



健康・栄養ニュース 第12号

平成17年6月15日発行 第4巻1号(通巻12号)



目次

巻頭言	2
新理事長に聞く	渡邊 昌
研究プロジェクト紹介	4
いま研究室では：食品成分機能表示研究室	石見 佳子
健康・栄養研究雑感	5
幅広い癌抑制機能を持つコネキシン遺伝子	矢野 友啓
研究成果紹介	6
食物繊維入り経管栄養が 寝たきり高齢患者の大便重量を増加させた	熊江 隆
シトラスアウランチウムの肥満抑制、 体脂肪蓄積抑制効果と安全性の検討	久保 和弘
肝臓におけるDGATの働き －内臓肥満や脂肪肝とのかかわり－	山崎 聖美

※本ニュースレターは当研究所のホームページ（URL: <http://www.nih.go.jp/eiken/index.html>）でも公開しています。
インターネットによる定期的な配信をご希望の方は、ホームページよりお申し込み下さい。

新理事長に聞く

渡邊 昌

理事長就任の抱負

厚生労働省をあげて生活習慣病の制覇に乗り出したいということで、お引き受けした。85年の伝統ある研究所なので大変名誉に感じている。私自身糖尿病で、食と運動でコントロールしており、これらは健康づくりに必須と実感している。健康な人は自分が健康と意識していない。健康維持とか健康増進は他人の問題と考えている。健康フロンティア計画にそって健康づくりに必要な科学的な知見を積み上げたい。

国立健康・栄養研究所の役割りについて

それほど大きくない研究所なので、開かれた頭脳集団的研究所に育て上げたい。戦後一貫して続けられた国民栄養調査結果は大きな資産だ。ニュートリション（栄養学）を大きく分けると、健康増進という意味でのプリベンティブニュートリション、病院を場としたクリニカルニュートリション（臨床栄養）がある。この2分野を重視したチーム編成を考えている。管理栄養士の参画もえたい。

動物実験、試験管内での実験で基礎的メカニズムを解明するのも重要で、その知識をヒトの研究に反映させたい。現在の食生活は不足の時代から過剰飽満の時代にかわり、さらに健康をもとめてサプリメントも普及してきている。しかし、ベータカロテンのようにヒトで介入研究すると、過剰摂取はむしろ健康によくないという結果がでた。そのため、人での研究の重要性が再認識されている。

サプリメントの普及について

サプリメントに関しては、PMS（ポストマーケティングサーベイランス）がまったくなされてい

ない。そこをなんとかシステムのやれないかと考えている。業界の協力を得て、NR（栄養情報担当者）や管理栄養士によるコホート研究をつくるのが実際的で効果が大きいと思う。

食養とか、医食同源という言葉が昔からあるが、これを科学的に実証したいと思っている。そのためにはいろいろな組織と連携を保つような形で研究所を運営していきたい。例えば、国の関与を考えると、厚生労働省だけでなく、食といえば農林水産省も関わってくる。食育には文部科学省の理解も必要だ。健康科学には全省庁が力をあわせたプロジェクトが必要だろう。エビデンスに基づいた情報発信が必要だ。このために情報センターの強化を考えている。

保健機能食品について

以前からある病者用食品と特定保健用食品（特保）がある。この二つはだいぶニュアンスが違っている。病者用は多くの病院で活用されている。特保はほんとに効果があるのか必ずしもヒトで実証されていないものがある。いずれ再見直しの必要な時期が来ると考えている。実際特保申請に今まで系統的な評価システムがなかった。そこでヒトでの研究デザインに関して、厳しくする必要があるだろう。

逆に表示については本来的には消費者個人の責任と企業の責任ということでやっていけば、市場が淘汰していくのではないかと。しかし生理機能や薬理機能を表示すると薬事法に触れるということでも難しい。また消費者にとって理解しにくい用語が多い点も問題だ。国際的に食品規格委員会（コーデックス）としては、ほんとに病気の予防に役立つのなら、書こうという動きがみられる。



渡邊 昌 新理事長のプロフィール

1965年慶應義塾大学医学部卒業。大学院で病理学を専攻し、米国国立癌研究所、国立がんセンター研究所を経て、1985年より同研究所疫学部長。がんの疫学研究、分子疫学の新分野を開く。1996年より東京農大にて「環境・食糧・健康」を一体化させた新しい研究にとり組む。食品の機能性因子の研究では世界的権威。ライフサイエンスにも造詣深く、生命科学振興会理事長も務める。'93年、WHO記念メダル受賞。'95年、日本医師会医学賞、'01年日本疫学会功労賞受賞。著書多数。趣味は登山とマラソンなど。パワフルに多くの要職をこなしている。2005年より独立行政法人国立健康・栄養研究所理事長。

最近の著書「食事でがんは予防できる」カップボックス、「糖尿病を薬なしで治す」角川新書など。

近年の多種多様なサプリメントについて

ヒトでの研究が大事。ほとんどのサプリメントは許容上限量が示されていない。使用者によっては飲めば飲むほどいいと考えている人も多い。食品のなかでいいといわれるものでも、量をどんどん増やすとどこかで症状がでるものもある。

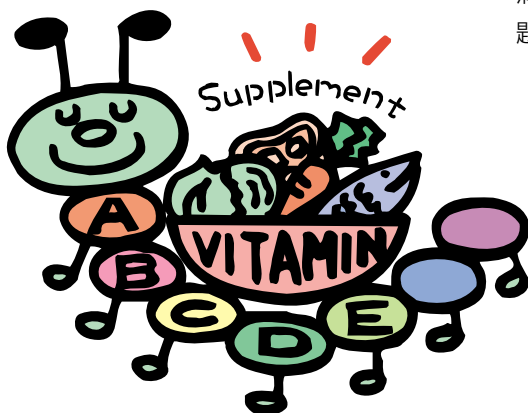
薬と食品の相互作用はいくつかわかってきている。そういう関係もあるから、何でも多く組み合わせれば食べればいいというものではない。食物は何千年という経験の集積のうえで食べている。サプリメントは最近でできたものなので、数十年食べてみなければ結果がわからないものがある。この点からも普通の食事をとらないで、錠剤などをどんどんとるのはよくない。NR（栄養情報担当者）の活躍に期待したい。

食品産業への提言

とりあえずお願いしたいのは、栄養表示についてだ。人間に重要なのは、脂肪、たんぱく、炭水化物。これらの摂取は年間1トン以上になる。そのため、特に糖尿病、肥満という問題が浮上しているの、全エネルギーを知ることが重要。食べると何キロカロリーだという表示をもっとわかりやすくしてもらいたい。

例えば、100グラム単位で表示しているものが多いが、パック単位でかいてほしい。特に5キロカロリー以下だと「0」と表示していいという基準があるが、5キロカロリー以下としたほうがより真実に近いのではないか。食品業界では、こういう形の表示が望ましい、というのが省令などで出てくると、右にならえになる傾向があるが、より真実に近い表示の方が消費者の信頼をえるだろう。肥満解消のために、低カロリー食品の開発なども課題になるだろう。

(食品産業新聞のインタビューに答えて)



いま研究室では：食品成分機能表示研究室

食品表示分析・規格研究部 石見 佳子

食品成分機能表示研究室では、骨代謝および脂質代謝に関する食品成分の機能性と安全性の評価を行なうとともに、特別用途食品の分析業務の一部を担当しています。

骨は一見静かな器官に見えますが、実は新陳代謝が活発に起こっています。骨は身体を支える支持器官としての機能ばかりでなく、カルシウム（Ca）の貯蔵庫としての役割を担っています。Caは生命の維持のためにもっとも重要なミネラルですから、血中のCaが不足するとすぐに骨からCaが溶出して、血中のCa濃度が一定になるように代謝調節されています。従って骨は身体を支えるだけでなく生命活動を営むために重要な役割を果たしている器官といえます。

骨量を決定する因子は、遺伝素因、栄養、運動、ライフスタイル、それとホルモンです。特に女性ホルモンには骨の吸収を抑える作用があることから、閉経による女性ホルモンの分泌低下が急激な骨量減少をもたらします。若いうちに十分に骨量を蓄えておかないと、閉経に起因する骨密度の低下が起こり、骨折し易い状態になります。これが閉経後骨粗鬆症です。日本人女性の約半数は一生涯のうちにこの病気による骨折を経験するといわれています。骨粗鬆症は、骨が折れないうちは自覚症状がほとんどないことから沈黙の病といわれます。骨折が発生してしまうと寝たきりにつながる可能性が高く、高齢者のQOLに大きく影響します。現在、要介護の高齢者を減らすために厚生労働省では様々な施策を講じていますが、骨折の予防は最も重要な課題といえます。

そこで私達は日常生活において効率的に実施できる骨粗鬆症の予防法の確立を目的とする調査研究を行なっています。現在は、弱い女性ホルモン様作用を持つ大豆由来成分に着目し、閉経後に見られる骨代謝および脂質代謝の異常に

対する大豆摂取の効果を調べています。そしてより効率の良い方法として、運動との併用効果について動物およびヒトを対象とした試験を行なっています。即ち、ボランティアの閉経後女性に集まっていただき、週3回の早足ウォーキングと毎日の大豆イソフラボン摂取を実施し、骨および脂質代謝に対する影響を観察しています。毎日の食事と運動で予防効果が認められれば、元気な高齢者が増えるとともに医療費の削減にも繋がり“一石二鳥”ということになります。

さて、一方で巷には様々な健康食品が出回っています。情報も氾濫していて、私達は何をどのように選択すれば良いのか分からないのが現状です。そこで国立健康・栄養研究所では、重点調査研究として4年前より科学的に検証されていない健康食品素材について、特に生活習慣病の予防に対する有効性と安全性の評価を行なっています。当研究室では、骨・軟骨の健康維持に効果があることを期待させる健康食品の成分について科学的な評価を行なっています。当研究所HPの「重点調査研究：食品成分有効性評価および健康影響評価」にアクセスしていただき、研究成果をご覧頂ければ幸いです（HP：<http://www.nih.go.jp>）。



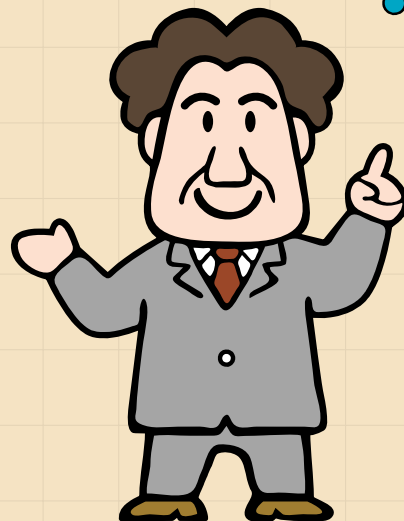
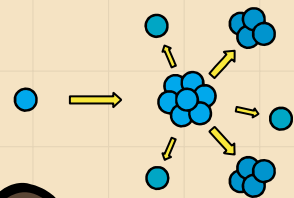
幅広い癌抑制機能を持つコネクシン遺伝子

食品表示分析・規格研究部 矢野 友啓

がん細胞は非常に不均一であり、多様な形質を保持しており、そのことががんの予防・治療を困難にしている最大の要因である。臨床的には同一のがん組織の中でも抗癌剤がよく効く部分と抵抗性を有する部分があり、後者の部分のがんの再発・浸潤・転移に関与し、がんの完全治癒を困難にしています。従って、この悪性度の高いがん細胞の生存・増殖をいかに制御するかががんの二次予防に重要になってきます。一般的に、がんの悪性度は高度に分化した正常細胞からの脱分化度で規定できるので、悪性度の高いがん細胞の生存・増殖の効率よく制御するには、正常組織の分化を維持するために必要な遺伝子群の機能を回復・維持することが重要になってきます。私どもは、正常組織の分化を維持するために必要な遺伝子群の中で、ギャップ結合を構成し、隣接する細胞間で分子量1300以下の親水性分子の細胞内濃度を均一化する事で細胞間の恒常性を維持して、細胞の分化機能を保つコネクシン遺伝子に着目し、その癌抑制機能を使った新たな癌予防・治療法の構築の可能性を考えました。

幸いなことに、1998年10月から20ヶ月間、当時コネクシン遺伝子の癌抑制機能解析を精力的に行っていたフランスリヨンにある世界保健機構国際癌研究センター多段階発癌研究部に滞在し、コネクシン遺伝子に関する研究をする機会を得て、コネクシン遺伝子が持つ多様な癌抑制機能の一面を知ることができ、その後の研究の展開をはかることができました。当初、この遺伝子はギャップ結合を構成し、その機能に依存した癌細胞の増殖抑制機能のみが着目されていましたが、その後の解析でギャップ結合の形成とは無関係に、細胞接着機能や細胞骨格の形成を制御し、正常細胞の接着機能を維持したり、各正常細胞の機能に必要な蛋白の発現・機能維

持に重要であるといった正常細胞の分化に必要な不可欠な機能維持にコネクシン遺伝子が幅広く貢献していることが明らかになってきました。また、最近の研究から、転移性を示す悪性度が高い癌細胞に対しても、浸潤・転移に関するシグナル系を網羅的に制御し、その浸潤・転移を抑制する可能性が示唆され、コネクシン遺伝子の癌抑制機能が癌予防・治療に幅広く役立つことが明らかになってきました。将来的には、各癌別に抑制的に働くコネクシン遺伝子の機能回復を標的にした癌予防・治療法が構築される可能性があり、私どもの研究グループがこの構築に何らかの貢献ができれば幸いです。



このコーナーでは、当研究所の研究者が行った研究成果の一部を、わかりやすく紹介していきます。なお、当研究所のホームページ (<http://www.nih.go.jp/eiken/index.html>) 内のマンスリーレポートのコーナーで、研究成果や活動の紹介をしていますので、そちらもご参照下さい。

食物繊維入り経管栄養が 寝たきり高齢患者の大便重量を増加させた

健康増進研究部 熊江 隆

経鼻胃管栄養は、経口的に食物を摂取できないが中心静脈栄養法をとる程でもない患者さんに使われています。また、中心静脈栄養法のような高いレベルでの無菌操作も必要無く、普通の食べ物も使え、長期間寝たきりになった高齢の患者さんに適しています。

食物繊維は色々な生理学的な働きで注目されていますが、水に溶けるもの（可溶性）と水に溶けないもの（不溶性）とに分ける事が出来ます。この2つは生理学的にも栄養学的にも違った働きがあり、小腸での消化には主に可溶性が影響し、大腸の調整や大便の排泄には主に不溶性が影響しています。食物繊維を入れた流動食の目的として、多く併発する下痢の減少や除去と大便の体積増加によって大腸の環境を適切に保つ事があります。また、最近では可溶性の食物繊維であるオリゴ糖は、腸内細菌叢をより有益なものに変えることが知られ、プレバイオテックスとしても注目されています。

そこで、食物繊維として不溶性のセルロースと可溶性のオリゴ糖（labinose）を組み合わせて流動食に加え、血液検査値と排便状況を指標として流動食中の食物繊維の有効性を寝たきりの患者さんを被験者として検討しました。男性9名（平均年齢75.0歳；64歳～89歳）と女性13名（平均年齢77.5歳；64歳～89歳）の高齢の患者さんに、食物繊維を入れた流動食を4週間摂取してもらいました。実験期間中に添加した食物繊維による経鼻胃管のつまり等の問題は患者さんから報告されませんでした。

食物繊維は栄養素の吸収を阻害する事が知られていますが、男性も女性も流動食を摂取して15日目以降では体重の増加傾向がみられました。さらに、血液検査は食物繊維を入れた流動食を摂取する直前と摂取から3週間後に行いましたが、血清中の総コレステロール、HDLコレステロール、

中性脂肪、及び遊離脂肪酸の検査値は変化していませんでした。また、総タンパク、アルブミン、ヘモグロビン、カルシウム、鉄等、他の血液検査項目にも摂取前と3週間摂取後の間に変化は認められませんでした。

大便の重量は食物繊維を入れた流動食を摂取してから増加し、男性では摂取前に対して平均値で1週目に4.1g、2週目に32.0g、3週目に44.5g、及び4週目に28.6gと増加し、摂取前の重量と2週目、3週目、及び4週目の重量の間に有意差（全て $p < 0.05$ ）が認められました。一方、女性では摂取前に対して平均値で1週目に8.3g、2週目に8.8g、3週目に30.0g、及び4週目に13.9gと増加し、摂取前の重量と3週目の重量の間に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められました。

食物繊維を入れた流動食の目的とした下痢の減少や除去については、本研究の被験者の中には調査期間前に下痢をしていた者がいないために明かにする事が出来ませんでした。一方、添加した食物繊維による栄養素の吸収阻害は、高齢者が栄養不足に陥り易い事から注目されますが、この研究においては若干体重が増加傾向を示したほどで栄養状態に影響は見られませんでした。この研究では、寝たきりの高齢の患者さんにセルロースとオリゴ糖を組み合わせて流動食に加えた場合に栄養状態に影響なく、大便重量の増加だけが認められましたが、さらに長期のコントロールされた実験によって流動食中の食物繊維の有効性を検討する必要があると考えられます。

出典：Nakaji S, Umeda T, Kumae T, Ohta S, Totsuka M, Sato K, Sugawara K, Fukuda S: A tube-fed liquid formula diet containing dietary fiber increased stool weight in bed-ridden elderly patients. *Nutrition* 20 (11-12) : 955-960, 2004

シトラスアウランチウムの肥満抑制、 体脂肪蓄積抑制効果と安全性の検討

食品機能研究部 久保 和弘

シトラスアウランチウム (Citrus Aurantium) は日本では橙 (ダイダイ) として、古くからお正月の飾りや、生薬として親しまれてきました。Citrusはレモンの木に対する古い呼び名でミカンの仲間を、Aurantiumは赤みを帯びた黄色である橙黄色をそれぞれラテン語で意味しています。また、「サワーオレンジ」「ビターオレンジ」などとも呼ばれています。

近年では痩身を目的としたいわゆる健康食品として、シトラスアウランチウムとその有効成分と考えられているシネフリン (Synephrine) を含む製品が流通しています。その理由は β アドレナリン受容体を介したシネフリンの体脂肪減少効果への期待にあります。受容体 (レセプター) とは細胞膜上あるいは細胞内に存在し、ホルモンや光など外から細胞に作用する因子と反応して、細胞機能に変化を生じさせる働きがあります。アドレナリン受容体はその名のとおりにアドレナリン、ノルアドレナリンというホルモンと結合し活性化されるものです。

アドレナリン受容体には α 受容体と β 受容体があります。 α 受容体は原則として興奮性の効果を、 β 受容体は基本的に抑制性の効果をもたらします。 α 受容体、 β 受容体は更に $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 受容体に分けられ、それぞれ様々な作用を持っています。

β アドレナリン受容体と脂肪分解との関連については、哺乳類の白色脂肪細胞を用いた研究が多く報告されています。その中でも $\beta 3$ アドレナリン受容体は脂肪分解を促進させる作用と、熱生産を高める作用が強いとの報告があります。

シトラスアウランチウムの有効成分であるシネフリンは、この $\beta 3$ アドレナリン受容体を刺激し、活性化させると言われています。そのため、体脂肪減少効

果が期待され、痩身を目的としたダイエット製品に多く使用されているのです。

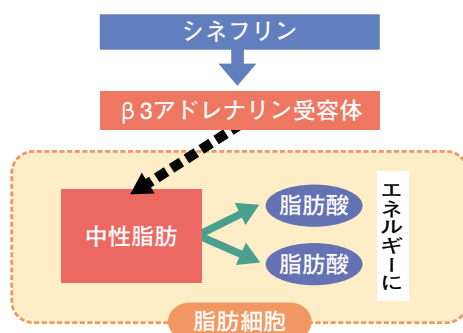
確かにヒトではカフェインなど他の刺激性物質とともにシネフリンを摂取した場合に体脂肪減少効果がみられるという報告が1つあります。しかし、この報告以外にシネフリンの体脂肪減少効果についてヒトを対象とした研究は見あたりません。さらに、ラットにシトラスアウランチウムを繰り返し摂取させると心臓毒性が現れ、投与量に依存して致死率が増加するという報告もあります。

2004年5月、ヘルスカナダ (カナダ厚生省) は特定のシネフリン含有製品を使用しないよう消費者に対して警告を出し、その輸入を禁止しました (http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_30.htm)。その理由として、この製品がシネフリンの効果を増強する高レベルのカフェインおよび他の興奮性・刺激性物質を含有しており、死亡を含む重度の有害作用を引き起こす可能性があるためとしています。特に、心臓病、高血圧、甲状腺疾患、糖尿病、前立腺肥大、不安症、副腎に腫瘍を持つ人への注意が喚起されています。薬剤との相互作用にも注意を払う必要があります。

このように、シネフリンによる効果の確証が非常に少ないにもかかわらず、ダイエット効果を標榜する製品が多く流通していることから、シネフリンを含有するシトラスアウランチウムの体脂肪蓄積抑制効果とその安全性についてラットを用いて検討を行いました。

その結果、シトラスアウランチウムには有効性としての脂肪蓄積抑制効果が無いわけではありませんが、非常に小さいといえます。しかし、一般的なシトラスアウランチウムのサプリメント製品に表示されている指示量に従うならば、そして、茶やコーヒーに含まれるカフェイン、カテキンなどの刺激物との同時、過剰摂取を回避すれば、安全上の問題は少ないと考えられます。今後、カフェインおよび他の興奮性・刺激性物質とシトラスアウランチウムの併用摂取についても検討する予定にしています。

出典: Suppressive Effect of Citrus Aurantium Against Body Fat Accumulation and Its Safety Kubo K, Kiyose C, Ogino S, Saito M: J. Clin. Biochem. Nutr.: 36: 11-17, 2005. 2



肝臓におけるDGATの働き —内臓肥満や脂肪肝とのかかわり—

生活習慣病研究部 山崎 聖美

肝臓ではトリアシルグリセロール (TG) が合成され、TGが肝臓にたまと脂肪肝になります。また、肝臓では超低密度リポタンパク質 (VLDL) を分泌していますが、このVLDLの構成要素であるTG (VLDL-TG) も肝臓で合成しています。これらのTGを合成している酵素はAcyl CoA:diacylglycerol acyltransferase (DGAT) で、TG合成の最終段階でアシルCoAとジアシルグリセロールからTGを合成しています。肝臓には、DGAT1とDGAT2の2種類の酵素が存在しています。ところで、VLDL-TGは肝臓の細胞中の小胞体 (ER) で作られます。なぜなら、TGはERの膜を通過できないからです。したがって、DGATには肝臓細胞の細胞質でTGを合成する機能と、ERでTGを合成する機能があります。そこで、マウスの肝臓に特異的にDGAT1あるいはDGAT2を過剰に発現させて解析を行い、これらの機能とDGAT1及びDGAT2の役割について調べました。

その結果、DGAT1を肝臓に過剰発現させたマウスでは、DGAT活性が増加し、血中のVLDL-TG濃度が増加し、1時間あたりのVLDL分泌量も増加していました。また、肝臓組織切片を電子顕微鏡で観察すると、ERが膨張していて、VLDLを分泌するためにさかんにTGや他のVLDL構成要素を合成している様子がうかがえました。このマウスは脂肪肝にはなりません。したがって、

DGAT1はERでTGを合成する機能を持っていることがわかりました。さらに、このマウスでは、皮下脂肪重量には変化がありませんでしたが、内臓脂肪重量 (副睪丸周囲脂肪組織、子宮傍脂肪組織) が増加していました。脂肪細胞の表面には、VLDLレセプター (VLDLR) が存在しており、増加したVLDLをVLDLRがキャッチし、VLDL中のTGを脂肪細胞が取り込みます。それゆえ、内臓脂肪重量が増加したのだと考えられるのですが、では、なぜ皮下脂肪重量は増加しなかったのでしょうか。内臓脂肪細胞と皮下脂肪細胞を普通のマウスから調製し、VLDLRの発現について調べたところ、内臓脂肪細胞には皮下脂肪細胞の約4倍のVLDLRが発現していることがわかりました。内臓脂肪組織の方が皮下脂肪組織より多くのVLDLRがあるために、DGAT1を肝臓に過剰発現させたマウスでは、増加したVLDL-TGを内臓脂肪組織が皮下脂肪組織より多く取り込み、その結果、内臓脂肪組織重量だけ増加したのです。

一方、DGAT2を肝臓に過剰発現させたマウスは、DGAT活性が増加し、脂肪肝になりましたが、VLDL-TGは変化しませんでした。したがって、DGAT2は細胞質でTGを合成する機能を持っていることがわかりました。

以上の結果から、まず、DGAT1の働きを抑えることで、VLDLの分泌を抑制して内臓脂肪が増えるのを抑え、肥満を防ぐことが、また、DGAT2の働きを抑えることで、脂肪肝を防ぐことが可能になると考えられます。普段の食生活でDGATの働きをコントロールして肥満や脂肪肝にならずに健康を維持できるようにしたいものです。

出典：Yamazaki T, Sasaki E, Kakinuma C, Yano T, Miura S, Ezaki O. Increased Very Low Density Lipoprotein secretion and gonadal fat mass in mice overexpressing liver DGAT1. J Biol Chem. 280 : 21506-21514, 2005

図 DGAT1及びDGAT2の働きと脂肪組織重量増加の関係

