

⑩ Lipokinetix 2001年11月20日

Norephedrine、Caffeine、Yohimbine、Diiodothyronine、Sodium Usniate を含む減量用栄養補助食品 Lipokinetix の使用による肝傷害や肝不全の報告が多く寄せられた。この製品の摂取により、吐き気、疲労、発熱、腹痛、皮膚色の変化等の徴候がみられた場合、医者に相談すること。

⑪ Neo Concept Aller Relief 2001年1月25日

Neo Concept Aller Relief には、強力な発癌物質で、腎毒性をもつ Aristolochic Acid が極微量含まれていることが確認され、製造業者が自主回収している。

⑫ PC SPES, SPES (BotanicLab) 2002年2月8日

前立腺の健康、免疫系強化のためのハーブ製品 PC SPES、及び SPES カプセルに、それぞれ処方薬成分である、warfarin、alprazolam が含まれていたため、使用中止とする。

⑬ Kava-containing Dietary Supplements (Piper methysticum) 2002年3月26日

緊張、不眠、更年期症状を緩和するハーブであるカワカワを含む栄養補助食品には、重い肝障害の潜在的な危険性がある。

2) FDA による健康強調表示に関する電子情報

(1) FDA ホームページの概要

FDA のホームページ²⁾から検索できる主な項目は、FDA が主にその規制に関わっている以下の7分野である(表5)。この中で健康強調表示に関する電子情報は1の食物の分野に収められている。

表5 FDA ホームページの主な内容

	分野	内容
1	食物	食中毒、食品ラベル、栄養補助食品
2	薬品	処方薬、店頭販売薬
3	医療用具	ペースメーカー、コンタクトレンズ、補聴器
4	生物学的製剤	ワクチン、血液製剤
5	動物の飼料・薬品	家畜、ペット
6	化粧品	安全性、ラベル
7	放射関連製品	携帯電話、レーザー、マイクロ波

1の食物を選択すると、Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)へとリンクする。CFSAN のホームページに含まれる主な内容を表4に示す。

1の最近の話題では、炭疽病を予防するという栄養補助食品がインターネット上で出回っていることに対し、信用できる科学的証拠がないので炭素病を治療する必要がある場合は、直ちに医者に相談することという2001年11月付けの警告が目についた。

3のプログラムエリア内に「Food Labeling and Nutrition」や「Dietary Supplements」の項目が収められている。以下、食品のラベルと栄養に関しては(2)に、栄養補助食品に関しては(3)に、最近の話題や関連リンク先への流れを含めて、FDA によるインターネット情報の概要を示す。

表6 CFSAN ホームページの主な内容

	分野	内容
1	最近の話題	食の安全とバイオテロリズム、有害商品の回収と警告
2	概観	CFSAN とは、CFSAN における 2002 年の研究プログラム
3	プログラムエリア	食品のラベルと栄養、栄養補助食品、HACCP、狂牛病
4	食物安全プログラム	輸入食品、卵、フルーツジュース、リステリア菌
5	特別な関心エリア	青少年の食教育、女性の健康、健康の話題、産業支援
6	CFSAN との連絡法	電子メール、食物情報ライン、リクエスト情報
7	FDA の資料獲得法	米国連邦規制基準、FDA 訴訟事件一覧表、よくある質問
8	関連のリンク先	米国政府、食安全と技術センター、毒物研究センター

(2) 食品のラベルと栄養に関する電子情報

CFSAN 内の「食品のラベルと栄養」は、以下の 7 分野に分けられている(表7)。7つの分野について主な内容を紹介する。

表7 電子情報「食品のラベルと栄養」の主な内容

	分野	内容
1	概観	食品ラベルとは、電子情報の申し込み法
2	一般情報、食品ラベルの活用法	ラベル表示の種類、食品ラベルの知識度チェック
3	消費者への栄養・健康情報	ダイエタリーガイドライン、栄養素と疾病の関係
4	産業情報と指導・規則	ラベル表示の規制、製品検査法
5	疾病強調表示、栄養成分表示	疾病強調表示・栄養成分表示に関する産業界への通告
6	トピックス	バイオテクノロジー、狂牛病、アレルゲン、照射食品
7	索引、検索、関連のリンク先	食物安全 web サイト、よくある質問

1 の概観では、このサイトで扱っている分野の概要を示した後、CFSAN による食品ラベルと栄養補助食品に関する電子情報ネットワークについて記してある。ここでは 3 種の電子情報を e-mail で配信するサービスを行なっている。いずれもフルネームと e-mail アドレスだけで簡単に登録出来る。

•Dietary Supplements/Food Labeling Electronic Newsletter (FDA-DSFL)

これは CFSAN の中の Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements (ONPLDS)が、栄養補助食品と食品表示の最新情報や栄養摂取上の問題点を年 4 回のペースで配信するものである。

•EdNet: National Food Safety Educator's Network (EDNET-L)

これは FDA、米国農務省、疾病管理予防センターが、食物の安全教育に関する最新情報を食物安全教育者に配信される電子ネットワークである。

•Food Safe

これは Foodborne Illness Education Information Center が、食物安全問題に関心のある専門家を電子討論グループとして対話させるための通信ツールである。

2 の一般情報、食品ラベルの活用法では、食品ラベルに関する背景と現状の問題点から、教育ツールとしての食品ラベルの知識度チェックまで設けてある。

3 の消費者への栄養・健康情報では、米国のダイエタリーガイドラインから栄養と疾病に関する

知識、レストランメニューの栄養成分分析等、日常役に立つ情報が満載してある。

4の産業情報と指導・規則では、健康強調表示に関するFDAへの承認手続きの概要がまとめられている。

5の疾病強調表示、栄養成分表示では、現在疾病強調表示が認められている12項目について、それぞれその経緯を示した文書が並べられている。

6のトピックスでは、バイオテクノロジー利用食品の開発や安全性、狂牛病の最新情報、照射食品の安全性について述べている。

7の索引、検索、関連のリンク先では、毎日アップデートされる全てのFDAウェブサイトからの検索やテーマ別索引の他、First Gov.という米国政府ホームページ²²⁾へリンクする。更に「Health and Consumer Safety」²³⁾を選択すると、健康、食物、栄養、疾病、医薬品から健康保健、高齢者施設まで幅広い情報が得られるが、再びFDAのホームページへ戻る項目も多い。

(3) 栄養補助食品に関する電子情報

CFSAN内の「栄養補助食品」の内容は、以下の8分野に分けられている(表8)。8つの分野について主な内容を紹介する。

表8 電子情報「栄養補助食品」の主な内容

	分野	内容
1	概観	最近の報告、頻繁に要求される情報、電子情報の申し込み法
2	警告、安全情報	回収製品における警告、炭疽熱を予防するという栄養補助食品
3	健康傷害事例報告	事例の報告法、インターネット上での栄養補助食品の不法販売
4	お知らせ、公聴会	栄養補助食品戦略(10年計画)、妊婦と栄養補助食品
5	一般情報	消費者への助言、栄養補助食品健康教育法
6	産業情報、規制	栄養補助食品の表示、販売情報、狂牛病
7	質問・応答	栄養補助食品とは、表示法、安全性に関するFDAの役割
8	関連のリンク先	国立衛生研究所、連邦取引委員会、農務省、保健社会福祉省

1の概観における最近の報告では、2002年2月に栄養補助食品のハーブ製品であるPC SPESとSPESの使用禁止警告やKavaに関する情報をFDAに求める通告があり、これらの健康障害事例は1)の(3)で述べたMed Watchとリンクしている。又、 ω -3脂肪酸と冠状動脈性心疾患に関する健康強調表示を要求した人に対して科学的証拠が不十分であったとした返答が載せてある。頻繁に要求される情報は、5の一般情報、6の産業情報、規制、7の質問・応答の分野と重複している内容もあるが、栄養補助食品を理解するための基礎知識がQ and Aで判り易く記してある。電子情報の申し込み法については、上記(2)の「食品のラベルと栄養」1の概観にあるサイトと同様である。

2の警告、安全情報では、近年警告が出された栄養補助食品について、その危険性や回収等の通達が各製品についてまとめられている。

3の健康傷害事例報告では、健康傷害を受けた際のFDAへの報告方法が載っている。過去の傷害事例をみるには、SN/AEMSとMed Watchへのリンクを利用する。又、インターネット上で栄養補助食品の不法な販売を発見した際にFDAへ届け出る様式も含まれている。

4のお知らせ、公聴会では、栄養補助食品戦略のアウトラインが紹介されている。これは2000年

1月に公表され、2010年を目指した10年計画で、目標は1994年の栄養補助食品健康教育法を完全に実行するための科学を基礎にした規定プログラムの構築である。それによって消費者に栄養補助食品の安全性、組成、表示に関する高いレベルの信頼を提供することである。

5の一般情報では、消費者への助言として健全な食生活における栄養補助食品の位置付け、栄養補助食品の副作用、他の薬物との相互作用等についての解説後、栄養補助食品を使用するかどうかを自己責任において決めるチェック項目もある。

6の産業情報、規制では、特に製造者のための表示に関する項目が充実している。

7の質問・応答では、他の分野とも重なるが、栄養補助食品の全てがわかるように19項目にまとめられている。

8の関連のリンク先では、政府機関と非政府機関に分類され、主な項目と共に整理されている。

【考察】

健康強調表示についての国際的な動向を、CODEX、ヨーロッパ、及び米国の状況から把握した。CODEXでは現在2つの部会でこの問題が議論されているが、結論には至っていない。これまでの議論では、健康強調表示については、1. 栄養機能表示、2. 高度機能表示、3. 疾病リスク低減表示の3種類に分けて考えることが提案されている。1については、栄養表示から健康強調表示に移すことが提案されているが、各国の同意を得られていない。3については、わが国をはじめ反対表明をする国も少なくない。健康強調表示の必要性に疑問を表明している代表もいる。また、表示は人での効果の確認、とくに介入試験の必要性が出されている。さらに健康強調表示をする食品は、日常の食生活全体の中に位置づけられるものであることも強調されている。全体として現在はステップ3にとどまっており、今後の議論の進展が期待される場所である。

他方、今回の調査では必ずしも最新の情報が十分に収集しきれなかったが、EUやヨーロッパ諸国でも健康強調表示をめぐる動きはめまぐるしい。当初、EUやヨーロッパ諸国は健康強調表示には消極的であったが、近年導入を図る国も出てきている。EUでは、ILCIとの共同プロジェクトによって、健康強調表示のための科学的な検証を行う場合の方法について詳細な文献調査を行い、報告としてまとめている。現在健康強調表示を導入している国として把握できたのは6ヶ国であるが、今後増える可能性もある。しかし、米国の状況に比べると、慎重な対応という印象が強い。健康強調表示としては、栄養機能表示の導入にとどまるところも多く、疾病リスク低減表示や、ハーブ類や高度機能表示の導入を図っている国はベルギーと英国だけである。他方、スウェーデンの栄養機能表示は、2-step principleといわれる方法を採用しており、これは国際的にも高い評価を得ている。しかし、他の国々は、おそらくEUの方針やCODEXの合意を待っているともとれる。EUでは、域内の流通や食品の安全などの政策に対する加盟国の不一致はハーモナイゼーションの観点から懸念を示しており、今後急速な対応の進展が予想される。

米国の健康強調表示について、FDAのホームページから表示の制度や公開情報をまとめることを試みた。食品の疾病リスク低減表示は栄養表示教育法により、栄養補助食品の構造・機能表示は栄養補助食品健康教育法により規制されている。FDAのホームページでは、Center for Food Safety and Applied Nutritionの中に「Food Labeling and Nutrition」、「Dietary Supplements」の項目があり、それぞれの表示について一般消費者から専門家、産業界への情報が詳細に記載されている。又、健康に役立つ情報も多角的に含まれており、積極的な啓蒙活動が伺える。それらのデータは膨大であるが、ホームページのどこからアクセスしても、どのように進んでも行き詰まる

ことがないよう、系統的に構築されていた。一方、広範囲から収集される健康傷害事例を掲載することによって、その監視システムが正常に機能していることが類推された。このように健康強調表示に関するデータは健康を意識する消費者にとって大変有益なものであるが、企業側の意図が介入すると、消費者にとって理解しにくい面も出てくるようである。一般に FDA による疾病リスク低減表示の承認を得るには、数年を要するといわれる。又、許可された栄養成分を含んでいても、脂肪やナトリウムの含量が多いと疾病リスク低減表示は認められない。その規制を避けるため、明らかに食品の形態をとっていながら栄養補助食品として販売されているものもある。栄養補助食品であれば、FDA による表示の承認は不要であり、成分が GRAS(generally recognized as safe)物質である必要もないので、例えば、ハーブ St John's Wort の入ったスープの缶詰に「気鬱を改善する」という表示がみられるという⁹⁾。食品と栄養補助食品は外観だけで判別しにくいことが、このような混乱を招く結果につながるのかもしれない。現在、米国では 2010 年を目指した栄養補助食品戦略が実施されており、消費者に栄養補助食品に関する高レベルの信頼を提供していくことを期待する。以上の検討を参考に、健康傷害が増加傾向にあるハーブ類の扱いも含め、より安全で科学的な健康強調表示の日本での実現を今後目指していきたい。

以上のように CODEX、ヨーロッパ、米国などの健康強調表示への対応は、きわめて流動的な状況にある。わが国も保健機能食品制度、とりわけ特定保健用食品制度の今後の方向については、世界の動向を見極めることが必要である。本研究は今後のわが国の健康強調表示に対する政策の資料となるものと考えらる。

【参考文献・ホームページアドレス】

- 1) <http://www.eas.be>
- 2) <http://www.cfsan.fda.gov/>
- 3) <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/flg-6a.html>
- 4) 山田友紀子:コーデックス食品規格と食品の安全性、食品衛生研究、52, 9-21(2002)
- 5) 古畑公:第27回 CODEX 食品表示部会の報告について、食品衛生研究、49,37-49(1999)
- 6) 温泉川肇彦:第21回 CODEX 栄養および特殊用途食品部会(CCNFSDU)について、食品衛生研究、49, 53-58(1999)
- 7) Supplement Authors:Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document,Br. J. Nutr. 81, Supplement No.1,S1-S27(1999)
- 8) 健康産業新聞社:「保健機能食品」市場導入プログラム、2001 年
- 9) <http://europa.eu.int/comm/dgs/healthconsumer/index.en.htm>
- 10) The Netherlands Nutrition Center(Voedingscentrum): Code of Practice:Assessing the scientific evidence for health benefits stated in health claims on food and drink products 1998
- 11) The Swedish Nutrition Foundation:Health Claims in the Labelling and Marketing of Food Products; The Food Industry's Rule(Self-Regulating Programme)
- 12) The Joint Health Claims Initiative:Code of Practice on Health Claims on Foods(Final Text)
- 13) <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/flg-6b.html>
- 14) <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/scimguid.html>
- 15) <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/flg-6c.html>
- 16) <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/fr000106.html>

- 17) 食品産業センター:機能性食品の今日と明日-開発、市場、制度-, 2001年8月
- 18) <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-oview.html#what>
- 19) <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/aems.html>
- 20) 平成10年度厚生科学研究:生活安全総合研究事業:新開発食品等の安全性の確保に関する研究、1999年3月
- 21) <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>
- 22) <http://www.firstgov.gov/index.shtml>
- 23) <http://www.firstgov.gov/Citizen/Topics/Health.shtml>

【謝辞】

本調査を行う当たり、CODEXにおいて配布された資料、及びEUやヨーロッパ諸国の健康強調表示に関連した資料の提供をいただきました、フレスコジャパン代表 清水俊雄氏、ダニスコ カルター ジャパン株式会社の浜野弘昭氏、ILCI Japan に深謝いたします。

【研究目的】

近年、日本の急速な経済発展とともに我々の食生活は大きく変化しつつある。その中で、栄養の過剰摂取、偏食また多忙な現代社会及びストレスを受けやすい環境の中で食事の不規則な摂取が、生活習慣病の発症に大きく関与しているといわれている。また、世界一の長寿国としてますます高齢化社会を迎えており、その中で、私たちの健康志向はかつてないほど高まりを見せている (1)。

一方で食生活の多様化、エネルギーの過剰摂取などに基づく肥満が増加し同時に肥満に誘発される糖尿病、高脂血症、脳血管障害等の生活習慣病が増えている。高脂肪、高カロリーの米国型の食事に比べると、日本型の食事は3大栄養素のバランスもとれ、エネルギー摂取も適正といわれているが、この日本型食事のバランスが近年徐々に崩れつつある。

国民栄養調査によれば、1965 (昭和 40) 年以降、日本人のエネルギー摂取に占める糖質エネルギーの比は年々減少し、かわって脂質エネルギー量は所要量の 102%となっているが、これはあくまで平均であって、20~30%近くの方がカロリー過剰という報告もある。食生活の欧米化にともない、我が国でもカロリー過剰の問題や先の脂質のとりすぎの問題は年々深刻になっているといえる。

このような中で、消費者のカロリー摂取に対する意識も年々高まってきている。1994 年に主婦を対象に行った食生活実態調査では 68%の人がカロリーの取りすぎに注意していると答えており、これは 90 年の調査に比べて約 5%アップしている。また、1994 年に農林水産省が行った主婦へのアンケートでは、10 年前と比べカロリーを減らすようになったという人が 28%いる。

日本人のエネルギー摂取量は平均で見るとほぼ適正量といわれ、1975 (昭和 50) 年を 100 とした場合、1995 (平成 7) 年調査は 102 と、この 20 年間あまり変わってはいないが、国民栄養調査をもとに体格の変化を分析すると、すべての年代の男性と 50 代以上の女性では、過去 40 年間太り続けていることが指摘されている。これに対し 20 代の女性は年々スリム化しており、30 代、40 代の女性もわずかながら痩せる傾向にあるという。若い女性のダイエット志向は強く、女性では年代、体格を問わずダイエット経験者が多くなっている。各年代で現在の体重と理想とする体重に差が見られ低カロリー食品使用を支える大きな動機づけとなっている。低カロリーに対する志向度合いは欧米とは異なり、カロリーそのものより砂糖や脂肪に対する制限志向が強くなっている。特に砂糖に対しては健康への害を意識している人が多く、砂糖の過剰摂取を肥満、虫歯、糖尿病などの要因と考えている。若い女性は砂糖の取りすぎを気にしている人が多く、食事で摂り過ぎていると思う栄養素として砂糖、脂肪を最初にあげている。そのため、砂糖の代替となる低カロリー甘味料の開発・利用が我が国においては先行している (2)。

生活習慣病を予防するために特定保健用食品をはじめ、各種の消化・吸収されにくい、

あるいは代謝されない食品素材が開発され加工食品に利用され始めている。しかし、健康への安全性、有用性に科学的な有用性や安全性の資料が不十分なものもある。そのため、新開発食品素材の文献的な調査及び、実験動物により食品素材の問題点を整理することは重要である。

昨年度までに低カロリー性食品素材、特に甘味料として多く利用されているオリゴ糖、糖アルコールの開発状況や安全性について文献的に調査した。これより、新たな機能をめざした新規食品素材の開発が進んでいることが明らかとなった。しかしながら、その摂取による生体影響については未だ情報が少ないため今後も引き続き調査研究が必要であると考えられた。また、低カロリー性食品素材として利用される可能性のあるD-タガトースについて、濃度を変化させたときの二糖類水解酵素の活性の変化を見て、スクロースについて、タガトースの濃度が低い時点から活性の低下が顕著に明らかとなった。

そこで、本年度はこれまでの研究成果を参考にして引き続き低カロリー志向の新開発食品素材オリゴ糖、糖アルコール、単糖類などについて文献的な調査を継続した。また、D-タガトースについてこれまでの研究成果を参考にして、酵素活性への阻害作用による消化管吸収機能への影響、及び血糖値の変化について検討を行った。

動物実験に際しては、実験動物の飼養及び保管等に関する基準並びに国立健康・栄養研究所動物実験指針に従い国立健康・栄養研究所動物委員会の承認を得た後行った。

【研究方法】

《調査研究》

最近開発された糖質についてオリゴ糖、糖アルコール食品素材に関する書籍、学術論文、データベース等から情報を収集した。

《実験研究》

実験1：タガトースの消化・吸収に及ぼす影響

1) 実験動物及び飼育方法

ラットは日本クレアより購入した7週齢SD系雌を用いた。人工照明のもとに、室温(23±2℃)で、12時間明(7:00~19:00)/12時間暗(19:00~7:00)とした。各群4~5匹として、Table1に示すようなタガトースを含む、AIN-93に準じて各種栄養素を配合した合成粉食を水と共に15日間自由摂取させ、個別ケージで飼育した。ラットの糞2日間分を採取し、オートクレーブにより滅菌した後110℃で乾燥を行い、乾燥重量を測定した。

2) 飼料組成

Table 1に示すように、いずれの群も、カゼイン、大豆油の重量含量は一定にし、タガトースについては、タガトース含量を5%、15%と変化させ、アカルボースについては、アカルボース含量0.15%、アラビノースについては、アラビノース含量5%とし、コーンスターチで調整した。対照群として、スクロース消化の阻害物質を含まない群を設けた。大豆油は、すべての群において、重量含量7%とし、その他の成分は、各群すべてAIN-93に準じて各種栄養素を配合した。

Table1. Diet compositions

(g/kg diets)

(Weight %)	Control	Acarbose 0.15%	Arabinose 5%	Tagatose 5%	Tagatose 15%
α -CORN STARCH	180	180	130	130	30
SUCROSE	450	450	450	450	450
D-TAGATOSE	—	—	—	50	150
ACARBOSE	—	1.5 (150 mg/100g)	—	—	—
L-ARABINOSE	—	—	50	—	—
CASEIN	200	200	200	200	200
SOYBEAN OIL	70	70	70	70	70
CELLULOSE	50	50	50	50	50
MINERAL MIX	35	35	35	35	35
VITAMIN MIX	10	10	10	10	10
L-CYSTINE	3	3	3	3	3
CHOLINE BITARTRATE	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
T-BUTYLHYDROQUINONE	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014

3) 分析標本の採取

ラットをエーテル麻酔下、直ちに断頭屠殺し、頸動脈より、血液を採取した後開腹し、肝臓、脾臓、腎臓、小腸、盲腸、腎臓周囲背中側の脂肪を取り出し、それぞれの湿重量を測定した。血液は8-10 mLを採取し遠心分離(5℃ 3000 rpm 15 min)後、血清を-80℃で保存した。盲腸は、摘出後、直ちに-20℃で凍結保存をし、後日、自然解凍の後、内容物を含む全重量を測定後、内容物を0.02%NaN₃、2 mM炭酸水素ナトリウム緩衝液(内容物重量×19 mL)に分散した。この溶解物をポリトロンを用いて、10000 rpm、30秒間ホモジナイズした後、5 mL遠心管に取り遠心分離(14000 rpm 15 min 5℃)して、溶出物の上澄みを1 mL用シリンジで吸引し、MILLIPORE・マイシヨリディスクでろ過したものを2 mL採った。これを限外ろ過用チューブに0.1 mL入れ、遠心分離(12000 rpm 15 min 4℃)、ろ過された液体をミリQ水で2倍希釈し(全工程で40倍希釈された)、これをサンプルとして使用した。短鎖脂肪酸の測定時まで-20℃に凍結保存した。

4) 血清中の糖濃度の測定

血清グルコース、血清フルクトース濃度の測定には、J.Kインターナショナル製「F-キット グルコース/フルクトース」を用いた。グルコース濃度測定については、血清(10倍希

釈液 0.2 mL), 検量線用グルコース溶液 (0.2 mL) それぞれに TGO 試薬 2 mL を入れ, 37°C で 15 分間加温後, 波長 500 nm の吸光度を島津 UV-1600 型分光光度計 (以下同様) で測定した。計算方法はあらかじめ作成した検量線から血清の吸光度に相当するグルコース濃度を求めた。フルクトース測定については, 蛋白質, グルコースを除去した血清, 検量線用フルクトース溶液, 盲検用ミリ Q 水 (B) 各 0.5 mL に, それぞれミリ Q 水 0.5 mL と室温に戻したキットの溶液 1 (0.5 mL) を加えてよく混合した後, キットの溶液 2 (0.01 mL) を加えて室温で 20 分間放置し, 波長 340 nm の吸光度を測定した (E1)。 (E1) を測定した後, キットの溶液 3 を加えて室温で 15 分間放置し, 再び波長 340 nm の吸光度を測定した (E2)。計算方法は (E2-E1) -B (nm) から求めた値を吸光度とし, あらかじめ作成した検量線から血清の吸光度に相当するフルクトース濃度を求めた。

5) 血清脂質の測定

血清トリグリセライドの測定は, 和光純薬工業 (株) 製「トリグリセライド E-テストワコー」を用いた。血清, 検量線用標準液 (各 0.02 mL), 試薬盲検 (何も入れない) それぞれに発色液 1.5 mL を加え混合し, 37 °C で 5 分間加温後, 波長 600 nm の吸光度を測定した。

血清総コレステロール濃度の測定は, 和光純薬工業 (株) 製「コレステロール C-テストワコー」を用いた。血清, 標準血清 (各 0.02 mL), 試薬盲検 (何も入れない) それぞれに発色液 1.5 mL を加え混合し, 37 °C で 15 分間加温後, 波長 505 nm の吸光度を測定した。

血清リン脂質の測定は, 和光純薬工業 (株) 製「リン脂質 B-テストワコー」を用いた。血清, 検量線用標準液 (各 0.02 mL), 試薬盲検 (何も入れない) それぞれに発色液 1.5 mL を加え混合し, 37 °C で 10 分間加温後, 波長 505 nm の吸光度を測定した。

6) 盲腸内短鎖脂肪酸の測定

短鎖脂肪酸の測定は, キャピラリー電気泳動装置 (HEWLETT PACKARD HP^{3D}) を使用した。分離にはキャピラリー (内径 75 μm×80.5 cm, HEWLETT PACKARD) を使用し, 電気泳動用のバッファについては有機酸分析用バッファ (Agilent Technologies 社) を使用した (3, 4, 5, 6, 7)。

実験 2 : タगतース摂取によるスクロースによる血糖上昇に及ぼす影響

1) 実験動物及び飼育方法

ラットは日本クレアより購入した 7 週齢 SD 系雄を用いた。人工照明のもとに, 室温 (23 ±2 °C) で, 12 時間明 (7:00-19:00) / 12 時間暗 (19:00-7:00) とした。各群 4-5 匹として, 固形飼料を水と共に自由摂取させ, 個別ゲージで 1 週間飼育後, エーテル麻酔下にて頸静脈から心臓方向へカテーテル留置術を行った。カテーテルの他端を皮下より頸頭部へ露出後, 皮膚に固定して, ヘパリン添加生理食塩水でカテーテル内を充した。回復後, 糖負荷試験に用いた (8)。

2) 糖負荷試験

ラットを一夜絶食後, 無麻酔, 無拘束条件下, カテーテル経由で負荷前血液 0.3 mL を採取した。タगतース, スクロース, あるいはタगतース, スクロース混合の生理食塩水溶液 2.0 mL を負荷後, 15, 30, 60, 120 分後に 0.3 mL ずつ採血した。糖負荷量は, 0, 240 mg/rat (0.8 g/kg b. w.) とした。

3) グルコース、タガトース及びフルクトースの測定

グルコース、タガトース及びフルクトースの測定には、分画分子量 5,000 の限外ろ過フィルターによる前処理を行った血漿を使用し、高速液体クロマトグラフィーによるポストラベル検出法を用いた。分離系では、アミノ基を持つガードカラム Asahipak NH2P-50G 4A (内径 4.6×10 mm, Shodex) 及び、Asahipak NH2P-50 4E (内径 4.6×250 mm, Shodex) を直列につないだ状態で使用し、pH 8.0 と pH 9.2 に調節したホウ酸緩衝液を溶離液とする分配法を用いた。反応液にはリン酸-フェニルヒドラジン溶液を用い、120 °C に設定した恒温槽にて分離された糖を反応させ、蛍光の生成物として測定を行った。カラムの温度はカラムオープン内で 70 °C に保ち、流速は溶離液 0.3 mL/min, 反応液 0.5 mL/min とし、蛍光検出器の波長は Ex. 330 nm, Em. 470 nm とした。凍結保存した血漿 20 µL を inject して、測定を行った。クロマトグラムはグルコース、タガトース、フルクトースについて、それぞれのエリアを予め作成しておいた検量線を用い、濃度を算出した (9)。

4) 試薬

スクロース (和光純薬)、タガトース (アーラーフーズ社)、L-アラビノース (和光純薬)、 α -グルコシダーゼ阻害剤のアカルボースは BAYER 社製を用いた。

5) 統計

各測定結果は、平均値±標準誤差で示した。一元配置分散分析を行うとともに、各群間の検定は Duncan の多重比較検定法に従って行い、危険率は 5% とした。

【研究結果】

《新開発糖質食品素材に関する調査》

オリゴ糖

オリゴ糖類は、それぞれが独自の理化学的、生理学的特性を持っている。主な働きとしては、難消化性 (低エネルギー性)、整腸作用、血糖値への影響、そしてミネラル吸収促進などが挙げられる。難消化性については、マルトオリゴ糖のように、小腸など消化管において消化吸収され、エネルギーになるものと、消化管では吸収されず大腸に到達し、腸内細菌によって発酵を受け、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸となって吸収され、エネルギーとなる、いわゆる難消化性オリゴ糖がある。整腸作用については、ヒトの腸内には体に良い働きをする善玉菌と、悪い影響を与える悪玉菌がいる。その一つであるビフィズス菌は乳児から老人に至るまで、健康維持に重要な腸内有用菌である。難消化性オリゴ糖は消化されず大腸に到達し、腸内細菌で資化される。その際、酸性に強いビフィズス菌によく利用され、酸性に弱い腐敗菌にはほとんど利用されない。血糖値への影響については、消化吸収性のオリゴ糖類は、摂取後血糖値を上昇させるが、難消化性オリゴ糖類は消化酵素による消化を受けないで、摂取後の上昇はほとんどない。そのため、血中インスリンの濃度にもほとんど影響を与えない。また、腸内発酵によって生成する有機酸の吸収によっても影響はない。ミネラル吸収促進については、難消化性オリゴ糖を摂取すると、腸内 pH の低下により、カルシウムや鉄、マグネシウムなどの吸収を促進する効果がある。以上のような報告がなされている (10, 11, 12)。

糖アルコール

糖アルコールは、糖類が有するカルボニル基を接触水素添加による還元処理を行って得られる多価アルコールの総称であり、現在、食品、食品添加物あるいは医薬品として使用されている。これらが有する機能特性としては、物理化学的に極めて安定であること、食品あるいは食品添加物として利用したときに、一般の糖質と比較して低カロリーであること、また虫歯の原因にならず、非あるいは低う蝕性であること、さらにカルシウムの吸収促進作用や血糖値の上昇抑制効果（インスリン分泌非刺激性）が明らかにされている。非う蝕性については、糖アルコールの化学構造上、酵素による分解反応や微生物による資化を受けにくくなっているため、一般にそれ自体は非う蝕性の糖質である。インスリン分泌非刺激性については、エリスリトールを除いて、腸内で一部しか吸収されず、また、小腸内での加水分解速度および吸収速度も砂糖やマルトースなどの一般の糖質に対して比較して遅く、その結果、摂取後のブドウ糖濃度としての血糖上昇はわずかであり、そのため血清インスリンの分泌を刺激しない（13, 14）。

L-アラビノース

最近特定保健用食品として認可を受け商品として利用されることになったアラビノースはメスキットガムなどの植物ゴム質、ビートパルプ、コーンハル、マツやスギの心材などに多糖の構成成分として広く分布するペントースである。このL-アラビノースは小腸スクラーゼ活性を選択的に阻害し、スクロース負荷後の血糖上昇も同時投与により用量依存的な血糖上昇の抑制作用がみられる（15, 16）。

D-キシロース

D-キシロースは、植物中に多量に存在する多糖類であるキシランの構成成分であり、上品な甘味を有することから食品添加物として指定されている。また、小腸のスクラーゼ活性に対して不拮抗阻害を示し、マルターゼ活性に対しても若干の阻害作用を示した。スクロース試験では血糖値の上昇だけではなくインスリン値の上昇も抑制することが報告されており、砂糖の過剰摂取が原因で起こる場合の糖尿病や肥満の予防に役立つのではないかと期待できる（17, 18）。

D-タガトース

D-タガトースは、ラクトースから酵素反応によりできた、ガラクトースを経て生成された光学異性体である。チーズ製造時の副産物であるホエーに含まれている乳糖から作られたケトヘキソースで、天然由来、非う蝕性、低カロリーのバルク甘味料である。また、天然の砂糖であり、様々な酪農製品に少量含まれている。エネルギーは砂糖の2分の1以下のカロリーである1.5 kcal/gであり、甘味度は砂糖の92%であり、小腸における二糖類消化酵素活性を阻害することが報告されている。タガトース自身は小腸で吸収されることはほとんど無く、80%以上が大腸に流入し、腸内細菌などによって発酵され短鎖脂肪酸などの有機酸となる。また、血液中のタガトースはエネルギー源として速やかに使用されにくいいため、糖尿病にとって有用な糖であることが明らかとなり、糖質栄養において新たな展開がされようとしている。タガトースの代謝はまだ明らかにされていない部分もあるが、フ

ルクトースと同じくスクロースに比べ、褐変しにくく、グリケーション能力はグルコースの2分の1であり、糖尿病軽減など生体にとって有用であると考えられる。タガトースを開発し、低カロリー甘味料及び、血糖低減剤としてりようする特許を取っている Biosherics 社 (Beltsville, amaryland) によれば、タガトースの炭素原子は最終的には呼気中に二酸化炭素として排出されるので、この糖は吸収され幾分かは代謝される可能性を持っているとしている。以上のようなことから、今後タガトースは低エネルギー性の糖質甘味料として、様々な料理に代替される可能性が高い (19, 20)。

《タガトースの消化・吸収に及ぼす影響》

実験1：タガトースの消化・吸収に及ぼす影響

1) 体重変化

スクロース 45%を含む AIN-93 組成の試料により 15 日間飼育したところ、ほとんどの試験群ラットの体重は増加が認められたが、アカルボース群では変化しておらず、ひどい下痢の症状が認められた。一方、アラビノース群においても下痢便、タガトース 15%群では軟便が認められた (Fig. 1.)。

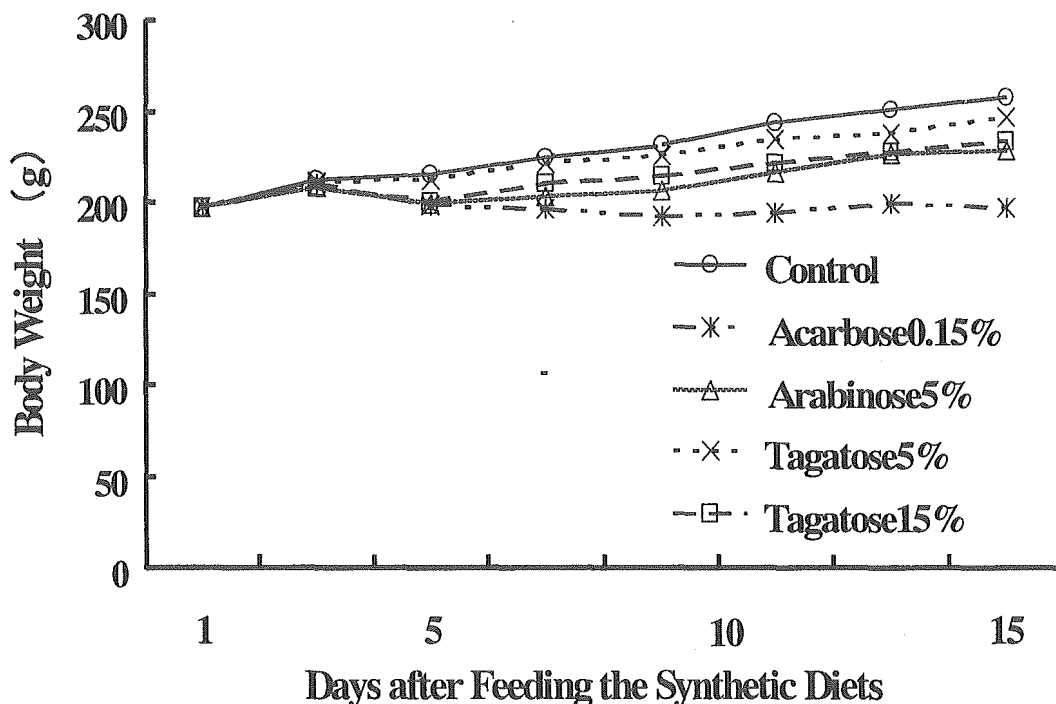


Fig.1. Changes in body weights (g)

2) 臓器重量

ラットの腎臓、腎臓周囲の背中側の脂肪の量、肝臓の湿重量を示し、それぞれ群ごとに比較した。腎臓ではほとんど変化は見られなかったが、脂肪についてはアカルボース群、アラビノース群でやせにより脂肪がほとんど見られなかった。タガトース各群でもコントロール群に比べて若干減少した。肝臓では、アカルボース群、アラビノース群において著しい減少が見られた (Table2.)。

Table2. Organ weights of rats (weight:g)

	Body weight	Kidney	Perirenal Fat	Liver
Control	257.5±9.0 ^a	1.9±0.1 ^a	3.0±0.6 ^a	12.2±0.5 ^a
Acarbose0.15%	197.0±10.0 ^b	1.8±0.1 ^{ab}	0.1±0.0 ^b	6.5±0.4 ^b
Arabinose5%	228.7±6.8 ^c	1.7±0.1 ^{bc}	0.6±0.1 ^b	8.8±0.4 ^c
Tagatose5%	246.7±8.7 ^{ac}	1.8±0.1 ^{ac}	1.8±0.1 ^c	12.9±0.7 ^a
Tagatose15%	223.0±8.3 ^c	1.8±0.1 ^{ac}	1.6±0.2 ^c	13.5±0.8 ^a

Values are means±SE. The values not sharing a common superscript letter are significantly different ($p < 0.05$)

3) 盲腸内容物及び糞重量

盲腸内容物の重量は、コントロール群に比べて、水溶性の多い内容物であったアカルボース群、アラビノース群で著しい増加が認められた。タガトース各群では、コントロール群に比べて若干の増加が認められたが、ほぼ同じ量であった。乾燥糞の重量は、コントロール群に比べて各群とも増加が認められた (Table3)。

Table3. Weights of cecum content and feces (weight:g)

	Cecum content	Feces
Control	1.7 ± 0.2 ^a	5.8 ± 0.4 ^a
Acarbose0.15%	11.9 ± 2.1 ^b	13.5 ± 1.0 ^b
Arabinose5%	11.0 ± 1.0 ^b	7.0 ± 0.7 ^{ac}
Tagatose5%	2.8 ± 0.2 ^a	6.1 ± 0.3 ^{ad}
Tagatose15%	2.9 ± 0.3 ^a	7.9 ± 0.6 ^{cd}

Values are means ± SE. The values not sharing a common superscript letter are significantly different ($p < 0.05$)

4) 血清グルコース濃度

アラビノース群において、有意な減少が認められたが、両タガトース群ではコントロールと比べ有意な差は認められなかった。タガトース 5%, 15%群ではコントロールと比べて、高血糖や低血糖などの症状は認められなかった (Fig. 2.)。

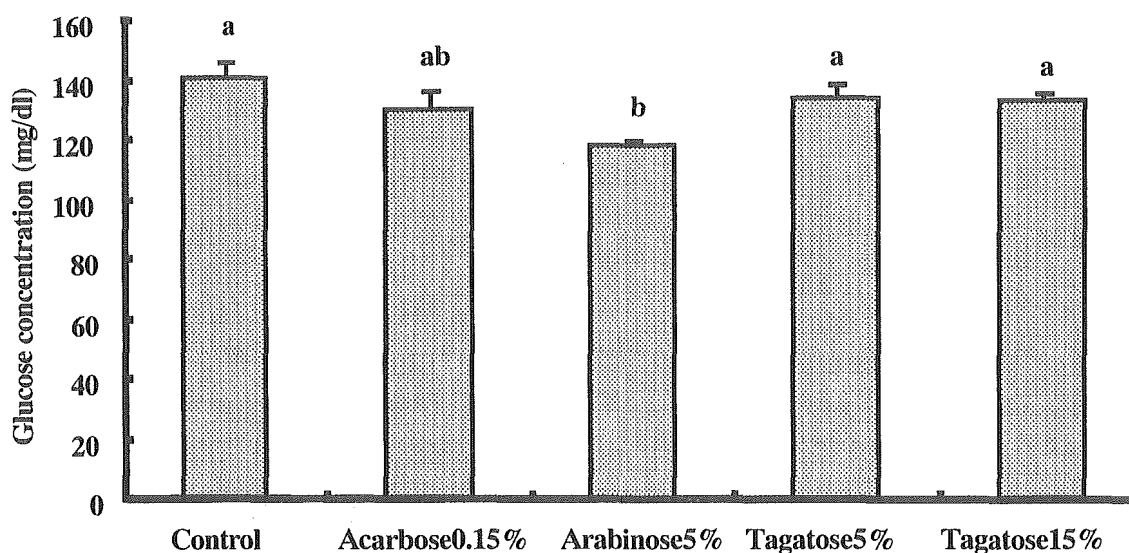


Fig.2. Serum glucose concentration of rats

Values are means ± SE. The values not sharing a common superscript letter are significantly different ($p < 0.05$)

5) 血清中の脂質濃度

血清中の中性脂肪については、コントロール群に比べ、どの群においても有意な低下が認められた。特にアカルボースや、アラビノース、タガトース 15%においては著しい低下が認められた (Fig. 3.)。

血清中の総コレステロールについてはコントロール群に比べ、アカルボース、アラビノース群は有意に減少したが、タガトース 5%, 15%群についてはほとんど変化がなかった (Fig. 4.)。

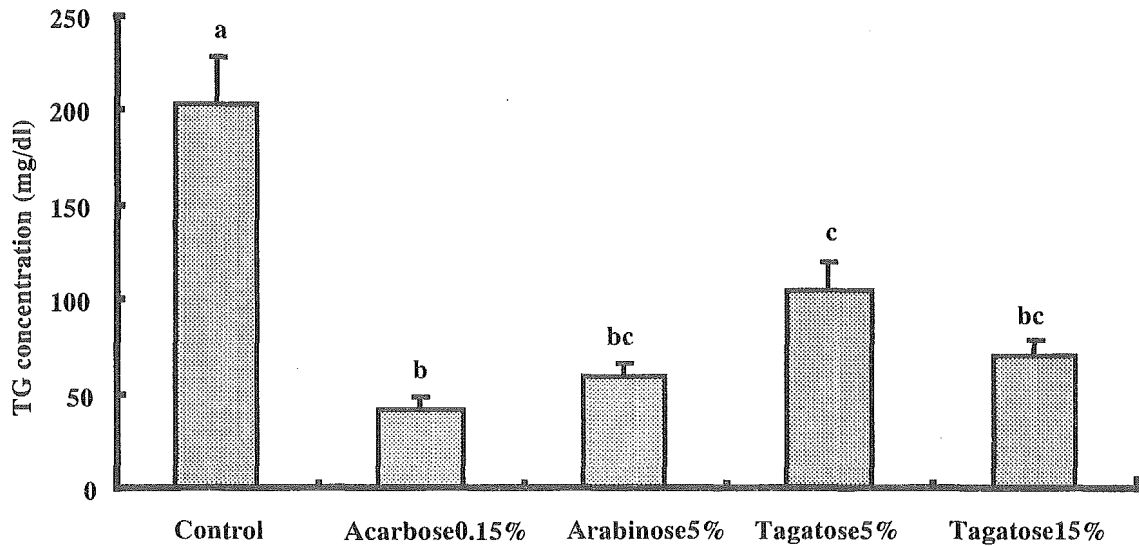


Fig.3. Serum triglyceride concentration of rats

Values are means \pm SE. The values not sharing a common superscript letter are significantly different ($p < 0.05$)

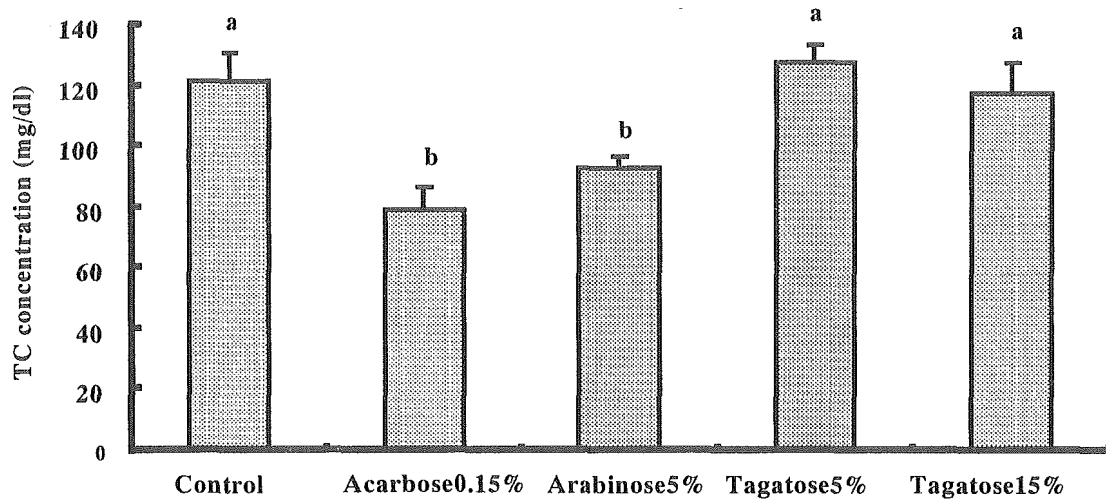


Fig.4. Serum total cholesterol concentration of rats

Values are means \pm SE. The values not sharing a common superscript letter are significantly different ($p < 0.05$)

6) 盲腸内容物中の短鎖脂肪酸濃度

盲腸内における腸内細菌による各群の発酵産物を見るため、短鎖脂肪酸をはじめとする、有機酸分析を行った。コントロール群に比べ、アカルボース群、アラビノース群において乳酸が有意に増加し、酢酸、プロピオン酸、酪酸、コハク酸が有意に減少した。タガトース5%群、タガトース15%群においては各酢酸及び、コハク酸において有意な増加が認められた。

アカルボース、アラビノース群において乳酸が著しく高い理由として、ひどい下痢便の場合多く見られるように、盲腸内で異常発酵が起こっているためと考えられる。またタガトースにおいて、盲腸内容物の総量が多いのは、より大腸内での比較的正常な発酵が多かったためと考えられる (Fig. 5.)。

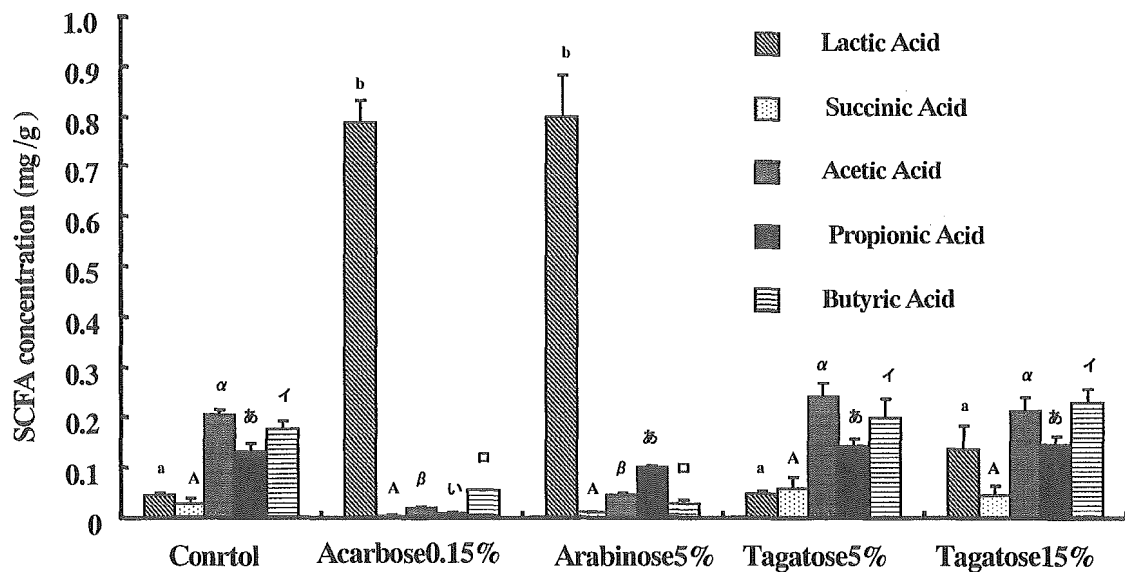


Fig.5. SCFA concentration in cecum of rats fed diets containing tagatose or several carbohydrates

Values are means \pm SE. The values not sharing a common superscript letter are significantly different ($p < 0.05$)

実験 2 : タガトース摂取によるスクロースによる血糖上昇に及ぼす影響

1) 投与後 30 分における血漿グルコース濃度

コントロール群については、投与前の濃度を示している。また、投与によるグルコース濃度の変化をコントロール群と比較するために生理食塩水を投与した群を設けた。スクロース群、スクロース・タガトース同時投与群、タガトース群については、各糖をそれぞれ 240 mg を生理食塩水 2 mL 中に溶かした。投与によるストレス等による上昇は見られなかった。タガトース群についても同様に投与前と比較してほぼ同じ値を示した。これに比べ、スクロース投与群、スクロース・タガトース同時投与群については有意に上昇が見られた。しかし、スクロース群に比べ、同時投与群については上昇が有意に抑制された (Fig. 6.)。

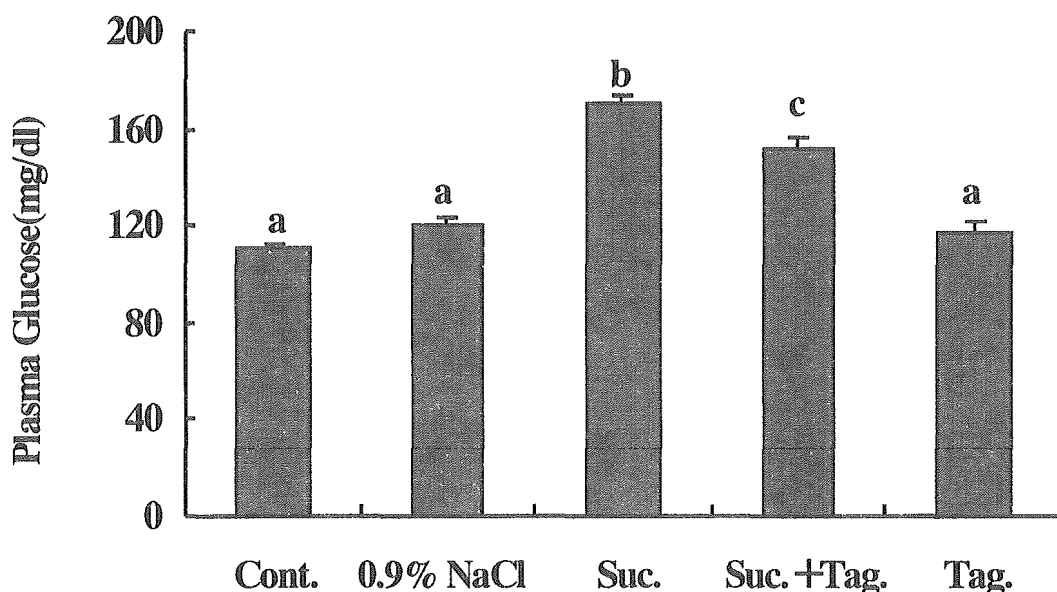


Fig.6. Plasma glucose concentrations after oral administration to rat at 30min

Values are mean \pm SE. The values not sharing a common superscript letter are significantly different ($p < 0.05$).

2) タガトース, スクロース及び同時投与における血漿グルコース濃度

スクロース投与群について、投与後 15 分から 30 分にかけて急激な上昇が認められた。タガトース投与群については、15 分から 30 分にかけて投与前に比べ若干上昇したが、120 分まではほぼ一定の値を示した。スクロース, タガトース同時投与群については 15 分にて上昇はしたが、それ以降ほぼ一定の値を示した (Fig. 7.)。

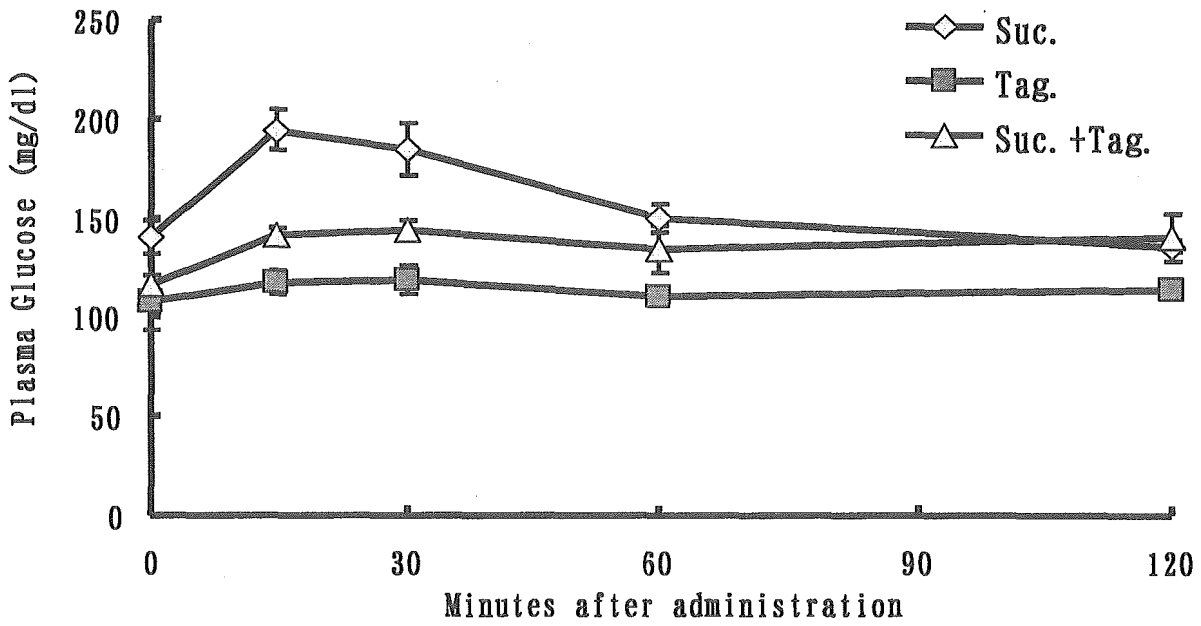


Fig.7. Plasma glucose concentrations after oral administration of tagatose, sucrose or sucrose with tagatose to rat

Values are given as the mean \pm SE.

3) タガトース、スクロース及び同時投与における血漿タガトース濃度

血漿中のタガトース濃度はタガトース群は、投与後約 60 分まで上昇した。その後は緩やかに減少した。スクロースと同時に投与すると、時間とともに上昇した。しかし、タガトースのみのときと比較して、その上昇は緩やかであった (Fig. 8.)。

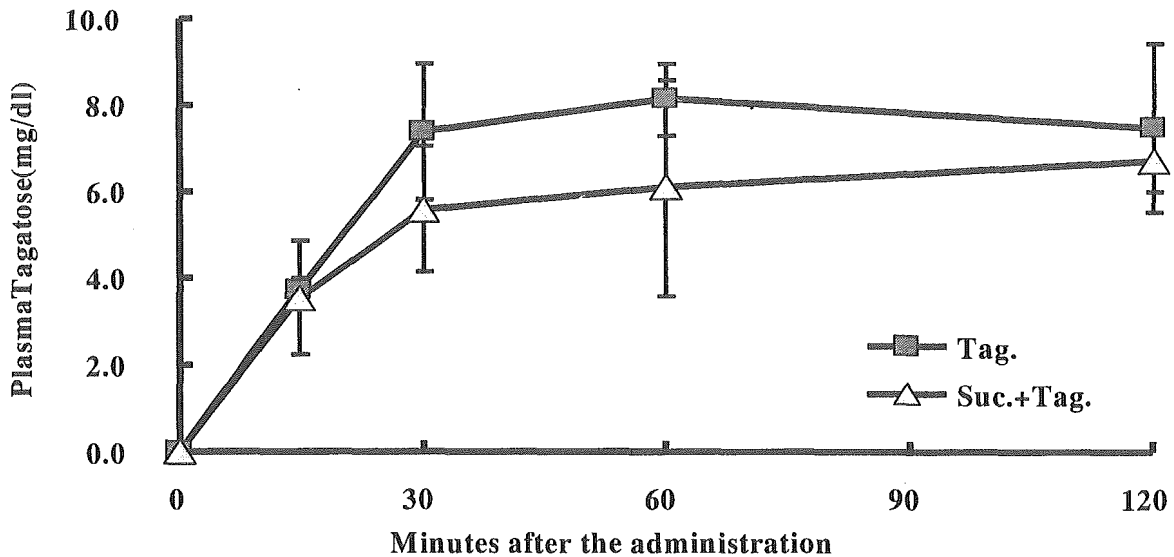


Fig.8. Plasma tagatose concentrations after oral administration of tagatose or sucrose with tagatose to rat

Values are given as the mean \pm SE.

4) タガトース, スクロース及び同時投与における血漿フルクトース濃度

スクロース投与群における血漿中のフルクトース濃度は、血漿グルコース濃度の時と同じく、15分から30分において急激に上昇した後減少した。しかし、スクロースにタガトースが加わることで、15分から30分における急激な上昇は認められず、時間とともに緩やかに上昇していった(Fig. 9.)。

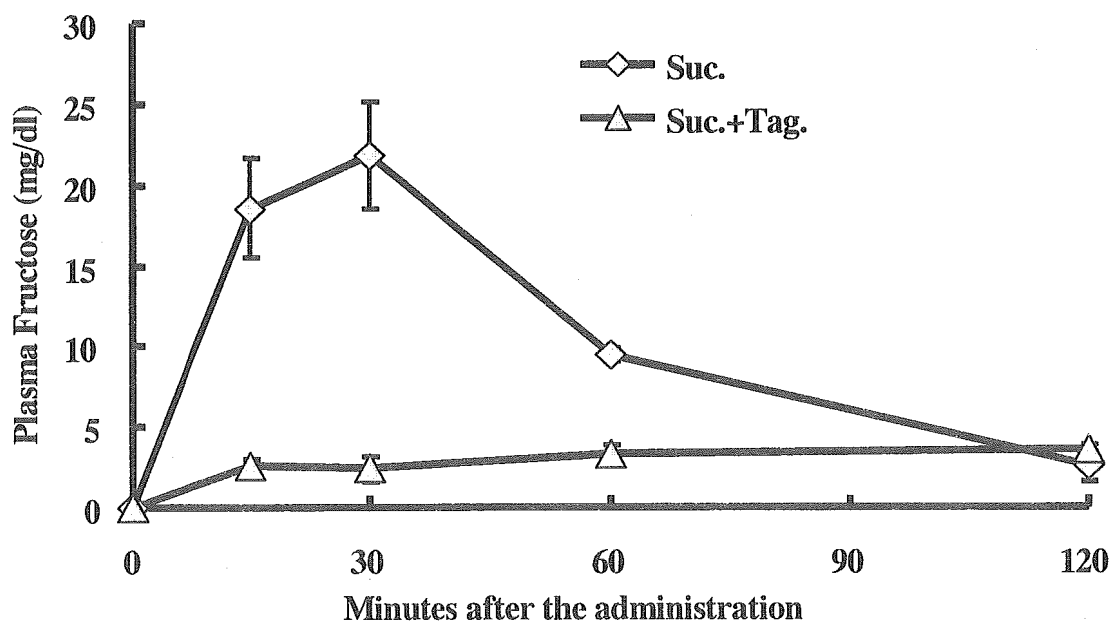


Fig.9. Plasma fructose concentrations after oral administration of sucrose or sucrose with tagatose to rat

Values are given as the mean \pm SE.

【考察】

本研究で取り上げた新規食品成分である糖質甘味料のD-タガトースは、ラクトースから酵素反応によりできた、ガラクトースを経て生成された光学異性体である。チーズ製造時の副産物であるホエーに含まれている乳糖から作られたケトヘキソースで、天然由来、非う蝕性、低カロリーのバルク甘味料である。また、天然の砂糖であり、様々な酪農製品に少量含まれている。エネルギーは砂糖の2分の1以下のカロリーである1.5 kcal/gであり、甘味度は砂糖の92%であり、小腸における二糖類消化酵素活性を阻害することが報告されている。タガトース自身は小腸で吸収されることはほとんど無く、80%以上が大腸に流入し、腸内細菌などによって発酵され短鎖脂肪酸などの有機酸となる。また、血液中のタガトースはエネルギー源として速やかに使用されにくいいため、糖尿病にとって有用な糖であることが明らかとなり、糖質栄養において新たな展開がされようとしている。タガトースの代謝はまだ明らかにされていない部分もあるが、フルクトースと同じくスクロースに比べ、