

表1-2. 健康食品が志向している自覚可能な身体状況やこれに関わり深い疾病に対する効能・効果

		効能・効果	健康食品の素材・成分の例
皮膚・美容・体臭関係		脱毛	DHA, 松葉エキス, 卵黄油
		ニキビ・吹き出物	ドクダミ, アロエ, 羅漢果
		豊胸, バストアップ	ガウクルア, プエラリア, プラセンタ
		美肌・しみ・そばかす	ヒアルロン酸, ムコ多糖類, 深海鮫エキス, アセロラ, ふかひれ軟骨, コラーゲン, 核酸, 木酢液, プラセンタ, カモミール, ローズヒップ, レモンバーム, ルチン, にかり, コエンザイムQ <sub>10</sub> , リボ酸
		セルライト	フーカス, メリロート
		エチケット食品	シャンピニオン, マッシュルーム, ローズエキス, 緑茶(サプリメント)
		ビューティーサポート食品	プラセンタ, コラーゲン, マリンコラーゲン, 豚由来コラーゲン, 牛由来コラーゲン, コンドロイチン, ヒアルロン酸, エラスチン, はとむぎ, メリロート, その他
		女性らしさや美容を心がけている方に	ザクロ
		シミ・シワ・タルミ・冷え	マカ・エキス末・アルファリポ酸・ビタミン類調合食品
	運動系・体力関係		骨粗鬆症
		関節炎	ぶどうの種, グルコサミン, ムコ多糖類, カルシウム, ノニ
		リウマチ	AHCC, アマチャズル, 霊芝, 天麻, 梅肉エキス, ユズの種, オメガ3
		肩こり	ヨモギ, イチョウ葉エキス, ジュアール, セイヨウオトギリソウ, 卵黄油, シソ, パレリアン
		関節の痛み・腰の痛みが気になる方へ	バナセ-DR(保健栄養機能食品)
		酸素アップ	ラジオラ
		成長期サプリメント 身伸応援団	コラーゲン
		スポーツサプリメント	分枝アミノ酸, ホエイプロテイン, クレアチン, VAAM(スズメバチアミノ酸混合物)
呼吸系	関係	喘息・咳	ハブ茶, ケール, ビワの葉, ハトムギ, 甘草, スギナ, タラの芽, 羅布麻茶, クロレラエキス
		風邪の予防・回復	エキナセア
		アレルギー性鼻炎	青みかんの有効成分(ヘスペリジン), クロレラエキス
生殖系・性機能関係		更年期障害	ガウクルア, イソフラボン, ケール, マカ, ローヤルゼリー, シベリア人参, ザクロ, 豆乳
		生理不順・生理痛	ハチの子, マカ, ヨモギ, ザクロ, カモミール, 烏骨鶏
		強壮効果や性機能増強作用(精力増強)	マカ, ハチの子, カキ肉エキス, 核酸, クマ笹, 黒ゴマ, ニンニク, スッポン, タラの芽

本表は、次のサイトの記載に基づいて作成した。

<http://www.pj-house.com/ac-casiss.html>, <http://three-b.net/kenkou/index.html>, <http://fulshop.com/index.php>,  
<http://shopping.bidders.co.jp/user/3217341>, <http://beautyblog.raimuclub.com/?eid=121643>, <http://moris-shop.com/>,  
<http://www11.ocn.ne.jp/~kagamip/index.html>, <http://www.meneki.co.jp/>, <http://www.anokunikonokuni.com/>,  
<http://www.nava21.ne.jp/~uesugi/ken/kensyokukounou.htm>, <http://www.anokunikonokuni.com/>, [http://www.vital-support.com/sitemap.html](http://kaiteki-ex.com/), [http://www.vital-support.com/sitemap.html](http://allabout.co.jp/fashion/supplement/), <http://allabout.co.jp/fashion/supplement/>, <http://www.kenko.com/kenko.html>, <http://www.kenshoku-net.com/>



表2. Natural Medicines Comprehensive Databaseにおける安全性・有効性の評価  
 - 自覚可能な身体状況やこれに関連した疾病の改善効果を志向する食品素材 -

	EFFECTIVE	LIKELY EFFECTIVE	POSSIBLY EFFECTIVE	POSSIBLY INEFFECTIVE	LIKELY INEFFECTIVE	III-EFFECTIVE	INSUFFICIENT EVIDENCE	
LIKELY SAFE	<p>【頭痛】カフェイン(鎮痛薬との併用)。 【片頭痛】カフェイン(アセトアミノフェンやアスピリンとの併用)。 【術後頭痛(予防)】カフェイン。 【便秘】ブラックサイリウム、プロンドサイリウム、マグネシウム。</p>	<p>【覚せい】紅茶、緑茶、ウーロン茶、カフェイン。 【月経前症候群】カルシウム。【抑うつ】セイヨウトキリソウ。【下痢(ロタウィルス)】乳酸桿菌。【変形性関節症】コンドロイチン硫酸、硫酸グルコサミン。</p>	<p>【慢性疲労症候群】マグネシウム。【硬膜穿刺後頭痛】カフェイン。【片頭痛】マグネシウム、コエンザイムQ<sub>10</sub>、フィバーフュー、リポフラビン。【群発頭痛】マグネシウム。【食欲不振】分枝アミノ酸。【神経性食欲不振】亜鉛。【顔面紅潮(更年期症状)】アマ種子。【味覚減退】亜鉛。【つわり】ショウガ、ピロキシン。【筋痙攣(肝硬変患者)】亜鉛。【術後の吐き気・嘔吐】ショウガ。【回転性めまい】ショウガ。【運動パフォーマンス】カフェイン、ビタミンC、ビタミンE。【注意欠陥/多動性障害】亜鉛。【アルツハイマー病】アセチル-L-カルニチン、ナイアシン、ビタミンE。【神経性食欲不振】亜鉛。【不安症状】セイヨウトキリソウ。【認知症】イチョウ葉、ビタミンE。【抑うつ】エイコサペンタエン酸、魚油、葉酸。【パーキンソン病】紅茶、緑茶、カフェイン、ビタミンE。【便秘】グアガム、カラヤガム、スイートアーモンド、小麦フスマ、キサンタンガム。【下痢】プロンドサイリウム、グアガム、乳酸桿菌、<i>Saccharomyces boulardii</i>、ヨーグルト、ビタミンA(エイズ関連下痢)、ビフィズス菌(ロタウィルス性下痢、旅行者下痢症)、初乳(感染性下痢)。【アトピー性皮膚炎】ビフィズス菌、乳酸桿菌、米ヌカ。【変形性関節症】ナイアシン。</p>	<p>【慢性疲労症候群】葉酸、プロピオニル-L-カルニチン。【疲労】ピタミンB<sub>12</sub>。【片頭痛】魚油。【疼痛】フェニルアラニン。【顔面紅潮(更年期症状)】メマツヨイグサ油、高麗ニンジン、レッドクローバー、ワイルドヤム。【乗り物酔い】ショウガ。【術後の吐き気】ペパーミント。【運動パフォーマンス】マグネシウム。【注意欠陥/多動性障害】カフェイン。【ドコサヘキサエン酸】メマツヨイグサ油。【アルツハイマー病】コリン、ビタミンC。【抑うつ】ドコサヘキサエン酸。</p>	<p>【運動パフォーマンス】コエンザイムQ<sub>10</sub>、L-カルニチン、リン酸塩。【アルツハイマー病および認知症】レシチン。【下痢】ヨーグルト(栄養失調性下痢)、亜鉛(エイズ関連下痢-消耗症候群)。</p>			<p>【慢性疲労症候群】メマツヨイグサ油、魚油。【疲労】鉄。【片頭痛】ジンジャー、L-アルギニン、オリーブ。【精神的ストレス】ビタミンC。【化学療法誘発性の吐き気】ショウガ。【運動パフォーマンス】初乳、パントテン酸、ビタミンB<sub>6</sub>。【注意欠陥/多動性障害】魚油、イチョウ葉、鉄、L-カルニチン、マグネシウム、ナイアシン、パントテン酸、ピロキシン。【アルツハイマー病】亜鉛、ビール、ワイン。【不安症状】ビール、ワイン。【非定型うつ病】クロム。【認知症】L-アルギニン。【抑うつ】アセチル-L-カルニチン。【強迫性障害】セイヨウトキリソウ。【パーキンソン病】フェニルアラニン。【便秘】アマニ油。【下痢】グルタミン(抗生物質誘発性下痢)、高免疫卵(ロタウィルス性下痢)。</p>
POSSIBLY SAFE		<p>【便秘】オリーブオイル。</p>	<p>【片頭痛】バターバー。【腰痛】デビルズクロー、ヤナギ樹皮。【顔面紅潮(更年期症状)】ダイズ、ブラックホホコ、ドコサヘキサエン酸。【性欲増強】マカ。【運動パフォーマンス】β-カロテン、クレアチン、2-ジメチルアミノエタノール、ピクノジェノール。【不安症状】バレリアン。【アルツハイマー病】ホスファチジルセリン、セージ、メリッサ。【全般性不安障害】パッションフラワー。【不眠】バレリアン、メリッサ。【リチウムの副作用】イノシトール。【強迫性障害】イノシトール。【パニック障害】イノシトール。【回転性めまい】イチョウ葉。【便秘】イヌリン。【下痢】ダイズ、サングレデグラード。【アレルギー性鼻炎】バターバー、胸腺抽出物。【変形性関節症】アボカド(不けん化物)、β-カロテン、プロメライン、ショウノウ、キャッツクロー、塩酸グルコサミン、cetylated fatty acids、デビルスクロー、ダイズ。</p>	<p>【慢性疲労症候群】トランスファクター、NADH。【疲労】ローズルート。【運動パフォーマンス】花粉(働きバチから採集)、分枝アミノ酸、コリン、冬虫夏草、ジメチルグリシン、高麗ニンジン、エリウコギ、グルタミン、オルニチン、α-ケトグルタル酸。【注意欠陥/多動性障害】フェニルアラニン、ピクノジェノール。【アルツハイマー病】β-カロテン、イノシトール。【認知症】NADH。【抑うつ】イノシトール、チロシン。【統合失調症】イノシトール。【自閉症】イノシトール。</p>	<p>【運動パフォーマンス】グリセロール。【糖尿病性ニューロパシー】イノシトール。【下痢】フラクトオリゴ糖(旅行者下痢症)、グルタミン。</p>			<p>【骨盤痛】ピクノジェノール。【前立腺炎-慢性骨盤痛症候群】ノギリヤシ。【顔面紅潮(更年期症状)】クス。【認知パフォーマンス】エゾウコギ、グリシン。【運動パフォーマンス】ハチミツ、ピルビン酸、ローズルート。【注意欠陥/多動性障害】アマリカンジン、イノシトール。【アルツハイマー病】GDP-コリン。【不安症状】ベルガモット油、テアニン。【認知症】α-リポ酸、GDP-コリン。【抑うつ】ラベンダー、フェニルアラニン、ホスファチジルセリン、サフラン。【パーキンソン病】GDP-コリン、ムクナ、NADH、オクタコサノール。【便秘】フラクトオリゴ糖、グルコマンナン。【下痢】ベクテン。</p>
POSSIBLY UNSAFE								
LIKELY UNSAFE				<p>【筋痙攣痛】トリプトファン。【運動パフォーマンス】トリプトファン。</p>			<p>【注意欠陥/多動性障害】L-トリプトファン。【抑うつ】L-トリプトファン。</p>	
UNSAFE								
INSUFFICIENT EVIDENCE				<p>【運動パフォーマンス】オルニチン。</p>	<p>【運動パフォーマンス】イノシン。</p>		<p>【不安症状】スカルキャップ。</p>	

\* 本表は、表記素材の科学的振興の現状の全体像を把握し、またNMCDBの秀逸性を示すためのものであり、消費者への情報提供に用いるためのものではない。  
 \*\* 安全性の評価については、通常の食用量以上(薬用量)を使用した場合の評価とした。



表3. Natural Medicines Comprehensive Databaseにおける安全性・有効性の評価  
 一眼の健康や視覚機能における用途を指向する食品素材

	EFFECTIVE	LIKELY EFFECTIVE	POSSIBLY EFFECTIVE	POSSIBLY INEFFECTIVE	LIKELY INEFFECTIVE	INEFFECTIVE	INSUFFICIENT EVIDENCE
LIKELY SAFE			【糖尿病性網膜症】イチョウ葉. 【加齢黄斑変性症】ドコサヘキサエン酸, ルテイン, 魚油, ビタミンC, ビタミンE, 亜鉛. 【眼のストレス】ブドウ(種子). 【白内障】ルテイン, ナイアシン, リボフラビン, チアミン, トマト, ビタミンA. 【緑内障】イチョウ葉. 【ドライアイ】魚油.	【加齢黄斑変性症】エイコサペンタエン酸. 【網膜色素変性症】ビタミンE. 【白内障】亜鉛.			【網膜色素変性症】ルテイン. 【加齢黄斑変性症】イチョウ葉. 【白内障】ビタミンC, ビタミンE. 【夜間視力】ドコサヘキサエン酸, 魚油.
POSSIBLY SAFE			【加齢黄斑変性症】β-カロテン. 【網膜症】ビルベリー, ピクノジェノール. 【脳回転状網脈絡膜萎縮症】クレアチン.	【インターフェロン関連網膜症】ビタミンC. 【白内障】β-カロテン. 【夜間視力】ビルベリー.			【緑内障】CDP-コリン. 【夜間視力】ブドウ種子.
POSSIBLY UNSAFE							
LIKELY UNSAFE							
UNSAFE							
INSUFFICIENT EVIDENCE							

\* 本表は、表記素材の科学的根拠の現状の全体像を把握し、またNMCDの秀逸性を示すためのものであり、消費者への情報提供に用いるためのものではない。

\*\* 安全性の評価については、通常の食用量以上(薬用量)を使用の場合の評価とした。



表4. 片頭痛予防に対するバターバーの有効性に関する人対象試験の抄例

著者/出典	論文タイトル	対象疾患等	研究デザイン	対象物および1日当たり用量・用法	被験者・症例	試験期間	結果の概要・結論
Grossmanら: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38, 430-435 (2000)	An extract of <i>Petasites hybridus</i> is effective in the prophylaxis of migraine	片頭痛の予防	ランダム化比較試験: 一施設, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間比較試験.	*バターバー根の超臨界二酸化炭素流体による規格抽出物(15%以上の総petasineを含有, ピロリジジナルカロイド除去, 25mg入りカプセル, 製品名Petadolex, Weber & Weber社製). *抽出物の用量は50mg bid. 対照群はプラセボを服用.	ドイツでの試験. 国際頭痛学会の基準により片頭痛と診断された60名の患者(男性28名, 女性32名). プラセボ群27名(29.8±8.5歳), Petadolex群33名(28.6±9.6歳).	3か月	60名の患者のうち, プラセボ群27名, Petadolex群33名が試験を完了した. Petadolex群では, 服用期間における片頭痛発作の頻度は, ベースラインに比べて最大で60%(服用開始2か月目)減少し, またプラセボ群との間に有意な群間差が認められた( $p<0.05$ ). Petadolex群では, 片頭痛の強さと持続時間も減少傾向にあったが, 統計的に有意差( $p<0.05$ )が認められたのは摂取開始後8週目のみであった. Petadolex服用に伴う有害事例の報告はなく, 忍容性は良好であった. 【結論】本研究の成績は, 今回用いた抽出物が片頭痛患者に恩恵をもたらす可能性を示唆している.
Dienerら: Eur. Neurol. 51, 89-97 (2004)	The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria.		上覧Grossmanらの試験データを独自に再解析・検討した研究.				4週間の導入期後, 33名の患者がバターバー群(50mg bid)に27名がプラセボ群にランダムに割り付けられた. 片頭痛発作の1ヶ月平均頻度は, 介入群ではベースラインの3.4回から3ヶ月後の1.8回へと有意( $p=0.0024$ )に減少したが, 対照群ではこのような有意な減少は見られなかった. 発作頻度が50%以下に低下した改善例は, 介入群では45%であったが, プラセボ群では15%であった. バターバーの忍容性は良好であった. 【結論】この小規模試験は, バターバーが片頭痛の予防に有効である可能性を示唆している.
Liptonら: Neurology 63, 2240-2244 (2004)	<i>Petasites hybridus</i> root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine.	片頭痛の予防	ランダム化比較試験: 多施設, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間比較試験.	*Petadolexを使用(上覧Grossmanらの研究参照). *抽出物の用量は50mg bidまたは75mg bid. 対照群はプラセボを服用.	米国での試験. 国際頭痛学会の基準により, 発作の前兆をとまなう, またはともなわない片頭痛と診断された患者(18-65歳). プラセボ群は77名, Petadolex(50mg bid)群は79名, Petadolex(75mg bid)群は77名.	4か月	245名の患者のうち, 導入期を経た233名を介入群または対照群に割り付けた. その中で, プロトコル通りに試験が実施された症例[プラセボ群は63名, Petadolex(50mg bid)群は71名, Petadolex(75mg bid)群は68名]のみを対象とするper-protocol解析を行った結果, 試験期間中の片頭痛発作の頻度は, プラセボ群ではベースラインよりも26%, Petadolex(50mg bid)群では36%, Petadolex(75mg bid)群では48%減少し, またPetadolex(75mg bid)群とプラセボ群の間には有意差( $p=0.0012$ )が認められた. 4か月後に片頭痛発作の頻度がベースラインより50%以上減少していた患者の割合は, プラセボ群では49%, Petadolex(75mg bid)群では68%であり, 両群間に有意差が認められた( $p<0.05$ ). 【結論】片頭痛の予防に関し, Petadolex(75mg bid)は忍容性がよく, プラセボよりも有効である.
Pothmannら: Headache. 45, 196-203 (2005)	Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract	小児・青年の片頭痛の予防	非比較試験: 多施設, 対照群なし, 非盲検.	*Petadolexを使用(上覧Grossmanらの研究参照). *抽出物の1日用量は, 年齢に応じて50mgから150mg.	ドイツでの試験. 国際頭痛学会の基準により片頭痛と診断された108名の患者(6-17歳).	4か月	患者からの報告では, 片頭痛発作の頻度は平均で63%に減少し, また発作の頻度が50%以下に減った者は全体の77%であった. 4か月の治療後に, 十分な, あるいは多少なりとも改善が認められたとする患者は91%に達した. 医師・患者双方の90%の報告では, 治療期間中の状態は良好, あるいは良好へと好転ということであった. 副作用は7.4%の割合で見られ, そのほとんどはげっぐであった. 重大な有害事例は認められなかった. 【結論】この試験の結果は, 成人について行われた先行2件の多施設・プラセボ対照試験と同様であった. すなわち, バターバー根抽出物は, 小児・青年における片頭痛の予防においても, 有効性およびよい忍容性を示した.



表5. 眼の健康や視覚機能の改善効果を志向する食品素材に関する人対象試験の抄例

著者/出典	論文タイトル	エンドポイント	研究デザイン	被験物および1日当たり用量・用法	被験者・症例	試験期間	結果の概要・結論
CanterとErnst: Surv. Ophthalmol 49, 38-50 (2004)	Anthocyanosides of <i>Vaccinium myrtillus</i> (bilberry) for night vision—a systematic review of placebo-controlled trials.	夜間視力の向上	システマティックレビュー: ビルベリーから抽出したアントシアノイドの夜間視力への効果を調べたプラセボ対照試験について。				夜間視力に該当する指標をアウトカムとする研究は30件あり、12件がプラセボ対照試験であった。うち最新の4件はランダム化比較試験(RCT)で、アントシアノイドの有効性が認められていない。1件のRCT(並行群間試験、盲検化の記載なし)および7件の非ランダム化比較試験は、ポジティブな結果を示している。11件の試験の被験者は視力が正常ないし平均以上の健康人であった。眼の病変による夜間視力障害をもつ被験者を対象とした研究は全くなされていない。厳密なデザインによる研究によれば、“ビルベリーエキスは正常な夜間視力をさらに向上させる”という仮説は支持されない。
Zadokら: Eye 13, 734-736 (1999).	The effect of anthocyanosides in a multiple oral dose on night vision.	夜間視力の向上	ランダム化比較試験: プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー比較試験。	*ビルベリー由来アントシアノイドを使用。12mg当たり2mgのβ-カロテンを含む。*用量は12mg bidないし24mg bid。対照群はプラセボを服用。	イスラエルでの試験。平均年齢26歳の健康な男性(18名)。	被験物服用期間は4日、ウオッシュアウトは2週間。	【結果】*全視野についての網膜の暗所閾値電位: ビルベリーエキスとプラセボの間に有意差は認められなかった。*薄明視力: ビルベリーエキスとプラセボの間に有意差は認められなかった。*暗順応時間: ビルベリーエキスとプラセボの間に有意差は認められなかった。【結論】ビルベリー由来アントシアノイドを4日間反復摂取しても、夜間視力への有意な効果は認められなかった。
Muthら: Altern. Med. Rev. 5, 164-173 (2000)	The effect of bilberry nutritional supplementation on night visual acuity and contrast sensitivity.	夜間視力の向上	ランダム化比較試験: プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー比較試験。	*ビルベリーエキス(アントシアノイド23%含有)。*用量は160mg tid。対照群はプラセボを服用。	米国での試験。25-41歳の健康な男性(15名)。	被験物服用期間は21日、ウオッシュアウトは1か月。	被験食摂取開始前(ベースライン)に1回、摂取期間に4回、視覚機能を測定。4回の測定(平均値および4回目の測定値(最終値))を比較。【結果】*暗所における視力(網膜錐体の閾値以下の明度における視力): 平均値および最終値のいずれについても、アントシアノイドとプラセボ、またベースラインの間で有意差は認められなかった。*暗所におけるコントラスト感度(明度の微妙な違いを識別する能力): 平均値および最終値のいずれについても、アントシアノイドとプラセボ、またベースラインの間で有意差は認められなかった。【結論】高用量のビルベリーを相当期間摂取しても、夜間視力の指標への有意な効果は認められなかった。
Richerら: Optometry 75, 216-230 (2004)	Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial).	加齢黄斑変性症(ARMD)の視覚機能の改善	ランダム化比較試験: プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験。	*非エステル型ルテイン(FloraGlo, Kemin社)。*L群: ルテイン10mg/日。L/A群: ルテイン10mg/日+抗酸化ビタミン等の複合サプリメント。P群: プラセボ。	米国での試験。国際疾病分類(ICD9)により、萎縮型ARMDと診断された90名。L群29名。L/A群30名。P群31名。	12か月	【結果】*黄斑色素吸光度: 試験終了時に、L群では0.09単位、L/A群では0.08単位の増加が見られたが、P群では0.03単位の減少があった。*スネレン視力表等による単眼視力: L群では5.4文字分、L/A群では3.5文字分の改善があったが、P群では2.1文字分の低下が見られた。*コントラスト感度: 症状の重い患者では、ルテイン投与の効果が見られた。*VFQ-14尺度によるグレア(視界に入る不快な眩しさ)からの回復の主観的評価: L/A群では4ヶ月目にほぼ有意な改善が見られた。【結論】ルテイン単独、あるいはルテインと他の栄養素の併用により、視覚機能の改善が見られた。萎縮性黄斑変性症の治療におけるこれらの長期投与の有効性を評価するには、男女双方を対象に、患者数の多い長期試験を行う必要がある。
Olmedillaら: Nutrition 19, 21-24 (2003)	Lutein, but not alpha-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2-y double-blind, placebo-controlled pilot study.	加齢白内障の改善	ランダム化比較試験: プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験。パイロット試験。	*次を週3回服用。*L群: ルテイン15mg。E群: α-トコフェロール100mg。P群: プラセボ。	スペインでの試験。加齢白内障と診断された患者17名。L群5名。E群6名。P群6名。	2年	【結果】ルテイン・α-トコフェロールの血清濃度は、各々の補給で増加したが、統計的な有意差はルテインについてのみ認められた。視覚機能(視力およびグレア感受性)はL群で改善が見られたが、E群では原状維持、P群では低下の傾向にあった。有意な副作用や生化学・血液学的指標の有意な変化は被験者いずれにおいても認められなかった。【結論】ルテインのサプリメントを受けた加齢白内障患者の視覚機能には改善が見られた。



表6. 脳・神経系の健康や精神保健の用途を志向する食品素材における可能性のある表示  
およびその実証・正当化に必要とされるマーカー・評価法 (PASSCLAIMの中間報告<sup>3)</sup>に基づいて作成)

気分 (Mood)
<p>可能性のある表示: 気分を改善します, 情緒の安定を改善します, リラックスするのを助けます, エネルギーに感じるのを助けます, 気分をよくします, 幸せな気分になります, 悲哀感を防ぐのを助けます, 憂うつな気分を防ぐのを助けます, 不安を軽くします, 抑うつ状態を改善します.</p> <p>マーカー・評価法: 気分の自己評価尺度 (profiles of mood states “POMS”, visual analog mood scale “VAMS”, Multiple affect adjective check list “MAACL”, Beck depression inventory “BDI”, Internal state scale “ISS”等). 臨床家による他者評価法 (Hamiltonうつ病評価尺度, Young mania rating scale “MRS”等). その他.</p>
覚醒状態, 活性化, 覚醒性, 注意, 睡眠 (Arousal, activation, vigilance, attention, and sleep)
<p>可能性のある表示: 精神的な鋭敏さを強めます, 覚醒状態を強めます, 昼間の眠気を弱めます, 精神活動のスピードを高めます, 安眠を助けます, 夜の睡眠を改善します, 睡眠の質を改善します, 注意力を高めます, 用心深さを高めます, 集中力を高めます, うとうと状態を抑えます, 眠気を抑えます, 傾眠を抑えます, 目覚まし効果があります, 昼下がりの眠気を減らします, 昼下がり眠気を抑えます.</p> <p>マーカー・評価法: バイオマーカー (脳波計による事象関連電位P300の測定), 覚醒状態・覚醒性・警戒感の主観的評価法 (visual analog scale “VAS”等), 睡眠の質の評価 (睡眠関連内分泌因子“ヒスタミンや成長ホルモン”の測定, 電気生理学的指標“脳波, 筋電図, 眼電図”, 脳の画像解析“機能的MRI”, 主観的評価法“Stanford眠気尺度, Leeds睡眠評価質問票”等), 携帯型覚醒性モニター (休息・活動状況を分刻みでモニター), ちらつき認知検査, 刺激検出作業 (集中的注意作業, 持続的注意作業, Bakan検査“迅速情報処理作業”, Stroopテスト等). その他.</p>
動機, 努力 (Motivation and effort)
<p>可能性のある表示: 精神力を高めます, 精神的耐久力を高めます, 選択的な注意力を高めます, 目標志向性を高めます, 欲求不満耐性を高めます, 疲労に対抗します, 慢性疲労症候群を改善します, 目的遂行能力の低下に対抗します, ストレス耐性を高めます, 目的遂行能力を高く保つのを助けます, 目的遂行能力を助長します, 学習を助長します, 努力を助長します, 慢性疲労症候群に立ち向かうのを助けます, 抑うつ的な動機づけ状態を軽減します, 燃え尽きに対抗します.</p> <p>マーカー・評価法: 動機づけの評価法 (監視作業における能力低下までの時間, 自己ペースの作業におけるスピードの増加の測定等), 生物学的指標 (瞳孔サイズ, 心拍変動, 脳波等), その他.</p>
知覚 (Perception)
<p>可能性のある表示: はっきりと見えます, 夜間視力を改善します, 視覚の鋭さを改善します, 視覚の発達を改善します.</p> <p>マーカー・評価法: 単純視覚認知作業 (inspection time法), 視力検査, 視覚特異的なQOL, 夜間視力, その他.</p>
記憶 (Memory)
<p>可能性のある表示: 記憶を改善します, 短期記憶を改善します, 長期記憶を改善します, 記憶低下を軽減します.</p> <p>マーカー・評価法: 文字・言語関連記憶 (Sternberg記憶走査作業, カリフォルニア言語学習検査, Brown-Peterson作業, East Boston記憶検査等), 数・数字関連記憶 (Bakan検査, 数列順唱・逆唱検査等), 空間刺激 (空間記憶, 空間-時間記憶作業, 作業記憶能力検査, 潜在記憶検査, 顕在記憶検査等), 全般的記憶能力 (Wechsler記憶検査), その他.</p>
知能 (Intelligence)
<p>可能性のある表示: 知能を高めます, 素早い思考を助けます, 複雑な物事を成し遂げるのを助けます.</p> <p>マーカー・評価法: 知能検査 (Wechsler知能検査第3版“成人用または小児用”, Kaufman知能検査, Stanford-Binet知能検査第4版, Ravenマトリクス検査等).</p>



表7. 眼の健康・視覚機能改善への効果の評価法(文献・URL 5, 6, 7, 13に基づいて作成)

<b>夜間視力</b>
暗順応の速さおよび度合いの計測, すなわち定められた時点における閾値の低下, 最終時点での閾値の低下, 定められた閾値に達する時間を測定. ●種々の機器(例えば, Goldmann Weekers暗順応計)を用いた検査により, 被験者の自覚的応答を評価. ●網膜電図(electroretinogram, ERG): 光刺激にともなう網膜電位の経時的変化の記録データ, 網膜機能を他覚的に評価. 一定強度の点滅光に対するERGの反応強度の測定. 一定強度のERGを得るのに必要な点滅光の強度の測定.
<b>水晶体の混濁化</b>
細隙灯顕微鏡検査.
<b>網膜画像診断</b>
眼底カメラによる撮影.
<b>黄斑色素光学密度</b>
異色交照測光法.
<b>眩光照射後の視力回復</b>
黄斑の機能と網膜の健康の指標となる. 眩光照射によるストレスを与えた後, コントラストが極めて弱くプリントされた線等の識別を検査する. その正確さや回復に要する時間を測定.
<b>単眼視力</b>
遠景: 遠景視力用Snellen視力表, Feinbloom遠景視力テストを用いた検査. 近景: the Smith-Kettlewell Institute Low Luminance (SKILL) Cardを用いた検査.
<b>コントラスト感度</b>
コントラスト感度視力検査装置を用いて, 視覚刺激の強さの差を検知する弁別閾を測定.
<b>日常生活における視覚活動</b>
自己評価尺度VFQ-14を用いて, 遠景視力, 近景視力, グレア難視(視野内に過度に輝度の高い点や, 面が見えることによって起こる障害), 夜間ドライブ, 昼間ドライブについて評価.
<b>焦点調節機能</b>
焦点調節機能は年齢と共に著明に低下することが知られている. また, 視覚疲労の指標としても多くの研究で頻繁に利用されている. オートレフラクトメーター等によって測定.
<b>フリッカー値(ちらつき値, Critical Fusion Frequency (CCF) 値)</b>
点滅光の時間的融合頻度を閾値として測定. 精神疲労や中枢神経系の覚醒水準の指標として利用されているが, 網膜の明暗順応のほか, 身体運動や精神的緊張の目安にもなり得る.
<b>涙液量</b>
VDT (Visual Display Terminal) 機器の使用者に, ドライアイ(目の表面の乾燥)と密接に関連した眼の疲れを中心とする訴えが増えている. その原因として, 涙の質的变化とともに, 量的変化(涙液分泌量の減少, 涙液の蒸発量の増加等)がある. 涙液量の測定は, 眼が乾燥状態にあるのか否かを知る糸口となる. Shirmers試験や綿糸法で測定.
<b>眼球露出表面積の測定</b>
眼球露出表面積は, 涙液の蒸発量に直接に影響するので, 視作業の目に対する負担の指標となる. 瞼裂幅(上眼瞼と下眼瞼との最大距離), あるいは垂直眼位を用いて一次近似式により記述.

### C. 考察

本研究課題は, “特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究”の一環として, 現行の特定保健用食品の有効性判定基準(関与成分の同定, その作用機序の明確化)では補完できない, 身体の状態が自覚でき, 一時的であって継続的・慢性的でない体調変化等の科学的評価法の開発にむけての研究・調査をおこなうものである. 研究計画の初年度に当たる本年度は, そのための基礎的調査として, (1)自覚可能な身体状況やこれに関わり深い疾病の改善効果を志向する健康食品の現状を把握し, (2)そう

した特性をもつ食品の有効性や安全性の科学的根拠について調査し, (3)さらに自覚可能な身体状況の改善に関する有効性評価のための方法やバイオマーカーに関する調査をおこなった. その結果, 健康食品が志向している自覚可能な身体状況やこれに関わり深い疾病の改善効果は, 多岐にわたっている現状が明らかとなった. これらのうち, 専ら客観的な試験・検査によって改善効果が評価され得る高血圧, 高脂血症, 糖尿病等との関連では, 特定保健用食品の有効性評価の方法がある程度定まっていると見える. また, 下痢や便秘のような自覚可能な身体



状況やこれに関わり深い疾病との関連では、“お腹の調子を整える食品”が既に多数許可されており、やはり有効性評価の方法がある程度定まっているといえる。

一方、虚弱体質改善、産後・病後の体力回復、疲労回復、美容にいい、眼にいい、冷え性や生理痛にいい、ストレスや不眠症にいいとされたり、強壮効果や性機能増強作用(精力増強)を示唆ないし標榜するものや、エチケット食品、ビューティーサポート食品等と称するものがあつた。また、脳・神経系の健康や精神保健の用途を志向するものも多く見受けられた。しかし、これらに関連した保健用途の表示許可を得た特定保健用食品は見当たらない。

そこで、自覚可能な身体状況やこれに関わり深い疾病の改善効果を志向する食品の有効性及び安全性の科学的根拠について調査した結果、NMCDが安全性および有効性の両面で一応ポジティブに評定している素材は必ずしも少なくはなかつた。ことに、脳・神経系の健康や精神保健の用途、また眼の健康・視覚機能の改善のための用途に関するものが多かつた。すなわち、これらの用途における有効性を科学的根拠に基づいて評価する方法が実際に存在するものと考えられた。

事実、PASSCLAIMの報告書には、科学的方法およびプロトコルに基づいて、精神状態や目的遂行能力に対する食品の有効性を評価する方法が現実に存在し、またこうした方法を用いることで、特定の精神機能の強化に関する表示を実証化および正当化できる可能性がある旨が述べられている<sup>3)</sup>。さらに、眼の健康・視覚機能の改善のための用途における有効性を評価するための方法も種々存在することを文献調査等によって知り得た<sup>5, 6, 7)</sup>。これに関して一部の例を挙げれば、ルテイン単独、あるいはルテインと他の栄養素の併用により、加齢黄斑変性症患者の視覚機能の改善が見られたとするランダム化比較試験では、異色交照測光法により黄斑色素光学密度の増加が認められ、これとともに単眼視力やコントラスト感度等の評価指標に改善が示されている<sup>6)</sup>。また、カシスアントシアニンの摂取により、Visual Display Terminal作業後の暗順応の改善が見られたとする二重盲検クロスオーバー試験では、Goldmann Weekers暗順応計を用いた検査によって被験者の自覚的応答の改善が示されている<sup>7)</sup>。

しかし、現行の特定保健用食品の有効性の判定においては、関与成分の同定や、その作用機序の

明確化が求められている。したがって、仮に上記のような方法を駆使して、人対象試験において有効性が確認された素材であっても、関与成分が未同定であつたり、その作用機序の不明確であれば、特定保健用食品への昇格の道は閉ざされたままであることになる。

現在、健康食品の開発方法は、図1(文献8より一部改変)のように大きく2つのタイプに分かれていると考えられる。1つは、シーズ探索を入念に行つたうえで、例えば $\alpha$ -グルコシダーゼやアンギオテンシン変換酵素に対する阻害活性をスクリーニングするなどの手法で選別した素材を、動物試験、さらには人試験へと進めるやり方である。こちらは、作用機序は明確であり、また関与成分の同定も比較的容易に行えるので、特定保健用食品への道筋が割合につき易い。

一方、伝承・伝統・直感に基づいて開発されている健康食品もあり、これらの中には人試験において有効性がある程度実証されているものも少なくない(表2, 3)。しかし、それらのほとんどは作用機序が不明であり、またことにハーブ素材では関与成分が同定されているものは皆無といつてよい。他成分系からなるハーブ素材では、関与成分が単一物質とは限らず、複数成分の相互作用によって効果が発現されている可能性も大きい<sup>9)</sup>。こうした素材に関しては、ピンポイント的な作用機序・関与成分の探求は困難を極めると考えられる。特定保健用食品への道筋をつけるには、何らかの網羅的な解析が不可欠である。

このことに関連し、トランスクリプトミクスの考え方に基づく遺伝子発現の網羅的解析は、DNAチップ技術の発展と相俟って、食品の機能性・安全性評価に大きな威力を発揮しており、ハーブサプリメントへの応用も行われている。

例えば、セイヨウオトギリソウを8週間投与したラットの視床下部における遺伝子発現をDNAチップを用いて調べた報告がある<sup>10)</sup>。これによると、セイヨウオトギリソウ投与は66種の遺伝子ないしExpressed Sequence Tag(発現断片配列)の発現に、また三環系抗うつ薬(イミプラミン)の投与は74種の発現に有意な変化をもたらした。双方で共通に変化したものは6種あり、これが偶然に起こる確率は $1.14 \times 10^{-23}$ と極めて小さく、セイヨウオトギリソウとイミプラミンの作用に共通性のあることが推定される。このニュートリゲノミクスに基づく知見は、人臨床試験等で示されたセイヨウオトギリソウの抗うつ作用の科学的根拠をさらに確かなものとしている。



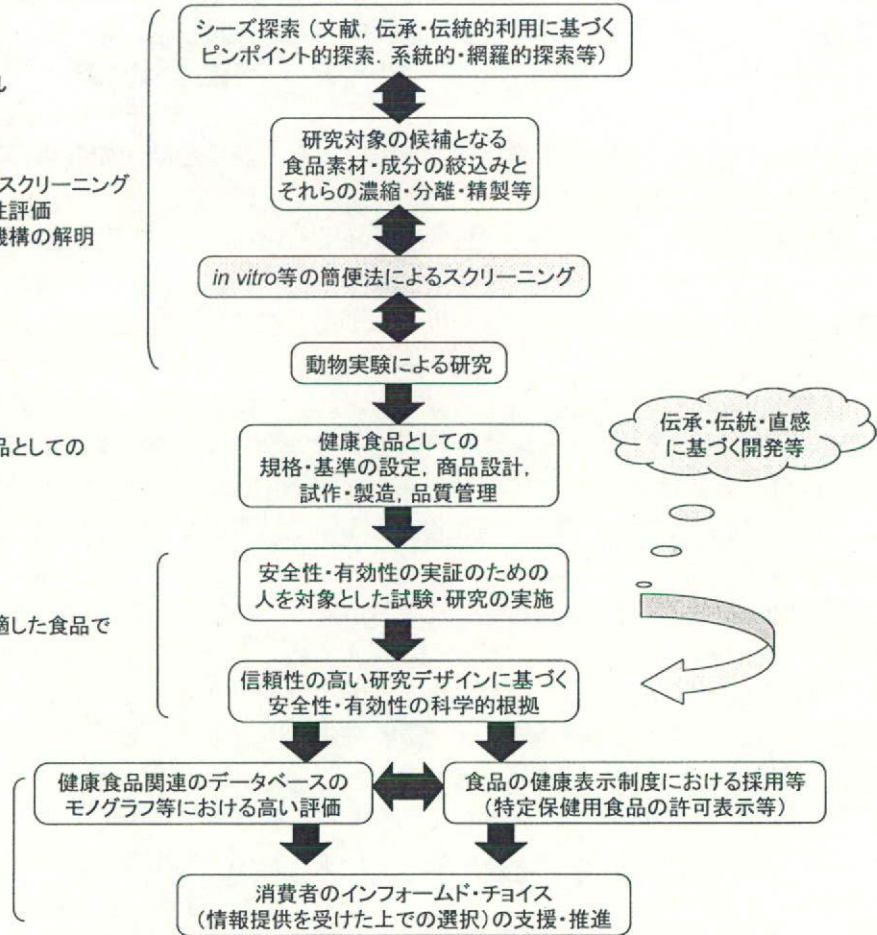
図1. 健康食品の開発  
および検討・評価の流れ

- 機能性素材・成分の探索・スクリーニング
- 機能性素材・成分の機能性評価
- 素材・成分の機能性発現機構の解明

- 保健の用途を指向する食品としての製品化に向けた取り組み

- 人における保健の用途に適した食品であることの検討・評価

- 消費者への情報提供



また、レセプトロミクスの考え方に基づく受容体の準網羅的解析が成果をあげつつある<sup>11)</sup>。ヒトゲノムの解析により、そのかなりの部分(～20%)がシグナル・トランスダクション関連タンパク質をコードしているとされる。受容体の中でも、Gタンパク質共役型受容体(GPCRs)は最も大きなファミリーであり、匂い物質や味物質の受容体以外のものだけでも～375種に上るとい<sup>11)</sup>。GPCRs, さらに他のファミリーの受容体, 受容体としての役割を示すことの多いイオンチャンネルや輸送体等, これらとの相互作用を網羅的に解析しようというのがレセプトロミクスの考え方である。発現ベクターを用いて得たヒト受容体との親和性をラジオリガンドアッセイで調べる手法が既の実施されており, salvinorin A (*Salvia divinorum*の幻覚成分)が $\kappa$ オピオイド受容体の強力かつ選択的アゴニストであるという発見<sup>12)</sup>, その他の成果を生み出している。

このようにトランスクリプトミクスやレセプトロミクスに基づく網羅的解析による知見は, 作用機序の明確化を代替し得る基準として特定保健用食品の有効性・安全性評価において活用できると推定される。一方, 製品の

有効性・安全性を担保するためには, 関与成分の同定に代わる網羅的解析による知見として, LC/MS等を用いたケミカルフィンガープリントを活用できると考える。

関与成分および作用機序が不明確であるセイヨウカノコソウ, またコホート研究や無作為化比較試験において網膜変性疾患に対する有効性が示唆されているルテインを取り上げ, これらを投与したラットの脳局所(セイヨウカノコソウ)および眼球(ルテイン)における遺伝子発現に対する影響を, DNA $\mu$ アレイを用いる網羅的解析によって検討した。

セイヨウカノコソウに関しては, まずポジティブコントロールのカバヤセイヨウオトギリソウに比べ, 肝臓に対する有害作用が小さい可能性が推定された。その上で, 脳内局所における遺伝子発現に対する影響を検討したところ, 視床下部および海馬における遺伝子発現がセイヨウカノコソウ投与によって変動するという結果が得られた。すなわち, この両部位はセイヨウカノコソウの標的部位である可能性が示唆された。さらに, それぞれの物質の投与にともない発現増大を示す遺伝子トップ10について, ジアゼパム



投与の場合とセイヨウカノコソウ投与の場合の相関を調べたところ、視床下部では両者の間に有意な相関は認められなかったが、海馬では両者の間に有意な相関が認められた。すなわち、セイヨウカノコソウ投与およびジアゼパム投与ラットの海馬における遺伝子発現プロフィールには、ある程度の共通性のあることが示唆された。

海馬は情動の中核の役割を果たしており、ベンゾジアゼピンは海馬を中心に分布しているガンマアミノ酪酸(GABA)受容体に結合し、抑制性神経伝達物質としてのGABAの作用を賦活化することで、情動性興奮を抑えて鎮静・催眠・抗不安等の作用をもたらすとされている。今回の実験研究で得られた結果は、セイヨウカノコソウが、少なくとも一部はジアゼパムと類似の機構で作用を発現する可能性を示唆している。これに関連し、セイヨウカノコソウの成分バレレン酸がサブユニット特異的なアロステリック調節因子として、GABA<sub>A</sub>受容体に対する賦活化作用を有することが最近報告されている。

よって、セイヨウカノコソウは海馬を標的部位とし、ジアゼパムと類似の機構で作用を発現する可能性が示唆された。また、DNAマイクロアレイ法を用いる遺伝子発現応答の網羅的解析は、標的作用部位やバイオマーカーの探索のための手段として有用であることが示された。

一方、ルテインに関しては、DNAマイクロアレイ法により、ルテイン投与群の全てにおいて、眼球における発現が2倍以上に亢進あるいは1/2以下に低下した遺伝子が検出された。これらの遺伝子のうち、Keratin Complex1, Aquaporin5, Desmoplakin, Neprilysin-like peptidase gammaの3つについては、リアルタイムRT-PCRによる検討においてもDNAマイクロアレイの場合とある程度整合する結果が得られた。よって、経口投与されたルテインは、直接ないし間接的な機構を介し、眼球の諸機能素子の遺伝子発現に影響をおよぼす可能性が示唆された。

NMCDの評価では、ルテインは加齢黄斑変性症や白内障にPOSSIBLY EFFECTIVEであるとされている<sup>2)</sup>。網膜の中心にある黄斑は、ものを見る際に最も鋭敏な働きをしているが、加齢黄斑変性症ではこの黄斑部が加齢にともなって変性し、視野の中央が、暗く見える、よく見えない、線がゆがむといった症状が現れる。欧米では、失明原因の第一位は黄斑変性症であり、日本でも高齢化と並行するかのよう増加している。加齢性黄斑変性の発症リスクとして知ら

れているのは、遺伝、喫煙、食生活、淡色の眼の色、年齢(55歳以上)、性別(男性に多い)である。食生活との関連では、血清カロテノイド(ルテイン、ゼアキサンチン、β-カロテン、α-カロテン、クリプトキサンチン、リコペン)レベルが高いと、加齢黄斑変性症のリスクが低いことが報告されている。さらに、ルテインの摂取量が高いと加齢黄斑変性症のリスクが低いこと、ルテイン摂取量と血清ルテイン濃度と黄斑色素濃度との間に相関のあることが知られている。これらを背景に、Richerらによって介入研究が行われている。すなわち、ルテイン単品10mg、あるいは同品を10mg含む多成分サプリメントの12か月の投与により、黄斑色素濃度の増加とともに、視覚機能の改善が認められている。

食品由来のルテインおよびその代謝産物のゼアキサンチンは、黄斑と水晶体に特異的に濃縮されている。これに関連し、ヒト網膜黄斑にはゼアキサンチン結合タンパク質が存在し、そのものがグルタチオンS-トランスフェラーゼのアイソフォームの1つであることが示されている。こうした素子が見つかることは、ルテインやゼアキサンチンが黄斑において重要な生理的役割を担っている可能性を示唆している。また、眼球におけるルテインやゼアキサンチンの機能については、その吸光スペクトルを根拠に、有害作用の強い青色光に対するフィルターの役割が重要視されており、活性酸素主の中和による細胞障害の防御、色覚への関与等が推定されている。しかし、ルテインの作用発現における標的機能素子については殆んど知られていない。本研究では、DNAマイクロアレイを採用することにより、経口投与されたルテインが、直接ないし間接的な機構を介し、眼球の諸機能素子の遺伝子発現に影響をおよぼす可能性が示唆された。

以上より、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析は、自覚可能な身体状況の改善に関する有効性評価のための方法、また標的作用部位やバイオマーカーを確立する上で有用であると評価される。

#### D. 結論

“特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究”の一環として、“自覚可能な身体動態と有効性評価基準の検討”に関する調査・研究を実施し、次の結果を得、考察した。



(1)多岐にわたる自覚可能な身体状況やこれに関わり深い疾病の改善効果を示唆ないし標榜している健康食品が多数販売されている実態が明らかとなった。(2)(1)のような用途を志向する食品素材の中には、人対象試験に基づいて安全性・有効性がある程度実証されている素材が多数存在することが明らかになった。(3)脳・神経系の健康や精神保健の用途、また眼の健康・視覚機能の改善のための用途を志向する素材の有効性を検証するための方法が多数存在し、それらを用いて実際に有効性の評価がなされていることが明らかになった。さらに、特定保健用食品の新たな審査基準の設定に向けて、作用機序や関与成分の明確化に代わるものとして、トランスクリプトミクスやレセプトロミクスに基づく網羅的解析による知見、またケミカルフィンガープリントを活用できる可能性を述べた。

以上、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現応答の網羅的解析法は、標的作用部位の特定や標的機能素子の探索に有用であることが示唆された。よって、“身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的ではない生体調節作用あるいは体調変化等”との関わり合いが深い脳や眼球における食品素材の作用を評価する上で有用であると結論される。

#### 参考文献およびURL

- 1) 「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会：「健康食品」に係る今後の制度のあり方について(提言), 平成16年6月9日
- 2) <http://www.naturaldatabase.com/naturaldatabase>
- 3) Westenhoefer J, Bellisle F, Blundell JE, de Vries J, Edwards D, Kallus W, Milon H, Pannemans D, Tuijtelars S, Tuorila HJ: *Eur. J. Nutr.* **43**, Suppl 2, II/85-II/117 (2004)
- 4) 道川優子, 志村二三夫: *FOOD STYLE* **21** 9 (9),

- 134-139 (2005)
- 5) Canter PH, Ernst E: *Surv. Ophthalmol* **49**, 38-50 (2004)
- 6) Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J.: *Optometry* **75**, 216-230 (2004)
- 7) Nakaishi H, Matsumoto H, Tominaga S, Hirayama M: *Altern. Med. Rev.* **5**, 553-562 (2000)
- 8) 濱口恵子, 志村二三夫: 臨床病理レビュー特集 第135号, 29-37 (2006)
- 9) 志村二三夫: ハーブサプリメントの現状と展望, アンチ・エイジング(日本抗加齢医学会雑誌) **1**, 23-30 (2005)
- 10) Wong ML, O'Kirwan F, Hannestad JP, Irizarry KJ, Elashoff D, Licinio J: *Mol. Psychiatry.* **9**, 237-251 (2004)
- 11) Armbruster BN, Roth BL: *J Biol Chem.* **280**, 5129-5132 (2005)
- 12) Chavkin C, Sud S, Jin W, Stewart J, Zjawiony JK, Siebert DJ, Toth BA, Hufeisen SJ, Roth BL: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **308**, 1197-1203 (2004)
- 13) <http://www.bme.bio.keio.ac.jp/others/dic/dic.htm#0025>



表8 ラット肝臓における遺伝子発現へのハーブの影響  
(DNA  $\mu$  アレイ: Up Regulated)

	カバ		セイウオトギリソウ		セイウカノコソウ	
	Ratio	Description	Ratio	Description	Ratio	Description
1	3.419	glutamate receptor, ionotropic, NMDA2C (Grin2c)[NM_012575]	11.481	cytochrome P450, subfamily 3A, polypeptide 3 (Cyp3a3) [NM_013105]	2.579	heat shock 70kD protein 1A (Hspa1a) [NM_031971]
2	3.210	PREDICTED:cytochrome P-450e-M (LOC361523)[XM_341808]	2.904	cytochrome P450, 3a18 (Cyp3a18) [NM_145782]	1.911	testis-specific serine protease-5 (Tesp5) [NM_001008864]
3	2.895	liver UDP-glucuronosyltransferase, phenobarbital-inducible form (Udpgtr2)[NM_173295]	2.571	aldehyde dehydrogenase family 1, member A1 (Aldh1a1) [NM_022407]	1.681	BI275187 UI-R-CX0-bxc-e-11-0-UI.s1 UI-R-CX0 cDNA clone UI-R-CX0-bxc-e-11-0-UI 3',sequence [BI275187]
4	2.860	PREDICTED:protocadherin 9 (predicted) (Pcdh9_predicted)[XM_224429]	2.106	Macrophage stimulating 1 (hepatocyte growth factor-like) (Mst1) [NM_024352]	1.509	A1136420 UI-R-C2p-od-h-06-0-UI.s1 UI-R-C2p cDNA clone UI-R-C2p-od-h-06-0-UI 3', sequence [A1136420]
5	2.473	cytochrome P450-like (LOC293989) [NM_001013904]	2.051	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A4 (Aldh1a4) [NM_017272]	1.440	AA819895 UI-R-A0-aq-c-08-0-UI.s1 UI-R-A0 cDNA clone UI-R-A0-aq-c-08-0-UI 3' similar to gb
6	2.369	putative G-protein coupled receptor GPCR14 (Gpcr14) partial cds. [AF090348]	2.014	PREDICTED: similar to RIKEN cDNA 2010321J07 (predicted) (LOC289533) [XM_223289]	1.425	PREDICTED: similar to GTPase activating protein testicular GAP1 (LOC363393). [XM_347133]
7	2.360	aldo-keto reductase family 7, member A3 (aflatoxin aldehyde reductase) (Akr7a3) [NM_013215]	1.970	CA509607 UI-R-FS0-cqs-a-03-0-UI.s1 NCI_CGAP_FS0 cDNA clone IMAGE:7357421 3', sequence [CA509607]	1.420	MARRLC2A, partial cds. [AF010437]
8	2.353	cytochrome P450, subfamily 3A, polypeptide 3 (Cyp3a3) [NM_013105]	1.950	mitochondrial gene for cytochrome b, partial cds [AB033713]	1.416	homeo box, msh-like 1 (Msx1). [NM_031059]
9	2.318	carboxylesterase 2 (intestine, liver) (Ces2) [NM_133586]	1.904	UDP glycosyltransferase 1 family, polypeptide A8 (Ugt1a8) [NM_175846]	1.404	A1059740 UI-R-C1-ik-f-10-0-UI.s1 UI-R-C1 cDNA clone UI-R-C1-ik-f-10-0-UI 3', sequence [A1059740]
10	2.063	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1 (Cyp1a1) [NM_012540]	1.894	MARRLC2A, partial cds. [AF010437]	1.393	similar to B-cell CLL/lymphoma 11A isoform 1; ecotropic viral integration site 9 homolog; C2H2-type zinc finger protein (LOC305589). [XM_223693]



表9 ラット肝臓における遺伝子発現へのハーブの影響  
(DNA  $\mu$  アレイ: Down Regulated)

	カバ		セイヨウオトギリソウ		セイヨウカノコソウ	
	Ratio	Description	Ratio	Description	Ratio	Description
1	0.155	PREDICTED: seizure related 6 homolog (mouse) (Sez6)	0.098	alpha-2-macroglobulin (A2m) [NM_012488]	0.130	hepcidin antimicrobial peptide (Hamp) [NM_053469]
2	0.155	PREDICTED: SH3 and cysteine rich domain 3 (predicted) (Stac3 predicted) [XM_343222]	0.121	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1 (Scd1) [NM_139192]	0.220	AA901299 UI-R-A1-dp-b-10-0-UI.s1 UI-R-A1 cDNA clone UI-R-A1-dp-b-10-0-UI.3 similar to gi
3	0.188	ornithine aminotransferase (Oat) [NM_022521]	0.146	PREDICTED: SH3 and cysteine rich domain 3 (predicted) (Stac3 predicted) [XM_343222]	0.244	PREDICTED: growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma (predicted) (Gadd45g predicted) [XM_237999]
4	0.206	PREDICTED: similar to hypothetical protein MGC42105 (predicted) (LOC310376) [XM_227081]	0.205	lipocalin 2 (Lcn2) [NM_130741]	0.268	ferritin, heavy polypeptide 1 (Fth1) [NM_012848]
5	0.210	hepcidin antimicrobial peptide (Hamp) [NM_053469]	0.250	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 9 (Hsd17b9) [NM_173305]	0.283	C-reactive protein, petaxin related (Crp) [NM_017096]
6	0.235	alpha-2-macroglobulin (A2m) [NM_012488]	0.252	carbonic anhydrase 3 (Ca3) [NM_019292]	0.307	PREDICTED: plasminogen (Plg) [XM_574314]
7	0.247	PREDICTED: solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 11 (predicted) (Slc16a11 predicted) [XM_213334]	0.274	procollagen C-proteinase enhancer protein (Pcolce) [NM_019237]	0.316	AA851185 EST193953 Normalized rat placenta, Bento Soares Rattus sp. cDNA clone RPLAD56 3' end, sequence [AA851185]
8	0.253	secretory leukocyte peptidase inhibitor (Slpi) [NM_053372]	0.300	WDNM1 homolog (LOC360228) [NM_001003706]	0.321	PREDICTED: cellular repressor of E1A-stimulated genes (predicted) (Creg predicted) [XM_213921]
9	0.255	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 1 (Hmgcs1) [NM_017268]	0.301	similar to hypothetical protein FLJ13448 (MGC109115) [NM_001009671]	0.321	PREDICTED: SH3 and cysteine rich domain 3 (predicted) (Stac3 predicted) [XM_343222]
10	0.255	solute carrier family 13 (sodium-dependent dicarboxylate transporter), member 3 (Slc13a3) [NM_022866]	0.307	thyroid hormone responsive protein (Thrsp) [NM_012703]	0.325	BF289858 EST454449 Rat Gene Index, normalized rat, cDNA clone RGIHL42, sequence [BF289858]

表10 視床下部における遺伝子発現へのセイヨウカノコソウの影響  
(DNA  $\mu$  アレイ: ジアゼパムとの比較)

Description	Valerian/Control		Diazepam/Control	
	No.	Ratio	No.	Ratio
leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase (Ltb4dh) [NM_138863]	1	9.105	11309	1.836
similar to ATP synthase lipid-binding protein, mitochondrial precursor (ATP synthase proteolipid P1) (ATPase protein 9) (ATPase subunit C) (LOC288738) [XM_222276]	2	6.817	1437	3.846
similar to zero beta-1 globin (MGC72973)[NM_198776]	3	6.533	8449	2.196
Q617T7 (Q617T7) NADH dehydrogenase subunit 6, partial (9%) [TC539069]	4	6.110	36472	1.104
echinoderm microtubule associated protein like 2 (Eml2) [NM_138921]	5	6.045	3483	3.140
splicing factor, arginine/serine-rich 5 (Sfrs5) [NM_019257]	6	5.894	3845	3.046
ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit c (subunit 9), isoform 1 (Atp5g1) [NM_017311]	7	5.643	4244	2.950
PREDICTED: similar to Ac1147 (LOC310926) [XM_227769]	8	5.612	42517	1.025
PREDICTED: similar to cDNA sequence BC022133 (LOC362399) [XM_575607]	9	5.583	11643	1.799
similar to 1810034B16Rik protein (predicted) (RGD1306222_predicted) [NM_001009962]	10	5.370	9468	2.059
hemoglobin alpha, adult chain 1 (Hba-a1) [NM_013096]	11	5.342	4999	2.792
myelin basic protein (Mbp)[NM_017026]	12	5.340	74	5.810
aldolase A (Aldoa) [NM_012495]	13	5.237	4606	2.875
Unknown	14	5.101	2423	3.430
RAB15, member RAS oncogene family (Rab15) [NM_198749]	15	5.019	17121	1.467



表11 海馬における遺伝子発現へのセイヨウカノコソウの影響  
(DNA  $\mu$ アレイ:ジアゼパムとの比較)

Description	Valerian/Control		Diazepam/Control	
	No.	Ratio	No.	Ratio
transthyretin (Ttr) [NM_012681]	1	2.495	4	4.594
potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 13 (Kcnj13) [NM_053608]	2	2.255	16	3.752
Normalized rat embryo, Bento Soares Rattus sp. cDNA clone RGIAP52 5' end, mRNA sequence [AW142560]	3	1.966	14	3.867
UI-R-BO1-aga-h-06-0-UI.s1 UI-R-BO1 cDNA clone UI-R-BO1-aga-h-06-0-UI 3' [BE102060]	4	1.909	42	3.282
PREDICTED: similar to cornichon-like protein (predicted) (LOC361705) [XM_341989]	5	1.887	533	2.530
vesicle-associated membrane protein 2 (Vamp2) [NM_012663]	6	1.821	1144	2.395
Q9VWW2 (Q9VWW2) CG6123-PA (GH13094p), partial (3%) [TC556985]	7	1.789	119	2.868
kidney-specific membrane protein (Tmem27) [NM_020976]	8	1.778	499	2.541
PREDICTED: similar to potential ligand-binding protein (LOC309100) [XM_219490]	9	1.758	271	2.667
BM389289 UI-R-DZ0-cko-f-18-0-UI.s1 NCLCGAP_DZ0 cDNA clone IMAGE:7338356 3' sequence [BM389289]	10	1.679	321	2.631
myelin-associated glycoprotein (Mag) [NM_017190]	11	1.677	579	2.517
PREDICTED: similar to cytokeratin (LOC294853)[XM_215513]	12	1.660	89	2.952
protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 14A (Ppp1r14a) [NM_130403]	13	1.654	438	2.569
insulin-like growth factor binding protein 2 (Igfbp2) [NM_013122]	14	1.653	110	2.890
vesicle-associated membrane protein 2 (Vamp2) [NM_012663]	15	1.641	1144	2.395

表12 1 mg/kg ルテイン投与にともない眼球における  
発現量増加(2倍以上)が観察された遺伝子(140個中のトップ20)

DESCRIPTION	EXPRESSION RATIO
Keratin complex 1, acidic, gene 12 (Krt1-12), mRNA [NM_001008761]	20.450
Aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_012779]	8.347
Desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_001058477]	7.457
mRNA for keratin 14, partial cds [D63774]	6.596
Aldehyde dehydrogenase family 3, member A1 (Aldh3a1), mRNA [NM_031972]	5.650
Ly6/Plaur domain containing 2 (predicted) (Lypd2_predicted), mRNA [XM_216960]	5.566
Desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_225259]	5.540
EPS8-like 2 (predicted) (Eps8l2_predicted), mRNA [XM_341958]	4.639
Cystatin E/M (Cst6), mRNA [NM_133566]	3.977
Transketolase (Tkt), mRNA [NM_022592]	3.945
Similar to RIKEN cDNA 1300017J02 (RGD1310507), mRNA [XM_236574]	3.834
Integrin beta 4 (Itgb4), mRNA [NM_013180]	3.564
Similar to chloride channel calcium activated 4 (LOC499721), mRNA [XM_001063517]	3.493
Alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide (Adh7), mRNA [NM_134329]	3.464
Rattus norvegicus alpha-2-macroglobulin (A2m), mRNA [NM_012488]	3.434
Similar to keratin complex 2, basic, gene 6a, transcript variant 2 (LOC683313), mRNA [XM_001065178]	3.413
cDNA clone UI-R-E0-ct-f-03-0-UI 3' similar to gi [AA875633]	3.378
Syndecan 1 (Sdc1), mRNA [NM_013026]	3.293
Procollagen, type V, alpha 2 (Col5a2), mRNA [XM_343564]	3.268
Envoplakin (predicted) (Evpl_predicted), mRNA [XM_221129]	3.196



表12 1 mg/kg ルテイン投与にともない眼球における  
発現量増加(2倍以上)が観察された遺伝子(140個中のトップ20)

DESCRIPTION	EXPRESSION RATIO
Keratin complex 1, acidic, gene 12 (Krt1-12), mRNA [NM_001008761]	20.450
Aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_012779]	8.347
Desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_001058477]	7.457
mRNA for keratin 14, partial cds [D63774]	6.596
Aldehyde dehydrogenase family 3, member A1 (Aldh3a1), mRNA [NM_031972]	5.650
Ly6/Plaur domain containing 2 (predicted) (Lypd2_predicted), mRNA [XM_216960]	5.566
Desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_225259]	5.540
EPS8-like 2 (predicted) (Eps8l2_predicted), mRNA [XM_341958]	4.639
Cystatin E/M (Cst6), mRNA [NM_133566]	3.977
Transketolase (Tkt), mRNA [NM_022592]	3.945
Similar to RIKEN cDNA 1300017J02 (RGD1310507), mRNA [XM_236574]	3.834
Integrin beta 4 (Itgb4), mRNA [NM_013180]	3.564
Similar to chloride channel calcium activated 4 (LOC499721), mRNA [XM_001063517]	3.493
Alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide (Adh7), mRNA [NM_134329]	3.464
Rattus norvegicus alpha-2-macroglobulin (A2m), mRNA [NM_012488]	3.434
Similar to keratin complex 2, basic, gene 6a, transcript variant 2 (LOC683313), mRNA [XM_001065178]	3.413
cDNA clone UI-R-E0-ct-f-03-0-UI 3' similar to gi [AA875633]	3.378
Syndecan 1 (Sdc1), mRNA [NM_013026]	3.293
Procollagen, type V, alpha 2 (Col5a2), mRNA [XM_343564]	3.268
Envoplakin (predicted) (Evpl_predicted), mRNA [XM_221129]	3.196

表13 ルテイン投与の全群において発現量の2倍以上  
の亢進または1/2以下の低下が観察された遺伝子

UP REGULATED
Rattus norvegicus keratin complex 1, acidic, gene 12 (Krt1-12), mRNA [NM_001008761]
Rattus norvegicus aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_012779]
PREDICTED: Rattus norvegicus desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_001058477]
RATRETK Rattus norvegicus mRNA for keratin 14, partial cds [D63774]
Rattus norvegicus aldehyde dehydrogenase family 3, member A1 (Aldh3a1), mRNA [NM_031972]
PREDICTED: Rattus norvegicus similar to keratin complex 2, basic, gene 6a, transcript variant 2 (LOC683313), mRNA [XM_001065178]
DOWN REGULATED
Q9ERK2 (Q9ERK2) Neprilysin-like peptidase gamma, partial (3%) [TC518066]



図2 セイヨウカノコソウによる発現の増大がトップ15位の遺伝子  
(ジアゼパムによる発現の増大との相関)

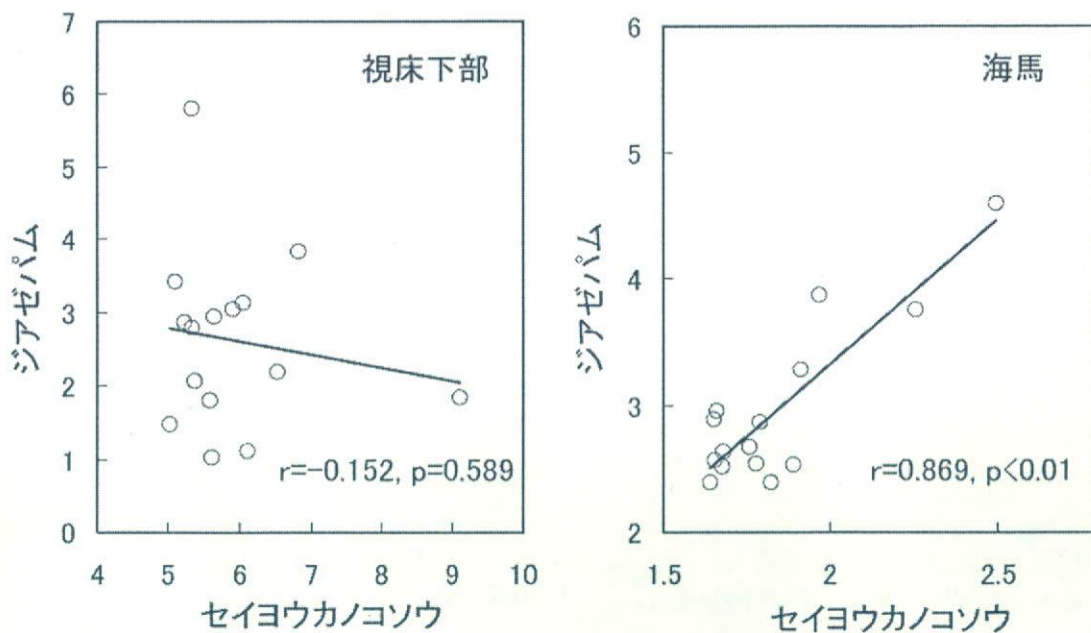
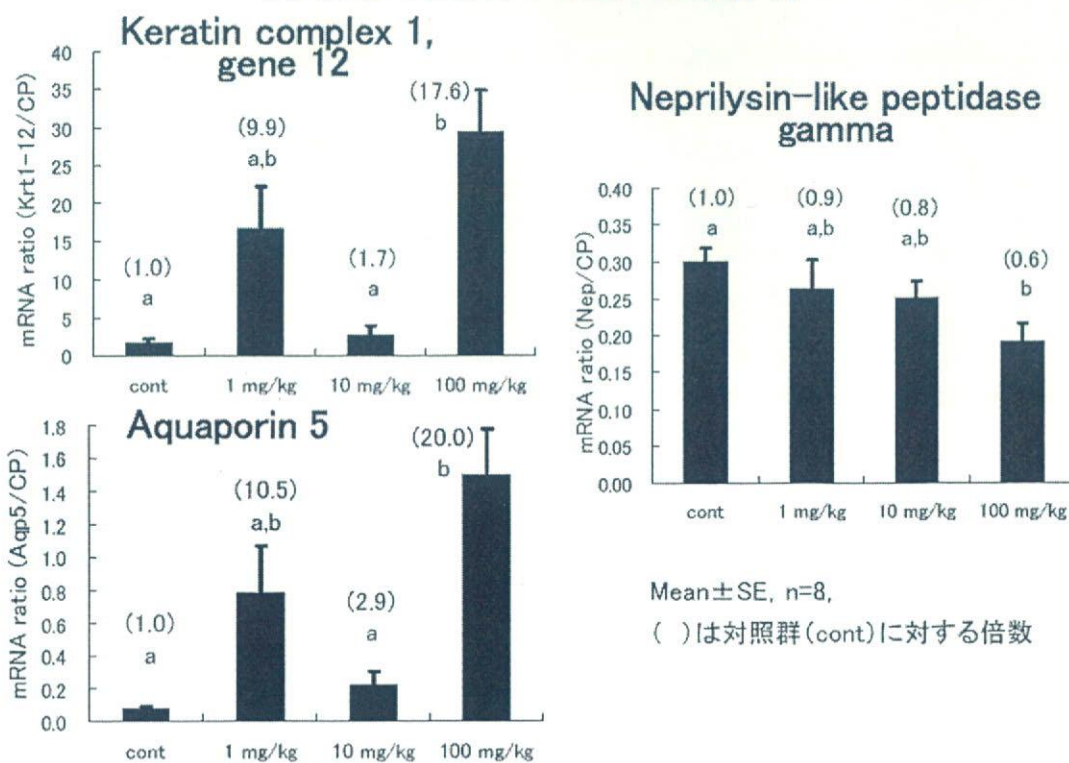


図3 DNA  $\mu$ アレイで発現量の変化が認められた遺伝子  
— リアルタイムRT-PCRによる解析 —





## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 志村二三夫: ハーブサプリメントの現状と展望, アンチ・エイジング(日本抗加齢医学会雑誌) 1, 23-30 (2005)
- 2) 道川優子, 志村二三夫: ハーブサプリメントの安全・安心な利用をめざして, FOOD STYLE 21 9(9), 134-139 (2005)
- 3) 濱口恵子, 志村二三夫: 臨床病理レビュー 特集 第135号, 29-37 (2006)
- 4) 濱口恵子, 志村二三夫: サプリメントの研究デザインとその評価. 臨床病理 レビュー特集 135, 29-37 (2006)
- 5) 山崎優子, 志村二三夫: 抗うつ作用を志向するハーブ類サプリメントのエビデンス. 日本抗加齢医学会雑誌 3, 33-41(2007)
- 7) 山崎道子, 志村二三夫: 第3章 機能性食品としてのハーブ・スパイス, 第1節 概論: 機能性食品素

材としてのハーブやスパイスに関する基本的な理解のために, 第2節 旧大陸原産のハーブ(ギリシャ本草に該当するもの). 食品機能性の科学, 産業技術サービスセンター(印刷中)

### 2. 学会発表

- 1) 山田敦子, 塚田明香, 船橋ひとみ, 渡邊愛子, 道川優子, 志村二三夫: ラット肝臓における亜鉛による遺伝子発現の誘導-DNAマイクロアレイによる検討, 第52日本栄養改善学会, 平成17年9月, 徳島.
- 2) 水落里奈, 森島絵美, 柳沢梢, 道川優子, 志村二三夫: ハーブサプリメント(HS)の有用性評価法の検討-セイヨウカノコソウを例に, 第60回日本栄養・食糧学会大会, 平成18年5月(予定).

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



遺伝子レベルの網羅的解析による評価基準の検討

分担研究者 阿部啓子 東京大学大学院農学生命科学研究科

研究要旨:機能性食品の効果を評価する技術として遺伝子発現変動解析(ニュートリゲノミクス)が有効であることを、食品成分摂取研究から解析した。機能性食品は21世紀最大の社会問題の1つである生活習慣病(糖尿病・高血圧・動脈硬化・肥満症・大腸がん・食物アレルギーなど)を日常生活の中で未然に防ぐべく研究され、一部は厚生労働省認可の特定保健用食品として実用化され始めた新食品である。その機能性を、安全性を考慮に入れつつ、より高度化するためには、これらを根源的に(すなわち遺伝子レベルで)検証する新しい評価法の活用が不可欠である。そのために本研究ではニュートリゲノミクスの活用を図る。ある食品またはその成分をヒト(また実験動物)が摂取した結果、例えば肝臓、腎臓、筋肉、血液、脳などの3万種類の遺伝子のうちのどれに、どのような変化(発現の上向き調節・下向き調節)が起こるかを、DNAマイクロアレイ解析で網羅的に、しかも半定量的に(発現倍率で)求めることにより、良い変化(つまり効能効果)と良くない変化(つまり副作用・毒性)を一挙に予測し、評価する系の確立をめざした。

A. 研究目的

機能性食品は21世紀最大の社会問題の1つである生活習慣病(糖尿病・高血圧・動脈硬化・肥満症・大腸がん・食物アレルギーなど)を日常生活の中で未然に防ぐべく研究され、一部は厚生労働省認可の特定保健用食品として実用化され始めた新食品である。その機能性を、安全性を考慮に入れつつ、より高度化するためには、これらを根源的に(すなわち遺伝子レベルで)検証する新しい評価法の活用が不可欠である。食品またはその成分をヒト(また実験動物)が摂取した結果、例えば肝臓、腎臓、筋肉、血液、脳などの3万種類の遺伝子のうちのどれに、どのような変化(発現の上向き調節・下向き調節)が起こるかを、DNAマイクロアレイ解析で網羅的に、しかも半定量的に(発現倍率で)求めることにより、良い変化(つまり効能効果)と良くない変化(つまり副作用・毒性)を一挙に予測し、評価する系の確立をめざす。

B. 研究方法

1) フラクトオリゴ糖(FOS)の腸管の免

疫賦活作用

フラクトオリゴ糖(FOS)は食物繊維の一種である。これまでにFOSの投与で免疫賦活効果が報告されている。そこで本研究はニュートリゲノミクスによる評価法の事例研究としてFOSの機能性について解析した。

2) 大豆タンパク質の血中脂肪改善効果

5週齢のSPF・S.D.系雄ラットを1週間予備飼育後、8週間の試験食(大豆タンパク質)およびコントロール食(カゼイン)飼育を行った。肝臓から得たmRNAを用いてDNAマイクロアレイ解析を行った。

3) ミネラルの生理効果の解析

MG添加食および欠乏食を28日間投与した。ラットの肝臓における遺伝子発現を解析した。

飼育条件

全ての動物は、the Japanese Society of Nutrition and Food Science (Law No.105 and Notification No.6 of the Japanese Government)より構成されたガイドラインに基づいて取り扱った。各ラットは温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、明暗サイクル(light 0700-1900h)の管理環境下、ステンレスケージで個別飼育した。5日間の市販ペレット(CRF-1, Oriental Yeast Co., Tokyo, Japan)による予備飼育後、群



間の平均体重がほぼ同等になるように群分け (1群あたり6匹) を行い、8週間の試験食飼育を行った。

#### 血液および肝臓における生化学データ

試験食飼育後、朝 0800 より 6 時間絶食の後にネンプタル麻酔下で開腹し、腹部大動脈より採血した。血液はヘパリン処理後、5°C、1900×g で 15 分間遠心分離し、得られた血漿はただちに凍結して血液サンプルとした。肝臓は解剖後ただちに摘出し、各分析に供するまで -80°C で凍結保存した。血液成分はグルコース、中性脂肪、総コレステロールはドライケム 5500 (富士フィルム (株) 製) により分析を行った。肝脂質は Folch *et al* の方法により抽出し、コレステロール、トリグリセリドおよびリン脂質は Sperry & Webb、Fletcher および Feldman & Feldman の方法により測定した。

各測定値は統計ソフトの t 検定を用いて行った (SPSS 10.0J for Windows, SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) ( $p < 0.05$ )。

### C. 研究成果

#### 体重および脂質代謝

SPI および casein 摂食ラットは、ほぼ同じ摂食量であったが、終体重では SPI 摂食群ラットがやや低かった (Table 2.)。体重 100g あたりの肝臓重量は、SPI 群は Casein 群に比べて有意に低い値を示した (Casein group;  $3.57 \pm 0.12$ g/100gBW, SPI group;  $2.91 \pm 0.06$ g/100gBW,  $n=6$ )。血中脂質を分析した結果、SPI 食が Casein 食に比べてコレステロールおよびトリグリセリド低減効果をもつことが示された (Table 3.)。血中グルコース濃度に差は見られなかった。血中脂質データが平均値に近い値を示したラットを、SPI および casein 群からそれぞれ 3 匹選択した。肝臓の脂質分析を行った結果、貯蔵コレステロールおよび中性脂肪量には有意差はないが、SPI 群では Casein 群に比べて低い値を示し、また、リン脂質含量は SPI 群で Casein 群に比べて有意に高い値を示した (data not shown)。これらの結果、SPI 長期摂取により、肝臓重量や血中脂質量の減少、肝臓リン脂質の増加など、脂質代謝に大きく影響を与える

ことが示された。

#### 肝臓における遺伝子発現

SPI 摂取による生体への影響を詳細に調べるため、肝臓から得た mRNA を用いて DNA マイクロアレイ解析を行った。SPI および casein 群それぞれの群内では、遺伝子発現全体の相関係数はいずれも 0.97 以上であり、個体によるバラつきは少ないが ( $S1S2=0.973$ ,  $S1S3=0.986$ ,  $S2S3=0.978$ ,  $c1c2=0.992$ ,  $c1c3=0.991$  and  $c2c3=0.986$  (S, SPI group; c, casein group)、本研究では、各群 3 個体で再現的な結果が得られた遺伝子のみを解析の対象とした。Table 4. に示すように、全 8740 遺伝子のうち、SPI 群および casein 群の一方でのみ発現する遺伝子はそれぞれ 2 個および 3 個であり、両群で発現している遺伝子は 2905 個であった。一方の群でのみ発現している遺伝子は、生物学的に有意に発現量が異なる遺伝子と見なした。両群で発現していた 2905 遺伝子に対して統計的 Student' s t-test を行ったところ、115 遺伝子に発現量の有意差が観察された (Figure 1.)。SPI 群で有意に発現量が高い遺伝子は 61、低い遺伝子は 54 で、これら有意差のみられた遺伝子の約 33% は発現量の比が 1.5 倍以上であった。

生物学的に発現量に有意差が観察された合計 120 遺伝子には、アミノ酸代謝、脂肪酸代謝、ステロイド代謝、抗酸化、免疫、転写制御など、様々な機能に関連した遺伝子が含まれていた (Table 5.)。casein 食ラットに較べて、SPI 食ラットでは抗酸化やステロイド代謝系遺伝子の発現が高く、細胞増殖関連、構造タンパク質、アミノ酸代謝や脂肪酸代謝系遺伝子群の発現が抑制されていた。

特に、発現量が 1.5 倍以上異なる遺伝子および一方でのみ発現している遺伝子には、コレステロール代謝や脂肪酸代謝、抗酸化関連因子などが多く、SPI 摂取による代謝系への影響は、脂質代謝および抗酸化系に最も顕著に現れていた (Tables 5. and 6.)。このことから、(1)脂肪酸合成系の抑制およびステロイ



ド合成系の促進といった肝臓における脂質代謝系の全体的な変化が、SPI食ラットの血中脂質含量の低下に関与していること、

(2)SPI食ラットの肝臓における細胞増殖関連やアミノ酸代謝、構造タンパク質の遺伝子発現の低下は、体重の減少、肝臓重量の増加抑制と関係していることが示唆された。

### 1) フラクトオリゴ糖 (FOS) の腸管の免疫賦活作用

フラクトオリゴ糖 (FOS) を摂取させたマウスの回腸では、コントロール (非摂取) に比べ、腸内細菌叢のパターンが大きく変化した。その結果、回腸上皮における免疫関連遺伝子の発現が有意に上昇することを見出した。今までに報告されていた FOS 摂取による免疫賦活作用のメカニズムの一端を根元的に明らかにした。

### 2) 大豆タンパク質の血中脂肪改善効果

分離大豆たん白質 (SPI) の長期摂取が生体に与える影響を、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現の変化として網羅的に解析した。SPI と Casein を 8 週間摂食させると、血中脂質パラメーターである中性脂肪およびコレステロール値、そして肝臓重量が SPI 摂食ラットで有意に低下した。遺伝子発現プロフィールを解析したところ、SPI 摂取に伴い、約 120 遺伝子が有意に変動した。これらは、エネルギー代謝、抗酸化作用、転写制御因子、脂質代謝に関連する遺伝子であり、特に、脂質代謝に関しては、SPI 群で脂肪酸合成系遺伝子の発現抑制と、ステロイド合成系遺伝子の発現亢進が多数の遺伝子で観察された。これらのことから、大豆タンパク質摂取による血中脂質含量の低下などを含むホメオスタシスの変動には、各代謝系の全体的な変化が関与していることが DNA マイクロアレイ解析により明らかとなった。

### 3) ミネラルの生理効果の解析

マグネシウム欠乏食投与により発現が有意に変化した遺伝子として 734 遺伝子が抽出された。これらは、主要栄養素である糖質、脂質、タンパク質およびアミノ酸の代謝をはじめ、生体異物代謝、免疫応答、転写、

輸送、細胞増殖など様々な機能に関係する遺伝子群が含まれていた。

## D. 考 察

網羅的遺伝子発現解析手法である DNA microarray technology によって、これまでほとんど行われてこなかった異なる栄養成分の違いを網羅的に捕らえる研究が可能となり、Nutrigenomics という新しい栄養・食品機能解析分野が開拓しつつある。本研究では、SPI 食とカゼイン食に対する nutrigenomics を行うことにより、これらタンパク源の長期摂取 (8 週間) における生体への影響を global に観察することに成功した。

SPI 摂食ラットの肝臓では脂質代謝系遺伝子の発現量の変化が顕著であった。本研究では、ステロイド合成系遺伝子の発現が有意に亢進されたが、逆に血中コレステロール濃度は有意に低減されていた。このことは、ステロイドの体外への排泄が亢進していることを示唆している。実際、飼育開始 2 週間後には、体外への酸性ステロイド (胆汁酸) および中性ステロイド (コレステロール) 排泄が有意に亢進された (Tachibana et al, unpublished data)。これらを考え併せると、SPI のステロイド排泄促進効果は短期間で現れ、その効果は持続され、恒常的に体内コレステロールを低値に保つと考えられる。一方、脂肪酸合成系酵素の遺伝子発現は SPI 摂取により有意に減少していた。発現量変化が最大の遺伝子 SCD-1 も、脂肪酸代謝に関連する遺伝子である (20)。肥満ラットに大豆タンパク質を与えると、Iritani et al が報告しているように脂肪酸合成系の key enzymes である Fatty Acid Synthase (FAS)、ATP-Citrate Lyase (ACL) および malic enzyme の遺伝子発現が低下する。本研究の結果は、key enzymes に加えて、それら以外の脂肪酸合成系酵素の遺伝子発現も抑制されることを示しており、SPI が脂肪酸合成系遺伝子の発現を全体的に抑制し、血中脂質濃度を低下させていることを示唆していた。また、脂肪酸合成系とステロイド合成系は acetyl-CoA で繋がる。したがって、本研究の結果は、acetyl-CoA を介して脂肪酸合成系の抑制とステロイド合成系の促進が密接に関連しており、脂質代謝関連因子が総合的にステロイド排泄促進と血中コレステロール濃度の低減化を担っていることを示し