

[招待論文]

食と健康の科学

Food and Health Sciences

若山 正隆

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科特任助教

Masataka Wakayama

Project Research Associate, Graduate School of Media and Governance, Keio University

ワンピン アウ

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科研究員

Wanping Aw

Project Researcher, Graduate School of Media and Governance, Keio University

Abstract: 近年、日本を含め多くの国々で少子高齢化社会が進行し、社会全体に占める保険医療費の高騰が問題となってきた。このため、より健康な状態で長く生きられることが個々人の問題だけでなく社会全体への負担を軽減させる面でも期待される。これらを実現させる方法として食事の効果的な利用が推奨されており、日本国内においては機能性表示食品制度などの改定も行われた。メタボロミクスは一度の分析で網羅的に多成分を分離・定量を行うことが可能であり、食品等にも活用することができる。また、代謝物質だけでなく、その他のオミクス科学を含め、統合的に栄養学を扱うニュートリオミクスの活用も食による健康維持において重要なアプローチの一つである。本稿では、メタボロミクスおよびニュートリオミクスを活かした「食と健康の科学」の実施事例を紹介する。

The increases in medical expenses in an aging society with a declining birthrate are serious problems, especially in a country like Japan. In order to reduce this burden on society, it is important to increase “the health expectancy”. Namely, people should maintain good health via healthy dietary habits. Currently, a new labeling system for functional food in Japan has been implemented. Metabolomics, one of the multiple comprehensive omics methodologies, is a technique used to examine multiple compound targets in food samples. Not only using metabolomics but also incorporating other fields of -omics studies in the nutrition sciences; Nutriomics is an important approach to achieve a healthy society. Hereby, we introduce various applications of food metabolomics and nutriomics in helping people attain a long and healthy life.

Keywords: 食品、機能性食品、成分、健康
functional foods, nutriomics, healthy living

1 食と健康への期待と機能性食品

近年、日本では急激な少子高齢化社会を迎えており、2012年度には概算の医療費が前年比2.2%増加の39兆3千億円に達している。この金額は国民所得に対する比率の10%を超えており、介護などの保険医療費も含めるとより比率が高くなり(厚生労働省, 2014)、根本的な対策が必要である。長寿社会になっている一方で、健康な状態で生活できる年齢、いわゆる健康寿命は、平均寿命に対して男性で9歳、女性で12歳下回っている。この差を縮めることで個人のクオリティ・オブ・ライフ (quality of life, QOL) を向上させるのみならず、社会全体の保険医療費を減額できる。この視点から考えると病気になる前の予防医療の重要性のみならず、毎日の食事の占める役割は極めて大きい。

日本では古くから医食同源の考え方があるが、このような考え方は西洋・東洋を問わず以前からいわれてきた(阿部, 2013)。特に医療費削減の観点も含めて個々人の健康状態が良好であることが社会全体の負担を低減することに資するのであれば、食の重要性は極めて大きい。1984～1986年に機能性食品についての定義が日本国内で実施され、それ以降、現在に至るまで機能性食品を活用した施策が行われてきた。このときの研究班の取りまとめでは、からだに対する食品とその成分の働きについて以下3つの機能が定義された。食品の一次機能としては生命維持のための栄養面での働き(栄養機能)であり、食糧が国民全員に行き届いていなかった時代にはもっとも重視されていた項目である。食品の二次機能としては食事を楽しもうとする味覚・感覚面での働き(感覚機能)があり、これは社会が安定期に入って食事を楽しむ時代になってから重視されてきた項目である。食品の三次機能としては生体の生理機能を調節しようとする働き(体調調整)であり、現代の長寿社会において重要視されてきている項目である。この食品の三次機能を効果的に示す食品が「機能性食品」であり、健康増進法によって機能などの表示が認められる保健機能食品(特定保健用食品(いわゆるトクホ)、栄養機能性食品)、新たに定められた機能性表示食品の3つであり、一般食品に含まれるいわゆる健康食品とは明確に区別される(図1)。このため一般の健康食品は食品の機能などの表示は認められていない。これに対し特定保健用食品は製品としての有効性・

安全性が審査され保健機能の表示が定められている(千葉・梅垣, 2013)。一方、栄養機能性食品は不足しがちな微量栄養素である 12 種のビタミン(ビタミン K を除く)および 5 種のミネラル(鉄、カルシウム、マグネシウム、銅、亜鉛)については製品の含有量に応じて表示が認められており、錠剤・カプセル状のものについても 2001 年に保健機能食品制度の中で位置づけられた。米国および EU においてはサプリメント形態の錠剤、カプセルなどについて 1990 年代までにビタミン、ミネラル、アミノ酸といった健康表示が法的な整備の下でなされている。日本では錠剤・カプセル状のものよりもいち早く特定保健用食品制度ができ法的に認められた点が異なっている。

2 機能性食品の制度の拡充

日本における機能性食品は国際的には比較的早い 1980 年代から制度化されてきた。さらに近年、「一般健康食品の機能性表示を可能とする仕組みの整備」に関する議論が進められている。その中で現在の栄養機能食品について

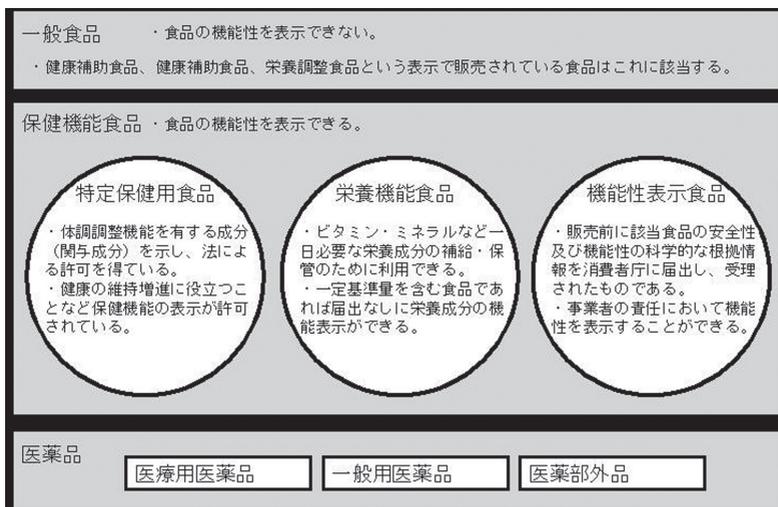


図 1 現在の日本における健康食品と医薬品の位置づけ

特定保健用食品(トクホ)、栄養機能食品、機能性表示食品の三者を併せて保健機能食品に区分される。(消費者庁 2014, 2015 をもとに作製)

は対象成分が限定されており、特定保健用食品においては食品ごとに安全性や有効性に関するヒト臨床試験が必須であり、許認可を得るまでに時間と費用がかかることから特定保健用食品と表示できる食品数が非常に限られているという指摘がある。このため2015年4月に食品の新たな機能性表示制度である機能性表示食品が誕生した。

機能性表示食品は、食品を製造・販売する事業者の責任において科学的根拠に基づいた機能性を表示する届出をし、消費者庁で受理された食品である。特定保健用食品は消費者庁長官が許可を与えるのに対し、機能性表示食品は届出制であり、消費者庁は形式上の不備があった場合は受理をせず、事業者の責任における機能性の表示を示すのみとなっている。販売の前の届出においてはいくつかの事項が実施されていることが必須である。例えば機能性表示食品の対象食品となる判断では、疾病を罹患している者や未成年、妊産婦を対象とした食品ではなく、機能性関与成分が明確であり、脂質、コレステロール、糖類の過剰摂取につながる食品であってはならない。過剰摂取等による健康被害防止の観点から食習慣を踏まえた機能性成分の摂取量等の安全性の評価・説明がなれていなければいけない。生産・製造における管理体制を整えたいうで、健康被害の情報収集体制も整っている必要がある。機能性の根拠については、最終製品のヒト臨床試験もしくは、最終製品あるいは機能性成分に関与する研究の査読付き学術文献が必要である。特に既に機能性が学術論文で示されている成分については最終成分に含まれる成分の同等性の十分な考察がなされていることが重要とされている。このような点から今後、科学的に裏付けされた食品による健康の推進が図られていくと考えられる。

3 食品の機能性への研究

それではこれまでどのような食品の機能性研究がなされてきたのであろうか。海外を含めて研究が多いものとしては、魚油の ω -3脂肪酸による疾病抵抗性の向上に関する研究であり、既に対応するサプリメント類が世界的に販売されている (McNiven *et al.*, 2011)。

日本国内においてはNARO 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究

機構（農研機構）を中心に機能性食品を中心とした機能性農産物等の素材研究がおこなわれている（山本，2013）。具体的には緑茶品種「やぶきた」は日本での栽培面積が76%を占める品種であるが、強い抗アレルギー作用を有するポリフェノール、メチル化カテキンを含有していない。これに対し「べにふうき」はメチル化カテキンを約2%含む。実際に「べにふうき」に抗アレルギー作用があるかを調べるため、92人を対象とした12カ月の緑茶飲用試験を実施し、アレルギー性鼻炎の改善効果を確認した。このような知見を利用して特定保健用食品の指定を受け、現在、容器詰め飲料、菓子、入浴剤などが市販されている。このほかウンシュウミカンには β -クリプトキサンチンが多く含まれているが、ウンシュウミカンを食べる頻度の高い人においては飲酒・高血圧による肝機能障害などのリスクが低減されることが457名を対象とした4年間の追跡調査の結果によって明らかになっている。従来の特典保健用食品、栄養機能食品の制度では加工品のみが対象であったが、2015年4月からの機能性表示食品については、農作物そのものについても法的な機能性食品の定義付けが行われている。

慶應義塾大学先端生命科学研究所（IAB）が立地する山形県内においても食品の機能性に関する様々な取り組みがなされてきた。2009年から2011年において文部科学省の地域イノベーション戦略支援プログラム（都市エリア型）の採択を受け、IAB、山形県農業総合研究センター、山形大学農学部が中心となって地域農産物の機能成分の探索、機能性を高める栽培技術の開発、機能性を活かした加工技術開発と商品開発を進めてきた。山形県庄内地方の特産品である庄内柿（品種名：平核無、図2）においては血管拡張や血圧降下、アレルギー性鼻炎にも効果があるとされているスコポレチンが多く含まれており、品種間および収穫時期、脱渋の条件によって濃度が異なることが明らかになった（近野，2012）。また柿には γ -アミノ酪酸（GABA）などの機能性成分が加熱加工処理によって増加することも明らかになった（及川，2013）。さらに従来利用価値が低かった未熟果の庄内柿のペーストパウダーを遺伝疾患モデル動物に投与した実験により血圧降下作用があることが確認された（Liu *et al.*, 2012）。現在、これらの柿の特徴を活かした柿酢および庄内柿ジュースが市販されている。

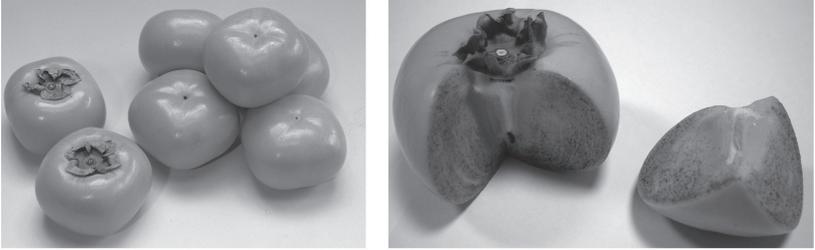


図2 庄内柿（品種名：平核無）

山形県庄内地方の特産品で種なしの渋柿であり、脱渋の後、出荷される。近年は新たな需要を掘り起こすため様々な利用法が試みられている。左図は通常の脱渋処理の庄内柿であるが右図は「柿しぐれ」とよばれる樹上脱渋処理を行っており、果肉にゴマ状の斑点が入り、パリッとした食感に特徴がある。

これまでに述べた3つの農産品は機能性表示食品としての「農産物の有する機能性やその関与成分に関する知見の収集・評価」が農林水産省からまとめられつつある。このうちウンシュウミカンの β -クリプトキサンチンおよび緑茶のメチル化カテキンについてはすでに機能性表示食品の届出に必要なレビューがなされており、農産物における機能性表示食品を支援する体制が整ってきている（農林水産省、2015年）。

4 食と健康の研究に関する地域立地

2015年4月から機能性表示食品制度が実施された。2015年4月中に8件、6月までに合計44件の届出が受理されているが、事例の多い特定保健用食品の許認可を得るまでには前述の通り様々な研究が必要とされる。機能性表示食品制度では、門戸の厳しい特定保健用食品に比べて緩和されるとはいえ、届出を受理されるまでには、材料となるべき食品、加工技術、機能性成分であるかを同定・定量する技術、そして実際の有効性をヒトで確認する試験もしくは適切な文献レビューが必要となる。これらすべてを実施し、有用性を最終的に判断する必要がある。

先に述べた農研機構および山形県内の研究対象の食品は日本国内の各地域の有力な農産品である。各地域は農産品に対する付加価値を高めようと考えていることから日本全国でこのような事例が増加していくものと考えられる。

その中で山形県は農業生産量が高いことに加え、明治期に現在流通する大部分のうるち米品種の祖先ともいえる亀の尾(1897年)を作出し、さらに近年のつや姫(2011年)に至るまで、米のみならず様々な農作物で現在に至るまで多くの新品種を作出してきており、遺伝資源の多様性に富んでいるといえる。機能性成分であるポリフェノール類はメチル化カテキンのように、品種によっては有するものと有しないものがありうる。このことは最終的には遺伝資源の量が機能性農産物を出産できるかの決定打になる可能性を持っている。また育種が盛んであり、実際に様々な農作物において新品種を作ることができる環境があることは、これらの遺伝資源を有効に利用できる可能性がある。

食品加工は食品に含有する成分を変化させる工程でもある。その品質と定量性を確認するにはメタボロミクスをはじめとする分析技術が有効となる。また、機能性表示食品の新制度において、どの程度の規模のヒトでの実証試験が必要であるかは明確にされていないが、食品へのヒト試験に関する市民の理解と協力が必要と考えられ、協力者を得やすい環境での実施が必要である。「食と健康の科学」の実践ともいえる機能性食品の作出には解決すべき課題も多いが、日本が世界に率先して進めてきた研究の一つであるため今後の進展が期待される。

5 ニュートリオミクス：次世代栄養学の構築を目指した新規研究アプローチの開発

一般に健康寿命の延伸には、健康促進によって疾患を予防するとともに、疾患があってもその進行をできるだけ長く食い止めることが必要である。また健康の維持や疾患リスクの削減に役立つ機能性食品の開発が健康維持増進に寄与するという期待も大きい。このような機能性食品作出に至るまでの評価において、また健康寿命の延伸への直接的な評価、メカニズムの探索に近年、ニュートリオミクスによる研究アプローチが進展してきた。ニュートリオミクスはニュートリション(栄養)とオミクスから構築された言葉であり、食品からの栄養摂取時に生体内で生じる多くの生体応答について、mRNA 発現レベルでのトランスクリプトーム解析、蛋白質の網羅的解析(プロテオミクス)、代謝物の網羅的解析(メタボロミクス)、腸内細菌叢の網羅的解析(マイクロ

バイオミクス)により得られた生体情報をバイオインフォマティクスにより統合的に理解する研究である (Kato *et al.*, 2011; Müller & Kersten, 2003; Aw & Fukuda, 2015)。ニュートリオミクス研究では食事の内容に加え、生活習慣など他のファクターを加え、各種の生体分子を対象に網羅的な解析を組み合わせることで、食事が生体におよぼす影響を総合的に理解することを目指している。

これらのニュートリオミクス研究におけるオミクス手法のうちトランスクリプトーム解析は、その主たる手法である DNA マイクロアレイ技術が信頼性および再現性の高い網羅的な解析手段であることからもっとも広く使用されている。(Jia *et al.*, 2014; Takahashi *et al.*, 2014)。プロテオーム解析においてはタンパク質の分離、検出、定量などのプロセスが伴う (Swatton *et al.*, 2004)。古くからある方法としては2次元ゲル電気泳動があり、タンパク質を分子量と等電点により分離後、銀染色もしくは蛍光染色により検出する方法である。より洗練した方法として蛍光標識二次元ディフレーションゲル電気泳動解析システム (2 Dimensional Fluorescence Difference Gel Electrophoresis) があげられる。近年は Isobaric Tag といわれる安定同位体タグ分子を用いた iTRAQ 法 (isobaric tag for relative and absolute quantitation) によるタンパク質の網羅解析が行われている (Wiese S. *et al.*, 2007)。この方法はタンパク質にタグをつけ、これを MS/MS 分析することにより常にタグは同一の MS スペクトルとして検出されるのに対し、個々のタンパク質は別の MS スペクトルとして検出されることによって網羅的な絶対または相対定量を可能とした。メタボロミクスは、核磁気共鳴装置 (NMR)、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS)、液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC-MS) および、キャピラリー電気泳動質量分析計 (CE-MS) などが主に用いられている。各分析装置の特徴として、NMR の場合は MS 系の分析方法と比較して感度が劣るため、微量物質の検出には安定同位体標識を行うなどの工夫が必要である。その一方で、NMR は試料を非破壊で測定可能であり、組織や細胞を生きのまま測定できるというメリットがある (Fukuda *et al.*, 2009; Nakanishi *et al.*, 2011)。

腸内細菌は宿主生物の真核細胞との間に複雑な生態系を構成している

(Fukuda & Ohno, 2014)。腸内細菌は多様であり、宿主生物のライフスタイルや摂食習慣などの食生活に大きく影響される。現在、腸内微生物環境は次世代 DNA シーケンス技術と 16S rRNA シーケンス技術によって網羅的に解析がなされるようになってきている (Gill *et al.*, 2006; Dethlefsen *et al.*, 2008)。

6 ニュートリオミクスのコーヒーでの応用

ニュートリオミクスの実際での使用例は多種存在する。このうち、執筆者の一人である Aw らが行ってきたコーヒーを応用例として紹介する。コーヒーそのもの及びコーヒーに含まれる構成成分は、2 型糖尿病の予防のための食事介入療法として有効であることが疫学的に示されている。このコーヒーによる糖尿病改善の分子メカニズムを明らかにするため、カフェインを含むコーヒー、カフェインを抜いたコーヒー、そして焙煎されていない緑色のコーヒーを実験動物に摂取させ、遺伝子発現等の形質と関連付けた。一般的な近交系実験用マウスである C57BL6 の 8 週目オスにおいて通常の給餌、高脂質の給餌、高脂質の餌に凍結乾燥させた前述の 3 種のコーヒーを 2% 加えた給餌をし、9 週間の変化をマイクロアレイ解析とウェスタンブロット解析によって評価した。その結果、コーヒーの摂取がインシュリン抵抗性を緩和したことが、インシュリン抵抗テストでの血糖値の減少およびトランスクリプトーム解析による関連遺伝子の発現変化から確認された。加えてコーヒーの摂取は炎症抑制遺伝子の転写因子、熱ショック蛋白質、インシュリン関連遺伝子などを下方制御していることが明らかになった。これらの結果はコーヒーの摂取がインシュリンの生成に影響を与え、炎症、肥満に対して回復を促す作用があることの立証とされた (Jia *et al.*, 2014)。プロテオミクスレベルではコーヒーによりイソクエン酸デヒドロゲナーゼ、および関連酵素の発現が増大し、生体内でのエネルギー合成が活発になっていた。さらにメタボローム解析により尿素サイクルも活発になっていることが明らかになった (Takahashi *et al.*, 2014)。

以上のように食品の身体に対する影響を考察する場合、構成要素が多く、一つのおミックス情報のみでは、その機能メカニズムを示すには十分ではなく、統合的なオミックス手法による説明の必要性がある。今後、ニュートリ

オミクス研究にあるような統合オミクス手法を利用することで、疾患状態から疾患の無い状態へ回復させる新たな食事介入療法など栄養科学の新たな進展に貢献できることが期待される。食と健康の科学の進展により、科学的メカニズムに裏付けされた機能性食品の創出は、最終的に多くの人の健康年齢を引き上げることにもつながり、個人のみならず社会的なインパクトも大きく、この分野の発展は非常に重要な課題といえる。

謝辞

本稿の執筆にあたり山形県農業総合研究センター 板垣 健太郎 主任専門研究員からの助言及び写真の提供を受けました。この場を借りて御礼いたします。

参考文献

- 阿部 啓子「食と健康 —その先端科学の歩みをたどり、食育への応用の途をさぐる—」『日農医誌』61、2013年、pp.830-834。
- 及川 彰「メタボロミクスの農業・食品分野への応用」『化学と生物』51、2013年、pp.615-621。
- 厚生労働省「平成24年度 国民医療費の概況」厚生労働省、2014年。<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/12/index.html>>
- 近野 広行「農産物の機能性を高める栽培技術の開発と品種育成 —柿の機能成分等を高める栽培技術の開発と品種選定—」『機能評価システムの構築と地域農産物を活用した高機能性食産業クラスターの形成』庄内産業振興センター、2012年。
- 消費者庁「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会報告書」消費者庁、2014年。<<http://www.caa.go.jp/foods/index19.html>>
- 消費者庁「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」消費者庁、2015年。<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/150330_guideline.pdf>
- 千葉 剛、梅垣 敬三『健康食品の国際比較』、公衆衛生 77、2013年、pp.772-775。
- 農林水産省「農産物の有する機能性やその関与成分に関する知見の収集・評価」農林水産省、2015年。<<http://www.s.affrc.go.jp/docs/kinousei/kinkyuutaiousSR.htm>>
- 山本(前田) 万里「機能性を持つ農林水産物・食品の開発について」『日本食生活学会誌』24、2013年、pp.143-148。
- Aw, W. and Fukuda, S., “Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach,” *Seminars in Immunopath*, 37, 2015, pp.5-16.
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M. L. and Relman, D. A., “The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing.” *PLoS Biol.*, 6, 2008, p.e280.
- Fukuda, S., Nakanishi, Y., Chikayama, E., Ohno, H., Hino, T. and Kikuchi, J., “Evaluation and characterization of bacterial metabolic dynamics with a novel profiling

- technique, real-time metabolotyping.” *PLoS One*, 4, 2009, p.e4893.
- Fukuda, S. and Ohno, H., “Gut microbiome and metabolic diseases.” *Semin. Immunopathol.*, 36, 2014, pp.103-114.
- Gill, S. R., Pop, M., Deboy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S., Gordon, J.I., Relman, D.A., Fraser-Liggett, C.M. and Nelson, K.E., “Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome.” *Science*, 312, 2006, pp.1355-1359.
- Jia, H., Aw, W., Egashira, K., Takahashi, S., Aoyama, S., Saito, K., Kishimoto, Y. and Kato, H., “Coffee intake mitigated inflammation and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet-induced obese mice.” *Genes Nutr.*, 9, 2014, p.389.
- Kato, H., Takahashi, S. and Saito, K., “Omics and integrated omics for the promotion of food and nutrition science.” *J. Trad. Compl. Med.*, 1, 2011, pp.25-30.
- Liu, C., Kurakane, S., Takaita, J., Itano, R., Soga, T., Oikawa, A. and Igarashi, K., “Antihypertensive effects of unripe persimmon (*Diospyros kaki* L. cv. Hiratanenashi) fruit and its component in spontaneously hypertensive rats.” *Food Sci. Technol. Res.*, 18, 2012, pp.391-398.
- McNiven E., German, J. and Slupsky, C., “Analytical metabolomics: nutritional opportunities for personalized health.” *J. Nutritional Biochem.*, 22, 2011, pp.995-1002.
- Müller, M. and Kersten, S., “Nutrigenomics: goals and strategies.” *Nat. Rev. Genetics*, 4, 2003, pp.315-322.
- Nakanishi, Y., Fukuda, S., Chikayama, E., Kimura, Y., Ohno, H. and Kikuchi, J., “Dynamic omics approach identifies nutrition-mediated microbial interactions.” *J. Proteome Res.*, 10, 2011, pp.824-836.
- Swatton, J.E., Prabakaran, S., Karp, N.A., Lilley, K.S. and Bahn, S., “Protein profiling of human postmortem brain using 2-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis (2-D DIGE).” *Mol. Psychiatry*, 9, 2004, pp. 128-143.
- Takahashi, S., Egashira, K., Saito, K., Jia, H., Abe, K. and Kato, H., “Coffee intake down-regulates the hepatic gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in C57BL/6J mice fed a high-fat diet.” *J. Func. Foods*, 6, 2014, pp. 157-167.
- Wiese, S., Reidegeld, K.A., Meyer, H.E. and Warscheid, B., “Protein labeling by iTRAQ: a new tool for quantitative mass spectrometry in proteome research.” *Proteomics*, 7, 2007, pp.340-350.

[受付日 2015. 2. 26]