロゲンに変えるアロマトラーゼ(CYP17)を阻害したり、がんの成長に必要な血管新生を抑えるなど、さまざまな薬理作用が発見されてきた。

私たちは動物実験でイソフラボンを含む大豆胚芽により乳がんの発生を顕著に抑えることを発見した¹³⁾ (図6)。ヒトでもメタアナリシスによってイソフラボンの摂取量が多い者は乳がんのリスクが3分の2以下になると確認された。また、前立腺がんや循環器疾患にも予防効果のあることが厚生省多目的コホート研究(JPHC研究)によっても確認できた^{14,15)}。ただダイゼインに関しては腸内細菌によってエクオールに分解できるヒトとできないヒトがあり、

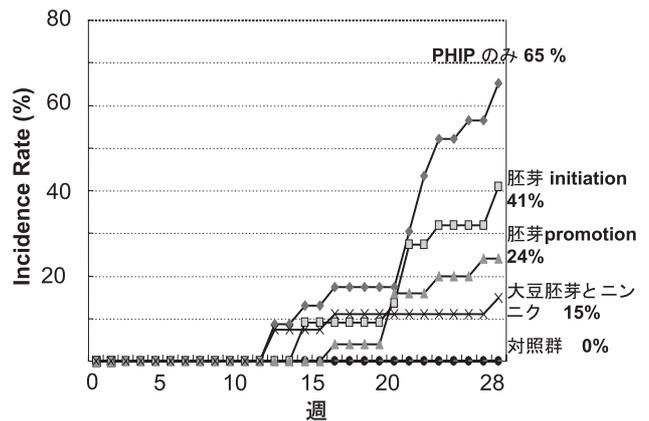


図6 Phip乳がん累積罹患率

Climacteric Symptoms at Baseline by Equol Producibility

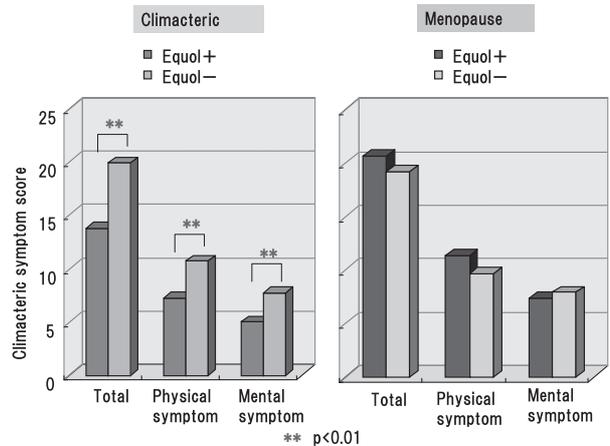


図7 エクオール産生能別にみた更年期障害の出現頻度

エクオール産生者の方が予防効果は大きいようである。これは日本人に更年期障害の少ない理由を説明する(図7)。

イソフラボンサプリメント

私たちの行ったイソフラボンの安全性試験では300mgでLOAELとみなせる症状を訴えるものがいた。イソフラボンの場合60~100mgを推奨量と考えているので、有効量の三倍程度がULとなるという判断があてはまると思われる¹⁶⁾。多くの介入研究では100mg前後の使用が多く、その意味でサプリメントからの摂取はアグリコンで30mg以下が望ましいという食品安全委員会の勧告はUFを大きくとりすぎていて毒性学からの判断であり問題が残る。

上限値の判断は代謝状態も判断にいれるべきである。私たちが行なったイソフラボン120mgを含むキナコ60g摂取後のダイゼインとゲニステインの血中濃度は、2時間後より上昇し、6時間で最高濃度に達した¹⁷⁾。半減期はダイゼイン6.31時間、ゲニステイン8.95時間となった。ゲニステインはダイゼインに比べて血中半減期は1.5倍長く、生体内においてその作用が長く維持されていると考えられる。ダイゼインの代謝産物であるO-DMAおよびエクオールはダイゼインに2~4時間遅れて、血漿中濃度の上昇が認められた。尿中へのダイゼイン及びゲニステイン排泄は、

きな粉摂取後8時間から12時間に最も排泄量が多かった。尿中へは、ダイゼイン及びゲニステイン摂取量のそれぞれ35.8%と17.6%が排泄された(図8)。イソフラボンの糞

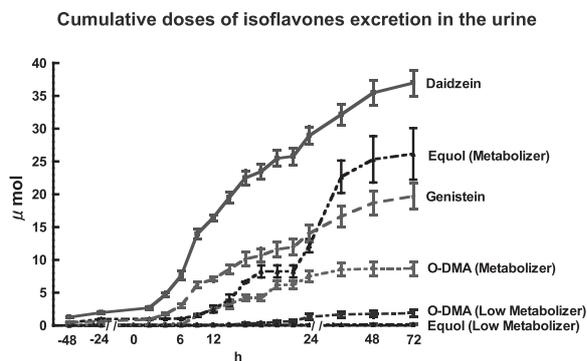


図8 イソフラボンの尿中累積排出量。エクオール産生者とO-DMA産生者はばらつきがある。

便中への排泄は、きな粉摂取当日より翌日もしくは翌々日に多く、糞便中へ排泄されたイソフラボンは、いったん吸収されたものが胆汁を介して排泄されたと考えられた。

イソフラボンのアグリコンの吸収性に関しては配糖体より早い。これは腸内細菌による糖鎖の切断を必要としないため、上部消化管で吸収されるためと考えられる。吸収されたゲニステイン、ダイゼインは約95%がグルクロン酸胞合体となり、生物学的活性を失う。そのためアグリコン

の摂取はイソフラボン配糖体より生物活性は低いと考えられる。活性を示すのは硫酸抱合体あるいはフリーの遊離体である。エクオール非産生者にとってエクオールサプリメントは有効と思われる特に更年期障害の軽減に役立つ。私たちが使用しているエクオールサプリメントの吸収はアグリコンのため15分から30分でピークとなり、半減期も80分と短い。エクオールはダイゼインよりエストラジオールに構造が似ていて生理活性も強いことが発見されている。

イソフラボンサプリメントはクローバーやザクロ由来のものもあり、イソフラボンの構成も多彩である。大豆のイソフラボンはアグリコンに糖が1分子結合し、さらにマロン酸、コハク酸、あるいは酢酸が結合している。クズの根にはダイゼインの配糖体のダイジンとプエラリンの配糖体が、またレッドクローバーもやしにはダイゼイン、ゲニステインの配糖体の他にビオカニンAやフォルモノネチン、クメストロールなどが存在する。大豆由来のものでも大豆たん白質由来のものはゲニステインとダイゼインがほぼ等量であり、胚芽由来のものはダイゼインがゲニステインの5倍近く、更にグリシタインも2倍程度含まれる。イソフラボンの効果を論じるにはこれら組成の違いやエクオール産生者か否かという情報が必要である。

非必須アミノ酸

私は腎疾患の低たん白食の研究をしているうちに必須ア

- | | |
|----------|---------|
| 必須アミノ酸 | 非必須アミノ酸 |
| バリン | アスパラギン |
| ロイシン | アスパラギン酸 |
| イソロイシン | アラニン |
| スレオニン | アルギニン |
| トリプトファン | グリシン |
| ヒスチジン | グルタミン |
| フェニルアラニン | グルタミン酸 |
| メチオニン | システイン |
| リジン | セリン |
| | チロシン |
| | プロリン |

Meat

Kopple(1994)の低たん白食

GFR	70ml/1.73m ² /分	たん白制限なし
	25~70	0.6g/kg/日 ~40g/日
	25以下	0.28g/kg/日 ~20g/日
		BCAAか外酸補給
	5以下	血液透析 1~1.2g/kg/日
		腹膜透析 1.2~1.5g/kg/日

Fish

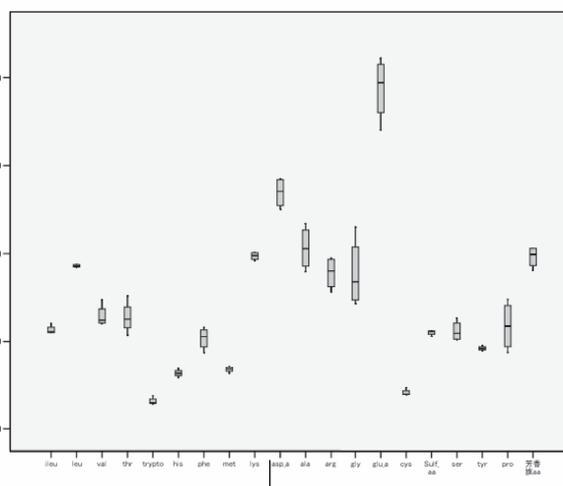
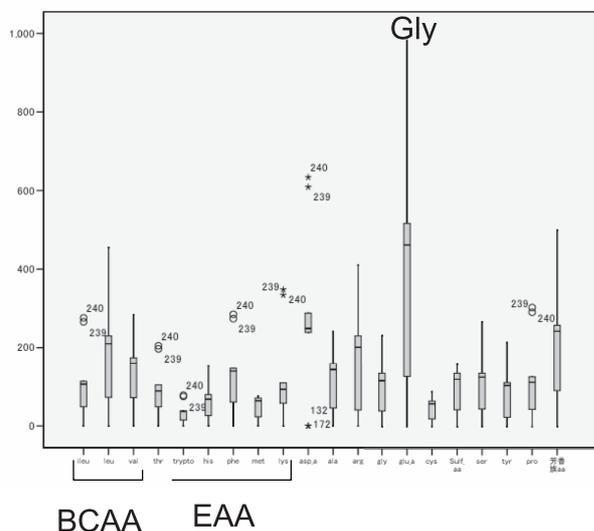


図9 肉、魚のアミノ酸構成、BCCA および必須アミノ酸は全体の3分の一程度しかない。

ミノ酸は生命維持に必要なアミノ酸であるが、体内に合成系をもつ非必須アミノ酸の方がより生命に本質的なものであると考えるようになった¹⁸⁾ (図9)。非必須アミノ酸11種は必ずしも食事から摂取する必要はないが、培養細胞や幼若動物の最大成長には非必須アミノ酸のアルギニンが必要である。1955年にEagleは組織培養液に13種のアミノ酸とグルコース、6種の塩類、8種のビタミンを加えたものを考案し、MEM培地として広く使われてきた。グルタミンも非必須アミノ酸であるが、培養細胞の要求は強く、多くの培地で他のアミノ酸の10倍量くらい加えられている。

チロシンを摂取すればメチオニンから合成できるシステインや、フェニルアラニンから合成できるメチルアラニンやフェニルアラニンの消費をふせぐ、ということがわかっている。またセリンはほ乳類では必須アミノ酸とされているが、鶏の生育には欠かせない。アルギニンやグルタミンは免疫機能に影響する。

生体内にあってもタンパク質に組み込まれないアミノ酸がある。この天然にある非タンパク態アミノ酸(遊離アミノ酸)には尿素回路のオルニチン、魚介類に多いタウリン、緑茶のテアニンなどがある。タウリンは血清コレステロール低下使用をもつ。テアニンはうまみ物質であるのみでなく、NMDA型グルタミン酸受容体を介した肝がん細胞の浸潤抑制が報告されている。

私は大豆の研究を長年してきたがメチオニンの少ないことが大豆たん白の欠点をいわれてきた。しかし、最近メチオニンのすくないことのメリットを考えるようになった。メチオニン代謝に関わる酵素の活性は栄養や食事の条件をうけて変化する。またメチオニン代謝に関わる中間体の濃度による調節も大きい。1980年代にCooperら¹⁹⁾によってメチオニンの代謝は、S-アデノシルメチオニン(SAM)の合成に始まり、メチル基転移反応によりホモシステイン、シスタチオニンを経てシステインに至る経路が確立された。ホモシステインはセリンと反応してSH基を転移させシスタチオニンをつくる硫黄転移に行くか、メチオニンサイクルとも呼ばれるように再メチル化してメチオニンに戻る。SAMのメチル基はDNA、RNA、カテコラミンなど数10の化合物のメチル化を行える。SAMの30%程度は脱炭酸反応をうけてスベルミンなどポリアミン合成に関わる(図10)。またメチオニンはアミノ基転移反応をうけると α ケト γ メチオール絡酸となり、メタンチオール(CH₃-SH)や毒性の高い硫化水素(H₂S)を生成する。

アミノ酸の過剰障害は研究の初期からよく研究されてきた。含硫アミノ酸はもっともつよい過剰障害をおこす。村松ら²⁰⁾は10%カゼイン食に各種アミノ酸を5%加えてラットを3週間飼育し、メチルアラニン、フェニルアラニン、チロシンによる成長抑制を認めた。メチオニン過剰食では摂食障害があるが、硫化水素の毒性と考えられる脾臓、腎臓の腫大と鉄蓄積も起きる。メチオニン過剰食では体内のグリシンやセリン濃度が低下する。グリシン以外に多量

メチオニンの重要性

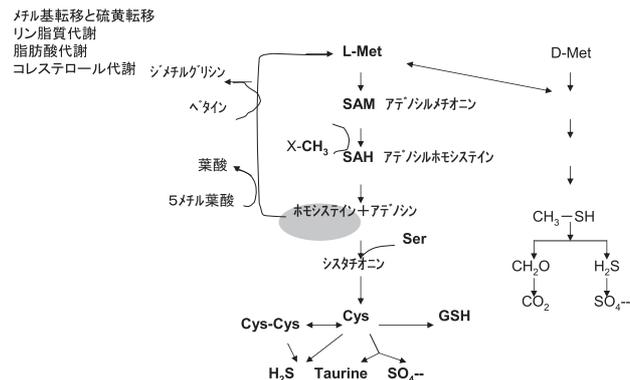


図10 メチオニンの代謝回路

のメチル基を受容できる基質はないのでメチル基はN-メチル転移酵素によりグリシンにわたされサルコシンとなる。システインの過剰障害の原因は不明だが、システインがシステインに還元されるさいに還元型グルタチオン(GSH)を消費するので防御システムが壊れ、酸化ストレスによる障害の可能性はある。

メチオニンは膜の脂質やコレステロール代謝とも関係がある。九大の菅野道廣らはメチオニンが少ない大豆タンパク質を用いて研究を進めた。メチオニンのメチル基を用いて合成されるPCは血漿リポ蛋白質粒子の合成に利用される。生体膜中のコレステロールが増加すると膜の流動性が低下する。またフォスファチジルコリン(PC)はリン脂質2重層からなる生体膜の外側に主として存在するのに対し、フォスファチジエタノラミン(PE)は内側に存在する。したがってPEが増加し、PC/PE比が低下すると膜の流動性も低下する。

杉山公男らは食事のメチオニンが肝臓の膜のリン脂質に影響を与えることをしめし、SAM、タウリンが影響することを発見した。リノール酸からのアラキドン酸への代謝経路、 α リノレン酸からEPA,DHAへの代謝経路にも関係し、食餌のメチオニン増量によりアラキドン酸/リノール酸比が増加した。逆に低メチオニン食はリノール酸代謝を抑制する。

食餌の影響として葉酸欠乏やコリン欠乏食は高ホモシステイン血症をまねく。また動物実験では低蛋白食は血漿ホモシステイン上昇をまねく。低蛋白食は低メチオニン食の時のように硫黄を保持するためホモシステインからシスタチオニンへの変換が抑制され、その結果ホモシステイン濃度が上昇すると思われる。実際シスタチオニン合成酵素活性は低下している。低蛋白食にメチオニンを添加するとホモシステイン濃度の上昇がよくなるが、グリシンを1%あるいはセリンを1.4%添加するとホモシステイン濃度の上昇は抑えられる。

奈良女子大の小西らはメチオニンとコリン欠乏食をラットに与えると脂肪肝を形成し、やがて肝がんを発症することを発見した。私はこの研究を聞いたとき国立がんセンターにいたが、栄養不足だけで肝がんになるのか、と印象

的だった。比較的メチオニン含量の低い食餌は好ましい生理効果をもたらすことが多い。NCIのミラー Millerらは低メチオニン食でマウスをかい、成長は抑制されたが寿命は延長するということを報告している。大豆蛋白はメチオニンが少ないことから一時ブラジルナッツのメチオニン産生遺伝子を導入して失敗したことは前述したが、比較的メチオニンがなくグリシンが多い植物性タンパク質の効果が再評価されるべき時期がきた、と考えている。

抗酸化

機能性食品の効能で中核をなすのは抗酸化能であるとおもわれる。野菜果物の摂取がすすめられるのも抗酸化能を期待している部分が多い²¹⁾。しかし、βカロテンで述べたように過剰な摂取はリスクとなる可能性がある。人間はどれだけ、いつ抗酸化物質を摂るのがよいか、ということに関しては研究が不十分である。そのためには抗酸化価の統一と包括的に摂取量を把握できる仕組みが必要である。私たちは標準化に関して AOU 研究会をつくって検討を始めた。AOUは米国のORACを参考に Trolox 換算で抗酸化力を標準化しようというものである。ちなみに野菜350gは1g当たり平均の7.5 ORAC Unitを掛けて2,625 ORAC Unitとなる。また果物は推奨量の200gに平均の10.3 ORAC Unitをかけて2,060 ORAC Unitとなる。実際に野菜果物のAOUを測定すると季節や地域差によってものは1000倍近い差がある(図11)。

この量が適当な量なのかどうか、疫学的な検討が必要であらう。FFFデータベースのようにAOUを食事調査記録から計算でき、健康状態との関係を明らかにするような研究が望まれる。

栄養研究所初代所長の佐伯はバランスのよい食事を普及させるためにピラミッド型に食品を配置することを考えた。2006年に慈恵医大で長年栄養部長をしていた柳井一男が「佐伯式フードピラミッド」という本を刊行して再評価されている²²⁾。慶応の山下光雄もダイエットデザインハウスという考え方で100kcal単位の食事の組み立て方をユニバーサルデザインフードの考え方で普及している。

米国ではがん予防の食品という観点から機能性食品を主体に米国のNCIが主導してデザイナーズフーズが提唱された。その後、具体的なイメージで、どれをどれぐらい食べるといいかという5-A-Day運動に引き継がれた。WHOは世界の栄養問題を解決するために栄養素摂取の勧めより、食品を基盤とした食事ガイドラインを採用するように勧め、各国がそれに応じるかたちで食事ガイドラインをつくっている。

厚生省も全国から案を募集してポスターを作ったが、家族そろって、というような情緒的表現も入り、それはそれとして日本的でよいがキャンペーンポスターのようでもあり、実効性に乏しかった。

当時東京農大で公衆栄養学研究室にあって機能性食品の研究をしていた私はもう少し日本式の食品素材に合ったフーズピラミッドが必要と考え、視覚的にわかりやすいものを提案した²³⁾。これは機能性食品因子を軸に食品の種類や季節的、量的なものも入れて作ったもので、健康をつくるフードピラミッドとして役立てうるものと自負している。

外食が増えたり、レトルト食品や冷凍食品が普及してくるとユニバーサルデザインという考え方が必要になってくる。とくに高齢者の在宅医療が進められ、社会も高齢化社

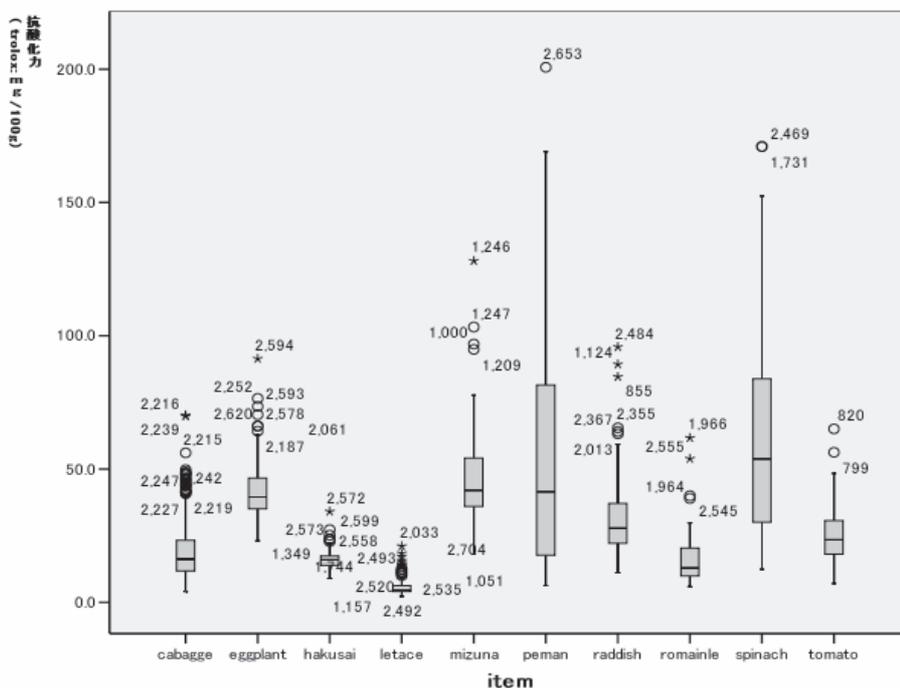


図11 野菜の抗酸化力 AOU であらわしたものを。季節や産地によって 1000 倍程度のばらつきはある。

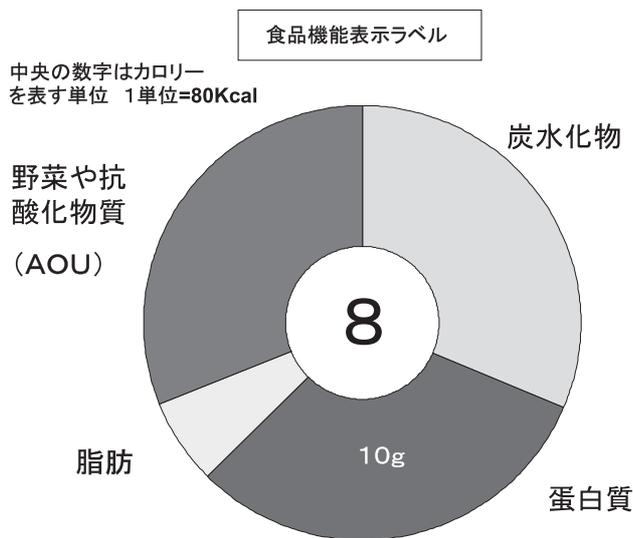


図12 フードアイコン

会になってくると「誰でも共通に理解できる」食品表示が必要になる。嚥下困難食の分野では金谷節子らが中心となってユニバーサルデザインフーズの商標のもとに食品の柔らかさ、嚥下困難者の程度に応じたラベルを開発している。しかし、今のユニバーサルデザインは咀嚼困難な人に対応するだけのものという批判がある。2008年に病者用食品の見直しがなされ、嚥下困難食は、硬さ、凝集性、付着性に基づきわかりやすく3段階のものになる予定である。

また病院の流動食の基準も濃厚流動食として取り入れられる必要がある。濃厚流動食は昭和36年に基準給食の基準としてできた。そのときに、日本医師会長であった武見太郎のほうから慶応に規格の相談があり、山下光雄が1cc 1kcal以上を濃厚流動食という形にして点数加算の対象となった。今は200ccで200kcalとかいろいろの形が製品化している。500kcalとか1000kcalの製品もあり、その点ではユニキタスなデザインになってきたといえる。

献立の場合、外食の場合は私たちが提唱するフードアイコンをつけておくと、これはタンパク質が多いとか、脂肪が多いとか全部わかるのでユニバーサルデザインといえ、肝臓病の人にも腎臓病の人にも選択の指標として使える。抗肥満には自分の必要なエネルギー量をして、それを容易に食事につかえるようにならないと実効性に乏しい。私たちは80kcalを1単位とする方式が適当と判断し、単位数をできるだけ多くの外食産業や食品産業の協力をえて表示したいと願っている(図11)。総エネルギーがコントロールできれば、あとは4色がバランスよくとれていればまず栄養素の過不足はないと思われる。たん白質摂取に関しては従来の摂取量は過剰であり、体重あたり0.5~8gを「適正たん白食」として広めたい。たん白質を過剰にとらないことはCKD(慢性腎臓病)患者をふやさないために必要である。

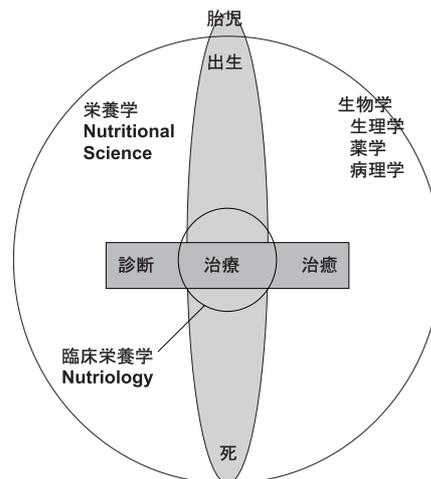


図13 栄養学と関連学問の関係。健康ならば生涯医療とのかかわりなしに生きられる。

おわりに

健康食品の問題は不正表示や過剰表示の問題にからんで、健全なマーケット形成を阻害している。特定保健用食品に関しても機能表示ができず、消費者が効能、効果をわかりにくい等の問題があり、食薬区分のありかたが問われている。この部分を機能食品、機能食品抽出物、機能食品精製物のポジティブリスト化することによって、薬、機能食品、食の3区分とでき、健全な開発が行われる可能性が高い。これを対象とする「機能栄養学」の樹立が必要である。また、食と健康を達成するためには国民全体が生産者、供給者とともに栄養のことを考える必要があり、わかりやすい表示が必要である。フードアイコンはそのような例として示した。人も国も食の上にとつ、といったのは佐伯矩であるが、まさに健康長寿に生きられれば医療のお世話にもなることはない。医療は本来、診断、治療、社会復帰をサポートするものであり、栄養学との接点に臨床栄養あるいは栄養療法があることになる。高齢化社会をむかえ栄養学の重要性はますます重くなっているとおもわれ、機能栄養学の貢献は大きくなると思われる。

参考文献

- 1) 渡邊 昌, 栄養学原論, 南江堂, 東京(印刷中)
- 2) 渡邊 昌(監修), ハーブとサプリメント, Natural Standardによる有効性評価, 産調出版, 東京, 2007.
- 3) Blot WJ, Li J-Y, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. JNCI 85: 1483-1492, 1993.
- 4) The alpha tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Eng J Med 330: 1029-

- 1035, 1994.
- 5) Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 364: 1219–1228, 2004.
 - 6) 渡邊 昌, 野菜はがんを予防する, 光文社, 東京, 200.
 - 7) 荒井総一, 阿部啓子, 吉川敏一, 金澤和樹, 渡邊 昌 (編), 機能性食品の事典, 朝倉書店, 東京, 2007.
 - 8) Watanabe S, Ohtaki N, Uehara M, et al. Pharmacokinetics of an equol supplement in humans. *Antiaging Med* 4: 57–62, 2007.
 - 9) Ishiwata N, Melby M, Watanabe S. New equol supplement for relieving menopausal symptoms: Randomized placebo-controlled trial by Japanese women. *Menopause* (in press).
 - 10) Kita J, Tada J, Ito M, et al. Intake of phytochemicals among Japanese, calculated by the new FFF database. *BioFactors* 22: 259–263, 2004.
 - 11) Watanabe S, Yamaguchi T, Sobue T, et al. Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (kinako). *J Nutr* 128: 1710–1715, 1998.
 - 12) 家森幸男, 太田静行, 渡邊 昌 (編), 大豆イソフラボン, 幸書房, 東京, 2001.
 - 13) Haba R, Watanabe S, Wada M, et al. Effects of lactoferrin, soya germ and polyamine on 2-1mino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhiP) induced breast carcinogenesis in rats. *BioFactors* 22: 127–131, 2004.
 - 14) Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, et al. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations. *JPHC Study. Circulation* 116: 2553–2562, 2008.
 - 15) Iwasaki M, Inoue M, Otani T, et al. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: A nested case-control study from the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. *J Clin Oncol* 26: 1677–1683, 2008.
 - 16) 矢ヶ崎一三, 門脇基二, 舛重正一, 横越英彦 (編), アミノ酸の機能特性, 建はく社, 東京, 2007.
 - 17) Cooper AJL. Biochemistry of sulfur-containing amino acids. *Ann Rev Biochem* 52: 187–222, 1983.
 - 18) Muramatsu K, Odagiri H, Morishita S, et al. Effect of excess levels of individual amino acids on growth of rats fed casein diets. *J Nutr* 101: 1117–1125, 1971.
 - 19) 前田 浩, 野菜はがん予防に有効か: 酸素ラジカルを巡る諸問題, 菜根出版, 平7.
 - 20) 柳井一男・松井貞子, バランスの良い食事の摂り方がすぐわかる新佐伯式フードガイド, フットワーク出版, 東京, 2004.
 - 21) 渡邊 昌, がんにならないおいしいレシピ, 主婦の友社, 東京, 2008.
 - 22) 柳井一男, 松井貞子, バランスの良い食事の摂り方がすぐわかる新佐伯式フードガイド, フットワーク出版, 東京, 2008.
 - 23) 渡邊 昌, がんにならないおいしいレシピ, 主婦の友社, 東京, 2008.