

## 機能的食品 — その研究の国際動向をみる —

荒井 綜一  
(東京農業大学応用生物科学部\*)

### Functional Foods - View on the International Status of the Research -

Soichi ARAI  
*Faculty of Applied Biological Science, Tokyo University of Agriculture*

中国には昔から“医食同源”の思想があり、日本へも伝えられている。ギリシャの哲学者で医学の父といわれるヒポクラテスは「食を汝の薬とせん、薬を汝の食とせん」という言葉を残した。“食と健康”に関するこのような共通の認識が洋の東西に古くからあったのは大変に興味深い。が、これらは一種の経験則に過ぎなかった。

このテーマを学術的に取り上げる組織的な動きが浮上したのは、何と20世紀も終わりに近づいた頃であった。その主要な例に文部省（当時）科学研究費重点領域研究班の活動があった<sup>1)</sup>。その成果として“機能的食品”の名称と概念と実例（例えば低アレルゲン米）が世界に先がけて提示されたことは周知の通りである。しかもこれは厚生省（当時）を動かし、特定保健用食品制度の発足（1991年）に寄与したことも今では国際的に知られている。わが国のこうした学術と行政の動向を「日本は食と薬の境界に踏み込む」と報じた「ネイチャー」<sup>2)</sup>の記事が各国に与えた衝撃は大きく、今日の機能的食品ブームの契機となった。

#### 1. 研究の動向

生活習慣病をはじめ、アレルギーや感染症のリスクを低減すること（病気の一次予防）が期待される新開発食品である機能的食品に強い関心を示し、産・官・学がコンソシアムを形成してその解析と開発に乗り出したのはヨーロッパ連合（EU）であって、背景に、年間70億ユーロ（約1兆円）の巨大市場の到来を見込んでいると聞く<sup>3)</sup>。これは、“機能的食品”誕生国であるわが国の脅威となっているのである。

対抗する動きがわが国にも出始めた。例えば、内閣府科学技術会議は“機能的食品”を21世紀のライフサイエンスの重点研究項目の1つに指定した<sup>4)</sup>。文部科学省は科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「食品中の非栄養性機能物質の解析と体系化」（代表者：荒井綜一）に5年間10億円の研究費を交付している。農林水産省は毎年いくつかの民間企業による機能的食品研究に多額の助成を行い始めた。学界をみると、例えば日本国際科学・工学会（IUFoST Japan）は定期的に機能的食品シンポジウムを行い、盛況を博している<sup>5), 6)</sup>。本年12月、国際フードファクター委員会（ICoFF）は、東京でその第3回国際会議（会長：荒井綜一）を開催する。一方、約80社の民間企業で組織される科学協会が最近、その活動の一環として東京大学農学部「機能的食品ゲノミクス」という名称の寄付講座を開設し、産学連携によるコンソシアム形式での機能的食品の解析と開発の研究を開始する予定である。これは画期的な出来事と言わねばなるまい。

“機能的食品”（functional food）として国際的に合意されている定義をみると、これは糖尿病、動脈疾患、高血圧

\*所在地：東京都世田谷区桜丘1-1-1（〒156-8502）

本稿は第20回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われた特別講演の内容をとりまとめたものである。

症、肥満症、骨粗鬆症、大腸がんといった生活習慣病、さらにはアレルギー、感染症といった病気のリスクを低減する新開発食品である<sup>1)3)</sup>。したがって、普通食品と医薬品の間位置づけられる。が、法規上、機能性食品は“薬”ではない。しかし学術的には、その研究に薬理学的・生理学的アプローチが頻用される。機能の主体をなす非栄養素、例えばオリゴ糖、オリゴペプチド、ポリフェノール、カロテノイドなどが生体の生理統御系、例えば免疫系、内分泌系、神経系、循環系、消化系を調節する機構の解析と、それによって発症を予防する効果の評価に、こうしたアプローチが欠かせないからである<sup>1)</sup>。

現在、1つの機能性食品を摂取したことによる生理統御系の標的器官・組織（肝臓、心臓、腸管、血管、血液など）の機能改善と、その結果としての特定疾患のリスク低減を、どのように解析、評価し、どのような強調表示（クレーム）として表すかが、世界の最重要テーマの1つとなっている。これこそが“機能性食品”の社会的受諾性（public acceptance）を高め、その存在価値を強める上で必須の要件と考えられているからである。

とくにEUでは、表示を上記の趣旨に沿って機能強調表示（function claim）と病気リスク低減強調表示（disease risk reduction claim）の2つに類型化する動きが広がっている。ここで、各表示に科学的根拠を与えるのがバイオマーカーである。当然、これにも2つの類型があって、前者を強調するためには、摂取した食品またはその成分（主に非栄養素）が生体の標的機能（上述）の調節に寄与することを示唆する“target function marker”，後者を強調するためには、摂取したそれが病気を当面回避し得ると見なされる点を示唆する“intermediate endpoint marker”を利用することになる<sup>7)</sup>。例えば酸化傷害マーカーとして前者については血漿LDLコレステロール濃度など、後者については動脈の閉塞度（MRIデータ）など、骨粗鬆マーカーとして前者については血中オステオカルシン濃度など、後者については骨密度（X線データ）などが挙げられる。

注意すべきは、バイオマーカーには機能発現の原因である“factor”と機能発現の結果である“indicator”とがある。骨形成マーカーであるオステオカルシン（上述）はカルシウムを骨まで運搬してくれるタンパク質だから“原因”であり、骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリンは骨が分解する過程で生じる化合物だから“結果”であり、それぞれ“factor”と“indicator”の関係にある。

## 2. 最新の状況

ところで、21世紀に入った途端に1つの画期的出来事があった。ヒトゲノム解析の完了がそれである<sup>8)</sup>。他の主要な生物のゲノムも解明された。その結果、世の中はポストゲノム科学（遺伝子情報を利用する科学）の時代に入った。その波は機能性食品分野にも及んできた。そして誕生したのがニュートリゲノミクス（nutrigenomics）である<sup>9)</sup>。摂取した食品の成分が生体の標的器官・組織の3万種類もの遺伝子の発現をどのように変化させるかを、DNAアレイ法によって網羅的に、しかも半定量的に解析し、その食品の効能を評価しようというこの科学は、バイオマーカーの開発に、さらには品質の設計・管理に、まったく新しい方法論を与えるのである。

数年前、ウィスコンシン大学のProllaのグループは、適度の摂取カロリー制限は体タンパク質の新陳代謝を促し、それによって過酸化脂質などが体タンパク質に及ぼす悪影響を軽くし、結果として老化の進行を遅らせることをニュートリゲノミクスによって明確に示した<sup>10)</sup>。現在、欧米では産官学の食品研究分野でこの手法が急速に広まり、世界的ブームにさえなっている。

わが国でも最近、この新科学が栄養の研究、感覚の研究、そして機能性食品の研究に取り入れられ始めた。私の関連で紹介すると、東京大学の加藤グループは、雄ラット（Wistar）を2群に分け、試験群には12%グルテン飼料を、対照群には12%カゼイン飼料を7日間投与した後、それぞれの群のラットから肝臓を摘出し、全mRNAを抽出した。両mRNAをつぎにcDNAに、さらにcRNAに変換した後、ラット由来の8,000の遺伝子を配列させたDNAマイクロアレイ（Affymetrix U34）に各cRNAをハイブリダイズさせた。この場合、量的に多いcRNA（すなわち上向き調節された遺伝子）は、その量に相当する強度の光を放つように工夫されており、試験群での光の強度と対照群での光の強度の比（すなわち倍率）を解析することによって個々の遺伝子の上向き（または下向き）調節の程度を数値的に表現で

きるようになっていく。

解析の結果、対照群と比較して試験群で2倍以上の有意な強度で発現が変化した遺伝子の数は111に及んだ。ここで、上向き調節されたものは61、下向き調節されたものは50であったが、興味深いのは、上向き調節されたもののうち15はコレステロール代謝関連のタンパク質の遺伝子であった。事実、血清の総コレステロール濃度は試験群で $93 \pm 8$  mg/dl、対照群で $68 \pm 6$  mg/dl ( $p < 0.05$ )であったので、グルテン食が示すこの効果の原因が遺伝子レベルで推定されたことになる<sup>11)</sup>。

東京大学の阿部グループは、トウガラシの辛味成分であるカプサイシンをラットの舌に塗布し、それが口腔の体感感覚神経（たとえば三叉神経）に与える影響を調べている。試験群のラットの舌には50  $\mu$ Mカプサイシンの0.1ジメチルホキソド（DMSO）溶液を、対照群のラットの舌には0.1 DMSOを与え、4時間後に三叉神経節を摘出して全mRNAを抽出した。以後は上記の操作で試験群のcRNAと対照群のcRNAを調製し、アレイ解析を行った。その結果、試験群の体性感覚神経では、免疫を増強させるタンパク質である主要組織適合抗原（MHC）型の遺伝子、ある種の殺菌タンパク質の遺伝子など、生体防御に寄与するタンパク質をコードする遺伝子群が上向き調節されていることが判明した。これはカプサイシンを摂取したためではなく「辛い」（hot）という感覚が脳に伝えられただけで口中に自己防御のシステムが出来上がることを示唆する<sup>12)</sup>。

高崎健康福祉大学の渡辺グループおよび広島大学の田辺グループの共同研究チームは、小麦のアレルギー保因者用の低アレルゲン小麦食品を開発した<sup>13), 14)</sup>。筆者らのグループは、低アレルゲン小麦製品の酵素分解物であるグルテンペプチドがグルテン組織のアミノ酸混合物と栄養学的に有意差がないことを動物実験で確認した<sup>15)</sup>。そこで今度は、低アレルゲン小麦粉を試験飼料、原料小麦粉を対照飼料としてラットを飼育し、常法に従って、肝臓mRNA→cDNA→cRNAの操作を行った後、アレイ解析を行った。試験群と対照群ではほぼ同等の遺伝子発現が起きていることをみいだした。これは、アレルゲン小麦が通常的小麦粉とほとんど変わらない影響を8,000の遺伝子に対して示したことを意味し、安全性に関しては同等であることを物語る。このように、ニュートリゲノミクスは、食品安全性の事前予測にも使用されるのである。

### 3. 付記

薬学分野では、個人個人の遺伝子にたった1カ所の異変が生じたためにできる多様な遺伝子型（これを一塩基多型といい、single nucleotide polymorphismsの頭文字をとってSNPs（スニップス）と呼ぶが、人による薬効および副作用の有無強弱を決める主因と考え、個人差に配慮したゲノム創薬を試みている。同様のことは機能性食品の新開発にも当てはまる。こうしてつくられるであろう食品は、仕立屋さんが注文主の体型に合った洋服をデザインするのに似ているので、テーラーメイド食品という。これもニュートリゲノミクスの大きな目標の1つなのである<sup>16)</sup>。

ヒト・ゲノム計画の完了という画期的な出来事の申し子ともいえるニュートリゲノミクスは、ともすれば個別的な各論主義に陥りがちだった食品学・栄養学に新風を吹き込み、網羅的な総論主義の重要性を思い出させてくれた。世界の機能性食品研究分野は、この先端科学に熱い視線を送りはじめたのである。

### 参考文献

- 1) 荒井総一監修（1995）機能性食品の研究（文部省科研費重点領域研究320成果報告集），学会出版センター。
- 2) Swinbanks, D., and O'Brien, J. (1993) Nature, 364: 180.
- 3) Weststrate, J. A. (2002) Brit. J. Nutr., 88 (Suppl. 2): S233 - S235.
- 4) 井村裕夫（2002）学術の動向（日本学術会議），7（3）：40 - 49.
- 5) Arai, S., Osawa, T., Ohigashi, H., Yoshikawa, M., Kaminogawa, S., Watanabe, M., Ogawa, T., Okubo, K., Watanabe, S., Nishino, H., Shinohara, K., Esashi, T., and Hirahara, T. (2001) Biosci. Biotechnol. Biochem. 65: 1 - 21.
- 6) Arai, S., Morinaga, Y., Yoshikawa, T., Ichiishi, E., Kiso, Y., Yamazaki, M., Morotomi, M., Shimizu, M., Kuwata, T.,

- and Kaminogawa, S. (2002) *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 66: 2017 - 2029.
- 7) Roberfroid, M. B. (2002) *Brit. J. Nutr.*, 88 (Suppl. 2) : S133 - S138.
  - 8) Baltimore, D. (2001) *Nature*, 409: 814 - 919.
  - 9) Müller, M., and Kersten, S. (2003) *Nature Genetics Reviews*, 4: 315 - 322.
  - 10) Lee, C.-K., Klopp, R. G., Weindruch, R., and Prolla, T. A. (1999) *Science*, 285: 1390 - 1393.
  - 11) Endo, Y., Fu, Z., Abe, K., Arai, S., and Kato, H. (2002) *J. Nutr.*, 132: 3632 - 3637.
  - 12) Matsumoto, I., Emori, Y., Nakamura, S., Shimizu, K., Arai, S., and Abe, K. in preparation.
  - 13) Tanabe, S., Arai, S., Yanagihara, Y., Mita, H., Takahashi, K., and Watanabe, M. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 219: 290 - 293.
  - 14) Watanabe, M., Watanabe, J., Sonoyama, K., and Tanabe, S. (2000) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 64: 2663 - 2667.
  - 15) Moriyama, M., Tokue, C., Ogiwara, H., Kimura, H., and Arai, S. (2001) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65: 706 - 709.
  - 16) 荒井綜一 (2002) *臨床栄養*, 102 : 191 - 194.