

システム技術開発調査研究

17 - R - 11

# ニュートリゲノミクスによる機能性食品開発の 基盤整備に関する調査研究

## 報 告 書

平成18年3月

財団法人 機械システム振興協会

委託先 社団法人 バイオ産業情報化コンソーシアム



この事業は、競輪の補助金を受けて実施したものです。

## 序

わが国経済の安定成長への推進にあたり、機械情報産業をめぐる経済的、社会的諸条件は急速な変化を見せており、社会生活における環境、防災、都市、住宅、福祉、教育等、直面する問題の解決を図るためには、技術開発力の強化に加えて、ますます多様化、高度化する社会的ニーズに適応する機械情報システムの研究開発が必要であります。

このような社会情勢に対応し、各方面の要請に応えるため、財団法人 機械システム振興協会では、日本自転車振興会から機械工業振興資金の交付を受けて、機械システムの開発等に関する補助事業、新機械システム普及促進補助事業等を実施しております。

特に、システム開発に関する事業を効果的に推進するためには、国内外における先端技術、あるいはシステム統合化技術に関する調査研究を先行して実施する必要がありますので、当協会に総合システム調査開発委員会(委員長 政策研究院 リサーチフェロー 藤正 巖氏)を設置し、同委員会のご指導のもとにシステム技術開発に関する調査研究事業を民間の調査機関等の協力を得て実施しております。

この「ニュートリゲノミクスによる機能性食品開発の基盤整備に関する調査研究報告書」は、上記事業の一環として、当協会が社団法人バイオ産業情報化コンソーシアムに委託して実施した調査研究の成果であります。

今後、機械情報産業に関する諸施策が展開されていくうえで、本調査研究の成果が一つの礎石として役立てば幸いです。

平成18年3月

財団法人機械システム振興協会

## はじめに

今後、少子高齢化が急速に進む日本にとって国民の健康寿命の延伸、生活の質の向上は、国民医療費の削減の観点からも大きな課題である。健康寿命の延伸には、健康増進によって疾病を予防するとともに、疾病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り、健康の維持増進、疾病リスクの軽減に役立つ機能性食品に対する期待は大きい。

ニュートリゲノミクスとはニュートリション(栄養)とゲノミクス(遺伝子の網羅的解析)からなる造語で、元来栄養素・食品を摂取した時に起こる生体内の変動を、遺伝子から発現される mRNA を網羅的に調べること(トランスクリプトーム)で明らかにするものであったが、現在では、mRNA レベルの解析に加えてタンパク質(プロテオーム)、代謝物(メタボローム)などの解析への様々なポストゲノム技術の活用展開が試みられ始めている。

健康寿命の延伸に寄与する機能性食品の開発にニュートリゲノミクスの手法が今後様々な形で利用されると予想されるが、ニュートリゲノミクスによる機能性食品開発の基盤として、食品成分の人体への有効性評価基準、判定指標の整備、解析機器・ツールの開発、標準化等、今後開発・整備されるべき種々の課題が存在する。本調査研究では、それらの諸課題を明らかにして、この分野で日本が確固たる地位を占めるために今後何をすべきかを提言する。

ニュートリゲノミクスによる機能性食品開発は、動物実験系などのモデル評価系の開発、ヒトでの実証、ツール開発、データベースの構築、表示制度や規格・基準の設定など様々な分野にまたがる。本調査研究は、健康、栄養、食品安全、環境にかかわる科学的課題について、国際的な調和を図りつつ、人々の栄養と健康の増進、食の安全の確保、環境の改善に寄与することを目的として活動している ILSI Japan(日本国際生命科学協会)の全面的な協力により行われた。同協会をはじめ、本調査研究にご尽力頂いた、ニュートリゲノミクス調査委員会とワーキンググループメンバー及び関係諸氏に感謝申し上げたい。

平成18年3月

社団法人 バイオ産業情報化コンソーシアム

## 目 次

### 序

#### はじめに

1	調査研究の概要.....	1
1.1	調査研究の必要性.....	1
1.2	調査研究の目的.....	2
1.3	調査研究の体制.....	4
1.4	調査研究成果の要約.....	10
1.4.1	ニュートリゲノミクスの研究動向調査研究.....	10
1.4.2	解析機器・ツールに関する技術動向調査研究.....	11
1.4.3	機能性食品開発のための食品設計基準と評価基準の整備に関する調査研究.....	12
1.4.4	基盤整備のために必要なプロジェクトの検討（今後の課題及び展開）.....	12
2	機能性食品の開発状況.....	14
2.1	関連法規、評価と表示制度.....	14
2.1.1	関連法規.....	15
2.1.2	評価と表示制度.....	24
2.2	市場動向.....	32
2.3	研究開発と情報発信.....	49
2.4	機能性食品の評価に関する標準化の実例：PASSCLAIM.....	76
3	機能性食品開発に活用される一般的バイオマーカーの現状.....	81
3.1	従来技術に基づくバイオマーカー.....	81
3.1.1	特定保健用食品開発で活用されているバイオマーカー.....	81
3.1.2	一般の健康食品開発に活用されているバイオマーカー.....	83
3.2	ポストゲノム技術に基づくバイオマーカー開発と課題.....	86
3.2.1	ポストゲノム技術に基づくバイオマーカー開発の現状.....	86
3.2.2	栄養バイオマーカーと機能性食品評価.....	88
3.2.3	海外におけるバイオマーカー探索の現状.....	93
4	ニュートリゲノミクスの研究動向.....	103
4.1	日本.....	103
4.1.1	東京大学大学院.....	103
4.1.2	東京大学大学院.....	105
4.1.3	名古屋大学大学院.....	106
4.1.4	京都府立医科大学.....	108
4.1.5	徳島大学大学院.....	111
4.1.6	静岡県立大学.....	113
4.1.7	独立行政法人食品総合研究所.....	114

4.1.8	都立老人総合研究所	116
4.1.9	筑波大学	117
4.1.10	富山大学	118
4.2	米国	119
4.2.1	UC Davis 校	119
4.2.2	NCI ( National Cancer Institute )( John Milner )	121
4.2.3	NutraGenomics 社	125
4.3	ヨーロッパ	127
4.3.1	NuGO	127
4.3.2	IFR ( Institute of Food Research )	130
4.3.3	フランス : CRNH ( Centre de Recherche en Nutrition de Lyon )	131
4.4	アジア	132
5	ニュートリゲノミクスにおけるツール開発の現状	137
5.1	生物情報機能解析の概観 ( -omic テクノロジーの流れ )	137
5.2	トランスクリプトーム解析ツール(マイクロアレイ)	140
5.2.1	マイクロアレイの目的と意義	141
5.2.2	マイクロアレイの背景	142
5.2.3	マイクロアレイの現状	142
5.2.4	現有市場と成長性	144
5.2.5	マイクロアレイの今後の展望	144
5.2.6	パイオインフォマティクスによる発現解析	145
5.3	プロテオーム解析ツール	146
5.3.1	プロテオーム解析	146
5.3.2	プロテオーム解析における課題	155
5.4	メタボローム解析ツール	156
5.5	リン脂質のメタボロミクス解析の事例	159
5.6	その他のツール	160
5.6.1	細胞内生体分子相互作用解析ツール	160
5.6.2	発光イメージング	162
5.6.3	家庭内の利用を目的としたツール	162
5.6.4	その他の評価系と課題	163
5.7	アンケート調査のまとめ	164
6	基盤整備に必要なプロジェクトの検討	167
6.1	わが国の課題	167
6.1.1	背景と問題意識	167
6.1.2	わが国の課題	171
6.1.3	ニュートリゲノミクスに基づく機能性食品活用法 ( テーラーメイド食品 ) の開発	174
6.2	課題解決のための対応策	176

6.2.1	ニュートリゲノミクス解析手法の標準化に向けた基盤整備	176
6.2.2	オールジャパンとしての研究開発体制について	177
6.2.3	機能性食品や健康バイオ産業の振興を目的とするニュートリゲノミクス開発	179
6.3	ニュートリゲノミクス研究開発の体制について	190
6.4	ニュートリゲノミクス研究開発のロードマップ	193
6.5	ニュートリゲノミクスの基盤整備に関する提言（まとめ）	195
7	参考資料	197
7.1	ニュートリゲノミクス調査委員会議事要旨	197
7.1.1	第1回調査委員会	197
7.1.2	第2回調査委員会	201

企業名、団体名等は略称で記述してあるものもあります。

研究員は所属企業・団体名で記述してあるものもあります。





# 1 調査研究の概要

## 1.1 調査研究の必要性

少子高齢化が進行する今後の日本にとって健康寿命の延伸は重要な課題である。健康増進によって疾病の予防をするとともに、疾病があったとしてもその進行をできるだけ長く食い止めることが健康寿命の延伸につながる。とくに最近健康志向のブームにより疾病の予防に対する社会的ニーズが高まっている。

昔から民間療法的に食品からの効果的な栄養素の摂取が健康増進につながる事が言われていたが、十分な科学的根拠に基づいたものとは言えなかった。昨今のバイオテクノロジーの進展により、ゲノム解析技術やプロテオーム解析技術が確立されつつあり、これら技術を用いることで食品成分が遺伝子発現などに作用し、疾病発症や疾病の進行を食い止めるメカニズムが解明されるようになってきた。このように食品成分の摂取に伴って起こる遺伝子発現などを網羅的に解析し、食品の機能性や安全性を特定するポストゲノムの科学をニュートリゲノミクスと呼ぶ。

しかし、ニュートリゲノミクスは栄養遺伝学と呼ばれる栄養学に遺伝情報を取り入れた比較的新しい学術分野であるため、まだ十分な解析手法などが確立されていない。健康増進に寄与する機能性食品の開発を促進するためには、医薬品開発とは異なる食品独自のニュートリゲノミクスによる食品成分の機能性解析および人体への有効性判定解析にかかる解析手法や解析機器・ツールの標準化が求められている。

解析手法の標準化を行い、食品開発に有効な解析機器・ツールを提示することで、食品開発で必要となっている機能性検証や有効性評価のための試験手順の効率化につなげることができる。また、ヒトへの有効性を明示的に示すことができる判定指標（バイオマーカー等）を整備した場合は、臨床試験の効率化にも貢献することができる。機能性食品の開発工程を効率化させることで、機能性食品の普及につながるとともに、日本発の世界標準を構築することになり、本分野における日本の競争力を強化することにもつながる。

また、食品摂取の影響の度合いが人によって違うことがあるが、これらは遺伝子の多様性、つまり遺伝子塩基配列の違いを示す SNP（Single Nucleotide Polymorphism：一塩基多型）が原因であるとされている。SNP は食品に対するアレルギー体質や薬に対する効き易さの違いを生み出している。ニュートリゲノミクスでは個人の体質の違い（つまり遺伝子塩基配列の違い）を考慮し、適切な食品の摂取を検討する「個の予防医療（個人の体質等に合わせた予防医療）」にも大きな役割を果たすことが期待されている。

さらに、ニュートリゲノミクスは食品開発だけでなく、栄養検査や栄養関連疾病への危険性の予測検査などにも活用することが可能であり、その利用範囲は今後も拡大することが予想されている。

したがって、標準的な解析システム（解析機器・ツールや手法）の食品設計としての利

用可能性や、臨床試験と高い相関を示す評価技術やその技術に係る有効性判定指標の評価基準としての利用可能性について調査研究を行うことが必要であり、本調査研究ではニュートリゲノミクスによる機能性食品開発の基盤整備としての調査・検討を行う。

## 1.2 調査研究の目的

遺伝情報と食品成分の関連性の研究はまだ始まったばかりであり、食品成分の機能性の解析手法が確立されているとは言えない。食品は医薬品と違い、複雑な機能性を示すとともに、医薬品ほどの即効性のある機能を持っているわけではない。これらを踏まえた医薬品開発に使われている解析手法との差異も明らかになっていないため、食品開発に向けた機能性の検証のためには、研究者ごとに得られるデータの信頼性について様々な手法を用いた試行錯誤を行わなければならない、機能性食品開発の大きな阻害要因となっている。機能性食品開発の活性化に向け、食品設計基準として活用が可能な標準的な解析手法や利用機器・ツールを整備しておくことが望まれる。

また、疾病発症の原因遺伝子や、疾病の要因ともなるストレスや疲労などに関係する遺伝子の特定が進められているところであるが、食品成分がこれら遺伝子に作用し疾病発症などにつながるタンパク質の発現を抑制する機能を持つか、否かの判定基準については十分な検討が行われていない。食品成分の生理機能に関する有効性を示すための解析手法も遺伝子レベルの解析から、mRNA やタンパク質レベルの解析、代謝レベルの解析まで多数存在するが、有効性を正確に評価できる解析機器・ツールや手法が特定できているわけではない。食品開発の機能性評価のためには、食品機能の有効性の実証に資する方法論を確立することが求められる。

さらに、臨床試験の効率化のためにも、機能性食品の開発に有用な臨床試験結果との高い相関を示す機能性の有効性判定指標を整備することが不可欠と言われている。例えば、機能性を判定する指標として生体指標が存在するが、食品成分の機能性を判定できる生体指標は現時点で極めて限定的である。機能性食品開発の活性化に向けて生体指標等の判定指標の整備を行い、機能の有効性を判定する手法や機器・ツール、およびそれにかかる有効性判定指標を食品評価基準として整備しておくことが望まれる。

そこで、解析機器・ツールや手法の開発・利用状況を調査研究し、解析機器・ツールの標準化等による食品設計基準や評価基準等の基盤整備に関する調査・検討を行う。

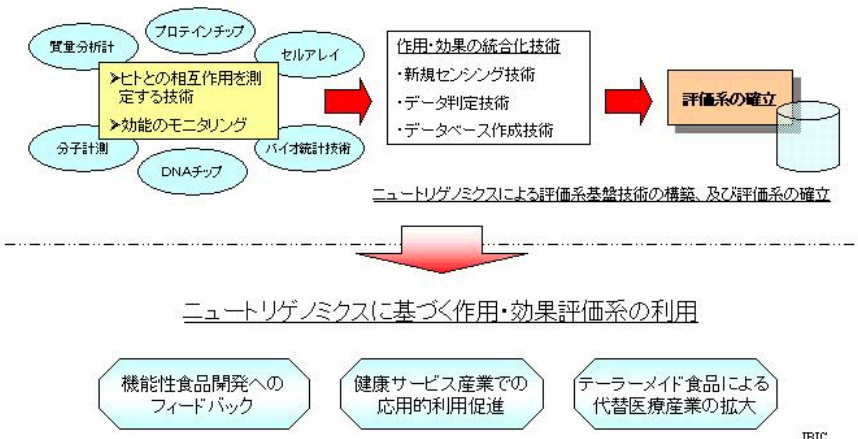
上記を図示したものを図表 1-1 に示す。

図表 1-1 調査内容の概略

ニュートリゲノミクスによる機能性食品開発の  
基盤整備に関する調査研究

調査項目

評価系構築の要素技術は？ 作用・効果の評価系の態様は？



JBIC

ニュートリゲノミクスによる機能性食品開発の  
基盤整備に関する調査研究

調査課題とソリューションへの展望

調査課題を整理し、評価系構築の提言、期待される将来像を提示

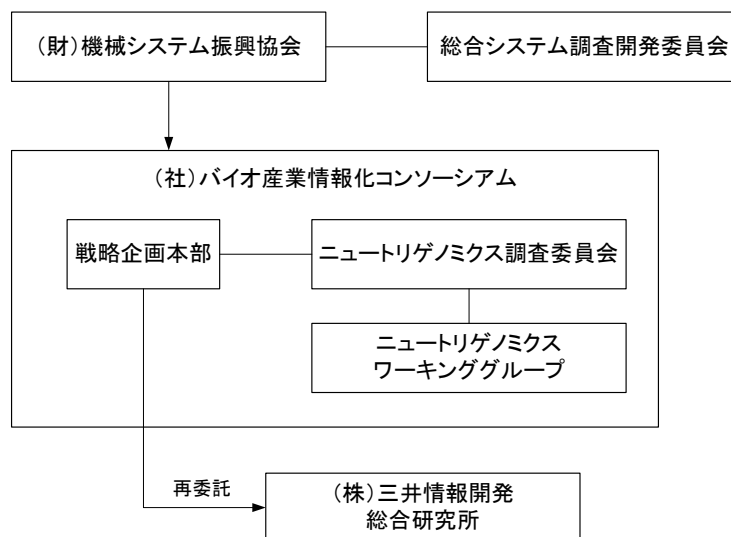
現在の状況	将来像: 食の安全・安心・健康維持へ
<ul style="list-style-type: none"> <li>● DNAチップによる関連遺伝子発現量測定                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ストレス関連の1,500遺伝子に関する発現量を測定する等</li> </ul> </li> <li>● 遺伝子多型解析による栄養疫学                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 栄養素と疾患リスクの関連性研究</li> </ul> </li> <li>● 肥満関連遺伝子の多型                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 体質の解明と個別化食事指導</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 生活習慣病の根本的予防 (国民総医療費の削減効果)</li> <li>● アレルギー抑制に関連する発現タンパクのレベルを定量化                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 評価系を構築し、定性分析(例えば4段階: -, ±, +, ++ )にして、家庭で簡易評価、普及促進を図る</li> </ul> </li> <li>● 神経ペプチド測定評価によるメンタルケアの機能性食品開発(楽しく身体によい食事)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 質量分析計による測定系構築</li> <li>✓ プロテインチップによる測定系構築</li> </ul> </li> </ul>

JBIC

### 1.3 調査研究の体制

社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)内に本調査研究を総括運営する機関として特別に「ニュートリゲノミクス調査委員会」を設置し、ここで事業計画細部の決定と執行を図り事業を実施した。また、有識者、専門家からなる「ニュートリゲノミクス調査ワーキンググループ」を設置し、「ニュートリゲノミクス調査委員会」から、指導・助言を受けて調査研究を行った。また、調査研究の一部を専門機関に再委託した。

図表 1-2 調査研究の体制



総合システム調査開発委員会委員名簿

(順不同・敬称略)

委員長	政策研究院 リサーチフェロー	藤 正 巖
委 員	独立行政法人産業技術総合研究所 産学官連携部門 コーディネータ	太 田 公 廣
委 員	独立行政法人産業技術総合研究所 産学連携部門 シニアリサーチャー	志 村 洋 文
委 員	東北大学 未来科学技術共同研究センター センター長	中 島 一 郎
委 員	東京工業大学大学院 総合理工学研究科 教授	廣 田 薫
委 員	東京大学大学院 工学系研究科 助教授	藤 岡 健 彦
委 員	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 教授	大 和 裕 幸

ニュートリゲノミクス調査委員会委員一覧

(順不同・敬称略)

委員長	サントリー株式会社 顧問・技術監	田中 隆治
委員	東京大学大学院農学部生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授	阿部 啓子
委員	東京大学大学院農学部生命科学研究科 応用生命化学専攻 助教授	加藤 久典
委員	東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 教授	田口 良
委員	横浜市立大学大学院医学系研究科 教授	朽久保 修
委員	味の素株式会社 研究開発戦略部 理事	森永 康
委員	ILSI Japan (日本国際生命科学協会) 事務局 次長	倉沢 璋伍
委員	有限会社フレスコジャパン 代表取締役 (ILSI Japan サイエнтиフィックアドバイザー)	清水 俊雄
委員	サントリー株式会社 健康科学研究所 所長	木曾 良信
委員	株式会社島津製作所 分析計測事業部ライフサイエンスビジネスユニット 兼経営戦略室 部長	高野 純
委員	株式会社 DNA チップ研究所 常務取締役	下田 正文
委員	東レ株式会社 研究・開発企画部 CR 企画室 主幹バイオメディカル担当部長	内海 潤
委員	株式会社ノバスジーン 代表取締役	牧野 徹
委員	明治乳業株式会社 研究本部食機能科学研究所 機能評価研究部ゲノミクス G 課長	浅見 幸夫

## オブザーバー

経済産業省製造産業局	白井 俊行
生物化学産業課 課長補佐	
経済産業省製造産業局	橋本花那子
生物化学産業課 生物情報係	
経済産業省製造産業局	平良 秀春
生物化学産業課	

## 事務局

社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム	長張 健二
戦略企画本部 本部長	
社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム	内藤 公敏
戦略企画本部 担当部長	
社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム	苜口 隆重
戦略企画本部 担当部長	
社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム	世良田多恵
戦略企画本部	
三井情報開発株式会社	伊部 辰郎
総合研究所 主席コンサルタント	
三井情報開発株式会社	河村 基
総合研究所 研究員	
三井情報開発株式会社	正路 章子
総合研究所 研究助手	

ニュートリゲノミクスワーキンググループ委員一覧

(順不同・敬称略)

委員長	味の素株式会社 研究開発戦略部 理事	森永 康
委員	味の素株式会社 ライフサイエンス研究所 主任研究員	戸塚 一彦
委員	ILSI Japan (日本国際生命科学協会) 事務局 次長	倉沢 璋伍
委員	有限会社フレスコジャパン 代表取締役 (ILSI Japan サイエнтиフィックアドバイザー)	清水 俊雄
委員	株式会社国際バイオインフォマティクス研究所	木滑 和重
委員	サントリー株式会社 健康科学研究所 所長	木曾 良信
委員	サントリー株式会社 健康科学研究所 課長	鶴岡 伸夫
委員	株式会社島津製作所 分析計測事業部ライフサイエンスビジネスユニット	高野 純 兼経営戦略室 部長
委員	株式会社島津製作所 官庁大学本部 産学官プロジェクト推進室 室長	濱崎 勇二
委員	株式会社島津製作所 官庁大学本部 産学官プロジェクト推進室	橋本 志朗
委員	株式会社 DNA チップ研究所 常務取締役	下田 正文
委員	株式会社 DNA チップ研究所 マーケティング部	大橋 紳雄
委員	東レ株式会社 研究・開発企画部 CR 企画室 主幹バイオメディカル担当部長	内海 潤
委員	株式会社ノバスジーン 代表取締役	牧野 徹
委員	明治乳業株式会社 研究本部食機能科学研究所 機能評価研究部ゲノミクス G	浅見 幸夫 課長
委員	明治乳業株式会社 研究本部食機能科学研究所 機能評価研究部ゲノミクス G	高村 政範



事務局

社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 戦略企画本部 本部長	長張 健二
社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 戦略企画本部 担当部長	内藤 公敏
社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 戦略企画本部 担当部長	荳口 隆重
社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 戦略企画本部	世良田多恵
三井情報開発株式会社 総合研究所 主席研究員 コンサルティング&リサーチ第2Gリーダー	高野 洋
三井情報開発株式会社 総合研究所 主席コンサルタント	伊部 辰郎
三井情報開発株式会社 総合研究所 研究員	河村 基
三井情報開発株式会社 総合研究所 研究助手	正路 章子

## 1.4 調査研究成果の要約

### 1.4.1 ニュートリゲノミクスの研究動向調査研究

#### 1) ニュートリゲノミクスを取り巻く環境の状況調査研究

##### (1) 機能性食品に関する状況

1980年代より、機能性食品に関する科学的根拠が蓄積され、これらの機能を個別に審査して表示を許可する特定保健用食品制度が1991年に施行された。海外においても食品の国際基準を決定するコーデックス(Codex)委員会で、2004年に健康表示(栄養機能表示、その他の食品成分機能、疾病のリスク低減表示)に関するガイドラインが総会で採決された。

米国においては、1990年に栄養表示教育法により疾病のリスク低減表示が、1994年にはダイエタリーサプリメント健康教育法により身体の構造と機能に及ぼす表示が可能となり、世界最大の健康表示食品の市場が形成されている。

EUでは2003年にEU全体の法律として、「食品の栄養・健康表示の規則案」が発表され、現在、加盟各国の意見を基に、施行に向けて討議が進められている。

このほか、中国の「保健食品」、韓国の「健康機能食品」など、科学的評価法と制度作りが世界的に前進している。今後は日本の個別評価型(特定保健用食品)と規格基準型(栄養機能食品)の制度が国際的にハーモナイズされてゆくと期待される。

##### (2) 予防医療に関する状況

高齢社会の到来により、糖尿病や骨粗鬆症などの生活習慣病の増大が懸念されており、発症後の2次ケアである治療より、早い段階の疾病リスクの予知とリスク低減の1次ケアが重要視され、トータルヘルスケアという考え方が出されている。最近では米国・EUを中心に、従来の栄養学に新しいニュートリゲノミクスを取り入れた食品開発が進められている。

#### 2) ニュートリゲノミクスの研究動向の把握

##### (1) 国内の研究開発動向調査研究

我が国は機能性食品発祥の国であり、豊富な食材を背景に食品に関する研究は盛んである。研究分野としては農学系を中心としているが、分子生物学の知見を取り入れること、あるいは栄養学という観点から食品の機能を健康管理に応用することなどから、理学系基礎研究部門、あるいは医学系における研究が盛んになりつつある。また、文部科学省による21世紀COEプログラムにおいて当該分野に関する拠点が4ヶ所存在する。

国内におけるニュートリゲノミクス関連研究開発は、拠点は少ないものの、先進的に実施

されている。しかしながらこれらの動きは緒に就いたばかりであり、技術基盤の構築を目指した本格的な取り組みは行われておらず、新産業の技術基盤構築や国際競争力の強化という視点からの国家レベルでの戦略に関し、課題が残ることが明らかとなった。

## (2) 国外の研究開発動向調査研究

EU と米国の動きに関する調査を実施した。両地域ともにニュートリゲノミクスに関する動きは活発化しており、特に EU 諸国の連携は注目、かつ注意すべき動きである。

EU においては NuGO ( The European Nutrigenomics Organization ) が 2004 年に発足し、EU 諸国の研究機関が強力な連携体制のもと、ニュートリゲノミクスへの取り組みを実施している。特筆すべきは NuGO における実験工程の標準化が進んでいる点である。

一方、米国では NIH のファンドにより UC Davis にニュートリゲノミクス研究センターが設立された。UC Davis では医学、分子生物学、バイオインフォマティクスなどのチームが編成されており、強力な研究体制が構築されている。

以上のことから、米国・EU においては標準化による網羅的、効率的な実験データの収集体制が構築されつつあること、ニュートリゲノミクス研究に対して集中的な投資が行われ、研究成果が出はじめていることが明らかとなった。

さらに、最近では、オーストラリア、ニュージーランド、韓国などでも公的資金をバックにニュートリゲノミクス研究を推進する動きが顕在化してきている。

## 1.4.2 解析機器・ツールに関する技術動向調査研究

### 1) 食品の機能性特定のための解析機器・ツールの技術動向調査研究

医薬研究用に開発された機能解析ツール群 ( マイクロアレイ、質量分析装置、電気泳動装置、液体クロマトグラフなど ) が主に含有物質を特定する目的で用いられている。一方、食品機能は、複合物である食品や食品成分に対する細胞や生体の反応を評価する必要があるが、この点に対する関する解析ツールは開発途上で、手間がかかり、精度や再現性が検査手技に依存する手法もあり、さらなる開発が求められている。

食品の機能として、体調を調節する因子に加えて、ストレスや官能的に影響を与える因子の解析も重要と考えられる。食品機能の評価には、これらの因子の微量かつ長期的な変化を捉える必要がある。一部は創薬に係わる解析ツールも利用可能だが、多因子マーカーを長期かつ精密に計測できるツール群は世界的に見ても未だ開発途上にあり、解析プログラムを含めて、今後の積極的な開発が待たれている。

### 2) 食品機能の有効性判定のための解析機器・ツールの技術動向調査研究

食品機能の有効性は、身体全体に対する影響を長期にわたって解析する必要がある。これはいわば疫学的視点で行われるべきもので、生化学的マーカーのみならず多面的な身体

の指標を精度よく簡便に解析することが求められる。一部は個別に進歩したツールはあるものの、食品機能評価に適切な手法とそれに対応するツール、さらに解析ソフトはほとんど確立されておらず、多面的な開発が求められていることが明らかとなった。

#### 1.4.3 機能性食品開発のための食品設計基準と評価基準の整備に関する調査研究

##### 1) 機能性食品の設計基準に関する調査研究

現状の機能性食品の設計には、従来型の生化学分析などにもとづくバイオマーカーが用いられているが、設計基準としては不十分な状態であることが明らかとなった。今後解析ツールの進歩に伴って、設計基準として使用可能な指標が設定されることが望まれる。特に動物試験データをもとにヒトに有効な機能性食品を確実に設計できる技術の開発が望まれており、ニュートリゲノミクスが有力な手段となる可能性がある。

##### 2) 機能性食品の評価基準に関する検討

医薬品のバイオマーカーは、疾患にかかった後の診断、治療効果の測定に重点が置かれている。一方、機能性食品におけるバイオマーカーは、疾患を未然に防ぐため日常的な健康指標（疾病リスク予知のための指標）が主な対象となる。

特定保健用食品は有効性・安全性に関して、ヒト確認試験での科学的根拠が求められる。ヨーロッパでは食品機能の科学的実証に関して調査研究が進展し、機能毎に評価法、マーカーとヘルスクレームが提案されている。

また、EU（ヨーロッパ委員会）では、食品の栄養と健康に関する表示の規則案が2003年に提案され、有効性の科学的実証についての規則を検討している。EUは食品機能の科学的実証に関する学術的レベルでの調査研究として2001年より4年間のPASSCLAIMプロジェクトを実施している。

#### 1.4.4 基盤整備のために必要なプロジェクトの検討（今後の課題及び展開）

##### 1) ニュートリゲノミクス推進の課題

「生涯はつらつ生活」の実現（第3期科学技術基本計画）を目指して描かれたライフサイエンス分野の技術戦略マップ（NEDO）では、健康寿命の延伸と国民医療費の削減が問題意識としてあげられている。この問題に国家として取り組むには、予防に焦点を当てるべきで、食や運動などの生活習慣をエビデンスに基づいて改善する「病気になるない」ようにすることが重要であり、それを支える健康バイオ産業の育成が必要である。今回の調査で、欧米を中心として世界各国が、ニュートリゲノミクス（栄養ゲノム科学）研究の推進によって、この課題に取り組み始めていることが判明した。ニュートリゲノミクス推進におけるわが国の課題は次のとおりである。

疾病リスク予知技術の開発

食品機能性（疾病リスク低減効果など）解析法の開発

機能性食品活用法（テラーメイド食品など）の開発

## 2) 課題への取り組みについて

上記の3課題に取り組むには、オールジャパンの研究開発体制を組むことが望ましいが、短期的にそのような体制を組むことは困難と考えられるので、本報告では、まず経済産業省が管轄する健康バイオ産業の育成という視点に絞って検討し、ニュートリゲノミクス開発のロードマップの考察、及び基盤整備に関して提言した。

ニュートリゲノミクス開発のロードマップは、5つの技術要素で構成されている。開発にはトータル10年程度の期間を要し、第1ステージの5年間では、ニュートリゲノミクス要素技術の開発を中心に取り組み、開発された要素技術を活用した第1段階の実用化を目指す。第2ステージの5年間では総合的なシステムの構築を目指して、システム・バイオロジーのアプローチによって要素技術を統合し、医療分野と連携してトータルヘルスケアを実現する。

## 3) 提言のまとめ

最終的にニュートリゲノミクスの基盤整備に関する提言を下記のようにまとめた。（括弧内は提言の実施主体）

- (1) 疾病予知ツールの開発（企業・大学・独法）
- (2) 疾病予知ツール・データベース開発のためのモデル評価系の整備と基盤技術開発（大学・独法・企業）
- (3) 疾病予知ツール・データベースの実用性評価のための実証フィールドの整備（自治体・大学）と、実証フィールドを用いた開発技術の産業化パイロット・スタディ（企業・大学・自治体）
- (4) 疾病予知ツールの標準化とデータ取得方法の標準化（企業・独法・大学）
- (5) 開発された疾病予知ツールを用いて取得した疾病予知情報のデータベース化（企業コンソーシアム・独法など）
- (6) 開発されたツールを用いた機能性食品の開発（企業・大学）
- (7) 開発技術にもとづく国際競争力ある健康バイオ産業（ツール+情報+ソリューション）の創成（経済産業省・自治体・企業）
- (8) 健康バイオ産業を支える人材の育成（大学）
- (9) 上記(1)～(8)の推進によるニュートリゲノミクスにもとづく健康バイオ産業の技術基盤づくり（経済産業省）

## 2 機能性食品の開発状況

### 2.1 関連法規、評価と表示制度

わが国において、1984年から4年間実施された文部省（現文部科学省）の特定研究「食品機能の系統的解析と展開」において、世界に先駆けて機能性食品の定義が行われ、研究開発が系統的に開始された。このプロジェクトでは、食品の機能を栄養機能（生きて行く上で必須である栄養素やカロリーを供給する機能）、感覚機能（味・香りなどの感覚に関わり美味しいと感じさせる機能）、体調調節機能（生体防御、疾病の防止、疾病の回復、体リズムの調整などの機能）の3つに分類し、第3番目の機能を有する食品を機能性食品と定義した。このプロジェクトをきっかけに、食品の健康機能に関する研究開発が全国的に広がり、体調調節機能の科学的根拠が蓄積されてきた。しかしながら食品の健康に関する機能を表示することは薬事法に基づいて厳しく規制されていたため、食品の健康機能を製品に表示することができなかった。食品に健康表示ができる新しい制度を検討した結果、1991年に個別に審査して表示を許可する特定保健用食品を制度化した。さらに、2001年には規格基準型の栄養機能食品制度が制定され、ビタミン、ミネラルの栄養機能を定められた基準に基づいて製品に表示できるようになった。これらは食品に健康機能を表示する体系的な制度の世界的な先駆けとなった。

先進国の多くは薬事法に相当する法律があり、食品に病気の治療や予防、身体の構造や機能に影響を及ぼす表示は原則として禁止されているが、食品の健康に及ぼす効果が研究開発により明らかにされてきたことから、各国で制度化の検討がなされている。特に、世界貿易機関（WTO）に委託されて食品の国際基準を決定するコーデックス委員会（Codex Alimentarius）において検討が進み、2004年に、健康表示に関するガイドラインが総会で採決された。現在、健康表示の評価法についてのガイドラインの検討が進められている。また、アメリカ合衆国においては、1990年に施行された栄養表示教育法により疾病のリスク低減表示が、1994年に施行されたダイエタリーサプリメント健康教育法により身体の構造と機能に及ぼす表示が可能となり、世界最大の健康表示食品の市場が形成されている。EUにおいても1996年より開始されたプロジェクトにおいて、機能性食品のコンセプトと科学的評価法、健康表示についての検討が進められ、2003年には「食品の栄養・健康表示の規則案」が発表され、現在、加盟各国の意見を基に、施行に向けて討議を進めている。

このように国内外で食品の健康表示に関する科学的評価法と制度作りの前進しており、本項では、機能性食品について国内外の関連法規、健康表示と科学的評価法に関する報告をまとめる。

## 2.1.1 関連法規

### 1) 日本

#### i. 健康増進法

この法律の目的は「国民の健康の増進の総合的な推進に関し基本的な事項を定めるとともに、国民の健康の増進を図るための措置を講じ、国民保健の向上を図る。」ことであり、国民の健康増進の総合的な推進を図るために厚生労働大臣が基本方針を策定し、都道府県や市町村の健康増進計画を策定することを定めている。

健康増進法は、特別用途表示制度及び栄養表示制度などを含む栄養改善法の内容を引き継いだ法律となっており、本法律の施行時点で栄養改善法は廃止となった。特定保健用食品の制度は、特別用途食品の1つに位置付けられている。その定義は「特別用途食品のうち、食生活において特定の保健の用途の目的で摂取するものに対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示を許可されたもの」とされている。特定保健用食品の保健の効果は個々の食品の組成、成分などを総合的に検討した上で判断すべきであるとの考えから、申請者が提出した商品毎に、健康に寄与する食品の成分を医学的、栄養学的に有効性と安全性を評価し、総合的に判断した上で、その結果を消費者に伝えるために適正であると認められたものについて表示の許可が行われる。

健康増進法は生活習慣病（がん、脳卒中、心臓病など）の予防を目的に、2000年に策定された「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」を推進するために、2002年に制定され、2003年より施行されている。この法律は、国民が健やかで心豊かに生活できる社会を目指し、積極的に健康増進を図り生活習慣病を予防することなどに重点を置いていることから、特定保健用食品を含む特別用途食品がその目的の一端を担うことが期待されている。

2003年に、食品安全基本法の施行に合わせて、健康増進法は一部改正が行われた。その主な内容は下記のとおりである。

健康の保持増進に役立つものとして販売する食品について、虚偽又は誇大な広告等の表示を禁止することであり、健康食品に関する「健康保持増進効果」などについて虚偽や誇大な広告の禁止を明確化することを目的としている。

特別用途表示の許可の迅速化を図るため、許可に必要な試験の実施を独立行政法人国立健康・栄養研究所以外の機関にも認めることになり、第1号として大阪市立環境科学研究所が認定された。

これらの改正により、いわゆる健康食品の表示について、より網羅的で厳格な規制が行われるとともに、特定保健用食品の製品分析を審査する機関が拡大され、申請者の便宜が考慮された規制緩和も図られることになった。

## ii. 食品衛生法

食品衛生法は「食品の安全性の確保のために公衆衛生の見地から必要な規制その他の措置を講ずることにより、飲食に起因する衛生上の危害の発生を防止」することを目的として1947年に定められた。

栄養機能食品は食品衛生法の改正に合わせて2001年4月に新たに制度化され、従来からある特定保健用食品を合わせて保健機能食品と名付けられた。これにより特定保健用食品は食品衛生法でも規定されることになり、食品衛生法施行規則において特定保健用食品の表示の内容および方法の規定を設けると共に、食品衛生法第7条第1項に基づく成分規格として、定められた安全性および効果の審査の手続きを経なければならないことになった。ただし、既に許可を受けた特定保健用食品は、新制度の施行後も今までの表示ができると共に、食品、添加物等の規格基準の規定に基づく特定保健用食品の安全性および効果の審査を経たものとする事となった。

2003年の改正により従来の目的に加えて、「国民の健康の保護を図ること」を目的に含むことになり、食品への残留農薬の基準、既存添加物、いわゆる健康食品の規格・基準に関する規制の見直しが行われた。

いわゆる健康食品に関連する部分では、「特殊な方法により摂取する食品等に関して、危害発生の防止が必要な場合に販売を禁止することができる」ようになった。「特殊な方法」とは製品中の成分を濃縮するなどの方法であって、「人の健康を損なうおそれがない旨の確証がないもの」または「一般に飲食に供されることがなかったものを含む可能性がある食品で、健康被害が生じているもの」について、危害の発生を防止する必要があると認める時は、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、流通禁止とすることができる。ここで、濃縮などの「特殊な方法により摂取する食品」とは主に健康食品を対象としている。よって、健康食品については、健康被害の原因となる成分が特定されなくても、安全性に問題がないことの確証がなければ、流通禁止にできる。

「人の健康を損なうおそれがない旨の確証がないもの」とは、当該食品を原因とした健康被害発生の疑いを払拭できない特定の成分について、研究機関における試験研究結果、諸外国からの情報提供、保健所等からの報告等を通じ健康上の懸念が強く指摘または示唆された場合を指し、このような根拠を基に該当する健康食品を販売中止とすることが可能になった。なお、国が安全性及び効果を審査して許可した特定保健用食品等十分な科学的評価を受けているものは、基本的に「確証がある」ものと考えたとされており、特定保健用食品はこの規制の対象からは外されている。

## iii. 食品安全基本法

BSE（牛海綿状脳症）賞味期限の偽装問題など、消費者の食品の安全に対する信頼が揺らいだことから、食品安全基本法は食品の安全を確保するために2003年施行された。内閣府の担当大臣の下に食品安全委員会が設置された。その主な役割は、食品健康影響評価



の実施、 評価の結果に基づく関係大臣への勧告、 評価の結果に基づく施策の実施状況の監視と関係大臣への勧告、 食品の安全性の確保に関する重要事項についての調査審議と関係大臣への勧告をすることである。その結果、従来、厚生労働省と農林水産省で実施していた食品のリスク評価を本委員会が行い、両省に食品のリスク管理に関して必要な措置を勧告することになった。このため、特定保健用食品の安全性評価も従来実施していた厚生労働省から食品安全委員会に移管されることになった。

食品安全委員会は内閣総理大臣が有識者から任命した7名の委員から構成され、その下に専門事項を調査審議させる専門委員会および事務処理を行う事務局が設置された。専門委員会の1つである新開発食品専門調査会が特定保健用食品の安全性評価を厚生労働省からの要請を受けて、実施することになっている。

また、本法律ではリスク評価とリスク管理に加えて、リスクコミュニケーションの重要性が強調され、食品安全委員会は厚生労働省と農林水産省とあわせて、国民との情報交換、意見交換を行うことによりを図り、食品の安全確保に務めることになっている。特定保健用食品の安全性評価については、新開発食品専門調査会の公開と議事録の公表、評価結果に関するパブリックコメントの募集を実施しており、特定保健用食品審査の安全面での透明性が高まっている。

#### iv. 薬事法

薬事法において、医薬品とは、日本薬局方に収められている物、「疾病の診断、治療又は予防に使用される」または「身体の構造又は機能に影響を及ぼす」ことが目的とされている物と定められており、口から摂取される物であっても、「疾病の診断、治療又は予防に使用される」または「身体の構造又は機能に影響を及ぼす」ことが目的とされていると判断されれば、外見は食品であっても、未承認医薬品として薬事法に基づく、規制の対象となる。

例えば、疾病の治療又は予防を目的とする効能効果としては、「糖尿病、高血圧、動脈硬化の人に」、「胃・十二指腸潰瘍の予防」、「がんがよくなる」、「眼病の人のために」、「便秘がなおる」等が規制の対象として例示されており、身体の組織機能の一般的増強、増進を主たる目的とする効能効果としては、「疲労回復」、「強精（強性）強壮」、「体力増強」、「食欲増進」、「老化防止」、「勉学能力を高める」、「回春」、「若返り」、「精力をつける」、「新陳代謝を盛んにする」、「内分泌機能を盛んにする」、「解毒機能を高める」、「心臓の働きを高める」、「血液を浄化する」、「病気に対する自然治癒能力が増す」、「胃腸の消化吸収を増す」、「健胃整腸」、「病中・病後に」、「成長促進」等が例としてあげられている。

身体の構造と機能に影響を及ぼすことが目的とされる特定保健用食品と栄養機能食品は薬事法の例外である。よって、この2つの食品でなければ、病気の診断、治療、予防に関する内容はもちろん、身体の構造又は機能に影響を及ぼす内容を表示、広告に記載してはならないことになる。

## 2) 海外

### (1) コーデックス委員会

食品の国際基準は、消費者の保護と食品の公正な貿易の保護を目的に FAO（食糧農業機構）と WHO（世界保健機構）が、1962年に共同で設立したコーデックス委員会（Codex Alimentarius）で設定される。この国際基準は1995年に設立された WTO（世界貿易機関）が食品の国際的ガイドライン作成をコーデックスに依頼したことにより、その重要性が増した。WTO 加盟国の国内規格は特段の理由がない限り、ここで策定された規格を基礎とすることになっている。健康強調表示に関連するのはカナダで開催される食品表示規格部会とドイツで開催される栄養・特殊用途食品部会である。原案の作成から始まり、加盟国の意見集約の後、最終討議・採択、加盟国への通知まで8つのステップがある。2003年5月のオタワ会議において、栄養機能表示(Nutrient Function Claim)、その他の機能表示(Other Function Claim)、疾病のリスク低減表示(Disease Risk Reduction Claim)がコーデックス総会に提案され、2004年7月にはジュネーブの総会において、この提案は正式なガイドラインとして採択された<sup>1</sup>。

栄養素機能表示とは、「身体の成長、発達、正常な機能における栄養素の生理学的な役割の表示」を意味する表現であり、例えば「カルシウムは強い骨と歯の発達を助ける」がある。「その他の機能強調表示」とは、「全体の食事の中で身体の正常な機能または生物活性に関連し、その食品成分を摂取することによる特定の有用な効果に関与している。このような表示は、健康に関する積極的な貢献、機能の改善、健康の保持に関連している」と定義されている。その例として以下の例が記載されている。「健康に関連する生理機能または生物的活動を改善することに関する物質 A の効果の表示。この食品は物質 A を x g 含んでいます。」が記載されている。疾病のリスク低減表示とは、「食生活において、食品あるいはその成分の摂取と、疾病及び健康に関する状態の進行（発症）に関するリスクの低減との関係を示す表示」であり、例えば、「栄養素 A または食品成分 B が多い健康的な食事は病気 D のリスクを減らすかもしれない。この食品は栄養素 A または物質 B が多くなっています」のような表示がある。

2002年11月のベルリンの栄養・特殊用途食品規格部会会議において、「健康強調表示の科学的根拠」に関する討議を進めることになり、2003年11月のベルリンの栄養・特殊用途食品規格部会会議において、「健康表示の科学的根拠」のガイドラインが提案され、2005年のボン会議ではさらに具体的な議論がされることになった。

---

<sup>1</sup> [ftp://ftp.fao.org/codex/reports/al04\\_41e.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/reports/al04_41e.pdf)

## (2) 米国

### i. 栄養表示・教育法 (NLEA)

1990年に施行された栄養表示・教育法(NLEA)により、連邦食品医薬局(FDA)が疾病または健康状態の指標との関係が科学的に立証されていると認めた食品成分と疾病のリスク低減との関係に関する表示(ヘルスクレーム)を定め、基準を満たしている食品に表示できる制度が設立された。米国のヘルスクレームは、食品成分と疾病との関係に関する表示で、コーデックスで定義される「疾病のリスク低減表示」とほぼ類似の表示内容であり、身体の構造と機能に影響を及ぼす表示(構造・機能表示)を含むコーデックスで定められた健康表示とは異なる。本文でも米国のヘルスクレームは疾病のリスク低減表示の意味で用いる。

### ii. ダイエタリーサプリメント健康教育法

1994年に制定されたダイエタリーサプリメント健康・教育法(DSHEA)により、ビタミン、ミネラル、ハーブ、アミノ酸等について、企業が科学的根拠を実証したとFDAへ届け出るだけで、FDAはその科学的実証を審査することなく、身体の構造と機能に関する効果を表示できることになった。この法律に基づいて、多くのダイエタリーサプリメントが販売され、2兆円を超える市場が形成された。しかしこの法律には、少なくとも3つの重大な問題点がある。第一に、有用性と安全性に及ぼす食品の科学的根拠をどのように実証するかの方法論が明記されていないことである。例えば、ヒトでの試験が義務づけられていないため、動物試験の結果だけで効果が表示されている可能性がある。第二の問題点は、第三者の評価がされないことである。試験の条件、実施の方法、結果の解析、結論の導き方まで開発企業だけの考えで有効性と安全性の試験が行われ、FDAの評価が行われないことである。第三の問題点は、科学的根拠を実証した報告書の公表が義務づけられていないことである。社内試験で有効性を確認したと企業が考えれば、その内容を公表しなくても良いことになり、消費者に知る権利が保証されていないことになる。

FDAは上記の問題を解決するため、2002年にダイエタリーサプリメントによる健康被害も考慮して、有効性と安全性に関する指針を制定することを宣言し<sup>2</sup>、2004年11月にダイエタリーサプリメントについて、構造・機能表示の科学的実証に関する指針案を発表した。従来、身体の構造と機能に影響を及ぼす表示の評価については基準がなく評価法は企業の自主基準に任されていたが、今回ヒト試験で実証されていなければ規制の対象とすることが記載されており、今後ダイエタリーサプリメントに記載されている表示のヒト試験での科学的実証が進むと考えられる。

---

<sup>2</sup> “FDA proposes Labeling and manufacturing standards for all dietary supplements”, Proposed Rule Federal Register March 13, 2003 (Vol.68, Number49)

### (3) ヨーロッパ

#### ア) ヨーロッパ連合 ( Europe union = EU )

##### 食品安全白書

2000年1月に発表されたEUの食品安全白書<sup>3</sup>には、「消費者は食品の品質と含有成分についての情報を知る権利があり、それにより Informed Choice ( 情報を受けて選択 ) が可能となる。食品の表示はさらに前進する必要がある、バランスの取れた食事の重要性とその健康への効果は、消費者に知らせるべきである」とあり、食品の健康に関する情報を消費者に伝えるための制度の必要性を訴えている。

##### 関連法規

#### i. フードサプリメント ( Food supplement ) EU 指令

2000年8月にフードサプリメント( Food supplement )に関するEU指令案<sup>4</sup>が公表され、「ライフスタイルと食習慣が変化したことにより、ビタミンやミネラルのような必須栄養素の摂取が不十分になってきている。一方、幾つかの必須栄養素を推奨摂取量以上摂取することにより、健康に対する実効的または潜在的な効果が生まれることが明らかにされてきている。(中略)しかしながら、上市された製品が安全であることと、表示を通じてその製品に関する充分で正しい情報が提示されていることは担保されなければならない。食品は安全であることと表示に充分で明確な情報が提示されていることがEUの食品法の基本的な2つの原則である」と記載され、フードサプリメントの安全性と有効性に関する表示の科学的実証の必要性が強調されている。

指令本文中に、13種類のビタミンと15種類のミネラルがあげられており、個々の栄養素として使用できる112種の化合物も列挙されている。安全上限使用量は、食品科学委員会 ( Scientific Committee for Food ) へ諮問を現在行っているが、製造者・輸入販売者は一般に認められている科学的データを基にして上限値を算出して、製品に表示しなければならないとされている。

#### ii. 栄養と健康表示に関する規則案

2003年7月に「栄養と健康表示に関する規則案」<sup>5</sup>が発表され、食品の健康表示には食品

---

<sup>3</sup> White Paper on Food Safety ; Commission of The European Communities, Com(1999) 719 final, Brussels, 12, Jan. 2000

<sup>4</sup> EU Directive COM(2000)222

<sup>5</sup> Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on nutrition and health claims made on foods, COM(2003)424final, 2003/0165(COD)

成分が持つ成長、分化、身体の機能に影響を及ぼす役割に関する表示と疾病のリスク低減に関する表示が含まれると記載されている。健康表示の制度は、既に確立し異議のない科学的根拠に基づく健康表示と新しく科学的実証が行われた健康表示の2つより成り立っている。既に確立し、異議のない健康表示については、この規則の施行後3年以内にポジティブリストを作成することになっている。新しい健康表示の許可の審査を受けるには、申請者は欧州食品安全機構（European Food Safety Authority: EFSA）に 科学的根拠、健康表示、関連する科学情報を文書として提出して審査を受けることになる。これらのリスト作成、審査に当たっては、後述する PASSCLAIM（Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods）プロジェクトの報告書を参考に実施すると記載されている。この規則案には砂糖、脂肪、塩について過剰摂取と生活習慣病との関係を食品の義務表示とすることと老化防止や肉体疲労などのあいまい表示や精神・心理表示などの科学的実証が困難な表示、食欲抑制やダイエットなどに関する表示を禁止することが盛り込まれており、これらの条項を中心に現在も議論が続いており、施行は2006年になると見られる。

### 機能性食品プロジェクト

EUでは1996年に、機能性食品の科学的調査、コンセプト提案を目的にFUFOSEプロジェクト「The European Commission Concerted Action on Functional Foods Science in Europe」を設置し、適切なマーカーを選んで食品やその成分の身体への機能を立証できれば、食品成分の機能の科学的根拠が得られたことになり、直接健康に関する表示をすることが可能となる、との考えをまとめている<sup>6</sup>。その表示には高度機能表示と疾病のリスク低減表示の2種類があり、コーデックス委員会の考え方を先取りしたものとなっている。

さらに2001年には、PASSCLAIMプロジェクトを設立し、2005年3月までの4年間、FUFOSEプロジェクトの実用化に向けて機能性食品の科学的根拠に基づく評価法の調査を行い、健康表示の科学的根拠の評価法とバイオマーカーに関する提案をしている。機能性食品の制度と評価に関する国際的な調査を踏まえて提案されたコンセンサスは下記のとおりである。

入手可能な全ての試験結果・情報について科学的に検証すること。

健康機能表示には、Generic Claim（一般的表示：学術文献や国または世界の保健機構/科学専門委員会で一般に受け入れられている事実に基づく表示）と Product Specific Claim（個別評価の表示：食品または食品成分毎にそれぞれの効果を科学的事実に基づいて証明するがある表示）を区別して評価すること。

Product Specific Claim については、ヒト介入試験が必要であること。

バイオマーカーの種類により高度機能表示と疾病のリスク低減表示に分類される。

PASSCLAIM プロジェクトは、基準原則に関するコンセンサスの作成を実施した後、下

---

<sup>6</sup> Scientific Concepts of Functional Food Science in Europe: Consensus Document ; Brit. J. Nutrition, 81(Suppl.1), 1999

記7つの健康機能に関する評価法とバイオマーカーを実用化するための共通基準をつくるワーキンググループを設置し、調査・討議が行われた結果、2003年5月に下記の から の報告書<sup>7</sup>、2004年7月に から までの報告書<sup>8</sup>が出された。

食事関与心血管疾患

骨の健康と骨粗鬆症

運動能力とフィットネス

体重調節、インスリン感受性、糖尿病リスク

食事に関連するがん

精神状態と行動

腸管の健康と免疫

これらの内容は、健康表示の評価法とマーカーについて科学的根拠に基づいて網羅的に調査、評価した内容になっている。各ワーキンググループの結論は標準化の例としてまとめて後述する。

ポルトガルの首都リスボンで開催された2004年12月の総括会議の討議内容を踏まえて、2005年3月までに理事会を開催して基本コンセプトについて討議し、各ワーキンググループのリーダー会議で相互の整合性を確認し、それに基づき各グループで集約を行い、最終の総括報告書が作成された。

#### イ) EU加盟国

EU加盟国は、EUの制度が施行されないため、EU共通の制度が構築されるまでの暫定的措置として、各国独自で法律に基づかない業界自主基準を行政のサポートを受けて作成して運用されている。

#### iii. 英国の状況

食品の健康強調に関する実施規則を確立することを目的に、1997年に消費者団体、当局、産業界からなるプロジェクトが設立された。その報告書<sup>9</sup>に Generic Health Claims (一般健康表示)及び Innovative Health Claims (新規健康表示)の2つの表示を提案している。一般健康表示は既に一般的に認知されている知識に基づく表示である。専門委員会により表示例が示され、個々の商品での検証は不要である。新規健康表示は一般健康表示以外の表示であって、個別に科学的根拠の実証が必要である。科学的根拠は単なる実験結果だけ

<sup>7</sup> PASSCLAIM Phase One:Preparing the Way, European Journal of Nutrition, 42, Supple1, March 2003

<sup>8</sup> PASSCLAIM Phase Two:Moving Forward, European Journal of Nutrition, 43, Supple2, June 2004

<sup>9</sup> Code of Practice on Health Claims on Foods ; Joint Health Claim Initiative, 1998

ではなく、文献の調査・評価を含めた「事実の統合性」(Totality of Evidence)と適切なヒト試験に基づく有効性の実証が必要である。これは、PASSCLAIM のコンセンサスの基礎となった考え方であり、日本の保健機能食品制度および Codex 食品表示規格部会の原案と同一の考えとなっている。

#### iv. スウェーデンの状況

ヨーロッパにおいて、健康表示が業界自主基準として最初に制度化された国である。1990年に食品業界自主基準として公開・実施され、1996年に修正後、翌年より適用されている<sup>10</sup>。

表示の方法は 2 Step Principle と呼ばれ、食事と健康に関する部分と製品の成分に関する部分の 2 つからなる。具体的に基準化されている表示の内容は、肥満、血中コレステロール、血圧、動脈硬化、便秘、骨粗鬆症、う蝕、鉄欠乏が提示されており、具体例は次のとおりである。例えば、「飽和脂肪酸は血中コレステロールレベルを上昇させます。この商品は飽和脂肪酸の含有量が少なくなっています。」のように 2 つの部分からなる。この健康表示は、Codex 食品表示規格部会において、具体的な表示例として提案され、国際的な評価を受けている。今後の国際的な表示のハーモナイゼーションを図る上で重要な意味を持つと考えられている。

個別審査型 ( Product-Specific Physiological Claims ) が 2001 年に自主基準<sup>11</sup>として、独立の評価機関が通常の食品形態を対象に審査をする制度が設置された。審査の概要は 有効性の評価にはヒト試験が必要であること。安全性の評価は EU とスウェーデンの食品に関する規則に準拠していること。 国際的専門家又は国際的雑誌において、科学的根拠があることの評価を受けていることが必要であることとなっている。

スウェーデンの制度は規格基準型と個別審査型の 2 本立てとなっており、制度の枠組みは日本の特定保健用食品と栄養機能食品の制度と類似するところが多い。

#### (4) アジア

##### ア)中国

中国では 1996 年 6 月に食品の機能について申請を受け、その科学的根拠を評価して許可する保健食品管理方法が「中華人民共和国食品衛生法」に規定された。保健食品とは特定保健用食品と同様の個別審査型の制度で、健康の調整、増進、維持の効果を持つ食品のことを指し、病気の治療を目的にしない食品である<sup>12</sup>。2003 年版「保健食品の検査

<sup>10</sup> Health Claims in the Labeling and Marketing of Food Products (Revised programme Aug. 28, 1996) ; The Swedish Nutrition Foundation

<sup>11</sup> Asp, N.G. and Trossing, M. (2001) The Swedish code on health-related claims in action-extended to product-specific physiological claims: Scan. J. Nutr. 45, 189-192

<sup>12</sup> 趙彦紅他、「中国における保健食品管理方法の実際」月刊フードケミカル、(1999-10)

および評価の技術基準」において、老化遅延作用、性機能改善作用、腫瘍進行抑制作用など科学的根拠が検証しにくいまたは病気の治療効果の誤認される機能表示は削除された。

2003年には国家食品薬品监督管理局(State Food and Drug Administration: SFDA)が設置され、保健食品や健康食品の安全性の認定、監督を実施することが定められた。さらに、保健食品法を改定し、2005年7月には施行の予定である。この法案では、保健食品 GMP の承認を受けた工場で製造されたことが許可要件とあり、中国の保健食品は商品の数、名称、保健機能、素材内容などの面から整理されることが期待されている<sup>13 14</sup>。

#### イ)韓国

「健康機能食品に関する法律」が2002年8月に公布され、その運用は「健康機能食品に関する法律」の施行令として7月に公表され、専門家の意見を聞いて修正後、2004年1月に施行された。この法律では、表示の定義は2004年に採択されたコーデックス委員会の定義をそのまま用いており、「機能性表示は栄養素機能表示と栄養素機能表示以外の表示、疾病発生危険減少表示の3つであり、その他の機能表示とは身体の正常機能あるいは健康維持、改善を示す栄養素機能以外の表示であり、疾病発生危険減少表示とは食事全体において食品の摂取が疾病の発生あるいは健康状態の危険を減少することに関連する表示である。」と定めている<sup>15</sup>。

表示制度は基準化した規格に合致した製品を認定する告示型と個別に評価して判定する許可型がある。告示型はビタミン、ミネラルなどの栄養補充食品と朝鮮人参やきのこ製品などの健康補助食品が対象で、申請、検査、認定が必要であり、必要であれば健康機能食品審議委員会の諮問を受ける。許可型は健康機能食品審議委員会が機能性原料、成分毎に評価を実施して許可するものであり、健康機能食品の表示が許可される。

### 2.1.2 評価と表示制度

#### 1) 日本

日本では1991年に個別審査型の特定保健用食品が施行され、2001年4月に、既存の特定保健用食品と新規の栄養機能食品とからなる保健機能食品の制度が創設された(図表2-1)。個別評価型の特定保健用食品に対して、栄養機能食品は栄養成分の機能について一定の規格基準を満たせば個々に許可を得ずに定められた表示ができる制度である。保健機能食品の設立の目的は、個別評価型と規格基準型の2つの制度により、消費者に食品の健康に関する情報を十分に伝え、消費者自らが自分に適した食品を選択するために、食品の

<sup>13</sup> 呉堅、「中国における保健食品の考え方、現状および新しい動き」国立健康栄養研究所報告

<sup>14</sup> 呉堅、「中国版トクホがリニューアル」日経バイオビジネス p109~112, 2004.09

<sup>15</sup> 清水俊雄「特定保健用食品の開発戦略」日経バイオビジネス p21~22, 2004.09



機能表示を拡大することにある。この制度の定着により、いわゆる健康食品の虚偽・過大な表示や広告を持ついわゆる健康食品を排除することができると考えられる。

図表 2-1 保健機能食品の分類と名称

保健機能食品			
医薬品 (医薬部外品を含む)	特定保健用食品 (個別評価型)	栄養機能食品 (規格基準型)	一般食品 (いわゆる健康食品を含む)

#### ア) 特定保健用食品

##### i. 審査の手順と許可された表示

特定保健用食品は厚生労働省が個々の製品毎に申請を受けて、その製品の有効性と安全性の科学的根拠を専門家による委員会において評価して、表示を許可する制度である。申請に必要なデータは大きく分類すると3つのカテゴリーに分けることができる。第一にヒト試験を実施して機能に関して有効性の科学的根拠を明らかにしていること、第二に食経験も踏まえてヒトでの安全性が確認されていること、第三に機能成分の定量的な把握ができてきていることである<sup>16</sup>。

審査は厚生労働省と食品安全委員会により選ばれた専門家による評価に基づいて行われる。まず、厚生労働省の新開発食品評価調査会で有効性の評価が行われ、次に食品安全委員会の新開発食品専門調査会による安全性の評価の後に、さらに、厚生労働省の新開発食品評価調査部会での総合的評価が行われ、最後に薬事・食品衛生審議会で審議される。有効性と安全性の科学的根拠が了承された後、指定された研究機関による関与する成分の分析法評価とサンプルの分析を行い、特定保健用食品として許可される。許可された主な健康表示の有効成分は図表 2-2 のとおりである。

<sup>16</sup> 清水俊雄「特定保健用食品の開発戦略」日経バイオビジネス p21～22, 2004. 09

図表 2-2 特定保健用食品の表示と機能成分

表示内容	保健機能成分（関与成分）
お腹の調子を整える食品	各種オリゴ糖、ポリデキストロース、難消化性デキストリン、グアーガム、サイリウム、低分子化アルギン酸ナトリウム、ビフィズス菌等
血圧が高めの方に適する食品	ラクトリペプチド、カゼインドデカペプチド、杜仲葉配糖体、サーディンペプチド、GABA(γ-アミノ酪酸)等
コレステロールが高めの方に適する食品	大豆タンパク質、キトサン、低分子化アルギン酸ナトリウム、植物ステロール等
血糖値が気になる方に適する食品	難消化性デキストリン、グアバ葉ポリフェノール、小麦アルブミン、L-アラビノース等
ミネラルの吸収を助ける食品	CCM(クエン酸リンゴ酸カルシウム)、CPP(カゼインホスホペプチド)、ヘム鉄、フラクトオリゴ糖等
食後の血中の中性脂肪を抑える食品	ジアシルグリセロール、グロピンタンパク分解物、サイリウム、植物ステロール等
虫歯の原因になりにくい食品	パラチノース、マルチトール、キシリトール、エリスリトール、茶ポリフェノール等
歯の健康維持に役立つ食品	キシリトール、還元パラチノース、第2リン酸カルシウム、フクロノリ抽出物、リン酸化オリゴ糖カルシウム等
体脂肪がつきにくい食品	ジアシルグリセロール、茶カテキン、中鎖脂肪酸
骨の健康が気になる方に適する食品	ビタミン K <sub>2</sub> 、大豆イソフラボン

出典：厚生労働省パンフレット「保健機能食品」(2003)を改変

#### ii. 新しい特定保健用食品制度

厚生労働省は 2002 年より健康食品の制度のあり方の検討を行い、2005 年 2 月 1 日に省令改正が行われた<sup>17</sup>。その主な部分は特定保健用食品の制度の中に次の条件付き特定保健用食品、規格基準型特定保健用食品、疾病のリスク低減特定保健用食品を新たに設けることである。

<sup>17</sup> 「健康食品」に掛かる制度の見直しについて 厚生労働省医薬食品局長通知、薬食発第 0201001 号、2005.2.1 (17)

#### a. 条件付き特定保健用食品

現行の特定保健用食品の審査で要求している有効性の科学的根拠のレベルには届かないが、一定の有効性が確認される食品を条件付きで特定保健用食品として許可するものであり、下記の要件を満たす場合に、「根拠は必ずしも確立されていませんが、 に適している可能性がある食品です。」の条件文をいれた表示が許可される。

無作為化比較試験の有意水準 10%以下

従来特定保健用食品の試験結果には危険率 5 %以下の有意差が求められていたが、5 %から 10%までの有意差で、条件付特定保健用食品として認める。

非無作為化比較試験

非無作為化比較試験で危険率 5 %以下の有意差でも条件付き特定保健用食品として認める。例えば、過去に実施した試験における対照群の試験結果を用いることが想定される。

作用機序が不明確

作用機序に関する試験が適切に実施した後に、作用機序が明確にならなかった場合であっても条件付き特定保健用食品として認めることになった。

#### b. 規格基準型特定保健用食品

特定保健用食品としての許可実績が十分であり、科学的根拠が蓄積されて、事務局審査が可能な食品について下記の基準を定め、審議会の個別審査なく許可する。

判断基準： 保健の用途ごとに分類したグループにおける許可件数が 100 件を超えている。

関与成分の最初の許可から 6 年を経過している。

複数の企業が当該保健の用途を持つ当該関与成分について許可を取得している。

これら全てを満たしている関与成分は、保健の用途として「おなかの調子を整える」旨の表示をする以下の 9 成分である。

難消化性デキストリン・ポリデキストロース・グァーガム分解物・大豆オリゴ糖・フラクトオリゴ糖・乳果オリゴ糖・ガラクトオリゴ糖・キシロオリゴ糖・イソマルトオリゴ糖

食物繊維、オリゴ糖ごとのグループに分け、既許可の食品形態と同じである必要があるとされ、6月に規格基準に関する通知が出された。

#### c. 疾病リスク低減表示

関与成分の疾病リスク低減効果が国内外において医学的・栄養学的に確立されている場合、特定保健用食品の許可において表示を認めることになった。現時点において許可対象として認める候補としては、「カルシウムと骨粗鬆症」・「葉酸と神経管閉鎖障害」の 2 つであり、表示の内容は次のとおりである。

カルシウム：「この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれません。」とする。

葉酸：「この食品は葉酸を豊富に含みます。適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれません。」とする。

これら2つ以外の表示として許可されるには原則として、複数の研究論文からなるメタアナリシスの論文があり、日本人の疾病の罹患状況に照らして必要性があることが求められ、十分な科学的根拠を揃えた申請があった場合に、専門家による検討を行うことになる。

#### イ) 栄養機能食品

日本で設定された栄養機能食品制度は、ビタミン・ミネラルを中心とする栄養素を対象とした点で、コーデックスおよびEUにおける栄養素機能食品と同等の制度である。栄養機能表示はコーデックスの栄養素機能表示例など、国際的に定着しているもの、広く学会等で認められているものであって、国民が容易に理解できるものが機能表示にすることとなった。対象とする食品成分はまずは12種類のビタミンと5種類のミネラルの基準と表示が図表2-3のように設定されている。

図表 2-3 栄養機能食品の機能表示

栄養素	機能表示（一部、簡略化）
ビタミン E	抗酸化作用により、体内の脂質を酸化から守り細胞の健康維持を助ける栄養素
ビタミン C	皮膚や粘膜の健康維持を助けるとともに、抗酸化作用を持つ栄養素
ビタミン A	夜間の視力の維持を助けます。ビタミン A は、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素
ビタミン D	腸管でのカルシウムの吸収を促進し、骨の形成を助ける栄養素です。
ビタミン B <sub>1</sub>	炭水化物からのエネルギーの産出と皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素
ビタミン B <sub>2</sub> ナイアシン ピオチン パントテン酸	皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素
ビタミン B <sub>6</sub>	タンパク質からのエネルギーの産出と皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素
葉酸	赤血球の形成を助ける栄養素です。葉酸は胎児の正常な発育に寄与する栄養素
ビタミン B <sub>12</sub>	赤血球の形成を助ける栄養素
カルシウム	骨や歯の形成に必要な栄養素
鉄	赤血球を作るのに必要な栄養素
マグネシウム	骨や歯の形成に必要であり、多くの体内酵素の正常な働きとエネルギー産生を助けるとともに、血液循環を正常に保つのに必要な栄養素
銅	赤血球の形成を助けるとともに、多くの体内酵素の正常な働きと骨の形成を助ける栄養素
亜鉛	味覚を正常に保つのに必要であり、皮膚や粘膜の健康維持を助けるとともに、タンパク質・核酸の代謝に関与して、健康の維持に役立つ栄養素

出典：厚生労働省パンフレット「保健機能食品」(2003)を改変

## 2) 海外

### (1) 米国

米国には栄養表示・教育法 (NLEA) に基づき規格基準化された食品の成分と病気のリスクに関するヘルスクレームの制度とダイエタリーサプリメント健康教育法により企業が FDA に届け出るだけで、身体の構造と機能に影響を及ぼす表示が記載できる制度がある。

1999 年に FDA が NLEA に基づいてヘルスクレームを審査する基準が不明確であることと基準を満たしていない表示を否認することは憲法の言論の自由に違反しているとの理由で、1999 年にピアソン・シャララ訴訟で FDA は敗訴した。そのため、FDA は基準の定義

に関する産業界向け指針<sup>18</sup>を公表し、さらに基準を満たしていない場合の表示として、条件付きヘルスクレーム ( Qualified Health Claim ) の制度を導入することとし、有効性の科学的実証が十分でなくても、そのことを適切な表現で消費者に伝え、判断は消費者自身に委ねる制度を設置した。この制度では従来から対象であった通常の食品の形態だけでなく、ダイエタリーサプリメントについても評価することとし、有効性の科学的根拠を評価してその根拠のレベルをランク付けするシステム<sup>19</sup>として公表し、2003年7月に指針を公表した<sup>20</sup>。

条件付健康強調表示は、消費者の健康と安全性に脅威を与えないことが大前提であり、表示を裏付けるデータが否定するデータよりも質・量ともに上回っていれば、ヘルスクレームが可能であるが、適切な条件文または否認文をつける必要がある。消費者にできるだけ正確に科学的根拠に関する情報を伝え、購入の判断は消費者自身に委ねることとした。

科学的根拠に基づく序列システムの手順として、まず、無作為二重盲検比較試験、コホート研究、症例研究などの試験の方法を順位付けし、次にバイアスがどれだけ低減されているかの程度を科学的証拠の質として評価し、最後に被験者数、実施設備の数、実施試験の数などの量的評価に加え、従来の知見との整合性などを科学的根拠の強度として評価する。表示のランク A は条件をつけないヘルスクレームとし、ランク B から D は条件付きのヘルスクレームとする。ランク A であれば、明確な科学的根拠に基づいていて、健康強調表示に明確な科学的根拠があるもので、条件付けが必要でないとされる。ランク B は良好な根拠はあるが完全には確定されてない表示であり、ランク C は根拠はあるが限られたもので確定されていない表示である。そして、ランク D は最低の評価であって、ヘルスクレームを支持する科学的根拠は殆どないとの条件表示が必要となる。

FDAはすべての条件付きヘルスクレームを、表示される前に評価することになり、この過程で入手可能な科学的根拠についての総合的評価と、必要に応じてFDA以外の専門家スタッフによる詳細な評価が行われるものとされている。またFDAはこれらの一連の活動において、主要な消費者保護担当部局である連邦貿易委員会と密接な連携をもって行うことになっており、米国でも、構造機能表示の科学的実証の指針と合わせて、科学的根拠を評価するグローバルスタンダードの方向性に近づいて行くと考えられる。

## (2) ヨーロッパ

機能性食品の健康表示の機能性の科学的実証に関して討議が進められている。EU ( ヨーロッパ委員会 ) では、食品の栄養と健康に関する表示の規則案が 2003 年に提案され、2006 年の加盟国の合意を目指して、討議が進められている段階であり、健康表示の科学的実証

<sup>18</sup> Guidance for Industry “Significant Scientific Agreement in the Review of Health Claims for Conventional Foods and Dietary Supplements” FDA News December 22, 1999

<sup>19</sup> Guidance for Industry “Qualified Health Claims in the Labeling of Conventional Foods and Dietary Supplements” Federal Register December 13, 2002 (Vol.67, Number245)

<sup>20</sup> FDA News , P03 - 54 July 10, 2003

についての規則または指針について今後の検討課題となっている。一方、EU は食品機能の科学的実証に関する学術的レベルの検討は 2001 年より加盟国の医学、薬学、栄養学の専門家を集めて 4 年間の PASSCLAIM プロジェクトを実施しており、このプロジェクトの食品の機能の科学的実証法と健康表示に関する報告書を後述にてまとめた。

### 3) 評価と表示制度の国際比較

日本の個別評価型の特定保健用食品と規格基準型の栄養機能食品の 2 本立ての制度は、世界に先駆けたものである。ヨーロッパでは、日本の制度も参考にして新しい制度を検討しており、現在、EU で施行に向け討議されている食品の栄養・健康の表示規則案の方向とも合致すると考えられる。従来、米国の制度にはヒトでの実証の必要性が明確になっておらず、効果を実証した試験結果の公表が義務づけられていないなど重大な問題があったが、前述したように、ヒトでの実証が義務付けられる方向であり、今後は日本の制度が国際的にハーモナイズされてゆくと期待される<sup>21</sup> (図表 2-4)。

図表 2-4 国際的整合性に基づく日本の制度の位置付け

	規格基準型	個別審査型	届出型	制度未設定
栄養機能表示	栄養機能食品、EU 規則案、韓国			Codex04
高度機能表示 (構造機能表示)	規格基準型特定保健用食品(05)	特定保健用食品(91) EU 規則案、中国、韓国	DSHEA	Codex04
疾病リスク 低減表示	特定保健用食品(05) (Ca と葉酸)、NLEA	特定保健用食品(05)		Codex04

Codex04: コデックス 2004 年指針、EU-規則案: ヨーロッパ連合の食品の栄養・健康表示規則案、NLEA: 米国の栄養表示教育法、DSHEA: 米国の栄養補助食品健康教育法  
中国: 保健食品制度、韓国: 健康機能食品制度

食品の健康表示は科学的根拠に基づいて実証されたものでなくてはならない。それにより初めて、消費者に食品の健康に関する正しい情報を提供し、その情報を用いて消費者自らが食品を選択することにより、自らの健康の維持と促進に役立てることができるのである。健康表示の科学的根拠に基づく実証方法については、Codex での健康表示の評価法指針の作成、EU の栄養・健康表示規則の施行に合わせて、米国のダイエタリーサプリメントの健康表示の評価システムの指針作り等が前進すると、グローバルスタンダードが一挙に進展

<sup>21</sup> 清水俊雄, 日本補完代替医療学会誌, 食品の健康表示制度と科学的根拠に関する国際比較 2(2)81-89(2005)

することが予想される。

食品の機能に関しては、その定義付け、研究開発、表示制度について世界に先駆けて取り組んだ日本が、国民の健康維持・増進の根幹に関わる国際的制度化の最終段階で後れを取ることはないようにする必要がある。そのためには、特定保健用食品においては審査の迅速化と透明性向上、エビデンスの実証法のより一層の明確化、栄養機能食品については基準化成分の拡大を行い、行政、業界、学界が協力して消費者の啓発と情報公開に務めることが望まれる。

## 2.2 市場動向

### 1) 日本

#### (1) 特定保健用食品

特定保健用食品は、平成3年の制度発足以来、着実に商品数を伸ばしており、平成17年12月9日現在で576商品が表示許可、2商品が表示承認を受けている<sup>22</sup>。平成17年2月1日の改正により「条件付き」「規格基準型」「疾病リスク低減表示」が追加設定され、今後市場がさらに拡大して許可品目も増加するものと見られる。

(財)日本健康・栄養食品協会による特定保健用食品の市場規模は2003年度において5,668.8億円で、訴求効能別の市場規模は図表2-5のようになっている<sup>23</sup>。

---

<sup>22</sup> <http://www.mhlw.go.jp/topics/0102/tp0221-2.html> 厚生省ホームページ 特定保健用食品の表示許可一覧について

<sup>23</sup> <http://www.jhnfa.org> (財)日本健康・栄養食品協会ホームページ 特定保健用食品 市場動向



図表 2-5 保健の用途別市場構成

用途		市場規模（億円）			
		1997	1999	2001	2003
整腸	オリゴ糖	103.7	91.1	56.2	66.8
	乳酸菌	978.8	1,863	3,171.1	3,420.8
	食物繊維	119.1	115.5	128.1	141.8
	（小計）	1,201.6	2,069.6	3,355.4	3,629.4
コレステロール		0.3	4.3	27.9	113.6
血圧		13.8	71.6	100.0	88.1
ミネラル		92	44.9	113.9	120.1
歯		0.0	3.7	186.7	804.8
血糖値		6.7	5.2	184.3	277.4
中性脂肪		0.0	70.0	152.4	635.4
<b>合計</b>		<b>1,314.4</b>	<b>2,269.3</b>	<b>4,120.6</b>	<b>5,668.8</b>

出典：「(財)日本健康・栄養食品協会調査」より改変して引用

#### ア) 整腸効果<sup>24</sup>

特定保健用食品の市場拡大を牽引してきた整腸関連では、ここ数年減少傾向が続いていたオリゴ糖が2005年度には増加して順調な伸びが見込まれる。乳酸菌関連では伸びは鈍化しているものの、研究が活発に行われておりマスメディアを介した消費者の認知度も高いため、今後も安定して需要を獲得していくものと見られる。食物繊維はニーズが安定していることから今後も継続して微増傾向を示すと見られる。

#### イ) コレステロール改善

コレステロール改善市場は油脂関連商品と豆乳関連商品が中心となって急速に市場を拡大している。商品の幅が広がれば、今後の動向が注目される生活習慣病対応の視点からも、着実な伸びが期待できる。

#### ウ) 高血圧予防

市場を牽引してきたラクトトリペプチド飲料の売り上げ減少により市場も減少傾向にある。新規商品の投入により商品幅が拡充すれば再び巻き返すことも見込まれる。

<sup>24</sup> 富士経済 PRESS RELEASE 第 05062 号 (2005 年 9 月 20 日)

## エ) 虫歯予防

キシリトールを含むガムを中心として市場を拡大してきたが、ここ数年は一段落して横這い傾向にある。しかし「オーラルケア」に対する消費者の関心は十分浸透しているとは言えず、需要を喚起できればさらなる市場拡大も可能と見られる。

## オ) 血糖値・中性脂肪改善

生活習慣予防を訴求する商品として市場は順調に拡大している。この分野は企業の積極的な商品開発が続けられていることから今後も安定した成長が見込まれる。

## (2) 栄養機能食品

### ア) ビタミン類<sup>25 26 27</sup>

2001年に栄養機能食品制度が発足してから、ビタミンサプリメントはコンビニエンスストアやドラッグストアを中心に販売ルートが拡大して、消費者が必要な種類を手軽に入手することができる商品となっている。栄養施策に関しては、2005年4月に改訂された「2005年版日本人の食事摂取基準」(第7次改訂栄養所要量)では、従来の「栄養所要量」からより具体的な摂取基準として、「推定平均必要量」「推奨量」「目安量」「目標量」「上限量」の5種の指標が盛り込まれ、年齢区分・数値も見直された。新たな動きで注目されるのは、2005年2月、胎児の二分脊椎症など神経管閉鎖障害の発症リスクを低減するため、妊婦への葉酸摂取を促す目的で葉酸の疾病リスク低減表示を認めたことと、一昨年、ビオチンが食品添加物指定を受け保健機能食品に限定して成分規格が設定されたことがあげられる。これにより、横這い状態にあったビタミン市場が活性化されるものと見られている。また最近の研究により、ビタミンを所要量の数倍から数百倍摂取した時には薬理的作用を有することが分かってきており、今後の展開が期待される。

ビタミン全般を見ると、市場規模では相変わらずビタミンCが圧倒的な物量を占めており、最近の傾向として、美容に着目したコラーゲンやセラミドとビタミンCの組み合わせ商品が増加傾向にある。ビタミンB群では美容素材であるセラミド・コラーゲンとの組み合わせで「皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素」の栄養機能表示が認められているビオチンの商品開発が活性化している。抗酸化作用ではビタミンEやカロチンが期待される一方、リコペン、ルテイン、アスタキサンチンなどの新しい顔ぶれのカロテノイドもアイケアやアンチエイジングの新規機能性素材として注目を集めている。カロチンの市場規模は100億円程度とみられる。

<sup>25</sup> 機能性食品素材の市場動向(シエムシー出版)

<sup>26</sup> 医療従事者のための機能性食品ガイド(講談社)

<sup>27</sup> 食品と開発 Vol.40, No.5 (CMP ジャパン(株) P 46-52, 2005)

## イ) ミネラル<sup>25 26 28</sup>

近年、厚生労働省はミネラル使用基準の改定と新規ミネラル素材の指定などを相次いで行っている。29 種類の必須ミネラルの中で、これまでに日本ではカルシウムと鉄のみ所要量が設定されていた。しかし国民栄養調査で日本人のミネラル不足が明らかになったこともあり、第6次改訂栄養所要量では、カルシウム、鉄に加えてマグネシウム、リン、銅、ヨウ素、マンガン、セレン、亜鉛、クロム、モリブデンに所要量が設定された。2004年、栄養機能食品にマグネシウム、亜鉛、銅が追加されて機能表示ができるようになり、さらにマグネシウムに関しては酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、リン酸三マグネシウムが栄養強化目的で食品に使用できるようになった。またグルコン酸亜鉛、グルコン酸銅についても保健機能食品に限り使用が認められることとなった。

ミネラルの中で最も安定して大きな需要を持つカルシウムは、2005年の新トクホ制度により、骨粗鬆症発症について疾病リスク低減表示が認められたことが一つの目玉となっている。カルシウム原料では従来の卵殻カルシウム、貝カルシウム、乳性カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウムなどの他、プレバイオティクス素材としてビフィズス菌増殖効果が期待できるグルコン酸カルシウムの動向が注目される。マグネシウムは栄養機能食品として機能表示が可能になったこと、素材が広がったこと、カルシウムとセットで摂取すべきミネラルである栄養学的根拠を踏まえて、「カルシウム：マグネシウム = 2 : 1」を訴求する商品が見られるようになった。鉄は通常の食事から十分量を摂取することが難しいミネラルであり、特に女性において鉄不足に由来する鉄性貧血の問題もあり、従来どおりの需要を見せている。その他の微量ミネラルでは、これまで食品添加物に指定されているものが少なかったことから、ミネラルイースト（ミネラル強化酵母）が流通しているほか、最近ではマルチミネラルサプリメントや流動食でも利用されている。カルシウム、鉄、亜鉛の市場規模はそれぞれ400、60、40億円程度とみられる。

### (3) 健康食品

2004年度の国内の健康食品市場は、低迷する日本経済の中にあって前年比12%増加の1兆2,300億円の右肩上がりの成長を見せている。この市場には近年、食品業界のみならず製薬、化粧品、その他の異業種から積極的参入が続いていること、ならびに生活習慣病の増加や超高齢化社会への突入、国民の健康意識の高まりなどの複数の要因が絡み合った結果、今日のような拡大基調の成長を見せている。

2004年度における国内の健康食品(ヘルスケア食品)の市場規模を訴求効能別に見ると<sup>29</sup>、「生活習慣病予防」が前年比141.0%、販売高2,944億円で大幅な伸びを見せ、「美肌効果」

<sup>28</sup> 食品と開発 Vol.40, No.5, (CMP ジャパン(株) P 37-44, 2005

<sup>29</sup> 2005年食品マーケティング便覧(富士経済), P122, 2005

(同 110.1%、1,181 億円)、「ダイエット」(同 98.4%、1,566 億円)、「整腸効果」(同 103.3%、3,013 億円)などの美容・ダイエット食品や「虫歯予防」(同 112.8%、788 億円)が市場拡大を牽引した。その他、「滋養強壮」、「栄養バランス」、「骨強化」、「マルチバランス」なども前年を上回る安定した売り上げを示している。また中高年層の健康意識の高まりとともに生活習慣病予防のための素材や、近年に罹患数が急増している花粉症・アトピー等に対するアレルギー症状緩和を訴求した素材が話題を集めている。

健康食品の主要商品動向について健康産業新聞が昨年 12 月に薬局・薬店、専門店など 100 店舗を対象に、2004 年度の売れ筋調査を行った結果を図表 2-6 に示した<sup>30</sup>。1 位の健康酢、2 位の CoQ10 とともに美容・ダイエットと生活習慣病両方に使える素材として消費者の関心を集めた。3 位のアミノ酸、4 位のウコンは知名度が高く安定した購買を示した。5 位には美容素材のヒアルロン酸がランクインしており、美容・アンチエイジング訴求商品へ動きが見られる。健康食品では機能において十分な科学的エビデンスを有することは希であるため、訴求効能ではなくて素材別に最近の市場動向を示す。一部は特定保健用食品と重複している。

図表 2-6 2004 年食系・薬系の売れ筋素材

順位	薬系売れ筋素材	食系売れ筋素材
1	健康酢	CoQ10
2	CoQ10	青汁
3	アミノ酸	健康酢
4	ウコン	梅肉エキス
5	ヒアルロン酸	雑穀
6	ブルーベリー	ローヤルゼリー
7	クロレラ	ブルーベリー
8	コラーゲン	グルコサミン
9	グルコサミン	プロポリス
10	アガリクス	乳酸菌、コラーゲン

出典：食品と開発 Vol.40, No3 (CMP ジャパン ((株)) P18

#### ア) アミノ酸・ペプチド<sup>25 26 31</sup>

アミノ酸は一時期の過熱気味のブームは収まり、分岐鎖アミノ酸を中心にスポーツニュートリションの分野での利用が進んでいる。最近では個々の必須アミノ酸の持つ生理機能

<sup>30</sup> 食品と開発 Vol.40, No.3, (CMP ジャパン (株)), P18, 2005

<sup>31</sup> 食品と開発 Vol.40, No.7 (CMP ジャパン (株)), P,37-45, 2005

に着目した研究成果も発表されており、今後の商品展開次第では新たな需要も見込まれる。必須アミノ酸ではないが、生体内に存在するアミノ酸様物質であるカルニチンが体脂肪を燃焼させるダイエット素材として注目されている。カルニチンは元々、心臓病の薬として利用されてきたが、2002年の食薬区分改正により食品としての利用が可能になってから需要が急増しており、一般飲料や低カロリーを訴求する商品に付加価値素材として入れられることで採用商品は拡大している。ペプチド素材では各種ペプチドの持つ生理機能の解明が進んでいることもあり、現在はペプチドを関与成分とする特定保健用食品は50品目を越えている。その代表的なものとしては、「カルシウム補給が気になる人」にカゼインホスホペプチド、「血圧が気になる人」に鰹節オリゴペプチドやサーディンペプチド、「脂肪の多い食事をとりがちの人」にグロピンタンパク分解物などがある。また、アミノ酸より消化吸収特性が優れていることを利用したスポーツニュートリションの分野や疲労軽減、美容効果への訴求も加速しており、大豆ペプチド、乳ペプチドを中心に消費者の認知度も高まっている。その他、美容素材としてコラーゲンペプチドの認知度が高く、膝・関節痛対応のサプリメントとしての利用も増えてきている。アミノ酸全体の市場規模は1,500億円程度とみられる。

#### イ) 食物繊維<sup>26 32</sup>

「日本人の食事摂取基準」第7次改訂では、従来の食物繊維目標摂取量20～25gから成人男性の目安量27gに増え、食物繊維摂取の重要性を一層高く位置付けている。特定保健食品で現在認可されている477品中169品が食物繊維を関与成分としており(2005年1月現在)、食物繊維は特保の中心的素材となっている。新トクホ制度で新たに制定された規格基準型特保として、難消化性デキストリン、ポリデキストロース、小麦ふすま、グアーガムが認められ、規格基準に適合していれば有効性試験が免除されることになった。これらを関与成分とする特保製品の開発がさらに加速されるものと見られる。食物繊維は水に可溶かどうかで水溶性と不溶性に分けられており、生理作用にも違いが見られる。水溶性食物繊維は腸内細菌で代謝されることで腸内pHを低下させ、食後血糖値の上昇抑制、コレステロール低下、胆汁酸の排出促進、中性脂肪の低下等の機能を有する。素材としては難消化性デキストリン、ポリデキストロース、アルギン酸ナトリウム、グルコマンナン、アラビアガム、水溶性ペクチン、カラギーナン、グアーガムなどがある。一方の不溶性食物繊維は発酵特性が低く排便量の増加・促進による大腸がん予防効果が期待される。素材としてはセルロース、リグニン、ヘミセルロース、キチン、不溶性ペクチンなどがある。両食物繊維とも健康食品としての利用が目立つが、実際には物性改良や安定剤としての利用も多い。最近では飲料や特保の関与成分として水溶性食物繊維の利用が増加傾向にある。

個々の素材で見ると、難消化性デキストリンは食後血糖値上昇抑制・整腸作用の特定保健食品への関与成分として94品目を数え(2005年1月現在)さらに様々な用途での利用

<sup>32</sup> 食品と開発 Vol.40, No.2 (CMP ジャパン (株)), Pp44-50, 2005

が進んでいる。ポリデキストロースは 0kcal 素材としてのシュガーレス・ノンカロリー食品への利用が進むとともに、大腸がん抑制、血中インスリン・中性脂肪上昇抑制、脂肪吸収抑制、善玉コレステロール上昇効果などの生活習慣病予防のための素材として機能解明が進められている。グアーガムは腸内菌叢改善や、便秘改善と同時に下痢改善作用を有するユニークな素材として、また食後血糖値上昇抑制やコレステロール・脂質吸収抑制などの生活習慣病予防素材としても利用が広がる見込みである。イヌリンはヨーロッパではプレバイオティクス素材としての認知度が高く、ヨーロッパでの大腸がん予防に関する「SYNCAN」プロジェクトの評価素材の1つとして取り上げられている。大豆多糖類はミネラル吸収促進作用、大腸がん予防などの実験データ取得を目的とした臨床試験や動物試験が行われている。サイリウムやアルギン酸ナトリウムでは特定保健用食品として利用され、承認品数が増加している。不溶性食物繊維の中では難消化性デンプンが腸内菌叢改善、血糖値上昇抑制に加えて脂質利用促進効果も認められ、ダイエット素材としての利用が検討されている。コーンファイバーは便秘改善効果とともにアレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎改善作用を有する素材として実験が進行しており注目される。その他アップルファイバー、セルロール、寒天など多岐にわたる素材で生理機能を持った商品開発が進められている。

#### ウ) オリゴ糖<sup>33</sup>

オリゴ糖はプレバイオティクスの代表的素材として、国内のみならず欧米で認知が進んでいる。新トクホ制度の規格基準型において、6 素材のオリゴ糖が認められたため、製品化が容易になり需要はさらに拡大することが予想される。フラクトオリゴ糖は整腸作用を有する素材としてオリゴ糖市場を牽引しており、主にヨーグルト、乳飲料で利用されている。ガラクトオリゴ糖はヒト母乳に含まれ、乳児におけるビフィズス菌増殖因子としても知られていることから、育児粉乳やベビーフードに利用されている。キシロオリゴ糖はビフィズス菌増殖作用に加え、大腸がん予防効果や肝性脳症の治療のための臨床データも有している。ラクトスクロースは特定保健用食品の関与成分として 30 品目を数え（2005 年 12 月現在）今後も特保取得商品は増加する見通しである。

#### エ) プロバイオティクス<sup>25 26 34</sup>

腸内環境に関する最近の研究により、乳酸菌やビフィズス菌の摂取が腸内菌叢のバランスを改善して整腸作用をもたらすのみならず、消化器疾患の予防やアレルギーに対する効果が認められ、ピロリ菌、歯周病菌の減少効果から花粉症軽減など新たな機能を訴求した商品へと広がりを見せている。プロバイオティクス市場は発酵乳が市場拡大を牽引してきたが、マスメディアに大きく取り上げられたことにより消費者の認知度が高まり、菌株毎

<sup>33</sup> 食品と開発 Vol.40, No.4 (CMP ジャパン (株)), P45-51, 2005

<sup>34</sup> 食品と開発 Vol.40, No.7 (CMP ジャパン (株)), P46-50, 2005

の生理機能の違いから菌株名をそのまま商品名に取り上げることも少なくない。また、生きた菌のみならず加熱処理菌体にも生理作用が認められ、様々な商品形態への利用が可能となったため機能性素材としての利用はさらに増加する見込みである。今後はどのように差別化を図るかがポイントになると見られる。特定保健食品としての乳酸菌の市場規模は3,400億円程度とみられる。

#### オ) 脂肪酸<sup>25 26 35</sup>

油脂に関する最近の研究により脂肪酸の新たな生理機能が次々に明らかにされ、なかでもDHA、EPA、シソ油などのn-3系脂肪酸と月見草オイル、ボラージオイルなどのn-6系脂肪酸に注目が集まっている。「2005年版日本人の食事摂取基準」では脂質の摂取基準として、飽和脂肪酸、n-3系脂肪酸、n-6系脂肪酸、コレステロールが新たに策定され、「目安量」と「目標量」が設定されたことに見られるように、エネルギー比率だけでなく油脂の質について考慮されるようになった。また国内以外では米食品医薬品局(FDA)がEPA・DHAを含む食品に冠状動脈心疾患のリスク低減に関する限定的健康表示を認めており、n-3脂肪酸に対する消費者の注目度は高く市場は拡大傾向にあるため、日本国内の市場にも影響を与えることもあると考えられる。

DHA、EPAは中性脂肪低減や血栓予防作用等の生活習慣病予防を中心に注目が集まっている。新たな機能として痴呆予防、学習能力向上など脳機能の改善、睡眠障害やアレルギー改善まで、幅広い生理機能に着目した商品開発が行われており、イチョウ葉エキス、CoQ10、ブルーベリーなど他の機能性素材との組み合わせ商品化が進行している。αリノレン酸を多く含有するシソ油やアマニ油は、最近では花粉症などのアレルギー対応素材として注目を集め市場が拡大している。血栓性疾患、腫瘍転移抑制、脳神経・網膜機能障害、糖尿病などに対する臨床試験が行われており、経腸栄養剤や流動食での利用も進んでいる。γリノレン酸は母乳にも含まれ生体内ではホルモンの合成材料となっているため、摂取不足により様々な疾患を引き起こすことが知られている。γリノレン酸を含有する月見草オイルはイギリス、イタリア、ニュージーランド、韓国においてアトピー皮膚炎に対する医薬品として認可されており、国内でも美肌素材として利用が進められている。DHA、γリノレン酸の市場規模はそれぞれ100、30億円程度とみられる。

#### カ) 有機酸<sup>25 26 36</sup>

クエン酸は酸味付与の呈味素材あるいは日持ち向上剤として、従来から様々な食品に利用されており、最近ではカルシウムキレート作用に着眼して、血液サラサラ効果や疲労回復効果を訴求した商品への利用が増加している。その他、有機酸中で唯一ビフィズス菌増殖作用を有するグルコン酸は、プレバイオティック素材として今後需要を伸ばす可能性を秘

<sup>35</sup> 食品と開発 Vol.40, No.7 (CMP ジャパン (株)), P46-50, 2005

<sup>36</sup> 食品と開発 Vol.40, No.9 (CMP ジャパン (株)) P39-42, 2005

めている。クエン酸の市場規模は 200 億円程度とみられる。

キ) CoQ10、L-カルニチン、 リポ酸<sup>25 26 37</sup>

コエンザイム Q10 (CoQ10) はこれまで各国で研究され、我が国でも 1974 年に鬱血性心不全治療薬として認可を受けている他、高血圧患者の代謝異常矯正、慢性疲労改善から美容、運動能力向上、アンチエイジング、神経疾患進行抑制効果まで様々な生理作用が発表されている。2001 年 3 月の食薬区分改正により、CoQ10 が食品扱いになるとともにマスコミが大きく取り上げたことで美容効果やアンチエイジング素材として一大ブームを起している。米国では既に 80 年代から健康食品として市場に登場して以来、確固たる地位を確立している。

L-カルニチンは欧米ではスポーツニュートリション、ダイエットサプリメントから一般食品まで広く使用されており、わが国では 2003 年の食薬区分改正により食品としての利用が認められ、脚光を浴びるようになった。生理機能として中性脂肪・VLDL コレステロール低下作用、肝脂肪蓄積抑制作用、運動能力向上作用、抗疲労作用、脳機能改善作用などが報告されているが、なかでも脂肪燃焼を促進するダイエット素材としての市場流通量が多い。最近では一般飲料への利用が増え需要が急増しており、今後もこの傾向は続くものと見られる。

αリポ酸は CoQ10 や L-カルニチンに続く美容素材として現在人気の高い機能素材である。ヨーロッパでは II 型糖尿病の合併症治療剤として、30 年以上使用されてきた実績を有しており、米国では 1990 年代半ばからアンチエイジング、抗酸化サプリメントとして市場を形成している。わが国では 2004 年の食薬区分改正により食品利用が認められ、美肌やアンチエイジング、ダイエット素材として認知度が高まっている。CoQ10 の市場規模は 100 ~ 150 億円とみられる。

ク) 茶<sup>25 26 38</sup>

緑茶を中心とした茶の機能については、国内のみならず海外でも注目を集めており、とりわけ茶成分のカテキンが持つ抗酸化作用、抗菌作用、抗ガン作用に関する研究が盛んに行われている。最近では、緑茶カテキンを強化した体脂肪低減効果に関する特保の清涼飲料水の大ヒットが記憶に新しい。カテキン以外の成分の生理機能として、アミノ酸の一種のテアニンによるリラックス効果や、抗アレルギー成分を多く含有する茶品種の花粉症対応素材としての商品開発も行われている。緑茶は今後も清涼飲料を中心にサプリメントなどの分野で利用が見込まれており、需要が拡大することが予測される。甜茶は中国で伝統的に飲まれている茶で、最近では花粉症対応素材としての認知度が高い。ウーロン茶ポリフ

<sup>37</sup> 食品と開発 Vol.40, No.3 (CMP ジャパン (株)) P16-45, 2005

<sup>38</sup> 食品と開発 Vol.40, No.1 (CMP ジャパン (株)), P65-70, 2005



エノールは緑茶にも含まれるカテキンが重合した物質であり、グルカン合成酵素阻害作用、ミュートンス菌付着阻害作用を有し、非う蝕素材としてガムやキャンディーに利用されている。桑葉に含まれるデオキシノジリマイシンは $\alpha$ グルコシダーゼ阻害作用を有しており、腸管からのグルコース吸収を抑制することで食後血糖値上昇を抑制することから、糖尿病など生活習慣病対応素材として利用が広がっている。バナバは熱帯地域で糖尿病予防や治療に伝統医薬として利用されてきた素材で、葉にインスリン様物質が含まれ、食後血糖値の上昇を抑制することが認められている。茶カテキン、桑の葉、甜茶、バナバの市場規模はそれぞれ1,300、50、50、20億円程度とみられる。

#### ケ) キノコ類<sup>25 26 37</sup>

キノコには多糖類の一種であるグルカンが含まれ、この中には免疫賦活能を有するものがある。日本ではこの性質を利用して3種の菌類、カワラタケ菌糸体、シイタケ子実体、スエヒロタケ菌培地生産物からそれぞれクレスチン、レンチナン、シゾフィランの3つの抗ガン剤が実用化されている。韓国ではメシマコブ菌培養抽出物に抗ガン作用を有する機能素材として、韓国政府から医薬品認証が下りている。アガリクスは健康食品素材として認知度が高くリピート率の高い素材となっている。アガリクスの市場規模は350億円程度と見られる。

#### コ) 果実ポリフェノール<sup>25 26 39</sup>

ブルーベリーには3種の糖と5種のアントシアニジンの組み合わせで、15種のアントシアニンが含まれており、眼精疲労、視力低下抑制などアイケア素材として広く認知されている。とりわけアントシアニン含有率36%のビルベリーエキスは、ヨーロッパでは循環器や眼科領域の医薬品として認可されている。ブルーベリーはアントシアニンの抗酸化作用に基づいて毛細血管保護、循環器系機能改善、抗腫瘍作用など多岐にわたる生理機能が認められており、市場規模も拡大基調にある。クランベリーはプロアントシアニンなどのポリフェノールの他、キナ酸などの有機酸を含有しており、尿を酸性化して尿路感染症を予防する効果が認められている。最近では歯周病菌やピロリ菌感染予防や動脈硬化、心臓病予防など生活習慣病予防素材としての商品開発も進められている。カシスに含まれるデルフィニジン類ポリフェノールは高い抗酸化能を有し、ブルーベリーと組み合わせるとアイケア素材として利用されている。ブドウ種子中に含まれるプロアントシアニジンはヨーロッパでは血管治療薬として用いられており、国内では血管強化作用、脂質代謝改善作用に着目した美容、ダイエット素材としての利用増加が期待される。ブルーベリー、クランベリーの市場はそれぞれ150、30億円程度と見られる。

<sup>39</sup> 食品と開発 Vol.40, No.6 (CMP ジャパン (株)) P43-52, 2005

#### サ) 大豆イソフラボン<sup>25 26 40</sup>

大豆にはポリフェノールの一種であるゲニステイン、ダイゼインなど 12 種類のイソフラボンが含まれることが確認されている。大豆イソフラボンは生体内ホルモンであるエストロゲン様活性を有するものの、エストロゲンレセプターに対する結合力は極めて弱いため、生体内ホルモンレベルに応じてアゴニストとしてもアンタゴニストとしても機能する性質を有する。閉経後の女性に対してはエストロゲン分泌量の低下に起因する骨粗鬆症を予防する効果が認められ、「骨の健康が気になる方に」特定保健用食品として認可を受けている。ここ数年、大豆イソフラボンを強化した飲料やパンなどの一般食品が上市されて認知度が上昇しており、今後もさらに市場が拡大すると見られる。イソフラボン以外の成分では、大豆に含まれるサポニンに脂質代謝改善作用が認められており、美容・ダイエット素材として注目を集めている。大豆イソフラボンの市場規模は 150 億円程度とみられる。

#### シ) イチョウ葉エキス<sup>25 26 37</sup>

イチョウ葉エキスに含まれるテルペンラクトンやフラボノイドは、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、抗酸化作用により血流を改善する機能を有している。ドイツを始めとして 55 カ国で医薬品として認可されていて、健康食品素材の中でも認知度が高く、臨床データも多く信頼性の高い素材とされている。今後は脳血流を改善するアルツハイマー発症予防を目的とした利用が進み、脳機能改善系サプリメントとしての地位を築くものと予想される。イチョウ葉エキスの市場規模は 100 億円程度とみられる。

#### ス) 松樹皮抽出物<sup>25 26 37</sup>

松樹皮抽出物は高い抗酸化力を有するプロアントシアニジンを含んでおり、高血圧、血栓症、糖尿病、月経困難症、子宮内膜症、皮膚病、慢性静脈瘤など多岐にわたる疾患に対する改善作用が報告されている。最近では、血流改善、コラーゲン生成促進や血中脂質上昇抑制作用に着眼した美容・アンチエイジング素材としての利用が進んでいる。松樹皮抽出物の市場規模は 10 億円程度とみられる。

#### セ) プロポリス<sup>25 26 37</sup>

プロポリスには様々なフラボノイドが含まれ、健康食品市場を牽引してきた素材の 1 つである。ドイツでは医薬品として認可を受けており、国内でも抗ガン作用、免疫賦活作用、活性酸素消去作用、胃粘膜損傷抑制作用などで、医療現場において治療補助や予防目的での利用が進んでいる。最近の研究では、プロポリスの産地で成分が大きく異なり、生理作用にも違いが認められることが判明しており、機能性に基づく規格化が必要になることが

---

<sup>40</sup> 食品と開発 Vol.40, No.6 (CMP ジャパン (株)) P43-52, 2005

予想される。プロポリスの市場規模は 400 億円程度とみられる。

#### ソ) ローヤルゼリー<sup>26 37</sup>

ローヤルゼリーは、わが国では 50 年以上前から健康食品として利用されてきた認知度の高い素材である。最近では、ローヤルゼリー分解物の降圧作用が確認されて特保にも申請されている。今後も滋養強壮、ストレス対応素材として今後も安定した需要を持つものと見られる。

#### タ) クロレラ・スピルリナ<sup>25 26 37</sup>

クロレラに含まれるクロロフィルにはコレステロール低下作用、抗酸化作用、ダイオキシン排出促進作用などが認められ、機能性素材として食品への利用が進んでいる。スピルリナには、抗酸化作用、コレステロール吸収抑制作用などが確認されている色素成分フィコシアニンや、眼病改善作用が認められるゼアキサンチンなどの成分が含まれ、サプリメントを中心に利用が進んでいる。クロレラの市場規模は 350 億円程度とみられる。

#### チ) キトサン<sup>25 26 37</sup>

キトサンは胃酸で溶け、腸に入るとアルカリ性の腸液で親水性のゲルを形成する。この性質を利用して、胆汁やコレステロール排出を促進して血中コレステロールを低下させる、特定保健用食品として認可を受けている。現在、食事中プリン体を吸着排出して血中尿酸値を改善する素材として評価が進められており、新しい機能性で市場が拡大する可能性がある。キトサンの市場規模は 60 億円程度とみられる。

#### ツ) グルコサミン<sup>26 37</sup>

グルコサミンは天然アミノ糖の一種であり、骨関節炎に対する有効性に関して WHO で認証していることから、欧米では変形性関節炎予防・治療を目的とした医薬品・健康食品として利用されている。国内では 1998 年に健康食品市場に登場し、ここ数年で急成長を遂げている。最近では美肌作用や肌の保水など美容素材としての訴求が増加している。学習・記憶障害への作用など脳機能改善機能にも注目が集まっており、市場はさらに成長を続けると見られる。

#### テ) コンドロイチン・セラミド<sup>26 37</sup>

コンドロイチンは関節を形成するプロテオグリカンの一種であり、グルコサミンと組み合わせ、関節炎改善に機能する素材として利用されている。今後は美容素材としての利用も進むと見られる。セラミドは皮膚の表皮角質細胞間脂質における主成分であり、肌の保湿性を保つために重要な役割を担っていることから、美容素材として利用が進んでいる。

### ト) フコイダン<sup>25 37</sup>

フコイダンは海藻に多く含まれる酸性多糖類であり、抗インフルエンザウイルス作用やピロリ菌の胃定着阻止効果を始めとして抗腫瘍、抗アレルギー、コレステロール低下、血糖値上昇抑制など様々な作用が報告されている。サプリメントやドリンクなどへの利用が確実に増加している。フコイダンの市場規模は 30 億円程度とみられる。

### ナ) ウコン<sup>25 26 37</sup>

ウコンはアジアでは代表的な香辛料として、またアクルヴェーダ、ジャムーンなどの伝統的医療で利用されてきたことから健康素材としての消費者の認知度は高い。ウコンに含まれるクルクミンは抗酸化能や解毒酵素誘導能を有しており、最近では糖尿病や動脈硬化に対する作用が認められ、生活習慣病対応素材として期待されている。ウコンの市場規模は 150 億円程度とみられる。

### ニ) ガルシニア<sup>25 26 37</sup>

ガルシニアは東南アジアで香辛料として古くから使われており、歴史的には、ヨーロッパの製薬会社が抗肥満薬として開発を進め、米国でダイエット食品としてヒットしたという経緯を持つ。ガルシニアは脂肪代謝を促進するヒドロキシクエン酸を含んでおり、わが国でもダイエット素材としての利用が進んでいる。ガルシニアの市場規模は 40 億円程度とみられる。

### ヌ) エゾウコギ<sup>25 26 37</sup>

エゾウコギに含まれるエレウテロサイド E には エンドロフィンの血中レベルを高める働きが認められ、抗ストレス、疲労回復素材として利用されている。エゾウコギの市場規模は 30 億円程度とみられる。

### ネ) キャッツクロー<sup>25 26 37</sup>

キャッツクローは WHO において炎症に対して効果があると認定されており、ヨーロッパでは抗炎症薬として利用されている。関節痛や神経痛を緩和する素材として利用が進むと見られる。キャッツクローの市場規模は 30 億円とみられる。

## 2) 海外

サプリメントの国別の販売額<sup>41</sup>を見てみると、米国が 14,583.6 万ドルのトップで、日本、中国がそれに続いている。ヨーロッパではドイツ、イタリア、イギリス、フランスの販売額が高い。機能性食品市場の世界動向を知るには、これら上位国の消費動向を見ることで

<sup>41</sup> 食の科学 Vol.2, No.336, p71, 2006

概要を推察できると言える（図表 2-7）。

図表 2-7 国別のサプリメント販売額

順位	国名	2004 年度販売額 (換算 US\$100 万ドル単位)
1	アメリカ合衆国	14,583.6
2	日本	7,435.3
3	中国	2,755.6
4	ドイツ	1,303.4
5	イタリア	1,222.3
6	韓国	1,208.3
7	イギリス	788.3
8	台湾	656.6
9	フランス	573.1
10	カナダ	555.5

出典：食品と開発 Vol.40, No.1 (CMP ジャパン (株)) p4-6, 2005

ACNielsen が 2005 年に世界 38 カ国の消費者に対して、インターネットを通じて行った市場調査<sup>42</sup> (回答数 21,100) では、食品の健康促進効果を高く評価しているのは南アフリカ、ブラジル、チリ、メキシコの順で、ラテンアメリカはヨウ素強化食卓塩やビタミン強化牛乳の購買頻度が高く、発酵乳や豆乳もアジア環太平洋に次いで良く購入している。一方、ヨーロッパでは購入頻度は低く、とりわけデンマークでは、豆乳 (94%)、ビタミン添加乳 (94%)、ビタミン添加パン (83%)、ビタミン添加果汁 (60%)、ヨウ素強化食卓塩 (90%) を購入しないとしている。また飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸の認知度に関しては 38 カ国中「知らない」1 位は日本 (73%)、2 位はフランス (69%) であった。「GI (Glycemic Index) の認知度」では「知っている」1 位はオーストラリア (82%)、2 位は韓国 (80%) で日本はトップ 10 に入っていない (図表 2-8)。

<sup>42</sup> Functional Food & Organics. A Global ACNielsen Online Survey on Consumer Behavior & Attitudes

図表 2-8 健康のための食品の定期的購入度

	アジア 環太平洋	ヨーロッ パ	北アメ リカ	ラテン アメリカ	南アフ リカ	平均
全粒穀物、繊維質	37%	38%	55%	51%	61%	40%
ヨウ素強化食卓塩	32%	30%	24%	56%	30%	32%
低コレステロール油・マーガ リン	28%	27%	41%	54%	58%	31%
ビタミン添加果汁	32%	26%	32%	36%	43%	30%
プロバイオティクス	30%	20%	22%	27%	44%	25%
ビタミン添加乳	25%	12%	23%	30%	18%	19%
ビタミン添加パン	24%	10%	25%	26%	43%	18%
発酵乳	21%	14%	4%	21%	9%	17%
豆乳	27%	6%	10%	13%	8%	14%
葉酸添加シリアル	14%	7%	12%	21%	21%	11%

出典：Functional Food & Organics A Global ACNielsen Online Survey on Consumer Behavior & Attitudes, p2 (ACNielsen) を改変

(1) 米国<sup>43 44</sup>

機能性食品の最大市場を持つ米国では、日本以上に肥満を原因とする生活習慣病問題が深刻であり、この問題が機能性食品市場を動かす大きな要因の1つとなっている。米国では1億3,000万人が肥満、1億人が高コレステロール血症、5,000万人が高血圧、1,800万人が糖尿病に罹患していると推定され、食事や運動などのライフスタイルを改善することで医療コストの大幅削減が可能であると見られている。米国では栄養補助食品健康教育法(DSHEA)によりダイエットサプリメントの定義と表示が定められており、ビタミン、ミネラル、ハーブその他の植物性素材、アミノ酸、ヒトが摂取する物質で総摂取量を増すことで食事を補うもの、前記物質の濃縮物・代謝物・成分・抽出物・配合物などの食品成分を含むものとされている。

米国で機能性食品に使用されている成分の2003年度売り上げと、前年増加率を図表2-9に示した。ビタミンが全体の3分の1を占め、カルシウムなどのミネラルが残り4分の1を占めている。その他では大豆が大きな比率を占めている。これらのうちでFDAによる条件付きヘルスクレームが許可されているものは少なく、食物繊維、カルシウム、 $\omega$ 3脂肪酸となっている。

<sup>43</sup> 食品と開発 Vol.40, No.1 (CMP ジャパン (株)) p4-6, 2005

<sup>44</sup> 日本抗加齢医学会雑誌 Vol.1, No.1, p23-29, 2005

図表 2-9 関与成分別機能性食品の市場

	2003 FF Sales (\$mil)	% of Total	Growth 2002-03
Soy	1,939	9	11
Calcium	2,213	10	8
Essential fatty acids	207	1	5
Plant sterols	92	0.4	13
Vitamins: premix & singles	7,806	34	6
Protein	2,019	9	11
Bacteria	646	3	9
Herbs	510	2	7
Fiber	1,327	6	2
Other Inherent (tea, cranberry)	2,028	9	5
Other minerals (sports drinks)	3,956	17	19
Other	43	0.2	12
<b>total</b>	<b>22,780</b>	<b>100</b>	<b>9</b>

出典：食品と開発 Vol.40, No1 p6 (健康産業新聞)

次に、米国のハーブサプリメント素材の市場規模トップ 20 と、NMCD(Natural Medicines Comprehensive Database)による有効性評価を図表 2-10 に示した。トップ 20 品目のうち、イチヨウ葉、エキナセア、朝鮮人參、大豆、ノコギリヤシ、ブドウ種子、ビルベリー、松樹皮抽出物の 8 品目は日本の市場規模トップ 20 と共通しており、消費者の求める機能は日本と米国で共通点が高いため、今後とも新素材や新規機能による需要が日本国内市場にも少なからず影響することが想像される。

図表 2-10 米国で市場規模トップ 20 のハーブサプリメント

順位	ハーブ	有効性
1	イチヨウ葉	PE：加齢黄斑変性症、老化に伴う認知機能低下
2	エキナセア	PE：風邪の症状、膣カンジダ症
3	ニンニク	PE：動脈硬化、胃がん、高脂血症、高血圧
4	朝鮮人参	PE：認知機能改善、2型糖尿病、勃起障害
5	大豆	LE：高脂血症 PE：更年期症状、骨粗鬆症
6	ノコギリヤシ	LE：前立腺肥大
7	セントジョーンズワート	LE：鬱病 PE：不安症状
8	バレリアン	PE：不安、不眠
9	クランベリー	PE：尿路感染の予防
10	ブラックコホシュ	PE：更年期症状
11	カバ	LE：不安症状 PE：更年期不安症状
12	マリアアザミ	(根拠不足)
13	月見草	PE：乳房痛、骨粗鬆症
14	ブドウ種子	PE：慢性静脈血流不全
15	ビルベリー	PE：糖尿病または高血圧による網膜症
16	ヨヒンベ	PE：主成分のヨヒンピンは勃起障害
17	緑茶	LE：覚醒作用 PE：膀胱がん、食道がん
18	松樹皮抽出物	PE：慢性静脈血流不全、運動機能向上、糖尿病
19	ショウガ	PE：化学療法にともなう悪心、嘔吐
20	フィーバーヒュー	PE：偏頭痛

出典：日本抗加齢医学会雑誌 Vol.1, No1 p28 を改変

LE: Likely Effect, PE: Possibly Effect

## (2) ヨーロッパ<sup>45 46</sup>

ヨーロッパでは 2004 年に東欧 10 カ国が新たに EU に加盟して総勢 25 カ国、EU 全体の人口も 4 億を越えた。これにより EU の食品市場は世界第 2 位の日本市場に匹敵する規模になったものの、加盟各国で意見が異なりガイドライン統一も困難が予想される。また南ヨーロッパの地中海式食事に見られるように南北ヨーロッパで食習慣が異なり、機能性食品に積極的な北ヨーロッパと、自然食品を好む南ヨーロッパの消費者嗜好に多様性があることも市場フラグメント化の一因になっている。

ACNielsen による 2004 年の食品と飲料に関する市場調査<sup>23</sup>では、ヨーロッパのトレン

<sup>45</sup> 食品と開発 Vol.40, No.1, p10-12, 2005

<sup>46</sup> What's Hot Around the Globe. Insights on Growth in Food and Beverages 2004



ドはドイツとイギリスに牽引された豆乳飲料の伸び（前年比 29%）が著しく、日本、米国と合わせて豆乳飲料の流行が世界的な潮流と言える。また日本と同様にヨーロッパでもフランスを中心にしてドイツ、イタリアにおいてプロバイオティクスヨーグルトの市場が急速に拡大しており、今や機能性食品の代表的な存在となっている。その他の素材では肥満抑制をキーワードとする商品として、CLA などの $\omega$ 3 脂肪酸、ホエー・カゼインなどの乳タンパク、イヌリンなどの食物繊維を含有する食品が注目を集めている。

### (3) アジア<sup>47</sup>

中国は歴史的に「薬食同源」の考え方が存在していたため機能性食品市場の潜在的規模は極めて大きい。1996 年の「保健食品管理法」により設定された「保健食品」は現在 6,000 以上が承認されているが、品質管理などに問題のある商品も混在するため、衛生管理や審査・許可制度を新たに強化して、グローバルスタンダードに合わせることを推進している。現在 27 項目認められている保健食品の用途のうち、以前は3分の2が「免疫調節」「血中脂質調節」「疲労回復」を占めていたが、最近ではカルシウム補給、ダイエット、美容、アンチエイジング、整腸、睡眠改善などに関連した商品の売り上げが伸びており、ビタミンサプリメントの売り上げも急上昇している。

## 2.3 研究開発と情報発信

### 1) 日本

#### (1) 企業の研究開発（主にトクホの研究実績と今後の動向）

1991 年の特定保健用食品の表示許可・承認の制度発足以来、これまで多くの企業が特定保健用食品の開発を進めてきた結果、2005 年 8 月 1 日現在、534 品目が特定保健用食品の健康強調表示許可を受けた。

特定保健用食品は、厚生労働省が個々の製品毎に申請を受けて、製品の有効性と安全性の科学的根拠を専門家による委員会において評価し、表示が許可される。申請には以下の 9 項目を満たしている必要がある。

生活の改善が図られ健康の維持増進に寄与することが期待できるものであり、  
食品または関与する成分について、保健の用途が医学的、栄養学的に根拠が明らかに  
され、  
適切な摂取量が設定でき、  
食経験などからみて安全なものであること。

さらに、

関与する成分は物理化学的性状および試験方法と、定性および定量試験方法が明らか

<sup>47</sup> 食品と開発 Vol.40, No.1 (CMP ジャパン (株)) p13-15, 2005

にされていること。

同種の食品が一般に含有している栄養成分の組成を著しく損なったものでないこと。

まれに食べられるものでなく、日常的に食べられている食品であること。

錠剤型、カプセル型をしていない通常の形態をした食品であること。

食品または関与する成分は、「その成分本質が医薬品として使用されるもの」に該当するものでないこと、があげられている。

これらを大きく分類すると3つに分けることができる。第一に、ヒト試験を実施して機能に関して有効性の科学的根拠を明らかにしていること、第二に、食経験も踏まえヒトでの安全性が確認されていること、第三に、機能成分の定量的な把握ができていること、である。

2001年4月の栄養機能食品の制定に伴い、特定保健用食品の制度が改訂され、それまでは通常の食品の形態しか許可されなかったのが、錠剤やカプセルなどの形態も評価の対象となり、の項目は削除された<sup>48</sup>。

上に掲げた申請要件をクリアして表示許可を取得した主な特定保健用食品について、開発の経緯、概略、関与成分、作用・効果および機序、安全性、有効性（動物実験、ヒト試験）、ニュートリゲノミクスの活用の各項目に分けて、各企業の特定保健用食品に関する研究実績を紹介する。

#### ア) 味の素㈱

大豆ステロール「健康サララ」(分類：コレステロール)<sup>49</sup>

##### i. 開発経緯

植物ステロールが血中コレステロール濃度を低下させることは、多くの臨床試験で明らかにされており、また、FDAは植物ステロールに心臓冠状動脈疾患のリスク低減の健康表示を認めている。そこで、大豆の胚芽部分に植物ステロールが多く含まれることに着目して、大豆胚芽の割合を高めた大豆原料から油脂を調製した。

##### ii. 概略

2001年、大豆胚芽の割合を高めた大豆原料から調製した食用油「健康サララ」が特定保健用食品として認可され、「大豆胚芽を原料とする健康サララは、コレステロールの体内への吸収を抑える働きがある天然の植物ステロールを豊富に含んでいるので血中総コレステロールや悪玉(LDL)コレステロールを下げるのが特長です。コレステロールが高めの方の毎日の食事におすすめてです」との表示許可を受けた。大豆胚芽油は、大豆油と比べて約5.5倍の

<sup>48</sup> 機能性食品情報事典 2005-2006年版,337 - 338

<sup>49</sup> シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」-8-大豆ステロールの生理機能(味の素 佐藤 斉) ILSI No. 77, 4-7

植物ステロールを含み、シトステロール比率が高く、大豆油ではほとんどみられない 7 型のステロールを含む。

### iii. 関与成分

植物ステロール

### iv. 作用・効果および機序

コレステロールは小腸内腔で胆汁酸ミセルに溶解することが必須である。胆汁酸ミセルには限られた量のステロールしか溶解できないため、コレステロール同様、胆汁酸ミセルに溶解する働きを持つ植物ステロールが存在すると相対的にコレステロールの溶解量が減少し、吸収が抑制される。

### v. 安全性

食事性のコレステロールに応答性の高い健常男性 30 名（事前試験にて、卵 2 個の負荷で血清総コレステロール(T-Ch)値が平均 12%上昇する被験者を 91 名中より選択）を対象に、二重盲検試験を実施した。鶏卵負荷に対する応答性の平均値、標準偏差が均等になるように 3 群に分配し、大豆胚芽油 22g 含有マヨネーズ（試験群）、大豆胚芽油 11g およびサフラワー油 11g（試験群）を含むマヨネーズ、サフラワー油 22g 含有マヨネーズ（対照群）のいずれかを毎日鶏卵 2 個とともに 3 週間摂取した結果、大豆胚芽油 11g、22g 摂取群ともに体調の不調を訴えるものはなかった。また、臨床検査値を摂取前後で比較した結果、とくに医学的に問題となる変化はみられず、大豆胚芽油摂取による副次作用は認められなかった<sup>50</sup>。

### vi. 有効性

#### （動物試験）

SD 系雄性ラットに高コレステロール負荷食（0.5%コレステロール、0.25%コール酸ナトリウム）とともに大豆胚芽油あるいは大豆油を 4 週間摂取させると、大豆胚芽油群は大豆油群に比べて血中総コレステロールが有意に低下しており、コレステロール負荷していない群とほぼ同等であった。また、肝臓コレステロール値についても、大豆胚芽油群は大豆油群と比較して有意に低かった。一方、糞中へのコレステロール排泄量は、大豆胚芽油摂取群で有意に増加した<sup>51</sup>。

#### （ヒト試験）

血清総コレステロール値が 190~260mg/dl の成人男性 49 名を対象に、二重盲検ヒト試験を実施した。大豆胚芽油摂取群として、大豆胚芽油 11g を含むマヨネーズ 15g（植物ステロール 188mg 含有）あるいは対照群として、サフラワー油を含むマヨネーズ 15g（植物

<sup>50</sup> Sato H., et al. J Oleo. Sci., 50, 649-655, 2001

<sup>51</sup> Ozawa Y., et al., J Oleo. Sci., 50, 217-223, 2001

ステロール 26mg 含有) を 12 週間摂取した際の血清コレステロール値の変動を調べた。その結果、大豆胚芽油摂取群は、摂取 4 週目の初期値と比較して、有意な血清総コレステロールの低下を認めた<sup>52</sup>。

## イ) 花王(株)

茶カテキン「ヘルシア緑茶」「ヘルシア烏龍茶」(分類: 体脂肪)<sup>53</sup>

### i. 開発経緯

生理活性素材の 1 つとしての植物ポリフェノールに着目し、脂質代謝に影響を与える素材のスクリーニングから「茶カテキン」を選択した。すなわち、酸化系酵素遺伝子の発現を亢進する植物ポリフェノールを培養細胞による評価系で一次スクリーニングし、さらに、肥満モデル動物で二次スクリーニングした結果、「茶カテキン」に体脂肪低減作用を認めた。

### ii. 概略

2003 年、「ヘルシア緑茶」「ヘルシア烏龍茶」が特定保健用食品として認可され、「この緑茶(烏龍茶)は茶カテキンを豊富に含んでいるので、体脂肪が気になる方に適しています」との表示許可を受けた。茶カテキンには、体脂肪低減効果以外に、抗酸化作用、殺菌作用、抗ガン作用、高血圧低下作用、血糖値上昇抑制作用などの多くの生理作用が知られている。

### iii. 関与成分

茶カテキンは、緑茶の中に最も多く含まれている成分(3-ヒドロキシフラバン構造を有する化合物の総称)で、抗酸化作用を有するポリフェノールの一種である。カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、カテキンガレート、エピカテキンガレート、ガロカテキンガレート、エピガロカテキンガレートなど主に 8 種類がある。

### iv. 作用・効果および機序

絶食させたラットへ茶カテキンを単回経口投与すると、脂質由来のエネルギー消費量が増加したことから、茶カテキンには体脂肪の燃焼促進作用が示唆された<sup>54</sup>。また、ラットにおいて茶カテキンの単回投与および長期投与のいずれにおいても、食餌性脂質の酸化分解を亢進させることが確認された<sup>55</sup>。

### v. 安全性

<sup>52</sup> Sato H., et al., J Oleo. Sci., 53, 9-16, 2004

<sup>53</sup> シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」9-茶カテキンの体脂肪低減作用(花王 長谷 正、時光一郎) ILSI No. 78, 4-12

<sup>54</sup> N. Osaki, et. al, J. Oleo Science, 50(8), 677, 2001

<sup>55</sup> K. Onizawa, et. al., J. Oleo Science, 50(8), 657, 2001

普通体重から肥満（1度）の26～52歳の健康人男子27名を対象に、1日当たり茶カテキン100mg摂取群（コントロール群、9名）、560mg摂取群（10名）および900mg摂取群（10名）の3群の二重盲験並行群間比較試験を実施した。340mlあるいは500mlの飲料形態で1日に1本、12週間連続して被験者に摂取させた。4週毎に身体測定およびCT撮影による腹部脂肪面積の測定を行った。その結果、試験期間中の健康状態および血液検査値の異常は認められなかった。試験前後の血液検査においても大きな変化は認められず、これらの変化量について600mg群および900mg群の何れもコントロール群に対して有意差は認められなかった。また、健康状態に関する問診票調査において、試験実施による体調不良を訴える者は認められなかった<sup>56</sup>。

#### vi. 有効性

##### （動物試験）

ヒト食餌誘導性肥満モデルである高脂肪・高シヨ糖飼料飼育 C57/BL/6J マウスを用いて、体脂肪低減作用を検証した。すなわち脂質30%の高脂肪・シヨ糖13%の高シヨ糖飼料で11ヶ月間飼育した場合、カフェインをほとんど含まない茶カテキン添加飼料により、茶カテキン濃度依存的に有意な体重増加抑制作用と有意な内臓脂肪重量増加抑制作用を認めた<sup>57</sup>。

##### （ヒト試験）

BMI(Body Mass Index)が24～30の成人男性43名および閉経後の女性37名を対象に、二重盲験並行群間比較試験を実施した。コントロール飲料（茶カテキン126mg/340ml）とカテキン飲料（茶カテキン588mg/340ml）を1日1本、12週間飲用した場合の体脂肪重量を比較した結果、BMIで0.49、体重で1.25kg、体脂肪重量で1.37kgとカテキン飲料群でいずれも有意な低下を示した<sup>58</sup>。

#### vii. ニュートリゲノミクスの活用

高脂肪・高シヨ糖飼料飼育 C57/BL/6J マウスを用いて、茶カテキンによる体重増加抑制がまだ認められない飼育開始1ヶ月の時点で、茶カテキン0.5%添加の影響を検討したところ、肝臓酸化活性の有意な亢進を認めた。この時、ペルオキシソームのアシル CoA 酸化酵素ならびにミトコンドリアの中鎖脂肪酸アシル CoA デヒドロゲナーゼの遺伝子発現も有意に上昇することをノザンプロットで確認した<sup>59</sup>。さらに、肝臓における酸化活性の増大が認められた<sup>60</sup>。

#### ウ) カルピス株

<sup>56</sup> T. Nagao et.al., J. Oleo Science, 50(9), 717, 2001

<sup>57</sup> S. Meguro, et. al., J. Oleo Science, 50(7):593, 2001

<sup>58</sup> 土田隆ら, Prog. Med., 22(9):2189, 2002

<sup>59</sup> T. Murase, et.al., J. Oleo Science, 50(9), 711, 2001

<sup>60</sup> T. Murase, et.al., Int. J. Obesity, 26, 1, 2002

## 「カルピス酸乳・アミール S」(分類：血压)<sup>61</sup>

### i. 開発経緯

殺菌乳酸菌飲料「カルピス」の製造段階での中間素材「カルピス酸乳」は、脱脂した牛乳を、乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* (ラクトバチルス・ヘルベティカス) を含むスターターで発酵させた発酵乳で、80 年以上にわたり、乳酸菌飲料「カルピス」の原料として利用されている。

### ii. 概略

1997 年、「カルピス酸乳・アミール S」が特定保健用食品として認可され、「本品は「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)を含んでおり、血压が高めの方に適した食品です」との表示許可を受けた。VPP および IPP のアミノ酸配列が、カゼイン、カゼインの一次構造中に存在することから、牛乳カゼインが乳酸菌(ラクトバチルス・ヘルベティカス)により特異的なタンパク質分解を受けて生成される。一方、その他の乳酸菌種による発酵乳には両ペプチドの存在は認められない。

### iii. 関与成分

2 種類のトリペプチド Val-Pro-Pro (VPP) および Ile-Pro-Pro (IPP)。

### iv. 作用・効果および機序

有効成分のラクトトリペプチドが、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害活性に基づく血压降下作用を示す。また、VPP、IPP を含む酸乳を SHR ラットに長期摂取あるいは単回経口投与する事により、腹部大動脈 ACE 活性が有意に低下した。さらに、同部位より VPP、IPP ペプチドが検出されたことから、経口摂取された VPP、IPP ペプチドの一部は、インタクトな形で吸収され、腹部大動脈に到達し、亢進した ACE 活性を抑制し、血压降下作用をもたらすと考えられた。

### v. 安全性

健康な成人ボランティア 60 名を対象として、酸乳を一度に大量摂取したときの影響を調べた。体重 60 kg 当たり酸乳 100 ml を基準とし、その 1 ~ 5 倍量 (500 ml) までの 5 段階の用量を、また、対照として未発酵乳を用いて同様に 5 段階を設定した。その結果、両群で、胃腸症状に有意な差はなかった。検出した胃腸症状は一過性で、治療を要するものではなかった。酸乳群に下痢も認めなかった<sup>62</sup>。

<sup>61</sup> シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」- 1-酸乳由来ペプチドの血压降下作用(カルピス 高野俊明) ILSI No. 70, 16-21

<sup>62</sup> 中島久実子ら, Prog Med, 16, 917-921, 1996

#### vi. 有効性

##### (動物試験)

カルピス酸乳(5ml/kg 体重)および酸乳に相当する ACE 阻害活性量の VPP(0.6mg/kg 体重)、IPP(0.3mg/kg 体重)を SHR へ単回経口投与すると、投与 6 ~ 8 時間後に血圧値は有意に低下した。投与 24 時間後には、投与前の血圧値に戻っていた。これら 2 種のトリペプチドの血圧降下作用は、5 mg/kg 体重まで用量依存的であった<sup>63</sup>。

##### (ヒト試験)

高血圧症通院患者 30 人を対象に、二重盲験平行群間比較試験を実施した。酸乳群は毎日酸乳 95ml( VPP 1.5mg, IPP 1.1mg 含有)を、対照群は乳酸を添加した同量の未発酵乳を、それぞれ 8 週間飲用した。その結果、酸乳群では、飲用 4 週目および 8 週目で収縮期血圧が対照群に比ベ有意に低下した。また、拡張期血圧も開始時よりも有意に低下した。また、心拍数、体重、血液学的パラメーターに異常は認められなかった<sup>64</sup>。

#### エ) 不二製油㈱

大豆タンパク質を使用した特定保健用食品「大豆からあげ」など(分類: コレステロール)<sup>65</sup>

##### i. 開発経緯

日本では、1960 年代から分離大豆タンパクの生産が開始され、主に畜産、水産、加工食品素材としての利用が行われてきた。近年の大豆タンパク普及の背景として、大豆タンパクは動物性タンパク源とは異なりコレステロールが低く、また、大豆タンパクのコレステロール低減作用など脂質代謝における機能性に注目が集まり、今日、大豆タンパクを使用した食品が特定保健用食品に認可される結果へとつながっている。

##### ii. 概略

1994 年、大豆タンパク質を使用した「大豆からあげ」「プロテインがんも」が特定保健用食品に認可され、「本製品は分離大豆タンパク質を原料にし、血中コレステロールを低下させる働きのある大豆タンパク質を摂取しやすいように工夫してあるので、コレステロールが気になる方の食生活の改善に役立ちます」との表示許可を受けた。その他、大豆タンパク飲料、大豆ハンバーグ、豆乳ヨーグルト、豆乳などの特定保健用食品が多く認可されている。

<sup>63</sup> Nakamura Y. et al, J Dairy Sci, 78, 1253-1257, 1995

<sup>64</sup> Hata Y. et al, Am J Clin Nutr, 64, 767-771, 1996

<sup>65</sup> シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」-3-大豆タンパクのコレステロール低減効果(不二製油 高松清治) ILSI No. 72, 18-23

### iii. 関与成分

大豆タンパク質の 70%以上を占めるグリシニン及びコングリシニンの大豆グロブリン系タンパク質は優れた乳化特性、水和特性、粘弾性、ゲル形成能等を持っている。

### iv. 作用・効果および機序

大豆タンパク質が消化される段階で疎水性の強いタンパク質加水分解物ができ、腸管内で胆汁酸等と結合して吸収を抑制し、余剰ステロール類を体外に排出して、血清コレステロール濃度を正常範囲に保つことが示されている。

### v. 安全性

高脂血症治療薬投与の無い、高コレステロール血症通院者 19 名(男 7、女 12)に 2 ~ 4 週間の栄養指導に基づく通常食の後、通常食に加え、大豆からあげ(10g/日)を 2 ~ 6 週間摂取させた。その結果、大豆からあげ摂取期と通常食期で体重および脈拍数には差が見られなかったが、収縮期血圧は 137±19 mmHg より 129±18 mmHg へ減少、拡張期血圧は 77.6±10.7 mmHg より 74.4±9.3 mmHg へと低下傾向を示した。血清 GOT、GPT、LDH、アルカリフォスファターゼ、総タンパク質、血清アルブミン、総ビリルビン、尿酸、尿素窒素、血清クレアチニン、血糖などの一般生化学検査には有意な変化を認めなかった<sup>66</sup>。

### vi. 有効性

#### (動物試験)

5 週齢雄ラットをカゼイン食及びカゼインの半量を大豆からあげ、鶏からあげ、大豆タンパク質(2種類)に置き換えて 4 週間飼育した。その結果、カゼインに比べ、他の 4 群は総コレステロール値が有意に低く、大豆からあげ、大豆タンパク質群は、さらに鶏からあげ群よりも有意に低かった。中性・酸性ステロイド排泄量はカゼイン群に比べ、他の 4 群で有意に多かった<sup>67</sup>。

#### (ヒト試験)

高脂血症治療薬投与の無い、高コレステロール血症通院者 19 名(男 7、女 12)に 2 ~ 4 週間の栄養指導に基づく通常食の後、通常食に加え、大豆からあげ(10g/日)を 2 ~ 6 週間摂取させた。その結果、大豆からあげ摂取期は通常食期に比べ、総コレステロール、リポタンパク、リン脂質が有意に低下した。一方、大豆からあげ摂取期と通常食期で体重および脈拍数には差が見られなかったが、収縮期血圧および拡張期血圧は低下傾向を示した。一般生化学検査には有意な変化を認めなかった<sup>68</sup>。

<sup>66</sup> Therapeutic Research 14(7), 549-556, 1993

<sup>67</sup> 日本栄養・食糧学会誌。46(3), 211-216, 1993

<sup>68</sup> Therapeutic Research 14(7), 549-556, 1993



## vii. ニュートリゲノミクスの活用

5 週齢雄ラットに分離大豆タンパク食あるいはカゼイン食を与え 8 週間飼育すると、肝重量、血漿トリグリセリド濃度および総コレステロールが有意に低下した。この時のラット肝臓における遺伝子発現変動を DNA マイクロアレイで検討した結果、分離大豆タンパク食群はカゼイン食群に比して、63 遺伝子の発現が有意に上昇し、57 遺伝子の発現が有意に低下した。主に、コレステロールの de novo 合成およびステロイド異化作用に関する遺伝子発現が上昇し、脂肪酸合成酵素遺伝子の発現が低下した<sup>69</sup>。

### オ) 明治製菓(株)

フラクトオリゴ糖 (分類: 整腸、ミネラル吸収促進)<sup>70</sup>

#### i. 開発経緯

当初、砂糖を原料にした虫歯にならない糖の開発のため、砂糖の長所をそなえ、かつ、砂糖の短所を補える糖を目指して、砂糖に各種酵素を作用させ生成される糖の同定から研究がなされた。1980 年、フラクトオリゴ糖の工業的製法が開発され、1983 年ビフィズス菌を増やす甘味料「メイオリゴ」が発売された。

#### ii. 概略

1998 年、「MS メイオリゴ」が特定保健用食品に認可され、「本品は、フラクトオリゴ糖を原料とし、ビフィズス菌を増やして、おなかの調子を整える食品です」との表示許可を受けた。一方、2000 年、「メイオリゴ W」が特定保健用食品に認可された。「メイオリゴ W」では、「腸内のビフィズス菌を適正に増やし、おなかの調子を良好に保つとともに、カルシウムのマグネシウムの吸収を促進する食品です」との、整腸作用とミネラル吸収促進作用の 2 つの健康表示を併記する表示許可を受けた。

#### iii. 関与成分

フラクトオリゴ糖

#### iv. 作用・効果および機序

食べると胃・小腸では消化・吸収されないため血糖値を上昇させず、かつインスリンも誘導されない<sup>71</sup>。また、大腸内に到達すると、ビフィズス菌が選択的に増えて短鎖脂肪酸を

<sup>69</sup> Tachibana N, Matsumoto I, Fukui K, Arai S, Kato H, Abe K, Takamatsu K. Intake of soy protein isolate alters hepatic gene expression in rats. *J Agric Food Chem.* May 18;53(10):4253-7, 2005

<sup>70</sup> シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」-2-フラクトオリゴ糖の生理機能 (明治製菓 徳永隆久) ILSI No. 71, 21-27, 2003

<sup>71</sup> 山田ら、消化と吸収, 13, 88-91, 1990

生成する。このビフィズス菌と短鎖脂肪酸の作用により、便通や便性など大腸の調子が良好に保たれる<sup>72</sup>とともに、カルシウムとマグネシウムの吸収が促進される<sup>73</sup>。

#### v. 安全性

フラクトオリゴ糖の消化器系に対する影響を下痢の発症を指標に、ソルビトールを対照にして健常成人 85 人（男性 51 人、女性 34 人）で検討した。フラクトオリゴ糖の最大無作用量は、男 0.3 g/kg、女 0.4 g/kg であり、50%作用量(ED50)は、男 0.78 g/kg、女 0.84 g/kg であった。また、摂取形態の違いによる胃腸症状、便性状に対する影響に差は認められなかった<sup>74</sup>。

#### vi. 有効性

##### （動物試験）

ミネラル吸収促進作用を検討した。カルシウム、マグネシウム吸収に及ぼすフラクトオリゴ糖の影響を乳糖と比較した結果、フラクトオリゴ糖は、用量依存的にカルシウム、マグネシウムの吸収を促進した。また、摂取期間中は効果が持続すること、糞食等の影響によるものではないことも確認された。

##### （ヒト試験）

便通改善作用を検討した。機能性慢性便秘患者 20 名に対して、フラクトオリゴ糖を 1 日 5-10g 摂取させた場合、約 80%の患者に便通の規則性の改善が観察された。一方、健常人 27 名にフラクトオリゴ糖を 1 日 1 ~ 5 g 摂取させた場合、排便日数、排便回数が増加し、便の色に改善が認められた。また糞便のビフィズス菌が増加した。一方、難消化性糖質の過剰摂取による下痢誘発性を検討した結果、下痢誘発の最大無作用量は、男性で 0.3g/kg、女性で 0.4g/kg との結果が得た。

#### vii. ニュートリゲノミクスの活用

マウスに 1 週間、フラクトオリゴ糖を摂取させた時の回腸における遺伝子発現変動を DNA マイクロアレイ解析した結果、54 遺伝子の発現が有意に上昇し、13 遺伝子の発現が有意に低下した。発現変動した全 67 遺伝子のうち、22 遺伝子が免疫応答関連遺伝子であった。一方、パイエル板ではインターフェロンや PI-3 kinase の発現上昇ならびにパイエル板以外の部位では、主要組織適合抗原やインターフェロン関連遺伝子の発現上昇を PCR で確認した<sup>75</sup>。

<sup>72</sup> Hidaka H et al., *Bifidobacteria Microflora*, 5, 37-50, 1986

<sup>73</sup> 太田ら、*日本栄養・食糧学会誌*, 46, 123-129, 1993

<sup>74</sup> 秦ら、*Geriatric Medicine (老年医学)*, 23, 817-828, 1985

<sup>75</sup> ILSI's First International Conference on Nutrigenomics, Poster No. 04.10 Gene Expression Analysis of Ileum in Mice Administered with Dietary Fructooligosaccharides

## カ) 明治乳業株

プロピオン酸菌による乳清発酵物「B.G.S. (ビー・ジー・エス)」(分類：整腸)<sup>76 77</sup>

### i. 開発経緯

糖質（オリゴ糖、水溶性食物繊維）でも生きた微生物（乳酸菌、ビフィズス菌）でもない新規な整腸素材を模索していたところ、ヨーロッパを中心に広い範囲で消費されてきたエメンタルチーズの製造に用いられているプロピオン酸菌（Propionibacterium freudenreichii ET-3 株）が、ビフィズス菌の増殖を特異的に促進する物質群を産生していることを発見した。

### ii. 概略

プロピオン酸菌による乳清発酵物のうち、「B.G.S. (ビー・ジー・エス)」は、2002 年特定保健用食品に認可され、「プロピオン酸菌による乳清発酵物の働きにより、あなたのおなかの中のビフィズス菌を増やし、腸内環境を整えることにより、お通じを良好に保ちます」との表示許可を受けた。

### iii. 関与成分

プロピオン酸菌による乳清発酵物中の主たる活性成分は、1, 4 - ジヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 (DHNA) である。

### iv. 作用・効果および機序

プロピオン酸菌の培養上清液は、各種ビフィズス菌株の増殖を顕著に促進する。一方、ビフィズス菌以外の腸内細菌に対しては効果を示さなかったことから、プロピオン酸菌による乳清発酵物は、腸内で特異的にビフィズス菌を増やし、おなかの調子を整える効果があると考えられる。

### v. 安全性

使用したプロピオン酸菌は、ヨーロッパを中心に食品（チーズ）を介して広範に消費されてきた経験があり、米国では GRAS に記載されていて、食品レベルで利用されうる安全な菌種とされている<sup>78</sup>。「B.G.S. (ビー・ジー・エス)」を用いて、健康成人ボランティア 14 名（男性 10 名、女性 4 名）による過剰摂取試験を行った。1 日 1 回 1 パック（45 粒：1 日当たりの摂取目安量の 15 倍）ずつ 1 週間摂取後、血液学的検査、血液生化学的検査、

<sup>76</sup> シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」-11-プロピオン酸菌産生物質のビフィズス菌増殖促進作用（明治乳業 依田伸生）ILSI No. 80, 5-13

<sup>77</sup> シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-10-乳清タンパク質および乳清タンパク質トリプシン分解ペプチドの ConA 誘発肝炎症発症抑制作用-DNA マイクロアレイによる解析（明治乳業 桑 久枝）ILSI No. 83, 9-17

<sup>78</sup> 粟飯原景昭他（翻訳監修）、バイオテクノロジーと食品，健帛社，161-182

尿検査および胃腸に与える影響について評価したが、特に問題となる作用は認められなかった。次に、「B.G.S. (ビー・ジー・エス)」を用いて、健康男子ボランティア 11 名による長期摂取試験を行った。1 日当たり 4 粒 (1 日当たりの摂取目安量の 1.3 倍) を、連続して 13 週間摂取後、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および胃腸に与える影響について評価したが、特に問題となる作用は認められなかった。

#### vi. 有効性

##### (動物試験)

マウスにプロピオン酸菌による乳清発酵物を添加した固形飼料を、4 週間連続投与したところ、コントロール投与に比較して、盲腸内のビフィズス菌数が有意に増加すること、総菌数、構成する各菌の菌数の有意な変化はないこと、盲腸内容物のビフィズス菌増殖促進活性が有意に増加することが確認された。これらの結果から、プロピオン酸菌による乳清発酵物は、マウスに経口投与した場合に、活性を保持した状態で盲腸内に到達し、ビフィズス菌に選択的な増殖促進作用を示すことが確認された。

##### (ヒト試験)

「B.G.S. (ビー・ジー・エス)」を用いて、41 名の健常な女子学生 (18-21 歳) による 2 週間連続摂取試験を行った。DHNA を 6.6  $\mu$ g 含有する 1 日当たりの摂取目安量、3 粒 (1.5g) の毎日の摂取により、整腸効果 (腸内菌叢の改善、腐敗産物の低減、便通の改善) が得られることが確認された<sup>79</sup>。また、プロピオン酸菌による乳清発酵物を含む錠薬を用いて、健常な女子学生 126 名 (平均年齢 22.2 歳) による 2 週間摂取試験を行った。関与成分を、DHNA として 1 日 3  $\mu$ g 摂取した場合、便秘傾向 (1 週間の排便回数が 4 回以下) の被験者でも、排便回数が有意に増加することが確認された。

#### vii. ニュートリゲノミクスの活用

乳清タンパク質が LPS 誘発敗血症モデルや ConA 誘発肝炎モデルで抗炎症効果を示すことから、乳清タンパク質(WPD)および乳清ペプチド(WPP)の抗炎症作用メカニズムを DNA マイクロアレイ解析した。ConA 投与前、Balb/c マウスに WPI あるいは WPP を 2 週間投与した場合、肝炎マーカーおよび血漿中の炎症性サイトカイン(IL-6、TNF- $\alpha$ )の上昇が抑制された。この時の肝臓の遺伝子発現を検討した結果、PPAR- $\alpha$  の発現上昇ならびにサイトカインなどのシグナルを直接核に伝達する Jak-STAT 伝達系の抑制が認められた<sup>80 81</sup>。

<sup>79</sup> Hojo, K. et al. Bioscience Microflora 21, 115-120, 2002

<sup>80</sup> シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-10-乳清タンパク質および乳清タンパク質トリプシン分解ペプチドの ConA 誘発肝炎発症抑制作用-DNA マイクロアレイによる解析 (明治乳業 桑 久枝) ILSI No. 83, 9-17

<sup>81</sup> ILSI's First International Conference on Nutrigenomics, Poster No. 02.08 Suppression of ConA -induced Liver Injury by Ingestion of whey Protein )

#### キ) 今後の特定保健用食品の開発<sup>82 83</sup>

特定保健用食品のマーケットは年々成長しており、2003年には5,669億円、2010年には1兆円を超えると予想されている。特定保健用食品の健康強調表示は、制度が発足した1991年以来、「お腹の調子を整える」「コレステロールが高めの方に適する」「食後の血糖値の上昇を緩やかにする」「血圧が高めの方に適する」「歯の健康維持に役立つ」「食後の血中中性脂肪が上昇しにくいまたは身体に脂肪が付きにくい」「カルシウム等の吸収を高める」「骨の健康維持に役立つ」「鉄を補給する」などが表示許可を受けてきた。一方、栄養機能食品の栄養機能表示として、味覚、皮膚、粘膜、抗酸化作用、夜間の視力などがある。

特定保健用食品の表示許可を取得するには、摂取すべき集団を対象としてヒト試験を実施し、その有効性と安全性を実証しなければならない。そのためには、適切なバイオマーカーと評価方法の存在が不可欠である。これまで取得できた健康強調表示は、「血圧（高血圧症）」「血糖値（糖尿病）」「コレステロール（高脂血症）」「整腸（便秘症）」など、バイオマーカーそのものが疾患名となりうるものであり、定性・定量化することが比較的簡単なものであった。

今後、新規「保健の用途」認められる可能性の高い分野としては、「肉体疲労」、「免疫」、「アレルギー」などの分野があげられる。これらの分野におけるバイオマーカーが探索され、定性・定量化する評価方法が確立することができれば、特定保健用食品の表示許可を得ることが可能となる。実際、以下の分野において、新規健康強調表示の獲得を目指す動きがある。

##### 「免疫・アレルギー」分野

免疫、生体防御は食品の機能の1つであることは知られているが、単一の指標で評価することが困難であるばかりでなく、個人毎に異常が発生する際の計測値が大きく異なることがあるため、正常値を定めるのが難しいのが現状である。しかしながら、既に2つの品目が特定保健用食品として申請され、評価調査会の専門家の間でもこの分野の認知が進んでいることもあり、「免疫・アレルギー」分野が新規「保健の用途」に認められることが期待される。

##### 「抗疲労」分野

総合医科学研究所では、産官学連携の「疲労定量化および抗疲労医薬・食品開発プロジェクト」を発足させ、抗疲労トクホの開発を推進している。本プロジェクトには、旭化成、大塚製薬、花王、カネカ、第一製薬、大正製薬、武田薬品工業、田辺製薬、日清ファルマの製薬・化学企業9社、アサヒビール、伊藤園、コカ・コーラ アジア パシフィック研究開発センター、ダイドードリンコ、ポッカコーポレーション、明治乳業、理研ビタミンの食品企業7社、三井物産、三菱商事の総合商社2社、計18社の企業が参加している。また、

<sup>82</sup>機能性食品情報事典 2005-2006年版、341 - 342

<sup>83</sup> シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」-12-新規ヘルスクレームである抗疲労トクホ上市に向けて（総合医科学研究所 梶本修身）

大阪市「健康予防医療産業振興プロジェクト」および大阪市立大学新産業創生研究センターが参加し、2003年～2006年の3年間で抗疲労医薬品、抗疲労トクホあるいは抗疲労製品の開発を行っている。総医研は、疲労定量化のためのバイオマーカーの開発と評価システムの確立を行い、疲労の評価システムを世界に先駆けて開発するとしている。

#### 「メンタルヘルス」分野

EUのPASSCLAIMプロジェクトにおいて、気分、喚起（賦活、覚醒、注意、睡眠を含む）動機づけと努力、認知、記憶、および知性を検討し、これらの機能に対する評価方法を調査した結果、適切なテストで直接評価できることが多く、食品や栄養素の科学的証拠を生む有効手段が実在すると判断されており、科学的根拠に基づく評価法とバイオマーカー、ヘルスクレームが可能であると報告されている。従って、今後、我が国においてもメンタルヘルス分野での新規「保健の用途」として認められる可能性がある。

#### 「美容・肌の健康」分野

食生活やストレスなどの生活習慣が、美容や肌の健康に影響を及ぼすことは一般に知られており、美容や肌の健康を整える作用を示す食品成分も知られていることから、新規の保健の用途として期待される分野であると考えられる。既に、この分野について特定保健用食品としての申請が行われている。

いずれの分野においても、評価法における適切なマーカーの開発が必要であるが、申請内容が検討されて審査の考え方が明らかになってくれば、新規に特定保健用食品の健康表示許可を受けることができるものと考えられる。

## (2) 公的研究機関

### ア) 独立行政法人 国立健康・栄養研究所<sup>84</sup>

#### i. 施設概要

国立健康・栄養研究所は、1920年に旧内務省の栄養研究所として誕生し、国民の栄養・食生活の改善及び健康増進や栄養学の進歩に大きく貢献してきた。2000年4月1日より、「独立行政法人国立健康・栄養研究所」となり、国民の健康の保持・増進及び栄養・食生活に関する調査・研究を行うことにより、公衆衛生の向上及び増進を図る公的機関としての役割を与えられ、研究を実施している。

#### ii. 研究内容

国立健康・栄養研究所では以下のような研究内容を実施している。

---

<sup>84</sup> <http://www.nih.go.jp/eiken/>

## 1. 重点調査研究

### 国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

#### 次に掲げるエネルギー代謝に関する調査及び研究

日本人における性別、年齢階級別等のエネルギー消費量の測定

糖質、脂質、タンパク質等のエネルギー基質の推定

「日本人の栄養所要量」改定に必要なエネルギー所要量の基礎資料の提示

#### 国民の栄養その他国民の食生活の調査及び研究

#### 次に掲げる国民健康・栄養調査の高度化システムに関する調査及び研究

新しい食品等に適宜対応することができる栄養調査コンピュータ処理システムの開発(栄養調査情報のひろば)

栄養調査結果データ活用のためのデータベースの構築(健康栄養情報基盤データベースシステム) (図表 2-11)

国民健康・栄養調査の効率化及び標準化への適応

#### 食品についての栄養生理学上の調査及び研究

#### 次に掲げる食品成分の健康影響の評価に関する調査及び研究

食品成分の生理的有効性の評価

食品成分の健康影響の評価方法の確立

国内の規格基準の制定又は改廃の基礎資料の提示

## 2. 基盤的研究

### 次に掲げる健康及び栄養に関する独創的な調査および研究または萌芽的な調査及び研究(括弧内は担当者)

- ・ 運動による糖輸送体発現増加機序の研究(三浦進司)
- ・ 内蔵脂肪蓄積型肥満の解析と新たな肥満予防法の開発(笠岡宣代)
- ・ 魚油摂取による脂肪合成抑制機構の解明(仲谷照代)
- ・ ドコサヘキサエン酸摂取により生成する過酸化脂質と解毒・排出機構の解明に関する研究(久保和弘)
- ・ 酢酸菌、*Acetobacter* を構成菌とした発酵乳に関する菌学的研究(石田達也)
- ・ 脂肪合成に関与する遺伝子の発現制御による生活習慣病の予防(山崎聖美)

#### 生活習慣病予防に関する調査及び研究

#### 健康及び栄養に係る情報、規格基準その他の調査及び研究

- ・ 健康日本 21 地方計画データベース
  - ・ 各自治体ごとの数値目標データベース
  - ・ リンク DE ダイエット
  - ・ 主に海外の栄養関連最新ニュース、論文等の情報とリンク
- 食品中の栄養成分の生体利用性の評価に関する調査及び研究

## 3. 新規プロジェクト

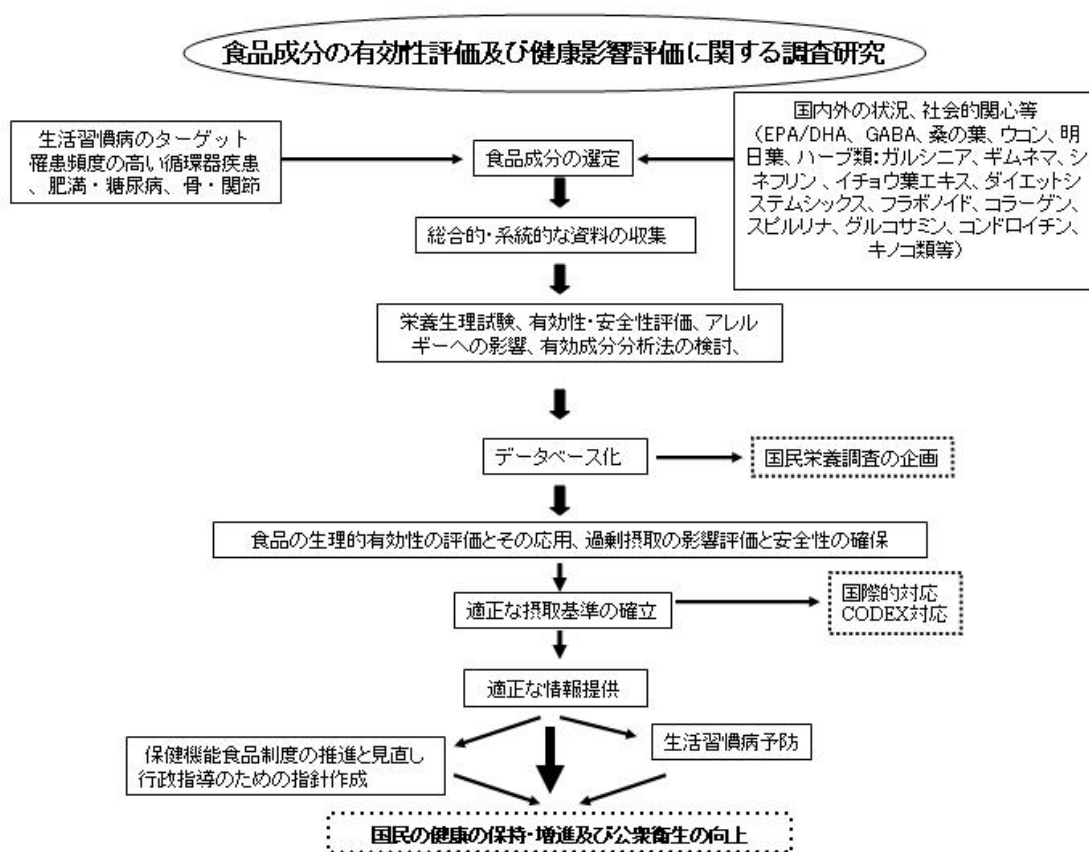
食事摂取基準策定のための系統的レビュー

科学的根拠に基づいた栄養所要量の策定に関する研究

生活習慣病易罹患遺伝子

遺伝子および環境因子の関連性による生活習慣病予測のための研究

図表 2-11 食品成分の有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究



出典：食品成分の有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究(2003)

### iii. 情報発信

健康食品安全情報「健康食品」の安全性・有効性情報の発信を行っている。例えば、健康食品の基礎知識、安全情報・被害関連情報、話題の食品成分の科学情報、「健康食品」の素材情報データベースを掲載している。

また、話題の食品成分の科学情報では、【特定保健用食品】【ビタミン】【ミネラル】【話題の食品成分】を取り上げている。【特定保健用食品】の項目では、「特定保健用食品」表示許可を受けた品目（534品目、平成17年8月1日現在）のうち、製造・販売者側から情報



提供があった商品について、その科学的根拠のある有効性・安全性情報を紹介している。次に、【ビタミン】や【ミネラル】の項目では、ビタミン、ミネラルについての解説のほか、個々のビタミン、ミネラルについての解説を掲載している。最後に【話題の食品成分】の項目では、コエンザイム Q10 や リポ酸を取り上げている。

「健康食品」の素材情報データベースには、現在 269 種の素材（成分）に関する情報を掲載している。

## イ) 独立行政法人 食品総合研究所<sup>85</sup>

### i. 施設概要

食品総合研究所は、食品研究の専門機関として、食と健康の科学的解析、食料の安全性確保と革新的な流通・加工技術の開発、生物由来の新たな機能の発掘とその利用など、食に係る科学と技術に関し、幅広い研究を実施している。これらの研究は、食品産業、農林水産業の振興を通じ、健康で豊かな食生活や安全・安定な食料供給を支える技術システムの構築に役立っている。

### ii. 主な試験研究分野

研究の基本方向	中期計画（平成 13 年～17 年）
食と健康の科学的解析	(1)食品の機能性の解明と利用技術の開発 (2)食品表示制度に対応した分析技術の高度化
食品の流通・加工技術の高度化	(1)食品の安全性確保・品質保証技術の開発 (2)食品素材の利用技術開発及び循環型社会に対応した食品製造技術の高度化
生物機能の高度利用技術の開発	(1)微生物・酵素の高度利用技術の開発 (2)分子生物学的手法による生物機能分子の解明と活用技術の開発

研究室は、企画調整部、食品機能部（栄養化学研究室、味覚機能研究室、食品物理機能研究室機能成分研究室、機能生理研究室）、流通安全部、食品素材部、食品工学部、応用微生物部、生物機能開発部、分析科学部の 8 つの部に分かれている。

ここでは、食品機能部の 5 つの研究室のうち、栄養化学研究室および味覚機能研究室の研究内容について、簡単に述べる。

#### a. 栄養化学研究室

<sup>85</sup> <http://www.nfri.affrc.go.jp/guidance/gaiyou/index.html>

## 主な研究テーマ

### 肝臓の脂質代謝制御機構の解明

肝臓の種々の代謝系の中で脂肪酸酸化系と脂肪酸合成系の変化は肝臓からのリポタンパク質分泌に影響を与え血清脂質濃度を決定する大きな要因であることが明らかにされている。この研究では種々の栄養素・食品成分による両代謝系の変化および両代謝系を制御する転写因子の挙動変化を系統的に解析し、その生理発現機構の分子レベルでの解明を目指した解析を行っている。今までの研究では、ゴマリグナン、種々多価不飽和脂肪酸、大豆タンパク質、大豆と卵黄リン脂質および共役リノール酸などの食品成分が両代謝系に関与する酵素の発現に大きな影響を与えることを明らかにしており、最近の研究では魚油とゴマリグナンや共役リノール酸の組み合わせにより、相乗的な脂質代謝改善作用が発揮されるなど異なった食品成分の組み合わせにより生理作用の増強が期待されることを解明している。

### 食品成分による脂肪組織の代謝調節遺伝子発現メカニズムの解明

最近の研究では、脂肪組織は、脂質・糖質代謝、血圧、動脈硬化など生活習慣病の発現に関連する遺伝子を数多く発現し、その遺伝子産物が生体内に分泌されることで生体全体のエネルギー代謝を含めた多岐にわたる生理・代謝機能の調節に大きな役割を果たしている事が明らかとなっている。この研究ではこのような脂肪組織で新たに見出された機能を調節する食品成分の種類や量とその制御メカニズムをラット・マウスなどの実験動物を用いて追求し、生活習慣病予防に有効な食品成分の解明を目指している。これらの研究で得られる成果は薬やサプリメントではなく、日常の食生活で健康を維持し生活習慣病を予防する食生活指針の提案に貢献するものである。

#### *b. 味覚機能研究室*

### 味を感じる仕組みの解明

#### 味を感じる仕組みに関わる遺伝子の探索

味を感じる仕組みに関わる分子の多くは未だに明らかにされていない。本研究では味を感じる器官である味蕾の遺伝子を用いた独自の味覚 DNA チップを開発・利用することで、味覚受容に重要な働きをすると考えられる遺伝子を取得している。

#### 舌の部位による味感受性の差についての研究

一般に知られている舌の味覚マップは間違っているが、舌の部位によって味の感受性は異なる。この感受性の違いについて分子を用いて説明することを試みている。

### 味を感じる細胞の作製

#### 舌上皮細胞から味を感じる細胞への分化制御

舌に存在し味を受容する味細胞は、単独で取り出して培養することができないが、本研究室では味細胞になる前の段階の細胞を舌上皮から取り出して培養することに成功した。現在は、この細胞を成熟した味細胞に分化させる研究を行っている。

味を感じる仕組みを組み込んだ細胞の作製

一般に用いられている培養細胞に味を感じる仕組みを組み込むことによって、人工的に味応答を再現させることに成功している。

上記2つの細胞を組み込んだ新規味物質・味覚修飾物質を探索する装置（呈味増強物質探索システム“AGSS”）の開発と塩分摂取低減のための新規物質探索をアグリバイオ実用化・産業化研究を実施している。

#### 動物の摂取行動に基づいた味の評価についての研究

実験動物は、言葉を話せない代わりに、ヒト以上にはっきりした素直な摂取行動を示している。好きな味のする食品を積極的に摂り、嫌いな味のする食品を忌避する。そして、付加価値情報による迷いも起こらない。ヒトでは生活習慣や食経験により個人差が出る場合があるが、完全管理下の実験動物ではそれがない。本研究室では五基本味（甘・苦・塩・酸・旨）を識別できる系統のマウス等を用いて、味の評価を行っている。

## 2) 海外

### (1) 米国

#### ア) NIH (National Institutes of Health)

##### i. The Office of Dietary Supplements (ODS)

The Dietary Supplement Health and Education Act(DSHEA)法の施行により NIH (the National Institutes of Health)の the Office of Disease Prevention (ODP)に属する組織として 1995 年に設立された。目的は科学的な情報を評価し、研究を促し、支援し、研究成果を発信して、国民が QOL を高め、健康増進につながるよう教育することで、ダイエタリーサプリメントの知識と理解を深めることである。

#### a. NIH Botanical Research Center Program

ODS は NCCAM(National Center for Complementary and Alternative Medicine)と ORWH (Office of Research on Women's Health)との共同で、次の 6 植物由来成分のダイエタリーサプリメントの有効性と安全性に関する 5 年間のプログラム ( The Botanical Research Centers Program for 2005-2009 ) を 2005 年からスタートしている。次の 6 の研究機関に 50M\$ ( = 約 60 億円 ) の研究基金を提供する。

University of Illinois at Chicago Center for Botanical Dietary Supplements Research in Women's Health ( Center Director: Norman Farnsworth, PhD、Center Website:<sup>86</sup> )  
研究テーマ : Standardization Mechanisms of Action

女性の健康特に menopause の症状に効果を有する可能性のある数種のハーブに焦点を当て、そのメカニズムの In Vitro and In Vivo 試験, Bioavailability, 毒性試験を実施する。その中には、The clinical team is conducting a Phase II clinical trial of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and red clover (*Trifolium pratense*) のフェーズ と hops (*Humulus lupulus*)のフェーズ の臨床試験が含まれる。

Purdue University and the University of Alabama Botanicals Research Center for Age Related Diseases ( Center Director: Connie Weaver, PhD、Center Website:<sup>87</sup> )  
研究テーマ : (a)Isoflavones の骨の健康機能とそのメカニズム

(b)Kudzu (*Pueraria lobata*) の Polyphenols と心臓血管と認知機能

(c)Polyphenol Antioxidants と眼の健康機能

加齢に関連する疾病 ( age-related diseases ) に対する植物ポリフェノールを強調するダイエタリーサプリメントの基礎研究を行う。植物ポリフェノールの抗酸化作用加えて、その他の機能についても研究を行い、心臓病と骨粗鬆症、認知機能、白内障に関する臨床試験を実施する。the University of Alabama at Birmingham と共同研究を行う。

Iowa State University と University of Iowa Botanical Supplements Research Center ( Center Director: Diane Birt, PhD、Website<sup>88</sup> )

研究テーマ : (a)Echinacea と St. John's wort の機能とメカニズム、有効成分の構造決定

(b)植物由来ダイエタリーサプリメントの疫学研究

Echinacea と St. John's wort の機能とそのメカニズムを研究し、有効成分を精製して、その構造を決定し、化学的に合成を行って、有効成分を同定定量する。抗菌、抗炎症、細胞増殖などの活性を有する有効成分の組成や含有量を決定する遺伝型、生長条件、収穫方法などの因子を明らかにする。

The Pennington Botanical Research Center: Metabolic Syndrome ( Center Director: William Cefalu, MD )

<sup>86</sup> <http://uic.edu/pharmacy/research/diet>

<sup>87</sup> <http://fn.cfs.purdue.edu/bot>

<sup>88</sup> <http://www.cdfin.iastate.edu/botanical/index.htm>

研究テーマ : (a) Russian tarragon (Artemisia dracunculus) のインスリン作用への影響  
(b) Shilianhua (Sinocrassula indica) の抗肥満作用  
(c) Grape Anthocyanins と Insulin 感受性

metabolic syndrome の主要因子であるインスリン抵抗性に焦点を当てて、肥満、インスリン抵抗性、2型糖尿病、心臓血管病への有効性について基礎研究から臨床試験を行う。Center of Agriculture and the Environment of Rutgers University との共同研究も含む。

The Wake Forest and Brigham and Women's Center for Botanical Lipids  
( Center Director: Floyd Chilton, PhD )

研究テーマ : (a) Flaxseed Oil の動脈硬化予防のメカニズム解明  
(b) Echium Oil Triglyceride Metabolism and Atherosclerosis  
(c) Botanical Oils による Leukotriene Inhibition のメカニズム  
(d) Borage Seed Oil による気管支喘息の効果

植物由来の n-3 and n-6 脂肪酸の elongation と desaturation の生合成ルートに位置する脂肪酸が持つ動脈硬化と喘息への効果の生化学的研究から臨床試験を実施する。

MSKCC Center for Botanical Immunomodulators  
(Center Co-Director: Barrie Cassileth, PhD and Philip Livingston, MD)

研究テーマ : (a) がんワクチンの Adjuvants or Immunomodulators としての植物成分  
(b) 植物成分によるがん免疫療法の抗体研究  
(c) 植物成分による病原特異的免疫のメカニズム解明  
(d) 植物成分が持つヒト免疫への調整における Biomarkers の探索

がんと感染症の免疫学的アプローチに焦点を当てて、echinacea (Echinacea purpurea), astragalus (Astragalus membranaceus), turmeric (Curcuma longa), maitake と中国で伝統的に免疫調整に有効であるとされる処方などの植物成分の有効性を解明する。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Weill Medical College of Cornell University, The Rockefeller University, the Institute of Chinese Medicine at the Chinese University of Hong Kong と共同研究を行う<sup>89</sup>。

*b. CARDS ( Computer Access to Research on Dietary Supplements )*<sup>90</sup>

ダイエタリーサプリメントの有効性と安全性に関する科学的な根拠に基づく研究成果のレビューを実施している。ハーブに焦点を当てて、NCCA と他の NIH の研究グループの研究成果を中心に、一般に使用されているダイエタリーサプリメントの摂取状況を考慮に入れて研究された結果を記載している。USDA (the United States Department of Agriculture) と NIH の資金を得て、1999 年から開始された。その後、その website は更

<sup>89</sup> [http://ods.od.nih.gov/Research/Dietary\\_Supplement\\_Research\\_Centers.aspx](http://ods.od.nih.gov/Research/Dietary_Supplement_Research_Centers.aspx)

<sup>90</sup> [http://ods.od.nih.gov/Research/CARDS\\_Database.aspx](http://ods.od.nih.gov/Research/CARDS_Database.aspx)

新されており、vitamin E や St. John's wort など 300 を越える成分、素材について、動物試験からヒト試験まで健康への効果や生理的な機能についての研究成果を開示している。

例えば、カロチンと肺がんに関して検索すると、10 件のヒト試験に関する文献の概要と書誌的事項を得ることができる。

*c. IBIDS (The International Bibliographic Information on Dietary Supplements)  
Database<sup>91</sup>*

ODS と FNIC (The Food and Nutrition Information Center)、NAL (The National Agricultural Library)、ARS(Agricultural Research Service)、USDA (United States Department of Agriculture)が共同して作成したデータベースである。用語集、概要、引用文献を含んでおり、使用した人の意見に答える形で追加、修正を実施して、1年4回更新を行っている。現在まで、ダイエタリーサプリメントを中心に、AGRICOLA、AGRIS、CAB Abstracts、CAB Health の4種の主要なデータベース(概要後述)を元に、ビタミン、ミネラル、植物由来化合物、ハーブなどについて730,000の引用を記載している。1986年からの現在までの情報を集めてあり、主な内容は下記のとおりである。これらには、米国ハーブ製品協会 (the American Herbal Products Association) がレビューした約2,000のハーブも含まれる(後述)。

- ・ 健常者と病人における代謝に関する栄養サプリメントの役割
- ・ 人の栄養におけるサプリメントの機能と関連する動物試験
- ・ 化学組成、生化学的役割、ハーブサプリメント、栄養素サプリメントの抗酸化活性
- ・ 栄養素強化食品と健康関連の影響
- ・ ハーブ食品の成分組成
- ・ 対象者毎のダイエタリーサプリメントの使用に関する調査
- ・ ダイエタリーサプリメントとして使用されるハーブ製品の生産量

< IBIS が利用しているデータベース >

AGRICOLA (AGRICultural OnLine Access)

作成：NAL (National Agricultural Library) USDA

動物と植物の製品、食品、栄養などを含んだ農業科学とその関連テーマについて、国際的な約2,000の雑誌をカバーしている。

AGRIS International

作成：FAO (Food and Agricultural Organization)

国際的農業関連の雑誌を網羅している。

MEDLINE

---

<sup>91</sup> [http://ods.od.nih.gov/Health\\_Information/IBIDS.aspx](http://ods.od.nih.gov/Health_Information/IBIDS.aspx)

作成: 米国 National Library of Medicine、National Institutes of Health  
生化学に関連する約 3,700 の雑誌と書籍をカバーしている。

CAB Abstracts and CAB Health (Selected nutrition journals)

作成: Commonwealth Agricultural Bureau International (CABI) Publishing  
国際的な応用科学の雑誌をカバーしている。

#### *d. Facts About Dietary Supplements*<sup>92</sup>

NIH の clinical research center と共同で作成したデータベースで、複数の専門家によるレビューもされており、信頼度は高い。

ビタミン 6 種 (VA、VB6、VB12、VD、VE、葉酸、VK)、ミネラル 4 種 (鉄、マグネシウム、セレン、亜鉛、銅、クロム)、ハーブ (Black Cohosh、Cranberry、Echinacea、Ephedra、Essiac/Flor-Essence、Garlic、Asian Ginseng、Kava、Milk Thistle、Mistletoe、Soy: Effects on Health Outcomes、Soy、St. John's Wort、Tea)、その他 (Coenzyme Q10、Colloidal Silver Products、Omega-3 Fatty Acids、S-Adenosyl-L-Methionine (SAME)) について、RDA、欠乏症、疾病との関連などが Fact Sheet として記載されている。

#### ii. The Food and Nutrition Information Center (FNIC)<sup>93</sup>

FNIC は USDA (United States Department of Agriculture) と NAL (National Agricultural Library) が共同で 1971 年に設立した組織である。役割は、食品と栄養に関する情報を収集して、国民に公開して啓発することである。米国の栄養摂取基準 (DIETARY REFERENCE INTAKES) を設定して、Website で公開するとともに、NATIONAL ACADEMY PRESS より出版している。

内容は、ビタミン 15 種 (VB1、VB2、VB6、ナイアシン、葉酸、VB12、パントテン酸、ピオチン、コリン、VC、VE、カロチン、VD、VK、VA)、ミネラル 17 種 (セレン、カルシウム、リン、マグネシウム、フッ素、ヒ素、ホウ素、クロム、銅、ヨウ素、鉄、マンガン、モリブデン、ニッケル、ケイ素、バナジウム、亜鉛) について、年齢層別に EAR (Estimated Average Requirements)、RDA (Recommended Dietary Allowances)、AI (Adequate Intakes)、UL (Tolerable Upper Intake Levels) が記載されている。各項目の算出に使用するのは、レフリーのいる科学雑誌に掲載された臨床試験により得られたデータである。

#### イ) 米国ハーブ製品協会 (The American Herbal Products Association) <sup>94</sup>

<sup>92</sup>[http://ods.od.nih.gov/Health\\_Information/Vitamin\\_and\\_Mineral\\_Supplement\\_Fact\\_Sheets.aspx](http://ods.od.nih.gov/Health_Information/Vitamin_and_Mineral_Supplement_Fact_Sheets.aspx)

<sup>93</sup> <http://www.nal.usda.gov/fnic/etext/000105.html>

AHPA は 1983 年にハーブ製品関連企業により組織された機関である。その役割は、ハーブ製品の利用と販売をより促進することであり、科学的で、法律にかなった情報に基づいて、ハーブ製品の知識を啓発することを目的にしている。消費者の啓発と企業のハーブ製品の品質を向上し、標準化のため一環として、Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック) を出版するとともに、ホームページにおいて最新の情報を発信している。

Botanical Safety Handbook は、アロエ、エキナセア、ガーリック、イチョウ、シイタケ、ビルベリー、バレリアンなどハーブ約 500 品目を記載している。ハーブの用法、毒性学的特性、ならびにヨーロッパ、中国、オーストラリア、北米における規制状況が記載されている。有効性情報は記載されいないが、安全性情報については植物が伝統的に使用されてきた各部位ごとにクラス分類し、特に断らない限り、乾燥した植物材料を含めている。安全の程度により大きく 4 つのクラスに分類しており、クラス 1 は「適切に使用する場合、安全に摂取することができるハーブ」で、クラス 2 は「記載された植物含有成分の使用に関する資格がある専門家 (医療従事者) による特別な指示がない限り、使用制限が適用されるハーブ」であり、制限には「外用のみ」、「妊娠中に使用しない」、「授乳期間中に使用しない」、「注釈に記載する他の特定の使用制限がある」などがある。クラス 3 は「医療従事者の監督下でのみ適切に使用すること」とされ、用量、禁忌、生じ得る有害作用および薬物との相互作用、ならびに本品の安全使用に関する他の関連情報が記載される。クラス 4 は「クラス分類のための十分なデータが入手できないハーブ」である。

#### ウ) 民間のデータベース : Natural Medicines Comprehensive Database<sup>95</sup>

米国で使用されている素材を中心にビタミン・ミネラルからハーブ・野菜まで幅広く網羅 (1,000 以上) されており、現在最も信頼のおける情報源の 1 つである。情報量は素材によって異なるが、記載されているデータの信頼性は高く、随時更新されている。米国で関心が高いものが収載されているので、日本におけるトレンドと必ずしも一致はしていない。*in vitro* 実験や *in vivo* 実験による作用メカニズムについても記載されている。

有効性情報は FDA や Health Canada などの政府機関による科学的評価、有効性が確認された無作為対照臨床試験などに基づき、当該する適応症に対して有効であるかなどを判断基準として Effective、Likely Effective、Possibly Effective、Possibly Ineffective、Likely Ineffective、Ineffective の 6 段階に評価している。有効性の評価のほかに、民間療法を含めて、利用されているだけの用途も記載されている。安全性情報は有効性と同様の判断基準に基づき、Likely Safe、Possibly Safe、Possibly Unsafe、Likely Unsafe、Unsafe の 5 段階に評価している。成人だけでなく、小児、妊婦、授乳婦における安全性も、用法ごと

---

<sup>94</sup> <http://www.ahpa.org/index.htm>

<sup>95</sup> <http://www.naturaldatabase.com>



に個別に述べられている。(独)国立健康・栄養研究所が監修して翻訳書が2006年6月に出版される予定である。

## (2) ヨーロッパ

### ア) EU 食品科学委員会 (SCF : Scientific Committee of Food)

#### i. EU Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level<sup>96</sup>

SCF が提案したビタミン・ミネラル・微量元素の許容上限摂取量に関する情報を集約している。ビタミン 14 種類 (VA、β-カロチン、VD、VE、VK、VB1、VB2、ナイアシン、VB6、VB12、葉酸、ビオチン、パントテン酸、VC)、ミネラルおよび微量元素 15 種類 (ナトリウム、カリウム、塩素、フッ素、ヨウ素、マグネシウム、カルシウム、リン、鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、モリブデン、クロム) に関して、有効性の情報はほとんどないが、安全性のリスク評価に関しては、コーデックスの方法を基に行っている。参考文献としては欧米各国の公的機関や国際機関から出されるレポートなどが引用されている。UL は成人、妊婦・授乳婦、小児 (年齢別) について、それぞれ算出されている。さらに、動物やヒトにおける毒性とそのメカニズム、遺伝毒性、発がん性、副作用、リスクの特徴などについても記載されている。今後の EU における基準になる可能性がある。

#### ii. ドイツ コミッション E

ドイツ厚生省が1978年に薬用植物の有効性と安全性を評価するために設置した専門家委員会であるコミッション E は治療用承認素材 254 と非承認素材について、評価の結果を公表している。現在 EU に引き継がれて、情報の追加が実施されている。これらのうち約 300 の下記ハーブの有効性と安全性に関する情報を、Complete German Commission が Monograph of Therapeutical Guide to Herbal Medicine<sup>97</sup>として出版している。

治療用承認ハーブ 191 点 : アロエ、アーティチョーク<葉>、ビルベリー<実>、ジャーマンカモミール<花>、ウイキョウ<種子>、タマネギ、サイリウムなど

未承認ハーブ 108 点 : バジル<葉>、ビルベリー<葉>、ローマンカモミール、イチヨウ<葉>、オーツ、オリーブオイルなど

Integrative Medicine Communications から出版され、CD-ROM での入手可能である。データの信頼性は高いが、情報は若干古いと考えられる。

<sup>96</sup> [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html)

<sup>97</sup> <http://www.onemedicine.com>

iii. ESCOP ( THE EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY )<sup>98</sup>

ヨーロッパ phytotherapy associations の傘下機関として、1989年に設立され、1996年からはイギリスに本拠地を置いている。その目的は植物由来医薬品の科学的根拠を高め、ヨーロッパにおける法律上の harmonisation を支援することである。

1999年に60品目の植物由来医薬品の Monographs を出版して、Herbal Medicinal Products of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) にアクセプトされ、2003年には改訂版を出版している。

iv. Cochrane Library<sup>99</sup>

症状や疾患の系統毎に50ほどある世界各国の研究者で構成されるレビュー・グループである The Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)が中心となり、レビューの編集および収集を行う編集チームと共同で、システマティック・レビュー論文のデータベースのほかに、現在登録されている臨床試験のデータベース、システマティック・レビューの方法論についての論文集をデータベース化している。

掲載されている栄養素、食品成分にはビタミン(β-カロチン、VB類、VC、VE、葉酸など)、ミネラル(鉄、亜鉛、マグネシウム、カルシウム、マンガンなど)、ハーブ類(イチヨウ、エキナセア、アロエ、ノコギリヤシ、ダイズ、マッシュルーム、タマネギ、ニンニクなど)などがあり、臨床試験のデータベースが収載されている。

有効性情報はCDSRにより、系統的な方法で情報の収集が行われ、批判的検討を行い、一定の基準を満たした論文をベースに、治療、予防効果をそれらの論文結果の指標を統合したオッズ比(相対危険)の形で提供されている。アブストラクトには、レビューの背景、目的、検索方法、結果の選択基準、データ収集と分析、主な結果、レビューアの結論が記載されている。レビュー全体では、例えば選択基準の項目に試験の種類、被験者の種類、介入の種類、結果の測定方法が詳しく述べられるなど、アブストラクトでは知りえない情報も記載されている。

安全性情報は臨床試験中に観察された副作用については、上述したレビュー中で触れられている。

アブストラクトは無料で閲覧可能することができるが、データベースのすべてを閲覧するにはユーザー登録が必要である。オンライン版とCD版があり、オンライン版のシステマティック・レビュー論文のデータベース The Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)は年に4回更新される。

---

<sup>98</sup> <http://www.escop.com/>

<sup>99</sup> <http://www.cochranelibrary.com>

### (3) WHO

WHO が Center for Traditional Medicine at the University of Illinois との共同研究により、薬用植物についてまとめ、“ Monograph on selected medicinal plants ” (全 3 巻)として公開されている。

第 1 巻はタマネギ、ニンニク、アロエ、アロエベラ<ゲル>、ゲンゲ属<根>、ニガキモドキ属<果実>、ミシマサイコ属<根>、ツボクサ属<葉>、カモミール<花>、ケイヒ<樹皮>、オウレン属<根茎>、ウコン<根茎>、ムラサキバレンギク属<根>、エキナセア<葉>、マオウ<葉>、イチョウ<葉>、オタネニンジン<根>、カンゾウ<根>、ボタン属<根>、オオバコ<種子>、キキョウ<根>、インドジャボク属<根>、ダイオウ属<根茎>、センナ<葉>、センナ<果実>、タイム<葉>、バレリアン<根>、ショウガ<根茎>が記載されている。

第 2 巻はタチアオイ属<根>、*Andrographidis*<葉>、アンジェリカ<根>、キンセンカ属<花>、ナデシコ属<花>、ブラックコホシュ<根茎>、サンザシ属<葉、花>、*Eleutherococci*<根>、ユーカリ<花、全草>、フラングラ属<内皮>、マンサク属<葉、内皮>、*Hippocastani*<種子>、オトギリソウ属<葉>、ティーツリー<全草>、メリッサ属<葉>、ペパーミント<全草、葉>、バジル<葉>、メマツヨイグサ<オイル>、カバカバ<根茎>、アフリカンチェリー<内皮>、カスカラサグラダ<内皮>、ニワトコ属<花>、*Senegae*<根>、ノコギリヤシ<果実>、マリアアザミ<果実>、ナツシロギク<葉>、イラクサ属<根>、ウワウルシ<葉>が記載されている。

第 3 巻はドクセリモドキとその栽培種<果実>、ディル<果実>、アニス属<全草、果実>、*Armeniaceae*<種子>、ウサギギク属<花>、アザディラクタ属<葉、オイル>、ベニバナ<花>、サフラン<柱頭>、ウイキョウ<果実>、ゲンチアナとその栽培種<根>、ボラ<ゴム樹脂>、ハルバゴピトウム属<根>、ゴールドンシール<根茎>、トコン<根>、ラベンダー<全草、花>、*lupuli*<strobilus>、ミルリス属<ゴム樹脂>、トケイソウ<葉>、オオバコ<種皮>、ジオウ<根>、マツブサ属<果実>、タツナミソウ族<根>、タンポポ<根、葉>、フェヌグリーク<種子>、*Uncariae*<内皮>、ナツメ<果実>が記載されており、全部で 89 種の情報が集約されている。

有効性情報は用途、薬理作用、臨床薬理、用量が記載されている。世界各国から集められた科学論文をレビューし、40 数ヶ国の専門家からコメントを求め、最終的には WHO 主催の国際会議で 16 ヶ国の医薬品規制機関関係によって決定された内容となっている。安全性情報は禁忌、警告、注意、副作用が記載されている。

薬用に用いられているハーブに関して、有効性・安全性だけでなく、種の定義、同種の植物、地方名、植物の説明、使用部位（外見、香りなどの特徴、顕微鏡レベルでの植物組織の特徴、粉末にした場合の特徴）、分布、同定法、純度試験、化学分析法、主な成分、投与量と管理方法の項目について記載がある。各国におけるモノグラフなどのモデルとなるよう意図されており、厚生労働省の食薬区分の参考文献の 1 つでもある。

WHO のウェブサイトアクセスして閲覧が可能である<sup>100</sup>。

## 2.4 機能性食品の評価に関する標準化の実例：PASSCLAIM

### 1) はじめに

機能性食品の健康表示に関する国際的な定義がコーデックス委員会において2004年に指針として採択され、現在、機能性の科学的実証に関して討議が進められている。EU（ヨーロッパ委員会）では、食品の栄養と健康に関する表示の規則案が2003年に提案され、2006年の加盟国の合意を目指して、討議が進められている段階であり、健康表示の科学的実証についての規則または指針について今後の検討課題である。一方、EUは食品機能の科学的実証に関する学術的レベルの検討は2001年より加盟国の医学、薬学、栄養学の専門家を集めて4年間のPASSCLAIMプロジェクトを実施した。

このプロジェクトにおいて、食品の機能の科学的実証法と健康表示に関する報告書をまとめており、この分野の総括的なものとなっているので文献<sup>101</sup>を参考にここで紹介する。

### 2) 経緯（FUFOSEプロジェクト）

EUは機能性食品の科学的調査して、EUでの機能性食品のコンセプトを提案することを目的に「The European Commission Concerted Action on Functional Foods Science in Europe」（FUFOSE）のプロジェクトを設置した。このプロジェクトでは、評価法とその評価系でのマーカー、健康表示のコンセプトを提案している。即ち、適切な評価系において、適切なマーカーを選んで食品またはその成分の身体の構造、機能に影響を及ぼすことを立証できれば、食品成分の機能の科学的根拠が得られたことになり、直接健康に関する表示をすることが可能となる、との考えをまとめている<sup>5</sup>。その表示には高度機能表示と疾病のリスク低減表示の2種類があり、コーデックス委員会の考え方を先取りしたものとなっている。

### 3) PASSCLAIMプロジェクト

EUは2001年より、FUFOSEプロジェクトの実用化に向けて機能性食品の科学的根拠に基づく評価法の調査、提案を目的に、ILSIヨーロッパを中心とするPASSCLAIM（Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Food）プロジェクトを4年間100万ユーロの予算で開始した。まず、国際的な調査を実施しその内容を踏まえて、機能性食品の健康表示に関する科学的実証を評価するための基準原則に関するコンセンサスを下記のとおり提案した。

評価に当たっては入手可能な全情報を科学的に検証すること。

<sup>100</sup> <http://www.who.int/medicines/library/trm/medicinalplants/monographs.shtml>

<sup>101</sup> 清水俊雄 機能性食品情報事典第2版（2005 - 06年版）東洋医学舎,p354 - 360（2005）

健康機能表示には、学術文献や国または世界の保健機構/科学専門委員会ですべて受け入れられている事実に基づく Generic Claim(一般的表示)と食品または食品成分毎にそれぞれの効果を科学的事実に基づいて証明する Product Specific Claim(個別評価の表示)がある。

Product Specific Claim については、ヒト介入試験が必要であること。

評価項目(バイオマーカー)の種類により高度機能表示と疾病のリスク低減表示に分類される。

PASSCLAIM プロジェクトは、健康表示の科学的実証に関するコンセンサスの作成を実施した後、次に示す7つの健康機能に関する評価法とマーカーを実用化するための共通基準をつくるワーキンググループが設置され、調査・討議が行われた結果、2003年と2004年に2つの報告書<sup>102 103</sup>がまとめられた。

#### (1) 食事関与と心血管疾患

マーカーとしては低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールと血圧が、心血管疾患のリスク変化との関係が一般に確立している。食事が関与したLDLコレステロールと血圧の変化に対して高度機能表示が可能であるとともに、疾患リスクとの関係が確立しているため疾病リスク低減表示も可能であると言える。高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール、空腹時トリグリセリド、および血漿ホモシステイン値は、食餌因子に感受性のマーカーとして定着しており、方法論的に妥当性が証明されているが、これらマーカーがどの程度変化すれば高度機能表示あるいは疾病リスク低減表示に反映できるかは明確ではない。血液凝固および酸化傷害に関しては、食事の変化により検知できる感受性があるが、今後高度機能表示と疾病リスク低減表示に関連付けられるマーカーの開発が必要である。

#### (2) 骨の健康と骨粗鬆症

マーカーとしては、骨中のカルシウム含量の尺度である骨密度(BMD)が広い年齢層の男女の骨強度に関連した高度機能表示に採用できると確認できた。骨折リスクの高い国の50歳以上の人では、BMDが骨折のリスクマーカーと考えられる。これは食品成分によるBMDの変化により骨折という疾病のリスク低減表示の証拠となることを意味すると考えられる。

#### (3) 運動能力とフィットネス

マーカーとしては筋力と筋パワー、持久力、エネルギーの供給と回復、水分補給状態、

<sup>102</sup> Scientific Concepts of Functional Food Science in Europe: Consensus Document ; Brit. J. Nutrition, 81(Suppl.1), 1999

<sup>103</sup> PASSCLAIM Phase One:Preparing the Way, European Journal of Nutrition, 42, Supple1, 2003

柔軟性、組織の増殖、および一般免疫機能について評価し、それらに関する高度強調表示を検討した。筋力、エネルギー代謝、摂食量、消化管機能、免疫機能の試験など、表示の根拠として多く体力パラメーターの測定方法を調査し、長所と短点を網羅した手法のデータベースを作成した。その結果、筋力と筋パワー、持久力、エネルギーの供給と回復、水分補給状態、柔軟性などのマーカーとエンドポイントは表示を裏付けるための信頼性および妥当性が概ね良好であり、採用できるとの結論を下した。

#### (4) 体重調節、インスリン感受性、糖尿病リスク

体重調節、インスリン感受性、糖尿病リスクの基礎にある生物学的機能の特徴を明らかにして、マーカーとそれらの表示について検討した。体重調節のマーカーとして標的機能は体脂肪の蓄積で、研究室レベルでも臨床レベルでも測定できる。体脂肪の調節に關与する多くの機能も測定可能である。インスリン感受性に關した機能で測定可能なのは、脂肪毒性、体脂肪組成、酸化ストレス、炎症、および血管機能である。糖尿病の標的機能は、血糖値の調節、糖の利用能、およびインスリンの分泌と感受性である。

#### (5) 食事と關連するがん

がんの全症例の約3分の1が食品成分の不適切な摂取と不均衡が原因であると示唆されている。このため食品によるがんのリスク低下を実証するための明確な基準を設定することが重要である。結腸、肺、乳房、前立腺の腫瘍に的を絞って、発がん物質への曝露から、明白な悪性腫瘍へ至る経路における様々な段階を示すマーカーを確認した。その結果、悪性ヒト腫瘍における真のエンドポイントは表示の根拠として測定できるものはなかった。結腸ポリープなどの前がん病変は有効なマーカーとみなされ、現状ではヒトでのポリープ再発が疾病リスク低減表示の根拠となりうる唯一のマーカーである。今後はエンドポイントの代わりとして使える発病の過程のマーカーの開発が重要である。

#### (6) 精神状態と行動

食品は脳機能に作用し、精神状態と行動に影響を与える。いくつか精神機能に關する表示いくつかは、有効な科学的手段を用いて実証できる。気分、喚起（賦活、覚醒、注意、睡眠を含む）動機づけと努力、認知、記憶、および知性を検討し、これら機能の各々に対する試験方法（テスト、アンケート、その他）を評価した。精神作用の分野では、最終エンドポイントである機能改善は適切なテストで直接評価できることが多い。多岐にわたる精神機能に多くの食品や栄養素が有益なことを裏付ける確かな科学的証拠を生む有効手段があると判断される。

## (7) 腸管の健康と免疫

消化に関するパラメーターとして、吸収と分泌、排泄習慣と通過時間、腸内菌叢、胃内容物排出と運動性など多くのを測定できるが、正常とみなす範囲に大きな個人差があるため解釈は複雑となるが、可能な限り正常な機能を表すパラメーターを定義し、測定方法を評価した。健全な胃腸管を定義する考え方には種々の問題があることが明らかになり、今後、適切な測定方法を開発することが重要であると判断した。免疫系も定量的に判定するのが難しく、免疫機能を明らかにできる単一の測定法はなかったが、複数のパラメーターを組み合わせることで測定することにより正常な機能を評価することが可能となる。

2004年12月に最終の検討総会がポルトガルの首都リスボンで開催され、前提として下記の点が確認された。なお、安全性と法的制度については、別途検討することとして、本プロジェクトの検討範囲とはしないことも討議の前に確認された。

有効性が科学的に実証された場合においては、法的制度により最新の科学的開発内容を適切に考慮した表示が許可されるべきである。

表示は網羅的な科学的知見の入手とそれらとの整合性を考慮に入れて科学的に実証されるべきである。

表示の科学的実証は効果を発揮する対象者を明らかにすべきである。例えば、一定地域の住民、リスクグループなど。

ヒト試験の基本原則：表示の実証は本来ヒト試験に基づかなければならない。

介入試験と観察試験の位置付け：ヒト介入試験は重要であるが、疫学的な観察試験の価値が軽んじられるものではなく、観察試験の結果が介入試験の条件設定に役立ち、介入試験の結果により新しい疫学試験が検討されるという関係があり、相互に影響しあい、補完されるべきものである。

メカニズムの実証：科学的にメカニズムを実証することは必須であるか否かの議論がなされたが、今後の検討課題となった。

メタアナリシス：対象者、人数、投与量、生活スタイル、統計的処理法など異なる条件で実施した試験の結果を用いて、1つの結論に導くのは困難が伴い、現状では統一した手法が確立していない。よって、メタアナリシスの結論をそのまま受け入れるのではなく、メタアナリシスに引用されている元文献を確認する必要がある。

評価の透明性の確保

今後、健康表示の評価・審査制度が確立して行く中で、食品の有効性の評価のプロセスは十分な公開原則が必要である。

2004年12月の総括会議の討議内容を踏まえて、2005年3月までに理事会を開催して基本コンセプトについて討議して、最終の結論を出す。各ワーキンググループのリーダー会議で相互の整合性を確認し、それに基づき各グループで集約を行い、最終の報告書の各担

当分を作成し、総括報告書<sup>104</sup>として6月に出版された。

この総括報告書の内容は、2003年7月に発表され、EU加盟各国の行政、産業界の意見の集約と調整を行っている「食品の栄養・健康表示」EU規則案<sup>105</sup>の検討に生かされることになっている。さらに、2006年11月にタイで行われるコーデックス栄養・特殊用途食品部会における健康強調表示の科学的根拠に関する基準の検討に影響を及ぼすと予想される。

国際的には機能性食品の有用性についての科学的実証方法が統一されておらず、日本においても特定保健用食品のヒト試験の考え方が担当官により変化し、評価の統一性が保てない問題が生じている。PASSCLAIMの作成した機能性食品の評価方法が世界基準として認知されるようになれば、今後、ヨーロッパにおける機能性食品の開発、上市が一層盛んになることが予想される。現在、ヨーロッパにおいて製品化されている機能性食品は、腸内細菌のバランスを改善する機能を持つプロバイオティクスが中心であるが、今後、PASSCLAIMの基準が世界的に認められ、EU法案が施行されれば、上記の心臓病、糖尿病、骨粗鬆症、がんなどの病気のリスクを低減する食品の開発がヨーロッパを中心に一挙に進む可能性がある。日本は、機能性食品を個別に審査して、表示を許可する制度を世界で初めて施行した国である。機能性食品の科学的根拠と機能の評価法の標準化が進もうとしている現状を踏まえて、国際的なイニシアティブを取ることで、この国内産業の活性化に役立てることが望まれる。

---

<sup>104</sup> PASSCLAIM Consensus on Criteria, European Journal of Nutrition, 44, Supple1, 2005

<sup>105</sup> Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on nutrition and health claims made on foods, COM (2003)424final, 2003/0165(COD)



### 3 機能性食品開発に活用される一般的バイオマーカーの現状

機能性食品開発に用いるところのバイオマーカー（Nutritional biomarker）は、人間の健康状態を定量的に把握することができ得る科学的な指標と考えることができる。一般的なバイオマーカーは、生体情報を定性あるいは定量化できるよう数値化した指標のことであり、生活習慣病の指標としてよく耳にする血圧、血糖値、中性脂肪やコレステロール値、肝機能の指標となる AST や ALT など代表的なバイオマーカーである。さらに近年ではポストゲノム技術の出現により、網羅的解析により得られる多因子の変化パターンをバイオマーカーにしようとする動きも見られる。特に食品は多くの成分の複合体であり、その作用は複雑であることが予想されることから、多変量解析からなるバイオマーカーの開発が重要視されている。また機能性食品開発においても医療診断分野におけるバイオマーカーを用いることが多く、疾患などに起因して発現する化学物質やタンパク質の量、特定組織の遺伝子の発現量変化などがこれに相当する。

医療や創薬におけるバイオマーカーは、疾患にかかった後の診断、治療効果の測定や予後などを評価することに重点が置かれる傾向にある。しかしながら機能性食品におけるバイオマーカーは、疾患を未然に防ぐための予防医学的な意味合いが強く、日常的な健康の指標とすることができる。バイオマーカーに基づいて疾患が予防されるようになれば、患者の医療費負担の軽減や生活の質（QOL）の向上が期待でき、超高齢化社会を迎えた我が国の医療保険の負担軽減（医療費削減）にもつながると考えられる。また実際に診療の現場において、薬剤の処方だけでなく、機能性食品の処方ができる混合診療を実現させるためには、個人の資質を判定して適当な機能性食品を与えるためのバイオマーカーの開発も必要である。将来このような体制が実現すれば、「医家向け機能性食品」という新たな市場が生まれると予想される<sup>106 107</sup>。

#### 3.1 従来技術に基づくバイオマーカー

##### 3.1.1 特定保健用食品開発で活用されているバイオマーカー

機能性食品開発で用いられるバイオマーカーは、食物を摂取したヒトや動物に現れる生体変化の指標であり、（1）食品成分の生理的効果との相関が明らかであること、（2）明確な基準が設定され、測定値・評価値が定量化されること、（3）評価・測定法が比較的容易であり再現性に優れていること、等の条件を満たすことが望ましい。したがって多くの場合、医療で用いられる血圧、体重等の理学的検査項目や、血糖値、コレステロール値等の血液

<sup>106</sup> 総合医科学研究所, <http://www.soiken.com/index.html>

<sup>107</sup> (株)バイオマーカーサイエンス, <http://www.biomarker.co.jp/>

生化学検査項目を食品機能評価のために転用しているのが現状である。

保健機能食品制度は、多種多様な食品が流通する現代社会において消費者が安心して食品選択ができるよう、適切な情報を提供することを目的として平成 13 年よりスタートし、平成 17 年 12 月 9 日現在で、特定保健用食品の認可品目は 576 品目を数える。有効性・安全性に一定の明確な科学的根拠が求められる特定保健食品の有効性評価項目は、わが国の機能性食品開発における代表的な評価基準であり、また「血糖値の...」「コレステロールが...」などのトクホ表示許可内容そのものがバイオマーカーを表している例も多い(図表 3-1)。

図表 3-1 特定保健用食品開発で用いられるバイオマーカー<sup>108 109</sup>

効能	食品中の機能成分	評価指標
おなかの調子を整える	オリゴ糖、食物繊維、乳酸菌	排便量・回数の増加、便中のアンモニア、インドール、スカトール等の減少、便 pH の低下など 糞便中のビフィズス菌の増加、悪玉菌の減少
コレステロールが高めの方に適する	食物繊維、植物ステロール、大豆タンパク、キトサン	血清総コレステロール、LDL コレステロールの上昇抑制
食後の血糖値の上昇を穏やかにする	難消化性デキストリン、小麦アルブミン、グアバ葉ポリフェノール、豆鼓エキス	食後血糖値の上昇抑制 血中の糖化ヘモグロビン (HbA <sub>1c</sub> ) 濃度の低下 食後インスリン分泌抑制、C-ペプチド (CRP) の尿中濃度の低下 糖尿病モデル動物の病態改善
血圧が高めの方に適する	ペプチド、ブナハリタケエキス、杜仲葉配糖体、GABA	拡張期血圧・収縮期血圧の低下 自然発症高血圧ラットの腹部大動脈アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性の低下
歯の健康維持に役立つ	キシリトール、パラチノース、マルチトール、CPP-ACP	脱灰したヒトエナメル片の再石灰化率の上昇 虫歯原因菌を接種したラットの齲蝕率の抑制、ヒト口腔内の pH 低下の抑制
食後の血中中性脂肪が上昇しにくいまたは身体に脂肪が付きにくい	ジアシルグリセロール、中鎖脂肪酸、茶カテキン	食後の血中中性脂肪の上昇抑制 体重や BMI、ウエスト周囲長の減少 CT 測定による内臓脂肪、肝臓脂肪蓄積の抑制
カルシウム等の吸収を高める	CPP	経口摂取した <sup>45</sup> Ca の血中濃度の上昇 ラットの大腿骨重量、カルシウム含量増加
骨の健康維持に役立つ	大豆イソフラボン、ビタミン K <sub>2</sub>	骨吸収マーカーの尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンの低下 骨密度の増加、骨塩量の増加 血清中オステオカルシンの Glu 残基の $\gamma$ -カルボキシル化量の増加 卵巣摘出ラットの大腿骨乾燥重量の低下抑制

<sup>108</sup> (独)国立健康・栄養研究所 [http://hfnet.nih.go.jp/cantents/sp\\_health.php](http://hfnet.nih.go.jp/cantents/sp_health.php)

<sup>109</sup> 薬剤師と栄養士連携のためのサプリメントの基礎知識 (薬事日報社), 2002

### 3.1.2 一般の健康食品開発に活用されているバイオマーカー

#### 1) 免疫機能改善

高齢化社会の到来によりわが国におけるがんによる死亡率は急速に高まるとともに、老化に伴う免疫機能の衰えは、感染症の発症リスクを確実に上げて行く。外界から生体内へ異物進入を阻止する免疫機能を高く維持することは、健康で豊かな生活を営むために重要な鍵を握っている。一方で、衛生環境の整った欧米諸国を中心に、アレルギーなどの自己免疫疾患が急増しており、我が国では今や国民の4人に1人が杉などの花粉に対するアレルギー症状を有すると言われている。ここ数年、花粉症の症状改善に向けた新商品が次々市場に登場して、アレルギー症状改善に向けた食品に対する消費者の認知度は高くなっている。

現在、食品免疫学会では食品の免疫調節作用の評価基準書策定を進めており、近く一般公開されると見られる<sup>110</sup>。この評価基準が、国内における免疫に関する食品開発の1つの指針になると見られ注目されている。免疫機能を評価するにあたっては、図表 3-2 に示したような白血球を用いた *in vitro* 機能評価法が広く行われている<sup>111</sup>。また花粉症やアトピー性皮膚炎を始めとする各種アレルギー改善作用を評価する目的で、外来抗原を感作して作製した局所・全身アレルギー疾患動物モデルが用いられており、血中の IgE 上昇や肥満細胞からのヒスタミン遊離を見る、異種皮膚アナフィラキシー反応を利用した評価法などが採用されている。

図表 3-2 リンパ球を用いた *in vitro* 免疫機能評価法<sup>111</sup>

細胞	方法	評価指標
T リンパ球	PHA や ConA による刺激	<sup>3</sup> H-チミジンの取り込み、サイトカイン産生
好中球	標識マイクロビーズ添加培養	貪食による取り込み
NK 細胞活性	同種由来の腫瘍細胞との共培養	腫瘍細胞から漏洩した <sup>51</sup> Cr や乳酸デヒドロゲナーゼ

#### 2) 抗疲労・抗ストレス

現在の日本社会は生活習慣病や高齢化に伴う諸疾患の罹患率増加のみならず、高度情報化技術が社会生活に浸透することで、より迅速な情報対応と行動を求められ、さらには「眠らない社会」に代表されるような、新しい生活習慣に関連したストレスを受けるようになった。それを象徴するように疲労を癒すツールを求めて、「疲れたときのため」のサービス

<sup>110</sup> 平成 18 年 2 月 14 日 第 2 回シンポジウム「食品の免疫調節作用の評価基準とは」

<sup>111</sup> 食品と開発, Vol.39, No.3 (CMC ジャパン(株)), P8-10, 2005

や商品の売り上げは近年大幅な伸びを見せており、抗疲労・抗ストレスに向けた機能性食品も潜在的に大きな市場を有していると見られている。疲労現象に関しては、生理機能の低下、精神活動の低下、作業能率の低下などの捉え方があり、測定・評価法も様々あることから明らかなように、単一の指標で評価されるものではないと考えられる。例えば、点滅する光源が連続光に見える周波数を測るフリッカーテスト<sup>112</sup>は、中枢性の疲労を検出する目的で使われてきたが、測定環境や測定者の主観的判断など様々な要素が測定に影響してしまうため、他の疲労測定法と併用して使われる。

現在、総合医科学研究所を中心に産官学共同の「疲労定量化および抗疲労食薬開発プロジェクト」が押し進められており、疲労バイオマーカーの発見、疲労評価方法の確立により、疲労の特定保健用食品の上市を目指している<sup>113</sup>。疲労・ストレス研究において一般的に用いられるおもな評価指標には、図表 3-3 のようなものがある。また、動物試験では、ラットを用いて水浸拘束や強制水泳ストレス負荷により生じた胃潰瘍の程度を指標とする方法等が利用されている。

図表 3-3 疲労・ストレスバイオマーカー<sup>113 114</sup>

方法	原理	評価指標
血液生化学的方法	代謝・循環機能 酸化ストレス 内分泌・神経ペプチド 神経伝達物質	乳酸、血液ガス、ビタミン グルタチオン、ビリルビン 副腎皮質刺激ホルモン モノアミン誘導體
免疫学的方法	免疫能の低下 サイトカイン産生	HHV6 抗原、NK 細胞活性 IFN $\gamma$ 、IL-1、IL-6、TNF $\alpha$
精神機能による評価	心理テスト ワーキングメモリー機能	気分プロフィール検査 視覚検査課題 (ATMT)
自律神経機能による評価	心電図 R-R 間隔の変動 加速度脈波測定	心拍変動 (ゆらぎ) 解析 加速度脈波のカオス解析
唾液タンパク質による評価	カテコールアミン共分泌 ノルエピネフリン制御 副腎皮質ホルモン	クロモグラニン A アミラーゼ コルチゾル

### 3) 抗酸化

酸素は多くの生物にとって、生命のエネルギー源として必要不可欠の物質であるが、一方で酸素呼吸の過程で生じる活性酸素やフリーラジカルは、スーパーオキシドデスムターゼなどにより適切に捕捉・消去されないときには、生体内の不飽和脂肪酸を酸化し、タンパク質や核酸が損傷されてしまう。その結果として、糖尿病や動脈硬化、心筋梗塞、がん

<sup>112</sup> 初学者のための生体機能の測り方 (日本出版サービス), P179, 1999

<sup>113</sup> Food Style21, Vol.10, No.1 (食品化学新聞社), P37-40, 2006

<sup>114</sup> 臨床栄養, Vol.107, No.7 (医歯薬出版), P801-809, 2005

どの疾病を引き起こす一因となっていることが、これまでの研究から明らかにされている。実際、ビタミン C や、ビタミン E、 $\beta$ -カロテンなど、人気の高いサプリメントの多くは抗酸化能による生体内酸化ストレスの改善に役立っていると見られる。おもな生体酸化のバイオマーカーを図表 3-4 に示した。

図表 3-4 酸化ストレスのバイオマーカー<sup>115</sup>

測定酸化ストレス	酸化物質	評価指標
フリーラジカル・活性酸素	過酸化脂質	血中ヒドロペルオキシド MDA、4-HNE
フリーラジカル・活性酸素	酸化損傷 DNA	尿中 8-OHdG
貪食細胞による過剰 NO (ペルオキシナイトライト)	酸化修飾タンパク質	ジチロシン ニトロチロシン
生体内の酸化還元状態	タンパク質チオール基	還元型グルタチオン チオレドキシン

#### 4) 美容・美肌

一般の健康食品市場では、ダイエットに強い関心を持つ若い女性をターゲットとしたダイエット食品や、シミ・そばかすや肌荒れを改善する美肌食品が売り上げを伸ばしている。コラーゲン、ヒアルロン酸などに見られるように、近年、食素材と化粧品素材の互換が行われるようになり、美肌食品市場を牽引してきた医薬品や化粧品メーカー以外にも食品や飲料業界の美容食品市場参入の動きが見られ、化粧品メーカーの肌に関する研究の蓄積を活かした美容・美肌食品開発によって市場の活性化が予想される。肌に関する試験法は図表 3-5 のように、測定機器を用いた方法がおもに採用されている。

図表 3-5 肌状態の計測法<sup>116 117</sup>

評価指標	測定機器	方法
美肌	Mexameter	紫外線照射による色素沈着量の測定
しわ改善	光学顕微鏡 共焦点顕微鏡	採取した皮膚表面レプリカの表面凹凸の計測
弾力性	Cutometer	陰圧のプローブに吸引された皮膚変化
保湿性・ 角質水分量	Coeneometer Skico	高周波を用いた皮膚の電気インピーダンス測定 皮膚の電気コンダクタンス測定
ドライスキン・角 層バリアー	Evaporimeter Tewameter	皮膚表面の蒸気圧から計算される蒸散水分量

<sup>115</sup> ILSI Japan Report Series 「食品の抗酸化機能とバイオマーカー」 P18-25

<sup>116</sup> 食品と開発, Vol.39, No.3 (CMC ジャパン(株)), P11-13, 2005

<sup>117</sup> 食品加工技術, Vol.24, No.1 (日本食品機械研究会), P6-24, 2004

## 5) その他

その他では、「血流改善」を評価するため、シリコンチップに毛細血管を模した流路を成形した計測機器 MCFAN を用いて、ヘパリン採血した全血の血液ヘモレオロジー（いわゆる血液サラサラ）測定が行われている<sup>118</sup>。生体内の血流測定にはレーザードップラー画像装置などが利用される<sup>119</sup>。

「睡眠の質改善」を評価する目的で、OSA 睡眠調査票 MA 版による睡眠内省評価、ならびにアクチグラフを用いて睡眠時の活動量を連続測定し、睡眠時間と睡眠効率から評価を行っている<sup>120</sup>。

「視野改善」には動的視野検査と静的視野検査などが利用される<sup>121</sup>。

最近の生体諸機能をモニターする測定機器の発達は目覚ましく、とりわけ画像情報の高度処理能力により、生体内の代謝変化を非侵襲的にリアルタイムで観察することが可能になりつつある<sup>122</sup> <sup>123</sup>。新規バイオマーカーとして活用されることで、食品機能研究が一層活発になることが期待される。

## 3.2 ポストゲノム技術に基づくバイオマーカー開発と課題

### 3.2.1 ポストゲノム技術に基づくバイオマーカー開発の現状

最初に、機能性食品を評価するためのポストゲノム技術に基づくバイオマーカーとして、現時点で一般的に広く通用するものは皆無であると言うことができる。その理由には、報告されるデータが、個々の食品において検討した時の変化の結果でしかないということ、また独自にバイオマーカーを開発して、それを用いた解析を行う企業はあるが、データ自体が公にならないために、多くの食品に普遍的に適応可能かどうかの証明が成されていないことなどがあげられる。しかしながら、ポストゲノム技術が無力と言うわけでは決してなく、これらの先端技術を用いることで、今までに検出することのできなかつた健康指標を確立することが、十分可能であることは言うまでもない。ただその場合、一企業や個々の大学のレベルで検討を行っても大きな成果は期待できず、ある程度以上の力を結集しなければ（国家レベルが望ましい）到底実現しないことが予想される。事実、欧米をはじめとする諸外国では、ニュートリゲノミクスを応用した機能性食品研究やバイオマーカー探索のための研究が、国家支援のもと拠点化された研究施設を中心として勢力的に行われつつある<sup>124</sup> <sup>125</sup>。最近ではこのような動きがアジア・オセアニアでも活発化しており、機能性

<sup>118</sup> ジャパンフードサイエンス 2005-1（日本食品出版），P91-92

<sup>119</sup> ジャパンフードサイエンス 2005-9（日本食品出版），P78-83

<sup>120</sup> 食品と科学 2005-12（（株）食品と科学社），P73-78

<sup>121</sup> 医療従事者のための機能性食品ガイド（講談社），P259, 2004

<sup>122</sup> 機能・代謝画像診断法と分子画像（南山堂），2003

<sup>123</sup> バイオ高性能機器・新技術利用マニュアル（共立出版），2005

<sup>124</sup> 第2回 NuGO week 要旨集および発表内容

<sup>125</sup> Opportunities and Challenges for Future Nutrition Research in Cancer Prevention: A

食品発祥の地である日本もつかうかしてられない状況である<sup>126</sup>。さらに拠点化された各国のニュートリゲノミクス研究機関は国を超えて相互に連携し、大きなコンソーシアムを形成しようとしている（図表 3-6）。

またこのような世界の動きの中で、日本が今どのような状況にあるのかを、British Journal of Nutrition, 95, (2005)に掲載された Horizons in Nutritional Science: The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health が良く表わしている<sup>127</sup>。この報告は表題のとおり、ヒトの健康のためにニュートリゲノミクスを利用して食品の機能解析を行うにあたり、国際的な協力に関する戦略構想を述べたものである。著者はこの分野で各国の研究機関を代表する研究者であり、その所属も文献中に示されている<sup>127</sup>。81名に及ぶ著者の中には、アジア・オセアニア地域で韓国4名、中国1名、シンガポール1名、ニュージーランド4名、オーストラリア1名が含まれるが、日本人の名は1名もない。また南米のブラジル、アルゼンチン、チリやイスラエルの研究者も含まれている。このように世界のなかで日本は、積極的なパートナーシップを展開しているとは言えない状況である。したがって、国内のニュートリゲノミクスによる機能性食品研究を早期に統合して、欧米やアジア、オセアニアと協力関係を築いて行く必要があり、そのための体制の整備が急務である。

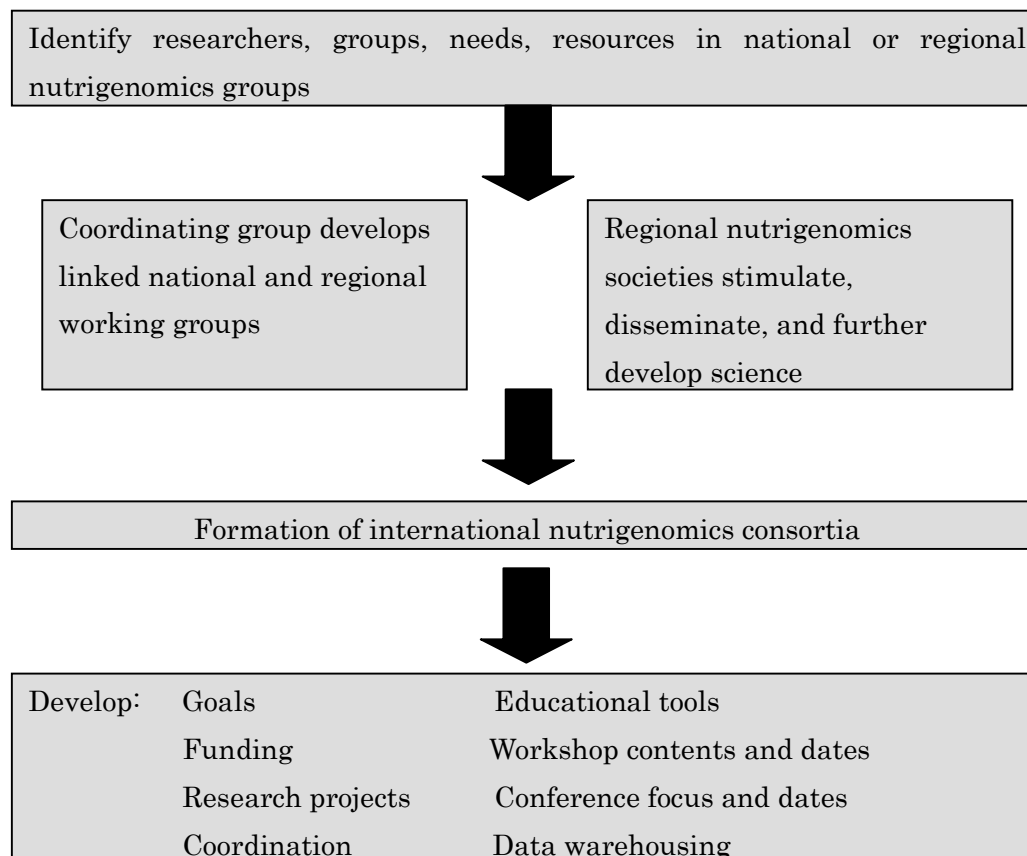
---

panel Discussion J. Nutr., 133, 2502S-2504S, 2003

<sup>126</sup> ILSI's 1st International Conference on Nutrigenomics 要旨集および発表内容

<sup>127</sup> J. Kaupt et al., British J. Nutr., 94, 623-632, 2005

図表 3-6 国際ニュートリゲノミクス・コンソーシアム ロードマップ



出典：J. Kaput et al., British Journal of Nutrition, 94, 623-632, (2005)

### 3.2.2 栄養バイオマーカーと機能性食品評価

栄養バイオマーカー（Nutritional biomarker）と機能性食品の評価は、次の観点から分類をすることができる。

#### 1) 食品の機能性の作用点や作用メカニズムを評価するためのマーカー

これには、脂質代謝関連遺伝子群の発現上昇による脂質代謝促進機能への回帰、炎症性サイトカインの減少による抗炎症効果や、抗酸化関連遺伝子やタンパク質の発現変化による各種生体への影響の推定などが当てはまる。例えばトクホを取得した花王ヘルシアでは、カテキンの投与による脂質代謝関連遺伝子である acyl-CoA oxidase や medium chain acyl-CoA dehydrogenase 遺伝子発現の上昇と肝臓の酸化活性の上昇を確認し、肥満抑制メカニズムの根拠（＝バイオマーカー）とした<sup>128</sup>。ここで問題なのが、肥満抑制を機能性

<sup>128</sup> T. Murase, et al., International journal of obesity, 26(11), 1459-1464, 2002



とする全ての機能性食品の評価に対して、同様なバイオマーカーを適用することはできない点である。例えばゴマの成分であるセサミンは同様に肝臓の脂質代謝に対して影響を及ぼすが、肝臓の遺伝子発現解析結果では、acyl-CoA oxidase 遺伝子の発現上昇は認められたが、medium chain acyl-CoA dehydrogenase 遺伝子の発現上昇は認められなかった<sup>129</sup>。このように機能性食品の機能評価を目的とした場合、限られた因子をバイオマーカーとすると、実際は持つ機能性を見落とす危険性が高くなる。それは食品が非常に多くの成分の混合物であるために、生体における作用点も複数となり複雑になるため、食品研究の難しさの所以でもある。したがって上記の場合を例にとると、機能性を検討する場合には、広く脂質代謝などにかかわる全ての遺伝子の変化を検討することが重要であり、ポストゲノム技術による網羅的解析が威力を発揮すると考えられる。それは網羅的に解析することで、ある特定の機能性をもつ遺伝子やタンパク質の変化を捉えたり、逆にある変化のパターンを特定の機能性に帰属したりすることが可能だからである。さらにそうした多変量解析によって得られる、食品摂取による変化のパターンと、実際に現れる生理的な表現形質のデータを蓄積することで、信頼性高いバイオマーカーを構築することが可能であると考えられる。

この領域のバイオマーカーを開発する上では、生理的な意味をなす因子（遺伝子、タンパク質、代謝産物など）をグループ化し、その動きを効率よく解析できるシステムの開発が重要と考えられる。例えば基本的なエネルギー代謝に関わる遺伝子をグループ化して、搭載したアレイを作製するなどである。それを用いて代謝への影響が推定される各種の食品を投与した場合の臓器を解析し、得られたデータと生理的な表現形質との比較により、普遍的な変化のパターンを抽出してバイオマーカーにするなどである。現状では各研究者が個々の食品成分に対して、全遺伝子が搭載されている網羅的アレイを用いた後に、適当な解析ソフトウェアを用いて抽出と生物学的な意味付けを行っていることが多い。そのためデータ間に互換性がなく、データベースを作ってもあまり意味がなく、解析コストも掛かる。そこで上記のような統一された規格のアレイで、生理・生化学的な機能別に絞られた遺伝子が載っており、なお且つ1枚で複数の個別サンプルを解析できるようなシステムがあれば、大規模な機能性食品のバイオマーカー探索に活用できると考えられる。またその場合には、特別なアレイ解析専用ソフトウェアの開発と統合データベースの構築も必須であろう。

上記のような考え方で開発体制は、すでにヨーロッパで始まりつつある<sup>124</sup>。The European Nutrigenomics Organisation (NuGO)では、アフィメトリクス社に依頼して、NuGO 特製の GeneChip アレイ (NuGO Affymetrix array) を作製する計画がある。生物種としてはヒトとマウスを対象としており、1枚のアレイに約 24,000 個の遺伝子を搭載する予定である。価格は必要な試薬込みで 338 ユーロ/アレイ (日本円でおおよそ 47,000 円) とかなり使いやすい価格になっている。このアレイの販売にともない標準化プロトコルが

<sup>129</sup> N. Tsuruoka, et al., Biosci. Biotechnol. Biochem., 69(1), 179-188, 2005

作成され、さらに得られた結果は統一されたシステムにより解析することで研究者間のデータの互換性が高められており、データベース化も検討されている（NUTRI-LIMS：これに関しては別のワーキンググループが動いている）。したがって得られたデータを NuGO 内でシェアすることで、他人のデータを利用することが可能になるだけでなく、大規模なコホート研究を共同で行うことや、メタアナリシスも可能となる。NUTRI-LIMS の本格的稼働は 2006 年になると思われ、システム使用料は 5,000 ユーロ（およそ 700,000 円）均一で公平に使用する計画である。また遺伝子に限らずタンパク質、代謝産物についても解析システムの統一が進行していると考えられる。日本国内ではこのような組織的な連携は現状できていないため、今後 NuGO が順調に稼働した場合には非常な脅威となる可能性が考えられる。

## 2) 疾病関連マーカーとその抑制

現在最も精力的に開発が進んでいるのはこの領域である。米では NCI を中心として、がんに対する食品の発症抑制効果の検証と、それを評価するためのバイオマーカーの探索が同時に行われている<sup>130 131</sup>。またヨーロッパでも、疾患に関するバイオマーカーとその正常化による機能性食品の評価研究が大半を占める<sup>124 125</sup>。理由としては、食品に先行して医薬分野でファーマコゲノミクスを応用してバイオマーカー開発が進んでいたこと、そのため開発投資額が食品と比べて桁違いに多いこと、バイオマーカーの定義や探索が比較的し易いこと、企業、大学研究者や国家レベルでの関心が高いことなどがあげられる。日本でもこの領域に関しては、産・官・学共同でバイオマーカーサイエンス社が立ち上がるなどの成果が出ている。

しかしながら、ファーマコゲノミクスで得られたバイオマーカーが、食品の機能性評価の全てに有効であるかと言えば、必ずしもそうではない。医薬分野では既に疾病を発症した人の診断、治療と予後の判定を行うためのマーカーであることが多い。これに対して機能性食品に求められる効果は、疾病になる前の段階を改善して健常な状態に戻す、あるいは健常な状態を維持して疾病を発症させないことである。よってそのバイオマーカーは、健常状態を判定するためのマーカーであり、疾病予防マーカーでもある。

健常範囲内と発病の中間状態を判定するための疾病予防マーカーを判定する方法は、検出すべき変化の絶対量が従来の疾病の診断に比べて小さいので、いままでよりも格段に高い技術レベルを要求されることが予想される。京都府立医科大学教授であり、バイオマーカーサイエンス社の創業者の一人でもある吉川氏は、疾病予防マーカーの同定戦略を図表 3-7 のように述べている<sup>132</sup>。

まず特定の動物疾病モデル系を用いて、機能性食品が疾患の発症リスクを抑制すること

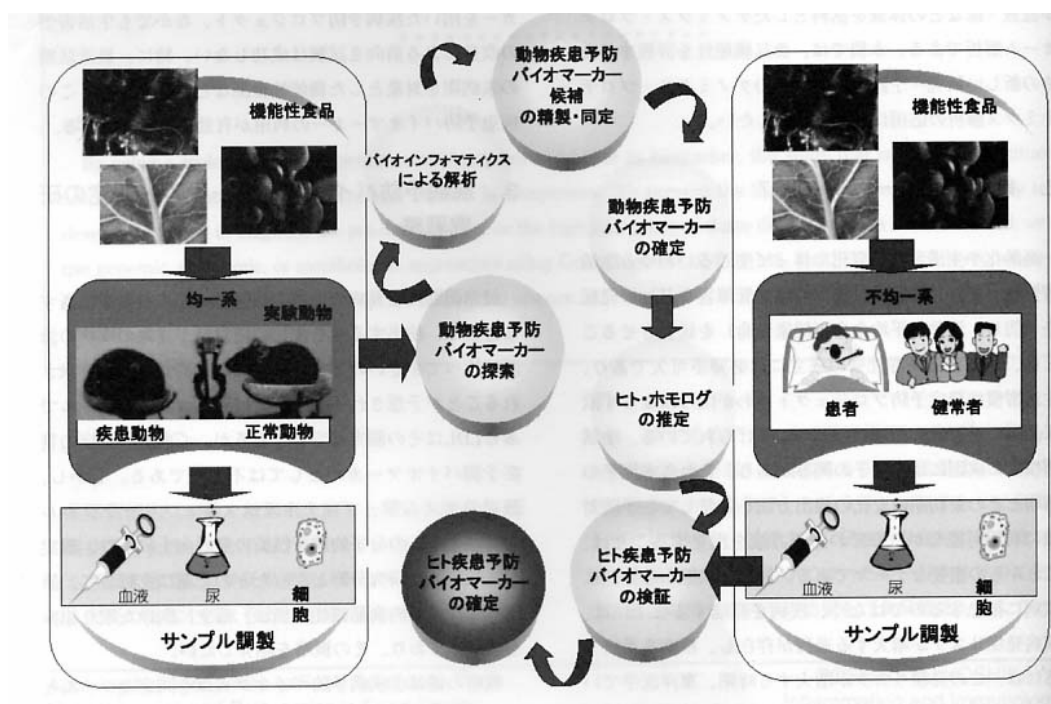
<sup>130</sup> J. A. Milner et al., J. Nutr., 133, 3820S-3826S, 2003

<sup>131</sup> V. L. W. Go et al., J. Nutr., 133, 3830S-3836S, 2003

<sup>132</sup> 吉川敏一, イルシー ILSI Japan, No.80, (日本国際生命科学協会), 14-19, 2004

を立証する。同時並行して、モデル動物の遺伝子・タンパク質・ペプチドや代謝物の中で、疾病発症リスクの増大とともに変動し、さらに機能性食品摂取により、その変動が抑制されるものを、ポストゲノム技術により抽出する(図表 3-8)。それらを同定して動物の疾病予防マーカーとし、ヒトにおける同様の疾病予防マーカーの候補とする。最終的に健常人や未病気のボランティアを対象にして、ヒト疾病予防マーカー候補の検証および確定をする。

図表 3-7 疾病予防マーカー同定戦略



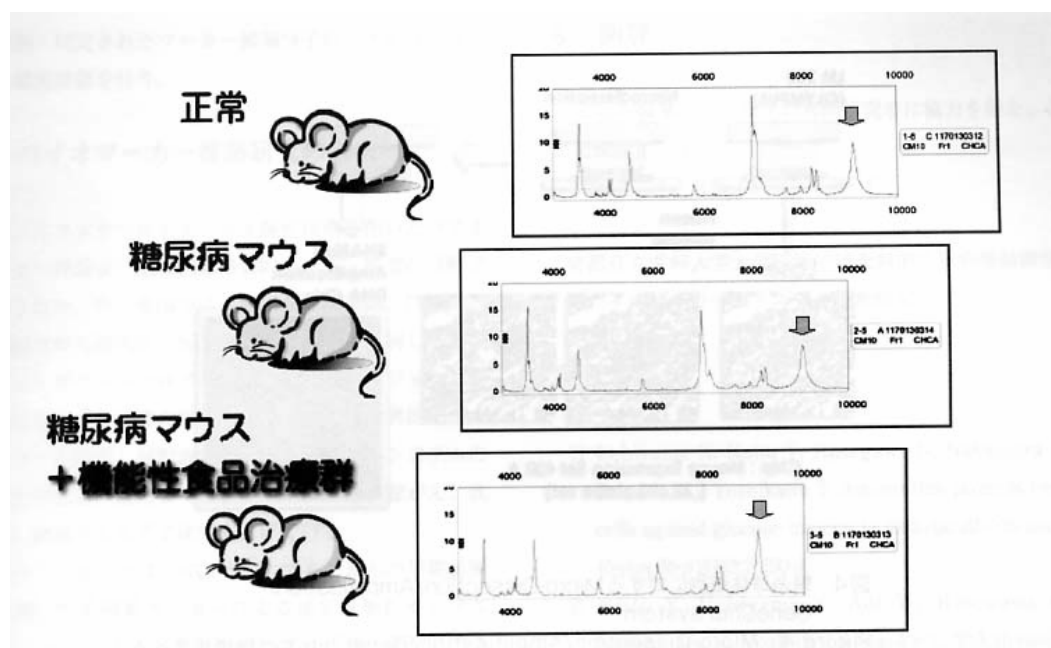
出典：吉川敏一，イルシー ILSI Japan, No.80, (日本国際生命科学協会), 14-19, 2004

ここで直接ヒト疾病マーカーを探索あるいは確定のための研究を行わないのは、動物疾病モデルは比較的短時間で正常状態から疾病の発症までを追跡できること、ヒトの遺伝的背景は不均一であり、また生活習慣を統一することも非常に困難であるため、統計学的に有意な実験結果を得るためには大規模な例数を確保しなければならないこと、機能性食品の候補の効果を確認するための試験が、ヒトに比べて実行が容易であることなどの理由があげられる。またこれ以外にも、動物は臓器などの解析も可能であるなどの理由もあるであろう。

現時点多くの研究者は、皆同様な戦略でバイオマーカーの探索を行っている。しかしながら、変動する因子の数が多いために解析に時間が掛かることや、折角得られた結果が原因なのか結果なのか明確にならないなどの問題が常に付きまとう。また各研究者のレベル

では、いくつかの興味がある食品かその成分を解析するので精一杯で、多くの食品に応用が可能かどうかを証明することは労力やコストの点で不可能である。したがって、直接疾病の発症やその抑制に関わっているバイオマーカーを同定し、それを食品の機能性評価に応用するのは非常に難しい。この意味でも国内の複数の研究機関の結束が必要であろう。

図表 3-8 異なる群間でのプロテイン・プロファイルの比較



出典：吉川敏一，イルシー ILSI Japan, No.80, (日本国際生命科学協会), 14-19, 2004

### 3) 老化、運動やストレスなどの生理的現象による変化とその調節

探索方法や解析方法については、疾病予防マーカーと基本的に同じであるが、解析の対象が老化やストレスなど、疾患という枠組みに入りきらない点が異なる。1つの例として、老化に関しては、老齢動物と若齢動物の組織をトランスクリプトーム解析して、どのような変化をしたかを拾い出しすることが行われている。さらに寿命を延長する唯一科学的に認められる方法である、カロリー制限での変化の解析データをそこに加え、何処が若齢動物に近くなるのかを検討することで、寿命延長のためのバイオマーカーが推定された<sup>133</sup>。ここでさらに、推定したバイオマーカーを指標として、擬似的なカロリー制限シグナルを生体に与えるような機能性食品の評価を行う<sup>134 135</sup>。上記方法を取り入れて機能性評価を行うベンチャー企業として、LifeGen Technology(米)などがすでに立ち上がっている。しかし

<sup>133</sup> 嘉陽 毅, 樋上賀一, Richard Weindruch, 実験医学, Vol.22, No.6, (羊土社), 837-841, 2004

<sup>134</sup> D. W. Lamming and D. A. Sinclair, 実験医学, Vol. 22, No.6, (羊土社), 806-815, 2004

<sup>135</sup> LifuGen Technologies, <http://www.lifegentech.com/index.html>

ながら、彼等自体まだ比較解析の段階で、確固としたバイオマーカーが確立しているわけではないと思われる<sup>135</sup>。

今まで述べてきた何れの領域のバイオマーカーでもヒトに適応する場合には、健康とはどのような状態であり、健康状態のスタンダードとは何なのかを明確にする必要がある。ヒトはヘテロな集団であるので個々人の健康状態は千差万別である。したがってヒトに適応可能なバイオマーカーを見出すためには、実験動物のデータを何処まで外挿できるかを明確にすることや大規模な疫学調査データの解析、さらにそれらを可能とするハイスループットな解析機器が必要である。

また一方でポストゲノム技術の発達でより精緻な解析は可能となったが、それ故に、今までは問題とならなかったレベルの動きが感知できるために生じるノイズの問題も浮上してきている。食品による生体の変化は、非常に小さな幅で起きることが予想され、しかも低発現量の因子の、それこそ2倍前後の動きが重要な場合が多い。現状の解析法や機器では、この領域は検出限界付近であるためにノイズが混じることが非常に多く、今後有効なバイオマーカーを探索し、これを確立するためには、重要なシグナルとノイズとの区別ができることが非常に重要な課題と考えられる。現状での回避策は、サンプル数を増やすか同様な実験を複数回行うかして、統計処理により有意差を検定するしかないが、解析するための費用がかかるために、解析現場ではS/N比の高い解析法の開発が切に望まれている。

### 3.2.3 海外におけるバイオマーカー探索の現状

#### (1) 概要

Nutrigenomics 国際会議が ILSI SEA 主催で 2005 年 12 月 9 日（水）～ 11 日（金）にシンガポールで開催された。アジアで最初の Nutrigenomics 国際会議であり、欧米各国の参加も多く、主催者発表では約 400 名の参加があった。本項は上記国際会議における発表の内容を、ILSI ジャパンのツアーに参加したメンバーがまとめた報告書をもとに作成した。また、システム・バイオロジーとアジアの研究開発に関しては、4.4 に記述する。

海外におけるバイオマーカーの探索は、疾病のリスク低減と個人の資質に合った栄養をデザインするためのマーカー（SNPs が中心）の探索に重点が置かれている。さらにそれらを解析するために、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの技術を積極的に活用している。最近では上記の3つの技術に加えて、ゲノム DNA とヒストンのメチル化やアセチル化を対象とする、エピジェネティクスによる機能性の評価が注目されている。若干 SNPs がバイオマーカーと思われるような帰来もあるが、SNPs は疾病のリスクなど個人の資質に関係するマーカーであって、状況により変化するバイオマーカーとは異なる。したがって、機能性食品の評価のためのバイオマーカーではない。以下に研究の概要を記載する。

ア) SNPs など個人の資質と疾病リスクおよび栄養

i. 肥満の遺伝学 ( Genetic Influence on Obesity, Jong Ho Lee, Yonsei University, South Korea )

肥満と相関する遺伝子多型の最近の研究により、SNP 解析によってアデポネクチンやペリリピン等、肥満と相関を示す遺伝子多型が見つかった。

ii. リポ蛋白質代謝と心臓病の遺伝学( Genetics of Lipoprotein Metabolism and Heart Disease, E Shyyong Tai, Singapore General Hospital )

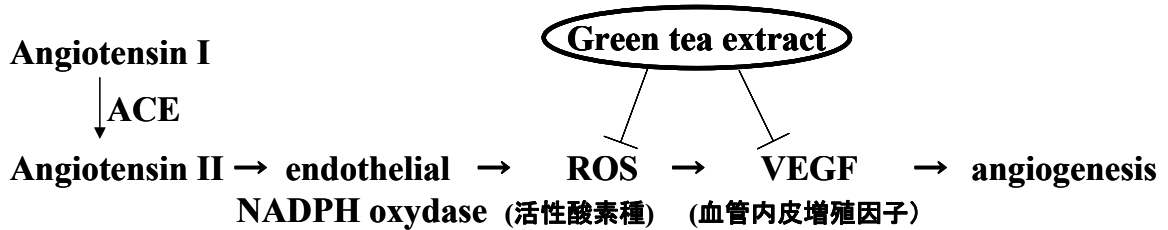
シンガポールの中国、マレー、インド系の住民の心臓病の発症率の疫学的な違いと遺伝子多型の関係について検討し、3人種間の脂肪代謝に関係する人種別遺伝子多型は見つかっているが、食事等の文化的要因の影響が大きいことが明らかになった。また、遺伝子多型情報は診断ツールとしては現時点ではあまり有用ではなく、今後、その他のマーカーとの組み合わせの研究が必要であると結論づけられている。

iii. お茶の摂取と乳がん ( Does tea intake protect against breast cancer ?, Mimi Yu, University of Minnesota Minneapolis, USA )

お茶には収穫後すぐに高温処理してカテキンの酸化を最小限にしている Green tea(緑茶)と収穫後に葉をかき混ぜたりしてカテキンを重合させている Black tea(紅茶)がある。Catechol-O-methyltransferase(COMT)という酵素はカテキン排出に重要な役割をする。疫学調査と遺伝子配列結果より COMT 活性の強い型(GG 型)を持つ人には緑茶摂取による乳がん抑制効果は少なかったが、COMT 活性の弱い型 ( GA/AA ) を持つ人には緑茶摂取によって高い乳がん抑制効果が認められた。

angiotensin-converting-enzyme(ACE)の活性が高い人ほど乳がんリスクが高いことが知られている。ACE 遺伝子の 240 番目の塩基が A であるか T であるかで活性に違いがあり、TT 型の活性が高く乳がんリスクも高い。緑茶成分 ( カテキン ) の発がん抑制のメカニズムは、Angiotensin II が発現してから angiogenesis ( 腫瘍起因性血管形成 ) が誘導されるまでの経路を阻害することによると推定される ( 図表 3-9 )。Green tea 摂取群と非摂取群について ACE の活性 ( 240 の A-T 配列 ) を見たところ、Green tea 摂取による発がんリスク低減は活性の高い ACE を持つ人でより顕著に見られることがわかった。ACE 活性が低い人は元々発がんリスクが低く、緑茶摂取しても顕著なリスク低減はみられなかった。

図表 3-9 green tea 摂取による乳がん発症リスク低減メカニズム



- iv. 葉酸代謝酵素と食道がんのリスク ( Folate metabolizing enzyme and risk of gastro esophageal cancers, Dongxin Lin. Department of etiology and carcinogenesis cancer institute and hospital Chinese academy of medical sciences and peking Union medical college, China )

野菜や果物の摂取不足が原因の葉酸摂取不足は胃、脾臓などの発がんリスクを増大させる。葉酸はメチル化反応時のメチル基供与と核酸合成に必須である。発がんリスクの増大の原因は葉酸不足のみでなく葉酸代謝酵素遺伝子の多型も考えられる。そこで葉酸とメチル化に影響を及ぼす Methylentetrahydrofolate reductase(MTHFR)と thymidylate synthase(TS)に着目し、これら遺伝子の多様化と発がん感受性との関連を見た結果、以下のような事実が観察されている。

#### MTHFR

677 塩基目の C>T・・・TT 型 (ホモ) は CC 型より食道がんと胃がんのリスクが大きい。また CC 型、CT 型 (ヘテロ) は TT 型よりも脾臓がんのリスクが大きくなる。さらにこの多型に関与するがんリスクは、喫煙や飲酒によって相乗的に大きくなる。

#### TS

5'UTR に挿入があると TS の発現量が減少し、食道がんリスク、胃がんリスク及び脾臓がんリスクが大きくなる。MTHFR や TS の上記多型を保持しており、葉酸摂取量が少ないか酒・タバコを摂取している人は、適切に処置 (葉酸摂取量の増大や酒・タバコの禁止) をすることによって食道や胃のがんリスクを低減させることが可能になると考えられる。

- v. ニュートリゲノミクスと慢性炎症 ( Nutrigenomics and Chronic Inflammation, Lynnette Ferguson )

慢性炎症はぜんそく、アルツハイマー病、循環器疾患、がん、糖尿病など多くの疾病に関連している。炎症反応で放出される炎症性サイトカインにより、活性酸素や窒素酸化物 (NOx) が作り出され、DNA の損傷、細胞の増殖やアポトーシスを引き起こすなど、生体

に様々な影響を及ぼす。ビタミンやミネラル、アミノ酸などは免疫反応に重要な役割を果たしている。

セレンも重要な微量栄養成分で、ニュージーランドの土壌や典型的な食品には不足している成分の1つである。セレン不足は酸化ストレスの増加、DNAの不安定化などを引き起こし、また炎症反応を促進することにもなり、これはすべての要因はがんのリスクを高くすることにつながる。セレンタンパク質にはグルタチオンパーオキシダーゼ (GPXs) やチオレドキシシン還元酵素 (TRs) などの抗酸化酵素などがあり、これらセレンタンパク質の活性はセレン不足により低下すると言われている。GPXにはSNPsがあり、このような遺伝子多型によって、摂取したセレンの利用のされ方に違いがあるのか、また、がんに対する感受性の違いはあるのかが検討された。

オークランド (ニュージーランド) の 50-70 歳、PSA (前立腺特異抗原) > 4 の 43 人をプラセボ群、セレン 200  $\mu$ g/day 摂取群、400  $\mu$ g/day 摂取群に分けて、試験開始前、6ヵ月後の血液サンプルより GPX1 と GPX4 の遺伝子型の確認、GPX 活性と TR 活性の測定、さらにコメットアッセイによる細胞のアポトーシスを測定した。また、前立腺がんについても追跡調査が行われた。

GPX1 のコドン 593 が C から T に変化した SNPs があり、GPX4 のコドン 718 が T から C に変化している SNPs がある。GPX 活性は GPX の C/C の方が C/T より高く、セレンの摂取に影響されなかった。GPX4 の遺伝子多型間では GPX 活性の違いはほとんど見られず、セレンの摂取でも T/T アレルのみで若干上昇が見られたが他のグループでは変化がなかった。一方、TR は血清セレン濃度と正の相関があり、セレン摂取により GPX の多型に関わらず上昇した。アポトーシス解析の結果は、血清セレン濃度が高いグループ (100ng/ml 以上) では相関がなかったが、低いグループ (100ng/ml 以下) では負の相関が見られた。遺伝子多型の観点で見ると、GPX1 では T/T アレルのグループが DNA ダメージを受けやすく、C/C アレルのグループが受け難かった。GPX4 では逆に C/C アレルのグループが DNA ダメージを受けやすく、T/T アレルグループが受け難かった。セレン摂取による効果は GPX1 では T/T アレルのグループのみ DNA ダメージを受け難くなった。

- vi. ニュートリゲノミクスとメンタルヘルス (Lin He, Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes of Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences; and Bio-X Centre, China)

### **ヨウ素欠乏と精神発達遅滞**

ヨウ素欠乏 (IDD) は現在でも地域によって精神発達遅滞の主要因であり、大きな問題である。このような地域での遺伝子多型と IDD との関係解析し報告している。ヨウ素は甲状腺ホルモン合成に必須であるため、甲状腺ホルモン T4 により発現調節を受ける apoE 遺伝子の多型に注目した。apoE のプロモーター領域の遺伝子多型によって、apoE の発現量



が異なることが既に知られていたため、apoE 遺伝子多型と精神発達遅滞の相関関係、遺伝子多型と血中甲状腺ホルモン量の相関関係の解析を行った。統計解析の結果、apoE の ACG2 ハプロタイプと精神発達遅滞レベルが境界域である BR (borderline retardation) 者とに有意な相関が得られた。また、同じハプロタイプが甲状腺ホルモン T3、T4 及び甲状腺刺激ホルモンの血中濃度の総計の低下と有意な相関があることが示された。ただし、残念ながら精神発達遅滞レベルが進んだ (mental retardation) との相関や、単一の甲状腺ホルモンまたは甲状腺刺激ホルモンの血中濃度との有意な関係性は見出されていない。

### **飢饉と統合失調症**

1959～1961 年の 3 年間の中国における大規模な飢饉と統合失調症との関連性に関する研究の結果、この 3 年間は出生率が大きく減少しているが、統合失調症を発症するリスクが高いという結果を得ている。現在は胎児期の栄養欠乏による統合失調症発症リスクと関連のある遺伝子多型の同定を行っている。

#### **イ) 栄養によるゲノムへの影響：栄養エピジェネティクス**

- i. ミネラル摂取量が遺伝子発現に与える影響 (Dietary Influences on Gene Expression, Carl Keen, Department of Nutrition, University of California, USA)

妊娠期の母体のミネラル摂取量は、発生段階の胎児に影響を与える。例えば、妊娠 pallid マウスは、通常レベルの Mn 摂取では、その子供に重篤な運動失調が発現するが、これは Mn 摂取量を上げることで回避できる。この他、妊娠期の Cu、Fe 等のミネラル不良においても、胎児に何らかの影響が認められる。またビタミン等の必須栄養素の欠乏や過剰摂取が、出産前後期の胎児発達に対して様々な影響を与えること、その 1 つとして DNA メチル化パターンの変化が予想されること、さらにこれに伴い、成人後の糖尿病、高血圧や心疾患等の様々な疾患リスクに対しても大きな影響を与える可能性も指摘されている。これまでは、栄養欠乏等による負の相互作用に関する研究が主流であったが、発達初期の栄養状態の改善により、逆に、将来のこれら疾患リスクを低減できる可能性もあり、今後は、こうした視点でニュートリゲノミクス研究が展開されることになると考えられる。

- ii. 出生時栄養：エピジェネティクス (Early Nutrition - Impact on Epigenetics, John Mathers, Human Nutrition Research Centre, School of Clinical Medical Sciences, University of Newcastle, UK)

英国、スウェーデン等で行われた疫学研究で、出生時の低体重は、将来の心疾患、肥満、糖尿病、骨粗鬆症等の疾患リスクを高めることが示されている。出生時は低体重で、その後の体重増加が著しい幼児は、さらにリスクが高まる。ここには、妊娠期の母体栄養の胎児期への関与と出生後の栄養の影響が示唆されるが、今までの疫学研究の多くは、レトロスペクティブなものが大半であり、必ずしも検証はできていない。しかしながら、げっ歯

類等の動物モデルにおいても、低タンパク食や、低微量栄養食を妊娠期に摂取させた場合、ヒトで観察されている出生児の高血圧、インスリン抵抗性及び腎症等の症状を再現できることが示され、近年、盛んに研究されている。

ここで、いつ、どのようなメカニズムで、発生初期の栄養条件が、このような胎児発達だけでなく、成人後の形質まで決定するのかが疑問となる。その候補として、この時期のエピジェネティックなイベントが、両者を繋ぐ要素として近年、研究されている。これらは、ヒストンの修飾や DNA のメチル化等やヌクレオソームやクロマチンといった DNA の高次構造の変化のことであり、これらの変化は、細胞分裂で継承されるが、DNA 配列自体に変化を及ぼすことはない。

1 つの例として、低タンパク質を摂取した妊娠ラットから生まれたマウス肝臓のグルココルチコイド受容体 (GR) と、peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) 遺伝子群のメチル化パターンを調べた結果、出生前の栄養状態が誘導するエピジェネティックな変化が、これらの遺伝子群の発現に影響を与えることが示されている。ヒトの例では、一卵性双生児は同じ DNA を持っているが、外見や疾患に対する応答性や感受性に、それぞれ異なる特徴があることが知られており、このような相違性も、DNA のメチル化パターン等のエピジェネティックな変化で説明できると考えられる。

### iii. 食事と遺伝子の安定性 (Dietary Factors and Genomic Stability – The Link, Graeme Young, Flinders University, Australia)

がんはゲノムが損傷をうけて変異細胞が生じて増殖した結果生じる。食品素材が発がん抑制効果を発揮する機構は大きく分けて 2 つある。発がん物質と食品素材が相互作用してゲノムの損傷を事前に防ぐ方法と、損傷が生じたゲノムに対して修復作用を促進するかアポトーシスを誘導する方法である。

食物繊維 (Hi-maize) を 20–30% 添加した餌を食べた動物は、大腸内のアポトーシスが誘導されることが示された。推定されるメカニズムは、食物繊維が大腸で発酵されて酪酸を産生し、その酪酸によりヒストンのアセチル化が誘導された結果、遺伝子発現促進が起こり、caspase-3 を活性化してアポトーシスを誘導するというものである。

## ウ) 生理状態と健康のニュートリゲノミクス

### i. 眼の健康へのニュートリゲノミクスの応用 (Application of Nutrigenomics in Eye Health, Cecile Delcourt, Univerisite Victor Segalen Bordeaux 2, France)

目は酸化ストレスに強くさらされる器官である。光が活性酸素を発生する刺激となることや、容易に過酸化物質となる多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が大量に存在していることが、その主な理由である。白内障は、レンズタンパク質が紫外線や活性酸素によって変性することでレンズが不透明化する疾患であり、現在失明の原因の 50% を占めている。また、網膜

は代謝活性が高く、高濃度の PUFA が酸化される過程で過酸化物を発生する。このような理由から、目に対する抗酸化物質の効果がよく調べられている。抗酸化物質である Vitamin E の血中濃度が高い人は、加齢性黄斑変性症（AMD）のリスクが 2 割まで減少するという報告があり、血中の Vitamin E 濃度は AMD リスクに対するバイオマーカーと考えることが可能である。初期 AMD 患者 5000 人を対象に 6 年間のサプリメントテストを行った結果では、抗酸化物質を摂取した群、亜鉛摂取群、抗酸化物質 + 亜鉛摂取群の順に AMD 進行抑制効果が高まり、抗酸化物質 + 亜鉛摂取群ではプラセボに対して有意な低下が認められた。

網膜色素を構成する 2 種類のカロチノイドである、ルテインとゼアキサンチンは、強いエネルギーを持つ青色光を吸収することにより酸化ストレスから網膜組織を保護している。これらの色素は、AMD 患者で低下している。これまでの研究で、この 2 種類のカロチノイドの摂取が AMD のリスクを低下させることが示され、血中の濃度と AMD のリスクも負の相関があることが明らかになっている。さらに、AMD の患者を対象にルテインまたはゼアキサンチンと抗酸化物質を組み合わせて摂取させると、白内障のリスクが低下するという結果も示されている。

魚を摂取する頻度の高い人は低い人に比べて AMD の発症率が低いことから、PUFA の AMD 予防効果についての研究が行われ、 $\omega$ -3PUFA である DHA は AMD のリスクを低下させるという結果が得られている。逆にリノール酸を多く含む植物油を多く摂取する人は AMD のリスクが増加した。

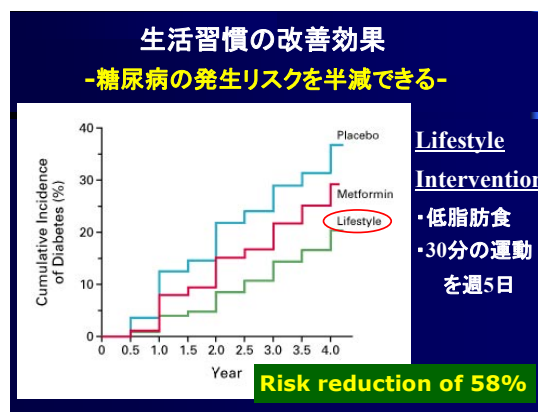
遺伝学的な解析はまだあまり行われていないが、apoE の多型である apoE 4 は AMD 発症リスクが低いというデータが 2005 年 Science に報告されている。他に Complement Factor H や GSTP1(glutathione S-transferase)の関与について現在研究が進められている。

## エ) 食品生産におけるゲノミクス

### i. 食品科学・技術とニュートリゲノミクス (Nutrigenomics in Food Science and Technology, Peter Weber (Human Nutrition & Health DSM Nutritional Products))

先進国において、高血圧、高脂血症、糖尿病や骨粗鬆症などのいわゆる生活習慣病の増大が懸念されている。現在その対応策として、発症後の治療より、早い段階でその発症リスクを低減する対応が重要視されている。栄養管理と機能性食品は、その発症リスクを低減させるためには、非常に重要な要素である (図表 3-10)。

図表 3-10 糖尿病発症リスク - 食生活・運動での改善効果



出典：ILSI's 1<sup>st</sup> International Conference on Nutrigenomics 発表

DSM 社ではニュートリゲノミクスを積極的に取り入れて、食品やダイエタリーサプリメント素材の開発を行っている。以下にその取り組みを記載する。

#### 新しいバイオアクティブ食品素材の探索・スクリーニング

DSM 社は膨大な食品素材（植物化学物質で 2,500、植物抽出物で 10,000 以上）のライブラリーを保有する。ニュートリゲノミクスを使って、これらの中から用途に応じた素材のスクリーニングを行っている。

#### 食品素材の生理効果とメカニズム解明

ビタミン E に関してマイクロアレイを用いて効果に関する検証を行ったところ、抗酸化作用以外にもアルツハイマー予防や体の解毒作用があることが確認された。

#### バイオマーカーの確立

#### 食品の安全性確認

今後は“Personalized Nutrition”の考え方が浸透し、SNP の解明などが進むと予想している。またニュートリゲノミクスはあくまで補完的に用いるべきであって、従来の研究手法にとって変わるべきではないとも考えている。

### オ) ニュートリゲノミクスと機能性食品科学

#### i. 分子マーカーと機能性の実証 (Molecular Biomarkers and Functionality)

Substantiation-A Case Example of Tea, Junshi Chen ILSI Focal Point in China)

ハムスターに 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) を塗布して誘発した口腔がんモデルに対して、1.5%の緑茶抽出物(GTE)、0.1%の茶色素あるいは GTE: 茶ポリフェノール: 茶色素の 4 : 1 : 1 混合物を 15 週間投与し、数種の細胞分化に関するマーカーを指標に効

果を判定した。その結果、緑茶混合物が有意に口腔がん発症率を低下させると推定された<sup>136</sup>。

次に、ヒト口腔白板症患者（口腔粘膜に肥厚性の白斑が生じ、悪性腫瘍に変化することがある疾患）59名のうち、29名に6ヶ月間 GTE：茶ポリフェノール：茶色素の4：1：1混合茶カプセルを、30名にプラセボカプセルを投与した。同様な細胞分化に関するマーカーを指標に検討した場合に、プラセボカプセル投与群での改善率が10%であったのに対して、茶カプセル投与群は37.9%が改善効果を示した<sup>137</sup>。

ii. バイオマーカーと栄養疫学 (Biomarkers and Nutritional Epidemiology: Cruciferous Vegetables as an Example, Adeline Seow (National University of Singapore))

アブラナ科の野菜を例に挙げ、バイオマーカーとしてのイソチオシアネートと発がんリスクとの関係について検討している<sup>138 139</sup>。

アブラナ科の野菜に含まれるグルコシノレートは、Mycosinaseによりイソチオシアネート(ITC, R-N=C=S)に分解される。さらに ITC は、グルタチオン S 転移酵素(GST)などのフェーズ II 代謝酵素を誘導し、自身も GST により抱合化されて体外に排出される。GST 遺伝子には SNPs があり、酵素活性を持たない null-genotype のヒトでは、組織中や尿中の ITC 濃度が高くなっている。そこで、尿中の ITC 濃度と乳がんとの関係を栄養疫学的に検討したところ、尿中 ITC 濃度が高いほど乳がん発症リスクが低下することが示された。

iii. 細胞プロテオミクス (Cellular Proteomics: Any Roles in Nutrition Research? Choon Nam Ong (National University of Singapore))

クレソン(watercress)は、グルコシノレートの前駆物質であるフェニルエチルイソチオシアネート(PEITC)を多く含む。PEITC は発がんを予防する成分であることが知られている。発がん予防のメカニズムを検討する過程で、ヒト肝細胞株である HepG2 細胞にアポトーシスを誘導し、その IC<sub>50</sub> が 20 μM であることがわかった<sup>140</sup>。さらに、PEITC 処理した HepG2 細胞をプロテオミクス解析した結果、Heat shock protein27(HSP27)、Macrophage migration inhibition factor、Heterogenous nuclear ribonuclease K などの発現が増強していることが判明した。さらにこれらのタンパク質は、いずれもリン酸化を受けているもの

<sup>136</sup> N. Li, et al., Inhibition of 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced oral carcinogenesis in hamsters by tea and curcumin. *Carcinogenesis*, 23(8), 1307-13, 2002

<sup>137</sup> N. Li, et al., The chemopreventive effects of tea on human oral precancerous mucosa lesions. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 220(4), 218-24, 1999

<sup>138</sup> H. Steinkellner, et al., Effects of cruciferous vegetables and their constituents on drug metabolizing enzymes involved in the bioactivation of DNA-reactive dietary carcinogens. *Mutat Res.*, 480-481:285-97, 2001

<sup>139</sup> G. D. Smith and S. Ebrahim, 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol.*, 32(1), 1-22, 2003

<sup>140</sup> J. C. Neo, et al., beta-Phenylethyl isothiocyanate mediated apoptosis: a proteomic investigation of early apoptotic protein changes. *Proteomics*, 5(4), 1075-82, 2005

と推定された。

## 4 ニュートリゲノミクスの研究動向

我が国は機能性食品発祥の国であり、豊富な食材を背景に食品に関する研究は盛んである。研究分野としては農学系を中心としているが、分子生物学の知見を取り入れること、あるいは栄養学という観点から食品の機能を健康管理に応用することなどから、理学系基礎研究部門、あるいは医学系における研究が盛んになりつつある。また、文部科学省による21世紀COEプログラムにおいて当該分野に関連する拠点が4拠点存在する。

海外の研究動向に関しては主としてヨーロッパと米国の動きに関する調査を実施した。両地域ともにニュートリゲノミクスに関する動きは活発化しており、特にヨーロッパにおけるEU諸国の連携は注目、かつ注意すべき動きであることが明らかとなった。一方、米国ではNIHのファンドによりUC Davisにニュートリゲノミクス研究センターが設立された。UC Davisでは医学、分子生物学、バイオインフォマティクスなどのチームが編成されており、強力な研究体制が構築されていることが明らかとなった。

今回の調査ではニュートリゲノミクス研究のすべてを網羅できたわけではないが、以下の調査対象から、国内外におけるニュートリゲノミクス研究の流れが理解できると思慮する。

### 4.1 日本

#### 4.1.1 東京大学大学院

東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用化学専攻 生物機能開発化学研究室  
阿部 啓子 教授

阿部啓子教授は、ニュートリゲノミクスが「機能性食品の新しい評価法」であることをいち早く提唱し、我が国におけるニュートリゲノミクス研究を先導している一人である。また、後述する日本国際生命科学協会（ILSI Japan）寄付講座「機能性食品ゲノミクス」が東京大学大学院農学生命科学研究科に設置され、阿部教授は、我が国におけるニュートリゲノミクス研究のさきがけとして、産学連携を強力に推進している。

#### 1) 研究内容

阿部教授の研究室では、「味覚のシグナル伝達に関する分子生物学的・神経生理学的研究」「生体タンパク質のカATABOLISMに関する分子生物学的・病理学的研究」を研究室のテーマに掲げている。味覚のシグナル伝達研究に関しては、世界に先駆けて遺伝子解析技術を使った味覚の研究を開始し、味覚に関係する情報伝達を分子・細胞生物学的及びゲノム情

報科学的に解析した。すなわち、ラット舌上皮味蕾領域に GTP 結合タンパク質（Gタンパク質）と共役する 7 回膜貫通構造のレセプターが 60 種類以上も発現していることを分子クローニングによって解明し、味覚レセプターを実物として示した。これらの成果を踏まえ、味覚レセプター機構の解析および味細胞・味神経における情報伝達機構の解析を行い、味覚シグナリングの全体像を明らかにするとともに、これらの成果を“味覚工学”の展開へと結びつけることを目指している<sup>141</sup>。

また、ニュートリゲノミクスの研究領域においては、口腔に投与されたカプサイシンが、味覚応答以外の何らかの生理反応を誘導する可能性を考え、DNA マイクロアレイ技術を用いた鍵遺伝子の分別スクリーニングを行い、カプサイシンが末梢神経に及ぼす効果の全体像の把握を試みた。その結果、対照群と比べてカプサイシン群では、自己防衛に関与する主要組織適合抗原クラス および殺菌活性タンパク質ディフェンシンの遺伝子を含む数十種類の遺伝子が、2 倍以上の強度で有意に発現していることを明らかにした<sup>142</sup>。

以上の結果は、わずか 4 時間という短期間で味物質が通常の味覚作用のみならず、生体防御機能を発揮し得ること、さらに、香辛料が長期にわたって口腔を刺激した場合、肥満抑制に関わる糖・脂質代謝の調節に寄与する遺伝子の発現をも誘導すると予測している。

## 2) 日本国際生命科学協会 (ILSI Japan) 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」

東京大学大学院農学生命科学研究科に、特定非営利活動法人 日本国際生命科学協会 (ILSI Japan) の寄付講座「機能性食品ゲノミクス」が 2003 年 12 月 1 日に設置され、ILSI Japan に所属する我が国の有力食品企業 32 社が結集した。

設置は、2008 年 11 月 31 日までの 5 年間で、阿部教授の研究室から松本一朗氏が助教授に就任した。本寄付講座では、食品が生体に対して示す諸々の働き（機能）を遺伝子レベルで網羅的に解析・評価しつつ栄養面、嗜好面、そして病気予防面に優れた安全な機能性食品の設計・開発の主要基盤を提示し、学術の研究・教育および産業の創出・育成の両面で国際社会に新たな貢献を果たすことを目的としている。

阿部教授、松本助教授の指導のもと、参画する企業は、それぞれ自社の研究の一環で自由に寄付講座の解析機器を利用でき、研究成果は自社独自のものとして公表することができる運営を行っており、成果も論文として発表されつつある。

---

<sup>141</sup> <http://brain.naro.affrc.go.jp/tokyo/marumoto/up/h8seika/19abe.html> 特定産業技術研究機構 平成 8 年～12 年研究課題

<sup>142</sup> <http://www.danone-institute.gr.jp/nutrition/vol02-b.html> Nutrition News Vol.2 2001 年度 DIJ 助成研究紹介



#### 4.1.2 東京大学大学院

東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 栄養化学研究室<sup>143</sup>

加藤 久典 助教授

加藤助教授は、東大同研究科の阿部啓子教授と共に、我が国におけるニュートリゲノミクス研究を先導する研究者の一人であり、特にタンパク質やアミノ酸の機能を中心に、日々摂取する食品成分が遺伝子レベルでどのような機構を介して生体を制御しているかといった機能探索に関する研究を進めている。さらに、食品の機能と DNA チップから得られる遺伝子発現データをリンクさせたデータベースを構築<sup>144</sup>、ニュートリゲノミクス分野におけるデータの共有化および研究活動の推進にも尽力している。

##### 1) 研究内容

加藤助教授の研究グループは、タンパク質栄養やアミノ酸栄養に応答する遺伝子の解析を進めている。既に、同助教授はタンパク質栄養に応答する遺伝子として IGF-1 (インスリン様成長因子 1) や IGFBP-1 (IGF 結合タンパク質) などを見出しているが、DNA マイクロアレイ解析を用いて、より網羅的な遺伝子解析研究を進めている。まず、無タンパク質食やグルテン食をラットに一週間給餌し、肝臓および筋肉における遺伝子発現プロファイルを調べ、この結果、約 8,000 の遺伝子のうち、2 倍以上発現が変化した遺伝子を数 10 から 100 個程度見つけ出した。さらにコレステロール代謝に関連する遺伝子も見つけ出しているが、この中には、IGF-1 や IGFBP-1 も含まれていると考えられる。現在は、同様の条件のもと、タンパク質でも mRNA と同様の応答が認められるか、また mRNA 以降で応答するタンパク質がどの程度あるかを明らかにするため、プロテオミクス解析を進めている<sup>145</sup>。

##### 2) ニュートリゲノミクスデータベース

バイオインフォマティクス関連でも同助教授は先導的な取り組みを進めている。2003 年 11 月 15 日に、食品研究におけるマイクロアレイデータの分析や管理のためのデータベースを開発、版として公開した<sup>146</sup>。従来、DNA チップの登録データベースとしては、米国

<sup>143</sup> <http://a-yo.ch.a.u-tokyo.ac.jp/lab.html>

<sup>144</sup> Kenji Saito, Soichi Arai and Hisanori Kato, A nutrigenomics database – integrated repository for publications and associated microarray data in nutrigenomics research, *British Journal of Nutrition* (2005), 94, 493-495

<sup>145</sup> 「食餌タンパク質の機能解析とトランスクリプトミクス」日本臨床栄養学会雑誌, 26(2, 3): 207-211, 2005

<sup>146</sup> <http://a-yo5.ch.a.u-tokyo.ac.jp/>

NCBI の GEO<sup>147</sup>やヨーロッパ EBI の ArrayExpress<sup>148</sup>などがあり、インターネットを介して容易に情報を収集することができる状況にある。しかし、これらのデータベースは食品栄養分野に関するデータが少ないこと、また、今後ニュートリゲノミクスに関するマイクロアレイデータが蓄積されていく状況において研究活動を支援するデータ基盤が必要なことから、独自にデータベースを構築した。

本データベースには、ニュートリゲノミクスに関連する論文やマイクロアレイ発現データが登録されており、中には、PubMed などの外部データベースへのリンクや公開されているマイクロアレイデータベースへのリンクが含まれている。食品研究者たちは、インターネットを活用して本データベースに自由にアクセスができ、全てのデータセットを共有することができる。現時点で、300 以上の実験データが登録されており、すべての利用者に対して公開されている。なお、本データベース構築にあたっては、アサヒビール(株)がユーザーの視点から仕様要求を行っているが、今後さらにデータベースを充実させるため、同社は様々な素材に関する遺伝子発現データを取得していくとしている<sup>149</sup>。

本データベースの充実により、様々な素材が持つ機能や副作用の予測やメカニズム解析が容易になる可能性があるが、現実にはデータ登録は思うようには進んでいない。これは、食品企業によって進められる実用化を前提とした研究が多く、これらの企業は情報公開に消極的なためと考えられる。今後、データベースの拡充を進めるには、企業や研究機関を巻き込んだ業界全体としてのコンセンサス作りが欠かせない。

さらに、加藤助教授は、最適化されたデータベース作りに関して、使用されるアレイの違い、異なる組織や細胞、異なる動物のデータを比較することの意義、摂食条件などの違い、プロテオミクス等のデータとの関連付け、各遺伝子の発現量の絶対値と発現変化量を同時に活用できるかなど、多くの技術的課題を提示している<sup>150</sup>。

#### 4.1.3 名古屋大学大学院

名古屋大学大学院 生命農学研究科 食品機能化学研究室<sup>151</sup>

大澤 俊彦 教授

大澤俊彦教授は、がんや糖尿病などの生活習慣病を引き起こす原因と考えられている「酸化ストレス」に着目し、ポリフェノール類やイソチオシアネート類などの抗酸化食品因子の検索を進めると同時に、こうした食品因子による疾病予防の観点から、酸化ストレスを高感度で簡便に評価するシステムの開発、特にプロテインチップ開発のための基盤的研究

<sup>147</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>

<sup>148</sup> <http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>

<sup>149</sup> 日経バイオビジネス 2005.10

<sup>150</sup> 加藤久典、トランスクリプトミクスの有効活用に向けて、ILSI No.76, 13-17(2003)

<sup>151</sup> <http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~food/index-j.html>

を進めている<sup>152</sup>。

## 1) 研究内容

1990年、米国国立がん研究所(NCI)によりデザイナーフーズ計画(植物性食品によるがん予防計画)がスタートした<sup>153</sup>。この計画は、植物性食品成分によるがん予防に焦点があてられており、過去の疫学調査に基づき作成された「植物性食品ピラミッド」を基本とした共同研究が提案されている。一方、国内では、1984年に食品のもつ生理機能に着目した機能性食品研究がスタートしているが、大澤教授を中心とした研究グループは、これら国内外の研究計画に当初より参加している。

同教授はこれらの流れを受けて、「フードファクター(食品因子)」という概念を提案、1995年12月に「食品因子によるがん予防」国際会議を開催している。さらに現在までに、第2回国際会議「フードファクターと健康増進」(1999)、第3回国際会議「フードファクターと疾病予防」(2003)をテーマとした国際会議が開催されるに至っているが、これらの一連の研究活動は、フードファクターを分子レベルで科学的に明確にし、臨床レベルにおいて予防効果を示す必要があるとの認識に基づいている。

現在、同教授は活性酸素やフリーラジカル<sup>154</sup>による生体成分の酸化修飾をバイオマーカー(生体指標)として生体調節機能を科学的に評価しうるシステムの確立を目指している。これまでに、ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法により、簡単に酸化ストレスの程度を測定する方法の確立を進めると同時に、初期の段階で酸化ストレスに特異的なバイオマーカーを用いて、将来疾病に至るリスクを低減するための簡便な診断方法の確立、および酸化ストレスバイオマーカーを集約的に評価するための抗体チップの開発を進めている。

## 2) 実用化への取り組み

2003年4月、大澤教授、吉川敏一京都府立医大教授、および荒井綜一東京農業大学教授らを中心に、大阪商工会議所、食品企業がメンバーとなり、酸化ストレスに特異的なバイオマーカーの開発と応用のための産学連携コンソーシアム<sup>155</sup>を設立、さらに本研究のデータ管理、特許集約、進捗管理等を行うため、研究開発ベンチャー企業「バイオマーカーサイエンス<sup>156</sup>」を設立した。さらに同志社大学には寄付部門「バイオマーカー研究センター」

<sup>152</sup> 大澤俊彦、酸化ストレス制御因子含有植物素材の探索と評価システム、日本食品科学工学会誌 Vol.52, No.1, 7-18 (2005)

<sup>153</sup> 大澤俊彦、デザイナーフーズの現状、食品工業における科学・技術の進歩(VII)、日本食品科学工学会編、p.87-108(1997)

<sup>154</sup> Harman D: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 11: 298-300, 1956.

<sup>155</sup> [http://www.osaka.cci.or.jp/Seminar\\_Event/syokuhin0705/141122.html](http://www.osaka.cci.or.jp/Seminar_Event/syokuhin0705/141122.html)

<sup>156</sup> <http://www.biomarker.co.jp/>

を設立している<sup>157</sup>。なお、本コンソーシアムにおいて実施する研究内容は以下のとおりである。

コンソーシアムにて実施する研究内容：

フリーラジカルによる傷害マーカーに特異的な抗体の作製および抗体チップの開発  
抗酸化酵素、抗酸化タンパク（チオレドキシン他）、抗酸化ビタミン、その他の抗酸化食品因子に特異的な抗体の作製および抗体チップの開発  
フリーラジカルによる傷害の修復および解毒に関する酵素に特異的な抗体の作製および抗体チップの開発  
酸化酵素、抗酸化タンパク、修復・解毒酵素の変動を制御する遺伝子を特異的に検出する DNA チップの開発  
疾患動物モデル抗を用いた病態発現に特異的な新しいバイオマーカー（疾患関連バイオマーカー）の検出  
抗酸化物質によるモデル動物の病態発現阻止時に変動する特異的なバイオマーカー（疾患関連酸化ストレスバイオマーカー）の検出  
疾患関連酸化ストレスバイオマーカーのヒトでの検出  
ヒトでの疾病予防効果の評価方法の確立及びそれを用いた機能性食品の効能評価

出典：[http://www.osaka.cci.or.jp/Seminar\\_Event/syokuhin0705/141122.html](http://www.osaka.cci.or.jp/Seminar_Event/syokuhin0705/141122.html) より一部抜粋

これとは別に、大澤教授は現在開発を進めている抗体チップの開発・販売を行うベンチャー企業を立ち上げる計画を打ち出している。本ベンチャー企業の創設は、2005年度科学技術振興機構（JST）「大学発ベンチャー創出推進事業」にも採択されている<sup>158</sup>。

設立するベンチャーでは、「抗肥満」、「アレルギー抑制」、「脳内老化制御」など、目的に応じて未病診断を行う抗体チップを作製し、これらを使って機能性食品を機能評価するシステムを完成させる予定である。この抗体の固定化には、トヨタグループの豊田中央研究所が開発した「アゾポリマーを使ったタンパク質の固定化技術」を採用、さらに抗体とマーカータンパク質との反応を検出する光測定装置はアイシン（トヨタグループ）が行う予定である<sup>159</sup>。

3年後をめどに、ここで開発された抗体チップを発売し、各個人に応じた健康状態の評価および食生活の提案といったテーラーメイドの食指導実現を目指している。

#### 4.1.4 京都府立医科大学

<sup>157</sup> <http://kikou.doshisha.ac.jp/project/bio.html>

<sup>158</sup> <http://www.jst.go.jp/pr/info/info189/besshil.html>

<sup>159</sup> 名古屋大学が抗体チップ開発ベンチャー立ち上げへ、トヨタグループがタンパク質の固定化技術を供与、日経バイオテクノロジージャパン 2005/9/20

京都府立医科大学 内科学教室

吉川 敏一 教授

#### 1) 研究内容

吉川教授は大学院大学医学研究科統合内科学専攻先端医療・ゲノム医学分野の「生体機能制御学」と「内分泌機能制御」の2部門、及び医学部内科学教室の「膠原病・リウマチ・アレルギー科」、「内分泌・糖尿病・代謝内科」、「東洋医学」の3内科部門を担当している。

フリーラジカル・活性酸素に関する研究を中心に、幅広い研究領域を持っているが、直近では疾患の治療、予防の指標となるようなバイオマーカーを検索、臨床応用するベンチャー企業「バイオマーカーサイエンス」社を平成14年12月に立ち上げ、今後の「予防医学」「抗加齢医学」に向けた新しい分野に取り組んでいる。前項の名古屋大学大学院大澤教授との連携についても注目すべき点である。

バイオマーカーの探索に関しては疾病にいたる前段階でのリスク増加、罹患可能性がわかるバイオマーカーがである重要とし、例えば血糖値やコレステロールの変化に関するバイオマーカーなども探索領域としている。また、バイオマーカー探索にはプロテインチップ、質量分析計などを利用したプロテオミクスのアプローチが有効であるとしている。例えば、次の表にあげるような助成研究を実施している。

研究課題：プロテオーム解析を応用した革新的機能性食品評価法の開発

具体的な研究内容：

生物体液中のタンパク質発現を網羅的に解析する手法( プロテインチップと質量分析計を組み合わせた測定法 )を用いて、生活習慣病等の疾患に対する予防効能が実証された機能性食品を摂取した対象疾患患者等の体液中で変動するタンパク質( 予防マーカー )を探索・同定する。次いで、これらの疾患予防マーカー群を迅速・簡便に探索可能な測定キット( 抗体チップ等 )を開発し、機能性食品が有する疾患予防効能の測定評価法を確立する。

コンソーシアムの構成：

動物疾患モデル及びヒトにおける機能性食品の予防効能の立証並びに疾患予防マーカーの検証 < 京都府立医科大学 >

疾患予防マーカーに対する抗体を搭載した疾患予防評価のできる抗体チップの開発及び評価検証 < 名古屋大学農学部 >

疾病関連及び機能性食品摂取に伴って変化する疾患予防マーカーの探索・同定

< 株式会社バイオマーカーサイエンス >

疾患予防マーカーに対する抗体を搭載した抗体チップの作製

< 住商バイオサイエンス株式会社 >

出典：<http://brain.naro.affrc.go.jp/tokyo/gijutu/14kadai/hp3/15/15saitaku.htm> から一部抜粋、  
改変

## 2) 実用化への取り組み<sup>160</sup>

先述のとおり、吉川教授はバイオマーカーの実用化を行うバイオマーカーサイエンス社の設立にかかわっているが、このバイオマーカーサイエンス社では 2005 年 4 月にアンチエイジングドックを全国展開すると発表している。

吉川教授は同社の取締役 CSO であり、関係機関・専門家の協力の下、アンチエイジング検査支援、所見アドバイス、健康改善支援等のサービス(アンチエイジングドック)を健診センター、人間ドックをはじめとする医療機関に対して全国規模で提供するとしている。また、同社が開発中のバイオマーカーを採用したアンチエイジング医療支援も将来構想としてあげている。

一方、企業との連携も含め、科学的エビデンスに裏付けられた機能性食品の正確な情報を医療機関に提供し、医療機関における臨床データの分析および解析等の支援を行うとしている。

これらの事業は将来的に企業の健保組合、企業の健診センター、生命保険会社、中高年層を対象とした高級会員制リゾートクラブ、また運動療法の分野ではフィットネスクラブ等

<sup>160</sup> <http://www.biomarker.co.jp/topics/press20050401.pdf>

との提携により、幅広いサービス提供を目指すとしている。

#### 4.1.5 徳島大学大学院

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部<sup>161</sup>

武田 英二 教授

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部は、平成 16 年に医学・歯学・薬学・栄養学の 4 分野を統合して開設された。この統合大学院は、社会的な要請を視野に入れ、基礎生命科学を基盤とした新たな医療の創出と専門医療職業人、先端的研究者の育成を目的としている。特に、以下の 4 項目を重視している。

- ・ 疾病の治療から予防への系統的な医療の発展
- ・ 幅広い専門知識を持つ医療人の育成
- ・ 医・歯技術、薬物療法、栄養療法などの総合的な発展
- ・ 栄養療法の疾患発症予防への展開

研究部は、統合医療創生科学部門、発達予防医歯学部門、神経情報医学部門、再生修復医歯学部門、プロテオミクス医科学部門、生体システム栄養科学部門、創薬資源科学部門、生体情報薬科学部門の 8 部門から成り、その中に 25 講座 80 分野が含まれる。医歯薬の 3 学部全教員がこの研究部に所属することによって、医療に関わる社会の変化やニーズに対して柔軟に研究プロジェクトを構築できるようになった。

##### 1) 研究内容<sup>162</sup>

武田教授は「科学的基盤に立った栄養食事管理法の開発」を研究テーマとして、栄養素輸送の分子メカニズムの解析を行っている。これまでに、その知見をもとにした食後高血糖を調節する食品や骨粗鬆症を予防する食品の開発を行っている。また、糖尿病、腎不全、肝消化器疾患の栄養代謝アセスメントと栄養管理、患者およびスポーツ選手の栄養エネルギー代謝にも知見がある。

##### 2) 21 世紀 COE プログラム<sup>163</sup>

ヘルスバイオサイエンス研究部は現在、2つの文部科学省 21 世紀 COE プログラムの拠点となっている。武田教授を拠点リーダーとする「ストレス制御をめざす栄養科学」はそ

---

<sup>161</sup> <http://healthbio.basic.med.tokushima-u.ac.jp/ihbs2/osirase/data/gaiyo2004.pdf>

<sup>162</sup>

<http://www.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/university/servlet/index?&level=4&reference=0/10002/5/30010/20036>

<sup>163</sup>

<http://www.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/university/servlet/index?&level=2&reference=0/10002/40312>

のうちの1つであり、平成15年に採択された。

このプログラムは、栄養学・医学・薬学の幅広い知見を背景に、「こころ」の健康を支える新しい人間栄養科学領域の創出と新領域科学を担う若手研究者・管理栄養士の育成を目的として展開されている。「ストレス評価技術開発班」「高次機能性食品開発班」「臨床栄養学評価班」の3グループに分かれ、それぞれの図表4-1に示したような活動計画から食を通じた心の健康管理への発展を狙っている。

すでに、ストレス評価用DNAチップを用いて健常人の精神的ストレスとうつ病の診断・評価に有効な遺伝子群を特定し、特許出願を進めている。また、薬剤と食品のデータベースを統合したフードコンパウンドデータベースを作成しており、これを食品の構造別に分類した結果インシリコフィルターによってアクティブストラクチャーが発見された。さらに、低GI流動食の開発も行い、マウスに対する投与実験によって脂肪合成系やエネルギー消費における変化が確認された。

図表 4-1 「ストレス制御をめざす栄養科学」の体制

グループ	研究内容	活動計画
ストレス評価技術開発班	ストレスの客観的評価	こころを映し出すDNAチップ技術
		世界に誇るバイオナノデバイス技術
		発現データベース構築
高次機能性食品開発班	抗ストレス食品探索	構造活性相関の解析技術
		シース化合物探索
		体内デリバリー解析技術
		豊富な動物実験モデル
臨床栄養学評価班	機能性食品開発と評価	臨床データベース構築
		臨床医学的評価
		栄養学的評価
		テーラーメイド栄養管理

出典：

<http://www.hosp.med.tokushima-u.ac.jp/university/servlet/index?&level=2&reference=0/10002/40312> より抜粋、作成



#### 4.1.6 静岡県立大学

静岡県立大学 食品栄養科学部 栄養生理学研究室<sup>164</sup>

合田 敏尚 助教授

合田助教授は、糖質、脂肪酸、ビタミン A などによる消化吸収関連遺伝子の転写制御機構を核内受容体まで掘り下げて検討することで、栄養現象の統合的理解を目指すと共に、生活習慣病の一次予防活動を支援するための健康指標（バイオマーカー）の解明に取り組んでいる。また、文部科学省「21 世紀 COE プログラム」臨床疫学研究部門の代表研究室として、機能性食品成分のエビデンスを発信するための研究システムの構築、地域医療・保健活動拠点との連携プロジェクトを推進している。特に、肥満・糖尿病発症マーカーの開発と評価、オーダーメイド栄養教育のための遺伝子多型の応用、医療機関における栄養と薬剤の相互作用データの集積システムの検討を行っている。

##### 1) 研究内容

合田助教授は、糖代謝異常（糖尿病）および脂質代謝異常（高コレステロール血症、高中性脂質血症、肥満）の予防あるいは病態の改善を図る食事因子を検討するとともに、その食事因子によって肝臓の薬物代謝酵素遺伝子の発現がどのように変動するかという食薬相互作用の研究を行っている。多価不飽和脂肪酸（PUFA）が血清コレステロール低下作用を示すことは広く知られているが、同助教授は、この作用機構として PUFA の核内受容体 PPAR がオキシコレステロールの核内受容体 LXR を標的遺伝子としており、LXR の発現増大により、この標的遺伝子である複数の ATP 結合カセット(ABC)トランスポーター(ABCA1、ABCG1、ABCG8)が増大、血清コレステロール濃度が低下することを明らかにした。この結果は、脂肪酸を適正に組み合わせた食事を摂取することで、コレステロールや脂質の代謝を改善できる可能性を秘めている<sup>165</sup>。

また、同助教授の最近の研究によると、脂肪の吸収とビタミン A の吸収は脂肪酸により同じように調節を受けることが明らかになっている<sup>166</sup>。これらのことは、食品成分が遺伝子の転写に直接的に関わり、ホルモンとして働くものがあることを裏付けている。

<sup>164</sup> <http://sfns.u-shizuoka-ken.ac.jp/nutrphys/>

<sup>165</sup> 合田敏尚、ニュートリゲノミクスを基盤とした健康長寿科学創成の試み、ILSI Japan No.78: 13-19, 2004.

<sup>166</sup> 合田敏尚、ニュートリゲノミクスによる機能性食品科学の新展開、食品と開発 Vol.40 No.3 8-10.

## 2) 21世紀 COE プログラム

静岡県立大学大学院生活健康科学研究科および薬学研究科が提案した「食と薬」を融合した「先導的健康長寿学術研究推進拠点」は、文部科学省「21世紀 COE プログラム」の初回公募（平成14年度）に採択され、「21世紀 COE プログラム（平成14年度採択拠点）中間評価について」（2004年11月29日）において、5段階評価の最上位であり、「現段階において順調に進んでいる拠点」の「個別的具体例」の1つとして特記された。

事業内容は、次の4つを柱としており、これらの研究を通して疾病の予防から治療に至るまでの一貫した新学問領域である「健康長寿科学」を創成し、「薬食同源」を理解できる独創力豊かな科学者の育成を目指している<sup>167</sup>。

### 事業概要：

食品と医薬品の相互作用の解明  
高次機能性食品の開発とそれをシーズとした創薬への取り組み  
食薬併用時の機能性、薬効、安全性の高感度評価法の開発  
ヒトへの介入試験による研究成果の評価と活用

出典：静岡県立大学 21世紀 COE プログラム資料より一部抜粋

具体的な活動例として、健康診断受診者に対する食品介入による臨床試験の評価項目に、酸化傷害マーカーとともに遺伝子多型解析を加えるという、実践的臨床疫学研究モデルシステムの構築を試みている。この研究の目的は、オーダーメイド型の健康・栄養教育および服薬指導の基盤形成のため、機能性食品成分の正しい利用法を科学的根拠に基づいて明らかにする実践研究システムの構築にある。合田助教授は、臨床疫学研究部門の代表責任者として、臨床研究を展開するための理念および研究組織の構築と研究の企画を行っている。

## 4.1.7 独立行政法人食品総合研究所

食品総合研究所食品機能部

津志田 藤二郎 部長

### 1) 施設概要

食品総合研究所は、食品研究の専門機関として、食と健康の科学的解析、食料の安全性確保と革新的な流通・加工技術の開発、生物由来の新たな機能の発掘とその利用など、食に

<sup>167</sup> 静岡県立大学 21世紀 COE プログラム「先導的健康長寿学術研究推進拠点」, 静岡県立大学 21世紀 COE プログラム事業推進拠点事務局, 2005/5.

係る科学と技術に関し、幅広い研究を行っている。

主な試験研究分野として以下の3つの分野での研究を実施し、食品産業、農林水産業の振興を通じ、健康で豊かな食生活や安全・安定な食料供給を支える技術システムの構築に貢献している。

	中期計画（平成13年～17年）
食と健康の科学的解析	(1)食品の機能性の解明と利用技術の開発 (2)食品表示制度に対応した分析技術の高度化
食品の流通・加工技術の高度化	(1)食品の安全性確保・品質保証技術の開発 (2)食品素材の利用技術開発及び循環型社会に対応した食品製造技術の高度化
生物機能の高度利用技術の開発	(1)微生物・酵素の高度利用技術の開発 (2)分子生物学的手法による生物機能分子の解明と活用技術の開発

## 2) 研究内容

津志田博士は、5つの研究室からなる食品機能部の部長で、食品機能部は、健康で豊かな食生活の構築を目的に、食品の栄養化学的・生理学的試験研究（栄養化学研究室）、味覚応答機構の解明及び味覚と生体調節機能に関する研究（味覚機能研究室）、食料に係る資源及び食品の物理化学的特性の解明及びその機能の評価に関する研究（食品物理機能研究室）、食料に係る資源及び食品の生理機能成分の評価及びその利用に関する研究（機能成分研究室）及び食品の生理的機能の動物試験及び作用機構に関する研究（機能生理研究室）を行っている。

ニュートリゲノミクスとの関わりでは、栄養化学研究室で「肝臓の脂質代謝制御機構の解明」として、種々の栄養素・食品成分による両代謝系の変化および両代謝系を制御する転写因子の挙動変化を系統的に解析し、その生理発現機構の分子レベルでの解明を目指した解析を行っている。また、味覚機能研究室で「味を感じる仕組みの解明」として、味を感じる器官である味蕾の遺伝子を用いた独自の味覚DNAチップを開発・利用することで、味覚受容に重要な働きをすると考えられる遺伝子を探索するとともに、味を感じる仕組みを持つ細胞を人工的に作製して新たな味物質を探索するシステム開発も行っている。その目的として、糖尿病や高血圧などの食事制限のある人にも美味しく食事を摂ってもらえるようになることを目指している。

#### 4.1.8 都立老人総合研究所

都立老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム<sup>168</sup>

白澤 卓二 研究部長

##### 1) 施設概要<sup>169</sup>

都立老人総合研究所は、平成 17 年度に 2 本柱のコア研究体制を開始した。コア研究 A は自然科学の視点から「いくつかの老化ゲノムの解明とオーダーメイドによる健康長寿の支援策の開発」をメインテーマとし、4 つのサブグループを含んでいる。コア研究 B は社会科学の観点から「大都市東京に住む高齢者が自立して社会参加ができるような支援策の開発」をメインテーマとし、3 つのサブグループを含んでいる。最終的には 2 つのコアの研究成果を包括することにより、東京都民へのサクセスフル・エイジングの提供という究極課題の解決を目指している。

##### 2) 研究内容

白澤博士は、コア研究 A のサブグループである「老化ゲノムバイオマーカー研究チーム」のチームリーダーであるとともに「分子老化バイオマーカー」研究のリーダーである。「分子老化バイオマーカー」研究では、以下の 4 テーマを主要な研究課題としている。

- ・寿命制御遺伝子研究（インスリン受容体変異マウスの解析、哺乳動物における寿命関連遺伝子 clk-1 の機能、組織特異的 MnSOD 欠損マウスの解析）
- ・アルツハイマー病の病態解明研究（プロリン置換による Aβ<sub>1-42</sub> 凝集体の構造解析）
- ・アスリート遺伝子の臨床応用に向けた基礎研究
- ・要介護状態を予測する生体バイオマーカーの検索

ニュートリゲノミクスとの関わりでは、老化と食習慣の関係に興味を持ち、研究を進めている。特に、生活習慣病、がんの発症予防を目指して、自分自身の健康を自ら作り上げていくというアンチエイジング効果の観点から、

- ・十分な栄養素を食事で確保する
- ・カロリーの取りすぎを予防する
- ・抗酸化食材や植物性化学物質を十分に食材に使う

ことに注目している。そういった観点から、たとえば、加齢にともなうホルモンや骨密度の変化とカロリー制限の関連など、バイオマーカーと環境要因の相互作用についての研究

<sup>168</sup> [http://www.tmig.or.jp/J\\_TMIG/j\\_research/A10.html](http://www.tmig.or.jp/J_TMIG/j_research/A10.html)

<sup>169</sup> [http://www.tmig.or.jp/J\\_TMIG/about/sosiki.html](http://www.tmig.or.jp/J_TMIG/about/sosiki.html)

がある。

また、実際にアンチエイジングメニューを考案し、提案している。このメニューは、アンチエイジング、オーガニック素材、ユニバーサルデザインをテーマとするレストラン、ユリス麻布十番で実際に提供されている<sup>170</sup>。

#### 4.1.9 筑波大学

筑波大学大学院 生命環境科学研究科 生物機能科学専攻

深水 昭吉 教授

##### 1) 研究内容<sup>171</sup>

環境因子に対して生体が応答する際には、まず細胞外シグナルが膜上の受容体に作用し、その結果そのシグナル情報が核内に伝達されて遺伝子発現が開始される。また、発現した遺伝子の産物である受容体や転写因子も、シグナル応答性の修飾反応を受けることによってその機能を調節される。そのため深水教授は、受容体機能、転写因子の多重修飾調節、ゲノム応答領域の解析によって、生活習慣（食、ホルモン、ストレス等）シグナルの核内伝達物質への効果を明らかにし、生活習慣病の分子メカニズムを解明しようと試みている。深水研究室の主要なテーマは以下のとおりである。

- ・ レニン・アンジオテンシン系の生理機能解析
- ・ フォークヘッド型転写因子 Foxo1 の転写制御機構の解析
- ・ Ewing 肉腫がん遺伝子・EWS の転写制御機構の解析
- ・ グロビン遺伝子の転写制御機構の解析
- ・ 血管系発現新規 7 回膜貫通型受容体の生理機能解析
- ・ ゲノムインプリンティング確立機構の解明

##### 2) 21 世紀 COE プログラム<sup>172</sup>

21 世紀 COE プログラム「複合生物系応答機構の解析と農学的高度利用」は、平成 12 年に採択された COE プログラム「複合生物系コミュニケーションの機構解析とその農学的利用プロジェクト」をさらに展開させるものとして計画された。筑波大学生命環境科学研究科を拠点に、特に農学の観点から、環境汚染物質や環境ホルモンを始めとする環境因子を生物が認識・応答するメカニズムの解明を目指す。成果の蓄積と発展によって、環境因子の分解・除去による良好な生態系の再生・保全、生体内に入った環境因子の解毒・除去、

<sup>170</sup> <http://www.yuris.jp/antiaging.html>

<sup>171</sup> <http://akif2.tara.tsukuba.ac.jp/Project.html>

<sup>172</sup> <http://www.tara.tsukuba.ac.jp/~coe21/>

また複数の生物種の組み合わせや生物を取り巻く環境を人為的に制御することによる新規物質の生産、などに資することをも目指している。

この COE プログラムは、以下に示すようなテーマを拠点計画に掲げており、食品の機能の解明やマーカーの発見という点でニュートリゲノミクスに寄与することが期待される。

- ・微生物と動物、微生物と植物、植物と動物、それぞれの間での相互作用と連鎖応答機構を遺伝子、タンパク質・物質レベルでの解明
- ・資源微生物や環境微生物・食糧植物・哺乳動物のゲノム情報および DNA チップ等を利用して、環境因子に応答する生体機能システムを個体・細胞・分子レベルで解明
- ・生物間の応答機構や環境因子に対する情報伝達機構の利用あるいは人為的制御によって、物質生産能を増強

#### 4.1.10 富山大学

富山大学医学部 和漢診療学講座

嶋田 豊 教授

##### 1) 研究内容<sup>173</sup>

和漢診療学とは、日本の伝統医学である漢方医学を実践し、その見方・考え方を尊重しつつさらに近代科学的な検討を加え、伝統医学と近代医学の融和を図る研究分野である。嶋田教授は、高齢化社会とともに増加すると予測される成人病等の疾病に対して、和漢診療学の視点から新たな診療法を研究開発することを目指している。

主要な研究テーマは以下のとおりである。

- ・東洋医学における気血水の病態解明  
(お血病態と微小循環、自律神経機能、気血水診断の科学化)
- ・漢方薬、その構成生薬の薬効と作用機序の解明  
(血流改善作用、抗酸化作用、抗炎症作用、抗ウイルス作用など)
- ・種々の疾患に対する和漢薬治療効果とその作用機序の解明  
(脳血管障害、痴呆、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、インフルエンザなどの感染症など)

##### 2) 21 世紀 COE プログラム<sup>174</sup>

「東洋の知に立脚した個の医療の創生」プログラムは、医学系研究科と薬学系研究科の連携によって、嶋田教授を拠点リーダーに平成 15 年度に開始された。西洋医学と、伝統薬

<sup>173</sup> <http://www.toyama-mpu.ac.jp/md/wakan/indexj.html>

<sup>174</sup> <http://www.toyama-mpu.ac.jp/gd/ao/COE/jp/index.html>

物や伝統医療技術を包含した東洋医学の異なったパラダイムを融和し、「個の医療」の体系化による新たな治療学を創生することを目指している。また、「東洋の知」を基盤とした先端的な臨床・基礎研究を推進できるような人材の育成と国際的な伝統医薬学研究教育拠点の実現をも目的としている。

平成 17 年度から大学院医学系研究科嶋田豊教授が拠点リーダーとなり、「臨床研究グループ」「病態・薬効解析基礎研究グループ」「天然薬物基盤研究グループ」の 3 グループによる体制でプログラムを推進している（図表 4-2）。

図表 4-2 「東洋の知に立脚した個の医療の創生」の体制と成果

グループ	研究内容	成果
臨床研究グループ	関節リウマチ、婦人更年期障害に対する血漿プロテオーム解析	・関節リウマチ患者に対するプロテオーム解析法の確立 ・上記の方法によって漢方方剤の桂枝茯苓丸が適応となる特有の血漿マーカータンパクを発見
病態・薬効解析基礎研究グループ	モデル動物の作製と病態解析、漢方薬の薬効解析	・トランスジェニック動物(糖尿病モデル)の作製
天然薬物基盤研究グループ	薬用資源の探索、天然薬物の基原・規格の評価法開発	・生薬の DNA 同定法の開発 ・薬用資源の栽培化と評価

出典：<http://www.toyama-mpu.ac.jp/gd/ao/COE/jp/index.html> と

<http://www.toyama-mpu.ac.jp/gd/ao/COE/jp/03research/list.html> より抜粋、作成

## 4.2 米国

### 4.2.1 UC Davis 校

#### 1) UC Davis におけるニュートリゲノミクス研究<sup>175</sup>

UC Davis では NIH からの found を受けて Center of Excellence for Nutrition Genomics において先進的なニュートリゲノミクス研究が行われている。当センターにおける主な研究内容は以下のとおりである。

- ・ NIH から 5 年間の資金援助を受け、遺伝子の違いが栄養素の消化においてどのように活性・抑制するのかを研究
- ・ウェブにて栄養学、ゲノム科学、健康分野におけるニュース、情報、進行中の研究開発に関する解説を提供

<sup>175</sup> <http://nutrigenomics.ucdavis.edu/nutrigenomics/>

- ・ 疾病と食のリスクファクター、ダイエタリーケミカルと遺伝子発現の関連性、食と遺伝子型による疾病、食をつかさどる遺伝子と慢性疾患の関連性、慢性疾患予防の個別化栄養ケア

## 2) 研究体制

当センターには9つの研究コアと呼ばれる組織が存在する。研究コアを統括し、研究全体の責任者には UC Davis の Raymond L. Rodriguez 博士が就任している。また、4つの外部機関とも連携を取って研究を進めている。研究コア、及び協力外部機関は以下のとおりである。

### (1) 研究コア

- ・ Micronutrient-Genomics Interaction Core
- ・ Molecular Pathology Core
- ・ Community Outreach Core
- ・ Health Disparities Education Core
- ・ Genomics/Proteomics Resources Core
- ・ Lipids & Chronic Diseases Core
- ・ Inflammation-Immunity Core
- ・ Bioinformatics Resources Core
- ・ Training Core

### (2) 外部協力機関

- ・ Children's Hospital of Oakland
- ・ Children's Hospital Oakland Research Institute
- ・ Ethnic Health Institute
- ・ USDA Western Human Nutrition Research Center.

## 3) 主な研究内容

UC Davis における研究内容は、彼らが研究を進める上での課題として挙げている以下の項目に沿ったものである。これらのことからニュートリゲノミクスを複雑系としてとらえ、それに対する研究方針として、インフォマティクスを背景としたシステム・バイオロジーを1つのポイントとしていることがわかる。

- ・ ニュートリゲノミクスは食と遺伝子の関係、またその関係が健康の増進や疾病とどう関わっているかを研究対象とする
- ・ ニュートリゲノミクスはシステム・バイオロジーである
- ・ ニュートリゲノミクスには、多くの計算機資源と計算科学の専門家が必要である、



- また、ニュートリゲノミクスが抱える高次元の問題にはそれらが必要となる
- ・一般の人が食品を予防医療や疾病の緩和に役立つと認識するようになるきっかけとなる
  - ・日常の食品には疾病の予防に関係することが明らかな生理活性物質が含まれている

上記の課題を視野に入れながら、具体的には「SNPs 解析、各種配列解析、プロテオミクス、及びトランスクリプトミクスをローコストでなおかつ高速にできる技術」、「高次元大量データを解析するための次元縮約や可視化ツール」、「大量で多様な集団のサンプルデータ」、そして「システム・バイオロジーによるアプローチ」などがあげられている。

#### 4) バイオインフォマティクス

研究コアのひとつとして、バイオインフォマティクスを担当する Bioinformatics Resources Core (BSRC) がある。BSRC にはいくつかのミッションがあるが、ここで注目すべきは複雑系であるニュートリゲノミクスの情報をいかに dimensional reduction (次元縮約) して、大量、かつ、複雑な情報の中から有用な情報を取り出すかというテーマである。

この問題は UC Davis に限らず、ニュートリゲノミクスを標榜する研究機関ならば、どこでも解決すべき、あるいは取り組むべき問題として掲げている。UC Davis においてはマイクロアレイから出力された大量の高次元データを解析するアルゴリズムとして、非線形アルゴリズムの一種である Isomap を利用する研究を実施しており、その研究成果を発表している<sup>176</sup>。Isomap、及び可視化技術を用いて、新たな情報を得ることが可能になったとしている。

#### 4.2.2 NCI (National Cancer Institute) (John Milner)<sup>177</sup>

##### 1) 施設概要

NCI (米国国立癌研究所) は、NIH (米国国立健康研究所) に属する 8 つの機関のうちの 1 つである。がんに関する研究、人材育成、健康に関する情報の宣伝を目的とした国家プログラムを始めとして、がんの原因、診断、予防、治療、予後のリハビリ、患者と患者の家族のケアなどに関するプログラムを実施している。

##### 2) 栄養科学研究グループの概要

---

<sup>176</sup> Dawson K, Rodriguez RL, Malyj W., Sample phenotype clusters in high-density oligonucleotide microarray data sets are revealed using Isomap, a nonlinear algorithm; BMC Bioinformatics. 2005; 6: 195.

<sup>177</sup> <http://www3.cancer.gov/PREVENTION/nutrition/index.html>

John Milner 博士がチーフを務める栄養科学研究グループは、NCI の委託研究部 ( Extramural Divisions ) がん予防課 ( Division of Cancer Prevention ) に属している。栄養科学研究グループ ( The Nutritional Science Research Group ) の使命は、次の5点である。

- ・ がん予防という観点から、食習慣、栄養、がん、に関する委託研究プログラムを計画し、発展させ、方向づけし、統合する
- ・ がんの発生と予防に関連する食習慣に関して、仮説を立てテストする
- ・ 大集団において栄養の摂取量をモニタリングするための定量的手法を開発する
- ・ 科学的予防試験を行った集団の食習慣データを評価する
- ・ 食習慣、栄養、がんの活性を監視し、情報を他の研究機関や健康施設へ提供する

委託研究プログラムの、研究人材育成のために多くの奨学金プログラムや基金を用意している。また、ワークショップなどのイベントや内外の著名な研究者による講義を頻繁に開催している ( 図表 4-3 )。

図表 4-3 NCIで開催されてきたイベントや講義

種類	時期	タイトル
イベント	2006年3月	栄養とがん研究の第一人者—ミトコンドリア遺伝子の劣化は老化と変性疾患の原因となる:微量栄養素の重要性
	2005年10月	がん研究におけるメタボロミクスの最前線
	2005年9月	悪性腫瘍形成のメカニズム
	2005年7月	食事療法によるがんのリスク低下の指標として利用されている様々なバイオマーカーの誤った用いられ方
	2005年3月	生物活性のある食品成分の健康への影響調査
	2005年3月	免疫栄養—がん細胞の活性促進
	2005年3月	栄養とがん予防の実習
	2005年2月	トマトに含まれるリコピンのサプリメントへの期待と危険、そしてがん予防
	2004年10月	アルコールが関与するがんのメカニズム
	2004年3月	栄養とがん予防の実習
	2003年8月	スルフヒドリル転換の重要性和食習慣、がん予防のワークショップ
	2003年6月	フリー・ラジカル:抗酸化物質に関する賛否両論
	2003年5月	剥離細胞と生物活性のある食品成分、がん予防
	2002年12月	現在最も有望なすい臓がんのメカニズムへの栄養の関与
	2002年9月	がん予防における栄養ゲノム科学とプロテオミクス
	2001年11月	食習慣によって結腸環境に生じる変化と結腸がん予防のワークショップ
	2001年8月	食習慣、DNAのメチル化プロセスと健康
	2001年6月	栄養とゲノム科学のワークショップ
	2000年6月	前立腺がんの食事療法による分子標的
	2000年2月	栄養とがんの研究に関する新しいパラダイムの幕開け
栄養学の第一人者による講義	2006年3月	ミトコンドリア遺伝子の劣化は老化と変性疾患の原因となる:微量栄養素の重要性
	2005年9月	悪性腫瘍形成のメカニズム
	2005年3月	栄養とがん研究の第一人者—がんに対する保護:食用植物、遺伝子、酵素
	2004年9月	栄養とがん研究の第一人者—核受容体と肥満への複雑なプロセス

出典： <http://www3.cancer.gov/prevention/nutrition/events.html> を改変（和訳）

John Milner 博士は 30 年以上前から、犬やラットなどの動物を用いて、栄養素が代謝系に及ぼす影響とその結果がんを始めとする疾患に与える影響を研究してきた研究者である。人の母乳に含まれる栄養素やニンニクの効果に関する研究論文も多い。しかし、近年の発表論文や公演では、栄養科学研究グループの使命を受けて、Nutrigenomics の紹介や啓発を目的としたレビュー的な内容のものを多く発表している（図表 4-4）。

図表 4-4 近年の John Milner 博士の発表論文

発表年	タイトル
2005	研究の機会
2005	トマトのリコピン補給とがん予防に関する研究課題
2005	NIH における栄養科学会とを支援するための挑戦と機会
2004	セレン補給はペントバルビタールによって引き起こされる催眠状態を長引かせる
2004	栄養と身体活動と慢性疾患予防: 研究戦略と推奨
2004	Nutrigenomics、プロテオミクス、メタボロミクス、がん予防の最先端
2004	cDNA マイクロアレイ・シグナルに対するいくつかのデコンボリューション :シミュレーション研究
2003	基礎的な栄養科学のがん予防に関する保険適用への反映
2003	すい臓がんの背景にあるメカニズムと栄養の関係: 学会報告
2003	がんにおける抗酸化問題
2003	がん予防のための今後の栄養学研究に関する挑戦と機会 : パネルディスカッション
2002	がんの化学的予防における微量栄養素
2002	疾病への抵抗力に関連する分子標的とバイオマーカーの同定
2002	食事と健康増進: クランベリーの場合

出典: PubMed の検索結果を抜粋、改変 (和訳)

### 3) 研究内容

栄養科学研究グループでは FNIC と共同で、ヒトの生涯を通しての栄養要求性に関する科学的知見を分析し、慢性疾患と栄養摂取量のデータの関連性を加味して、米国人とカナダ人における栄養摂取量の参考値を定期的にレポートとして発表している。これまでに図表 4-5 に示す 45 の栄養素に関する報告がなされた。

図表 4-5 これまでに栄養要求性が報告された栄養素

水	カリウム	ナトリウム	塩化物	硫酸塩	エネルギー	炭水化物
食物繊維	脂質	脂肪酸	コレステロール	タンパク質	アミノ酸	ビタミン A
ビタミン K	ビタミン C	ビタミン E	ビタミン B6	ビタミン B12	ビタミン D	砒素
ホウ素	クロム	銅	ヨウ素	鉄	マンガン	モリブデン
ニッケル	シリコン	バナジウム	亜鉛	セレン	カロチノイド	チアミン
リボフラビン	ナイアシン	葉酸	パントテン酸	ビオチン	コリン	カルシウム
リン	マグネシウム	フッ化物				

出典：National Academy Press に 1997 年から 2004 年にわたって掲載された 12 本のレポートより抜粋、改変（和訳）

#### 4.2.3 NutraGenomics 社<sup>178</sup>

##### 1) 施設概要

NutraGenomics 社は 2002 年 4 月に設立された、慢性疾患や成人病を食事療法によって改善するために生物技術に関する研究開発を行う企業である。

NutraGenomics 社では Nutrigenomics をシステム分析的アプローチと捉えている。従来の還元主義的アプローチは、個々の遺伝子や栄養化学物質の影響に注目してきたために、全体のプロセスについては説明していない。これに対してシステム分析的アプローチでは、栄養が一人の人間に対してどのように影響するか、について研究することを目的とする。

現在では、これまで開発されてきた各種ツールやヒトゲノムデータの参照、従来の還元主義的アプローチによって解明された多くの知見などをもとに、複雑な形質に関わる遺伝子を調べ、食事がこれらの遺伝子にどのように影響するか解析できるようになった。そこで NutraGenomics 社は、食習慣と健康の関係についての科学的理解をリードし発展させることを目指している。

NutraGenomics 社の強みは、疾患の関与遺伝子を制御する食習慣や環境に対してアプローチする、包括的な系を有している点である。解析においては従来の手法を活用しているが、多様な専門分野で用いられている多様な手法を組み合わせている点に、NutraGenomics の独自性がある。

NutraGenomics 社の使命は以下の 3 点である。

- ・慢性疾患の重篤性を調べるための新規診断法を開発する。
- ・医薬品開発に向けて候補となるターゲットを探索する。
- ・食事法を通して健康を維持する方法を理解する。

<sup>178</sup> <http://www.nutrigenomics.com/>

## 2) 研究内容

NutraGenomics 社における研究は、Jim Kaput 博士を中心に行われている(図表 4-6)。特に近年は、システム・バイオロジーへの関心が高まっている。

図表 4-6 NutraGenomics に所属する研究員の近年の発表論文リスト

発表年	タイトル(和訳)
2006	Nutrigenomics の導入と概略: II 型の糖尿病への応用と国際的 Nutrigenomics
2006	Nutrigenomics: 個別化栄養学への道
2005	韓国におけるピラミッドの解説 : Nutrigenomics に対するシステム・バイオロジー的アプローチ
2005	ピラミッドの解説: Nutrigenomics に対するシステム・バイオロジー的アプローチ
2005	健康に対して Nutrigenomics を活用するための戦略的な国際連携
2005	食習慣－分子レベルでの疾病間の相互作用: 実験パラダイム (『植物化学物質: 栄養－遺伝子相互作用』)
2004	Obese Yellow マウス*の表現型に影響する遺伝子の同定: カロリー制限、遺伝子型、栄養と遺伝子型の相互作用
2004	Nutrigenomics とニュージーランド食品業界
2004	Nutrigenomics: ポストゲノム時代の最先端
2004	食習慣－疾病遺伝子相互作用
2003	Nutrigenomics: 科学的専門領域の出現

出典: <http://www.nutrigenomics.com/publications.htm> を改変(和訳)

注: マウスでは、単一遺伝子の変異に起因する 5 つの肥満遺伝子が知られており、レプチンを中心とする摂食行動・体重の調節機構が明らかにされている。その一つのアグーチ遺伝子座の変異として A<sup>y</sup>(yellow gene)が知られている。A<sup>y</sup> マウスでは、アグーチペプチドが異所的に発現しており、メラノコルチン 4 レセプター(MC4R)の拮抗物質 H 作用することにより肥満を発症させると考えられている。

また、NutraGenomics 社は生物技術、食品、栄養補助食品、製薬などの企業への委託研究や、動物や SNPs を対象とした研究の応用を狙っている。特に、以下のテーマに関する委託研究を募集している。

- ・ 遺伝子発現プロファイリング
- ・ 発現プロファイリングを用いた栄養補助食品、薬剤、栄養素の効果の分析
- ・ SNP 解析

- ・ マウスの近親交配系統に対する食事療法
- ・ 強くコントロールされた環境条件の影響
- ・ データ解析と蓄積

## 4.3 ヨーロッパ

### 4.3.1 NuGO<sup>179</sup>

#### 1) 施設概要

2004年1月に10カ国、22研究機関が参加してNuGO (The European Nutrigenomics Organisation) が結成された。NuGOはEUから6年間で17.3百万ユーロの資金を得て、バーチャルな先端的中核研究拠点として発足した。欧州でのゲノム栄養学において遺伝子技術を開発・統合化して寄与することを目的としている。また、NuGO設立の目的としては、ニュートリゲノミクス領域での科学技術促進、遺伝的要因やライフステージ、集団ごとに異なる必要な栄養素を知るために、まず個々の栄養素の定義を行う、共通のプラットフォームを使ってニュートリゲノミクスの知識を広める、欧州における食品産業競争力強化のため、などが掲げられている。

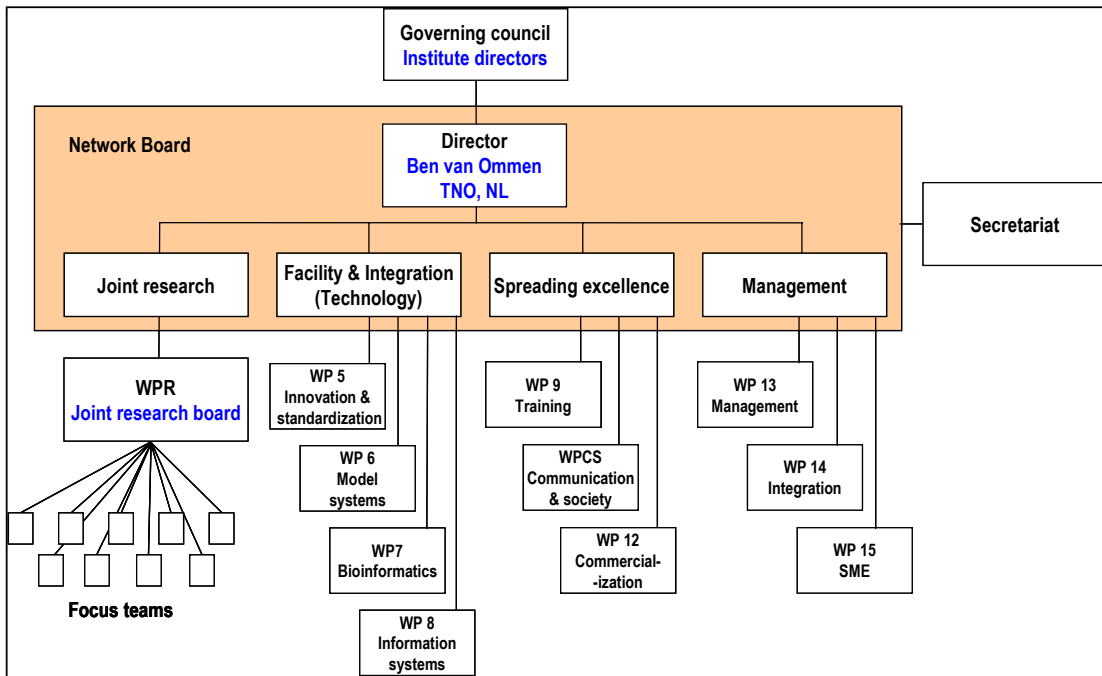
#### 2) NuGOの組織

NuGOの活動は共同研究機関により構成される図表4-7に示すとおりWP (Working Package) を中心に行われている。WPには複数の研究機関が所属し、WPごとに設定されたテーマへの取り組みを行っている。

---

<sup>179</sup> <http://www.nugo.org/>

図表 4-7 NuGO の組織



出典：www.fp6-food.ru/archives/seminar\_2/breslin-bochereau.ppt

### 3) NuGO におけるデータ収集<sup>180</sup>

NuGO ではアフィメトリクス社のマイクロアレイをカスタマイズして NuGO Array Pipeline (図表 4-8) と呼ばれるデータ収集を計画している。NuGO に所属する研究機関に標準化されたこのマイクロアレイを配布し、統一されたプロトコルを使って各所で実験を行うことを想定している。

図表 4-8 NuGO Array Pipeline



今回発表されたマイクロアレイは 24,000 gene/array のもので、マウス、及びヒトのサンプルが扱える。NuGO では実験プロトコルを統一するだけでなく、より安定した結果がで

<sup>180</sup> Garosi P, De Filippo C, van Erk M, Rocca-Serra P, Sansone SA, Elliott R (2005) Defining best practice for microarray analyses in nutrigenomic studies. Br J Nutr. 2005 Apr;93(4):425-32.

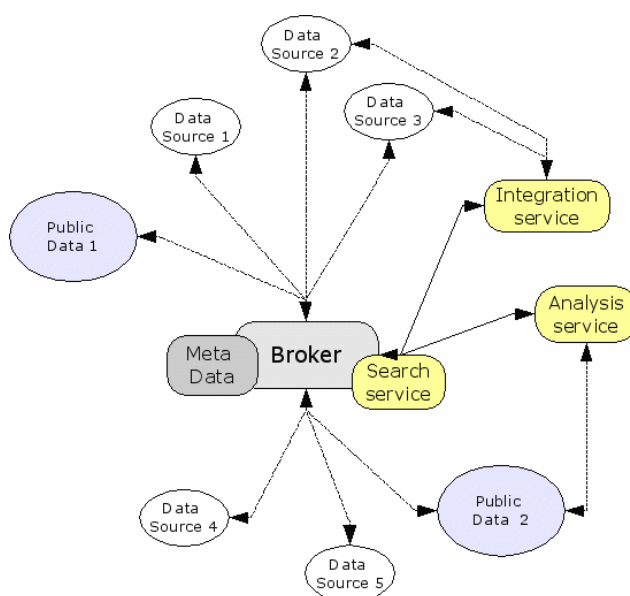


るよう発現解析の実験を Scienion 社へアウトソーシングするサービスも用意している。

NuGO Array Pipeline では実験結果を LIMS (Laboratory Information Management System : 実験情報管理システム) に蓄積するが、この LIMS も各研究機関で同一のものを利用する。したがって、実験プロトコルだけでなく、実験結果の共有が容易に行われる。また、将来構想としてアノテーションや解析用のモジュール、各研究機関の間でのデータベースの相互接続などが検討されている。

さらに NuGO ではメンバー間の情報共有に向けたデータモデル案を作成している。2005 年 12 月に最新版が発行された「NuGO WP8 strategy for a distributed information network – Summary of concept」によれば、コアサービスであるインフォメーション・ブローカー・サーバを中心としたアーキテクチャーを検討している (図表 4-9)。

図表 4-9 NuGO 情報ネットワークにおけるブローカー・ノードの構成図



出典 : NuGO ホームページ「Strategy for a distributed information network」

<http://www.nugo.org/everyone/15279>

NuGO Array Pipeline の最終段階でアレイデータの解析を行う。NuGO では WP7 がこの部分を担当しており、アレイデータのノーマライゼーションや品質コントロールに関するソフトウェアツールを評価、開発している。

#### 4.3.2 IFR ( Institute of Food Research )

##### 1) 施設概要

IFR は英国における食品関連の中心的研究機関である。国内はもとより、国際的な貢献をすることを IFR の目的として掲げている。IFR は英国の Biotechnology & Biological Sciences Research Council による資金援助を得て英国における唯一の食品に関する総合的な基礎研究所でもある。また、IFR には NuGO のヘッドオフィスが置かれている。英国における食品研究機関であるとともに、EU の Nutrigenomics の研究拠点でもある。従って、IFR は彼らのビジョンとして「World-Leading Contributor」になることを掲げている。

##### 2) 研究内容

IFR では以下の 8 つのサイエンスプログラムを中心に活動している。また、メインとなるサイエンスプログラムとは別に、外部機関との連携による 4 つのパートナーシッププログラムが存在する。

###### (1) サイエンスプログラム

- ・ Gastrointestinal Biology & Health
- ・ Commensals & Microflora
- ・ Phytochemicals & Health
- ・ Micronutrients
- ・ Personalized Nutrition
- ・ Structuring Food for Health
- ・ Pathogens: Molecular Microbiology
- ・ Pathogens: Physiology & Predictive Ecology

###### (2) パートナーシッププログラム

- ・ Bioinformatics & Statistics
- ・ Technologies for Systems Biology
- ・ Risk & Consumer Science
- ・ Imaging

##### 3) システム・バイオロジーとバイオインフォマティクス

IFR のパートナーシッププログラムにシステム・バイオロジーとバイオインフォマティクスが組み込まれていることは重要なポイントである。IFR の視点は「システム・バイオロジーの支援のもと、ポストゲノミック情報を抽出・分析し、さらに可視化させること」

である。

UC Davis における研究と同様に、ニュートリゲノミクスの研究者は、研究ツールとしてのバイオインフォマティクス、特に大量の高次元データを dimensional reduction (次元縮約) することと、情報を可視化すること、そして研究領域としてのシステム・バイオロジーを非常に重要視している。

#### 4.3.3 フランス：CRNH (Centre de Recherche en Nutrition de Lyon)

##### 1) CRNH の概要<sup>181</sup>

CRNH はフランス国内に4つ研究拠点を有し、栄養と健康に関する研究を産官学共同で推進するため、行政当局の要望に基づいて1996年に設立された公共利益団体 (Public Interest Group, GIP) である。拠点は Clermont-Ferrand、Nantes、Lyon、Mediterranean の4箇所に設置されている。

CRNH が取り組んでいる研究分野は、生活習慣病を中心とした病理学研究、栄養と健康に関する分子生物学および生理学的研究、健康食品の創出を目指した食品科学研究、の3つの分野を中心としている。

##### 2) CRNH Lyon (CRNHL)

上記 CRNH の拠点は4箇所に存在するが、ニュートリゲノミクスに取り組んでいる研究拠点として CRNHL について調査した。CRNHL は Lyon に研究拠点があり、Lyon 近辺の下記の4つの研究機関が CRNHL の構成メンバーとなっている。

- The National Institute for Health and Medical Research (INSERM)
- The Lyon City Hospital (HCL)
- The Claude Bernard University (UCB)
- The National Agronomical Research Institute (INRA)

CRNHL は4つの研究機関の間で研究成果を共有ため、月次でのミーティングなど、研究に関するコミュニケーションをとっている。また、CRNH からの設備提供により、臨床試験用の設備と質量分析用の設備を有している。

##### 3) CRNHL の研究概要

CRNHL の研究チーム構成は、INSERM の研究チームが6チーム、病院関連の研究チームが11チームあり、創研究員数は160名となっている。

研究事例としては「血糖インデックスの高い食品形態と低い食品形態とで摂取後の利用

---

<sup>181</sup> フランスの研究開発政策：<http://www.clair.or.jp/j/forum/forum/gyosei/084/INDEX.HTM>

効率（代謝）の違い」、あるいは「筋肉と脂肪細胞での遺伝子発現に与える栄養の影響。例えば、不飽和脂肪酸（ $\omega 6$  と  $\omega 3$ ）の組成バランスが  $\omega 3$  に傾くほど、炎症や血小板凝集などのリスクが低減する。」などである。

主な研究テーマは以下のとおりである。

- ・脂質と糖質の生体利用効率
- ・栄養による遺伝子発現のコントロール
- ・脱栄養状態の研究（例えば、高齢者）
- ・病的代謝研究（例えば、がんや生活習慣病）および極限状態研究

#### 4) CRNHL を含む研究連携の仕組み

CRNHL における研究連携として、例えば、栄養学、ニュートリゲノミクス、病理学、コホート研究などを実施している各機関が連携し、その成果を WHO に提言している。また、研究所で製品開発したものを著名なレストランが出資する Paul Bocuse 研究所で商品化研究を行っている。

## 4.4 アジア

3.2.3 に引き続き、Nutrigenomics 国際会議の内容について整理した。ここでは、システム・バイオロジーからアジアの研究開発へと繋がるテーマに関連する発表を中心にまとめた。

### 1) ニュートリゲノミクスの応用 - 個人と集団

(Nutrigenomics · Individual and Population Implications)

#### (1) リスクとベネフィット(Risks versus Benefits, Ben van Ommen, TNO Netherland)

Genotyping や omics 技術は、健康増進と疾病リスク低減における栄養素の効果を計るバイオマーカーとして強力となる。栄養素の代謝に関して遺伝的多様性を加味することで優れた視点が得られる。このような技術進歩の中から、栄養と健康に関するシステム・バイオロジーの新コンセプトが誕生してきた。本講演では、コレステロールを例にして、ホメオスタシスの理解のためにシステム・バイオロジーが重要なことを指摘した。

コレステロールは多くのメカニズムを経て一つのエンドポイント、すなわち動脈硬化症、に到達することを特徴としている。コレステロールを制御するために、スタノール、スタチン、コレステロール輸送促進因子、PPAR 促進因子などが医薬として開発されているが、コレステロールのように複数・複雑なメカニズムを経てエンドポイントに至るものは、単純な医薬による制御に頼るのではなく、食品の役割に頼るべきものである。食品としての、マーガリン、糸状菌エキス、ワインポリフェノール、カカオフラボノイドなど、がそれぞ

れのターゲットで効いてエンドポイントへの到達を阻止する。こうしたメカニズムを解明するため ApoE3-トランスジェニックマウスをモデルとして、メタボリックストレスを炎症ストレスとみなして研究した。トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム技術を駆使してシステム・バイオロジー的アプローチを試みた結果、明らかとなったことは、コレステロールが炎症関連生体内ネットワークに大きく影響すること、コレステロールは遺伝子発現を通じてマクロファージを活性化すること、ホメオスタシスの崩れはエフェクター細胞とレギュラトリー細胞のバランスが崩れることで生じることなどで、こうしたことを理解するにはシステム・バイオロジーが必須であることを述べた。

要旨集ではニュートリゲノミクスの倫理面や社会面に触れているが、実際の講演内容は、要旨とは異なりすでに発表済みの研究成果の報告であった。あまり新鮮味はなかったが、演者がシステム・バイオロジーを牽引しようとする、なみなみならぬ意思をもっていることがうかがえる。

(2) ゲノムと健康：食事指導のニュートリゲノミクスのアプローチ ( Genome Health –A Nutrigenomics Approach to Setting Dietary Recommendations, M. Fenech, CSIRO Australia )

RDA ( Recommended Daily Administration ) と Nutrigenomics の関係について触れ、栄養源の補給と遺伝子の状況との相互作用によって健康が維持されていることを強調した。また、遺伝子の健康を最適化することが大切で、そのためには遺伝子の健康状態を診断することが必要であるとした。遺伝子の健康状態の診断法として、micronucleu formation( 小核形成 ) をバイオマーカーに用いて検討を進めた。高齢化するほど小核が増加することから、ゲノムのダメージ ( 小核の出現頻度 ) が寿命を決定していることが示唆された。小核はアルツハイマーやパーキンソンの発症とも関連しているらしい。小核の出現頻度はビタミンなどの微量栄養素で変化した。葉酸、B12、B6、B2 はゲノムメンテナンスに役立つが、DNA のメチレーションや修復・合成に関与するためであろう。特にカルシウムと葉酸を組み合わせるとゲノムの安定性が高まった。同じ手法で食品の効果も調べた。野菜やシリアル、乳製品はゲノムダメージを低下し、肉やアルコールはダメージを高めることがわかった。ゲノムヘルスのための食品として、アーモンド、小麦ブラン、チェダーチーズ、ブロッコリーが推奨された。ゲノムダメージは基本的なバイオマーカーであり、自動分析診断が可能なのでニュートリゲノミクスのツールとして活用可能である。

(3) 栄養、遺伝学、倫理、社会的連携 ( Nutrition, Genomics, Ethics and Social Implications, Umar Jenie, Indonesia Institute of Sciences )

栄養状態の貧困、ライフスタイルの変化、高齢化、栄養知識の欠乏、社会経済的課題など健康に関しては途上国も先進国と同様の問題を抱えている。一般の食品がゲノムにも作用しうることが分かってきたが、これは食がリスクにもなるということの意味している。Personalized diets あるいは Intelligent diets という考え方が出されているが、ファーマコゲノミクスに比べて食の問題は複雑であり、慎重な対処が必要である。最悪のシナリオは、データの誤使用である。急成長しているポストゲノム活用の新領域ではこれらの問題に対処するために、次の5点について検討する必要がある。

- どのような者がニュートリゲノミクス情報にアクセスする資格があるのかといった点
- や、同意取得や誤使用の問題
- ニュートリゲノミクス情報はどのようにして消費者に届けられるべきか
- 個人の健康と公衆の健康をそれぞれどう扱うのか
- 不公正や社会的問題をいかに防止するか
- 規制やバイオ関連科学に関する公衆の啓発などに関する幅広い視点

2 ) ニュートリゲノミクスの将来 ( Nutrigenomics - The Future )

(1) ニュートリゲノミクスによる健康 ( Optimizing Health Through Nutrigenomics, Richard Head; CSIRO Preventive Health Flagship, Australia )

食物と栄養についての研究の歴史は長く、これまでは水、タンパク質、炭水化物、脂質、ミネラルなどの必要量に関する研究が中心であった。近年は、食物、食物成分、ライフスタイルと慢性疾患との関連についての研究が注目されている。

食物の「health potential」を明らかにするためには、生理的応答、用量依存性、作用メカニズム、バイオマーカーへの影響などを調べなければならない。ゲノミクスやプロテオミクスを用いたバイオマーカーの発見は特に重要である。バイオマーカーの探索には、ゲノムレベルでは Affimetrix™ SNP chip 解析、発現レベルではマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル、タンパクレベルでは LC/MS を用いたタンパク質発現プロファイルを実施している。遺伝子やタンパク質の発現プロファイルを解析するには、数学的解析手法が必要となる。そこで、マイクロアレイデータを解析する Gene - Rave を開発し、白血病に関連する遺伝子の抽出や、遺伝子発現ネットワークについて解析している。また、プロテオミクス解析では、LC/MS データを3次元に表現するアルゴリズムを開発している。

(2) ニュートリゲノミクスと健康増進 (Nutrigenomics and Global Health Improvement, Ben van Ommen; TNO)

これまでのヒトの栄養に関する研究は、代謝経路、必須栄養素、食物の生理作用や機能についての研究が主であり、生化学や生理学の分野で発展してきた。現在では、ゲノミクスをはじめとする種々のテクノロジーを用いて疾患予防、健康の増進、寿命に関連した研究が行われている。今後食品産業はこのような pharma-type の研究を取り入れた第三世代の機能性食品開発に取り組むことになる。栄養と健康の研究における重要なテーマの1つは疾患の予防である。つまりニュートリゲノミクスは、より健康になるため、あるいは疾患予防のための研究であり、疾患治療のための研究ではない。

ニュートリゲノミクスの特徴は、弱い作用が多数認められる、疾病予防のための研究である、遺伝子多型 (SNPs) が関連する、膨大な資金が必要であることなどがあげられる。これらを踏まえ、nutritional system biology の開発、早期マーカーの探索、新たな研究アプローチの確立、共同研究の推進などが進められている。一方、ニュートリゲノミクスから得られた情報をどのように消費者や医療従事者に還元するのか、また、食品産業がビジネスモデルを確立できていないなどの問題点もある。

個人の持つ SNPs によって疾患への感受性は異なる。摂取する栄養を調節することにより疾患感受性を改善することが、personalized nutrition (個の栄養) である。消費者は科学的な「個の栄養」に関する情報を求めており、我々はこれを提供する必要がある。「個の栄養」の確立には、コホート研究や、-omics テクノロジーを用いたバイオマーカーの探索が必要である。膨大なデータを一つの機関が取得、解析することは難しく、研究機関の連携とデータの共有化が重要である。EU から The European Nutrigenomics Organization (NuGO) へは、研究機関の連携強化のために年間約 1700 万ユーロの資金提供があり、現在では 22 の研究機関が連携して研究を行っている。また、NuGO は 24000 遺伝子の測定が可能なヒトおよびマウスの Affymetrix のカスタムメイドアレイ (NuGO アレイ) を、338 ユーロ / 1 アレイで提供するとともに、サンプリングや、サンプル調整、測定などのデータ採取法を標準化し、NuGO 内でデータの共有化が可能なシステムを作っている。

ニュートリゲノミクスの究極の目標は、個人の遺伝的要素、環境要因、世代にあわせて、すべての人に最適な栄養を提供することである。

(3) ニュートリゲノミクスの可能性：アジアの視点 (Potential of Nutrigenomics – Vision for Asia, Sakarindr Bhumiratana; National Science and Technology Development Agency, Thailand)

アジアは、多民族が共存し、食文化が豊かな地域である。つまり、遺伝的背景が多様で、機能性食品素材や生物資源に富む。また、アジアにおける近年の科学技術の発展は目覚ま

しく、ニュートリゲノミクスの進展が大いに期待できる。

食物や微生物は健康状態に影響を与える。生体内の変化を -omics テクノロジーを用いて測定し、得られた情報を統合して *in silico* でシミュレーションすることにより、細胞や生体の応答を予測できる。この手法は、バイオマーカーの発見、新しい食品素材の開発、機能性食品の作用機序の解明などに有用である。このような、nutritional system biology には膨大な費用が必要で、扱うデータ量も大量であることから、国境を越えた連携が必須である。アジアでは R&D の人材育成、R&D・S&T ポリシーの作成、研究拠点の連携強化、教育の改善などに取り組んでいる。また、-omics テクノロジーやバイオインフォマティクスツールに関する研究や、専門領域での研究の強化、高性能装置の開発などアジアの強みと可能性の確立に努めなければならない。技術やインフラの整備された米国・ヨーロッパと、民族的、食品素材的に多様なアジアが連携することで、ニュートリゲノミクスのさらなる発展が期待できる。アジアの研究拠点としては、「Institute of Biosciences」(オーストラリア)、 「BIOTEC」(タイ)、 「Biopolis」(シンガポール)、 「KRIBB」(韓国)などがあげられる。



## 5 ニュートリゲノミクスにおけるツール開発の現状

### 5.1 生物情報機能解析の概観（-omic テクノロジーの流れ）

ヒトを対象とした世界各国の機能解析の成果は、遺伝子の発現調節機能やタンパク質等の生体分子間相互作用の網羅的な解析に基づき、生命活動を成立させているネットワークを明らかにすることを目的として研究が促進されている。具体的には、遺伝子発現調節領域等のヒトゲノムの機能解析、タンパク質 - タンパク質相互作用の解明等といった、生体分子間相互作用について基礎データの網羅的創出を行い、創出された情報を活用することによって、発生・分化等の生命科学に関する基本的問題の解明の基盤を構築するとともに、疾患の発症機構の解明や新しい治療法の開発につながる成果をあげることを目指している。

一方、個人による生活習慣改善には健康状態を日常的にモニタリングできる機器の開発や、医療経済の観点からは上市するまでに膨大な研究開発投資が必要とされる従来型の医薬品に頼るのではなく、生活習慣・体質改善に効果があるとされる機能性食品についても、最新の医学情報とゲノム情報をベースに、それらの食動態を明らかにする新規な-omic テクノロジー、インフォマテックスの開発が必要である。

従来の遺伝子やタンパク質単体の配列・構造解析に加えて、転写された mRNA 量を包括的に測定するトランスクリプトーム解析、遺伝子産物として発現しているタンパク質全てをターゲットとするプロテオーム解析、細胞内に存在する代謝産物を一挙に測定するメタボローム解析のように、生体分子を「網羅的に」測定・解析する -omic テクノロジーによるアプローチの有効性が明らかになってきた。Yale 大学の Gerstein 研究室では、-ome という接尾辞を持つ数十の用語に関するテーブルである”OME TABLE”を公開している<sup>182</sup>。

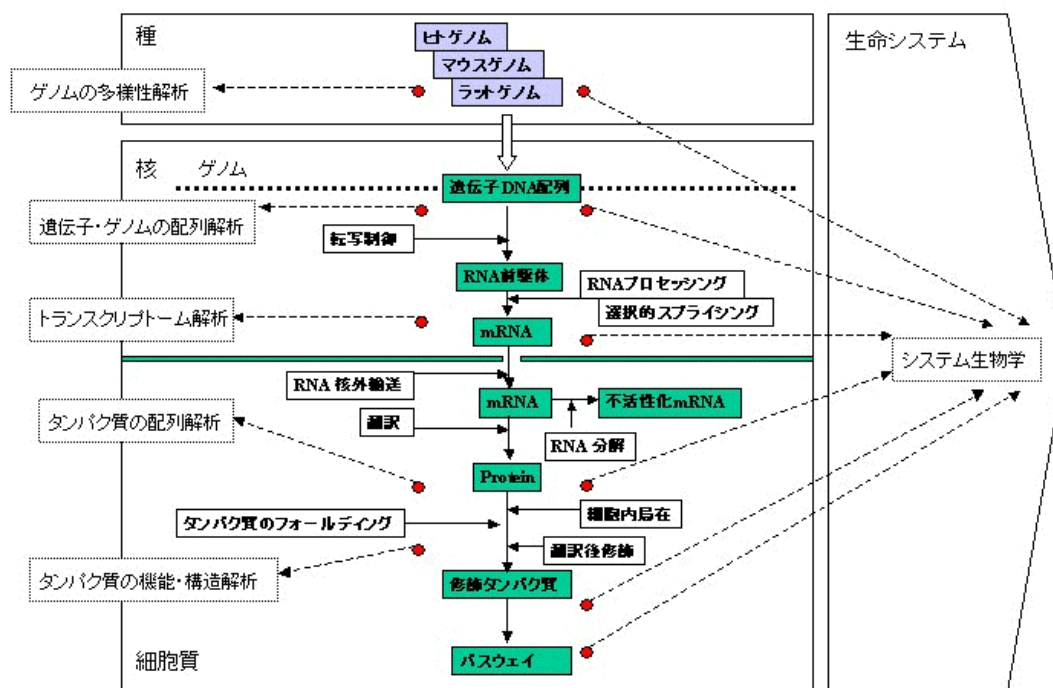
これら網羅的測定・解析というアプローチを支えているのは、情報工学の立場から生物学的課題の解決を試みる、バイオインフォマティクスと呼ばれる分野である。バイオインフォマティクスは、古典的には遺伝子配列や生化学反応の解析手法の研究開発を出発点として、大規模実験を管理および推進する情報技術基盤の開発、遺伝子構造や機能予測、タンパク質構造解析、トランスクリプトームあるいはプロテオームにおける相関解析、あるいは因果推定、生体内ネットワークの定性的・定量的解析の理論研究へと広がりを見せている。バイオインフォマティクスの各分野と生物情報の流れとの関係を図表 5-1 にまとめた。

一方、特徴的なのは、図表 5-2 からわかるように、ゲノムという基本の生体情報単位の解析から、より上位のタンパク質、代謝物、細胞、生体全体という構成体へ解析が進んでいることである。元来生物学は、「観察」と「分類」というマクロ的なアプローチから発生

<sup>182</sup> <http://bioinfo.mbb.yale.edu/what-is-it/omes/>

したが、それが 1953 年の DNA 構造の解明に端を発して、一気に分子レベルの解析に焦点が移り、2001 年にはヒトの全遺伝子情報が解析された。現在はこのゲノム情報を上位の機能性分子と生体の表現型との関連性を明らかにするために、-omic テクノロジーの上位概念へ研究が進展している。これらが解明されると、生体機能と表現系が各生体分子との関連性で説明され、生命現象を物質で説明できるシステム生物学へと統合される。

図表 5-1 バイオインフォマティクスの各分野と生物情報の流れとの関係



图表 5-2 OME TABLE

Terms	Description	Google Search *	Pubmed Search *	First Year in Pubmed
Genome	The full complement of genetic information both coding and non coding in the organism	1,510,000	70,970	1932
Proteome	The protein-coding regions of the genome	65,600	1096	1995
Transcriptome	The population of mRNA transcripts in the cell, weighted by their expression levels	5750	126	1997
Physiome	Quantitative description of the physiological dynamics or functions of the whole organism	3650	16	1997
Metabolome	The quantitative complement of all the small molecules present in a cell in a specific physiological state	753	13	1998
Phenome	Qualitative identification of the form and function derived from genes, but lacking a quantitative, integrative definition	23,500	8	1995
Morphome	The quantitative description of anatomical structure, biochemical and chemical composition of an intact organism, including its genome, proteome, cell, tissue and organ structures	205	2	1996
Interactome	List of interactions between all macromolecules in a cell	168	4	1999
Glycome	The population of carbohydrate molecules in the cell	77	3	1999
Secretome	The population of gene products that are secreted from the cell	100	4	2000
Translatome	The population of mRNA transcripts in the cell, weighted by their expression levels	41	1	2001
Fluxome	The population of proteins weighted by their fluxes	10	1	1999
Localizome	The localization of various proteins, both in terms of cell type and subcellular compartments	10	-	2001
Pseudome	The population of pseudogenes in the cell	4	-	-
Ribonome	The population of RNA-coding regions of the genome	11	-	-
Orfeome	The sum total of open reading frames in the genome, without regard to whether or not they code; a subset of this is the proteome	418	-	-
Regulome	Genome-wide regulatory network of the cell	36	-	-
Cellome	The entire complement of molecules and their interactions within a cell	27	-	-

Operome	The characterization of proteins with unknown biological function	17	-	-
Transportome	The population of the gene products that are transported; this includes the secretome	9	-	-
Functome	The population of gene products classified by their functions	18	-	-
Foldome	The population of gene products classified by their tertiary structure	11	-	-
unknown	Genes of unknown function	4	-	-

出典：Gerstein Lab 作成資料

## 5.2 トランスクリプトーム解析ツール(マイクロアレイ)

個々の生体分子の解析を行うこれまでの研究から、遺伝子発現の全体像を捉え、その結果から遺伝子発現の調節、生物機能を解明することを目的としたトランスクリプトーム解析が盛んになってきている。遺伝子の転写産物である mRNA の発現量を測定する従来法としては、ノーザンブロット法、SAGE、ディファレンシャル・ディスプレイ法が開発されてきた。これらの方法とは一線を画する形、即ち  $\mu\text{g}$  オーダーの少量の試料に対して、数千～数万遺伝子の発現挙動の計測を可能にしたのが、マイクロアレイあるいは DNA チップである。

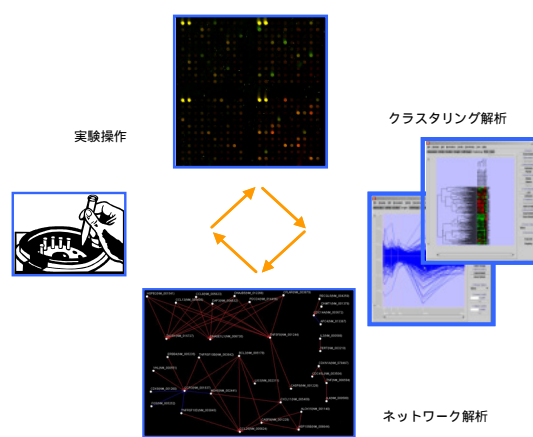
解析にあたっては、発現の挙動が似ている遺伝子ごとにクラスタリングを行う方法や、健常者と病気の発現を比較し病気の原因遺伝子を探る方法、発現の状態から病気の診断を行う方法などがある。クラスタリングは主成分分析といった多変量解析法や階層的クラスタリング、病気の診断には判別分析やサポートベクターマシンなどが用いられる。また、上記配列解析の手法を用いて類似の発現パターンを示す遺伝子同士で共通に存在する転写制御領域の抽出の手法も存在する。クラスタリングによる遺伝子のグループ化は必ずしも遺伝子発現に関して形成されているネットワークの姿を直接的に反映するものでないため、近年では遺伝子ネットワークを推定しようとする試みが盛んに行われている。ブーリアンネットワークや微分方程式によるモデル化、ベイジアンネットワーク、グラフィカル・ガウシアン・モデリングを用いた方法が行われている。DNA マイクロアレイによる一連のトランスクリプトーム解析は図表 5-3 のように行われている。

図表 5-3 では、実験計画の下、細胞・組織等からの RNA 抽出を経て mRNA の逆転写反応と共に蛍光標識が行われる。蛍光標識済み試料は DNA マイクロアレイに添加し最適化された条件下で 1 昼夜程度の反応を行う。反応後 DNA マイクロアレイリーダーにより蛍光画像が取得される。いわゆるバイオインフォマテックス技術により、階層的クラスタリングなどの解析を経て遺伝子発現に関して形成されていると推定されるネットワーク解析が必要に応じて行われる。一連の解析結果と生物学的意味合いを判断して解析のサイクルが回る。

トランスクリプトーム解析では、従来型の解析に比べて大量の発現データを取得できるが、解析結果と想定される生物学的意味が必ずしも一致するわけではない。発現解析ツールの発達も必須ではあるが、プロテオーム解析などから得られる情報とのリンケージも重要である。トランスクリプトーム解析もこれからの課題を多く抱えていることは言うまでもない。

次にマイクロアレイの具体的な技術と課題について概説する。

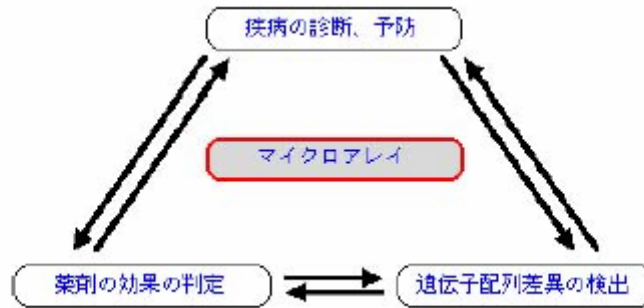
図表 5-3 トランスクリプトーム解析の流れ



### 5.2.1 マイクロアレイの目的と意義

マイクロアレイは細胞、組織の状況を遺伝子発現レベルで網羅的に解析するシステムである。このシステムは3つの目的がある(図表 5-4)。第一は検体の正常細胞、組織との比較である。異常な遺伝子発現レベルの変動を検出できれば疾病への診断になるからである。第二は薬剤等の外部からの刺激による各遺伝子の、発現レベルの変動の検出である。この変動の検出が簡便になされれば、新しい薬剤に対する細胞等への影響、生体内における変化を容易に知ることができ、新薬開発における効果を調べることができるからである。第三は発現遺伝子の配列差異の検出である。発現している遺伝子の差異(SNP)が検出されることで、個人別に最適な治療が可能となる。

図表 5-4 マイクロアレイの目的



注：マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルは様々な用途に利用される

### 5.2.2 マイクロアレイの背景

細胞内の遺伝子発現を検出する方法としては、古くからノザンプロットティングハイブリダイゼーション法が利用されていた。通常の方法では一度に1遺伝子の発現しか検出できないが、その後ナイロン膜上に各遺伝子DNAをスポットとして固定し、ハイブリダイゼーションにより各遺伝子の発現を調べる方法は1980年代より各研究室で広く利用された。これが現在あるDNAチップの原型である。その後、加速的に発見される遺伝子の数が増加するにつれ、スポットの集積度をあげ、マイクロアレイ(DNAチップ)として作成する研究が行われた。1990年初期から半ばにかけ、ハイセック社やアフィメトリクス社のようなベンチャー企業が次々に設立され、マイクロアレイ技術はポストゲノム時代を先取る技術として登場した。

### 5.2.3 マイクロアレイの現状

現在マイクロアレイあるいは関連製品を取り扱っている企業は非常に数多く存在している。動きとしては

- ・ マイクロアレイ自動作製装置の開発及び販売
- ・ カスタムマイクロアレイ作製サービス
- ・ 汎用マイクロアレイの開発、製品化
- ・ 目的別(精査型)マイクロアレイの開発
- ・ 高感度(微量サンプル)マイクロアレイの開発、製品化

に分類できる。

#### 1) マイクロアレイ自動作製装置

マイクロアレイは基盤(低蛍光ガラスや低蛍光プラスチック等)に数百から数百万もの

DNA(cDNA 又は OligoDNA)をスポットする必要がある。限られた基盤上にスポットするためには1スポット当り数マイクロンから数百マイクロンものDNAを自動でスポットする装置が必要となる。現在まで市販されている自動作製装置(スポットティング装置)は大別して2種類ある。一方はピンを使用するもの、他方はインクジェット技術を使用したものである。ピン方式の自動作成装置の利点は少ないDNA量でスポットさせることができる点である。欠点は大量のスポット(3万スポット以上)ができない、スポット液量を均一化できないことである。インクジェット技術の自動作成装置の利点は、大量のスポット(5万スポット程度)ができること、スポット液量を均一化できることである。欠点はスポットする際にデッドボリュームが発生するため、大量のDNAを必要とする点である。

## 2) カスタムマイクロアレイ作成サービス

汎用マイクロアレイ(網羅的マイクロアレイ)製品化をされていないオリジナルなマイクロアレイを必要とする顧客に対して、必要な遺伝子だけを必要な枚数だけ作製し提供をするサービスで、網羅的なマイクロアレイを必要としない、又は製品化されていないコンテンツをスポットし提供をしている。

## 3) 汎用マイクロアレイの開発、製品化

ゲノムの遺伝子配列が決定された動物種(ヒト、マウスなど)をターゲットにバイオインフォマテックス技術を駆使し各遺伝子に特異的なオリゴ配列を決定、合成して基盤上にスポットし、汎用マイクロアレイとして製品化している。

## 4) 目的別(精査型)マイクロアレイの開発

汎用マイクロアレイに対して必要な遺伝子(疾患別等)だけをスポットした目的別(精査型)マイクロアレイの開発が行われている。汎用マイクロアレイを使用し、解析を進めることにより各疾患に関連している遺伝子のみをマイクロアレイ化する。目的別マイクロアレイの利点は、価格的に安価に提供できること、必要な遺伝子だけを解析すれば良いため解析時間を短縮できることである。

## 5) 高感度(微量サンプル)マイクロアレイの開発、製品化

これまでのマイクロアレイは、感度が十分ではなくバックグラウンドに埋れている低発現領域の発現は解析することができないことが一般的であった。遺伝子発現においては各遺伝子がネットワーク化されており、この低発現遺伝子がスイッチ役となり他の遺伝子発現を誘発していることが知られているが、これまではそれらの低発現遺伝子の解析は不可能とされていた。高感度なマイクロアレイの開発、製品化はこれらの低発現遺伝子解析を可能とすることができる。また、高感度であるが故に、これまでサンプル(total RNA)量が

10 $\mu$ g から 1  $\mu$ g 程度必要であったのが 0.5 $\mu$ g 以下でも解析が可能となる、ということである。微量サンプルからの遺伝子発現解析が可能となる意味は、血液や口内粘膜等からの遺伝子解析が可能となる。これまでは、組織や細胞等から total RNA を抽出する必要があったものが血液、口内粘膜等から total RNA を抽出すれば遺伝子解析が可能となる。

#### 5.2.4 現有市場と成長性

DNA マイクロアレイ関連製品の 2005 年の市場規模（受託解析、カスタムアレイを除く）は、前年に比べ微減の推計 75 億円となった。DNA マイクロアレイや試薬といった消耗品の市場は 55 億円で微減した。DNA チップ販売枚数は増加しているが、価格低下と競争激化により微減となった。

2004 年の受託事業の国内市場は 20 億円あり、2005 年の市場規模は増加したが、受託会社の競争が激化した結果、価格競争により前年並みの規模となった。

カスタムアレイは、医療の基礎研究や臨床研究用のカスタムアレイに加え、ビールなどの発酵産業の工程管理や食品検査などの非医学用途カスタムアレイの売上が増加している。カスタムアレイの市場は非医学用が 8 億円、医学用が 12 億円の合計 20 億円と推定できる。

今後は、目的に合った遺伝子だけを搭載した安価な DNA マイクロアレイ（精査型 DNA マイクロアレイ）、高感度 DNA マイクロアレイ、より高密度なタイリング DNA マイクロアレイ、SNPs 解析用マイクロアレイ、診断用 DNA マイクロアレイの市場が増大していく可能性は高いと思われる。

#### 5.2.5 マイクロアレイの今後の展望

マイクロアレイの代表的な企業であるインサイト・ジェノミクス社等は独自の解析でヒトの遺伝子を 10 万種類以上単離し、それを製品として開発したとアナウンスしてきたが、2000 年 2 月のヒトゲノム解読データの公開では遺伝子の数が 3 万から多くて 4 万と発表され、その差異が指摘されている。

これに対して、インサイト・ジェノミクス社のアナウンスでは、ヒトゲノム解読データにおける遺伝子の数はローカス（場所）の数であり、インサイト・ジェノミクス社の遺伝子はそのローカスから作成されたトランスクリプトの数であることを主張している。実際にトランスクリプトの数は 10 万種類以上あるとするデータは数多くあり、今後マイクロアレイに使われたプローブが遺伝子マップ上のどのローカスに対応するのかを明確にした製品、あるいはデータベースの整備が重要になってくるであろう。

現在マイクロアレイが一般に普及し難い最大の理由は価格である。この問題を解決するには低価格で作製できる技術の開発が重要と思われる。また、より標準化した様々な用途に耐えうる製品を開発し、市場を広げていくことが重要と思われる。一方で用途を特化して、十分にその目的に有効な製品を開発して、特定分野で集中的に市場を広げていく戦略



も重要である。

マイクロアレイが一般に普及し難い第二の理由はデータに安定性がなく、信頼できるデータを出すには繰り返し何度か同じ測定をしなくてはならないという点である。信頼度の高いデータが安定して出るようにするには何が重要かをシステムとして十分な検討が今後必要であろう。また、現在では低発現レベルでの解析は困難であると言われている。遺伝子発現は複数の遺伝子がネットワーク化し、それぞれの遺伝子発現に影響を与えているとされている。低発現レベル遺伝子発現がスイッチ役を果たし、結果的に発現ネットワークが機能していると考えられている。

低発現レベル遺伝子をスクリーニングするためには、より高感度なマイクロアレイが必要となってくる。また、高感度マイクロアレイは、より微量なサンプルからでも遺伝子発現解析が可能となる。例えば、これまでは臓器、細胞等のサンプルから total RNA を抽出しなければ解析を行えなかったものが、血液からでも解析ができることとなり、実験動物を殺傷することなく遺伝子解析を行うことができる。

まだいくつかの問題点はあるものの、マイクロアレイは現在考えられるもっとも簡便で有用性の高い応用分野である。今後疾病の診断等に使用されていくことは疑いなく、ますます大きく発展していくことと思われる。

#### 5.2.6 バイオインフォマティクスによる発現解析

現状では、DNA マイクロアレイなどのデータは一度に多くの遺伝子の反応に関するデータを取得する実験手法である。反面アノテーションを行わなければならないデータの量、質とともに高度なものが要求される。得られたデータ、つまり遺伝子発現の増減という結果に対し、そのアノテーションに苦労しているのが現状である。遺伝子の機能情報をバイオインフォマティクスによって引き出していくには公共データベースが頼りとなるが、膨大な量のデータを収納する公共データベースはノイズとなるデータが多すぎて、なかなか目的の情報に行き当たらない。公共データベースをマイニングしても公共データベース以上の情報を得ることができないと言う苦しみがある。しかし、いろいろな角度で公共データベースを見ることによって研究者の頭の中で特徴的なイメージが作られ、新しい発見につながることもある。

今後は、いろいろな角度でデータマイニングをおこなう必要があり、そのためには、公共データベースだけでなく、研究室で実際に得られた実験データを基礎にして公共データベースのデータマイニングを行うこととなる。その際、実験データと公共データベースが連携する体制ができていなければ、有用な情報をみすみす見逃すことになってしまう。

タンパク質と疾患、化合物のさまざまな方向からの関連性をはじめ、代謝経路などの多様な情報をあらゆる角度から多変量解析をおこなって遺伝子の機能解明などにつなげるためには、自身が保有する実験データと公共データベースを連携することが必要となる。

## 5.3 プロテオーム解析ツール<sup>183 184 185</sup>

### 5.3.1 プロテオーム解析

プロテオームとは生体内に発現しているタンパク質全体を指し、プロテオームの情報をアミノ酸配列の1次構造、高次構造、さらに、それらの量、分布の時間的経過、コードするDNAの情報とともに網羅的に解析し、生物の代謝活動や、病理的現象を解明することをプロテオーム解析と言う。

プロテオーム解析、あるいはプロテオミクスと呼ばれる解析の手法は多次元クロマトグラフィーと質量分析計を用いた方法が一般的になりつつある。また、2次元ゲル電気泳動法に関しても主たる手法のひとつである。

2次元ゲル電気泳動法では、ゲル上に数百～2千個程度のタンパク質をスポットとして分離することができる。また、2次元クロマトグラフィーでは数千の分画に分離できる。分離されたタンパク質を、質量分析計などを使用してアミノ酸配列を同定し、既知の配列との比較を経てタンパク質を同定する。

また、疾患部位組織と正常組織を分離されたタンパク質のマッピングを比較することで、質的、量的に変化したタンパク質を検出するディファレンシャル解析も可能となる（後述参照）。同定されたタンパク質の遺伝子から、そのタンパク質を大量発現させることが可能となり、NMR、X線回折や電子顕微鏡による高次構造の決定へとつながる。

プロテオーム解析といっても何を解析するかでその手段・方法は異なる。現在行われているのは構造解析と機能解析である。ただ、共通することはそれぞれ解析する前に、抽出・分離・精製という前処理が必要となり、これが極めて重要な位置を占めているということである。したがって、以下前処理の手法を含め、その手段と方法について述べる。

#### 1) タンパク質の構造

構造解析の話に移る前にタンパク質の構造について概観してみる。アミノ酸がペプチド結合を介して、特定の順番で線状に連なったアミノ酸の並び方を、タンパク質の1次構造と呼ぶ。タンパク質の立体構造の中で簡単な繰り返し構造により形成される特徴的な部分構造を2次構造と呼ぶ。2次構造には、 $\alpha$ -ヘリックス構造、 $\beta$ -シート構造、ターン構造がある。2次構造の簡単な組み合わせによって構成される構造単位をモチーフと呼ぶ。1個から数個のモチーフの組み合わせで、構造的または機能的に特徴のある部分（ドメイン）ができる。ドメインの配置なども含めた立体構造を3次構造と呼ぶ。複数のサブユニット

<sup>183</sup> 三菱化学生命科学研究所ホームページ「バイオ・ゲノム用語集」

<http://www.mitils.co.jp/baio/index.html>

<sup>184</sup> ジーンワールド社ホームページ「用語解説」<http://www.geneworld.co.jp/service/t04-11.php>

<sup>185</sup> 社団法人日本分析機器工業会ホームページ「分析機器の手引き」

<http://www.jaima.or.jp/tebiki/index.htm>

で構成されるタンパク質では、それらのポリペプチド間の配置を4次構造と呼んでいる。

## 2) 前処理

前処理におけるサンプルからの分離手段は一般的には電気泳動が用いられるが最近増えてきているのが AKTA、HPLC による分離である。

AKTA とは複数のクロマトグラフィー手法を組み合わせ、複数のサンプルを連続的に精製する自動組換えタンパク質精製装置である。構造解析分野では、His-tag や GST 融合タンパク質の NMR 法や X 線結晶解析法による解析が多く用いられており、AKTA は、これら組換えタンパク質の自動精製を目的に開発された。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC: High-performance liquid chromatography) は高圧ポンプにより耐圧製のカラムに溶離液を流して分離するため、従来の液体カラムクロマトグラフィーより迅速にサンプルの分離ができる。また、多次元 HPLC は複数のカラムを用いることにより分離精度を上げる手法で、一般的には第1カラム、第2カラムによる2次元 HPLC が多く利用されている。

ゲル電気泳動法はもっとも基本的なタンパク質前処理技術である。いわゆる分子ふるいの原理を利用して分離する。アガロース、あるいはポリアクリルアミドの1次元スラブゲル電気泳動では分子量で分けられる。

通常はタンパク質をクマシー・ブルリアント・ブルー (CBB) などで染色し可視化する。より微量のタンパク質を染色したい場合は銀染色法を用いる。2次元ゲル電気泳動法ではサンプルをキャピラリゲル中で等電点電気泳動し、そのゲルを平板ゲルで再び電気泳動して2次元展開して分離する方法である。

ただし、HPLC 法のピークにしても2次元電気泳動のスポットにしてもそれが単一成分であるとは言えないところがある。そこでさらに HPLC 法では別のカラムでさらに分離を行うのである。したがって、2次元、3次元になるにつれて、次元が増えれば増えるほど分離精度は高まる。

ペプチドマスフィンガープリンティング法 (PMF 法: peptide mass fingerprinting 法) とは、酵素消化されたタンパク質の質量分析データ (ピークリスト) を既知のタンパク質データベースと比較照合することでタンパク質の同定を行う方法である。

トリプシン等のタンパク質分解酵素はタンパク質を特定の部位で切断するため、それにより得られた情報はいわゆるフィンガープリント (指紋) のように固有の情報となり、データベースに登録されているタンパク質の質量ピークリストと照合することで同定が可能となる。この処理を行うツールは、例えば島津製作所とプロテオーム社が2次元電気泳動したゲルからタンパク質の切り出し、脱色、ゲル内消化、質量分析サンプルプレートにマトリクスを混ぜてプロットする Xcise というロボットなどがある。

### 3) 1次構造解析

タンパク質の1次構造解析にはアミノ酸配列分析装置（ペプチドシーケンサー）や質量分析計が用いられる。ペプチドシーケンサーはタンパク質のアミノ酸配列を解析する装置で、アミノ酸のN末端から切断する部分、及び切断されたアミノ酸を同定する部分で構成される。アミノ酸の切断はエドマン反応と呼ばれる方法で行い、その後HPLCによる分析を行うことになる。

タンパク質のアミノ酸配列情報はプロテオーム解析のみならず、バイオテクノロジーにおいて重要な位置を占める情報であり、また、今後進展が見込まれるニュートリゲノミクス研究にも必須の情報となる。

質量分析計（MS: Mass Spectrometry）は、タンパク質やペプチド、糖などの分子量を測定するツールである。質量分析計には様々な方式があり、例えば島津製作所の田中耕一フェローがノーベル賞を受賞したことで有名なものとして、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法（MALDI: matrix assisted laser desorption ionization）などがある。これは分子をイオン化するためにレーザーを照射する方式で、レーザーのエネルギーを試料分子に効率的に伝えるため、マトリックスと呼ばれる化学物質を加える手法である。

その他に、HPLCなどのキャピラリーから流出する試料をイオンに電化分離して噴霧するエレクトロスプレーイオン化法（ESI: electrospray ionization）や、気化した分子の分子量を気化装置から検出器までに届く時間（飛行時間）で測定する飛行時間型質量分析計（TOF-MS: time of flight MS）などがある（図表 5-5）。あるいは上記のMALDIとTOFを組み合わせたMALDI-TOF-MS法というものもある。質量分析計に利用される手法にはそれぞれ特徴があり、例えばESI法ではサンプルが流出してしまうのに対してMALDI法ではサンプルはプレート上に残るので再解析ができるなどというものである。

より精緻に測定する方法として、イオン化分子を種々の方法で開裂させ、その質量を測定することで分子構造を知る方法がある。MSを2段階で利用するため、タンデム-MS（またはMS/MS）と呼ばれる。

図表 5-5 TOF-MS の原理



出典： [http://www.Shimadzu.co.jp/aboutus/ms\\_r/qa.Html#08](http://www.Shimadzu.co.jp/aboutus/ms_r/qa.Html#08)

TOF-MS は、磁場型と呼ばれる質量分析計に比較して、質量分解能が劣るが、その原理から測定質量範囲に上限がなく、分子量数万～十数万のタンパク質のような高分子を対照とした計測も可能となっている。また、一般的に装置がコンパクトで、操作や保守も簡単であり測定時間も短く多数の試料を容易に処理することができるという特徴を持っている。高分子を測定するという点においては、ゲルパーミエーションクロマトグラフなど高分子測定方法と比較して質量精度が格段に高いと言われている。

タンデム質量分析計 (MS/MS) は質量分析計 (MS) が 2 台直列に結合され、2 台の MS を結ぶ中間のフィールド・フリー領域に衝突活性化室 (コリジョン・セル、C.C.) を持つ装置である。主として 4-セクタータンデム MS/MS、ハイブリッド型 MS/MS、トリプルステージ四重極 MS/MS などの方式が使用されているが、構造の複雑性や装置の大型化などの問題があり、最近ではイオントラップ質量分析計が MS/MS として利用されている。イオントラップであるとさらに MS<sub>n</sub> ができるといった特徴も出る。また擬似 MS/MS として PSD (Post Source Decay) を利用したものもある。

タンデム質量分析計は MS 単体、GC/MS、LC/MS 等の持つ能力をさらに機能拡張した装置であり、マトリックス中に微量に存在するターゲットをノイズ除去によって選択的に検出することが可能となる。タンパク質・ペプチド等のアミノ酸配列決定にも大きな役割を果たすことができ、pmol レベルの試料量で解析可能である。LC/MS/MS 法であれば酵素消化した混合ペプチドであってもそのまま構造解析を行うことが可能となる。

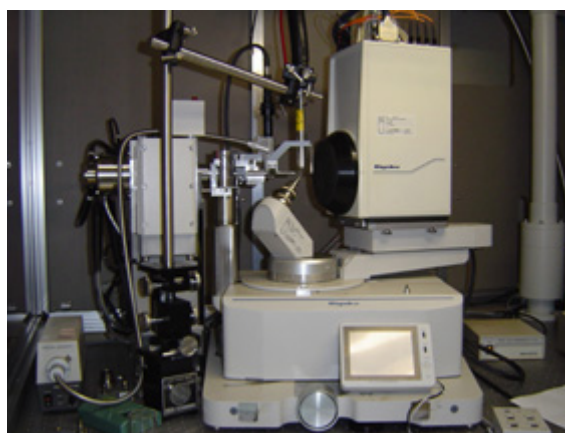
フーリエ変換型質量分析計 (FT-MS: Fourier-transform massspectrometry) は、イオン化した化学物質を強い磁場の中に入れると質量/電荷比に応じた周波数で回転することを利用

し、この周波数成分をフーリエ変換でもとめることにより、存在する化学物質の分子量等を極めて高感度かつ精度良く求める装置であり、イオン源としては ESI や MALDI などを用いることができる。FT-MS は超電導磁石を用いるために価格が高く装置は大きく、特別な維持管理が必要であるにもかかわらずその高分解能 高質量精度ゆえに生命科学領域に普及しつつある。最近では超伝導を用いない FT-MS も出現した。

#### 4) 高次構造解析 (立体構造解析)

立体構造解析の手法である X 線結晶構造解析は X 線を結晶に当てて、原子・分子の世界の立体像を解明する方法で、X 線回折法とも呼ぶ。

図表 5-6 X 線回折装置

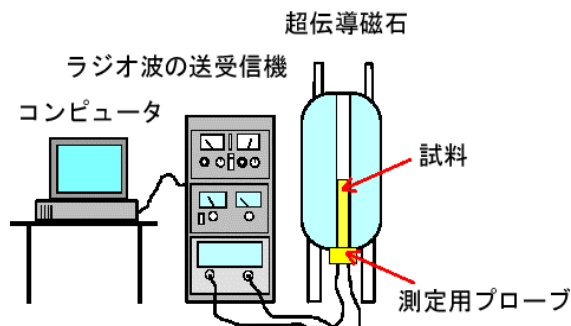


出典：www.kiki.chem.tohoku.ac.jp/xray

タンパク質の立体構造解析では主要な手法の 1 つであり、例えばタンパク質と医薬の複合体の立体構造も決定することができるようになってきている。我が国では理化学研究所が兵庫県に設置した Spring-8 による解析が有名である。これはシンクロトロンによる放射光を用いてタンパク質の結晶構造を分析するもので、現在に至るまで多くの成果を上げている。

主要な立体構造解析の手法として NMR ( Nuclear Magnetic Resonance ; 核磁気共鳴装置 ) がある。NMR は核磁気の性質を利用して、磁化の向きによるエネルギー差から核磁気共鳴作用で分子を構成する原子の配置情報などを得る。

図表 5-7 NMR 装置の概略



出典：[http://bake.kuchem.kyoto-u.ac.jp/bun/FAQ/Whats\\_machine.html](http://bake.kuchem.kyoto-u.ac.jp/bun/FAQ/Whats_machine.html)

#### 5) 機能解析<sup>186 187 188</sup>

タンパクの機能解析はなかなか難しい。何を以て機能解析とするかということであるが、多くの場合分子間相互作用解析を機能解析とする場合が多い。そこで以下分子間相互作用解析に用いられる機器とその原理について述べる。分子間相互作用を測定する方法はいくつかあるが、ここでは主流となりつつある表面プラズモン共鳴法を中心に説明する。

レーザーを金属薄膜の裏面に照射すると照射光は全反射すると同時に金属膜側に微弱なエバネッセント波と呼ばれるエネルギー波を生じることがわかっている。一方で誘電体に接触した金属表面には粗密波（表面プラズモン）が発生する。この両者の波数が一致したときに共鳴して反射光が減衰する現象が生じる。これを表面プラズモン共鳴現象という。誘電率（屈折率の2乗）はエバネッセント波に影響するため、センサチップ表面で引き起こされる物質間の相互作用が誘電率の差異として生じる。これが表面プラズモンに影響し共鳴の変化として捉えることができる。表面プラズモン共鳴を利用して分子間相互作用を測定するツールとしては、例えばモリテックス社が分子間相互作用をノンラベル、リアルタイムで測定・解析する装置を開発している。

表面プラズモン共鳴法のほかに相互作用を計測する手法として水晶振動子マイクロバランス法がある。水晶発振子とは、水晶の圧電効果を利用して高い周波数精度の発振を起こす際に用いられる受動素子の1つである。この水晶振動子に抗体などのタンパクを付けておき、それに特異的に反応（結合）する分子があるとその質量の影響を受け水晶振動子の振動が微妙に変化する。その変化を捉えることで相互作用を測定するのが水晶振動子マイ

<sup>186</sup> モリテックス社ホームページ「表面プラズモン共鳴バイオセンサの原理」

[https://www.moritex.co.jp/home/zigyo\\_main\\_c038.html](https://www.moritex.co.jp/home/zigyo_main_c038.html)

<sup>187</sup> コスモバイオ社ホームページ「酪農食品科学特論-機能性ミルクタンパク質実験講座」

[http://www.cosmobio.co.jp/technical/tech\\_Milk\\_20030916/tech\\_Milk\\_Toppage\\_20030916.asp](http://www.cosmobio.co.jp/technical/tech_Milk_20030916/tech_Milk_Toppage_20030916.asp)

<sup>188</sup> 日化テクノサービス社ホームページ「熱分析装置」

[http://www.nikka-ts.com/a\\_kagaku/a/14.htm](http://www.nikka-ts.com/a_kagaku/a/14.htm)

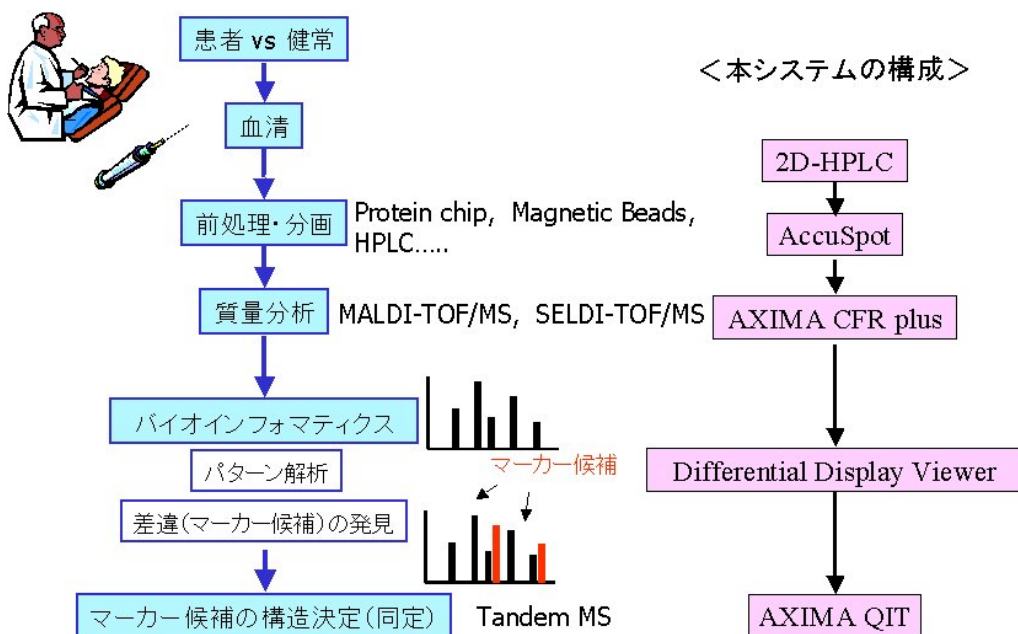
クロバランス法である。

上記のほか、分子間の結合や解離の反応による熱の交換をマイクロカロリーメータで測定することで分子間相互作用を測定する方法がある。これは物質を加熱した際の変化を温度や時間の関数として測定する熱分析法によるものである。

#### 6) ディファレンシャル・プロテオーム解析システム

これは島津製作所と株式会社 MCBI との共同で開発されたシステムである。目的は患者と健常者の血中にペプチドレベルで差があるかを解析するものである。したがって、ニュートリゲノミクスには直接に使える部分と使えない部分があるが、コンセプトや後半のテクノロジーは流用できるものとする。食品を摂取した人としらない人の血中ペプチドの差を見たいということであればそのまま利用できる。しかも動的な振る舞い（食品摂取前後、あるいは摂取後 30 分、1 時間、2 時間など、時間軸で変化を追うことなど）を明らかにすることができる。目的のタンパクが、尿中、唾液中、涙などにあるときには非侵襲でサンプリングできることから利用価値は大きい。また、食品そのものを分析対象にするときには、前処理部分を食品に適用しサンプルを水溶液にすればそのまま使える。システムフローは図表 5-8 のとおりである。

図表 5-8 ディファレンシャル・プロテオーム解析システムのシステムフロー

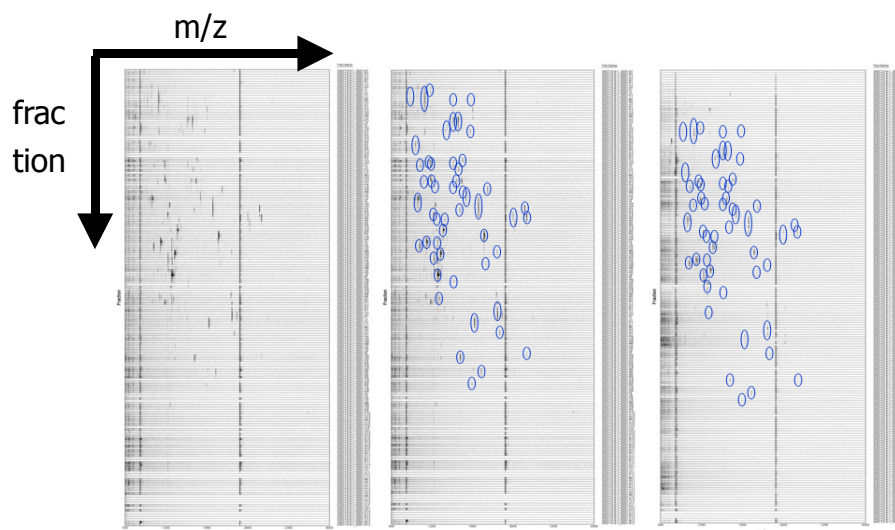


出典：臨床バイオインフォマティクス成果発表会



前処理は2D-LCを用いる。ここでは分離が目的なのでピークでフラクションをとらず、時間でフラクションをとる。この過程で1サンプル当り1024のフラクションに分ける。これらを自動的にMALDIサンプルプレートにマトリクスを添加しながらスポッティングしてくれるのがAccuSpotである。AXIMA CFR-plusはMALDI-TOF/MSであり、2D-HPLCにて同一物質である場合に多少分析条件によりリテンションタイムが異なって別のフラクションに入ったとしても、正確な質量数が得られることから質量数を軸にすると同じ位置にピークが現れる。これをヒートマップ形式に変換し人の目で見やすくするソフトウェアがディファレンシャルディスプレイビューアーである(図表5-9)。

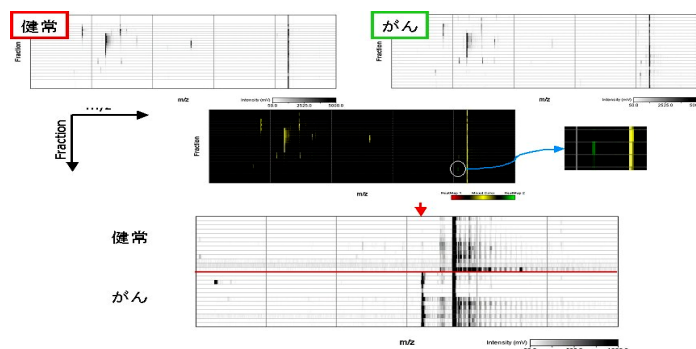
図表 5-9 ディファレンシャルディスプレイビューアーによるフラクションのパターン



出典：臨床バイオインフォマティクス成果発表会

同一サンプルをこのシステムに流すと上図のようにフラクションがずれても質量数はずれないので、同じパターンが得られる。そうすると似通ったサンプルを流した場合図表5-10のように比較できるようになる。

図表 5-10 ディファレンシャルディスプレイビューアーによるフラクションの  
パターン比較



出典：臨床バイオインフォマティクス成果発表会

上記の図において左上は健康者の血液中のペプチドの MS パターンであり、右上はがん患者の血液中のペプチドの MS パターンである。わかりやすく比較するために ETTAN - DIGI 法のように健康者のピークを赤、がん患者のピークを緑に染めて、ピークを重ね合わせると中断のように重なっているものは黄色になり健康者のみに現れているものは赤にがん患者にだけ表れているものは緑になる。さらに詳細に見たものがその下の図である。このように差のあるものははっきりと検知できるのである。このピークが何であるかを調べるには AXIMA QIT が活躍する。AXIMA QIT はイオントラップを備えた MALDI-TOF/MS のことで、AXIMA CFR-plus ではせいぜい MS/MS (一旦 MS のピークとして得られたものをさらに分解して MS にかける。)どまりであったものを MS の  $n$  乗、つまり何回でも(実用的には 5 回くらいまでか?) 分解しては MS で計れる。これにより、MASCOT などのデータベース比較ソフトにかけることにより、その物資の同定まで持っていけるのである。これはシステムとしてはまだ販売されていないが、2005 年 12 月の分子生物学会で島津製作所とベンチャー企業の MCBI がともに共同で発表しており、発売も間近ではないかと思われる。

従来良く使われていた 2 次元電気泳動法は自動化には不向きであった。どうしても専門的な知識のある人が、ある程度習熟して取り扱わないと結果が出ないというきらいがあった。ここでは事前に条件設定がされているという前提ではあるが、サンプルを調整してセットすれば差のあるペプチドが示される。このように途中でサンプルプレートの搬送の手間が入るという意味で完全自動とは言えないが、シームレス(途中で時間のかかる手続きや処理が無い)で比較・同定にまで持ち込めるシステムは世界でもあまり類を見ない画期的なものであり、ニュートリゲノミクスの解析にも役立つものと思われる。

### 5.3.2 プロテオーム解析における課題

ニュートリゲノミクスに質量分析を応用するのは大きな期待があるが、いち早く臨床プロテオミクスにその応用が始まっている。臨床プロテオミクスは主に疾患に関連するタンパク質（バイオマーカー）を探索・同定する目的で行われており、それを診断や創薬につながるビジネス化にも大きな期待がある。すでに臨床プロテオーム解析で指摘されだしている課題はそのままニュートリゲノミクスへの展開でも課題となると言えるので、それらに少し触れておきたい。

食品や栄養摂取によって変動するバイオマーカーを探索するには、食品や栄養素、さらにそれらの組み合わせによって異なるので、解析する際には対象品目毎に厳密にそれを定める必要がある。既存のバイオマーカーのみならず未知のバイオマーカーを見出す必要性も出てくるであろう。医薬品の場合には、有効成分が厳密に規定されているのでバイオマーカーとの因果関係は比較的解析できるであろうが、食品は多くの成分を含むために、まず解析手法の十分な検討が必要になろう。

その次には、バイオマーカーとしては、発現遺伝子のほか、タンパク質、ペプチド、糖質、脂質、代謝物である低分子化合物など、広く捕らえることができるが、問題はその分子の機能が生体の変化ときちんと関連していることの確認作業である。

例えば、DNA チップによる遺伝子発現解析データが膨大に出ても、疾患と明確に関連する遺伝子（それは複数因子が相互に関連し合うこともあり）を同定することは相当難しい作業である。これはプロテオミクス解析やメタボロミクス解析のデータについても言える。バイオマーカーを特定したことにはならず、生物学的な機能を調べる検証（Target Validation）が必要であるが、これはまだ途についたばかりである。質量分析によるプロテオミクス解析では、技術的には超高感度分析や 1 ml の血清から 10,000 種のタンパク質の網羅的解析など、ほぼ満足できるレベルにまで達してきているが、生物学的機能検証という大きなハードルを、スループット性も高い状態で、乗り越えることが今後必要である。また、バイオマーカーの定量化（現在は定性レベル）も課題である。

このように、解析データから関連因子を明確に同定する機能検証作業が今後の鍵となろう。この作業は分析専門家や従来バイオインフォマティクスの手法だけではなく、統計専門家や臨床家も加えた形でその正当性を評価していかねばならない。この分野でもまた新たな産業的要素が出てくるであろう。現在のところ、ニュートリゲノミクス専用開発されたプロテオーム解析装置というものは無い。しかしながら、今までの装置を組み合わせたり、流用することによってかなりニュートリゲノミクスに役立ちそうな装置、設備は浮かび上がってきたのではないと思われる。国の主導によってさらにこの分野で役に立つ装置の開発さらに解析手法の開発が促進されることを期待する。

#### 5.4 メタボローム解析ツール

現在、ポストゲノムシーケンス、又はゲノム創薬にむけてのホモロジー解析を中心としたゲノミクス研究や、X線、NMR等の構造生物学関連の構造プロテオーム研究が進んでいる。一方で、今後、機能に関連したミクロスケールのプロテオーム研究により、種々の状況でのタンパク質の量的変動や翻訳後修飾等の質的変動に関する情報が得られ、タンパク質相互のリンケージ解析が進み、その生理的役割に関連する様々な情報を得ることが可能になってくると思われる。しかしながら、具体的なタンパク質の機能解析という点では、酵素タンパク質の基質や、生成物、またレセプタータンパク質のリガンド、タンパク質の制御因子等の、個々の生理的現象に關与するタンパク質以外の細胞内低分子の量的、質的な変動に対する、網羅的並びに特異的解析が必要となる。これらの代謝分子の総体はメタボローム Metabolome と呼ばれ、これを目指す学問分野はメタボロミクスと呼ばれるようになってきている。

ニュートリゲノミクスは、当初トランスクリプトミクス技術を中心に発展してきた。次にプロテオミクス技術が研究に導入され、現在はメタボロミクス、さらにはエピジェネティクスやその他を加えた研究の必要性が認知されてきている。メタボロミクスは、生体内の合成・代謝により生じる産物の動態を解析する omics 科学である。メタボロミクスの最大の利点は、解析試料として生体液（血液、尿、唾液、汗や涙など）を用いることが可能であるため、非侵襲的あるいは低侵襲的な解析が可能であること、したがってヒトに対する適応が他の技術に比べて比較的容易であり、大規模なヒト介入試験などに有効なことである。用語としてメタボロミクス（植物や微生物に対してよく使われる。）とメタボノミクス（ヒトや動物に対してよく使われる。ファーマコゲノミクスやトキシコゲノミクスから由来する。）が存在しているが、両者に明確な違いはない。全ての代謝産物を解析対象とし、各解析機器を駆使して全体をパターン化し、試料ごとに比較分類するというやり方の点では、トランスクリプトミクスやプロテオミクスと共通するが、得られたデータから物質を同定するためのデータベースが現時点では全く整備されておらず、発展途上の分野と言える。

栄養の生体への影響に関するメタボローム解析として、定量的脂質メタボローム解析により、食物から摂取する脂肪が心臓と肝臓のリン脂質代謝に異なった影響をもたらすことが示されるなどの成果が上げられている。さらにヒトでの脂質代謝に焦点を当てたデータベースを開発する目的でも、メタボロミクスを用いたアプローチが行われている。食物の主要あるいは微量な成分の多くは、組織における代謝に影響していると考えられるので、メタボロミクスによる研究アプローチは、生体内や個人差など食事に関わるわずかな差異を評価する方法として、高い将来性があると予想される。また疾病やそれに至る前の未病期における、代謝の変化に起因した生体内物質の微量な変化を同定できれば、それをバイオマーカーとして診断が可能となるだけでなく、代謝変化を是正する栄養を摂取するこ

とで、疾病を予防していくことも可能になると考えられる。さらにカロリー制限を行った動物は、自由摂取の場合より寿命が長くがん発症率も低いことが知られているが、食事制限によって誘導される代謝変化を解析、同定することで、カロリー制限が健康を保持する効果をより理解し、特別な食事成分を最も効果的に摂るのは何時が適当なのかを決定することができるかと期待される。

メタボローム（またはメタボロミクス）という分野が盛んになった理由は、質量分析器の急速な性能向上にある。いまだに高価格であるが、0.1 ミリマス（炭素 12 を 12 マスコニットとして計算する）の位まで測定ができるよう装置が容易に入手できる。物質の同定はプロファイリング(profiling)と呼ばれ、検出された質量ピークと近い値になる組成式を計算機で選び出す作業にあたる。メタボローム研究は対象とする化合物の構造や機能、同定法が既によく知られている点で、他のオーム研究とは異なっている。ゲノムやトランスクリプトームの網羅的解析では、大量データの取得や自動分類（クラスタリング）を成果として発表できた。これは研究対象が機能未知の要素を含むからこそ認められる逃げ道でもある。つまり機能が未知の場合、同じクラスに分類された対象を機能上関連する（だろう）と言ってしまえる。メタボロームの世界ではこの手が通用しない。代謝物を同定するだけでもひと苦労だが、同定された代謝物の関係が代謝マップにより示される以上、同定結果を代謝経路とからめて解析せねばならない。分類だけで結果が出せないことは、バイオインフォマティクスの力が如実に現れる分野だとも言える。メタボロームで特に注目される解析ツールはデータベース、シミュレーション、そして反応モデルといった分野である<sup>189</sup>。

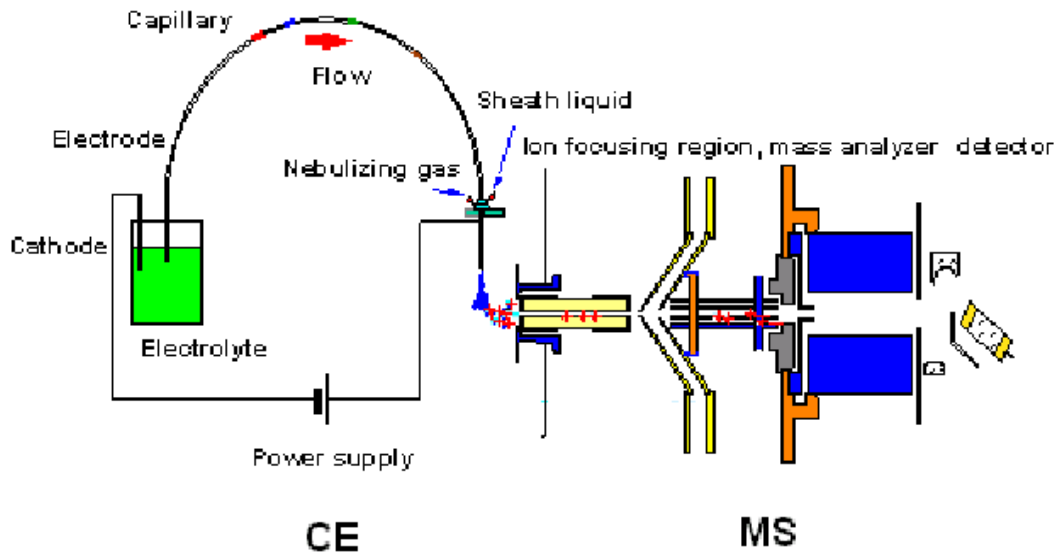
国内では、慶応義塾大学環境情報学部先端生命科学研究所 曾我朋義助教授らのグループがキャピラリー電気泳動-質量分析計（CE-MS）によるメタボローム分析法を世界に先駆けて開発した（図表 5-11）。

枯草菌に応用したところ、細胞内に存在する 1,692 成分の代謝物質の測定に成功している。曾我らが実施した枯草菌の孢子形成時のメタボローム解析結果を図表 5-12 に示す。

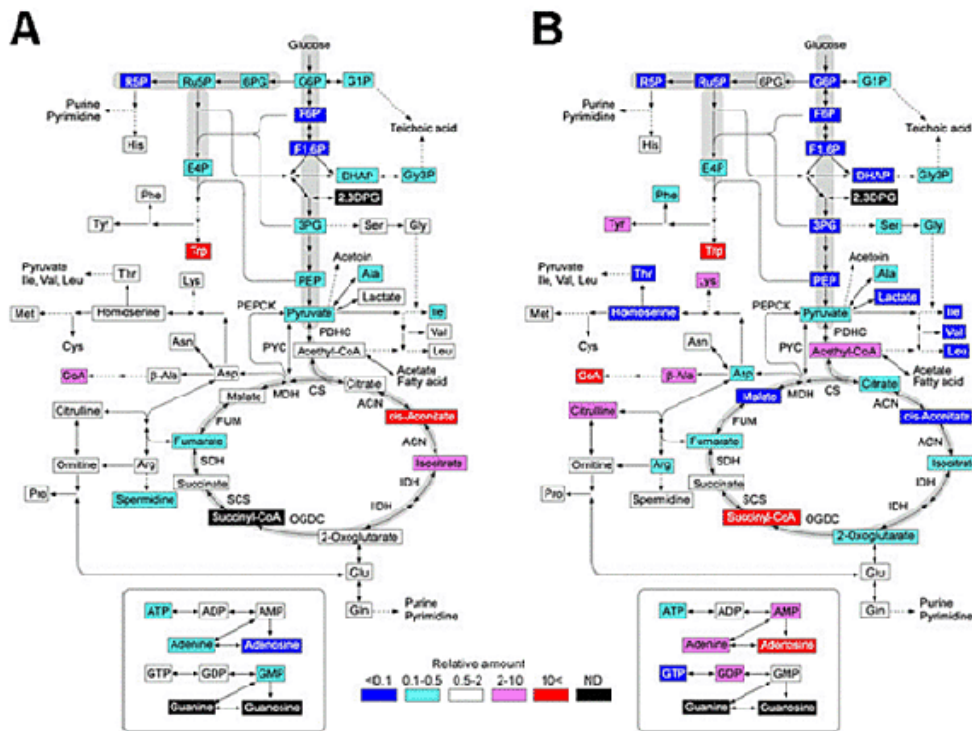
---

<sup>189</sup> Mendes, P. "Emerging Bioinformatics for the Metabolome", Briefings in Bioinformatics 3(2) pp.134-45, 2002.

図表 5-11 キャピラリー電気泳動-質量分析計の構成図



図表 5-12 枯草菌の孢子形成時のメタボローム解析結果



出典：2004 年先端技術大賞 HP

## 5.5 リン脂質のメタボロミクス解析の事例

### 1) 質量分析法によるリン脂質のメタボローム解析のストラテジー

従来網羅的な測定法が確立していなかったリン脂質の測定に ESI 法と組み合わせた種々の質量分析計を応用した方法についてふれてみたい。

現在までに LC/ESI-MS によるリン脂質分析法は、非常に迅速かつ微量でリン脂質のおおよその分子種分析が可能であることが判っており、グリセリドやセラミド等の中性脂質も付加イオンの形で検出できる事が判った。今後、リセプターを介する各種の刺激により変動する細胞内脂質メディエーター等の微量成分の迅速な同定、定量や、未知の代謝産物の検出にも利用できると思われる<sup>190</sup>。

### 2) リン脂質の MS/MS を用いた構造解析と特異的同定法

同一質量数をもつ複数の分子が分離不可能な場合は、MS/MS を用いたフラグメント解析により、分別同定を行うことになる。フローインジェクションであっても LC/MS であっても特定の分子量を指定しておけばどのタイプの MS/MS 装置でも測定は可能である。しかし有効なフラグメントを得るためには、プレカーサーとなる分子関連イオンの検出限界の一桁程度は多い量が必要である。さらに分解能の高い機器であればあるほど S/N 比が高くなるので微量での MS/MS 測定が可能である。いずれにせよナノフロー ESI は測定の検出感度をあげるためには是非とも必要である。また、トリプルステージ型質量分析計を用いた MS/MS 分析のもう 1 つの利点は、プレカーサー スキャンやニュートラルロス スキャンという方法が使える点で、これはプレカーサーイオンの測定とフラグメントイオンの測定をリンクさせて行い、ある特定のフラグメントイオンや特定のニュートラルロスを持つプレカーサーイオンだけをすべて検出するという方法で、プローブによる DNA や抗体によるタンパク質の同定に相当する特異的同定法でもある。一方、このようなハイブリッド型の装置 Q-TOF の場合はナノフロー ESI 測定により、数ピコモル程度の微量混合サンプル中であっても、10 種類程度の異なる分子の MS/MS 測定が 10 分以内に可能である。さらに、FT/ICR-MS を用いた場合には、フラグメントイオンをプレカーサーにしてさらにそのフラグメントを得るという実用上 4 段階ぐらいまでの MS/MS 測定ができるので、新規代謝分子等の構造決定には非常に有力であると考えられる。

ESI-MS による測定法は、リセプターを介する各種の刺激により変動する細胞内メディエーターや代謝分子等の微量成分の迅速な同定、定量、細胞内局在の解析、未知の代謝産物の検出等にも有効に活用できるものと考えられる。そして、代謝酵素やリセプターのプロテオーム解析と組み合わせた上で、バイオインフォマティクスによる解析を行うことによ

---

<sup>190</sup> 石田、早川、今川、田口：LC/ESI/MS による哺乳動物細胞中のリン脂質の微量分析 (2001) J. Mass Spectrom. Soc. J. 49、208、150-160.

り、シグナルパスウェイ解析といった新しい分野を開拓できるものと予想される。その為には、DNA やタンパク質のゲノミクス、プロテオミクスの場合と同様に、各種メディエーターや代謝産物のメタボロミクスに向けてのデータベースを築き上げる必要もあると考えている。さらに、質量分析の手法についてもプロテオームやメタボロームといった網羅的解析手法と共に、個別的对象の為のより効率的な、かつ高感度な測定法開発の必要性を強く感じている。今後、個別のターゲットに向けての研究と網羅的、俯瞰的研究のバイオインフォマティクスによる融合が生命科学のアプローチに不可欠となると考えられる。

## 5.6 その他のツール

### 5.6.1 細胞内生体分子相互作用解析ツール

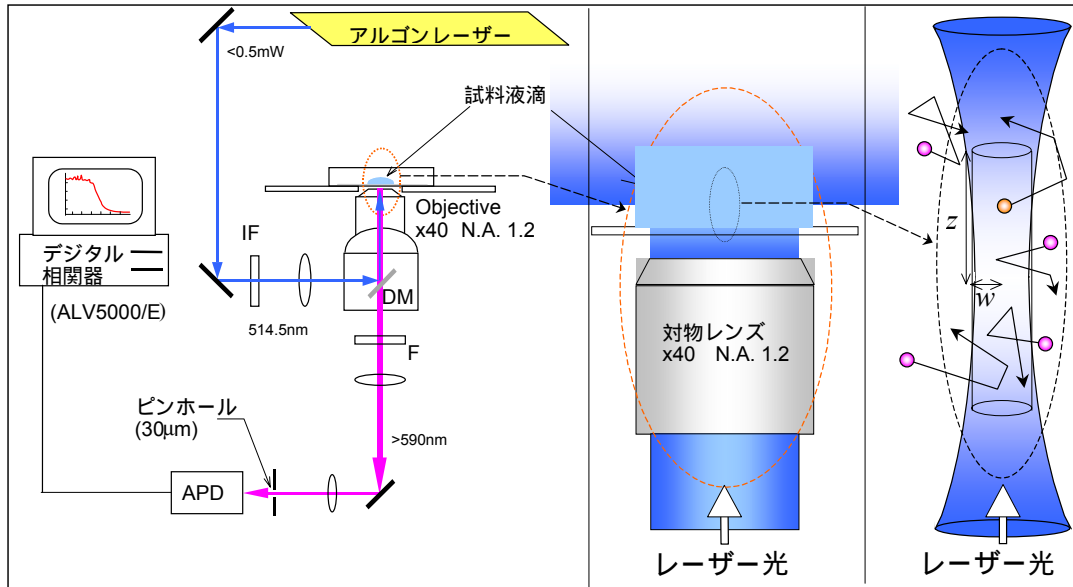
タンパク質を含む生体分子の機能を知る上で、細胞内などでどのようにタンパク質が相互作用しているのか、あるいは細胞内で局在しているのかと言った情報を得ることは重要である。

これらの情報を知る上で分子イメージング技術が脚光を浴びている。分子イメージング技術は米国 GE 社(ゼネラル・エレクトリック社が 2003 年約 1 兆 500 億円もの資金を投じて英国アマシャム社を買収するというニュースが話題になっているが、米国 NIH が 2003 年 9 月に発表した今後のロードマップの中でも、分子プローブとイメージング技術の開発が主要テーマとしてあげられている。

国内では、北海道大学電子科学研究所超分子分光分野 金城政孝助教授らが蛍光分光相関法 (FCS: Fluorescence Correlation Spectroscopy) を用いた細胞内分子計測をイメージング技術と融合される研究を行っている。金城助教授らは、図表 5-13 に示される計測システムを用いて、核移行タンパク質 (Glucocorticoid Receptor: GR) をプローブとして用いることで細胞質・核内の微環境の違いを明らかにする等の研究を行っている (図表 5-14 参照)。この方法論を用いることで、生体分子がどのように相互作用し、あるいは細胞内で局在しているのかと言った情報を得ることが可能であると思われる。

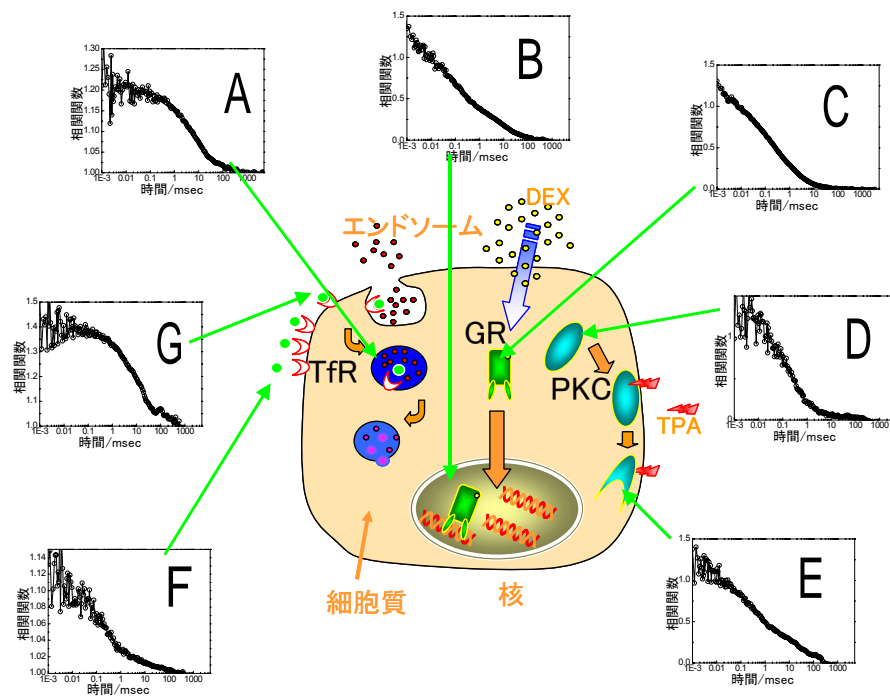
図表 5-13 蛍光相関分光計 (FCS) の構成





出典：北海道大学電子科学研究所超分子分光分野 金城政孝助教授

図表 5-14 細胞内 FCS 解析結果



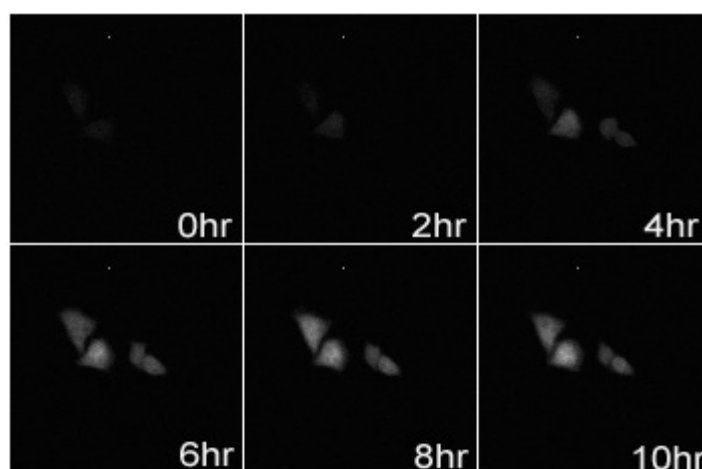
出典：北海道大学電子科学研究所超分子分光分野 金城政孝助教授

### 5.6.2 発光イメージング

遺伝子の発現調節を画像化することにより、例えば、ある状態の細胞にどのような因子や薬剤が作用すると、どのような遺伝子が発現してくるのか、または抑制されるのかを知ることができる。従来、発光による解析はルミノメーターと呼ばれる装置で行われていた。これは遺伝子の発現調節のデータを得るためにはある程度有効な手段であったが、発光量が微弱なため細胞個々のデータを得ることや、それを画像化することは難しく、細胞群全体のデータを数値でしか得ることができなかった。「発光イメージング技術」は微弱な発光を検出できる明るい光学系や、細胞を最大数週間まで生きたまま観察することが可能なインキュベータなどの機能を持たせ、細胞の個々のデータだけでなく、それぞれを長時間にわたって画像化・データ化する事が可能である(図表 5-15)。

- ・ 個々の細胞の形態・位置情報と合わせた、注目する遺伝子の発現量
- ・ 個々の細胞の細胞周期などの生理状態と遺伝子の発現量
- ・ 細胞や組織間での多種類の遺伝子発現量

図表 5-15 発光イメージングによるタイムコース画像



### 5.6.3 家庭内の利用を目的としたツール

その他のツールとしては、いわゆる臨床検査が簡便に、できれば家庭でもできるツールが望まれる。その標準と言えるものはないが、日常生活で生体のマーカーである、血圧、血糖値、コレステロール値、脂質値、尿酸値、ホルモン濃度など、いろいろ上げることができる。

たとえば、松下電器産業が最近発表(2006年2月17日発表)した血液検査装置は、1滴の血液から、肝機能や感染症など病理状態により量が変化する血液中の微量物質(疾病

マーカー)を複数項目、短時間で高感度に測定できる酵素増幅・電気化学方式の小型バイオセンシング装置とのことである。特長としては、ナノレベルの微細加工により、センサチップの小型化、試料血液量の低減、血液の良好な流れを実現する微小流路構造上で、化学反応を順次行い、血液中のバイオマーカーを、複数の酵素増幅反応により、従来のチップ電気泳動法に比べ1000倍以上の感度で検出するという。名刺サイズのセンサチップと小型検査装置で実現しており、1滴の血液から、20数分以内で複数項目の検査が可能という。

ニュートリゲノミクスでバイオマーカーをモニタリングするためには、長期間にわたりフォローする必要があるため、日常的に簡便迅速に使えるという要素が検査ツールには重要な要件である。上記のような、簡便で迅速なツールの利用が期待される。また、検査項目として何を取り上げるかでツールの機能と形態は変わってくる。現時点では、指標と成るバイオマーカーを検査するツールが筆頭に上げられるが、食品や栄養摂取の生体反応を調べるという観点に立てば、細胞機能そのものを簡便に調べるセルソーターや細胞機能解析装置も考えられる。この目的に合う簡便な装置というのはまだ見出されていないが、今後十分に期待される分野である。

#### 5.6.4 その他の評価系と課題

ニュートリゲノミクスに大いに関連するが、最近話題になっている分野にアンチエイジングがある。これは、生体の老化を防ぎ、高齢者でも健康を維持して若々しく生きよるためのヘルスケアである。主に抗酸化作用を有する食品や栄養素、サプリメントがその研究対象になるが、「医食同源」の概念で対応するものと言える。

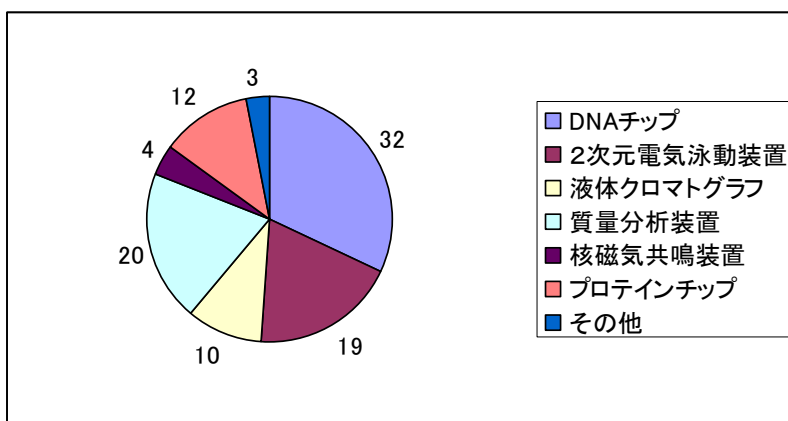
アンチエイジングの評価で対象となる事項は、皮膚表皮程度、骨格筋や骨密度、血管の動脈硬化程度、神経反応性、酸化ストレス度、免疫機能程度、代謝・解毒機能程度など多岐にわたる。その対象物質と評価系、さらに検査結果の解釈、そのための簡便で十分な精度を有するツールに関してはようやく研究が盛んになってきたところであり、今後の発展に期待したい。

結論として、計測対象のバイオマーカーは、従来型の生化学分析で数値化・定量化されたものから、ポストゲノム技術により得られる多因子的マーカー(トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなど)に加え、ストレスに影響を与える因子などもあげられる。食品機能の評価には、これらの因子の微量かつ長期的な変化を捉える必要がある。一部は創薬に係わる解析ツールも利用可能だが、多因子マーカーを長期かつ精密に計測できるツール群は世界的に見ても未だ開発途上にあり、解析プログラムを含めて、今後の積極的な開発が待たれる。

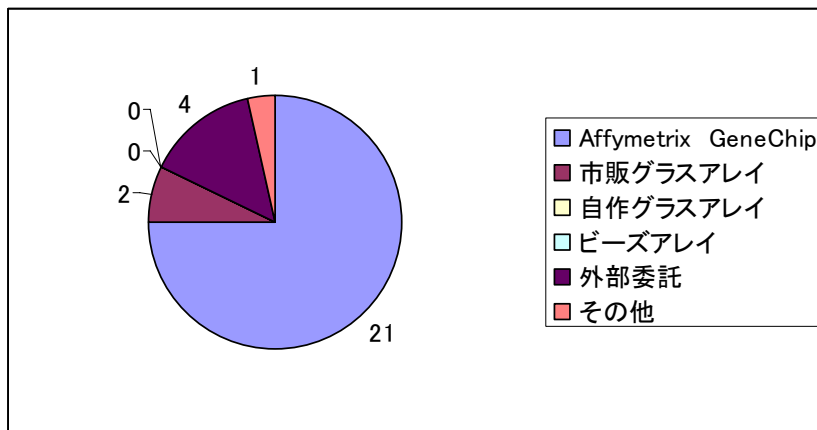
## 5.7 アンケート調査のまとめ

本調査研究において、NPO 法人 ILSI Japan の会員である食品関連企業に対してニュートリゲノミクス研究開発に必要とされるツールの利用実態アンケートを実施した。32 社からの回答を基に食品関連企業が望むツールについて分析した。

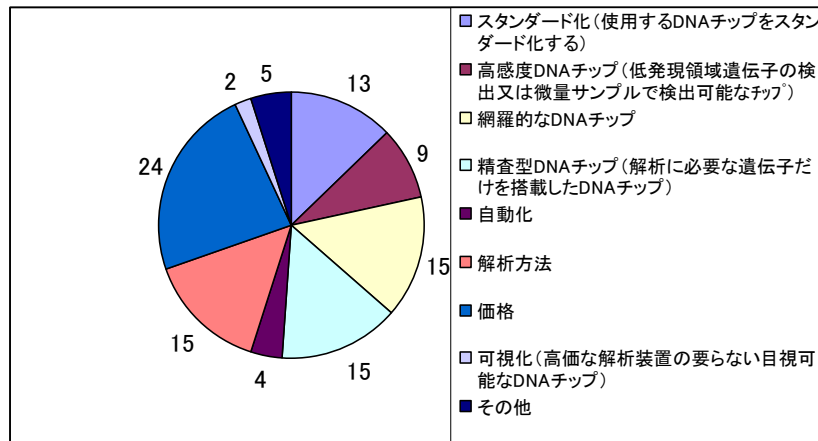
### 1) ニュートリゲノミクス解析に有効なツール



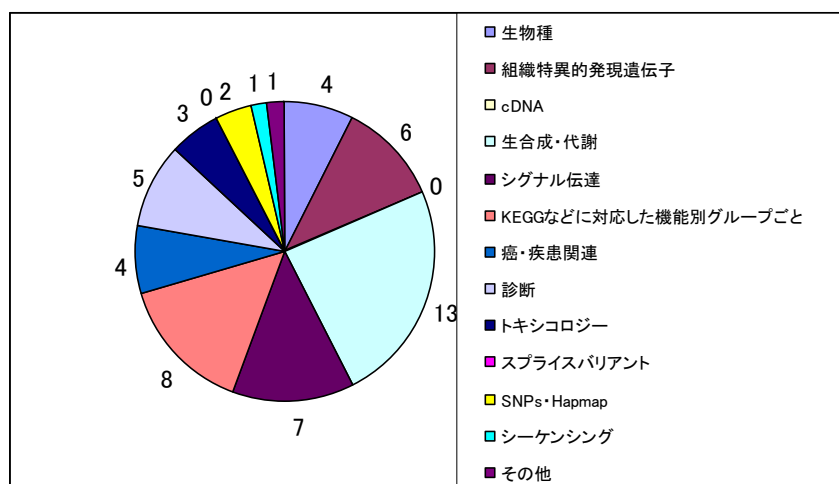
### 2) 使用している DNA チップの種類



### 3) DNA チップに求めるキーファクター



### 4) 目的別 DNA チップに求める機能



開発研究ツールとしては、回答のあった全ての企業で利用されているが、標準化は Affymetrix 社 GeneChip となっている。DNA チップの利用目的は生合成・代謝機能解析が最も多い結果となった。GeneChip で絞り込まれた遺伝子の中で生合成・代謝機能解析に特徴を持つ DNA チップのユーザーニーズが最も高いと言える。

記述形式の問いに対する回答からは、

- (1) 不足しているツールとして
  - ・ パスウェイ解析におけるサポートツール
  - ・ 統計解析ツール
  - ・ アノテーション情報取得ツール

- ・遺伝子ネットワーク解析ツール

等バイオインフォマテックスツールに多くの関心があった。

(2) DNA チップに対する要望

- ・再現性、感度

- ・サンプル前処理

- ・発現頻度の標準データ

ニュートリゲノミクス分野に特徴的なものはなく、依然 DNA チップの性能、簡便性やデータ量の不足に多くの関心があった。

(3) データベースに関する要望

ニュートリゲノミクス分野では、公的データベースに医療・医薬に比べて利用できるまとまったデータベースがない。

このように、研究開発サイドでは医療・医薬分野で評価のかたまったツールをそのまま利用することが多いが、解析場面においてデータ蓄積が少ないため取得したデータ解析が十分に行えてない傾向が読みとれる。

## 6 基盤整備に必要なプロジェクトの検討

### 6.1 わが国の課題

#### 6.1.1 背景と問題意識

わが国は世界に類を見ないスピードで少子化、高齢化が進展し、既に人口が減少に転じている。このような状況において、疾病の予防や効果的治療法の開発等により、国民の健康寿命を延伸し、高齢者が健康で元気に活躍でき、豊かな国民生活を実現できるようにすることが重要である。

第三期科学技術基本計画では6つの政策目標を掲げており、目標5として「生涯はつらつ生活」として子供から高齢者まで健康な日本を実現することを目指している。

「生涯はつらつ生活」の実現にとっては、健康寿命の延伸は重要な課題である。健康増進によって疾病のリスクを低減するとともに、疾病があったとしてもその進行をできるだけ長く食い止めることが「健康寿命の延伸」につながる。とくに最近健康志向のブームにより疾病の予防に対する社会的ニーズが高まっている。

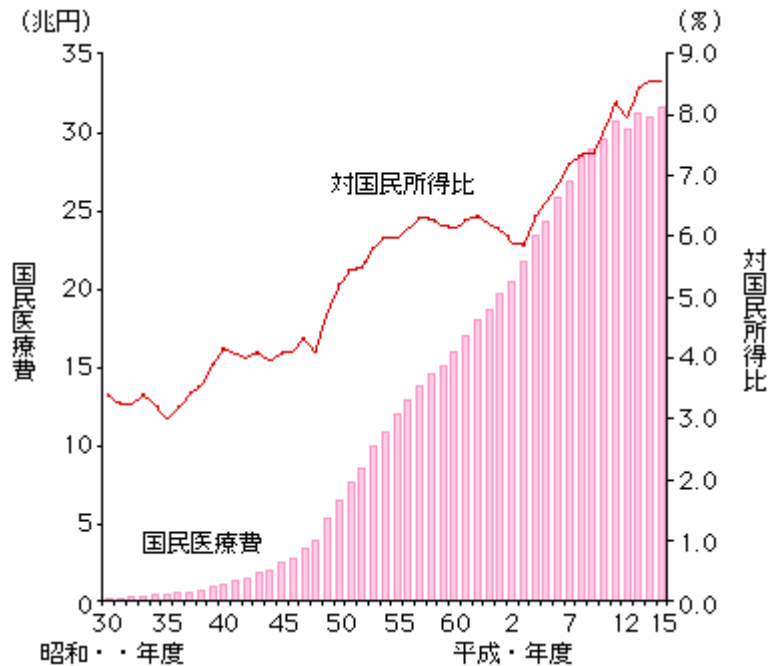
こうした背景の中、経済産業省としても健康寿命の延伸、生活の質（QOL）の向上は、世界全体の願いであり、特に、今後、少子高齢化が他国に先駆けて進行する日本にとっては喫緊の課題であるとし、「健康寿命の延伸」を重要課題と捉え、国民医療費の削減を目指す必要があるとしている。

国民医療費の推移を図表 6-1 に示す。既に 30 兆円を突破しており、今後 2010 年には 41 兆円、2025 年には 69 兆円に達するとされている<sup>191</sup>。国民所得に占める割合も急速に増加し、10%を超えるのも時間の問題と考えられており、医療費をどうするかは国民経済にとっての重要事項である。

---

<sup>191</sup> 厚生労働省社会保険審議会医療保険部会第 15 回、平成 17 年 5 月 25 日、資料 3  
[www.mhlw.go.jp/shingi/2005/05/dl/s0525-9e.pdf](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/05/dl/s0525-9e.pdf)

図表 6-1 国民医療費と対国民所得比の年次推移



出典：厚生労働大臣官房統計情報部資料 平成15年度医療費の概況

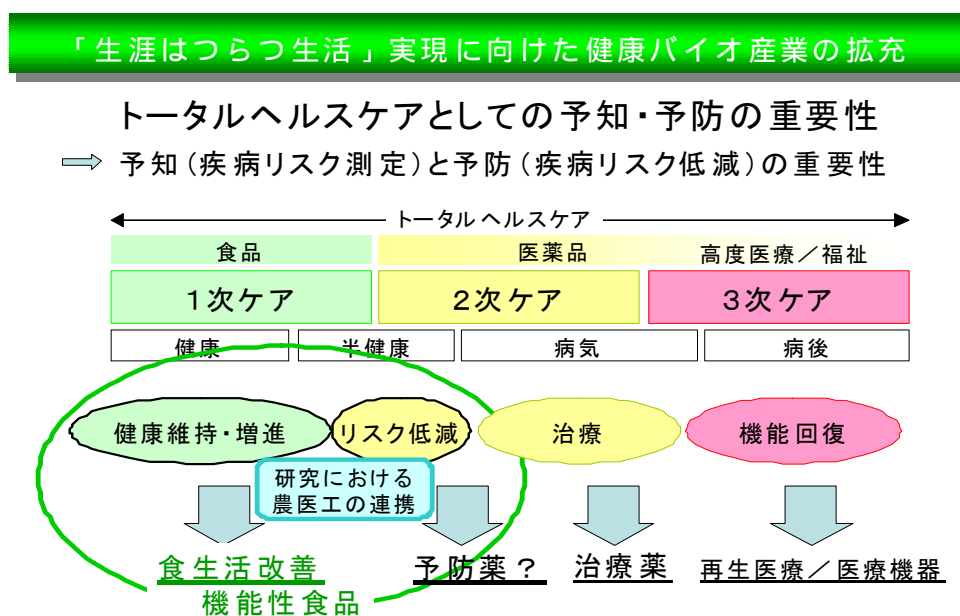
さて「健康寿命の延伸」という課題についてどう取り組むべきかを考える場合、トータルヘルスケアという考え方が重要である。図表 6-2 にトータルヘルスケアの考え方を示す。ヒトの健康にはさまざまな状態があり、健康良好な状態から半健康状態、病気の状態、病後の状態と連続的に存在している。この中で、病気及び病後については主として医療の対象であり、健康から半健康の範囲が疾病リスク低減や予防の領域と定義づけることができる。この全体を捉えて、それぞれの状態に応じたソリューションが必要であると考えるのが、トータルヘルスケアの考え方である。

西洋医学の考え方では、健康の問題はもっぱら医療分野の課題として捉えられ、疾病の診断と治療を中心とする科学技術が推進されてきた。一方で、東洋では古くより、医食同源あるいは薬食同源という考え方があり、食による予防こそが重要と考えられてきた。これからは、この西洋と東洋の考え方を組み合わせることによって、ヒトの健康をトータル視点で考えていくことが求められている。

東洋の医食同源あるいは薬食同源の考え方は、食品や漢方薬などの複雑な混合物を対象としていたために、従来その効果効能に科学的なメスを入れることが困難であったが、最近のゲノム科学、ポストゲノム科学の進歩を背景に生まれつつあるニュートリゲノミクス手法によって科学的解明が可能になりつつある。科学技術の進歩が東洋の知恵に光を当て、科学的裏付けに基づいたトータルヘルスケアの実現を可能にしつつあると言える。



図表 6-2 トータルヘルスケアの考え方



こうした背景の中で、我が国の研究開発が推進されているわけであるが、ライフサイエンス分野で描かれている経済産業省の技術戦略マップを見ると、上述の問題意識のもとに示されている具体的な目標は、「疾患の早期診断」、「適切な治療法の提供」による、よりよい医療サービスの提供、及び、「予防医療による健康維持増進」による、治療から予防への転換と、より個人に対応する「個の医療」の実現とされており、そのための戦略は、「創薬・診断、診断・治療機器、再生医療という技術的手段の適切な組み合わせにより目標の実現を目指す」とされており、医療を中心とする考え方が強い。

これらの医療を中心とする施策が重要であることは言うまでもないが、トータルヘルスケアや国民経済の視点からみて、果たしてこれらの施策で十分かどうかを考察する必要がある。とくに「生涯はつらつ生活」や「健康寿命の延伸」を実現し、医療費を削減するためには、「病気になる自助努力」が重要であり、健康の維持増進・疾病リスクの軽減が重要となる。そこでは、食や運動などの生活習慣の改善が鍵を握っている。具体的目標は、上記の医療による目標とは異なり、

- 「疾病リスクの予知」、「適切な疾病リスク低減法の提供」によって、よりよい健康サービスを提供すること
- 「食生活・栄養の改善による健康維持増進」によって、治療から予知・予防(疾病リスク低減)へと転換し、「個の栄養」に基づく健康づくりを支援すること

であろうと考えられる。

こうした観点からは、機能性食品の役割を十分認識する必要がある。本報告で既にこれまでの章で紹介してきたが、機能性食品の概念は1984年にわが国において世界に先駆けて提唱されたものである。この考え方に基づいて、1991年に特定保健用食品表示制度が整備されて以来、年々市場が拡大し、2003年には特定保健用食品は市場規模が約5,700億円に達している。機能性食品は海外においても大変注目されており、米国の「デザイナーフーズ計画」(1990年～)やヨーロッパの「PASSCLAIM」プロジェクト(2001年～)などが公的資金に支えられ推進されてきた(図表6-3)。

その後、2001年ヒトゲノム配列が決定されて以来、ゲノム情報をベースとして食や栄養の科学を進めようとするニュートリゲノミクスの考え方がオランダのTNO(オランダ応用科学研究機構)を中心に提唱され(2002年)、機能性食品の研究手法として脚光を浴びることになった。こうした動きは米国でもほぼ同時に起こり、2003年にはカリフォルニア大学デービス校にニュートリゲノミクスのナショナルセンターが設立されるに至っている。最近では欧米以外の地域でもニュートリゲノミクスへの取り組みは急進展をしており、韓国、オーストラリア、ニュージーランドなどでもナショナルプロジェクトが推進されつつある。

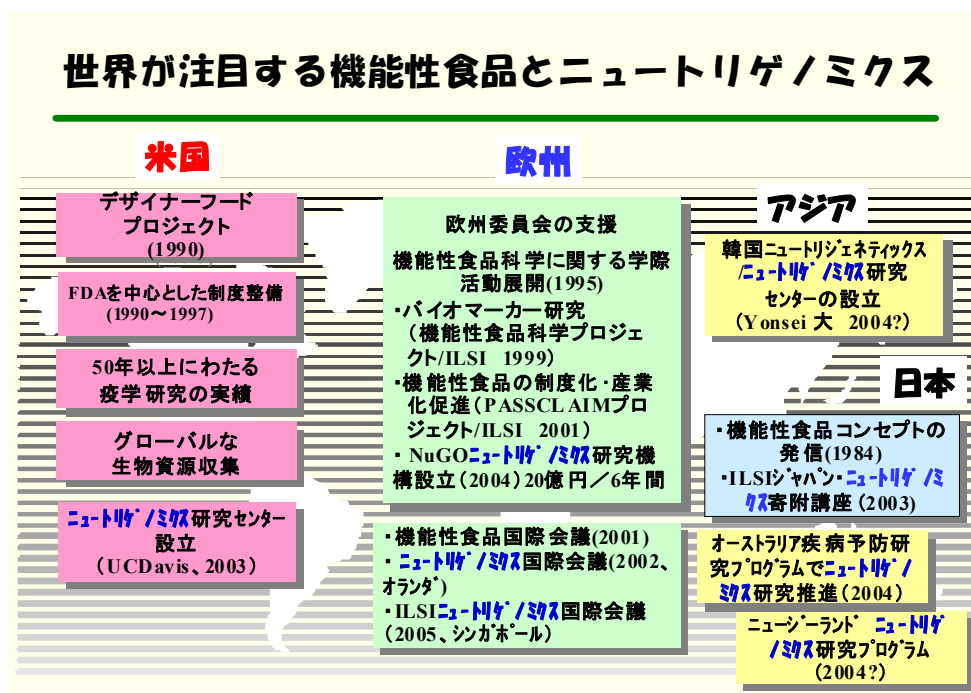
一方わが国におけるこの分野の研究は、1984年に開始された文部省の特定研究で、農学と医学の連携の下、国家プロジェクトとして機能性食品の大型研究が進められた。それが機能性食品のコンセプトを生み出し、特定保健用食品制度の科学的基盤となり、現在の特定保健用食品の約5,700億円の市場を生み出したわけである。しかし、その後この分野の大型プロジェクトは実施されておらず、産業化が進む中で、その科学・技術の基盤が弱体化しているのが実態である。

ポストゲノム時代に入って、上述のように欧米が動き出している中、わが国ではまず産業界が危機感をもち、NPO法人日本国際生命科学協会(ILSIジャパン)の産業界メンバーが参加して、産学連携で東京大学ILSIジャパン寄附講座を設立(2003年)し、官の支援なしにニュートリゲノミクス研究を推進してきた。一方、ポストゲノム技術の一分野であるプロテオーム解析に関しては、これも産学連携で立ち上げたベンチャー企業であるバイオマーカーサイエンス社で取り組まれている。これらの取り組みは、いずれも民間による支援が中心であり、資金規模も小さく(東大寄附講座で年間総額6千万円程度)、機能性食品をはじめとする健康産業の基盤技術開発としてはあまりにも力弱い。

このような現状を放置しておく、わが国は過去機能性食品で優位性をもって来たにも拘わらず、それを支える科学技術の面で、欧米はもとより、その他の海外諸国の後塵を拝することにもなりかねない状況である。機能性食品に関連して、振興調整費プロジェクトとして「食品中の非栄養性機能物質の解析と体系化に関する研究」が平成11年度から16年度にかけて実施され、トランスクリプトミクスによる非栄養性物質の機能解析が進められたが、まだ機能性食品研究にニュートリゲノミクスの導入を試みた段階に止まっており、

本格的なニュートリゲノミクスの展開には、今後大型の公的支援が不可欠である。

図表 6-3 機能性食品とニュートリゲノミクスをめぐる世界の動向



### 6.1.2 わが国の課題

以上の問題意識を踏まえて、今後の課題として以下の3点が重要であることを指摘したい。

- ニュートリゲノミクスを活用した疾病リスク予知技術の開発
- ニュートリゲノミクスを活用した食品機能性（疾病リスク低減効果等）解析法の開発
- ニュートリゲノミクスに基づく機能性食品活用法（テーラーメイド食品）の開発

以下、これらの課題について詳細に説明する。

#### 1) ニュートリゲノミクスを活用した疾病リスク予知技術の開発

疾病のリスク予知としては、3大生活習慣病（がん、とくに脳卒中や心臓病）のリスク予知がとくに重要である。

従来の疾病診断技術は疾病の診断基準となる疾病マーカーを分析するものである。血圧や血糖値など本来生活習慣病の早期診断に活用できる疾病リスクマーカーもあるが、リス

ク予知には在宅での連続的なモニタリングが必要であり、現実的には予知が困難なものが多い。生活習慣病は、発症のリスクを予知して生活習慣を改善することが重要で、従来の疾病マーカーでは対応できない場合が多く、新しい予知技術が必要である。

またメタボリック・シンドロームの場合などの代謝性の生活習慣病においては、遺伝形質や体質に合わせて、適切な食事や運動を選択して行く必要があり、日常的な管理が重要である。しかしながら、日常的な生活習慣が代謝にどのような影響を及ぼしているか、また個人の特性が遺伝的形質と生活習慣(食習慣)の相互作用によってどのように形成され、それがどのように疾病の発症につながって行くのか、といった問題について総合的に把握し、発症前の段階でリスクを予知する技術はまだ開発されていない。これらのリスク予知のためには各種のバイオマーカーの開発が必要であり、それらの予知バイオマーカーを測定するためのツールやデータ処理技術の開発が必要である。

さらに免疫機能低下や疲労、精神的ストレス、活性酸素による障害などは、生活習慣病をはじめとする疾病発症の下地になる因子と言われているが、これらの因子の状態を解析する予知バイオマーカーが疾病リスクの解析のためにはきわめて重要である。しかしながら、これらの因子の予知バイオマーカーはまだ十分に開発されていないのが現状である。

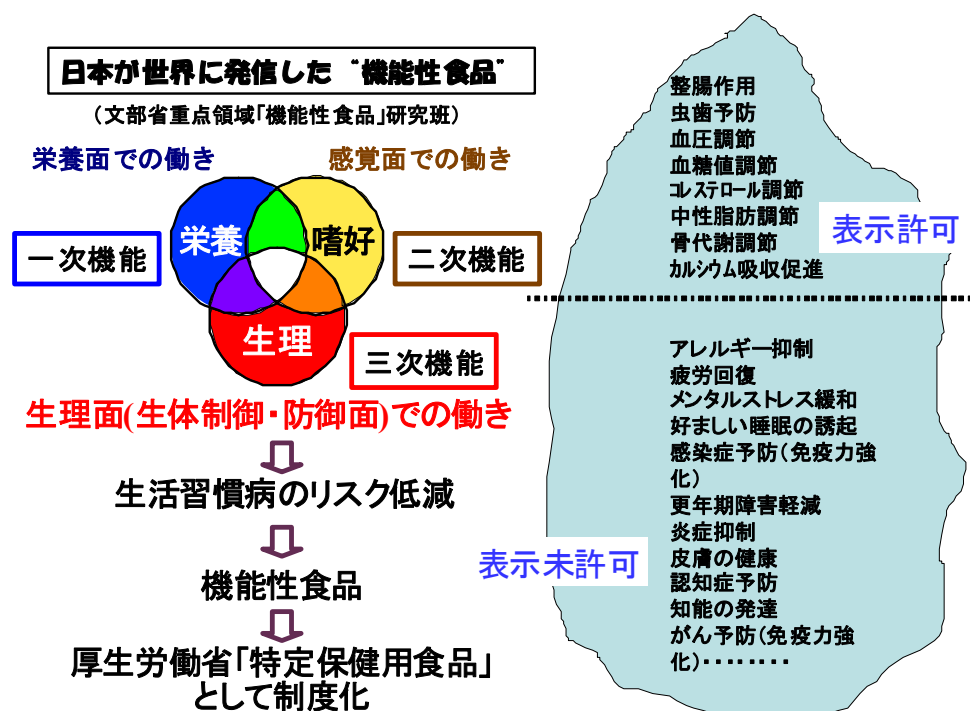
## 2) ニュートリゲノミクスを活用した食品機能性(疾病リスク低減効果等)解析法の開発

現在、特定保健用食品(トクホ)として機能評価法が確立され表示が認められているのは以下の8項目である。

1. 整腸作用
2. 虫歯予防
3. 血圧調節
4. 血糖値調節
5. コレステロール調節
6. 中性脂肪・体脂肪調節
7. 骨代謝調節
8. カルシウム吸収促進

これらの機能の評価法は、従来から疾病診断に用いられてきた診断法に基づいているが、疾病診断法はあくまでも病気を対象としたものであるのに対し、トクホは病気のリリスク低減(予防)を期待するものであるため、従来の疾病診断法で、はたして良いのかという問題点がある。このため、現在トクホとして認められているのは、予防的マーカーとして健康診断にごく一般的に使用される血圧、血糖値、コレステロール、中性脂肪などに限定されており、生活習慣病の中でも限られた領域に限定されている点が問題である(図表 6-4)。

図表 6-4 特定保健用食品の成り立ちと健康表示の現状と課題



上記の領域以外に下記のような領域が食との関連で生活習慣病の予防にとって重要とされている。

9. アレルギー抑制
10. 疲労回復
11. メンタルストレス緩和
12. 好ましい睡眠の誘起
13. 感染症予防(免疫力強化)
14. 更年期障害軽減
15. 炎症抑制
16. 皮膚の健康
17. 認知症予防
18. 知能の発達
19. がん予防(免疫力強化など)

こうした領域では、予防手段として食品の役割が大きいと考えられているが、まだ評価技術の開発が不十分で、科学的裏付けとして確立されていないために、トクホとして本来

重要な領域であるにもかかわらず表示が認められていない。一方消費者は、こういった領域で食品の役割に大いに期待しているのが現実の姿である。

このように、市場ニーズが高いのに、評価法が未確立な状態を放置しておくことは、大きな問題である。現状では、「いわゆる健康食品」のように科学的裏付けが不十分なのに（全ての健康食品がそうと言うわけではない）、上記9. から19. への「効能を想起させる」食品が続々と登場し、玉石混交で市場が形成されつつある。消費者は戸惑いながらも健康食品を利用しようとしている。良品を選び出し、粗悪品を駆逐するためにも、評価法の開発と評価基準の確立し、表示許可制度に反映させることが不可欠である。

こうした課題はまさに国家的課題であり、「生涯はつらつ生活」を実現するための鍵を握っている。こうした機能性食品の評価法として今注目されているのがニュートリゲノミクスである。

欧米さらには中国、韓国など世界諸国が、我が国と同様の問題を抱えており、ニュートリゲノミクスを中心とする食品の健康機能評価技術開発に、国を挙げて取り組み始めていることは、上述したとおりである。

### 6.1.3 ニュートリゲノミクスに基づく機能性食品活用法（テラーメイド食品）の開発

ゲノム・ポストゲノム技術の発展で個人の遺伝形質や体質が分かる時代になりつつある。それに伴い、「テラーメイド医薬」と同様に「テラーメイド食品」が期待され、「個の医療」とともに「個の栄養」という概念が誕生している。

こうした「テラーメイド食品」や「個の栄養」にもとづく健康産業を開拓して行こうとする動きが既に欧米で始まっている<sup>192 193</sup>。すなわち、先述の で開発した疾病予知技術と、 で開発した機能性食品を組み合わせる健康サービスとして提供するというコンセプトである。バイオマーカーによって疾病を予知し、問題があった場合は、問題解決のための食品や食事メニューを提供し、体の状態が改善に向かっているかどうかをバイオマーカーでチェックすることによって、日常的な健康管理を支援するという考え方である。

このシステムを動かすためには、 の技術をさらに進化させて、機能性食品を疾病予知結果に基づき適切に組み合わせるための技術や、疾病予知（バイオマーカーのチェック）を在宅や薬局、ドラッグストア、スポーツクラブ、コンビニエンスストアなどで手軽に実施するための簡易型ツール、さらには個人情報取り扱いなど、産業化のためのさまざまな技術の開発が不可欠である。

これらの産業技術は食品、医療、計測、情報、サービスなどの融合分野であるため、農医工をはじめ複数の分野の専門家が参画して、システムを組み立てて行く必要がある。さらに、ビジネスモデルとしてどのようなものが可能なのか、産業化の課題がどこにあるの

<sup>192</sup> 米国 Nutragenomics 社 <http://www.nutragenomics.com/>

<sup>193</sup> 英国 Sciona 社 <http://www.sciona.com/>

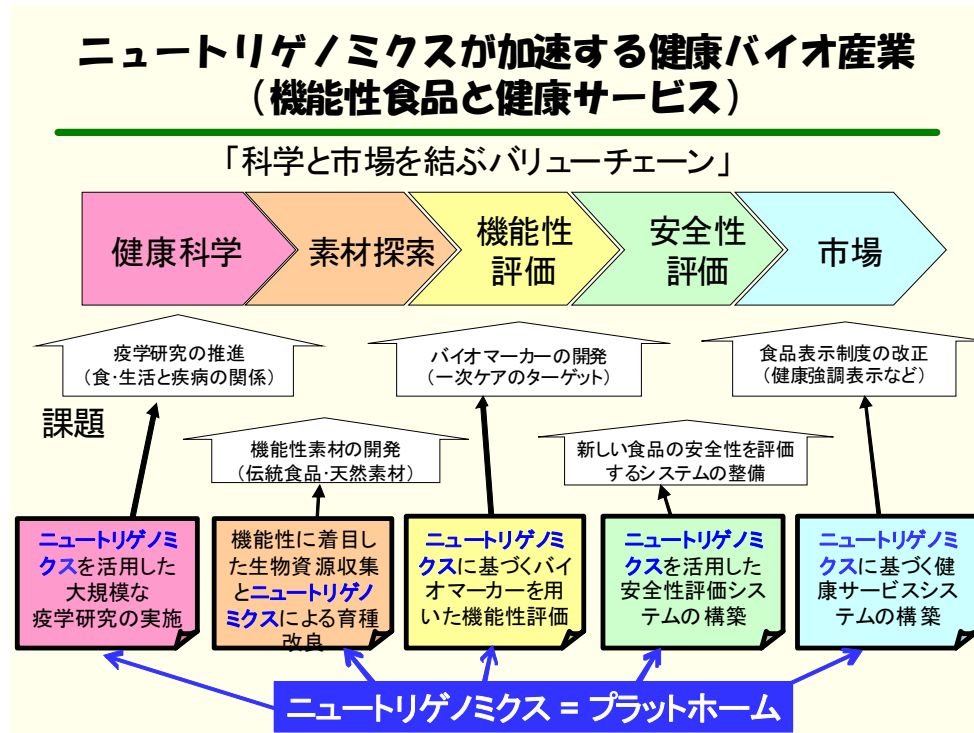
か、などに関するフィージビリティ・スタディ、すなわち産業化のトライアルが不可欠である。フィージビリティ・スタディには、有効性をヒトの系で確認するための実証フィールド、そして構築されたビジネスモデルを試験運用する場の設定が不可欠であり、民間企業だけでは実施困難であり、大学はもとより、自治体の支援が必要である。

こういった分野は予防医学として取り組めばよいのではないかという考え方もあるが、食品を抜きに医学の立場からだけでは十分な取り組みが不可能であり、医療費の削減にはつながりにくい。そこで農医工の連携によって、医療だけに頼らない新しい健康産業のスタイルを築き、「生涯はつつ生活」の実現に役立てていくことが重要と考えられる。

こうした取り組みの加速によって、ニュートリゲノミクスを活用する健康産業分野・機能性食品分野での国際的競争優位が確保され、特定保健用食品の領域が拡大されることになり、国民の健康増進と健康バイオ産業の創成が可能になると期待される。

図表 6-5には機能性食品や健康産業のバリューチェーンにニュートリゲノミクスがどのように関わるかを示した。ニュートリゲノミクスは新しい融合型のサイエンスとして期待されているが、単にサイエンスに留まらず、機能性素材の探索技術、機能性食品の機能性と安全性の評価技術として、また、疾病リスク予知技術として、健康サービスのシステム構築に重要な役割を果たすと考えられる。今後発展が期待される健康バイオ産業のプラットフォームとして極めて重要な技術基盤である。

図表 6-5 機能性食品と健康バイオ産業のバリューチェーン



## 6.2 課題解決のための対応策

### 6.2.1 ニュートリゲノミクス解析手法の標準化に向けた基盤整備

ニュートリゲノミクスは、機能性食品をはじめとする健康バイオ産業の不可欠の技術基盤であるが、産業に活用されるためには、ニュートリゲノミクスを構成する各技術を、疾病のリスクを予知する技術として整備すると同時に、基本的には誰でも利用可能で高い再現性が得られるように技術の汎用性を高め、標準化する必要がある。ニュートリゲノミクス技術はヒトの健康にかかわる評価技術であるが故に、最終的には、技術の内容は勿論のこと、技術の使用法、取得されたデータの処理方法、解釈方法、管理方法などについても、医療に用いられる診断技術に準じたアセスメントが行われる必要があると思われる。

ニュートリゲノミクスの産業利用の第一の用途は、機能性食品の開発のための技術としての利用であるが、ポストゲノム技術にもとづいて、従来もちいられてきたバイオマーカーに代わる革新的バイオマーカーを開発して、食品の機能性を高効率・高精度に評価して、機能性食品の開発を加速することが期待される。この用途では、研究開発用のツールとしての特性が基本的に整備されていれば良いことになるが、データの再現性や客観性を確保する観点から、使用する技術が標準化されていることが望ましい。



一方、第二の用途は、「テラーメイド食品」あるいは「個の栄養」の健康支援サービスにもちいる疾病予知技術としての用途である。この用途を本格的に産業として展開するには、技術のバリデーションに関し医療診断技術に準じた考え方が必要となり、標準化は不可欠となる。

このように、ニュートリゲノミクスを新産業の技術基盤として整備するには標準化が不可欠である。そして、こうした標準化は一企業で推進できるようなものではなく、国家レベルでの取り組みが必須と考えられる。

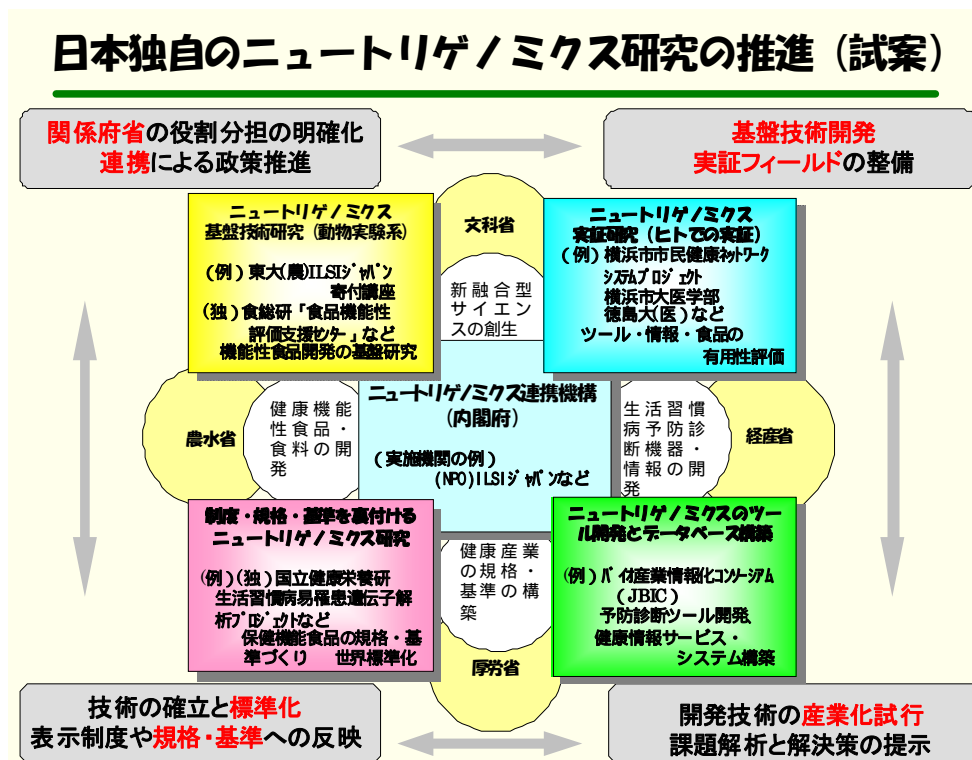
以下に、こうしたニュートリゲノミクスの課題に取り組むためのオールジャパンとしての基本的な研究開発体制のあり方、さらに経済産業省が管轄する新産業「健康バイオ産業」の振興のための産業政策として、整備すべきニュートリゲノミクス基盤技術の各構成要素について検討した結果について述べる。

#### 6.2.2 オールジャパンとしての研究開発体制について

こうしたニュートリゲノミクスの課題に取り組むため体制についての考え方を図表 6-6 に示した。キーワードは、関係府省の役割分担の明確化と連携、ラボ評価系を中心とする基盤技術開発、ヒトでの実証試験を推進するための実証フィールドの整備、産業化のトライアルに基づく課題の解析と解決策の提示、技術標準化と表示制度や規格・基準への反映、である。大事なことは、 、 、 、 がコンカレントに推進されることである。

大きく分けて4つの要素が必要である。第一は基盤技術の開発だが、既存の取り組みでは、東大のILSIジャパン寄附講座、独立行政法人食品総合研究所の研究などが例としてあげられる。第二には実証研究で、ヒトを対象とした大規模のフィールド試験が可能な仕組みの構築が必要である。例えば、横浜市が展開しようとしている市民健康ネットワークプロジェクトとの連携などが考えられる。第三はツール開発とデータベース構築で、例えば、バイオ産業情報化コンソーシアムJBICの検討しているツールや情報の開発との連携が考えられる。さらに、第四は制度・規格・基準を裏付けるための研究であり、例えば国立健康栄養研究所での取り組みとの連携が考えられる。またこれらの4つの要素を束ねる連携機構を作ることが重要と考えられる。こうした取り組みには、文部科学省、経済産業省、農林水産省、厚生労働省の4省のバックアップが不可欠で、それを束ねるのは内閣府の役割と考えられるが、実行機関としてNPOなどの活用も考えられる。

図表 6-6 ニュートリゲノミクス研究の推進体制案

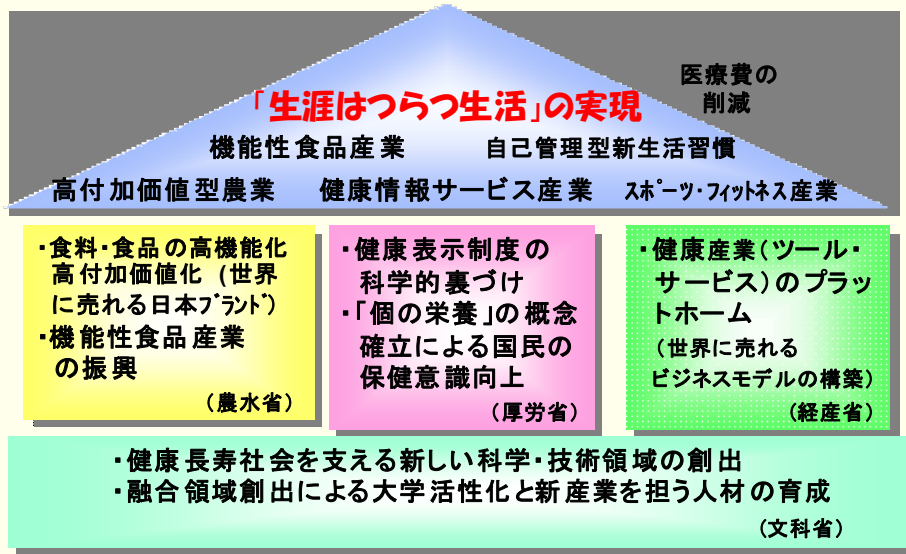


参考までに図表 6-7 には関係 4 省の役割分担を例示する。「生涯はつつ生活」実現に向けて、4 省それぞれの目標があると考えられるが、これを連動させて、ニュートリゲノミクスに基づいた健康情報サービス、機能性食品、高付加価値型農業（機能性食料）、スポーツ・フィットネスなどの産業基盤を構築し、サイエンスに基づいた自己管理型新生活習慣を生み出すことが国民の健康と医療費の削減を両立させるための基本戦略ではないかと考えられる。

図表 6-7 「生涯はつらつ生活」に向けた関係4省の役割とニュートリゲノミクス研究の意義

(参考)

### 機能的食品とニュートリゲノミクス研究推進の意義



以上述べてきた体制はオールジャパンとしてのものであるが、以下は経済産業省が管轄する健康バイオ産業の振興といった観点からのニュートリゲノミクス推進に関して考察して行きたい。

#### 6.2.3 機能的食品や健康バイオ産業の振興を目的とするニュートリゲノミクス開発

機能的食品や健康バイオ産業の基盤技術としてのニュートリゲノミクスの開発では、以下の技術要素開発への取り組みが必要である。

##### 1) 疾病リスク予知ツールの開発

- トランスクリプトミクス
- プロテオミクス
- メタボロミクス
- バイオインフォマティクス
- システム・バイオロジー

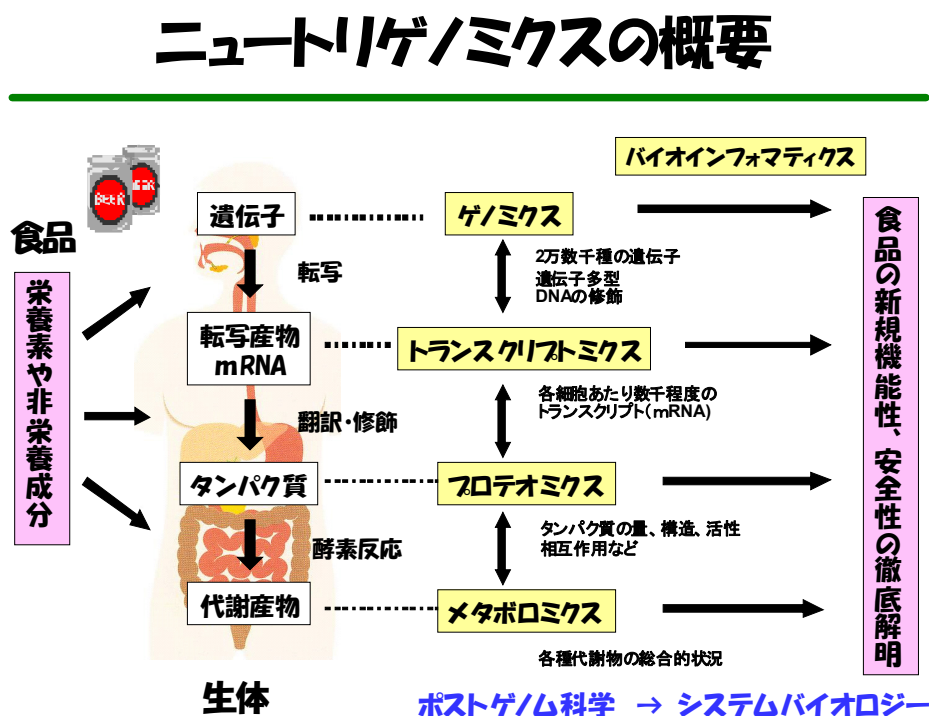
- 2) ツール及びデータベース開発のためのラボ評価系の整備
- 3) 開発したツール・データベースの有効性検証のための実証フィールドの整備
- 4) 疾病リスク予知ツールや疾病リスク予知情報の取得方法に関する標準化
- 5) 疾病リスクとその予知に関する統合データベースの構築

以下、各要素についてその開発の目標と推進方策と課題を示す。

### 1) 疾病リスク予知ツールの開発

ニュートリゲノミクスに基づく疾病リスク予知ツールとしては、図表 6-8 に示すようにポストゲノムの omics 技術の活用が考えられる。すなわち、ゲノミクスを基盤とする、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスの技術ならびにそれらを支援する バイオインフォマティクス、さらには ~ の技術を統合するシステム・バイオロジーの技術である。

図表 6-8 ニュートリゲノミクスを構成する omics 技術とシステム・バイオロジー



これらの omics 技術を、疾病リスクの予知や機能性食品の開発に活用可能なツールに仕立てていくためには、既開発に着手されつつある医療診断用のツールとは異なった開発要素が必要となる。なぜならば、これらのツールを使用する場面が、医療機関ではなく、

在宅やドラッグストア、コンビニエンスストアであったり、食品企業の研究開発現場であったりするため、簡便で安価な方法が望まれるからである。また、生体サンプルの採取方法はできれば非侵襲であること。さらには食品の機能と言う温和な効果の測定を可能にするためには高感度であることや長期のモニタリングに適していることも重要である。

#### (1) トランスクリプトミクス

##### (開発目標)

- ・疾病リスク予知及び機能性食品開発用の優位性ある高性能で安価な DNA マイクロアレイの開発。
- ・具体的には、既に世界標準になりつつあるアフィメトリクス社 DNA マイクロアレイに対抗可能な高性能で安価なトランスクリプトミクス・ツールの開発。
- ・高性能と言う観点からは、疾病リスクの種類別の高精度アレイやアレイに搭載するコンテンツによる差別化が考えられ、安価と言う点では革新的チップ製造技術の開発が考えられる。

##### (推進方法)

- ・チップ製造技術で優位性をもつ企業と疾病リスクや機能性食品に関してのトランスクリプトミクス研究を進めている大学、独立行政法人研究機関などとの連携で開発研究を推進する。
- ・開発研究は、設計、試作、ラボ評価、フィールド評価の4つのステージから構成される。本開発研究の主体者は民間企業であり、後に述べるが、ラボ評価は2)の基盤の評価系整備を担当する機関と開発主体である企業が連携により実施し、フィールド評価は3)の実証フィールド整備を担当する機関と開発主体企業が連携して実施することを基本とする。

##### (課題)

- ・先行技術の完成度が高い技術領域のため、新規技術として優位性をいかに確保するかが課題である。
- ・また、ヒトにおいては生体サンプルとして利用できるものが、血液、口腔粘膜などに限定され、在宅やコンビニでの利用は困難であるなど、カスタマイズが困難で、一部を除き、普及の範囲が病院での診断用や試験研究用に限定されるのではないかと考えられる。
- ・さらに、既存のプロジェクト、例えば、平成18年度スタートの「個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発プロジェクト」との役割分担を明確にして、効率的な研究開発を進めることが必要となる。

## (2) プロテオミクス

### (開発目標)

- ・ 疾病リスク予知及び機能性食品開発用プロテオミクスツールの開発。
- ・ 具体的には、疾病リスクのマーカーとなるタンパク質を簡便で安価に測定する技術の開発。マーカータンパク質としては、疾病リスクの増大に伴い変化する生体タンパク質、あるいは、疾病リスクの増大に伴い変化する生体タンパク以外の生体内物質を計測するための抗体タンパク質などが考えられる。
- ・ 簡便性を考えるとプロテインチップのような形態のツールが望ましい。

### (推進方法)

- ・ チップ製造技術で優位性をもつ企業と疾病リスクや機能性食品開発についてのプロテオミクス研究を進めている大学、独立行政法人研究機関などとの連携で開発研究を推進する。
- ・ 開発研究は、設計、試作、ラボ評価、フィールド評価の4つのステージから構成される。本開発研究の主体者は民間企業であり、後に述べるが、ラボ評価は2)の基盤的評価系整備を担当する機関と開発主体である企業が連携により実施し、フィールド評価は3)の実証フィールド整備を担当する機関と開発主体企業が連携して実施することを基本とする。

### (課題)

- ・ ヒトにおいては生体サンプルとして利用できるのは、血液、尿、唾液などで、トランスクリプトミクスに比べてある程度幅があるが、カスタマイズにはトランスクリプトミクス同様の困難さがあり、普及の範囲が病院での診断用や試験研究用に限定されるという点はトランスクリプトミクスの場合とほぼ同様と考えられる。このように生体サンプルに関して制約事項の多いヒトでの当該技術の活用については、その可能性と限界を見定めてテーマ設定を行うことが重要である。
- ・ さらに、既存のプロジェクト、例えば、平成18年度スタートの「個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発プロジェクト」やプロテオミクスツールの開発を先行させているバイオマーカーサイエンス社など、との役割分担を明確にして効率的な研究開発を進めることが必要となる。

## (3) メタボロミクス

### (開発目標)

- ・ 疾病リスク予知及び機能性食品開発用メタボロミクスツールの開発。

- ・ そのためには、網羅的な代謝物分析システムの構築と化合物群毎の分析システムの高度化と汎用化が必要。
- ・ 具体的には、網羅的分析で疾病リスクのマーカーとなる代謝物をみいだすことと、特定されたマーカーとなる代謝物を簡便・安価に測定する技術の開発である。マーカーとなる代謝物としては、疾病リスクの種類に応じてさまざまなものが考えられる。例えば、心疾患リスクのマーカーとして考えられているホモシステインのように、単一の物質が疾病リスクのマーカーにもなり得るが、アミノ酸や脂肪のようなごくありふれた生体内物質であってもその分布状態（プロファイル）が疾病リスクによって変化することが考えられ、マーカーとして利用できる可能性がある。
- ・ 例えばアミノ酸の場合、最近多くの疾患が血中アミノ酸の変動を引き起こすことがあきらかとなっており、アミノ酸のプロファイルを解析することによって、生活習慣病や肝炎などの健康状態を判定できる可能性が出てきている<sup>194</sup>。
- ・ 腸管内の代謝物などもマーカーとして注目すべきである。腸管内の微生物フローラを網羅的に解析するゲノム技術は既にかんりのレベルまで進歩してきているが、腸管内代謝物及び腸管吸収後の生体内動態についての網羅的な研究はされておらず、適切な解析法も開発されていない。
- ・ メタボロミクスは、これまで主に植物や微生物で研究されており、動物やヒトを対象とする本格的な研究は欧米でも始まったばかりのようである。この領域はオールマイティーのツールがなく、まだ大いに開発の余地がある領域と考えられる。開発の方向性としては、先端技術を駆使して可能な限り網羅的に代謝物を検出する技術を開発すると同時に、マーカーとなる特定のジャンルの物質群を迅速・簡便・安価に測定する技術を開発する必要がある。

#### （推進方法）

- ・ メタボロミクスの産業利用に興味をもつ企業が、疾病リスクや機能性食品開発についてメタボロミクス研究を進めている大学、独立行政法人研究機関などと連携して開発研究を推進する。
- ・ 開発研究は、設計、試作、ラボ評価、フィールド評価の4つのステージから構成される。本開発研究の主体者は民間企業であり、後に述べるが、ラボ評価は2)の基盤的評価系整備を担当する機関と開発主体である企業が連携により実施し、フィールド評価は3)の実証フィールド整備を担当する機関と開発主体企業が連携して実施することを基本とする。

<sup>194</sup> Am.J.Clin.Nutr.2006 ; 83 (suppl): 513S-9S

(課題)

- ・ヒトにおいて生体サンプルとして利用できるものは、血液、尿、糞便、唾液、汗などトランスクリプトミクスやプロテオミクスに比べ可能性が広がると考えられる。
- ・先行技術は今のところ、ラボ用装置に限定され、カスタマイゼーションを目指した開発が全く行われていない模様で、在宅やコンビニで利用できるような技術が開発可能かどうかは未知数である。欧米もまだ良い技術をもっていない模様。
- ・欧米もメタボロミクスに注目し始めているようなので、我が国として優位性を確保するためには、基礎研究から開始するのではなく、既に萌芽的な技術があるものを積極的にテーマとして取り上げて、実証レベルに持ち込み、早期に産業化の可能性を見極めることが重要であろう。

(4) バイオインフォマティクス

(開発目標)

- ・既存のバイオインフォマティクスのアルゴリズムやソフトを疾病リスク予知や機能性食品開発に適用可能なものにバージョンアップする。
- ・具体的には、ゲノムネットワークの解析ソフト、タンパク質ネットワークの解析ソフト、代謝ネットワーク(パスウェイ解析)のソフトのバージョンアップ。
- ・さらに、生活習慣や食事調査に関するオントロジー及び解析ソフトの開発 など

(推進方法)

- ・ソフト開発を得意とする企業と上記 ~ のツール開発を実施する企業と食品関連企業などが大学や独立行政法人研究機関の支援を受けながら研究開発を推進する。
- ・従来にない生活習慣や食事調査に関するインフォマティクス技術の開発が必要であるが、この点に関しては、栄養学分野の研究者の支援が必須であり、実証フィールドを用いた技術の有効性検証も不可欠である。
- ・本開発研究の主体者は民間企業であり、2)の基盤的評価系による開発ツールの評価のプロセスや、3)の実証フィールドにおける評価のプロセスでバージョンアップされたアルゴリズムやソフトの有用性を検証する。

(課題)

- ・既存のバイオインフォマティクス技術を疾病リスク予知や機能性食品開発へ適用するための改善が主たるテーマとなるが、従来とは異なる生活習慣や食事調査に関する情報処理も重要となる。このような目的のバイオインフォマティクス技術は前例がないので、独自の工夫が必要と考えられる。したがって、コンピュータソフト開発企業とユーザーである食品企業や情報関連企業との緊密な連携をいかに構築するかが課題で



ある。

#### (5) システム・バイオロジー

##### (開発目標)

- ・食品の人体への影響に関する新しい食品機能システム・バイオロジーの創成。
- ・SNPs 情報とトランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどの情報、さらには生活習慣や食事の情報とを相関解析する技術の開発。
- ・バイオマーカーとなる DNA、RNA、タンパク質、代謝物などを同時に分析する統合チップの開発。

##### (推進方法)

- ・基礎研究が必要なので、大学を中心とする取り組みになると考えられ、文部科学省の施策と連携する必要がある。また医療分野で進められようとしているシステム・バイオロジーの研究と連動する必要もある。
- ・上記の(1)～(2)の開発は、最終的にはシステム・バイオロジーとして統合されることをあらかじめ想定してプロジェクト設計をする必要がある。

##### (課題)

- ・現時点では食品機能システム・バイオロジーの概念は必ずしも明確に描けていないので、どのように開発を進めるべきか予備的検討が必要である。

#### 2) ツール及びデータベース開発のためのモデル評価系の整備

これまで述べてきたニュートリゲノミクスの各種ツールの開発には、まず疾病リスクのモデルを動物などのウェットの系で確立する必要がある。さらに、開発したツールやデータベースを用いて、疾病リスクを測定し予知できるかどうかをラボ段階で評価・確認する必要がある。

##### (開発目標)

- ・ハイリスクモデルや未病モデルの動物や *in vitro* (細胞培養系や酵素系)モデルの導入・整備。
- ・上記モデルを用いた疾病リスクの解析とリスク測定法検討による、ツール開発のための基本情報の取得。(「1) 疾患リスク予知ツールの開発」と連動)
- ・開発ツールやデータベースの有効性を上記モデルにより確認する。
- ・機能性食品開発への開発ツールやデータベースの応用検討。

( 推進方法 )

- ・動物の取り扱いが可能な大学、独立行政法人研究機関あるいは企業がモデルの導入・整備しラボ段階の評価を実施する。
- ・生活習慣病を対象とする研究では長期の動物飼育が必要となるため、充実した施設を保有する試験研究機関がプロジェクトに加わることが望まれる。
- ・開発されたツールやデータベースを実際の機能性食品開発に活用することによって有効性を検証する。この点に関しては、農林水産省との連携も重要である。

( 課題 )

- ・疾病リスクについての解析を進める必要があるため、動物や *in vitro* のモデルを扱う研究ではあるが、医学研究者との連携が不可欠である。
- ・モデル動物の作出は大変手間がかかるので、既存のモデル動物をいかに活用できるかがポイントとなる。目的とするモデル動物を保有する試験研究機関にプロジェクトメンバーになってもらうことが望ましい。
- ・疾病リスクをどう定義づけるかについては、広範な研究者の参画による検討が必要となる。

3 ) 開発したツール・データベースの有効性検証のための実証フィールドの整備

ツールやデータベースを産業的に活用できる技術としてバリデーションするには、上記のラボ段階の評価のみでは不十分であり、ヒトの系での評価が必要である。またさらに、産業技術としての課題や改善すべき事項をあきらかにするためには、産業化のパイロット・スタディとも言うべきトライアルを行う必要がある。こうした試験研究の実施には、ある程度以上の規模をもった実証フィールドの整備が不可欠である。

( 開発目標 )

- ・ヒトのモデル系での開発ツール・データベースの有効性評価。
- ・機能性食品のヒト確認試験における開発ツール・データベースの活用評価。
- ・大規模フィールドにおける評価の実施と評価データの蓄積、データベース化。
- ・大規模フィールドにおけるパイロット・スタディの実施による産業化の課題抽出。
- ・大規模フィールドにおける「個の栄養 ( personalized nutrition )」のフィージビリティ・スタディの実施。

( 推進方法 )

- ・臨床試験が実施可能な医学系大学ないし大規模病院とツール開発企業や機能性食品開発企業が連携して実施する。
- ・実証フィールドの整備には自治体の協力が不可欠であり、その運用には NPO 法人など

があたる方式が考えられる。

- ・産業化のパイロット・スタディは、産業技術としてのインキュベーション段階にあるものを積極的にテーマとして取り上げて、パイロット段階に持ち込み、早期に産業化の可能性を見極める。
- ・健康バイオ産業は将来保健行政の一翼を担うことになると考えられるので、厚生労働省との連携を視野に入れ、比較的早い段階から厚生労働省管轄の独立行政法人（例えば国立健康・栄養研究所）との連携を検討する。

（課題）

- ・実証フィールドの整備にあたっては、疾病リスクの予知や機能性食品の評価に適したシステムを組むべきであり、従来の疫学フィールドよりも緩やかな枠組みを構築すべきである。そのためには既に枠組みが確立しているフィールドを利用するよりは、全く新たにニュートリゲノミクスに相応しいフィールドを作り出す方が良いと思われる。
- ・実証フィールドとしては、本試験研究に参画する大学や試験研究機関、企業などと隣接した地域でしかも大規模化が可能な地域を選定して、健康産業クラスターとして整備することが望ましい。

#### 4) 疾病リスク予知ツールや疾病リスク予知情報の取得方法に関する標準化

疾病リスク予知のツールやデータベースを産業技術としてバリデーションするには、それにもちいる技術を規格化あるいは標準化することが必要である。例えば、ある疾病リスクの測定方法が試験機関毎にバラバラであっては困る。また疾病リスクの捉え方についても一定の基準がなければならない。さらにデータベースとして各種のデータを収集する際にも、ある一定の品質が確保されたデータを集めなければならない。ヨーロッパの NuGO では、ニュートリゲノミクスのプロジェクトで、まずデータ取得方法についての標準化を推進している。このことから標準化の重要性がうかがわれる。

国際的に見ても、この分野の標準化の具体的姿は描かれてきていない。わが国が世界に先駆けて健康バイオ産業の基盤となる技術標準を示すことによって、既に立ち上がっている機能性食品産業はより力強いものとなり、これから立ち上がろうとしている健康バイオ産業はよりスムーズな離陸が可能となるであろう。またわが国が、この分野の世界標準をいち早く獲得することができれば、疾病予知ツールや機能性食品などに関し世界をリードすることが可能となり、産業競争力や国際貢献の観点からも優位に立つことができる。

（開発目標）

- ・生体サンプル取得方法、前処理方法の標準化。
- ・トランスクリプトミクスの解析ツール及びデータ解析用コンピュータソフトの標準化。
- ・プロテオミクスの解析ツール及びデータ解析用コンピュータソフトの標準化。

- ・メタボロミクスの解析ツール及びデータ解析用コンピュータソフトの標準化。
- ・新規な健康表示を裏付ける機能性食品の評価基準・設計基準の作成

例：メタボリック・シンドロームのリスク低減

メンタルストレスの低減

疲労の低減

アレルギーの抑制 など

#### (推進方法)

- ・標準化は公益を目的とするものであり、できるだけ幅広く、質の良い情報を収集して、客観性に基づいて推進されることが必要である。したがって中核は民間企業ではなく、独立行政法人や NPO 法人、社団法人など産官学が集うことができる組織が担うべきである。具体的には、コンピュータソフトやツール、データベースなどのドライ系の標準化に関しては社団法人バイオ産業情報化コンソーシアムが中心となり、生体サンプル取得方法や前処理方法、機能性食品の評価・設計基準などのウェット系の標準化に関しては、NPO 法人日本国際生命科学協会が中心となるということが考えられる。勿論、ドライ系の標準化とウェット系の標準化は密接に関連しているので、両機関が連携を取りながら標準化を推進すべきである。
- ・標準化の推進に当たっては、将来機能性食品の表示制度や健康バイオ産業の規格基準に成果を反映させることを目指すわけであるから、厚生労働省との連携を視野に入れ、比較的早い段階から厚生労働省管轄の独立行政法人（例えば国立健康・栄養研究所）との連携を検討する。
- ・公益性の高い試験研究であるので、研究費は公的資金でまかなわれることが望ましい。

#### (課題)

- ・標準化をどう進めるか戦略の構築が重要である。まだモデルがない状態なので、具体的なターゲット分野（例えば疲労）に絞って、標準化のモデルを構築することが必要であろう。
- ・ここで扱う評価基準は、いわば医療における診断基準と類似しているので、診断における標準化がどのような状況にあるのかを十分に把握すると共に、医療の診断基準との線引きをどうするかについて、医療専門家との間で幅広い議論が必要になると考えられる。

#### 5) 疾病リスクとその予知に関する統合データベースの構築

疾病リスク予知のためのデータベースは健康バイオ産業が本格的に稼動するために不可欠な技術基盤である。図表 6-9 には健康バイオ産業のプラットフォームのイメージを示したが、健康情報に関するデータベースがきわめて重要な位置付けを占めることがわかる。健

康情報データベースはトータルヘルスケアの視点から、病人から半健康人、健康人をカバーして構築されるべきである。したがって、疾病リスク予知のためのデータベースは、将来的には医療のデータベースと統合されるべきと考える。

(開発目標)

- ・生活習慣・食習慣と遺伝形質 (SNPs) やニュートリゲノミクスのデータを含む、ヒトならびに動物の統合データベースの構築。
- ・機能性食品の開発に活用可能なニュートリゲノミクスデータベースの構築。

(推進方法)

- ・データベース構築も公益性の高い試験研究であるため、中核は民間企業ではなく、独立行政法人や NPO 法人、社団法人など産官学が集うことができる組織が担うべきである。具体的には、社団法人バイオ産業情報化コンソーシアムのような組織が中心となることが考えられる。
- ・公益性の高い試験研究であるので、研究費は公的資金でまかなわれることが望ましい。
- ・以下のような手順でデータベース構築を進める。

データベース設計の基本構想づくり

データベース構造設計と運用シミュレーション

データベースに収載するデータ取得のための技術標準化 (上記 4) と連動)

データベース構築のためのデータ収集 (上記 2)、3) と連動)

データベース運用のテストラン

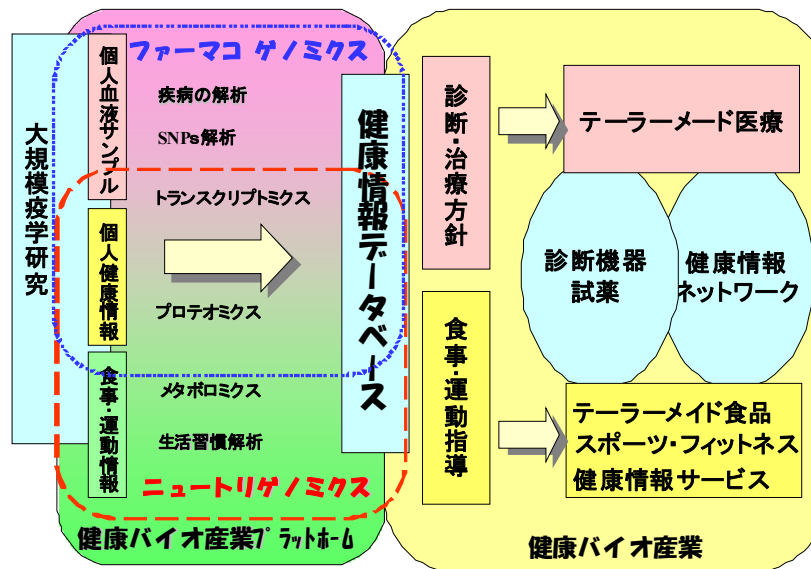
データベース活用手法の検討

データベース本格運用に向けての改善

データベースの本格的運用

図表 6-9 健康バイオ産業のプラットフォームとニュートリゲノミクス

健康バイオ産業のプラットフォームとニュートリゲノミクスの位置づけ



(課題)

- ・データベースに収載する情報は標準化された技術に基づいて取得された情報であるべきで、バリデーションが必要である。
- ・将来医療情報データベースと統合することを前提としてデータベースの設計を行う必要がある。
- ・データベースの中身は知財として価値が高いものになると考えられるが、公益性が前提となるため、民間企業が取得したデータをデータベースに搭載する場合には権利の取り扱いをどうするかが課題となる。貢献度を公平に評価することと、貢献度に応じたリターンを考慮することが必要となろう。

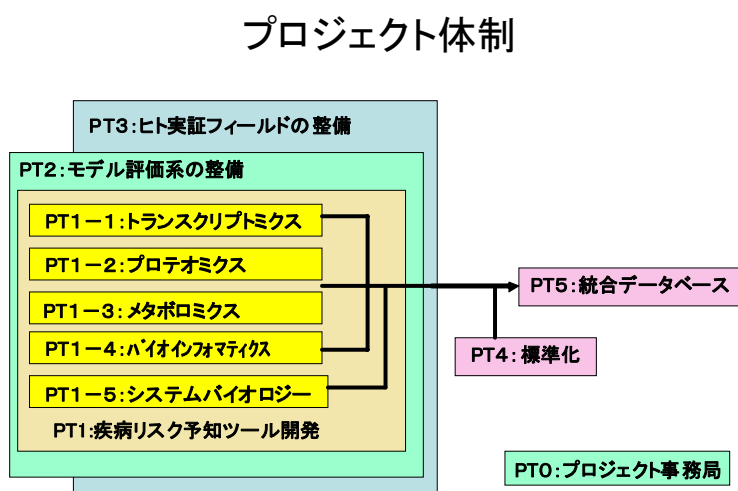
### 6.3 ニュートリゲノミクス研究開発の体制について

上記の考察を踏まえて、ニュートリゲノミクス研究開発の体制に関して提案する(図表6-10)。

プロジェクト・チームは、PT1(疾病リスク予知ツール開発プロジェクト・チーム)、PT2(モデル評価系整備プロジェクト・チーム)、PT3(ヒト実証フィールド整備プロジェクト・チーム)、PT4(標準化プロジェクト・チーム)、PT5(統合データベース開発プロジ

エクト・チーム)に分かれ、PT1はさらに5つのサブプロジェクト、PT1-1(トランスクリプトミクス開発)、PT1-2(プロテオミクス開発)、PT1-3(メタボロミクス開発)、PT1-4(バイオインフォマティクス開発)、PT1-5(システム・バイオロジー開発)に分かれる。またプロジェクト全体を統括するためにPT0としてプロジェクト事務局を設置する。

図表 6-10 ニュートリゲノミクスの研究開発体制の例



図表 6-11 にはプロジェクト体制と参加メンバーの例を示した。こうした体制によって強固な産官学連携体制を組むことができ、コンカレントなプロジェクトの推進が可能となると考える。

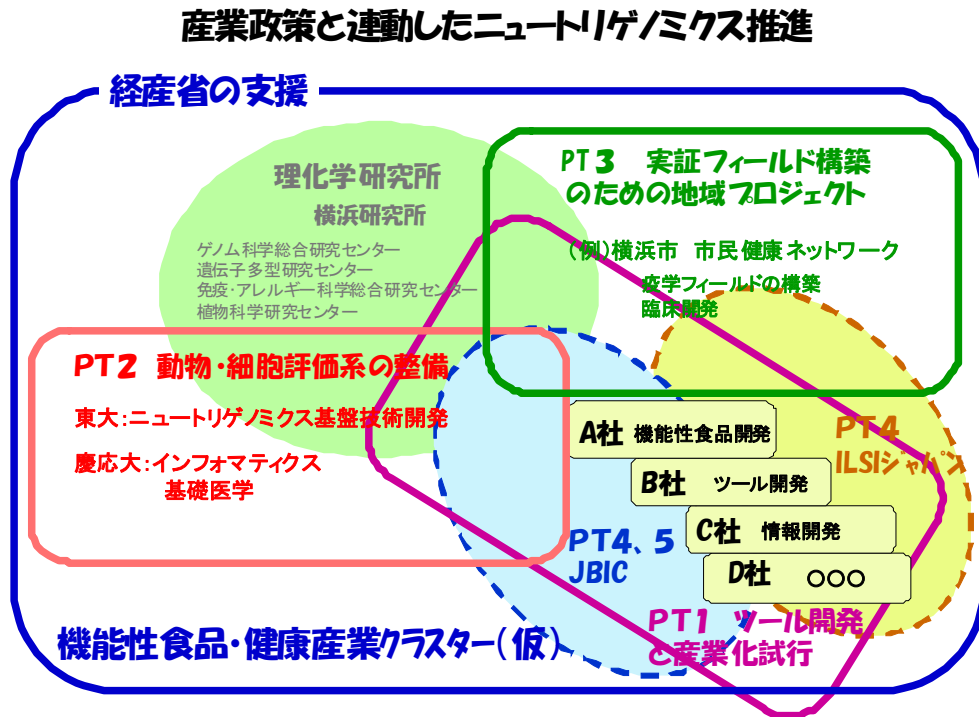
図表 6-11 プロジェクト体制と参加メンバーの例示

	チーム名	参加メンバー例
PT0	プロジェクト事務局	JBIC (ILSIジャパン)
PT1-1	トランスクリプトーム・ツール開発	企業+大学
PT1-2	プロテオーム・ツール開発	企業+大学
PT1-3	メタボローム・ツール開発	企業+大学
PT1-4	バイオインフォマティクス・ツール開発	企業+大学
PT1-5	システムバイオロジー・ツール開発	北陸先端大、金沢大 +企業
PT2	モデル評価系の整備	東大+慶応大+企業
PT3	ヒト実証フィールドの整備	横浜市大+横浜市+企業
PT4	標準化	JBIC+ILSIジャパン
PT5	統合データベース開発	JBIC+企業

図表 6-12 にはプロジェクト体制の1例を図示した。この試案は、京浜地区に機能性食品・健康産業のクラスターを形成することを考えた構図である。京浜地区には、ツール関連企業、情報関連企業、食品関連企業が集積している一方で、理化学研究所横浜研究所をはじめとするポストゲノム科学の世界的研究拠点が集積している。ポストゲノム科学の活用が不可欠なニュートリゲノミクスの開発を進めるにはまたとない地域である。さらに、横浜市のようにライフサイエンスの研究開発拠点形成を目指すと同時に、開発された先端技術を市民生活の向上に結びつけることに意欲的な自治体が存在する。横浜市では、市民健康ネットワークシステム、機能性食品、免疫・アレルギー等対策、先端計測機器等開発（バイオ産業関連の新製品開発）、植物遺伝資源活用の5つのプロジェクトを立ち上げようとしており、本報告書提案のニュートリゲノミクスの開発を、こうした横浜市のプロジェクトと連動させることができれば、基礎・基盤研究からフィールドにおける実証試験、産業化のトライアルまでもを可能とする産官学連携のクラスターを構築することができれば、極めて強力な布陣になるのではないかと考える。



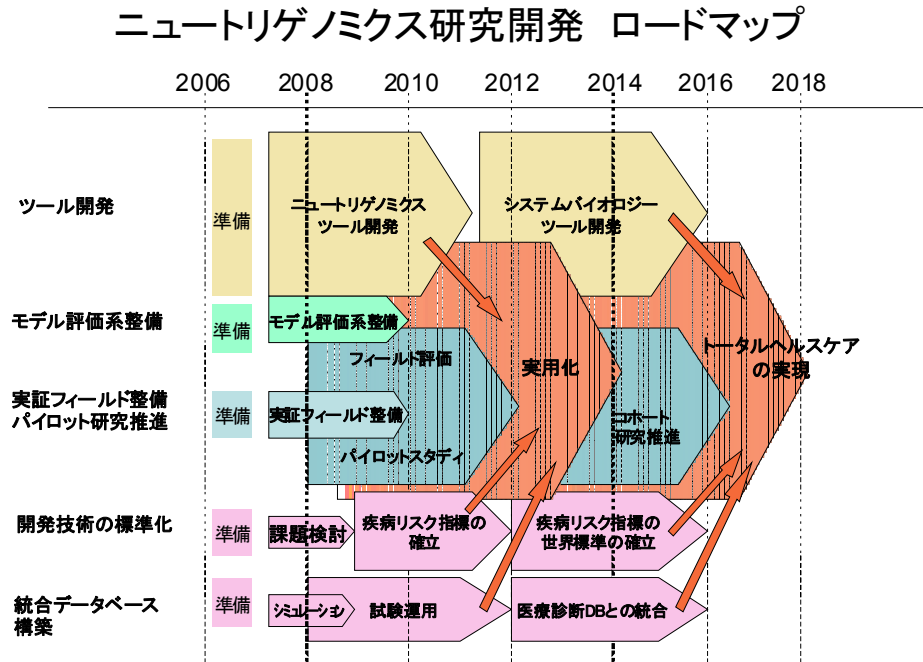
図表 6-12 産業政策と連動したニュートリゲノミクス推進の試案



#### 6.4 ニュートリゲノミクス研究開発のロードマップ

図表 6-13 にはニュートリゲノミクス研究開発のロードマップを示す。2007年から2012年までの最初の5年間は、ニュートリゲノミクス要素技術の開発を中心に進め、開発されたニュートリゲノミクス要素技術を活用した第一段階の実用化を目指す。その後、2013年から2017年の5年間は、第二段階の総合的なシステムの実用化を目指して、システム・バイオロジーのアプローチを中心に要素技術を統合し、医療分野と本格的に連携する。

図表 6-13 ニュートリゲノミクス研究開発のロードマップ



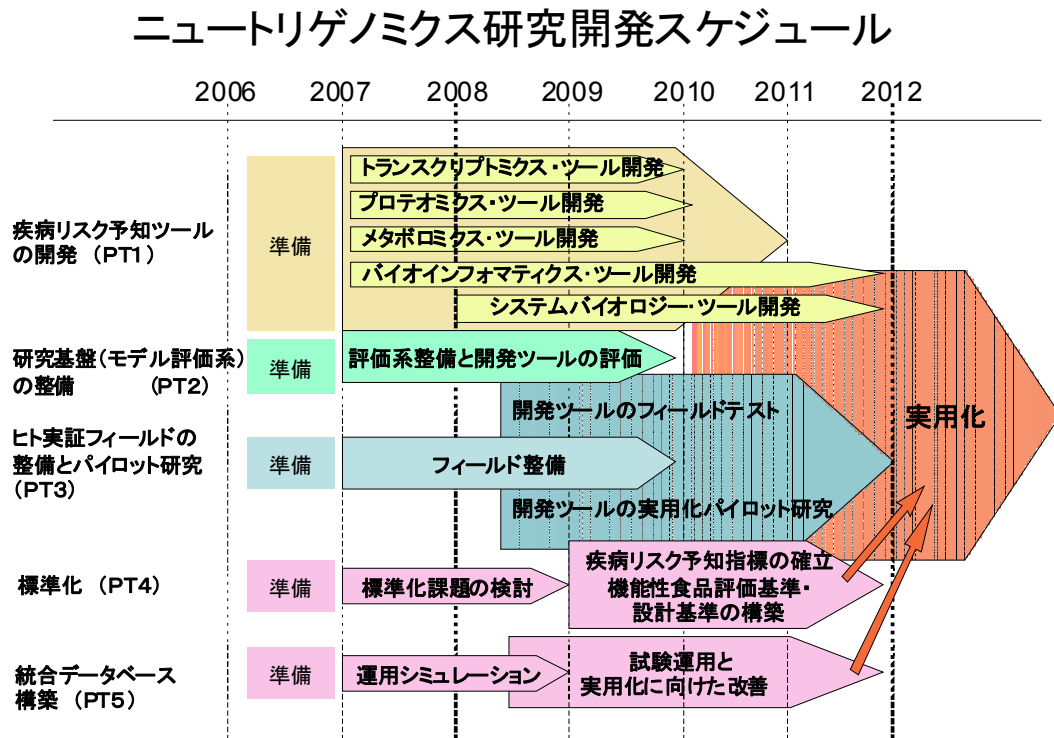
図表 6-14 には、今後 2012 年までの 6 年間研究開発スケジュールのアウトラインを例示した。2006 年度はプロジェクト立ち上げの準備期間とし、2007 年度以降前述した 5 つのプロジェクト・チームを立ち上げる。

PT 1 は 5 つのサブプロジェクトから構成されるが、PT 1 - 5 システム・バイオロジーに関しては、その概念がまだ明確になっていないこともあり、フェーズを遅らせてスタートさせる。

PT 2 及び PT 3 はプロジェクト全体の基盤となるので、できるだけ速やかな整備が必要であり、可能であれば 2006 年度内に基盤整備のための調査活動などをスタートさせることが望ましい。

PT 4 及び PT 5 については、2007 年からの 2 年間は標準化のための課題検討や運用のシミュレーションなどが必要であり、その後本格的な検討に入るのが良いと考えられる。

図表 6-14 ニュートリゲノミクス研究開発のスケジュール



### 6.5 ニュートリゲノミクスの基盤整備に関する提言(まとめ)

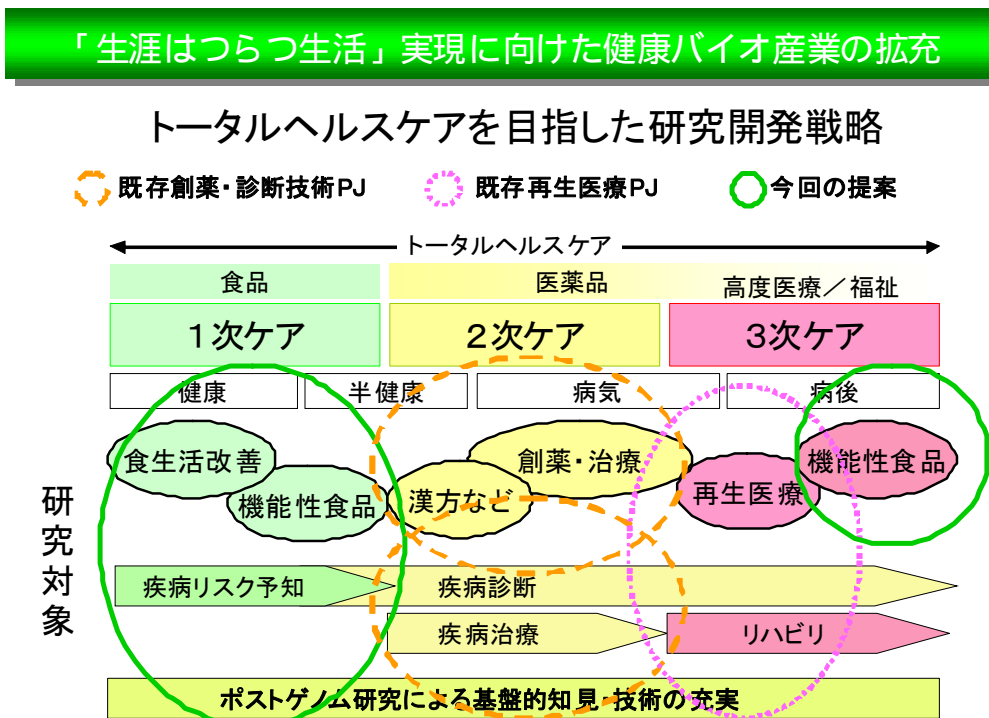
以上、ニュートリゲノミクスの基盤整備に関し、機能性食品開発及び健康バイオ産業振興の視点から考察してきたが、以下にポイントを提言としてまとめる。

- (1) 疾病予知ツールの開発(企業・大学・独法)
- (2) 疾病予知ツール・データベース開発のためのモデル評価系の整備と基盤技術開発(大学・独法・企業)
- (3) 疾病予知ツール・データベースの実用性評価のための実証フィールドの整備(自治体・大学)と、実証フィールドをもちいた開発技術の産業化パイロット・スタディ(企業・大学・自治体)
- (4) 疾病予知ツールの標準化とデータ取得方法の標準化(企業・独法・大学)
- (5) 開発された疾病予知ツールをもちいて取得した疾病予知情報のデータベース化(企業コンソーシアム・独法など)

- (6)開発されたツールをもちいた機能性食品の開発（企業・大学）
- (7)開発技術にもとづく国際競争力ある健康バイオ産業（ツール+情報+ソリューション）の創成（経済産業省・自治体・企業）
- (8)健康バイオ産業を支える人材の育成（大学）
- (9)上記(1)～(8)の推進によるニュートリゲノミクスにもとづく健康バイオ産業の技術基盤づくり（経済産業省）

今回の提案と既存のナショナルプロジェクトとの関係を図表 6-15 に示す。今回の提案は、トータルヘルスケアを目指す国家のロードマップの一翼を担うものであり、既に先行して国の政策として開始されている医療関連の創薬や疾病の診断・治療といった分野の研究開発ではカバーできていない領域をカバーするものである。すなわち、健康状態あるいは半健康状態で疾病リスクをもった人々を対象とする1次ケアや病後の再発防止などの3次ケアにおいて、健康づくりを支援するための技術基盤を確立することを目的として推進すべきプロジェクトであり、「生涯はつらつ生活」を支援し、医療費を削減するために新しい健康バイオ産業を起こそうとするものである。

図表 6-15 トータルヘルスケアにおける今回の提案の位置付け



## 7 参考資料

### 7.1 ニュートリゲノミクス調査委員会議事要旨

#### 7.1.1 第1回調査委員会

日時：2006年1月26日 9:30 ~ 12:00

場所：味の素会議室

参加者（順不同、敬称略）：

委員：田中（サントリー）、阿部（東京大学）、加藤（東京大学）、田口（東京大学）、朽久保（横浜市大）、森永（味の素）、倉澤（ILSI Japan）、清水（ILSI Japan）、高野（島津製作所）、下田（DNAチップ研）、牧野（ノバスジーン）、浅見（明治乳業）

オブザーバー：白井（経済産業省）、橋本（経済産業省）、平良（経済産業省）、戸塚（味の素）、鶴岡（サントリー）

事務局：長張（JBIC）、苮口（JBIC）、内藤（JBIC）、世良田（JBIC）、伊部（三井情報開発）、河村（三井情報開発）、正路（三井情報開発）

作成日：2006年1月27日

作成者：伊部

配布資料：

資料1：調査委員会委員名簿、WG委員名簿

資料2-1：計画概要表

資料2-2：提案概要図

資料2-3：実施計画書

資料3-1：ヒアリング・セミナー

資料3-2：調査スケジュール

資料4-1：報告書骨子

資料4-2：第1章内容

資料4-3：第4章内容

資料5-1：ナショプロ化の考え方

資料5-2：ニュートリゲノミクスナショプロ化の課題と提言

資料6-1：出張報告（ILSI Conference）

資料6-2：出張報告（新技術調査WG）

資料7：解析ツールに関するアンケート

## 1．はじめに

JBIC 長張本部長よりプロジェクト経緯を説明。

## 2．配布資料確認

JBIC 長張本部長より配布資料の確認。

## 3．自己紹介

委員、及びオブザーバー各位より簡単な自己紹介。

## 4．委員長選出

JBIC から田中氏を委員長として推薦があり、全会一致で田中氏を委員長として決定した。

## 5．プロジェクト経緯説明（資料 2 - 1 ~ 2 - 3）

JBIC 長張本部長より本プロジェクトの詳細について説明を行った。

### ・田中委員長コメント

1997年には日本のサプリメントの市場は3,000億だったが、2004年には一兆円を越えた。2010年には10兆円を超えると予測されている。一方で、いまだに機能性食品とは、サプリメントとは何かという議論がある。エビデンスに基づいた評価系が必要であり、また標準となる評価システムが重要である。

また、世界をリードしていく研究が必要である。食品分野において新しいカテゴリーの市場が開けている今、早急に手を打つ必要がある。欧米のみならず、中国を始めとしたアジア各国も力を入れ始めている。

## 6．ニュートリゲノミクス拡大ワーキンググループ報告（資料 3 - 1、3 - 2、資料 4 - 1 ~ 4 - 3）

JBIC 長張本部長よりニュートリゲノミクス WG について、活動内容を報告。また、報告書の内容について、各章担当リーダーから説明。

### ・田中委員長コメント

ヨーロッパのパスクレームなど、特に注力すべきポイントを見極める必要がある。日本はどこと競合するのか、どこに注目すべきか、制度化によって開発が進む点は何か、なども含め、調査を進めてほしい。

特に表示に関する問題は大きい。国内の状況をどうすべきか。医薬品と食品とで開発経緯の違いがあるため製薬業界からの異論が多く、エビデンスを取るためにはどの程度の実証が必要か、医薬品と表示を差別化すべきかなど、検討課題である。

ツール開発も重要である。ニュートリゲノミクスにおける問題点は食事の効果を測定するのが難しいという点である。また効果が即時的でない場合も多く、どの程度の期間効果測定を継続すべきか、どのようなマーカーを用いるべきかなど、様々な点に課題があると考えている。

・高野委員コメント

ツールの開発に関する調査について、もう少し整理した方がいいのではないかと。必要な技術、サンプルは食品ごとに異なるのではないかと。例えば非侵襲での測定に限るとするのは難しい。血液などもマーカー探索の対象に含めることは必須だろう。

・朽久保委員コメント

サンプルの採り方だが、尿は非常に有効である。血液は必須だが、質が重要である。痛みを伴わずにある程度の量を採決できる方法もある。

・田口委員コメント

単一の物質だけでなく、複数の物質が集まった時の効果の継時的変化に注目する、といった、メタボロームのような全体的な視点や予防医学的視点が重要である。

・田中委員長コメント

ニュートリゲノミクスの先にはファーマコゲノミクスの世界がある。ファーマコゲノミクスと違う点は何か。

薬品の研究が先行している中で、ニュートリゲノミクスにはどのような評価系が期待されているのか。食品は複雑系であるが、結果解析薬品と同じようにできるのではないかと。

まだ理解されていない点が多いため、わかりやすく示すべきである。

・朽久保委員コメント

情報量が多くなるため、様々なマーカーを含めたパターン化が必要である。

・阿部委員コメント

実験は行われているが、サンプルが足りない。バイオマーカーの変化は薬品のように明確には現れないだろう。まだ、遺伝子や代謝産物などのうち、どのようなバイオマーカーに注目すべきかも明確になっていない。食品によるバイオマーカーの変化量は少なく、時間空間上でのデータも不足しているためである。

食品独自のツールが必要ではないかと。食品用の SNPs データは重要だが、まだほとんど整備されていない。物質の構造についても体系化がされ始めたばかりで、機能とのリンクはまだまったくわかっていない。

ツール開発を出口にするにはまだ早い。事例をどのように蓄積すれば、早期のツール開発につながるかと、という視点のまとめ方もほしい。

## 7. ナショナルプロジェクト化について (資料 5 - 1、5 - 2)

森永委員よりニュートリゲノミクスのナショナルプロジェクト化について説明。

・田中委員長コメント

「産業政策と連動したニュートリゲノミクスの推進」は感心する点である。このようなモデルケースができると他の地域にも応用ができる。連携によってたとえ小規模でも成功事例を示すことが重要ではないか。その中での問題解決をフィージビリティ・スタディとして行い、規模が大きくなれば体系化してクラスター化しさらに活動を広げていくことも考えられる。

・森永委員コメント

内閣府の考え方はかなり固定化している。省庁毎に役割分担があるため、ニュートリゲノミクスの位置付けはあいまいになってしまっている。日本の農業、食品産業の振興につながるものはすべて農林水産省で、健康づくりに関する問題はすべて医療とされている。健康・予防に関連する食品、という観点では議論されていない。

・朽久保委員コメント

サプリメントや健康食品という言葉自体がファジーである。

脳卒中は事後の介護なども含めるとシェアの6割を占めている。また、メタボリック・シンドロームは数千万人の予備軍がいる。医療だけでは対応しきれないため、家庭における予防システムとして食品が重要となる。IT活用も含め、家庭にしながら健康管理ができるシステムの構築が求められている。

・田中委員長コメント

機能性食品やサプリメントは幅広く利用されているにもかかわらず、健康分野における食品の役割はなかなか理解されない。支援が先か、自分達で開発を進め実績を作るのが先なのか、というのは難しい問題である。また、機能性食品の開発では医薬品の開発と異なり、標準とされるような体系がない。

ニュートリゲノミクスが世界標準を得られるような仕組の構築が重要である。

・朽久保委員コメント

血圧が5~10ミリ下がると脳卒中は15%~20%程度減少する。例えばアミールでダブルブラインドを行ったがその調査のコストは高くなかった。まず、エビデンスを出すことが重要である。

・阿部委員コメント

産業化という点からは、ツールや情報がメインステージになるだろう。それを中心に研究機関が協力するという体制がいいだろう。

ナショナルプロジェクトとして大規模に始まることは理想だが、相変わらず省庁間での調整が必要であろう。JBICでは経済産業省を中心とした動きを引き出すための布石として報告書をまとめてほしい。

最初は省庁毎に得意分野に関連した研究を進め実績を積んで、それらの連携を行いながら大規模化する、という方向性がないのではないか。

・白井氏コメント



研究分野としてどのような課題があるのか、その課題解決のためにはどのような国と民間の役割分担が必要か、という観点からも調査を進めて欲しい。

## 8. 海外動向報告

清水委員より ILSI's First International Conference について報告。(資料 6 - 1)

伊部委員より JBIC 国外調査について報告。(資料 6 - 2)

### ・倉澤委員コメント

欧米では機能性食品の評価法が盛んに議論されている。ホールフードとして評価試験を行うのは世界的な流れである。一方で日本では抽出物に関する分析が得意である。そこで、グローバルスタンダードを意識してどのような評価法が良いのか議論する必要がある。

### ・清水委員コメント

メカニズムや定量性に関する信頼性向上のベースとして素材の評価はあるが、最終的に表示の問題を考えると、ホールフードとして食品の機能を評価する必要がある。日本の特保もこの考えに従っている。

成分評価と成分に注目した開発を行いつつ、最終的にはそれを含む食品として摂取した場合の効果を求める。つまり、レギュレーションのヘルスクレームであり、既に世界標準であると考えべきである。

## 9. その他

### 1) 倉澤委員よりアンケートについて説明。(資料 7)

### ・高野委員コメント

ツール開発に関してはシステムティックな考え方が必要である。機械だけでなく、実験動物や細胞系なども視野に入れなければいけない。

### ・田中委員長コメント

モデル動物の選択を誤ると期待した結果が得られない、という問題はあまり議論されていないが重要である。

### 2) 次回委員会日程について

日時：2月22日(水) 15:00～

場所：JBIC 大会議室

## 7.1.2 第2回調査委員会

日時：2006年2月22日（水）15:00～17:50

場所：JBIC 大会議室

参加者（敬称略、順不同）：

委員：田中（サントリー）、田口（東京大学）、加藤（東京大学）、倉澤（ILSI Japan）、高野（島津製作所）、下田（DNAチップ研究所）、清水（ILSI Japan）、木曾（サントリー）、森永（味の素）、牧野（ノバスジーン）、浅見（明治乳業）

オブザーバー：戸塚（味の素）

事務局：長張（JBIC）、苮口（JBIC）、内藤（JBIC）、河村（MKI）、伊部（MKI）

作成者：伊部

配布資料：

資料1 第1回調査委員会議事録

資料2-1 アンケート回答者

資料2-2、3 アンケート結果まとめ

資料3-1、2 調査報告書案

資料4 ナショプロ化提言

資料5 スケジュール

#### 1．配布資料確認

事務局の長張本部長より配布資料の確認、及び説明を行った。

#### 2．第1回調査委員会議事録確認

議事録に関するコメントは特になし。

#### 3．ツール開発に関するアンケート調査結果報告

事務局の長張本部長よりアンケート調査に関する説明を行った。アンケートの結果は報告書のツール関連部分に反映させている。

##### ・牧野委員コメント

ニュートリゲノミクスの世界ではツールの利用法などに関する情報がまだ行届いていないという印象である。

##### ・田中委員長コメント

医療とニュートリゲノミクスの違いをバイオマーカーという視点で考えてみる必要がある。現場で起こっていることと、この調査でやっていることのマッチングを考える必要がある。事務局はこのアンケート結果をWGでどのように活かそうと考えているのか？

・長張氏回答

記述式で回答している部分を定量的に解析した方がいいと考えている。

・牧野委員コメント

プロジェクト化へ向けた提言の中で活かした方がいいと考えている

・田中委員長コメント

現実問題として、発現解析ツールを上手く利用できていない現場もあるだろう。ナショナルプロジェクト化を考えたときに、そのような現実を踏まえた方がいいだろう。

#### 4. 調査報告書案説明、内容審議

各章の担当リーダーから報告書の内容について説明を行った。

清水委員より「第2章 機能性食品の開発状況について」の内容説明を行った。

・田中委員長コメント

日本では食品区分に関する認識があいまいであるという印象だが。

・清水委員回答

有識者による健康食品に関する区分も検討されているようだが、言葉の定義を報告書の中で検討するのは難しいと考えている。

・森永委員コメント

欧米の動きの中で、素材のライブラリ化などがされているようだが、日本では例えば昔から本草綱目などがある。これらのものが今の時代で見直しがされているのか？

・清水委員回答

網羅的にはされていないと思う。

・森永委員コメント

日本ではトラディショナルな素材の見直しを行うべきだと考える。

・清水委員回答

網羅的にレビューされていない。しかも、それをまとめることもやっていない。

・田口委員コメント

今の技術を使えば、比較的短時間で成分解析などができる。機能性食品という定義がされていなくても、成分を正確に、かつ、詳細に示していれば、消費者が選択できるようになるだろう。判断の根拠を与えるような情報を示すことも考えた方がよい。

・倉澤委員コメント

出典が明記されていない図表がある。また、企業名は正式な名称を用いた方がいいだろう。

浅見委員より「第3章 機能性食品開発に活用される一般的バイオマーカーの現状」について内容説明を行った。

・田中委員長コメント

バイオマーカーについてはこのような切り口からまとめられているものはあまりないので、これは貴重な資料になるだろう。

伊部氏より「ニュートリゲノミクスの研究動向」について内容説明を行った。

・加藤委員コメント

ニュートリゲノミクスの日本の研究動向について絞って書いているが、頭書きには「記述先を絞った」という趣旨のことを書くべき。

・田中委員長コメント

文科省の COE であげられたものが 4 つある。つくば、静岡県立大、翌年に徳島大、富山医科大学がある。このうち 2 つ出ていないのはよくない。やはりすべて書くべきだろう。

・牧野委員コメント

研究動向のまとめが書けないだろうか？どのような方向にあるのかまとめられないか？

・田中委員長コメント

COE で採用されるようなものがひとつの方向性を示したものになるのだろう。センターオブエクセレンスになるようなところは、特徴のある方向を示している。これらの特徴ある方向性を羅列しながら、まとめを書いてはどうか。なかなか難しいとは思うが。

牧野委員より「ニュートリゲノミクスにおけるツール開発の現状」について内容説明を行った。

・田中委員長コメント

創薬と食品開発で、ツール開発における違いはあるのか。食品メーカーはそれほどオミクスのツールに手馴れていない。どういことをやっていけば研究が前に進むのか、ヒントになるような内容がいいだろう。ツールとして NMR も加えるべきである。

食品の場合、食品を摂取後長期間の観察が要求されるので細胞内の分子計測技術が必要になる。

・高野委員コメント

アンケートについてだが、プロテオミクスやメタボロミクスについては具体的な要求が出ていないということから、まだ手をつけていない分野なのだと考える。バイオマーカーを見つけるようなことはしないのだろうか。

・田中委員長コメント

確実にプロテオームやメタボロームに入っていかなばならない。どうやって次のステップへ進むかという点を示す必要もあるだろう。

・高野委員コメント

機器メーカーももっと使えるようなアプリケーションを提供していく必要もあるだろう。ただ、機器メーカーは食品企業向けに提供した経験が少ない。機器メーカー 1 社で踏み込んだアプリケーションの開発は難しい。

・田口委員コメント

プロテオームの場合は同定まではできる。ただ、それ以降の分析が難しい。メタボロームは同定に使うデータベースそのものがない。国内ではデータベースを作っていこうとしている。それがあって初めて質量分析計を使ってメタボローム解析ができる。

ニュートリゲノミクスにおいても、基礎となるデータベースを提供しないと先に進まないだろう。食品の与える影響パターンがどうなのか、発現解析と代謝解析を平行でやるといいだろう。

・高野委員コメント

やはりメタボロームに関する部分でも質量分析計の状況を記述した方がいい。

・木曾委員コメント

食品企業の中に浸透しないのは、食品の場合、最終商品の価格がほぼ決まっている。薬のように薬価に上乘せするようなことは難しい。食品企業には機器を購入する力はないだろう。センターを作って技術習得やデータ収集をすること、もっと付加価値のある医薬に近い食品市場を創出すること、この2つが必要だと思う。

・田口委員コメント

まさに予防医学という世界になるだろう。薬に限りなく近い食品の開発になる。センターを作って人を育てることからはじめないといけない。また、各社がバラバラに行うのではなく、センターでデータを取っていく必要がある。

・木曾委員コメント

予防医療という分野でどのような動きがあるのかという情報も必要ではないか？

・清水委員コメント

数万人という単位で疫学的情報を取る必要があるだろう。

・木曾委員

食品という枠組みで考えず、医薬に迫るような分野で展開することも考えていいのではないか。

## 5. ナショナルプロジェクト化提言

報告書の「基盤整備に関する課題と提言」を含めて、ナショナルプロジェクト化提言について森永委員より内容説明を行った。

## 6. その他

報告書原稿作成のスケジュールについて説明。システム振興協会への報告書の提出締め

切りは3月10日、その前の3月8日にシステム振興協会に対して成果を報告する。  
本日の指摘事項等を反映させ、報告書を修正する。最終版の承認は時間の関係で田中委員長に一任することになった。

—禁無断転載—

システム技術開発調査研究 17-R-11

「ニュートリゲノミクスによる機能性食品開発の  
基盤整備に関する調査研究」報告書

平成18年3月

作成 財団法人 機械システム振興協会  
東京都港区三田一丁目4番28号  
TEL 03-3454-1311

委託先 社団法人 バイオ産業情報化コンソーシアム  
東京都江東区青海 2-45 TIME24ビル 10F  
TEL 03-5531-8550