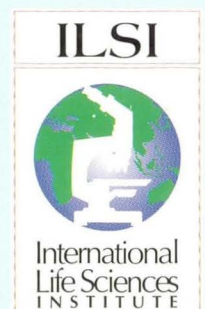


# ILSI イナレシー

No. 55  
1998



日本国際生命科学協会  
International Life Sciences Institute of Japan



日本国際生命科学協会（International Life Sciences Institute of Japan, ILSI JAPAN）は、健康、栄養および食品関連の安全性に関する諸問題を解決するため、政府機関、学術機関および産業界の国際的な協力体制のもとで、科学的な観点から調査研究を推進するために設立された非営利の科学団体である国際生命科学協会（International Life Sciences Institute; ILSI）の一部門として日本を中心に活動している非営利の科学団体です。

# ILSI・イルシー

No.55

## 目 次

最近の長寿傾向と栄養科学の課題 .....	1
星 猛	
ILSI JAPAN 1998年度第1回理事会（総会）報告 .....	13
麓 大三	
日本における機能性食品の現状と課題 .....	18
機能性食品研究部会	
国際セミナー報告 .....	55
健康と栄養 一食事摂取量の基準と機能性食品一 .....	機能性食品研究部会
内分泌かく乱物質の新しい検出法 .....	61
今川 正良	
ILSI JAPANセミナー .....	72
細胞培養法 .....	編集部会
第2回シリーズ・第5回「ILSI奈良毒性病理セミナー」報告 .....	77
福富 文武	
脾発癌機構の解析と化学予防 .....	88
一第2回高松宮妃がん研究基金国際ワークショップ報告一 .....	
堤 雅弘	
食品微生物への組換えDNA技術の応用を考える .....	97
その2 安全性確保のための考え方 上 .....	バイオテクノロジー研究部会
予告 .....	104
第3回「栄養とエイジング」国際会議	
発刊のお知らせ .....	
「ILSI砂糖モノグラフシリーズ」 .....	106
「世界の食事指針の動向」	
会員の異動 .....	108
活動日誌 .....	109
ILSI JAPAN 出版物 .....	116
会員名簿 .....	120

**I L S I**

**No. 55**

**CONTENTS**

Recent Trend of Longevity and Nutritional Problems in the Elderly .....	<b>1</b>
TAKESHI HOSHI	
ILSI JAPAN 1998 The First General Assembly Meeting Report .....	<b>13</b>
DAIZO FUMOTO	
The Status quo of Functional Foods and the Subjects to be Discussed .....	<b>18</b>
Task Force on Functional Foods	
Report on the International Seminar .....	<b>55</b>
* Health and Nutrition - Dietary Reference Intakes and Functional Foods -	
Task Force on Functional Foods	
Novel Detection System for Endocrine Disruptors .....	<b>61</b>
MASAYOSHI IMAGAWA	
ILSI JAPAN Seminar .....	<b>72</b>
* Cell Culture System Editorial Committee	
Report on the ILSI Nara Toxicologic Pathology Seminar .....	<b>77</b>
FUMITAKE FUKUTOMI	
Meeting Report of the Second International Workshop of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund .....	<b>88</b>
- Mechanistic Analysis and Chemoprevention of Pancreatic Carcinogenesis-	
MASAHIRO TSUTSUMI	
Application of Genetic Modification for Food Microorganisms Part 2 .....	<b>97</b>
Task Force on Biotechnology	
Announcement on .....	<b>104</b>
The 3rd International Conference on "Nutrition and Aging"	
Announcement on the Publication of .....	<b>106</b>
The Japanese Translation of the ILSI Europe Concise Monograph Series on Sugar	
Trend of Food Based Dietary Guideline in Each Country	
Member Changes .....	<b>108</b>
Record of ILSI JAPAN Activities .....	<b>109</b>
ILSI JAPAN Publications .....	<b>116</b>
ILSI JAPAN Member List .....	<b>120</b>



## 最近の長寿傾向と栄養科学の課題

静岡県立大学 学長

星 猛



### 要 旨

今日日本では急速に高齢化が進みつつあり、同時に長寿化が顕著になって来ている。長寿化は世界的におこっている現象であるが、日本では1950年当時100才及び超100才老人は72人であったが、1990年には3,126人に達し、1998年には8,400人となり、2000年には14,000人になると予測される。この増加傾向は遅老化と高齢者の死亡率低下によるが、その背景には社会経済諸条件の改善がある。一方高齢者人口の増加に伴い、老人医療費や社会福祉費の上昇は避けられず、それが国家や地方財政に大きな負担となりつつある。しかし老人医療費の細かな分析によると、最も高額に費やされているのは65～75才で、80才以上の老人では激減する。この事は高齢者疾病には峠とも云うべき時期があり、それを如何に越える様にするかが重要な課題であることを示している。今までの人生50～60年と云われた時代では生産年齢期を過ぎると安楽な生活をし、老化が進むと子供や福祉施設に頼るとの考えが一般的であったが、これからの人生80年或は100年時代には生き方に対する考えを根本的に変える必要がある。また今日の60～80才の若き老人はまだ充分活力を保持しているので、その活力を社会的に如何に活用すべきかを考えるべき時代になって来ている。後期老人（80～100才）の人々も老骨にムチを打つ心構えで心身の活動性維持に心がけ、ヘルシーダイニング（或はPPK）を目指すべきである。

Recent Trend of Longevity and Nutritional  
Problems in the Elderly

TAKESHI HOSHI, M.D., Ph. D.  
University of Shizuoka (President)

活動的老年期を過ごすためには、学習と身体的活動の機会を増やす必要があると共に、それを支える新たな老年期栄養学の確立が必要である。一般に高齢者は少食となり、それが活動性を低下させると共に部分的に栄養不良の状態になっている人が多いと指摘されている。生活指導と、場合によってはサプリメントによる不足成分の補給についても新たな観点からの研究が必要であると思われる。これからますます進む長寿社会においては老害社会となる要因を防ぎ、積極的に明るく健康的な長寿社会を目指すことが重要であり、それが老益社会の構築の基礎になる。栄養科学もその様な視点を導入して社会に貢献すべき時に来ていると思う。

### 1. 世界的な長寿傾向

今日世界の人口統計学者の共通した認識は、顕著な長寿化が世界的に起っており、やがて人間社会が今まで経験したことのない長寿社

会が訪れるであろうということである。しかもこの傾向は最近数10年の間に急激に顕現し(図1)、これからも更に進行するとの見通しである。同時に長寿社会の成熟と共に、人間

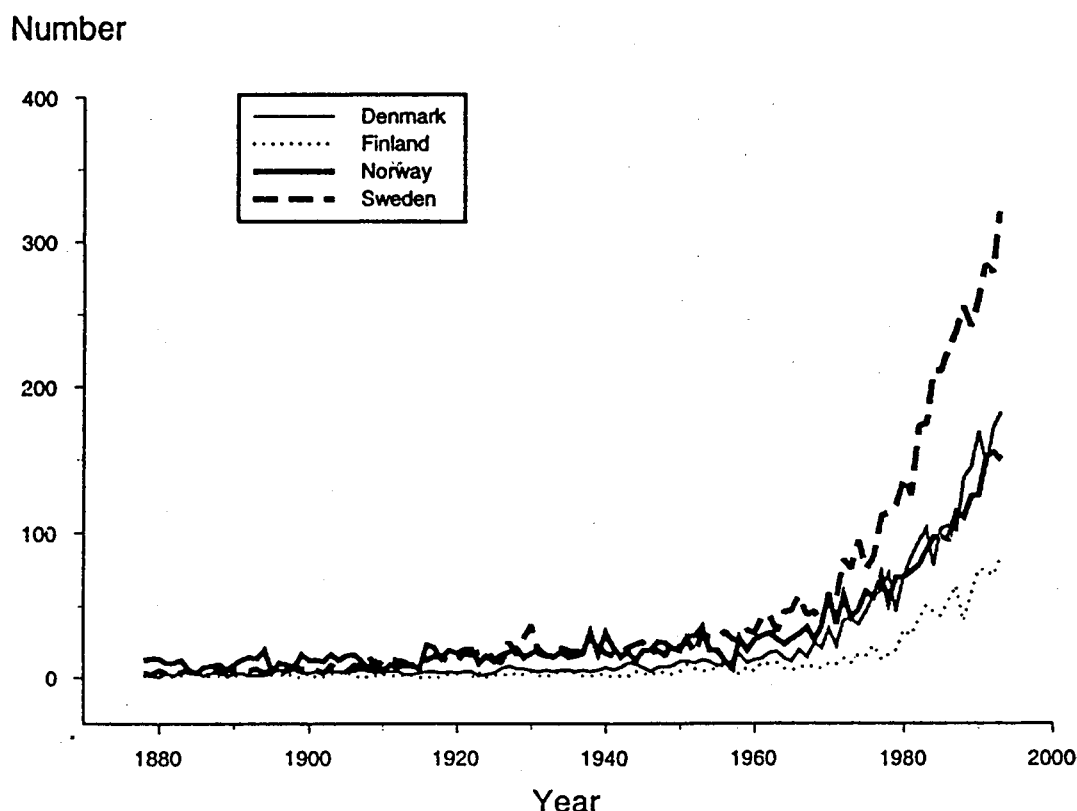


図1 北欧4ヵ国における100才老人の増加傾向 (Jeune and Kannisto, 1997)

の生き方、人生観、行動や社会の仕組みに様々な変化が起こることが予測され、今からあらゆる分野で来るべき長寿社会を如何に構築し、如何に生きるかを考え、その英智を次世代に伝える義務があると考え様になって来ている<sup>1)</sup>。

長寿化傾向は特に先進国で著しい。しかし大なり少なり他の諸国でも起っており、世界的（又は地球的）長寿（global longevity）とも呼ばれている。国連は、1999年を "The International Year of Older Persons" と宣言し、長寿者及び長寿社会の様々な問題を取り上げる準備をしている<sup>2)</sup>。

## 2. 日本における最近の長寿傾向

長寿化の指標として100才老人の人口増加をみると、1960年当時先進国（主として西ヨー

ロッパ）14ヵ国の人口100万人当りの100才老人数は 5.3 人であったが、日本では 1.7 人で、その時点では日本における長寿化は西欧諸国より遅れていたといえる。然し1990年になると西欧では100万人当り45.1人になり、日本では25.3人となっている。すなわち西欧では8.3倍に上昇しているが日本では14.5倍に増加している<sup>3)</sup>。すなわち日本ではやや遅れて増加傾向が顕著になって来ているが、近年は更にその増加は加速している傾向を示している。

西欧諸国では1950年以降10年毎の100才老人人口の増加率はほぼ一定しており、2.1～2.2倍であるが、日本では1970～75年頃からの増加が著しく、1960年当時全国で154人であったのが、1996年には7,373人となり（図2）、その増加傾向は現在も尚加速されている。1970～80年には2.7倍、1980～90年には3.4倍

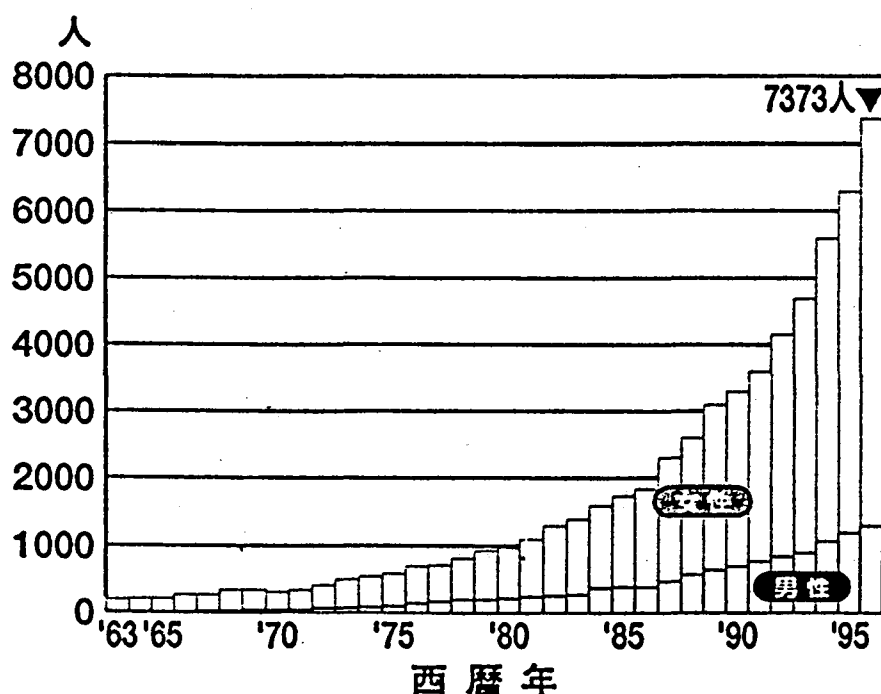


図2 日本における100才以上長寿人口の増加（厚生省、1996）

と増加率も高くなりつつあり（表1）、この傾向が続くと1990～2000年では4.5倍となり、14,000人位になる見込みである<sup>3)</sup>。現在米国では6万人の超100才老人がいるが、2005年頃にはそのレベル（人口が半分であるので約3万人）或はそれ以上になることが予測される。

### 3. 長寿化の要因

一般にどの国でも社会経済条件が改善されると、その国の平均寿命は延びて行く。従来は人口の平均余命曲線は1965年当時のスウェーデン女性のパターンに皆近づくと考えていたが、近年の長寿化はその曲線を更に右方に偏移させつつあるとみることが出来る。人間の生物学的寿命は従来100才と考えて来ていたが、近年の老人の肉体的老化の諸パラメータ

からは、15～20年若返っていると推察されることから、それも延びつつあると考えられる。

人間の生命力はYates<sup>4)</sup>がhomeodynamic vitality（統合的動的生命力）の概念で述べている如く、弾道曲線の如く、拋物線状の経過をとる。そして独立体として生命を維持し得なくなって死ぬレベルに vitalityが低下するのが100才位と考えられて来た。拋物線状をとるのは弾丸が重力の場を飛行するのと同様、老化と称せられる生体機能すべてに作用する持続的、集積的機構の中で生活して行くからである。この統合的動的生命力曲線に外的な環境因子（外邪）と内的健康阻害因子（内邪）が加わることにより、この曲線は早くに下降し、天寿より短い生命で終る。社会経済的諸条件の改善、進歩により、確実に外的環境因子は

表1 西欧12ヵ国と日本の100才老人の最近40年間の増加と10年当りの増加率 (Jeune and Kannisto, 1997)

Year	Persons aged 100 and over on January 1		Decennial growth factor	
	Western Europe <sup>a)</sup>	Japan	Western Europe	Japan
1950	733	72		
			2.2	2.1
1960	1584	154		
			2.1	2.2
1970	3254	345		
			2.1	2.7
1980	6918	918		
			2.2	3.4
1990	15301	3126		

<sup>a)</sup> Austria, Denmark, England and Wales, Finland, France, Germany (FRG), Iceland, Italy, the Netherlands, Norway, Sweden and Switzerland.

除外又は抑制し得るようになって来ており、医療技術の進歩も、外邪、内邪による疾病、障害を改善することに大きく貢献して来ている。しかし今日のような急激な長寿化を説明する明確な記述はまだ見られない。

長寿化の直接的な原因は高齢者、特に80～100才老人の死亡率の低下である。西欧諸国でも1930～49年代と1989～93年代で比較すると90～99才の人の死亡率は男で36.5%から28.7%、100才以上の人は79.9%から52.9%に低下しており、女でも略同様の低下を示している。この死亡率の低下は更に若い年代でも起っているが、特に高齢者（80～100才）で著しい<sup>9)</sup>。1960～1970年代からこの事が顕著になって来ていることの理由の1つの可能性として抗生物質の進歩、それによる肺炎などの高齢者にとり致死性感染症の克服がかなり大きな役割を演じているものと思われる。

間接的影響として無視出来ないのはテレビ等による情報の普及、それによる健康に対する知識と関心の向上である。今日病理学者が指摘することの中に、最近の高齢者の脳の萎縮の程度が少なく、それが高齢者の老化の遅延の1つの要因になっていると考えられることである。

#### 4. 超高齢者の健康問題

高齢になると、一般に要介護状態或は医療を要する人の割合が増加する。従って高齢化の進行と共に、老人医療費や介護費が増加することは避けられない。フランスの100才老人についての報告によると、約1/2は寝たきり又はアームチェアでの生活で、食事や用便、

洗顔等に介助を必要としている<sup>9)</sup>。又運動能力も低下して居り、2/3～4/5の人は500mを一人で歩くことが出来ず、10段の階段を昇ることが出来ず、尿失禁を有しているという。又循環器系異常（慢性心不全、心房細動、高血圧）や非インスリン依存性糖尿病、パーキンソン病の頻度も高い（10～25%）<sup>9)</sup>。

100才老人数は先進国では女性の方が男性より4～5倍多い（表2）。しかし一般に上述の要介護状態或は疾病は女性の方に多く、健康100才老人は大部分男性である。その多くはより暫々戸外に出、残存歯数も多く、視力、聴力も良い。循環器疾患の頻度も有意に少ない。老人性痴呆の頻度も低く（女性1/2に対し1/5）、言語能力、社会的統合能力、運動能力、括約筋機能は何れも女性より高い。従って高齢者の健康、生活の質の向上を考える場合特に女性の身体的、精神的機能の低下の抑制を考える必要がある。

日本に於いても概略の事情はフランスと共通している。日本でも年々高齢化が進み、それと共に国民医療費はGNPの5倍位の上昇率となっている。その延びの大部分は老人医療費であり、又介護保険の導入も急がれている。

しかし医療費の消費は、高齢期の各年齢層でより細かく分析すると、55～65才台で急激に上昇し、75才を過ぎると激減する（図3）<sup>7)</sup>。又死亡1.5ヵ月前の医療費をみると、80才以上では著しく低くなっている。この事から最も重要なことは、初老期の疾病を如何に抑制するかであると考えられる。またこの初老期の疾病の原因を明らかにし、その対策を講ずることが老害社会とならず、より健康的な明る

表2 超100才老人の男女比（先進13ヵ国）(Jeune and Kannisto, 1997)

Period and age	Number reaching age		Females per male
	Male	Female	
1980-1989			
100	13.066	55.761	4.1
101	7.048	32.349	4.6
102	3.732	18.150	4.9
103	1.958	10.035	5.1
104	963	5.295	5.5
105	482	2.723	5.6
106	236	.325	5.6
107	109	645	5.9
108	50	297	5.9
109	18	115	6.4
110+	7	57	8.1
Total	27.669	126.752	4.6
1970-1979	15.136	59.504	3.9
1960-1969	7.061	28.218	4.0
1950-1959	3.184	12.086	3.8

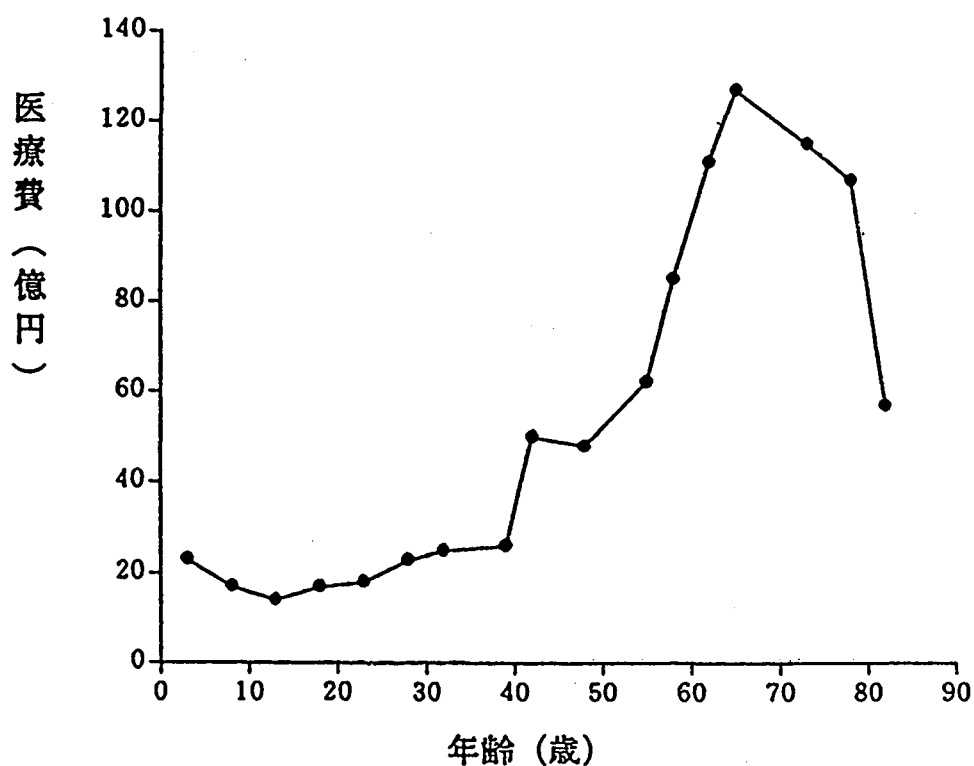


図3 日本の年齢群別医療費（佐々木英忠他、1997）

い長寿社会の構築には必要なことであると思われる。

## 5. 長寿社会における健康対策

社会経済状態の向上に伴い、人間の寿命がその生物学的寿命に近づくことは必然的なことであり、今日の高齢化或は長寿化はその過程にあると見て差し支えない。しかし問題は高齢者がふえると要介護者、疾病を有する人の割合が増加し、それが社会全体に大きな負担をかける事である。従って高齢化、長寿化の進行と共に、高齢者の健康増進を計り、出来るだけその負担を軽減すると共に、高齢者の生活の質を高めることを考えなければならない。

人生50年或は60年と考えていた時代では、生産年齢期（又は生殖年齢期）を過ぎると、あとは楽をし、静かに暮し、体が不自由になれば子供達の世話になり、更に体の老化が進めば老人ホームや老人病院の世話になるとの考え方が一般的であった。その場合の老年期は短く、早期に死亡していた（図4）<sup>8)</sup>。しかし今や人生80年或は100年の時代になって来ており、この様な考え方は根本的に改める必要が出て来ている。すなわち如何に長い老年期を健康に生きるかを考えなければならない。

高齢者の疾病は殆ど成人病（生活習慣病）であり、日常生活のあり方が問題である。初老期疾病の峠を越えるためには、楽をし、人に頼る心を捨て、自ら活動性を維持する事が極めて重要である。特に多くの成人病の基礎となる体内のインスリン抵抗性の発生を防ぎ、X症候群を回避し<sup>9)</sup>、筋力を維持し、骨格を強

く保つことである。

生体は生きている限り、遺伝子発現によって構造と機能は維持されている。生体機能は刺激を与え、活動することによって遺伝子発現が刺激され、構造並びに機能が維持されている場合が多く見られる。特に筋肉は休ませておくと、細胞のDNA是不変でもmRNA量が減少し、その結果、筋の委縮、収縮力の低下がおこる。骨も重力刺激がないと骨塩量の維持は不可能となる。脳も活動により血流が維持され、神経ネットワークが新生或は維持される。従って古来、安閑無事を避け、身を動かし、気を巡らせと養生訓では強調している。

従って従来の如く、生産年齢期を過ぎたあと、楽をし静かに暮らす考えでは、だらだら老化をたどり、種々の障害が生じ易い。この時期に新たな活動、生活のスタイルをとる事により、老年期の健康状態を良好に保ち、寿命が来ると、あまり寝ることなく死ぬことが可能となる。これをヘルシーダイイング或はPPK型（ピンピンコロリ型）の終焉と言っている（図5）。

この様な老年期経過をとることは理想であるが、然し60-100才の老年期の体調を恒定に保つことは容易ではないと考えられる。この時期を初老期（前期老年期、60-80才）と後老期（後期老年期、80-100才）に分けてその生活のあり方を考えるのも重要であると思われる。つまり初老期の人はまだ社会的にその活力を充分提供しうるばかりでなく、生産年齢期の人に頼ることなく、むしろ後期老年期の人の世話をする年齢層と考えて行くことが必要となるであろう。また後期老年期の人、

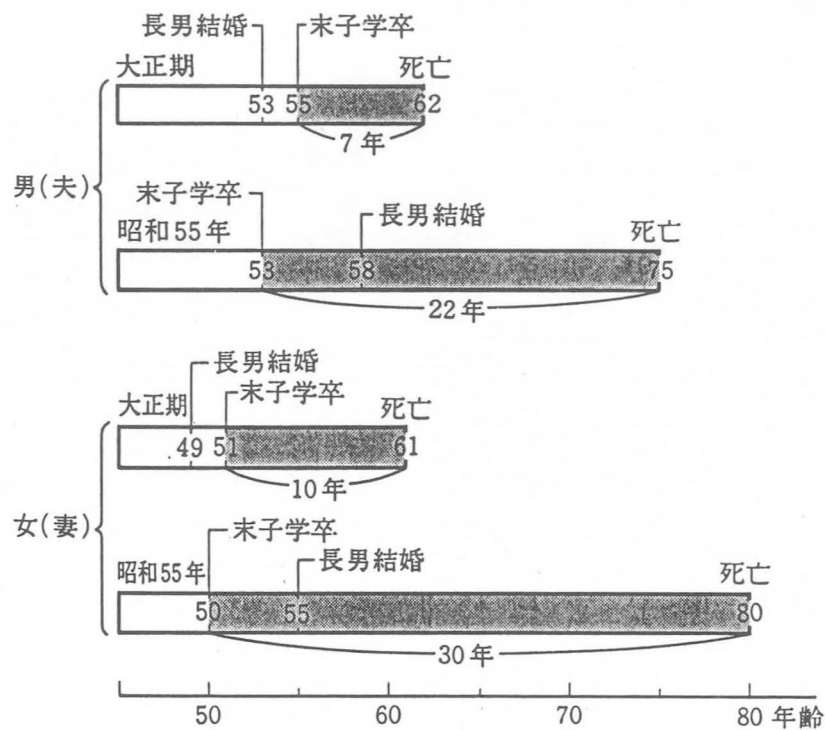


図4 人生50～60年時代と近年の人生80年時代の  
老年期（後生殖期）の比較（今堀和友、1996）

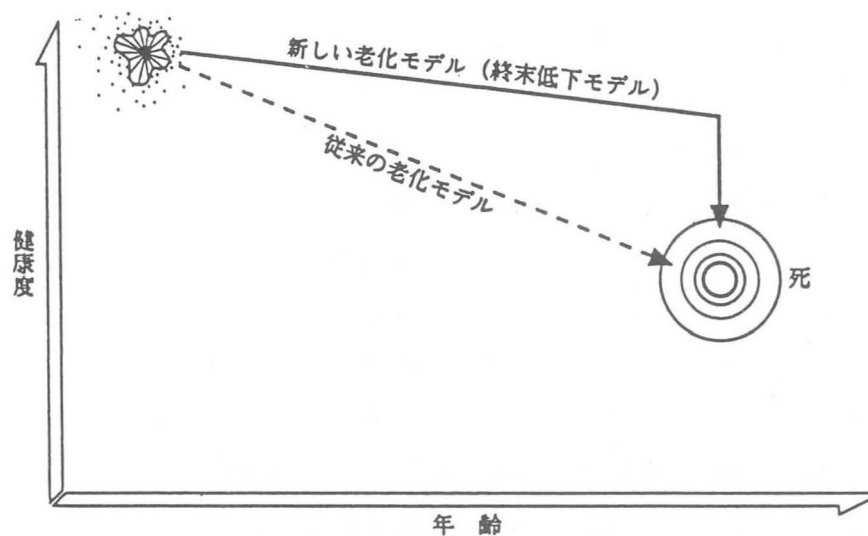


図5 従来 of 老化モデル（健康度の年齢的推移）と新しい目指すべき老化モデル（柴田博、  
大原社会問題研究所雑誌 No. 447, 1996より）



老骨にムチを打つ心掛えをもてば、図5の新しい老化モデルに近い経過で過ごすことが可能となると考えられる。“高齢期は賢者にとって黄金期である”という古いユダヤの言葉があるが、より多くの賢者が生れるためには生涯学習も重要な問題となる。

## 6. 栄養科学の課題

栄養科学は本来人間の健康、健全な寿命を支える為の物質補給と生体内代謝の全過程を考える学問であるが、健康とか寿命は極めてホリステックな問題である。従って栄養科学も広い知識とホメオダイナミクスに沿った考え方が必要となる。しかし今日老年期の栄養科学はまだ充分成熟しているとは考え難く、今後の大きな課題の1つであると思われる。

初老期疾病の峠を超える為には成人病を克服することが必要であるが、その栄養学的諸問題はかなり解明されて来ている。しかしヘルシーダイニングにもって行く為の老年期栄養学に関しては、未解決の問題が多い。特に問題となるのは、老年期にも活発な遺伝子発現機構を維持する為の栄養学問題や、一般に少食となる為におこりうる部分的栄養欠乏である。

アミノ酸栄養に関しては、健康な高齢者は一般に動物性蛋白をよく取り、食事中的蛋白質の割合が高く、血漿アルブミンが高い事が示されている<sup>10)</sup>。食塩に関しては、高齢になると共に体内にNaを保持する能力が低下する為、Na欠乏に陥りやすいが、Na、Clは血液量維持、ひいては身体的活動力を維持する上に重要であるため充分な補給が必要であ

る。しかしNaの摂取量は食事量と明らかに比例する為、老人では一般に欠乏しやすい。カリウムはその機序は不明であるが血管内皮細胞の健全性を維持すると共に、脳卒中を予防することが、脳卒中易発高血圧自然発症ラットで示されている。カルシウムは、骨粗鬆症との関連で注目されているが、高カルシウム摂取民族（欧米人）と低カルシウム摂取民族（東洋人）で比較すると、老人性骨折の頻度はむしろ高カルシウム摂取民族の方が高く<sup>11)</sup>、パラドキシカルな関係が見られる（図6）。骨の健全性維持には他に重要な因子が多く存在することによるが、特に女性の骨量維持のための栄養因子の研究は重要であると思われる。

微量栄養素、特に稀元素の栄養は老年期では重要であると考えられているが、今日特に注目されているのは亜鉛である。これも食事性補給の不足によると思われる味覚障害の頻度が特に老年期には高くなる（図7）<sup>12)</sup>。聴覚障害にも関係があると言われているが、まだ正確なデータはない。

がんは遺伝子の多段階変異の結果として生ずる為、加齢とともに多く発生するようになるが、大腸（直腸）癌、乳癌、前立腺癌、皮膚癌、肺癌は特にヨーロッパ型の癌と称せられ、特に動物性脂肪の摂取量との関連が強いことが指摘されている。日本人にはこれらの癌の発生頻度は低いが、その理由の1つとして植物性のフェノール化合物（イソフラボノイドなど）、その他野菜、海藻に含まれる類似物質の摂取が指摘されている<sup>13)</sup>。癌の発生は遺伝子の異常である以上完全に防ぐことは不可能と考えられるが、食事性因子による遅発化

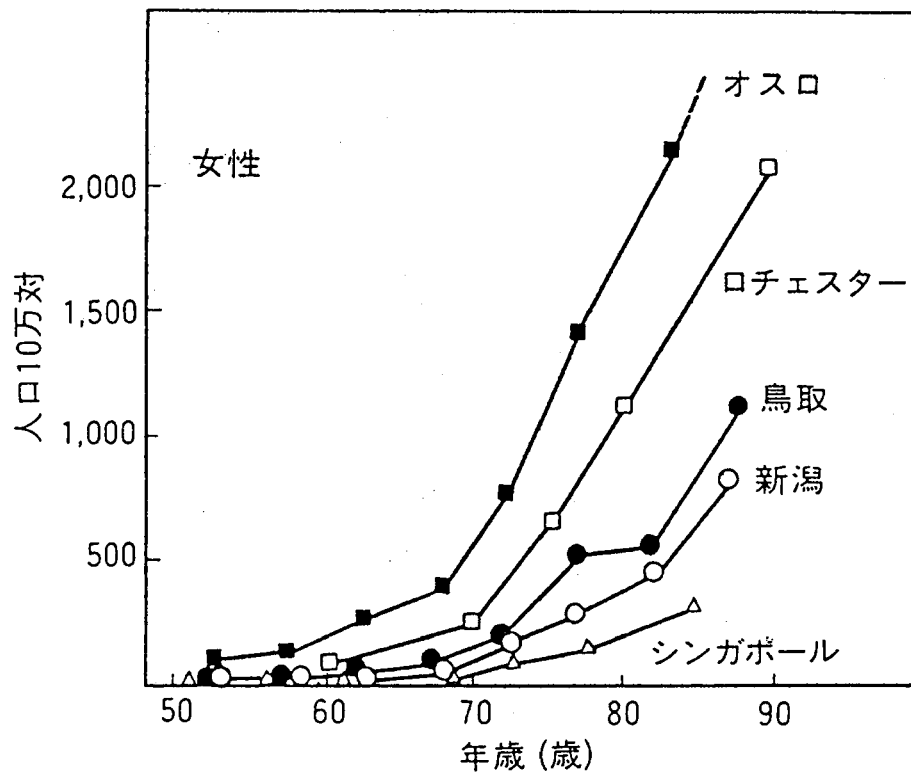


図6 加齢に伴う大腿骨骨折の発生頻度 (山本吉蔵他、1990)

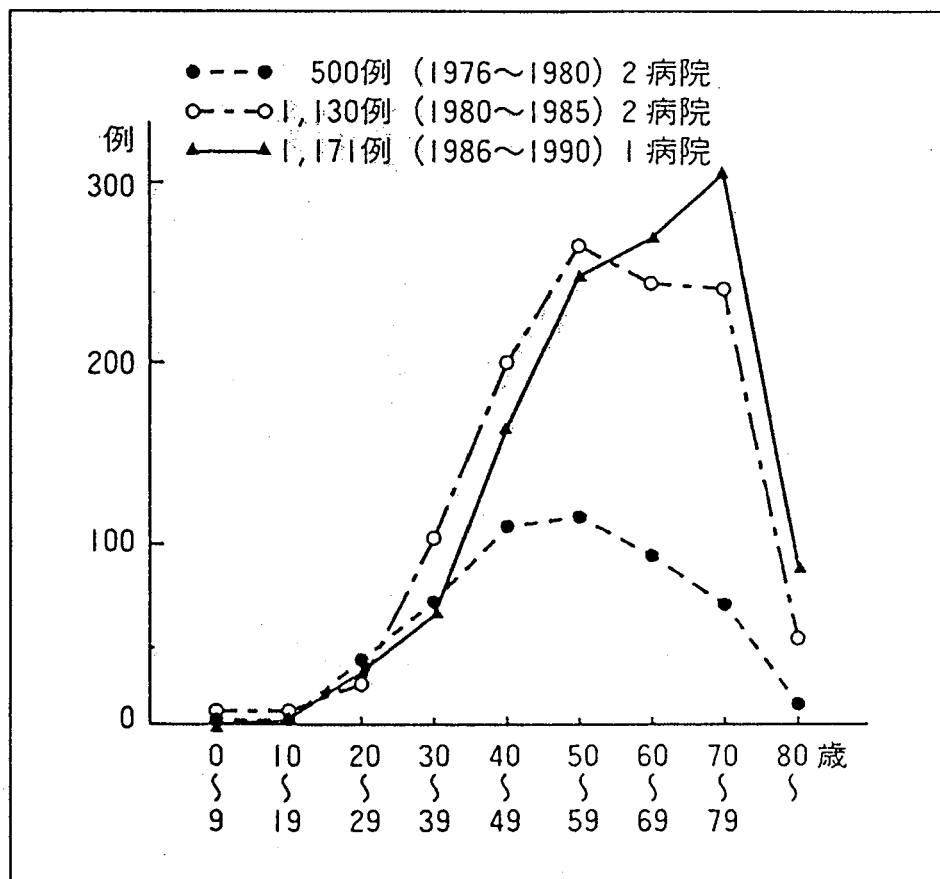


図7 味覚障害者の受診時年齢の分布 (富田寛、1997)

は可能であり、天寿癌あるいは超寿命癌とすることは可能であり、これも老年期栄養学の1つの課題であると思う。

#### 参考文献

1. Robine, J. M., Vaupel, J.W., Jeune, B. and Allard, M.: Longevity: To the Limits and Beyond. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, Preface
2. Smith, O.: New lease on life for aging research. Nature Medicine, vol.3, No.11, Nov. 1997
3. Jeune, B. and Kannisto, V.: Emergence of centenarians and super-centenarians. In: Longevity: To the Limits and Beyond. (J. M., Robine, et al. eds.), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, pp. 76-89.
4. Yates, F. E.: Self-organizing systems, In: The Logic of Life. (D. Noble ed.). Oxford Univ. Press, Oxford, 1993, pp. 189-217.
5. Vaupel, J. W.: The average French baby may live 95 or 100 years. In: Longevity: To the Limits and Beyond (J. M. Robine et al. eds), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 11-27
6. Forette, B.: Centenarians: Health and frailty. In: Longevity: To the Limits and Beyond (J. M. Robine et al. eds), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, pp. 105-112

7. 佐々木英忠、関沢清久、矢内勝、荒井啓行、山谷睦雄、大類孝：老年者の終末期医療、日本医療新報 No. 3807, 1997

8. 今堀和友：老化とは何か (岩波新書、297), 岩波書店、東京 1994
9. Reaven, G. M.: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37: 1595-1607, 1988
10. 柴田博：中高年の疾病と栄養、建帛社、東京、1996
11. 山本吉蔵、萩野浩：骨粗鬆症と四肢の骨折、医学のあゆみ152: 321-324, 1990
12. 富田寛：味覚も老化する？ ヘルシスト 21: 41-44, 1997
13. Adlercreutz, H. T., Goldin, B. R., Gorbach, S. L, et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. J. Nutr. 125: 7575-7705, 1995

\* 本講演は1998年3月10日、国際文化会館に於いて、総会後の特別講演として行われたものです。

<星先生ご略歴>

<星先生ご略歴>

星 猛 (ほし たけし)

1926年生まれ

学歴

- 1950年 東北大学医学部卒業 (医学士)
- 1951年 インターン修了 (東北大学附属病院)
- 1954年 東北大学大学院特別研究奨学生前期修了
- 1956年 医学博士の学位授与 (東北大学)

職歴

- 1954年 東北大学医学部助手
- 1957年 東京大学医学部助教授
- 1968年 東北大学教授 (医学部生理学第一講座担当)
- 1977年 東京大学教授 (医学部生理学第二講座担当)
- 1981年 文部省大学局科学官併任
- 1984年 文部省高等教育局科学官併任
- 1987年 東京大学定年退官  
静岡県立大学教授 (食品栄養科学部生理学担当)  
静岡県立大学食品栄養科学部長兼補  
東京大学名誉教授の称号授与
- 1991年 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科長兼補
- 1993年 静岡県立大学長
- 1994年 東北大学名誉教授の称号授与

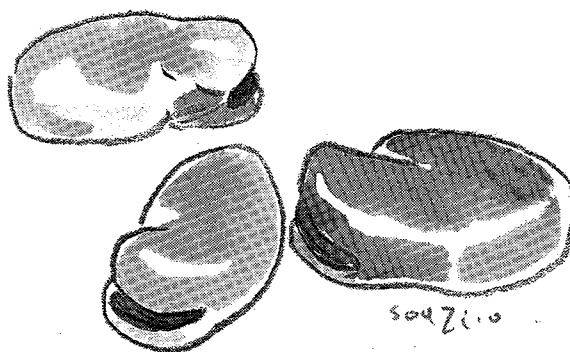
社会的活動歴

学術審議会専門委員、学術会議生理科学研究連絡会委員、岡崎国立共同研究機構生理学研究  
所運営協議員、日本腎臓学会理事・副会長、  
日本生理学会常任理事、日本膜学会理事・副  
会長等を歴任

現在、日本消化吸収学会理事、厚生省特定疾  
患対策懇談会委員、宇宙開発事業団有人サポ  
ート委員会委員、医学教育振興財団理事、中  
部原子力懇談会静岡支部参与、静岡県国際交  
流協会理事、しずおか健康長寿財団理事、静  
岡県学術教育振興財団理事、静岡商工会議所  
顧問、日中医学協会評議員、静岡総合研究機  
構理事、ソルト・サイエンス研究財団顧問、  
腎研究会評議員、日本国際連合協会静岡県本  
部理事、静岡県文化財団理事

学術賞

朝日科学奨励賞 (1958年)、腎研究会学術奨励  
賞 (1980年)、国際生理学会ピッツ賞 (1989年)、  
腎研究会賞 (1990年)、紫綬褒章 (1993年)



# 日本国際生命科学協会 1998年第1回理事会(総会)報告

ILSI JAPAN 事務局次長

麓 大三

本協会1998年度第1回理事会(総会)は、役員、理事、本部理事、各委員会委員長、各部会部会長総数62名出席のもとに3月10日に国際文化会館において開催された。総会は下記議事次第に従い、木村会長が議長となり、会議を司会して審議が行われ、全ての議題について可決、承認された。以下、その概要について報告する。

## 議事次第：

1. 会長挨拶
2. 1997年度第2回理事会(総会)議事録採択
3. 新入会員および新理事紹介
4. 議題
  - (1) 1997年度事業報告(案)
  - (2) 1997年度決算報告書(案)
  - (3) 会計監査報告
  - (4) 1998年度事業計画(案)

(5) 1998年度収支予算書(案)

5. ILSI本部総会・20周年記念式報告
6. ILSI JAPAN各委員会報告および活動計画
7. その他

## 1. 会長挨拶

本日は1998年度総会に役員、顧問、理事、各委員長及び新会員の方々、多数ご出席いただき有難うございます。本年はILSI JAPAN発足17周年を迎えますがILSI Internationalは創立20周年を迎えました。ILSIの創立20周年記念用のロゴマークが本日の総会資料、機関誌イルシー54号の表紙、記念品「拡大鏡」のデザイン等に使われています。この機会にILSIは、ロゴマークにうたわれている“Making a Difference, A Global Partnership”を合い言葉に、世界中の支部が協力して、さらなる発展と社会への貢献を目指して、いよい

よ中立的な科学機関として責任をはたす決意を新たに致しております。

本年1月16日から22日まで米国フロリダ州セントピータースバーグで行われた本部総会には、ILSI JAPANから13名が参加しました。総会では、20周年記念祝賀会、理事会、本部／支部ラウンドテーブル会議、学術集会など多忙な日程の中で、本部、支部が連携して取り組む課題について検討が行われました。

これらの課題をもちかえり、役員会、研究企画部会、各委員会でご検討を願い、今年度の事業計画を作成し、本日その内容について

ご報告を致し、本総会の諸議題とともにご審議をお願いするものであります。何卒、活発なご討論、ご検討をお願い致します。

## 2. 1997年度第2回理事会議事録採択

議長の指名により事務局より昨年度第2回理事会議事録の内容について説明を行い、承認された。

## 3. 新入会員および新理事紹介

議長より昨年度及び本年入会された新会員、理事就任者について、次の方々を紹介された。

### \* 1997年度入会

P&Gファー・イースト・インク 神戸テクニカルセンター

研究開発本部アジアP&Gセクションヘッド

日本油脂（株）筑波研究所医薬2グループリーダー

森永製菓（株）取締役研究所長

三菱マテリアル（株）アルミ缶開発センター副所長

（株）林原生物科学研究所 開発センター担当常務取締役

レンゴー（株）取締役社長

塩水港製糖（株）取締役糖質研究所所長

日本製粉（株）中央研究所主任研究員

加藤 俊則氏

横山 晁氏

夏川 孝彦氏

中井 俊雄氏

三橋 正和氏

長谷川 薫氏

桑原 宣洋氏

内野 敬二郎氏

### \* 1998年度入会

アサヒ飲料（株）飲料研究所所長

（株）資生堂 専務取締役

東和化成工業（株）取締役社長

旭化成工業（株）食品研究所部長

光田 博充氏

尾沢 達也氏

藤木 隆三氏

清水 敏雄氏

#### 4. 議事

議長より議題（１）について桐村事務局長に、議題（２）については高藤財務委員長に、議題（３）については川崎監事にそれぞれ報告を求めた。

##### 議題（１）1997年度事業報告（案）について

桐村事務局長より1997年度事業報告書に基づき、組織と事業活動の強化、財務の安定化、会議の開催、科学研究調査活動の推進、学術集会の開催、出版状況、広告活動及びILSI本部及び他支部との連携等に関する詳細報告を行った。

##### 議題（２）1997年度決算報告書（案）について

高藤財務委員長より、1997年度収支計算書（案）及び貸借対照表に基づき、収支状況及び支出の状況について詳細説明を行った。

##### 議題（３）会計監査について

川崎監事より青木監事が体調不良のため欠席致し、高藤財務委員長立ち会いのもとに、3月3日 ILSI JAPAN 事務所において、収支計算書、貸借対照表及び関係書類について審査したところ、いずれも誤りがなく正確に処理されていることが認められた旨報告を行った。

以上に基づき、議長より議題（１）、（２）及び（３）について諮ったところ、全員異議なく可決承認された。

次に議長より議題（４）について事務局長に、議題（５）について財務委員長に説明を

求めた。

議題（４）1998年度事業計画（案）について桐村事務局長より1998年度事業計画書に基づき、本年度における事業活動の強化、財務の安定化、会議の開催予定、科学研究調査活動の推進に伴う各委員会、部会の活動、学術集会の開催、出版、広報活動等に関する説明を行った。

議題（５）1998年度収支予算書（案）について高藤財務委員長より、収支予算書（案）に基づき詳細説明をおこなうとともに、財務の安定化のため、会員増について一層の努力が必要であるとし、この点に関し、出席会員に協力方を要望した。

以上に基づき、議長より議題（４）及び議題（５）について諮ったところ、全員異議なく、可決、承認された。

続いて、会長より今後の事業として、世界的、特にアジアの子供達に欠乏する一微量栄養素－沃素、ビタミンA、鉄の欠乏を改善することに関する説明があった。ILSI JAPANが中心となって改善すべく、目下、会員の中から有志を募り、約10社の応募をえて検討を続けている。当面はベトナム、中国を対象とし、鉄の強化食品として、ベトナムでは魚醬、醬油、米への添加、中国では醬油への添加を行う方向で検討を進めている。現在の活動を、今後他の研究部会と同様に「栄養強化食品研究部会」と致したいと考えている旨発言があった。次に、議長の指名により、戸上副会長

よりアドバイサリーグループの設置の経緯および活動内容について説明を行った。

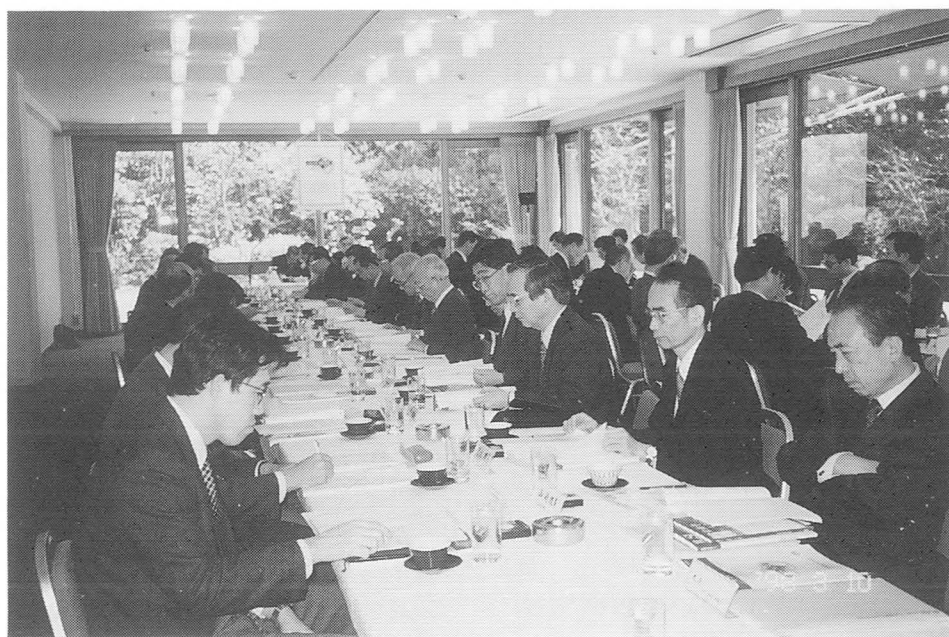
以上に関し、議長より意見を求めたところ、下記事項についてそれぞれ質疑応答が行われた。

- ・ I L S I R F の日本支部の法人化
- ・ 関連学会、関連協会への協力、推進の実績
- ・ 栄養とエイジング部会の国際協力技術委員会との関係
- ・ 内分泌かく乱物質との関連等から安全性部会の再活性化
- ・ 機能性食品研究部会の名称変更理由
- ・ I F I C の性格について

議長より報告のあった前記「栄養強化食品研究部会」及び「安全性研究部会」の再活性化の準備を進める事については承認された。

#### 5. I L S I 本部総会、20周年記念祝賀会報告

議長より、本年1月16日から22日まで米国フロリダ州セントピータースバーグのドン・セザールホテルで行われた I L S I 本部総会及び20周年記念式典について事務局に報告を求め、桐村事務局長より、「I L S I ・イルシー」54号に掲載の本部総会報告に基づき、20周年記念祝賀会について報告の後、総会事項として（ア）本部理事への就任についてとして、木村会長の再任、山野井副会長と森本副会長の新任、十河副会長の継続、林本部理事のコミュニケーション委員長としての選任（イ）新支部設立としてSouth Andean, North and Gulf Region, South Africaの3支部の設立、（ウ）アジア／太平洋地域支部会議（エ）I L S I 支部ラウンドテーブル会議（オ）本部理事会（カ）学術集会（キ）その他として、I L S I 本部国際技術委員会関係の国際砂糖委員会、





国際協力委員会、国際バイオテクノロジー委員会、国際機能性食品委員会等について報告を行った。

続いて、茶類研究部会の原部会長から本部総会の支部ラウンドテーブル会議においてILSI JAPAN茶類研究部会の活動状況について説明を行い、多大の関心を呼んだ旨報告があった。

次に議長より林本部理事に感想を求めたところ、林本部理事から、ILSI JAPANの安全性研究部会の再活性化について提案があったが、これはILSI JAPANに限らず、ILSI全体の議題でもあり、新しい科学的な考え方、手法を取り上げ達成させるべきである旨を骨子とするお話があった。

#### 6. ILSI JAPAN各委員会報告及び活動計画

議長より各委員会、部会の活動状況及び今後の活動計画について、ライフサイエンス研究委員会関係について、栄養とエイジング研究部会を桑田部会長に、機能性研究部会を平原部会長に、油脂の栄養研究部会を日野部会長に、バイオテクノロジー研究部会を倉沢部会長に、砂糖研究部会を足立部会長に、茶類研究部会について原部会長に報告を求めた。

各研究部会長は「ILSI・イルシー」54号に記載、報告の内容に基づき、前年度における活動状況及び今後の活動計画について詳細報告を行った。続いて議長より国際協力委員会について福江委員長欠席のためカルター・フード・サイエンスの崎山氏に、コミュニケーション委員会所属の広報部会について戸上副会長に、編集部会について日野部会長に、また、奈良病理毒性セミナーについて小

西副会長に説明を依頼した。

指名を受けて、国際協力委員会について崎山氏より、「ILSI・イルシー」54号に記載、報告の内容に基づき報告を行い、続いて、戸上副会長より、広報担当役員として、現在活動が停滞している広報部会について今後の推進すべき方向及び計画について説明を行った。次に、編集部会については日野部会長より「ILSI・イルシー」54号に記載、報告の内容に基づき報告を行った。また、小西副会長より1998年4月22～24日に開催されるILSI奈良毒性病理セミナーの内容に関する説明を行い、併せて参加を呼びかけた。

以上により、すべての審議が終了し、議長が閉会を宣した。

# 日本における機能性食品の現状と課題

## 日本国際生命科学協会(ILSI Japan) 機能性食品研究部会

### 1 はじめに

1980年代前半に日本が提唱した機能性食品の概念は、この数年の間に世界的な関心を集め、欧米を中心として活発に研究や法制化の検討がおこなわれている。機能性食品は表示の問題と不可分だが、CODEXでは昨年 NUTRIENT FUNCTION CLAIM が合意され、HEALTH CLAIM の議論も盛んにおこなわれている。

以下、国別の概況を要約する（表1参照）。

アメリカ：1990年栄養表示教育法(NLEA)が制定され、94年に完全実施された。

これは、食品成分と疾病との関連が科学的に立証されているとFDAが認めた項目について、HEALTH CLAIM を許可する制度である。98年1月現在11項目の表示が認められている。更に1994年には、議員立法で栄養補助食品教育法(DSHEA)が成立した。ビタミン、ミネラルなどは栄養補助食品と表示すれば、FDAの許可なしに身体の構造や機能に対する影響を表示できる制度である。97年6月に表示委員会の報告書が公表されており<sup>1)</sup>、9月末に最終規則が発表された<sup>2)</sup>。機能性食品という言葉は法制上みあたらないが、ILSI 北米支部ではFUNCTIONAL FOODについて集中的な検討をおこなっており、まもなく報告書が公表されると思

表1 各国の法政化状況

国名 (機関名)	法のステータス	規定する法律	表示
日本	あり	栄養改善法 (特定保健用食品)	可 (疾病に直結する表現は不可)
米国	あり	NLEA DSHEA	可 (10 項目) 可 (発表後の届け出)
カナダ	検討中	—	検討中
オーストラリア ニュージーランド	検討中	—	検討中
CODEX	なし	—	Step 3 (1997/5)
EU	なし	—	
イギリス	当面自主規制 (ガイドライン案公開)	—	検討中
フランス	なし	—	2 項目可 (オリゴ糖関連)
スウェーデン	なし	—	企業の自主規制 (8 項目可)
南アフリカ	なし	—	
ベルギー	なし	—	不可/米国方式に関心
デンマーク	なし	—	不可/米国方式に関心
ハンガリー	なし	—	不可
メキシコ	なし	—	不可
スペイン	なし	—	不可
ドイツ	なし	—	不可
フィンランド	なし	—	不可 (ドイツの考え方に関心)
タイ	なし	—	不可 (ドイツの考え方に関心)
中国	あり (健康食品のコントロールのための規制)	—	(一般則はあるが運営の実体は不明)

われる。

EU：FUNCTIONAL FOODやHEALTH CLAIMについて、特別な規則はまだないが、ILSI 欧州支部で最近機能性食品の科学について膨大な報告書をまとめており、来年早々には発表されるとみられる。1997年7月モントリオールの国際栄養会議でそれに基づいた講演があり、BIOMARKERなど新しい考え方も紹介された。

イギリス：農水省が昨年末に、機能性食品とHEALTH CLAIMについてのレビューを発表した<sup>3)</sup>。これは栄養素機能表示を中心に考えており、当面自主規制のためのガイドラインを示して、科学的根拠に基づいて誤解を与えない表現を強く求めている。

スウェーデン：特定の法律はないが、NLEA型の自主規制が行われている。

フランス：やはり対応する法律はまだないが、2種類のオリゴ糖についてある種のFUNCTION CLAIMが許可されている。

カナダ：農業食品省が産業振興のために、市場調査や法制化の検討を熱心に行っている<sup>4)</sup>。また昨年3月発表された各国の比較においては、日本の制度や日本健康・栄養食品協会が評価されており、自国への導入が勧告されている。

オーストラリア：政府が早くから検討をすすめ、4つのオプションを示して民間の意見をもとめている<sup>5)</sup>。

中国：健康食品のコントロールのための規則が昨年6月に発効したが、その内容は日本の特定保健用食品の制度に類似している。

日本：1991年に発足した特定保健用食品の

制度は、課題をはらみながらも定着しつつあり、その市場は着実に拡大している。許可品目の成分は、当初多かった食物繊維やオリゴ糖から、乳酸菌やペプチドをはじめとして広がりを見せており、期待される効果も徐々に多様化の傾向にある。申請手続きの簡素化などいくつかの改善が行われているが、一方では、政府の規制緩和計画にもあるとおり国際的調和が急務になっているので、法制面の見直しの必要な時期が近いという見方もある。

国際的調和のためには、まずFUNCTIONAL FOOD, HEALTH CLAIMあるいはFUNCTION CLAIMなどの定義や要件、そして安全性有効性に関する科学的データの裏づけなどについて、コンセンサスの形成が必要である。

我々は、まず日本の現状を紹介して国内外の十分な理解を求め、さらに直面する課題を整理するなかで上記の諸問題についても考察して、国際的調和に貢献したい。

#### 引用文献

- 1) DRAFT FOR PUBLIC COMMENT June 1997 The Commission on Dietary Supplement Labels
- 2) Federal Register, Vol. 62, No. 184, Sept. 23, 1997
- 3) FOOD ADVISORY COMMITTEE REVIEW OF FUNCTIONAL FOODS AND HEALTH CLAIMS 16 December 1996 MAFF
- 4) Nutraceuticals / Functional Foods June 1995 Food Focus Toronto for Agriculture and Agri-Food Canada

5) Functional Foods Policy Discussion Paper  
1994 National Food Authority

2 機能性食品の背景

アジアには医食同源という考え方が古くからある。しかし、サイエンスに裏打ちされた新しい医食同源の考え方が1980年代に入ってから起こってきた。その背景には、高齢化社会の到来が現実の社会問題として強く意識されるようになり日常の食生活を通じて成人病や老人病を予防したいという必要性が高まってきたこと、ならびに、それに呼応して、特定の病気の予防に役立つと期待される食品とその成分を対象とする学術研究が活発に行われるようになってきたことがあげられる。

a) 社会的背景

我が国の疾病構造は近年大きく変化し、ガン、心臓病、インスリン非依存性糖尿病、肥満などの生活習慣病が増加をしている。保健・医療の進歩により、病者や高齢者のケアの水準は高くなり平均寿命が大幅に延びた一方で、医療費の高額化と人口構成の高齢化に伴う医療費の負担者の減少が大きな問題となっている。

そこで、1996年の公衆衛生審議会意見具申 (Recommendation of the Council on Public Health) の中には生活習慣病 (life-style related disease) の概念が導入された。この概念の導入は、「生活習慣を改善することにより疾病の発症や進行が予防できる」ということを国民

の間に認識させ、実践させることを目的としている旨、厚生白書<sup>1)</sup>に明記されている。その背景に、健康状態と疾病状態の間に半健康状態があり、半健康状態から疾病状態への移行を栄養・運動・休養で予防しようとする考えがある。

「栄養」は、栄養素を体外から取り入れて利用し、成長、発育して生命を維持し、健全な生活活動を営むことを意味する。栄養状態の改善と維持の方法としては、①栄養成分の摂取を適切にコントロールとする方法と、②積極的に体調を好ましい状態にする機能 (3次機能) をもつ食品を摂取する方法の二つの方法があり、機能性食品に対する期待の根拠となっている。

b) 産業的な背景

農畜水産物が加工・流通を経て最終的に食品という形で消費されるまでの農水産業、食品工業、飲食店、関連流通業の市場規模の和を、最終消費された飲食費の額と見ると、1993年で72.5兆円に達する。国民一人当たり60万円/年を食事に関連して出費していることになる。1970年と1993年の農水産業が占める割合は35%と23%であり、農水産業のシェアの低下は食品工業と飲食店のシェアの増大で説明される (農業白書<sup>2)</sup>)。このことは、外食を含めて、食品が調理された形で消費者に提供される割合が増加していることを示しており、加工食品の改善なしに食生活の改善ははかれないことになる。

日本は気候が高温・多湿であるために、酒・味噌・醤油・納豆などのカビやバクテリ

アを利用した伝統的な食品工業が発達してきた。この歴史と技術を背景に微生物や酵素が食品産業に違和感なく使用されており、例えば異性化糖・水飴や乳酸菌飲料の工業的規模での生産が古くから行われ、消費者に受け入れられてきた。

日本における機能性食品の産業化は、オリゴ糖やビフィズス菌・乳酸菌などの腸内細菌が牽引してきた。オリゴ糖製造における酵素利用技術や腸内細菌の研究技術のバックグラウンドがあり、同時にこれらの食品が不安感なく消費者に受け入れられたことが、機能性食品開発が欧米に先行した背景として挙げられる。

1991年に特定保健用食品制度が制定された。この制度が発足する前より食品の生理機能の研究は始まっていたが、特定の保健の用途の表示ができることによって、機能性食品と素材の研究が急速に進んだ。日本健康・栄養食品協会により、現在までに68種類の機能性成分に関する資料が体系化されている。機能性成分データベースの充実と並行して、従来は嗜好性や簡便性が重視された加工食品に生理的機能性という新しいコンセプトが持ち込まれた。機能性食品の開発では、機能性素材を応用した食品を新たに設計する場合と、従来より販売していた食品の有効性をあらためて証明する場合の2ケースがある。いずれも消費者の健康に寄与できる食品を提供することにより、商品力を強化できるようになった。

#### 引用文献

1) 「平成9年版 厚生白書」厚生省編、財団法

人厚生問題研究会(1997)

2) 「平成8年度版図説農業白書」財団法人農林統計協会(1997)

#### 3 機能性食品誕生の経緯

日本では1980年代のはじめに、まず学会において機能性食品に関する動きがはじまった。文部省科学研究費補助金による1984～86年度特定研究「食品機能の系統的解析と展開」において、各大学の農学、医学、薬学などの分野の研究者が多数参画して研究が推進され、食品機能というターミノロジーがはじめて提唱された。この研究プロジェクトでは身体への食品の働きに注目し、栄養面での働きを「一次機能」、嗜好面での働きを「二次機能」とし、それに加えて病気の予防に寄与する働きを「三次機能」として定義づけることになった。さらに三次機能が効率よく現れるように設計された新食品を意味する言葉として「機能性食品」という新しい言葉が提唱された。英語では正確には *physiologically functional food* であるが、便宜的に *functional food* と呼ばれている<sup>1)</sup>。文部省は上記特定研究に引き続き1988年から90年にかけて食品の三次機能の解析に焦点を当てた基礎研究として重点領域研究「食品の生体調節機能の解析」を、さらに1992年から94年にかけては機能性食品を具体的研究対象とする重点領域研究「機能性食品の解析と分子設計」を実施した。こうした一連の研究に刺激されて学・官・産業界において機能性食品の創出を目指す基礎研究が盛んに行われるようになってきた<sup>1)</sup>。

こうした機能性食品に関して日本政府は保健行政の立場から強い関心を寄せ始めたが、そこで問題になったのは機能性食品のもつ三次機能である病気を予防する機能を消費者に伝えるために必要な健康表示のあり方であった。1987年から4年間学識経験者を中心とする機能性食品懇談会を設置し検討した結果、1991年7月、厚生省は世界に先駆けて機能性食品の表示を許可する制度として「特定保健用食品表示許可制度」を発足させた<sup>1,2)</sup>。

それまでの経緯からすれば、この制度において機能性食品という名称がなぜ使われなかったのか疑問に思われるが、薬事法で規定する医薬品の定義の一つに、機能という言葉が使われているため、機能性食品という名称の使用をさけたとみられている<sup>3)</sup>。

#### 引用文献

- 1) 荒井綜一：「機能性食品一回顧と展望」, 科学と生物 Vol.35, No.3 p.239-244, 1997.
- 2) 田仲健一：「機能追求型食品のその後」, BIO INDUSTRY Vol.12, No.1, p.5-15, 1995.
- 3) 座談会：「機能性食品は21世紀の新市場創造の旗手となるか」, 食品と開発 Vol. 32, No. 9, P. 5-10.

#### 4 特定保健用食品の制度の現状

日本においてはじめて法制化された機能性食品である特定保健用食品についてその制度の現状を概括してみたい。

##### a) 制度の法的位置づけ

特定保健用食品表示許可制度の成り立ちはすでに前の章で述べたとおりである。現在は保健の効果や用途が期待される旨の表示を許可された機能性食品は『特定保健用食品』と定義され、『病者用食品』、『妊産婦・授乳婦用粉乳』、『乳児用調製粉乳』、『高齢者用食品』とならんで栄養改善法第12条に規定される「保健の目的で用いられ、特別の用途に適する旨の保健効果の表示ができる」食品である『特別用途食品』の中に位置づけられている。

##### b) 審査方法<sup>1)</sup>

『特定保健用食品』として表示許可申請を行おうとする場合には、適切な学識経験者による評価書を添付の上、必要書類をそろえて直接保健所に提出すれば審査が行われる。1997年10月20日付の制度改正により評価書添付の義務づけが廃止された他、許可期限の撤廃、品質分析負担の軽減により申請書類の簡素化が行われた。

##### c) 審査のために提出する書類

表示許可申請のためには所定の書類を提出する必要がある(表2参照)。

##### d) 審査のプロセス<sup>1)</sup>

申請を受けた厚生省は申請書類の内部審査を行った後、厚生省生活衛生局内に設置されている学識経験者により構成される特別用途食品評価検討会に依頼して、許可要件に適合しているかどうか申請書類の内容検討を行う。一方提出された製品見本は国立健康・栄養研

表2 特定保健用食品の申請書類

1. 表示見本
2. 食品または関与する成分について、保健の用途を医学・栄養学的に明らかにする資料  
(原則として日本人数十名の試験結果を含む)
3. 食品または関与する成分について、摂取量を医学・栄養学的に設定するための資料
4. 食品または関与する成分について、安全性に関する資料
5. 食品または関与する成分について、安定性に関する資料
6. 関与する成分の物理化学的性状及びその試験方法に関する資料
7. 食品中における関与する成分の定性及び定量試験の試験検査成績書並びにその試験検査方法
8. 成分分析及びエネルギー量の試験検査成績書

究所で成分の分析を行う。厚生省は、これらの検討結果及び製品見本の試験検査結果をもとに許可証を発行する。許可の時期は春と秋の年2回である。但し最近は、追加申請などのように審査が簡略化できる場合には許可の時期が年4回に増やされ、審査期間も短くなっている。

#### e) 評価基準

特定保健用食品の評価は個々の申請に基づいて実施されているため、評価基準については個々の審査の中でつめつつあるのが実状である。表示許可を得るためにはどの程度の科学的裏付けが必要かと言った点に関して明文化された基準がないので、申請者は試行錯誤せざるを得ない状況にあり、このことが制度

の普及を妨げる原因の一つとなっている。最近厚生省は、この問題を解決する目的で評価のガイドラインづくりに着手している。具体的には、オリゴ糖を関与する成分とし、「お腹の調子を整える」旨を表示する特定保健用食品、及び代替甘味料を関与する成分とし、「むし菌にならない」等の旨を表示する特定保健用食品のふたつについて成案にすべく検討中である。なお、最近は最終審査の議事概要が公開されているので、評価基準を考える上での参考になるであろう（厚生省ホームページ アドレス <http://www.mhw.go.jp/shingi>）。

#### f) 安全性の考え方

特定保健用食品においては食品や関与する成分は全て食経験が豊富で経験的に安全であ



るとの前提がある。申請書には表2に示すように安全性に関する資料を添付することが求められており、実際の審査においては安全性が特に重要視されている。しかし実際に許可を得ている食品の例を見ると、食経験があることと、最大無作用量のデータが重要視されている。

一方、食経験の豊富な食品成分であっても、抽出・精製などの操作を経て濃縮されたものなどの取り扱いについては議論があるところであり、慎重に審査が行われている。

#### g) 日健栄協による支援

日健栄協は厚生省のバックアップのもとに当初は健康食品の規格基準の設定と正しい健康食品の啓蒙普及を目的として設立された財団法人であるが、現在では特定保健用食品の申請援助、特別用途食品の普及啓発なども推進している。

特定保健用食品に関しては、厚生省への申請の際の事前評価として学識経験者で構成された協会内部評価組織（学術委員会・専門委員）による科学的専門的な評価及び評価書の発行を行ってきた。この事前評価は申請内容が厚生省に提出可能なレベルに達しているかどうかを予備的に評価するためのものであり、申請の円滑化に役立ってきた。

しかし、規制緩和の一環として、申請時の学識経験者の評価書添付が、1997年10月20日付で廃止されたので、日健栄協の事前評価は、必ずしも必要としなくなった。この改正に伴い、日健栄協の役割も変更された。即ち、従来行ってきた開発申請作業におけるコンサル

テーション等を許可取得まで延長し、申請から許可までの相談・支援業務を行う。さらに、内部評価の中止に代わる外部評価方式を採用する。具体的には第三者による申請データの評価を行う場として日健栄協が学術誌を発行することにより、申請データを公表し科学性、信頼性、倫理性などの確保を図るものである。

#### 引用文献

- 1) (財) 日本健康・栄養食品協会：特定保健用食品申請書作成マニュアル第3版  
平成7年10月

#### 5 特定保健用食品の市場規模<sup>1)</sup>

特定保健用食品は、1991年9月1日より表示許可制度が施行され、1993年6月1日付で2品に最初の表示許可がなされた。さらに1993年中に計13アイテムが許可されたが、実質的には1994年から市場がスタートした。その後許可商品のアイテム増加に伴い市場規模も拡大してきている。

1996年には既存の大型商品である大塚製薬「ファイブミニ」が特定保健用食品となったことが貢献し、市場規模は前年比ほぼ倍増した。さらに、1997年には、明治乳業「ブルガリアヨーグルト」及び森永乳業「ビヒダスヨーグルト」と言う2種類の既存大型商品が相次いで表示許可を得たことから、合計で480億円近い市場になるものと推定されている（表3参照）。また、アイテム数も1997年11月末時点で100件に達している（表4参照）。

これまで表示許可された品目を関与成分に

表3 特定保健用食品の市場規模推移

年次	販売高	前年比	伸張率
1994	7,400百万円	—	100.0%
1995	10,400	140.5%	140.5
1996(見)	22,700	218.3	306.8
1997(予)	47,700	210.1	644.6

出典：富士経済 '97H・Bフーズマーケティング便覧 P.161、  
1996年12月16日

表4 特定保健用食品の表示許可品目一覧

平成9年11月21日現在

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
1	ヨーグリーナ	サントリー株式会社	乳酸菌飲料	キシロオリゴ糖	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飲料である。	飲み過ぎあるいは体質・体調によりおなかやゆるくなることもある。	9.10.1
2	カルシウムパーラー	宝酒造株式会社	清涼飲料水	CCM (クエン酸リンゴ酸カルシウム)	カルシウムの人への吸収性が高く、食生活で不足しがちなカルシウムを摂取するのに適する。	本品 100ml には 70mg のカルシウムが含まれている。食生活における成人のカルシウム所要量は、1日 600 mg であり、他の食品からの摂取量を考慮の上、適量摂取すること。	
3	カルシウム160	宝酒造株式会社	清涼飲料水	CCM (クエン酸リンゴ酸カルシウム)	カルシウムの人への吸収性が高く、食生活で不足しがちなカルシウムを摂取するのに適する。	本品 100ml には 110mg のカルシウムが含まれている。食生活における成人のカルシウム所要量は、1日 600 mg であり、他の食品からの摂取量を考慮の上、適量摂取すること。	
4	メイオリゴ(顆粒)	明治製菓株式会社	テーブルシュガー	フラクトオリゴ糖	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食品である。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかやゆるくなることもある。	
5	メイオリゴ(シロップ)	明治製菓株式会社	テーブルシュガー	フラクトオリゴ糖	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食品である。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかやゆるくなることもある。	
6	ニチレイ アセロラ エクストラブレンド	株式会社ニチレイ	清涼飲料水	大豆オリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている者に適する。	飲み過ぎあるいは体質・体調によりおなかやゆるくなることもある。	
7	オリゴCC	カルピス株式会社	炭酸飲料	大豆オリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている者に適する。	飲み過ぎあるいは体質・体調によりおなかやゆるくなることもある。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
8	大豆オリゴ糖シロップ	カルピス株式会社	テーブルシュガー	大豆オリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている者に適する。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがある。	9.10.1
9	エルトス(シロップ)	大正製薬株式会社	テーブルシュガー	大豆オリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている者に適する。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがある。	
10	エルトス(顆粒)	大正製薬株式会社	テーブルシュガー	大豆オリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている者に適する。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがある。	
11	オリゴタイム(シロップ)	昭和産業株式会社	テーブルシュガー	イソマルトオリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている者に適する。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがある。	
12	MSメイオリゴ	明治製菓株式会社	テーブルシュガー	フラクトオリゴ糖	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。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがある。	
13	大豆からあげ	不二製油株式会社	からあげ	大豆たんぱく質	本製品は分離大豆たん白質を原料にし、コレステロールの吸収をしにくくする大豆たん白質を摂取しやすいように工夫してあるので、コレステロールが高めの方の食生活の改善に役立ちます。	多量に摂取することにより、疾病が治癒したり、より健康が増進できるものではありません。	8.4.24
14	G-9(ゼーニン)	かねさ株式会社	清涼飲料水	大豆たんぱく質	本製品は分離大豆たん白質を原料にし、コレステロールの吸収をしにくくする大豆たん白質を摂取しやすいように工夫してあるので、コレステロールが高めの方の食生活の改善に役立ちます。	多量に摂取することにより、疾病が治癒したり、より健康が増進できるものではありません。	8.10.7
15	オリゴヨーグレット	明治製菓株式会社	錠菓	フラクトオリゴ糖	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。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがある。	8.11.12
16	オリゴキャンデー	明治製菓株式会社	錠菓	フラクトオリゴ糖	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。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがある。	
17	ワナナイトブレーン	大塚製薬株式会社	炭酸飲料	乳果オリゴ糖	ワナナイトはおなかの中にすむビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている方に適します。	飲み過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	9.5.25
18	ワナナイトビター	大塚製薬株式会社	炭酸飲料	乳果オリゴ糖	ワナナイトはおなかの中にすむビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子に気をつけている方に適します。	飲み過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
19	ワナナイト ジンジャー	大塚製薬 株式会社	炭酸飲料	乳果オリゴ糖	ワナナイトはおなかの中に すむビフィズス菌を増やし て腸内の環境を良好に保つ ので、おなかの調子に気を つけている方に適します。	飲み過ぎあるいは体質、体調 によりおなかがゆるくなるこ とがあります。	9.5.25
20	フローズン ヨーグルト すこやか家族	江崎グリコ 株式会社	冷凍醗酵乳 (フローズンヨーグル ト)	乳果オリゴ糖	フローズンヨーグルトすこ やか家族は、乳果オリゴ糖を配 合し、腸内のビフィズス菌を 適正に増やしますので、おな かの調子を良好に保つよう に工夫されている食品です。	本品は食べ過ぎあるいは体 質・体調によりおなかがゆる くなる場合があります。	
21	明治 オリゴプリン	明治乳業 株式会社	カップ入り プリン	フラクトオリ ゴ糖	本品はフラクトオリゴ糖を 配合し、おなかの調子を整 える食品です。	食べすぎると、おなかがゆる くなる場合があります。	
22	日本オリゴの フラクトオリ ゴ糖	日本オリゴ 株式会社	テーブル シュガー	フラクトオリ ゴ糖	本品は、フラクトオリゴ糖 を原料とし、おなかの環境 を良好に保つよう工夫され た食品です。	食べ過ぎあるいは体質・体調 によりおなかがゆるくなるこ とがあります。	
23	鉄骨飲料	サントリー 株式会社	清涼飲料水	CPP (カゼインホ スホペプチド)	鉄骨飲料は、CPPを配合 し、含まれるカルシウムの 吸収性が高くなるように工 夫されているので、食生活 で不足しがちなカルシウム を摂取するのに適した飲料 です。	120ml：本品 120mlには 120mgのカルシウムが含ま れている。食生活における成人 のカルシウム所要量は1日 600mgであり、他の食品から の摂取量を考慮の上、適量摂 取して下さい。 200ml：本品 200mlには 200mgのカルシウムが含ま れている。食生活における成人 のカルシウム所要量は1日 600mgであり、他の食品から の摂取量を考慮の上、適量摂 取して下さい。	9.6.23
24	カルシウム バーラーCa	宝酒造 株式会社	清涼飲料水	CCM (クエン酸リ ンゴ酸カルシ ウム)	カルシウムの人への吸収性 が高く、食生活で不足しが ちなカルシウムを摂取する のに適する。	本品 100mlには 100mgのカル シウムが含まれている。 食生活における成人のカルシ ウム所要量は1日 600mgで あり、他の食品からの摂取量を 考慮の上、適量摂取すること。	
25	スット	常盤薬品工 業株式会社	清涼飲料水	大豆オリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸 内の環境を良好に保つので、 おなかの調子に気を付けて いる方に適します。	多量に摂取することにより保 健の効果が増進されるものでは ありません。摂取量を守っ てお飲み下さい。	9.10.23
26	ピセス	常盤薬品工 業株式会社	清涼飲料水	大豆オリゴ糖	ビフィズス菌を増やして腸 内の環境を良好に保つので、 おなかの調子に気を付けて いる方に適します。	多量に摂取することにより保 健の効果が増進されるものでは ありません。摂取量を守っ てお飲み下さい。	
27	毎朝爽快	森永乳業 株式会社	清涼飲料水	ラクチュロ ース	本飲料は、ラクチュロース を原料とし腸内のビフィズ ス菌を適正に増やし、おな かの調子を良好に保つ飲料 です。	飲み過ぎあるいは体質・体調 によりおなかがゆるくなるこ とがあります。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
28	オリゴのおかげ	塩水港精糖株式会社	テーブルシュガー	乳果オリゴ糖	乳果オリゴ糖を主成分とし、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食品です。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	9.10.23
29	ピックオリゴキャンディー	江崎グリコ株式会社	キャンディ	乳果オリゴ糖	ピックオリゴキャンディーは、乳果オリゴ糖を配合し、腸内のビフィズス菌を適正に増やしますので、おなかの調子を良好に保つように工夫されている食品です。	本品は食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	
30	ピックオリゴビスケット	江崎グリコ株式会社	キャンディ	乳果オリゴ糖	ピックオリゴビスケットは、乳果オリゴ糖を配合し、腸内のビフィズス菌を適正に増やしますので、おなかの調子を良好に保つように工夫されている食品です。	本品は食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	
31	オリゴ55	株式会社博文	テーブルシュガー	フラクトオリゴ糖	フラクトオリゴ糖を原料とし、おなかの調子を整えるように工夫されている。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	
32	カップオリゴスイート エクストラ	日新製糖株式会社	テーブルシュガー	ガラクトオリゴ糖	腸内のビフィズス菌を適正に増やすガラクトオリゴ糖を配合し、おなかの調子を良好に保つよう工夫された甘味料です。	食べ過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	
33	健康バランスライフ ポークウインナー	伊藤ハム株式会社	ウインナーソーセージ	難消化性デキストリン	本品には、馬鈴薯でん粉からつくられた水溶性食物繊維（難消化性デキストリン）が含まれており、おなかの調子を整えます。おいしく食べておなかすっきり！	本品を多く摂取することにより、疾病が治癒するものではありません。	
34	ファイブミニ	大塚製薬株式会社	炭酸飲料	ポリデキストロース	ファイブミニは、食生活で不足しがちな食物繊維を手軽にとり、おなかの調子を整える食物繊維飲料です。	飲み過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。	
35	サンファイバー55	太陽化学株式会社	粉末清涼飲料水	グアーガム分解物	本製品（サンファイバー 55）は、食物繊維のグアーガム分解物を主原料にし、おなかの調子を良好に保つよう工夫された食品（粉末清涼飲料）です。おいしく食べておなかすっきり。	過食により一過性の膨満感を覚えることがあります。その際は少量からお始め下さい。	
36	ワンツーペロティ	江崎グリコ株式会社	チョコレート	パラチノース 茶ポリフェノール	ワンツーペロティは、虫歯の原因にならないパラチノースと茶ポリフェノールを原料素材に使用していますので、虫歯の原因になりにくいチョコレートです。	この商品を食べることにより、虫歯が治るというものではありません。	
37	ナチュラブ	江崎グリコ株式会社	チョコレート	マルチトール パラチノース 茶ポリフェノール	ナチュラブは、虫歯の原因とならないマルチトール、パラチノースと茶ポリフェノールを原料素材に使用していますので、虫歯の原因になりにくいチョコレートです。	この商品を食べることにより、虫歯が治るというものではありません。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
38	キスミントガム ホワイト	江崎グリコ 株式会社	ガム	マルチトール 還元パラチノース エリスリトール 茶ポリフェノール	キスミントガム ホワイトは、 虫歯の原因とならないマルチ トール、還元パラチノース、 エリスリトールと茶ポリフェ ノールを原料素材に使用して いますので、虫歯の原因にな りにくいガムです。	食べ過ぎあるいは体質・体調 によりおなかがゆるくなるこ とがあります。このガムを食 べることにより、虫歯が治る というものではありません。	9.10.23
39	ヘム鉄飲料 f e	旭化成工業 株式会社	清涼飲料水	ヘム鉄	鉄の補給を必要とする貧血ぎ みの者に適する。	1 医師、栄養士、薬剤師等と 相談して使用することが適 当である。 2 食事療法の素材として適す るものであって、多く摂取 することにより、疾病が治 癒するものではない。	
40	オリゴシュガー 39	株式会社 博文	テーブル シュガー	フラクトオリ ゴ糖	本品は、フラクトオリゴ糖を 配合し、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。	食べ過ぎあるいは、体質、体 調によりおなかがゆるくなる ことがあります。	8.5.31
41	タカナシドリン クヨーグルトお なかへGG!	高梨乳業 株式会社	はっ酵乳	ラクトバチル スGG株	本品は、生きたまま腸に届く 乳酸菌ラクトバチルスGG株 ではっ酵させ、ビフィズス菌 及び乳酸桿菌を増やし、腸内 の環境を良好にするよう工夫 したおなかの調子を整える飲 料です。	・多量に摂取することにより、 疾病が治癒したり、より健 康が増進できるものではあ りません。 ・500 ml 以上の包装単位の物 については、1日当たり100 ml (GG株:140億個以上) を目安にお召し上がり下さ い。	
42	健人茶論	近畿コ・コー ポリング 株式会社	清涼飲料水	難消化性デキ ストリン	本飲料は、食物繊維(難消化 性デキストリン)を含んでお り、糖の吸収をおだやかにす るので、血糖値の気になり始 めた方の食生活の改善に役立 ちます。	1 本当たり約5 g の食物繊維 が含まれています。食生活に おける成人の食物繊維摂取推 奨量は1日20~30 g です。他 の食品からの摂取量を考えて、 適量を摂取してください。本 品を多く摂取することにより、 疾病が治癒するものではありません。	
43	ファイバーゼリ ー	株式会社ボ ッカコーポ レーション	清涼飲料水	ポリデキスト ロース	本品は現代人に不足しがちな 食物繊維(ポリデキストロー ス)を配合しており、おなか をすっきりさせます。おなか の調子に気を付けている方に 適しています。	飲みすぎあるいは体質、体調 により、おなかがゆるくなる ことがあります。	
44	エルワン	株式会社エ ンザミン研 究所	清涼飲料水	ポリデキスト ロース	エルワンは食物繊維(ポリデ キストロース)を適量に含有 しているのでおなかの調子を 整えます。	飲み過ぎにより一過性の下痢 を起こすことがあります。	
45	スッキリ快調	株式会社 ロッテ	チョコレート	キシロオリゴ 糖	スッキリ快調は腸内のビフィ ズス菌を適正に増やすキシロ オリゴ糖を原料としており、 腸内の環境を良好に保ち、お 腹の調子を整えるチョコレート です。	一度に多量に食べると体質・ 体調により、お腹がゆるくな る場合があります。	
46	オリゴ2400・ アップル	太子食品工 業株式会社	清涼飲料水	乳果オリゴ糖	オリゴ2400・アップルは、乳 果オリゴ糖を主成分とし、腸 内のビフィズス菌を適正に増 やして、お腹の調子を良好に 保つ食品です。	本品の飲み過ぎあるいは体質、 体調により、おなかがゆるく なることがあります。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
47	オリゴ2400・ キャロット	太子食品工業株式会社	清涼飲料水	乳果オリゴ糖	オリゴ2400・キャロットは、乳果オリゴ糖を主成分とし、腸内のビフィズス菌を適正に増やして、お腹の調子を良好に保つ食品です。	本品の飲み過ぎあるいは体質、体調により、おなかがゆるくなる場合があります。	8.5.31
48	オリゴ2400・ グレープ	太子食品工業株式会社	清涼飲料水	乳果オリゴ糖	オリゴ2400・グレープは、乳果オリゴ糖を主成分とし、腸内のビフィズス菌を適正に増やして、お腹の調子を良好に保つ食品です。	本品の飲み過ぎあるいは体質、体調により、おなかがゆるくなる場合があります。	
49	オリゴのおかげ EX 顆粒タイプ	塩水港精糖株式会社	テーブル シュガー	乳果オリゴ糖	乳果オリゴ糖を主成分とし、腸内のビフィズス菌を適正に増やしますので、おなかの調子を良好に保つように工夫されている食品です。	食べ過ぎあるいは体質、体調によりおなかがゆるくなる場合があります。	
50	杜仲120	日立造船株式会社	清涼飲料水	杜仲葉配糖体	本飲料は、杜仲葉配糖体を含んでおり、血圧が高めの方に適した食品です。	本品は高血圧症の予防薬及び治療薬ではありません。本品にはカリウムが含まれていますので、医師からカリウム摂取の制限を指示されている方はご注意ください。	8.10.7
51	カゼインDP	鐘紡株式会社	清涼飲料水	カゼインDデカ カペプチド	本食品は、「カゼインDデカペプチド」を含んでおり、血圧が高めの方の食生活の改善に役立ちます。	開栓後はお早めにお飲みください。	
52	メナード コレトルバー	日本メナード化粧品株式会社	ビスケット	キトサン	「メナードコレトルバー」は、コレステロールの吸収をしにくくするキトサンを所定量配合したビスケットであり、コレステロールの高い方又は、注意している方の食生活の改善に役立ちます。	食物繊維が含まれている為、なるべく水分と共に召し上がり下さい。	
53	健康バランス ライフ ミートローフ	伊藤ハム株式会社	ポロニア ソーセージ	難消化性デキ ストリン	本品には、馬鈴薯でん粉からつくられた水溶性食物繊維（難消化性デキストリン）が含まれており、おなかの調子を整えます。おいしく食べておなかすっきり！	本品を多く摂取することにより、疾病が治癒するものではありません。	8.11.12
54	健康バランス ライフ ポークフランク	伊藤ハム株式会社	フランクフルト ソーセージ	難消化性デキ ストリン	本品には、馬鈴薯でん粉からつくられた水溶性食物繊維（難消化性デキストリン）が含まれており、おなかの調子を整えます。おいしく食べておなかすっきり！	本品を多く摂取することにより、疾病が治癒するものではありません。	
55	ゼリージュース イサゴール	フィブロ製薬株式会社	粉末 清涼飲料	サイリウム種 皮	イサゴールは、食物繊維の豊富なサイリウム種皮を含んでおり、おなかの調子を整える食品です。おいしく食べておなかすっきり。	1スティックをコップ（100ml）の水に混ぜゼリージュース状にして召し上がりください。	
56	コレカットS	株式会社 カイゲン	瓶入り 清涼飲料水	低分子化アル ギン酸ナトリ ウム	商品「コレカットS」は、コレステロールの吸収をしにくくする低分子化アルギン酸ナトリウムを原料とし、摂取しやすいように工夫されているので、コレステロールが高めの方や気になる方の食生活の改善に役立ちます。	のみすぎ、あるいは体質・体調によりおなかがゆるくなる場合があります。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
57	コレカット	株式会社 カイゲン	缶入り 清涼飲料水	低分子化アル ギン酸ナトリ ウム	商品「コレカット」は、コレ ステロールの吸収をしにくく する低分子化アルギン酸ナト リウムを原料とし、摂取しや すいように工夫されているの で、コレステロールが高め の方や気になる方の食生活の改 善に役立ちます。	のみすぎ、あるいは体質・体 調によりおなかがゆるくなる ことがあります。	8.11.12
58	ビビダス プレーン ヨーグルト	森永乳業 株式会社	はっ酵乳	ビフィドバク テリウム・ロ ンガム BB536	このヨーグルトは生きたビフ ィズ菌（ビフィドバクテリ ウム・ロンガムBB536） を含んでいますので、腸内の ビフィズス菌が増え、腸内環 境を良好にし、おなかの調子 を整えます。	開封後はできるだけ早めにお 召し上がりください。	
59	明治ブルガリア ヨーグルト LB81	明治乳業 株式会社	はっ酵乳	Lactobacillus delbrueckii subsp.bulgari- cus 2038株と Streptococcus salivarius subsp. thermophilu 1131株	LB81乳酸菌の働きにより、 腸内細菌のバランスを整 えて、おなかの調子を良 好に保ちます。	生ものですから、開封後はお 早めにお召し上がりください。	
60	バランス サポート てりやき ミートボール	日本ハム 株式会社	ミート ボール	大豆たんぱく 質	本品は分離大豆たんぱく質を 原料に加え、血清コレステ ロールを低下させる大豆たん ぱく質を摂取しやすいように 工夫してあるので、お肉類は 好きだけれども、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。	本品の摂取により、疾病が治 癒するものではありません。	9.2.5
61	バランス サポート てりやき ハンバーグ	日本ハム 株式会社	ハンバーグ	大豆たんぱく 質	本品は分離大豆たんぱく質を 原料に加え、血清コレステ ロールを低下させる大豆たん ぱく質を摂取しやすいように 工夫してあるので、お肉類は 好きだけれども、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。	本品の摂取により、疾病が治 癒するものではありません。	
62	アサヒパワー ゴールド	アサヒ飲料 株式会社	炭酸飲料	イソマルトオリ ゴ糖	本品は、イソマルトオリゴ糖 を原料とし、ビフィズス菌を 増やして腸内の環境を良好に 保つので、おなかの調子に気 をつけている方に適していま す。	飲み過ぎあるいは体質・体調 によりおなかがゆるくなるこ とがあります。	
63	こっこつ カルシウム	アサヒ飲料 株式会社	清涼飲料水	CPP (カゼインホ スホペプチド)	本品は、CPPを配合し、含 まれるカルシウムの吸収性が 高くなるように工夫されてい るので、食生活で不足しがち なカルシウムを摂取するのに 適している。	缶280gは1本当たり70mgの CPPと200mgのカルシウム を、紙200mlは1本当たり 52mgのCPPと150mgのカル シウムを含んでいます。食生 活における成人のカルシウム 所要量は1日600mgであり、 他の食品からの摂取量を考え 適量を摂取して下さい。	9.6.23
64	ヘルケット	日本化薬 ファード 株式会社	ビスケット	キトサン	「ヘルケット」はコレステロ ールの高い方又は注意してい る方の食生活の改善に役立ち ます。	食物繊維が含まれている為、 なるべく水分と共にお召し上 がり下さい。	



No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
65	G-9 100 (ジ・ナインヒャク)	かねさ 株式会社	清涼飲料水	大豆たんぱく 質	本製品は、分離大豆たんぱく 質を原料にし、血清コレステ ロールを低下させる働きのある 大豆たんぱく質を摂取しやす いように工夫されてあるので、 コレステロールが高めの方の 食生活の改善に役立ちます。	1度に多量に摂取することによ り、疾病が治癒したり、より 健康が増進できるものでは ありません。	9.6.23
66	カルピス酸乳 アミールS	カルピス 株式会社	乳酸菌飲料 (殺菌)	ラクトトリペ プチド	本製品はラクトトリペプチド (VPP、I PP)を含んでおり、 血圧が高めの方に適した食品 です。	本品は高血圧症の予防薬及び 治療薬ではありません。	
67	エコライフ	株式会社 ミル総本社	乳酸菌飲料 (殺菌)	イソマルトオリ ゴ糖	エコライフは、イソマルトオリ ゴ糖を原料とし、ビフィズ ス菌を増やして腸内の環境を 良好に保つので、お腹の調子 に気をつけている方に適した 飲料です。	飲みすぎ、又は体質、体調に よりお腹がゆるくなることが あります。	
68	スッキリ快調 烏龍茶	株式会社 ロッテ	清涼飲料水	難消化性デキ ストリン	スッキリ快調烏龍茶は食物繊 維(難消化性デキストリン) を含んでおり、食生活で不足 しがちな食物繊維を補えて、 おなかの調子を整える飲料で す。おいしく飲んでおなかす っきり。	おなかの調子を整えるために、 ある程度の期間継続してお飲 み下さい。飲みすぎあるいは 体質・体調により、おなか がゆるくなる場合があります。	
69	BIFIUP (ビ・ファイアップ)	カルピス 株式会社	テーブルシ ュガー	大豆オリゴ糖	BIFIUPは、おなかの調 子の不安な方に適していま す。あなたのビフィズス菌を 育て、腸内の環境を良好に保 ちます。おいしく食べておな かすっきり。	食べ過ぎあるいは体質・体調 により一時的に、おなかのゆ るくなる場合がありますので、 量を加減して下さい。本品を たくさんとれば病気がなおる というものではありません。	
70	オリゴメイト HP	ヤクルト 薬品工業 株式会社	テーブルシ ュガー	ガラクトオリ ゴ糖	ガラクトオリゴ糖を原料とし、 腸内のビフィズス菌や乳 酸菌を適正に増やし、おなか の調子を整えるよう工夫され ています。	食べ過ぎあるいは体質、体調 によりおなかのゆるくなるこ とがあります。一過性ですの で、心配ありません。	9.8.12
71	オリゴトップ	井藤漢方製 薬株式会社	テーブルシ ュガー	ガラクトオリ ゴ糖	ガラクトオリゴ糖を原料とし、 腸内のビフィズス菌や乳 酸菌を適正に増やし、おなか の調子を整えるよう工夫され ています。	食べ過ぎあるいは体質、体調 によりおなかのゆるくなるこ とがあります。一過性ですの で、心配ありません。	
72	ワンデイバラン ス ポークウインナ ー	日本ハム 株式会社	ウインナー ソーセージ	大豆たんぱく 質	ワンデイバランスポークウイ ンナーは分離大豆たんぱく質 を原料に加え、血清コレステ ロールを低下させる大豆たん ぱく質を摂取しやすいように 工夫してあるので、お肉類は 好きだけでも、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。	多量に摂取することにより、 疾病が治癒したり、より健康 が増進できるものではありません。	9.10.21
73	ワンデイバラン ス ポークフランク	日本ハム 株式会社	フランクフ ルトソーセ ージ	大豆たんぱく 質	ワンデイバランスポークウイ ンナーは分離大豆たんぱく質 を原料に加え、血清コレステ ロールを低下させる大豆たん ぱく質を摂取しやすいように 工夫してあるので、お肉類は 好きだけでも、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。	多量に摂取することにより、 疾病が治癒したり、より健康 が増進できるものではありません。	

No.	商 品 名	申 請 者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
74	明治ブルガリア のむヨーグルト LB81プレーン	明治乳業 株式会社	はっ酵乳	Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 2038株と Streptococcus salivarius subsp. thermophilus 131株	LB81乳酸菌の働きにより、腸内細菌のバランスを整えて、おなかの調子を良好に保ちます。	生ものですから、開封後はお早めにお召し上がり下さい。	9.10.21
75	明治ブルガリア のむヨーグルト LB81	明治乳業 株式会社	はっ酵乳	Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 2038株と Streptococcus salivarius subsp. thermophilus 131株	LB81乳酸菌の働きにより、腸内細菌のバランスを整えて、おなかの調子を良好に保ちます。	生ものですから、開封後はお早めにお召し上がり下さい。	
76	明治ブルガリア のむヨーグルト Ca	明治乳業 株式会社	はっ酵乳	Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 2038株と Streptococcus salivarius subsp. thermophilus 131株	LB81乳酸菌の働きにより、腸内細菌のバランスを整えて、おなかの調子を良好に保ちます。	生ものですから、開封後はお早めにお召し上がり下さい。	
77	明治ブルガリア Caのむヨーグルト	明治乳業 株式会社	はっ酵乳	Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 2038株と Streptococcus salivarius subsp. thermophilus 131株	LB81乳酸菌の働きにより、腸内細菌のバランスを整えて、おなかの調子を良好に保ちます。	生ものですから、開封後はお早めにお召し上がり下さい。	
78	コロバランス	日清製粉 株式会社	粉末 清涼飲料	サイリウム種皮	コロバランスは、食物繊維の豊富なサイリウム種皮を含んでおり、おなかの調子を整える食品です。おいしく食べておなかすっきり。	1スティックをコップ（100ml）の水に混ぜゼリージュース状にしてお召し上がり下さい。	
79	フェミニーナ	株式会社 ファンケル	清涼飲料水	ヘム鉄	<フェミニーナ>は鉄の補給を必要とする貧血気味の人に適します。	本品は鉄の補給を必要とする貧血気味の人の食事療法の素材として適していますが、多く摂取することによって疾病が治るものではありません。本品は医師、薬剤師、栄養士などの相談指導を得て使用することが適当です。	
80	ナタデココ ファイバー	フジッコ 株式会社	ナタデココ	難消化性デキストリン	不足しがちな食物繊維を補い、お腹の調子を整える高食物繊維デザートです。	シロップもお召し上がり下さい。食べ過ぎあるいは体質体調により、お腹がゆるくなる場合があります。	9.11.21

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
81	スッキリ快調 錠菓	株式会社 ロッテ	錠菓	キシロオリゴ糖	スッキリ快調錠菓は腸内のビフィズス菌を適正に増やすキシロオリゴ糖を原料としており、腸内の環境を良好に保ち、お腹の調子を整えるキャンディです。	一度に多量に食べると体質・体調により、お腹がゆるくなる場合があります。	9.11.21
82	雪印ナチュレ	雪印乳業 株式会社	はっ酵乳	Lactobacillus acidophilus SBT-2062 Bifidobacterium longum SBT-2928	アシドフィルス菌とビフィズス菌が腸内の環境を改善し、おなかの調子を整えます。	開封後はできるだけ早めにお召し上がりください。	
83	ペプチドスープ	日本合成化学工業株式会社	粉末スープ	かつお節オリゴペプチド	かつお節オリゴペプチドを配合した食品で、血圧が高めの方に適した食品です。	お湯またはお水等に溶いてお召し上がり下さい。調理または召し上がる際には、熱湯によるやけどにご注意下さい。本品は高血圧の予防薬、治療薬ではありません。	
84	カルシウム とうふ	太子食品工業株式会社	とうふ	CPP	カルシウムの吸収を助け、丈夫な骨を作るカルシウム供給食品です。	開封後は、期限に関わらずお早めにお召し上がり下さい。	
85	日清おいしさプラスサイリウム ラーメン みそ味	日清食品株式会社	即席麺	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した即席麺。おなかの調子を整える食品です。おいしく食べておなかすっきり。	お召し上がり際には、水分をさらに摂ることをおすすめします。塩分が気になる方は、スープを残してお召し上がり下さい。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
86	日清おいしさプラスサイリウム ラーメン しょうゆ味	日清食品株式会社	即席麺	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した即席麺。おなかの調子を整える食品です。おいしく食べておなかすっきり。	お召し上がり際には、水分をさらに摂ることをおすすめします。塩分が気になる方は、スープを残してお召し上がり下さい。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
87	日清おいしさプラスサイリウム ラーメン タンメン	日清食品株式会社	即席麺	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した即席麺。おなかの調子を整える食品です。おいしく食べておなかすっきり。	お召し上がり際には、水分をさらに摂ることをおすすめします。塩分が気になる方は、スープを残してお召し上がり下さい。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
88	日清おいしさプラスサイリウム ヌードル チキンタンメン	日清食品株式会社	スナック麺	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した即席麺。おなかの調子を整える食品です。おいしく食べておなかすっきり。	お召し上がり際には、水分をさらに摂ることをおすすめします。塩分が気になる方は、スープを残してお召し上がり下さい。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
89	日清おいしさプラスサイリウム ヌードル チキンクリーム	日清食品株式会社	スナック麺	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した即席麺。おなかの調子を整える食品です。おいしく食べておなかすっきり。	お召し上がり際には、水分をさらに摂ることをおすすめします。塩分が気になる方は、スープを残してお召し上がり下さい。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
91	日清おいしさプラスサイリウムドリンク プレーン(微糖)	日清食品株式会社	粉末清涼飲料	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した粉末ドリンク。 おなかの調子を整える食品です。 おいしく食べておなかすっきり。	粉末は決して直接口に入れず、冷水に混ぜてお召しあがりください。粉末が喉に詰まる場合があります。放置しますと、ゼリー状に固まってきます。その場合は、スプーンですくって食べて下さい。本品に黒や茶色の粒子が混ざっていますが、サイリウム（オオバコ）の種皮ですからご安心してお召し上がりください。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	9.11.21
92	日清おいしさプラスサイリウムドリンク オレンジ	日清食品株式会社	粉末清涼飲料	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した粉末ドリンク。 おなかの調子を整える食品です。 おいしく食べておなかすっきり。	粉末は決して直接口に入れず、冷水に混ぜてお召しあがりください。粉末が喉に詰まる場合があります。放置しますと、ゼリー状に固まってきます。その場合は、スプーンですくって食べて下さい。本品に黒や茶色の粒子が混ざっていますが、サイリウム（オオバコ）の種皮ですからご安心してお召し上がりください。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
93	日清おいしさプラスサイリウムドリンク グレープフルーツ	日清食品株式会社	粉末清涼飲料	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した粉末ドリンク。 おなかの調子を整える食品です。 おいしく食べておなかすっきり。	粉末は決して直接口に入れず、冷水に混ぜてお召しあがりください。粉末が喉に詰まる場合があります。放置しますと、ゼリー状に固まってきます。その場合は、スプーンですくって食べて下さい。本品に黒や茶色の粒子が混ざっていますが、サイリウム（オオバコ）の種皮ですからご安心してお召し上がりください。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
94	日清おいしさプラスサイリウムドリンク ピーチ	日清食品株式会社	粉末清涼飲料	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した粉末ドリンク。 おなかの調子を整える食品です。 おいしく食べておなかすっきり。	粉末は決して直接口に入れず、冷水に混ぜてお召しあがりください。粉末が喉に詰まる場合があります。放置しますと、ゼリー状に固まってきます。その場合は、スプーンですくって食べて下さい。本品に黒や茶色の粒子が混ざっていますが、サイリウム（オオバコ）の種皮ですからご安心してお召し上がりください。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	

No.	商品名	申請者	食品の種類	関与する成分	許可を受けた表示の内容	摂取をする上での注意事項	許可日
95	日清おいしさプラスサイリウムドリンク 青りんご	日清食品株式会社	粉末清涼飲料	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合した粉末ドリンク。 おなかの調子を整える食品です。 おいしく食べておなかすっきり。	粉末は決して直接口に入れず、冷水に混ぜてお召しあがりください。粉末が喉に詰まる場合があります。放置しますと、ゼリー状に固まってきます。その場合は、スプーンですくって食べて下さい。本品に黒や茶色の粒子が混ざっていますが、サイリウム（オオバコ）の種皮ですからご安心してお召し上がりください。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	9.11.21
96	日清おいしさプラスサイリウムコーンフレーク プレーン	日清食品株式会社	シリアル	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合したコーンフレーク。 おなかの調子を整える食品です。 おいしく食べておなかすっきり。	お召し上がり際には、水分をさらに摂ることをおすすめします。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
97	日清おいしさプラスサイリウムコーンフレーク セミスイート	日清食品株式会社	シリアル	サイリウム種皮	天然の食物繊維が豊富なサイリウム種皮を配合したコーンフレーク。 おなかの調子を整える食品です。 おいしく食べておなかすっきり。	お召し上がり際には、水分をさらに摂ることをおすすめします。食生活のバランスを考え、他の食品も合わせて上手にご利用下さい。	
98	オリゴのおかげ EX	塩水港精糖株式会社	テーブルシュガー	乳果オリゴ糖	乳果オリゴ糖を主成分とし、腸内のビフィズス菌を適正に増やしておなかの調子を良好に保つ食品です。	食べ過ぎあるいは体質、体調により、おなかゆるくなる場合があります。	9.10.23
99	オリゴコーヒー	明治製菓株式会社	清涼飲料水	フラクトオリゴ糖	本品は、フラクトオリゴ糖を配合し、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。	飲み過ぎあるいは体質・体調によりおなかゆるくなる場合があります。	8.4.24
100	プロテイン がんも	不二製油株式会社	がんもどき	大豆たんぱく質	本製品は分離大たん白質を原料にし、コレステロールの吸収をしにくくする大豆たん白質を摂取しやすいように工夫してあるので、コレステロールが高めの方の食生活の改善に役立ちます。	多量に摂取することにより、疾病が治癒したり、より健康が増進できるものではありません。	

基づいて分類すると、表5のようになる。また保健用途別に分類すると表6のようになる。関与成分による分類では、オリゴ糖が半数の40品目を占め、ついで食物繊維が29品目、たんぱく質8品目、ペプチド6品目などとなっ

ている。最新の傾向としては従来のオリゴ糖、食物繊維、たんぱく質に加えて、ラクトトリペプチドなどのペプチドが増加している点が注目される。また乳酸菌も3品目について許可されている。表示許可内容を保健の用途別

表5 特定保健用食品100品目の関与成分による分類

関与成分	Total件数	97年度新規件数
オリゴ糖	40	6
食物繊維	29	17
たんぱく質	8	3
ペプチド	6	4
ミネラル	5	1
糖アルコール	3	
乳酸菌	8	5
その他	1	
合 計	100	36

表6 特定保健用食品100品目の保健用途による分類  
(1997年11月末)

保健の用途	Total件数	97年度新規件数
お腹の調子	72	27
コレステロール	12	4
ミネラル吸収	8	3
虫歯	3	
血圧	4	2
血糖	1	
合 計	100	36

にみると、「お腹の調子を整える」が72品目、「コレステロールが高めの方に適する」が13品目、「カルシウムなどの吸収を高める」が8品目、「血圧が高めの方に適する」が8品目などとなっている。

次に、1997年の各メーカーの動向を見てみる（表7参照）。

大塚製薬はオリゴ糖を機能成分とする「ワナナイト」、食物繊維ポリデキストロースを機能成分とするロングセラーの「ファイブミニ」の表示許可が認められており、特定保健用食品の中で20%のシェアを確保するものと見られている。1996年末には既存ヨーグルトの大型商品である明治乳業「ブルガリアヨーグルト」と森永乳業「ビヒダスヨーグルト」が表示許可を得ており、それぞれ20%を越えるシェアを占めるものと予想される。

宝酒造は吸収性を高めたカルシウム化合物であるCCM（クエン酸リンゴ酸カルシウム calcium citrate-malate）を機能成分とする「カルシウムパーラー」を上市し、特定保健用食品市場をリードしてきたが、機能性訴求飲料のシェア争いが激化する中で販売実績は伸び悩んでいる。アサヒ飲料は「こつこつカルシウム」、サントリーは「鉄骨飲料」を上市している。いずれもカルシウム吸収促進成分のCPP（カゼインホスホペプチド casein phospho-peptide）を成分としている。

日清食品は天然の食物繊維であるサイリウム種皮を配合した即席麺である「日清おいしさプラスサイリウムラーメン」の他、同素材を配合したスナック麺、粉末清涼飲料、シリアルを上市している。

腸内微生物叢を調える目的でオリゴ糖を機能成分とする製品が数多く上市されている。前述の「ワナナイト」に加えて、カルピス食品工業の「オリゴCC」のような飲料、塩水港製糖の「オリゴのおかげ」、明治製菓の「メイオリゴ」などの家庭用テーブルシュガー、オリゴ糖配合のチョコレートであるロッテの

表7 特定保健用食品のメーカーシェア推移

	1996年（見込）		1997年（予想）		主要ブランド
	販売高	シェア	販売高	シェア	
	百万円	%	百万円	%	
大塚製薬	8,900	39.2	9,700	20.3	ファイブミニ、ワナト
宝酒造	5,900	25.0	5,700	11.9	カルシウムパーラー
アサヒ飲料	2,050	9.0	2,250	4.7	こつこつカルシウム
日本加糖	1,500	6.6	1,600	3.4	オール7
サントリー	1,100	4.8	1,100	2.3	鉄骨飲料、ヨーグリーナ
カルピス食品工業	700	3.1	700	1.5	オリゴCC
明治製菓	450	2.0	450	0.9	メイオリゴ
塩水港製糖	900	4.0	1,200	2.5	オリゴのおかげ
ロッテ	200	0.9	2,000	4.2	グッテンント、スッキリ快調
明治乳業	-		11,500	24.1	フルクトリアヨーグルト
森永乳業	-		10,000	21.0	ビビタスヨーグルト
その他	1,000	4.4	1,500	3.1	
合 計	22,700	100.0	47,700	100.0	

出典：富士経済 '97H・Bフーズマーケティング便覧 p.162、  
1996年12月16日より（一部修正）

「スッキリ快調」などが代表例である。

これら動きには二つの特徴が見られる。まず第一は、オリゴ糖などの新しい機能成分の開発によって、最初に市場が形成された点である。第二には、従来より健康に役立つことが知られていた乳酸菌が機能成分として評価されることによって、特定保健用食品の市場が飛躍的に拡大している点である。すなわち、新規な機能成分を開発したり、既知の機能成分を積極的に評価して行くことによって、今後も市場が大きく拡大することが期待されるのである。生活習慣病の予防に役立つ機能成

分の開発とその食品への利用が今後の課題であり、特に最近の許可品目にはそれに応える傾向が見られるので期待されているところである。

#### 引用文献

1) 富士経済：'97H・Bフーズ・マーケティング便覧 p.161-164,1996年12月16日。

## 6 研究開発の動向

機能性食品成分として使用される食品素材は、本来、それぞれが持つ生体への特有の効果を期待して使用されている。表8に、これ

ら食品素材の中から、市場で多く使用され、また研究も行われている主なものについて、期待される生体への効果別に分類して示した。整腸効果の期待される成分、食物繊維や腸

表8 生体への効果別食品素材

期待される生体への効果		成分	食品素材
消化器系	整腸効果	食物繊維	ポリデキストロース*, 難消化性デキストリン*, コーンファイバー, グァーガム分解物*, サリウム*, グルコマンナン, 小麦フスマ
		オリゴ糖	フラクトオリゴ糖*, 大豆オリゴ糖*, ガラクトオリゴ糖*, ラフィノース, イヌマルトリオ糖*, キシロオリゴ糖*, 乳果オリゴ糖*, ラクトュロース*
		乳酸菌類	乳酸菌 (ラクトバチルス*), ストレプトコッカス*, ビフィズス菌 (ビフィドバクテリウムロンガム*)
循環器系	高血圧改善	ペプチド	大豆ペプチド*, カゼインペプチド*, ラクトトリペプチド*, かつお節オリゴペプチド*
		配糖体	杜仲葉配糖体*
	抹消血液循環改善	ギンコライド	イチョウ葉エキス
代謝・内分泌系	動脈硬化予防	多価不飽和脂肪酸	γ-リノレン酸, EPA, DHA
		ビタミン	ビタミン-E, ビタミンC, 葉酸
	コレステロール低下	食物繊維	キサン*, 低分子化アルギン酸ナトリウム*
		タンパク質	大豆タンパク質*, 大豆グロブリン
	糖吸収抑制	ギムネマ酸	ギムネ
	ホルモン様作用	フラボノイド	大豆イソフラボン
その他	骨強化(Ca吸収促進)	カルシウム	CPP*, CCM*, ビタミンD
	貧血改善・予防	鉄	ヘム鉄*, ラクトフェリン
	虫歯予防	オリゴ糖	パラチノース*
		糖アルコール	マルチトール*, キシトール
		ポリフェノール	茶ポリフェノール*
	低カロリー	糖アルコール	エリスリトール*
	視覚改善作用	アントシアニン	ブルーベリーエキス
	ガン予防	抗酸化成分	ビタミンC, ビタミンE, β-カロチン, カテキン, リコピン
	その他		クロレラ, オタネニンジン, ロイヤルゼリー, ニシキ
		グリチルリチン	甘草

\*印は認可された特定保健用食品の成分として用いられている素材



内ビフィズス菌を増加させるオリゴ糖と乳酸菌の素材が非常に多く、骨粗鬆症や貧血予防にカルシウムや鉄の吸収性のよい素材、虫歯予防に効果の期待される糖アルコール類素材、さらに、高血圧や動脈硬化など生活習慣病の改善・予防に向けたビタミン・ミネラル等の

素材や、ガン予防に向けたビタミンE, Cをはじめとする抗酸化成分も近年多く使用されるようになってきている。

これら各成分の持つ生体への効果に関して、参考まで各成分別に科学雑誌に発表された研究論文数の推移を表9に示した（但し、各成

表9 成分別検索ヒット件数 (1/2)

	検索ファイル	1981-1984	1985-1988	1989-1992	1993-1994	1995以降	合計
<b>食物繊維</b>							
ポリデキストロース	(JICST)	13	32	72	27	25	169
	(MEDLINE)	2	6	9	5	3	25
難消化性デキストリン	(JICST)	1	16	22	12	0	51
	(MEDLINE)	0	0	1	1	2	4
コーンファイバー	(JICST)	1	0	4	1	2	8
	(MEDLINE)	0	2	4	1	5	12
グアーガム	(JICST)	5	14	15	3	5	42
	(MEDLINE)	123	135	119	50	55	482
サイリウム	(JICST)			1	1	2	4
	(MEDLINE)	30	51	85	36	51	6
ゲルコマンナン	(JICST)	12	5	7	3	4	31
	(MEDLINE)	14	13	23	7	11	68
キトサン	(JICST)	2	3	9	9	12	35
	(MEDLINE)	21	39	114	86	129	389
アルギン酸ナトリウム	(JICST)	83	93	153	101	115	545
	(MEDLINE)	17	27	54	44	32	174
<b>オリゴ糖</b>							
ガラクトース	(JICST)	18	59	69	23	20	189
	(MEDLINE)	7	15	9	4	6	41
フラクトオリゴ糖	(JICST)	6	41	46	36	36	165
	(MEDLINE)	0	1	0	1	4	6
大豆オリゴ糖	(JICST)	1	21	18	9		49
	(MEDLINE)	0	0	1	0	0	1
ガラクトオリゴ糖	(JICST)	2	19	48	21	34	124
	(MEDLINE)	0	0	2	1	4	7
キシロオリゴ糖	(JICST)	8	14	35	28	25	110
	(MEDLINE)	0	0	1	1	0	2
乳果オリゴ糖	(JICST)		0	10	10	3	23
	(MEDLINE)	0	0	0	3	2	5
ラクチュロース	(JICST)	11	19	16	10	10	66
	(MEDLINE)	142	218	294	148	182	984
ラフィノース	(JICST)	134	169	201	95	120	719
	(MEDLINE)	109	102	148	286	356	1001
<b>糖アルコール</b>							
マルチール	(JICST)	31	45	44	28	28	176
	(MEDLINE)	15	15	19	16	11	76
エリスリトール	(JICST)	21	94	104	57	62	338
	(MEDLINE)	131	94	87	63	94	469
キシリトール	(JICST)	172	227	201	78	117	795
	(MEDLINE)	200	179	159	81	108	727

多価不飽和脂肪酸							
γ-リノレン酸	(JICST)	21	94	104	57	62	338
	(MEDLINE)	1	2	9	3	4	19
EPA	(JICST)	13	42	105	79	89	328
	(MEDLINE)	173	419	621	324	348	1885
DHA	(JICST)	6	15	85	84	112	302
	(MEDLINE)	75	204	390	275	355	1299
タンパク質、ペプチド							
大豆グロブリン	(JICST)	12	20	7	5	6	50
	(MEDLINE)	4	6	0	0	0	10
大豆ペプチド	(JICST)	0	2	25	11	11	49
	(MEDLINE)	104	151	135	80	86	556
CPP	(JICST)	1	10	40	22	31	104
	(MEDLINE)	0	1	3	1	3	8
カゼインデカペプチド	(JICST)						0
	(MEDLINE)	0	0	0	0	0	0
ラクタフェリン	(JICST)	82	140	264	152	169	807
	(MEDLINE)	368	530	662	386	403	2349

注) 上記は、各成分名のみをキーワードとした検索結果。従って、各成分名について機能性食品成分領域以外の研究報告等がある場合、それらも全て件数に含まれている。

表9 成分別検索ヒット件数 (2/2)

検索ファイル	1981-1984	1985-1988	1989-1992	1993-1994	1995以降	合計	
ミネラル類							
へム鉄	(JICST)	77	128	122	75	81	483
	(MEDLINE)	32	30	44	16	27	149
CCM	(JICST)	0	0	0	3	2	5
	(MEDLINE)	56	76	100	51	63	346
フェノール類							
茶ポリフェノール	(JICST)	3	0	10	2	7	22
	(MEDLINE)	0	0	11	5	7	23
その他							
杜仲	(JICST)	0	8	6	8	7	29
	(MEDLINE)	2	2	6	1	4	15
オタネニンジン	(JICST)	109	409	341	153	142	1154
	(MEDLINE)	37	46	67	34	40	224
イチョウ葉エキス	(JICST)	3	3	14	11	17	48
	(MEDLINE)	15	74	77	44	71	281
アロエ	(JICST)	60	68	91	40	60	319
	(MEDLINE)	2	14	30	5	13	64
キダチアロエ	(JICST)	6	8	10	1	7	32
	(MEDLINE)	4	3	5	0	4	16
クロレラ	(JICST)	438	476	445	208	223	1790
	(MEDLINE)	111	105	116	68	85	485
ギムネマ	(JICST)	1	9	14	6	2	32
	(MEDLINE)	5	3	11	1	10	30
ローヤルゼリー	(JICST)	21	28	20	12	24	105
	(MEDLINE)	4	8	5	6	18	41

甘草	(JICST)	40	105	99	43	47	334
	(MEDLINE)	32	36	60	47	43	218
アセロラ	(JICST)	1	2	9	3	4	19
	(MEDLINE)	0	0	0	0	0	0
アマチャズル	(JICST)	1	0	2	1	0	4
	(MEDLINE)	0	2	6	7	6	21
テン茶	(JICST)	3	1	4	8	16	32
	(MEDLINE)	0	0	0	0	0	0
ガルシニア	(JICST)	2	0	0	0	0	2
	(MEDLINE)	0	0	0	0	0	0
乳酸菌	(JICST)	655	803	1030	652	793	3933
	(MEDLINE)	35	54	122	101	165	477
大豆イソフラボン	(JICST)	3	1	0	1	8	13
	(MEDLINE)	0	1	3	4	13	21

注) 上記は、各成分名のみをキーワードとした検索結果。従って、各成分名について機能性食品成分領域以外の研究報告等がある場合、それらも全て件数に含まれている。

分名のみをキーワードとした検索結果であるため、期待外の報告も全て件数として含まれている)。検索結果の中から主な品目について取り上げ、その内容から研究動向を読み取るとすれば次のようなことが言えよう。

#### [食物繊維]

便量増加など整腸効果の基礎的臨床研究は1930年代に既に国外で行われており<sup>1~4)</sup>、1960年代にはペクチンのヒト血清コレステロール上昇抑制作用の報告(国外研究)<sup>5)</sup>がある。食事時の繊維と心疾患、動脈硬化、腸疾患との関連など多くの疫学的研究に基づき、Burkitt<sup>6)</sup>が大腸癌と繊維に関する仮説を1971年に発表、さらに翌年Trowell<sup>7,9)</sup>により食物繊維の新しい概念が発表されて以来、生理作用についての研究が盛んになり、繊維仮説の実証研究が続けられている。1976年にはグアーガムとペク

チンのような難消化性多糖類が糖質吸収を修飾し、糖尿病の予防・治療に有効であるとの報告(国外研究)<sup>9)</sup>や、日本では1980年にグルコマンナンの耐糖能改善効果の報告<sup>10)</sup>があり、さらに、様々な食物繊維成分(難消化性デキストリン<sup>11~15)</sup>、グアーガム分解物<sup>16, 17)</sup>、低分子化アルギン酸ナトリウム<sup>18)</sup>)などの研究がなされ、整腸効果、耐糖能改善効果および血清脂質改善効果について報告されている。

#### [オリゴ糖]

パラチノースは1980年代以降、抗虫菌甘味料として研究がなされ、非う蝕原性効果が報告されている<sup>19~21)</sup>。フラクトオリゴ糖<sup>22, 23)</sup>、大豆オリゴ糖<sup>24~28)</sup>、ガラクトオリゴ糖<sup>29, 30)</sup>キシロオリゴ糖<sup>31~34)</sup>、乳果オリゴ糖<sup>35~37)</sup>は、1980年よりビフィズス菌増殖因子としての研究がなされ、腸内細菌叢改善、便性改善、腸内有害性産物

の抑制など、ヒト整腸効果について報告されている。また、ミネラル吸収促進作用も期待されている。

#### [糖アルコール]

マルチトールは難消化吸収性効果<sup>38)</sup>および抗虫菌甘味料として非う蝕原性効果(ラット)<sup>39)</sup>が報告されており、エリスリトールも低カロリー性効果<sup>40)</sup>および非う蝕原性効果(ラット)<sup>41、42)</sup>の報告がある。キシリトールは、1970年代より抗虫菌甘味料として研究がなされており、非う蝕原性効果の報告が多くなされている(ほとんど国外の研究)<sup>43~46)</sup>。

#### [多価不飽和脂肪酸]

EPA、DHA：1970年代からヨーロッパで魚食と循環器系疾患の関係が疫学的調査により注目され始めた。EPAの循環器系疾患のリスク低減効果については臨床的に検証され<sup>47)</sup>、1990年代になって各国で医薬品として開発された(日本では1990年)。DHAはEPAより時期的には遅れながらも、近年活発に研究されている<sup>48)</sup>。n-3系多価不飽和脂肪酸の機能としては、1) 神経機能維持向上、2) 循環器系疾患の予防、3) 抗アレルギー作用等多岐にわたる。研究機関も産、官、学にわたり、公的機関による疫学的調査や、ヒトを対象とした試験例も多い。EPA、DHAは最も生体調節機能の解明が進んでいる食品成分の一つと言える。

γ-リノレン酸：月見草油などγ-リノレン酸含有油脂が1980年代になってアトピー性皮膚炎の改善に有効であるとする報告(多くは国外の

研究)がなされた他、血清コレステロール調節作用についての報告もある(五十嵐他、国内外の研究者による<sup>49)</sup>)。

#### [ペプチド・タンパク質]

大豆オリゴペプチド：オリゴペプチドがアミノ酸単体よりも吸収性が良いことが、1950年代に見出され、その後1970年代まで研究が続き<sup>50)</sup>、経腸栄養として開発された。その後、肥満抑制作用等の生理機能についての報告<sup>51)</sup>もある。

大豆タンパク、大豆グロブリン：1970年代から抗動脈硬化作用があるとの報告(国外)があり、日本においては1980年代以降、血清コレステロール低下など血清脂質成分の改善作用、肥満抑制作用についての報告がある。これらは医学部、農学部、家政学部等の大学の他、メーカーも関係している。ヒトを対象とした試験結果の報告<sup>52~54)</sup>もある。

ラクトトリペプチド：1980年代に乳酸菌*Lactobacillus helveticus*による醗酵乳で寿命延長効果(マウス、ラット)の報告<sup>55)</sup>があり、近年、醗酵乳中に生成したラクトトリペプチド(VPP、IPP)が血圧降下作用を持つことが報告<sup>56、57)</sup>されている。

ラクトフェリン：1970年代から現在に至まで、国内外を問わず報告数は増加傾向にある。その生理機能については鉄の吸収に関するものの他に、微生物の感染抑制、細胞増殖調節、免疫調節、抗ガン作用が期待されている<sup>58、59)</sup>。研究者は乳業関係の企業及び大学、小児科関係の医学部が主たるところであると推測される。

C P P : C P Pは1970年代の末頃から内藤ら(東大農学部;当時)により、ラットを用いた実験でカゼイン中のカルシウム吸収促進因子として研究が始められた。その後1990年頃から企業が参画し始めたらしく、その後はむしろ主導的に大学との共同研究を行なっている。1994年には米国の大学と共同での、閉経後の女性に対する介入試験の報告もある<sup>60)</sup>。

#### [ビタミン類]

欠乏症の治療にビタミンは必須であるが、近年ビタミンの体調調節機能に関する報告が数多く見られる。ビタミンC、ビタミンE、 $\beta$ -カロテン、ビタミンB2の抗酸化作用による種々生理作用及び生活習慣病リスク低減効果<sup>61)</sup>、また、葉酸、ビタミンB12、ビタミンB6による血中ホモシステイン及びメチルマロン酸濃度正常化による抗動脈硬化作用<sup>62)</sup>、及び、ビタミンD、ビタミンKの骨粗鬆症リスク低減作用等についての報告がある。

#### [カロテノイド]

$\beta$ -カロテンの抗酸化作用に基づくある種のガン、循環器系疾病、白内障リスク低減に対する有効性の可能性に加えて、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチンが注目を浴びている<sup>63)</sup>。

#### [ミネラル類]

C C M : C C Mは1980年代よりカルシウム吸収促進作用について研究報告(国外)があり<sup>64)</sup>、1990年代には閉経後の女性<sup>65)</sup>や青年期の女性<sup>66)</sup>に対する試験の報告もある。

ヘム鉄：ヘム鉄は1970年代よりヒトでの腸管

吸収研究がなされており、鉄吸収性の良い成分としての報告(国外)がある<sup>67)、68)</sup>。

#### [フェノール類]

茶抽出物：1989年にカテキン類によるin vitro 静菌(細菌の増殖抑制)効果の研究報告<sup>69)</sup>

があり、1990年代には虫菌菌に対する特異的效果(in vitro、ラット)の報告<sup>70)、71)</sup>がある。

また、近年は抗酸化能に関する研究<sup>72)</sup>がなされ、発癌抑制作用(ラット)<sup>73)</sup>の報告もある。

#### [その他]

大豆イソフラボン：近年、骨粗鬆症<sup>74)</sup>や乳癌予防(動物)<sup>75)</sup>に対する研究がなされている。

今後、より高齢化社会の進む日本においては、Quality of Lifeの向上に向け、食生活(習慣)の改善を中心とし、さらに、疾病予防、健康増進に効果の期待できる、科学的根拠・実証(実践研究結果)に基づいた適正な機能性食品の活用、また、そのための機能性成分の研究開発に期待するところは大きい。

#### 引用文献

- 1) Further studies on the use of wheat bran as a laxative. J.Am.Med.Assoc., 100, 795 (1933).
- 2) The prevention of constipation. Brit.Med.J., 1, 906 (1937).
- 3) A biochemical method of determining indigestible residues (crude fiber) in feces, lignin, cellulose, and non water-soluble hemicelluloses. J.Biol.Chem., 108, 653

- (1935).
- 4) The effect of cellulose, hemicelluloses and lignin on the weight of the stool; a contribution to the study of laxation in man. *J.Nutr.*, 11, 433 (1936).
  - 5) Fiber and pectin in the diet and serum cholesterol concentration in man. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 106, 555 (1961).
  - 6) Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 28, 3 (1971).
  - 7) Crude fiber, dietary fiber and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 16, 138 (1972)
  - 8) Ischemic heart disease and dietary fiber. *Am.J.Clin.Nutr.*, 25, 926 (1972)
  - 9) Unabsorbable carbohydrates and diabetes; decreased post-prandial hyperglycaemia. *Lancet*, 2, 172 (1976)
  - 10) 食物センイの栄養学的効果. 化学と生物, 18, 95 (1980)
  - 11) 難消化性デキストリンのヒト便通に及ぼす影響. 栄養学雑誌, 51, 1, 31 (1993).
  - 12) ヨ糖負荷後の耐糖能および尿中C-ペプチド値に及ぼす難消化性デキストリンの影響. 糖尿病, 36, 9, 715 (1993).
  - 13) 低粘性水溶性食物繊維(難消化性デキストリン)の耐糖能改善効果. 栄養学雑誌, 53, 6, 361 (1993).
  - 14) 難消化性デキストリンの連続投与試験-第1報: 健康人における脂質代謝改善効果の検討-. 臨床栄養, 80, 2, 167 (1992).
  - 15) 難消化性デキストリンの連続投与試験-第2報: インスリン非依存型糖尿病患者における脂質代謝改善効果の検討-. 臨床栄養, 83, 3, 301 (1993).
  - 16) Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women. *J.Nutr.Sci. Vitaminol.*, 40, 251 (1994).
  - 17) Effect of partially hydrolyzed guar gum on fecal output in human volunteers. *Nutr.Res.*, 13, 649 (1993).
  - 18) 健康男性の血清総コレステロール値に対する低分子化アルギン酸ナトリウムの効果. 栄養-評価と治療, 13, 4, 86 (1996).
  - 19) Acid production from isomaltulose, sucrose, sorbitol, and xylitol in suspensions of human dental plaque. *Caries Res.*, 17, 335 (1983).
  - 20) Effect of isomaltulose on acid production and insoluble glucan synthesis by *streptococcus mutans*. *Bull.Tokyo dent.Coll.*, 24, 1, 1 (1983).
  - 21) パラチノース配合キャンディーのヒトプラーク形成に及ぼす影響. 小児歯科学雑誌, 25, 1, 142 (1987).
  - 22) Effect of fructooligosaccharides on intestinal flora and human health. *Bifidobacteria Microflora*, 5, 1, 37 (1986).
  - 23) Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health. *Bifidobacteria Microflora*, 10, 1, 65 (1991).
  - 24) 大豆オリゴ糖含有飲料のヒト腸内フローラおよび代謝産物におよぼす影響. 日本農芸化学会誌, 66, 2, 127 (1992).
  - 25) 大豆オリゴ糖の各摂取量によるヒト腸内フローラに及ぼす影響. ビフィズス, 5, 51

- (1991).
- 26) Effect of soybean oligosaccharides on human faecal flora. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 3, 293, (1990).
- 27) 大豆オリゴ糖 (Soybean Oligosaccharides extract: SOE) の便性改善効果に関する臨床的検討. *臨床と研究*, 67, 10, 304 (1990).
- 28) 大豆由来オリゴ糖摂取の老人の腸内フローラおよび便性に及ぼす影響. *ビフィズス*, 4, 135 (1991).
- 29)  $\beta$  1-4系ガラクトオリゴ糖のヒト腸内菌叢に及ぼす影響. *ビフィズス*, 9, 5 (1995)
- 30)  $\beta$  1-4系ガラクトオリゴ糖の摂取が便秘傾向の健常人の便性及び便性改善に及ぼす影響. *栄養学雑誌*, 55, 1, 13 (1997).
- 31) Effect of xylooligosaccharide on the growth of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora*, 9, 2, 77 (1990).
- 32) キシロオリゴ糖のビフィズス菌増殖効果. *日本栄養・食糧学会誌*, 43, 6, 395 (1990).
- 33) キシロオリゴ糖摂取による腸内細菌と腸内腐敗産物の挙動. *日本栄養・食糧学会誌*, 44, 1, 37 (1991).
- 34) ヒトにおけるキシロオリゴ糖の摂取と便の性状. *日本農芸化学会誌*, 65, 11, 1651 (1991).
- 35) 健常成人の腸内菌叢に及ぼす4G- $\beta$ -D-Galactosylsucrose (ラクトスクロース) 摂取の影響. *日本栄養・食糧学会誌*, 45, 2, 101 (1992).
- 36) Effect of administration of 4G- $\beta$ -D-Galactosylsucrose on fecal microflora, putrefactive products, short-chain fatty acids, weight, moisture and pH, and subjective sensation of defecation in the elderly with constipation. *J.Clin.Biochem.Nutr.*, 13, 199 (1992).
- 37) 4G- $\beta$ -D-Galactosylsucrose (Lactosucrose) の少量摂取がヒト腸内フローラおよび糞便性状に及ぼす影響. *日本栄養・食糧学会誌*, 46, 4, 317 (1993).
- 38) Metabolic fate of ingested [14C]-maltitol in man. *J.Nutr.Sci.Vitaminol.*, 37, 529 (1991).
- 39) Noncariogenicity of maltitol in specific pathogen-free rats infected with mutans streptococci. *Caries Res.*, 26, 33 (1992).
- 40) Serum glucose and insulin levels and erythritol balance after oral administration of erythritol in healthy subjects. *Eur.J.Clin.Nutr.*, 48, 286 (1994).
- 41) Erythritolの基質としての非う蝕原性. *日大口腔科学*, 16, 1, 27 (1990).
- 42) Noncariogenicity of erithritol as a substrate. *Caries Res.*, 26, 358 (1992).
- 43) The effect of xylitol and sorbitol. *J.Dent.Res.*, 51, 403 (1972).
- 44) Xylitol and caries: the collaborative WHO oral disease preventive program in Hungary. *Int.Dent.J.*, 35, 195 (1985).
- 45) Collaborative WHO xylitol field study in French Polynesia. I. Baseline prevalence and 32-month caries increment. *Caries Res.*, 22, 55 (1988).
- 46) Xylitol chewing gum in caries prevention. A longitudinal study of Finnish school children. *Proc.Finn.Dent.Soc.*, 83(supplII), 1

- (1987).
- 47) 日本人におけるエイコサペンタエン酸 (EPA) の食事による摂取と血小板機能に関する疫学的研究. 日内会誌, 74(1), 13-20, S60.
- 48) 「DHA の生理効果に関する論文要約集」 DHA 高度精製抽出技術研究組合, 平成9年2月.
- 49) 農林水産省食品流通局委託事業 No. 22, 飲食品用機能性素材有効利用技術シリーズ「 $\gamma$ -リノレン酸」, 平成6年3月, 社団法人菓子総合技術センター.
- 50) Functional characterization of dipeptide transport system in human jejunum. J.Clin.Invest., 53, 1368-1374, 1974.
- 51) 大豆ペプチドの開発と応用. 食品の包装, 26(2), 36-45, 1995.
- 52) 食事タンパク質の種類の相違が体脂肪に及ぼす影響. 必須アミノ酸研究, 125, 48-52, 1990.
- 53) 大豆タンパク質の血清脂質改善作用-ヒトにおける大豆タンパク質の最小有効摂取量の検討-. Therapeutic Research, 17(6), 2451-2456, 1996.
- 54) 高コレステロール患者における大豆タンパク質の脂質改善効果-エクストルーダ加工による大豆蛋白食-. Therapeutic Research, 14(7), 3197-3204, 1993.
- 55) Effects of feeding sour milk on longevity and tumorigenesis in mice and rats. Bifidobacteria Microflora, 4(1), 31-37, 1985.
- 56) Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I converting enzyme. J.Dairy Sci., 78, 1253-1257, 1995.
- 57) A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. Am.J.Clin.Nutr., 64, 767-771, 1996.
- 58) Iron-binding proteins in milk and resistance to Escherichia coli infections in infants. Med.J., 51(Suppl.3), 67-70, 1970.
- 59) ラクトフェリンの生理機能. 食品の研究, 45, A75-81, 1996.
- 60) Effect of caseinphosphopeptide on absorbability of co-ingested calcium in normal postmenopausal women. J.Bone Miner Met., 12(1), 77-81, 1994.
- 61) Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate and beta-carotene on low-density lipoprotein oxidation. Circulation, 88, 2780-2786, 1993.
- 62) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease the European concerted action project. JAMA, 277, 1775-1781, 1997.
- 63) JAMA, 272, 1413-1420, 1994.
- 64) Calcium absorption from a new calcium delivery system (CCM). Calcif.Tissue Int., 41, 351, 1987.
- 65) A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. New Engl.J.Med., 323, 878, 1990.
- 66) Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. JAMA., 270, 7, 841, 1993.
- 67) Food iron absorption in man. J.Clin.Invest.,



- 53, 247, 1974.
- 68) Heme iron absorption. J.Gastroent., 14, 769, 1979.
- 69) Antibacterial substances in Japanese green tea extract against streptococcus mutans, a cariogenic bacterium. Agric. Biol. Chem., 53(9), 2307, 1989.
- 70) Inhibitory effects of green tea polyphenols on glucan synthesis and cellular adherence of cariogenic streptococci. Agric.Biol.Chem., 54(11), 2925, 1990.
- 71) Preventive effect of green tea polyphenols against dental caries in conventional rats. Biosci.Biotech.Biochem., 56(4), 592, 1992.
- 72) Effects of green tea tannin in dialysis patients. J.Trad.Med., 13, 124, 1996.
- 73) Inhibition of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rat by green tea polyphenol fraction. Jpn.J.Cancer Res., 82, 1336, December 1991.
- 74) Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. Bone and Mineral, 19(suppl), S43, 1992.
- 75) Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. Nutr.Cancer, 21, 113, 1994.

## 7 今後の課題

### a) 食薬区分

機能性食品は表示の問題と不可分であり、表示の問題は食薬区分が大前提となる。日本における食薬区分は、昭和35年（1960年）の「薬事法」改正における「医薬品」定義の変更と、それに伴う「食品衛生法」における「食品」の定義の変更に遡って考える必要がある。

この改正では、それまで旧「薬事法」（昭和23年法律第197号）第2条3号の「（「医薬品」とは）人...の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（食品を除く。）であって...」の「医薬品」の定義から末尾の「（食品を除く。）」の文言が削除されるとともに、「食品衛生法」第2条1項の「...食品とは、全ての飲食物を言う。」という条文につづく「但し、医薬品として、摂取するものは、これを含まない。」に代えて、「但し、薬事法（昭和35年（1960年）法律第145号）に規定する医薬品及び医薬部外品はこれを含まない。」という文言が加えられた。この二つの法律に関する変更は、現在の日本における食薬区分の考え方を決定づける重大な意味を持っていた。

一方、この改訂に関して、厚生省薬務局は昭和36年（1961年）の薬発第44号薬務局長通知「薬事法の施行について」で、「....（食品を除く。）及び....の規定が削除されたが、これは、いずれも解釈上当然のことと考えられたためであって、この規定の削除によって医薬品の範囲が従来と変わるものでないこと。」としている。したがって、この通知から判断すると、「身体の構造、機能に影響を及ぼ

すことが目的の物」としての「食品」の存在がこの法改正によって否定された訳ではないとの解釈が可能との見解も出されている<sup>1, 2)</sup>。

以上のように、「医薬品」並びに「食品」の定義には不明確なところがあるため、しばしば誤解と混乱を生じた。そこでその判断基準を示す目的で厚生省薬務局は、昭和46年(1971年)薬発第476号厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締まりについて」(いわゆる「46通知」)を出している。

「46通知」においては、ある製品が薬であるか否かは、まずそのものの成分によって分類し、成分によっては形状、表示された使用目的、効能効果、用法用量、販売方法などを加味して判断することになっている。ところがこの通知においては、上記の薬発第44号薬務局長通知の趣旨が反映されているかどうかはなほ疑問であるとの問題提起がなされている<sup>3)</sup>。しかもこの区分方法に基づいてもなお、ある製品が食品なのか薬品なのかを判定することが困難な場合があり、この46通知の運用、解釈、取り締まり、情報公開などに関連して現在も種々の問題が発生している。

一方、国際的な食薬区分は比較的明解で、栄養を期待するものは食品、薬効(薬理作用)を期待するものは薬品と言う考え方が基本となっている。政府も、日本の食薬区分が諸外国と比べて異質であることを問題視しており、2020年までに整合性をはかるとの方針を表明している。この方針に基づき1995年には「医薬品の範囲に関する研究班」が設置されて食薬区分に関する検討が開始された。

1997年3月にはビタミンCを含む7種のビ

タミンが、効能効果表示を除いて、医薬品と食品(栄養補助食品を含む)に同条件で使用できるようになったとともに、「栄養補助食品を(医薬品や食品とは異なる)新しいカテゴリーとする対応をとることを検討する。」という方針が出され、食薬区分の見直しは大きく動き出した。

今後、国民の健康の維持向上のために果たす食品の役割期待と疾病治療に果たす医薬品の役割期待が、明確に区別された上で、食薬区分が見直され、機能性食品の健全な発展がはかられることを期待したい。

#### b) 機能性食品の定義

機能性食品は生理機能を訴求し表示した食品、という認識は世界的に共通しているが、その定義や範囲などは国により多少のニュアンスの違いがある。一例をあげれば、日本ではいわゆる三次機能を強調したものと考えているが、欧米では広い意味での栄養の中に含めて論じているように思われる。

アメリカには機能性食品という名の法制上のカテゴリーはないが、事実上 NLEA と DSHEA が補完的にその分野をカバーしているともいえよう。I L S I 北米支部の議論をみると、機能性食品を健康の改善や慢性疾患および成人病のリスク低減の可能性のある食品と考えているようである。

ヨーロッパでもまだ法制化されていないが、I L S I 欧州支部では機能性食品の定義を、身体の機能に良い影響を与える食品、特に三次機能に良い影響を与える成分(ビタミン・ミネラル等の栄養素および非栄養素)を濃縮

したか強化した食品と考えているようである。

日本の特定保健用食品は、厚生省がかつて設置した法制化検討会を「機能性食品懇談会」と呼んでいたの、当初から名称の変更が考えられていたかはわからないが、日本ではじめて提唱された機能性食品の経過は、本文の「3 機能性食品誕生の経緯」で述べた通りである。即ち、現行の食薬区分の問題から、身体機能に関する文言を避けて名称を変更し、許可される表示も「保健の用途」が中心になったとみられている。一方、本年4月から厚生省の特定保健用食品評価検討会が特別用途食品評価検討会に再編され、同一の組織で特定保健用食品のほか病者用食品の個別審査も行うこととなった。更に、医薬品と食品の区分方法について、栄養補助食品を新しいカテゴリーとする方向で検討が行われることになっている。これらの個別審査の病者用食品および栄養補助食品の内容や位置づけによっては、ひろい意味での機能性食品の範疇にはいる可能性もある。国際的調和のために、各国の状況を勘案しながら、機能性食品の定義や範囲などについて、可及的速やかにコンセンサスを形成する必要がある。

#### c) 表示のあり方

特定保健用食品は表示許可の制度であり、米国の NLEA もラベリングを対象とする法律である。DSHEA については、その表示委員会が施行細則案を本年6月に公表した。また、欧州では健康表示をラベリングと広告活動の両方一緒に考えているようである。これらのことは、消費者への情報提供が機能性食品の

最も重要なポイントであることを示している。消費者のための表示であるから、当然わかりやすくかつ誤解を与えないものでなければならない。

Dr.Roberfroid (ILSI 欧州支部会長) は、機能性食品の表示に FUNCTION CLAIM と HEALTH CLAIM の二種類があり、前者は代謝や免疫を通して身体機能に良い影響を与えることの表示、後者は疾病に関連して感染や便秘などを防ぐことの表示、としている。FUNCTION CLAIM には、米国の DSHEA や英国のガイドライン案が該当しよう。CODEXで昨年合意された NUTRIENT FUNCTION CLAIM も文字通り FUNCTION CLAIM である。HEALTH CLAIM には、米国の NLEA が該当しよう。

日本の特定保健用食品は、「保健の用途」の表示が許されるが、相当の年月と開発費を投入して開発しても、間接的で制約された表現しか許されない、という問題が指摘されている。即ち、疾病のリスクを軽減することは勿論、身体機能に良い影響を与えることも直接うたうことができないので、HEALTH CLAIM と FUNCTION CLAIM ともいい難いところがある。これは前述の食薬区分に起因しており、今のままでは NUTRIENT FUNCTION CLAIM の法制化にも差し支えるかもしれず、現行制度の最大の問題とみられる。

#### d) 科学的データの裏づけ

機能性食品の表示は、安全性と有効性の両面が十分な科学的根拠にもとづいていなくてはならない。

まず安全性については、食品である以上医薬品のように有効性とのかねあいというわけにはいかない。特定保健用食品においては、「食品らしさ」が許可条件の一つとして重視されている。これは食経験の長いものは自ずから安全性を実証している、という考え方が加味されていよう。ただし一方では、有効成分を濃縮した、いわば食品素材についても、十分な安全性と有効性のデータがあれば、特定保健用食品の対象にすべきではないかという意見がある。「食品らしさ」が重要な要件としても外観や有効成分の含有量について、どの程度まで「食品らしい」とみるか、ある種のコンセンサスが必要であろう。

有効性については、ヒトでの有効性をどの程度立証すればよいかが問題である。疫学調査、介入試験など多いほうが望ましいが、過去の例は、いずれも膨大な時間と費用がかかりながら、十分に科学的で再現性のあるデータが得にくいことを示している。その点で ILSI 欧州支部の提唱している BIOMARKER の意義があろう。動物試験までで身体の機能に対する影響を最もよく代表する BIOMARKER を把握し、ヒトの試験では期待通り BIOMARKER が動くのを確認する。医薬品でないで、必ずしも医師の診断による効果判定を必要としないということであろう。

また欧米の動きのなかには、身体の機能に良い影響を及ぼす表示、即ち FUNCTION CLAIM は、ガイドラインとか自主規制でという考え方もある。規制緩和の流れとして理解できるが、安全性の歯止めとしてまた有効性についても、少なくとも権威ある第三者機関

でのデータの公正なレビューをうけることが望ましいという意見もある。一方では、厳重な審査で科学的裏づけが立証された場合には、NLEA のような「疾病のリスクを軽減する」という表示が許されてもよいであろう。

#### e) 研究開発の重要性

機能性食品の開発においては、その有効性を科学的に実証し、効果発現のメカニズムを解明し、安全性を実証することが必須である。そのためには長期間にわたる研究と広範なデータ蓄積が必要であり、食品を開発する一企業でそれらのすべてを実施することは容易ではなく、企業や団体の枠を超えた協力とネットワーク体制が必要である。さらに、倫理的側面を含む適切なヒト試験方法や安全性試験方法、あるいはバイオマーカーの導入、などに関する基盤的研究は機能性食品の定着と発展のために共通して必要とされるものであり、国家的な共同研究機構を設立して検討を行うことが望まれる。民間や公共の研究機関を含むこの共同研究機構において、企業や学会における研究開発の援助だけでなく、機能性食品開発のためのガイドライン設置に必要とされる研究、提案された機能性食品の表示に関する多面的な調査や関係する基盤研究の振興を一元的に行うことにより効率化を図り、国際交流にも資することが期待される。

#### 引用文献

- 1) 加藤嘉昭：杉靖三郎監修 東洋医学舎発行  
「96-97 健康・栄養食品事典」  
pp.29-64,1996

2) 近藤 守：「食薬区分の問題点と健康食品法立法化への道」,健康産業新聞  
第859号,1997年3月6日.

## 8 まとめ

機能性食品は高齢化社会における国民一人一人のQOLの向上や生活習慣病予防による保健医療費の低減を図るものとして、日本が世界に先駆けて提唱したものである。これをもとに世界に類例のない特定保健用食品表示許可制度が制定された。日本ではこの制度に基づいて機能性食品が商品化され、消費者の理解はまだ十分とは言えないものの一定の市場を形成するに至っている。しかしながら、この制度は先例のない中で作られたものであったため、パイオニアの宿命として種々の課題を抱えていた。すなわち、①日本の薬事法で定義される食薬区分とこの制度をどのようにして共存させて行くか、②機能性食品の定義や範囲をどのようにすべきか、③表示はどうあるべきか、さらに④表示を裏付ける科学的データはどうあるべきか、などの課題である。特に食薬区分の課題は本質的なものであって、現行の薬事法との整合性をとる必要性から、特定保健用食品の機能性の表示は著しい制約を受けてスタートせざるを得なかった。また、この制度は新しい概念のものであったために、今から考えれば過剰とも言える規制が設けられていた。従って、発足当時の期待感にもかかわらず、消費者にとっては分かりにくく、申請者（企業）にとっては負担が多い割にメリットが少ない、という声が多かつ

た。一方、国際化の中で規制緩和が進み、特に1997年10月の制度改正においては申請者負担が大幅に軽減された。また最近厚生省は、申請者の便宜をはかるために、特定保健用食品の申請・評価に関する基準の策定を進めている。

これらの努力によって申請者負担は軽減されるものと考えられるが、この制度の抱える①～④の課題については相変わらず積み残されている。これらの課題に対する取り組みはすでに各セクターで試行錯誤的に行われ始めてはいるが、縦割り行政の仕組みの中で個別に行われている点は大きな問題である。今後は従来の管轄の枠を越えた取り組みによって、保健分野における機能性食品をはじめとする食品の果たすべき役割を明確化し、将来を見越して食薬区分を見直して行くことが強く望まれる。このような取り組みのためには、産官学が一体となった調査研究の場が設定され、議論される必要があろう。

## 謝辞

この小文をまとめるにあたり、種々ご教示いただいている学会の先生方ならびに日本健康・栄養食品協会をはじめご協力頂いている各機関に、厚く謝意を表したい。

日本国際生命科学協会 (ILSI Japan)  
機能性食品研究部会メンバー

◎部会長 ○分科会リーダー

第1分科会	大森 丘	日本ハム(株)
	笠井美恵子	日本モンサント(株)
	関 慎二	日清製油(株)
	土田 博	明治乳業(株)
	中川 正	サントリー(株)
	◎ 平原恒男	カルピス(株)
	二見 晶	カルピス(株)
	○ 森永 康	味の素(株)
第2分科会	木綿良介	不二製油(株)
	崎山淳子	カルター・フードサイエンス(株)
	○ 末木一夫	日本ロシュ(株)
	西川博之	山之内製薬(株)
	三木勝喜	ミヨシ油脂(株)
	松本晁暎	ミヨシ油脂(株)
	山路明俊	(株)創健社
第3分科会	位田毅彦	太陽化学(株)
	杉本真一	大日本製薬(株)
	○ 徳永隆久	明治製菓(株)
	細谷誠生	山崎製パン(株)
	三宅一之	小川香料(株)
	鷲野 乾	三栄源エフ・エフ・アイ(株)
第4分科会	稲垣 雅	山之内製薬(株)
	越智宏倫	日研フード(株)
	○ 藤井高任	ネスレ日本(株)
	寶城俊成	(株)アルソア央粧
	山口典男	キッコーマン(株)

(あいうえお順)

## 国際セミナー 報告

# 健康と栄養 — 食事摂取量の基準と機能性食品 —

## 機能性食品研究部会

本年2月26日に学士会館で開催された、ILSI JAPAN（機能性食品研究部会）と日本健康・栄養食品協会共催の国際セミナー（健康と栄養—食事摂取量の基準と機能性食品—）に関して、本セミナーでの3名の招待演者、

Prof. Young：マサチューセッツ工科大学栄養生化学教授（USA）

Prof. Roberfroid：ILSIヨーロッパ会長（ベルギー）

Prof. Milner：ペンシルバニア大学教授（USA）

のご講演の要約を以下に紹介する。

### I. 食事摂取参考量（Dietary Reference Intakes）：概念規定と策定方法、国際的整合

Prof. Vernon R. Young

（マサチューセッツ工科大学 栄養生化学教授）



Young教授は、マサチューセッツ工科大学（栄養生化学科）の教授であると共に、アメリカ合衆国国立科学アカデミーに設置されてい

る、この度の栄養所要量改訂検討委員会の委員長である。今回の国際セミナーのご講演内容は、次の様な3つの大きなパートから構成

Report on the International Seminar

\* Health and Nutrition

- Dietary Reference Intakes  
and Functional Foods -

Task Force on Functional Foods

されている。

1部：栄養必要量のパラメーターのコンセプト、定義、利用法、利用

2部：新しい栄養必要量に関する値を獲得するために取られるアプローチの全体像、また関連内容として、米国でのパラダイム、FNB（食品栄養評議会）の本件に関する活動内容、今後の計画

3部：国際的な検討項目

あくまでも、今回のご講演は、FNBの公式声明ではなく、ヒトにおける栄養必要量のヤング教授の試験と理解とその適用というスタンスでなされた。

1部においては、1994年にRDA（栄養所要量）の利用方法について討議が発生した。すなわち以下の様な点に関する質問が提出されたことから、現在の状況が発生したと説明。

1. 集団にとって適切な値は？

2. 母集団中の個人にとって適切な値は？

必要量には、様々なクライテリアがあるという点が重要な点であり、Dietary Reference Intake（以下DRI；栄養摂取基準量）の説明がなされた。その説明を簡単に以下に示す。DRIとは、集合的な用語で、次の4つのパラメーターから成っている。

1. EAR（推定平均必要量）

2. RDA（栄養所要量：EARを基にしている）

3. AI（適正摂取量）

4. UL（許容上限摂取量：健康に対するリスクのマーカー）

これらは、ある特定の個人に関係したものであり、時間の概念を盛り込んでいる。そし

て、通常の個人の摂取量を表示するものとして、RGI（集団の必要摂取平均量）が非常に重要になってくる。これは、EARを基にして計算できる。そうした点から、EARは非常に重要であるということである。

2部においては、1996年に設置されたDRIの科学的評価の常任委員会が設立され、その実働組織として、2つの小委員会（UL：適応小委員会）と7つのパネル（カルシウム関連栄養素、葉酸、B群ビタミン及びコリン、食物由来抗酸化物質、エネルギー及び三大栄養素、微量元素、その他のビタミン、食品成分）が、それぞれ勧告を出すべく活動している。ただ、このパネルは方針は立てない。方針を立てるのは政府であるということである。しかし実際には、政策と非常に密接な関係にある。さらに将来を考えての重要な作業として、将来へのRDAに関してのフォーマットを策定して、定期的に新しい情報を盛り込むという方向性を持っている。

3部の将来の計画については、このプロジェクトはアメリカ・カナダの合同プロジェクトで、この成果を広く国際化していきたい。すなわち、世界的にハーモナイゼーションを行うということで、評価基準について、すなわち、EARに関してのハーモナイゼーションを図ってゆく必要性を話された。

（末木 一夫）



## II. ヨーロッパの機能性食品について

Prof. Marcel Roberfroid M.B.  
(Catholic University of Louvain)



ヨーロッパの機能性食品に関する取り組みはILSIヨーロッパを中心に行われており「機能性食品の科学」という言葉で表現されています。5月にはILSIヨーロッパの機能性食品に関する取り組みが、始めてBr. J. Nutr.に掲載されます。その序論で機能性食品は「栄養素があるなしに関わらず、その食品が体内においてプラスの機能を持つもの、またはその機能に影響をあたえるもの」と定義されています。機能性食品の基準としては①負の生理的效果を持つ成分を排除したもの②有効成分の濃度を上げたもの③その食品に含まれてない有効成分を添加したもの④負の生理的效果を持つものを一部または全部を有効な成分と置換えたものが考えられます。また機能性食品は食事の一環として一部として摂取するものではなくてはならず、バランスのとれた食事をするのが基本で、機能性食品を食べることで健康状態を維持し、疾病のリスクを軽減するものでなくてはならないとされています。

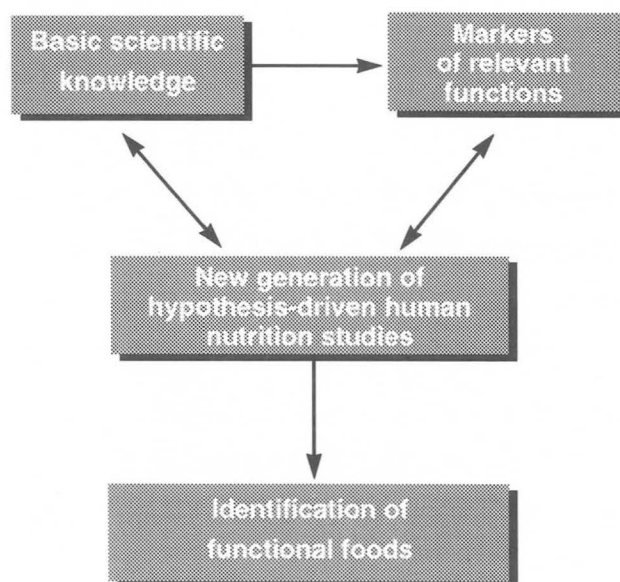
では、機能性食品に対する戦略について説明します。まず食品と生理的機能の間にどのような相互作用があるかという点につき基礎科学的なアプローチをとります。その生理的機能を判定するためのバイオマーカーをいかに検証していくかというのが鍵になります。そして最終的にはヒトが摂取しその生理的効

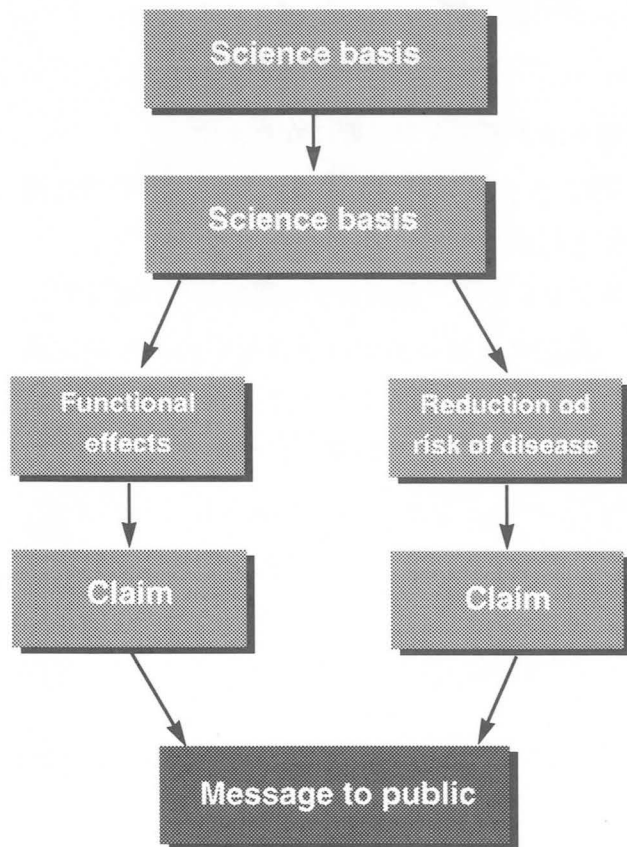
果を示すデータが必要になります。

機能性食品が市場に出るに際し、消費者に情報を提供していく事が重要となるわけで、ヘルスクレーム、強調表示が問題となります。

現在ヨーロッパでは「食品中のある特定成分の摂取により特定の疾病のリスクを低減出来れば、プラスの効果として強調表示して良い。」ということで合意が得られております。機能性食品においては、特定の疾病の予防に

### Principles of Functional Food development



**Functional Food : which claims?**

直接繋がる事が実証出来なくても、良好な健康状態を維持促進する効果が認められれば、機能効果を表示するという方向で動いています。例えば、コレステロールの低下、腸内菌叢の改善、カルシウムの吸収の増加などといった事が、直接特定の疾病のリスク低減に繋がる事が証明出来なくても、機能表示を認めるという訳です。

次に、機能性食品に関するプロジェクトのヨーロッパでの進行状況について説明します。

EUからの資金援助により、ILSIが支援したプロジェクトは、ブレインストーミングの形式で行われており、その目的は①科学に基いた機能性食品のガイド作り②商品の観点でなく機能面からのアプローチ③特定の栄養成分が機能に対してプラス効果を持つ証拠を科学的に評価④EUでのコンセンサスの獲得 という事です。96年に第1回の会議がニースで行われました。ここで以下の6つの分野について調査研究を行なうことに決定しました。①消化管系（腸内細菌、免疫機能、粘膜機能）②抗酸化作用（方法論、DNA・脂質へのダメージ）③循環器系（高血圧、心臓機能、リポタンパク質）④基質の代謝（肥満、糖尿病、X症候群、スポーツ栄養）⑤発達・成長・分化（栄養による遺伝子調節、子宮内での発達と母乳の影響）⑥行動と心理学的機能（食品と沈静、葛藤、認知との関係）。ほぼ作業は終了し、80ページの報告書が完成しました。

これをもとに97年7月のヘルシンキ会議での検討会ではその内容に関するコンセンサスが得られました。

結論としては、ある食品成分が特定の機能に影響を与える指標（インディケーター）は見つけることが出来るが、現在十分な証拠が得られていないものが多く、より多くの情報や追加的な研究が必要で、また機能評価のバイオマーカーが不可欠であるという事でした。これらの内容は、コンセンサス・ドキュメントという報告書の形で98年10月の第3回総会での合意が出来たら、Br. J. Nutr.の12月号の中で発表予定です。

（西川 博之）

### Ⅲ. アメリカ合衆国の機能性食品について

Prof. John Milner

(Pennsylvania State University)



米国の機能性食品に関しては、まだコンセンサスが得られていない。しかしながら、一方で、市場に於いては、実態として既に種々の事柄が進んでいる。このような状況のもとで、今回、Milner先生は、個人的な見解を中心に、「アメリカ合衆国の機能性食品について」講演された。以下に、その要旨をまとめた。

まず定義について。国立科学アカデミーの定義によれば、「機能性食品とは、その機能を改良し、強化した食品あるいは食品成分であり、健康上プラスの効果を与え、それらが従来の栄養(素)以上のもの」としており、いわゆる健康食品をも含まれる可能性がある。こうして定義してみると、食品で機能性を持たないものは殆ど無いのではないか。さらに話を複雑にしたのは、初期には非必須の栄養素のみがその対象とされていたが、最近では、必須の栄養素も含まれてきており、非常に広い範囲になった事である。

ところで、米国では、機能性食品という言葉に加えてニュートラシューティカルズ(Nutraceuticals)という用語も使われている。必ずしもそれらの定義が整理されているわけではないが、一般的には、機能性食品といった場合には通常の食品の形態のものを、ニュートラシューティカルズの場合は、単離された成分でカプセル状とか錠剤の形で摂取す

るものとして理解されている。ただし、栄養補助食品(Dietary Supplement)は食品扱いであり、この辺の整理はきちんと為されていない。

米国において、機能性食品をめぐる環境がかなり前進してきている背景として、3つの要因がある。第1に医療費の高騰、第2に、近年新たに2つの法律が制定された事、そして第3に、科学の進歩である。

まず医療費の問題から。現在、いわゆる4大慢性疾患の内、その原因が不適切な食事と考えられる事例の医療費コストが年間1,450億ドルと推計され、もし食生活において、適切な食品、栄養を摂る事が出来、そういった疾患を減らす事が出来れば、結果として医療費コスト削減への貢献大となる。

ついで規制、環境の面から。法律としては、消費者に対して誇大なあるいは誤解を招く表現とならないよう、正しい健康情報を提供することを目的として1990年に「栄養表示教育法(Nutrition Labeling and Education Act, NLEA)」、1994年に「栄養補助食品健康教育法(Dietary Supplement and Health Education Act, DSHEA)」が制定された。このことが、同時に食品と健康に関する情報に対する一般消費者の関心を高める結果となった。

しかしながら、実際問題として、これほど

機能性食品に対して関心が高まってきたのは、膨大な量におよぶ食品や健康に関する情報、出版物に拠るところが大きい。例えば果物や野菜の摂取が心臓病や癌のリスクを低減するとか、魚油は健康に良いといったようなデータや情報が大量に発表されている。結果として、アメリカ国民の約60%が機能性食品のメリットを信じ、30%が信じようとしている。

ただし、ここで大事な事は、健康（強調）表示をする際には、十分な、あるいは適切な科学的根拠の裏付けがなされなければならないという事である。では、どのような根拠、データが必要かという点については、これか

らつめて行かなければならないが、参考までに個人的見解を紹介すると、疫学的データ25%、介入試験35%、動物モデル実験25%そして生化学的データ15%。当然、これらの比率は個々のケースで異なるであろうし、いずれにしても、全てのデータを総合的に評価、判断することになろう。同時に、適切な実験モデルやバイオマーカーといったものが不可欠である。

食品と健康に関する消費者の関心の高まり、国際的な食品流通という現在の環境にあって、統一的な、科学的な基準といったものが求められている。  
(浜野 弘明)



## 内分泌かく乱物質の新しい検出法

大阪大学 大学院  
今 川 正 良



### 要 旨

ステロイドホルモンは内分泌系の主要な構成物質であり、生物の恒常性の維持、発育と成長、性の分化と生殖等に重要な役割を果たしている。これらは細胞の核内に存在するそれぞれのレセプターに結合し、標的遺伝子の転写を調節することにより発現の制御を行っている。一方、内分泌かく乱物質が最近注目されている。これらは、ヒトおよびその他の生物の内分泌系をかく乱することにより、生殖の異常や癌の発症などの原因となっていると推測されている。従って、生態系の保全やヒトの健康を正常に保つためには、これらの物質に対する評価法の確立・環境基準の設定・環境中へ放出された物質のモニタリングなどが必要である。

ここでは内分泌かく乱物質の概説に続き、ホルモンレセプターを介する転写活性化機構に関する最新の知見をもとに、酵母を用いたホルモン様活性測定法について紹介する。ホルモンレセプターは、リガンド依存的に標的遺伝子の転写量を上昇させる。その機構として、リガンド結合によるレセプターの構造変化が重要であると考えられていたが、最近、コファクターと呼ばれる、リガンド依存的にホルモンレセプターと結合する因子が発見された。このリガンド依存的な相互作用を利用した酵母two-hybrid法について概説する。

Novel Detection System  
for Endocrine Disruptors

Masayoshi Imagawa, Ph.D.  
Associate Professor  
Laboratory of Environmental Biochemistry  
Graduate School of Pharmaceutical  
Sciences  
Osaka University

はじめに

最近、内分泌かく乱物質・環境ホルモンという言葉が毎日のようにテレビや新聞紙上に登場している。1962年レイチェル・カーソンにより「Silent Spring」（日本語訳は当初「生と死の妙薬」その後「沈黙の春」<sup>1)</sup>）が出版され、化学物質の乱用に大きな反響を与えた。それ以来、ヒトを含む地球上の生物すべての将来を考慮し、地球環境を保全することが我々人類にとって最重要課題になっている。ヒトに対しては、毒性特に発癌性が問題であり、各種試験が考案され厳しいチェックを受けるようになっている。そのような中、1996年「Our Stolen Future」（日本語訳1997年「奪われし未来」<sup>2)</sup>）が米国副大統領の「序」付きで出版され、またまた大きなショックを受けることとなった。その概要は、種々の化学物質が体内に入ると、その個人に対する影響だけでなく、次世代にも影響を与え、やがて人類も他の生物も子孫を残せなくなるというものである。ヒトにおいては、精子数の減少・停留睾丸の増加・乳癌の増加など、野生生物では、カワウソなどの激減・カモメなどの減少・雄ワニのペニス異常・巻貝のメスの奇形などである。1997年にもよく似た内容で「The Feminization of Nature」（日本語訳1998年「メス化する自然」<sup>3)</sup>）も出されている。これらのキーワードは「内分泌かく乱物質」あるいは「ホルモン様作用」である。文字通り、「生体内の内分泌系をかく乱する物質、あるいは生体内でホルモンのような作用を有する物質」である。ここではその概要を紹介するとともに、我々の研究室で開発しつつある、内分泌

かく乱物質の新しい検出方法について触れた  
い。

内分泌かく乱物質・環境ホルモンとは

環境庁が1998年5月に発表した「外因性内分泌かく乱化学物質問題への環境庁の対応方針について」<sup>4)</sup>の冒頭に、「外因性内分泌かく乱化学物質（環境ホルモン）とは、“動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質”を意味する」とある。通常省略されて内分泌かく乱物質（Endocrine Disruptors）とよばれる。また、主にホルモン様作用を示す化学物質が多いことから「環境ホルモン」ともよばれる。しかし、後述するように、その作用ステップは広範囲にわたることから、本来の言葉の意味としては、外因性内分泌かく乱化学物質の一部として環境ホルモンがあると考えるのが妥当であろう。ここでは内分泌かく乱物質とよぶ。

ヒトの体には60兆もの細胞があるが、一個の卵子が受精後、適切な時期に適切な調節を受けることにより細胞が分化し、最終的に秩序だった個体を形成している。その基本的な機構は動物も魚類も鳥類も同様である。これらを制御しているのは遺伝子である。

図1に示したように、生体内では遺伝情報の源であるDNAより、転写・翻訳により蛋白質が発現し、これらの性質が正常であれば健康な生活をおくれるが、異常な発現をすれば癌などの病気を引き起こす。ヒトの場合には約70,000個の遺伝子があるといわれているが、その機能が明らかにされたのはまだ、10,000個

強にすぎない<sup>5)</sup>。従ってヒトの遺伝子の機能の把握という意味ではほど遠い状態であるのが現状である。内分泌系は、生体内の免疫系・神経系などと並び非常に重要な調節系である。特にステロイドホルモンや甲状腺ホルモン、脂溶性ビタミン（リガンドとよばれる）は内分泌系の主要な構成物質であり、生物の恒常性の維持、エネルギー代謝、発育と成長、性の分化と生殖等に重要な役割を果たしている。これらの受容体（ここではレセプターとよぶ）

は核内に存在し、かつ構造的によく似ていることから、核内レセプタースーパーファミリーとよばれている<sup>6)</sup>。図2に示したように、その主要構造はDNA結合ドメイン、リガンド結合ドメイン、転写調節ドメインよりなっている。リガンドが細胞内に入ると、核内に存在するそれぞれのレセプターにリガンド結合ドメインを介して結合する。このリガンド・レセプター複合体は標的遺伝子の発現調節部位に結合し、遺伝子の発現を転写レベルで調節

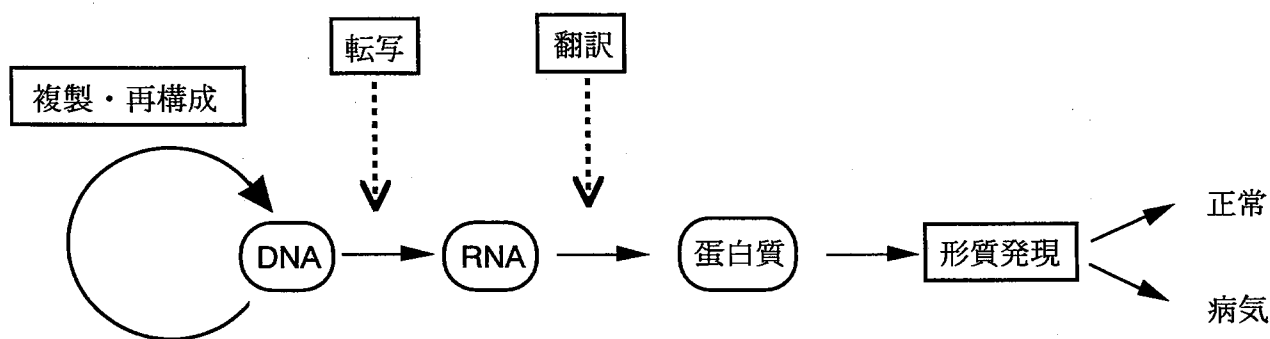
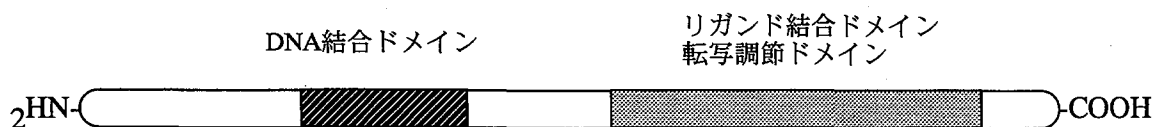


図1. 遺伝情報の発現様式



ステロイドレセプター（ホモダイマーとして働く）  
エストロゲンレセプター  
アンドロゲンレセプター  
グルコルチコイドレセプター  
ミネラルコルチコイドレセプター  
プロゲステロンレセプター

その他（レチノイドXレセプターとのヘテロダイマーとして働く）  
甲状腺ホルモンレセプター  
ビタミンDレセプター  
レチノイン酸レセプター  
この他複数有り

図2. 核内レセプタースーパーファミリーの基本構造

DNA結合ドメインは亜鉛フィンガーという特徴的な構造を持つ。  
リガンド結合ドメインと転写調節ドメインはほぼオーバーラップしている。

することが知られている（図3）。これらがすべて正常に調節されていれば健康な生活が送れるわけである。図3では、ホルモン作用の作用機作を示したが、ホルモンが体内で作用するためには大きく5つのプロセスが必要とされている（環境庁4）。すなわち、

- 1) ホルモンの合成
- 2) ホルモンの貯蔵および必要に応じた放出
- 3) 放出されたホルモンが目的臓器に到達して機能を発揮するかまたは肝臓・腎臓で分解される
- 4) ホルモンが細胞にあるレセプターを認識する

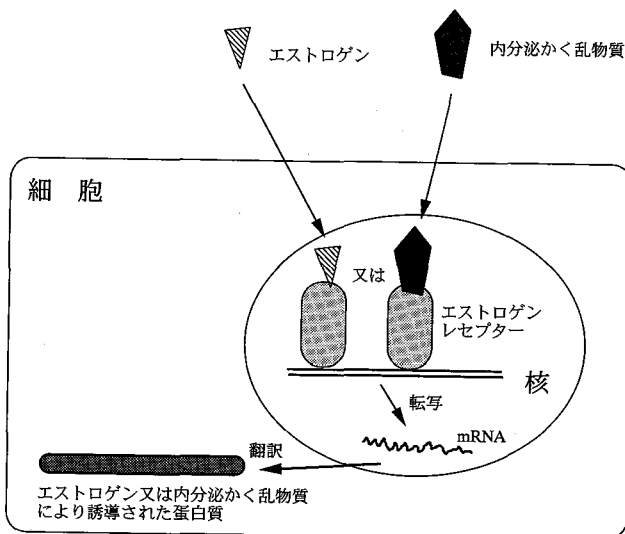


図3. ステロイドレセプターの作用様式  
エストロゲン・エストロゲンレセプター複合体はDNAに結合し、エストロゲン標的遺伝子の転写を活性化し、蛋白質を発現する。内分泌かく乱物質も構造的にエストロゲンと類似しているため、エストロゲンレセプターと結合し遺伝子を活性化するため、内分泌系をかく乱することになる。ただ、これらのステップのどこに作用しても影響を及ぼすため、内分泌かく乱物質はホルモン様物質のみとは限らない。

- 5) その複合体がDNAに働きかけ、機能蛋白質の産生や種々のシグナル蛋白質などを発現する。

ホルモンはこのような一連の過程を経て作用を発揮するが、このいずれかの過程に内分泌かく乱物質が作用すれば、正常なホルモン作用は影響を受ける。特に（4）の段階で疑似ホルモンとして、間違っレセプターを認識して、遺伝子の発現制御に誤った信号を与える化学物質が多いことが、上述のように「環境ホルモン」とよばれる所以である（図3）。しかし、実際には上記1）～5）いずれのステップに働いた場合も重篤な影響を与えることは間違いない。さらに、図2に示したように、エストロゲンレセプターを代表とするステロイドホルモンレセプターはスーパーファミリーを形成しており、種々のリガンドが対応している。言い換えると、エストロゲンだけではなく、アンドロゲン、グルココルチコイド、甲状腺ホルモン、ビタミンDなどの作用過程において「かく乱作用」を有する可能性も多いにある。

#### 環境中の内分泌かく乱物質

国内外の研究結果より約70種類の化学物質が内分泌かく乱作用を有するといわれている。それらのいくつかを紹介するが、詳細については環境庁の報告書<sup>4) 7)</sup>や他の優れた総説<sup>8)</sup>等を参照されたい。

エストロゲンは女性ホルモンの一つで、発情ホルモンもしくは卵胞ホルモンともよばれ、コレステロールを原料に生合成され、類縁体を含めて同様な生理作用をもつものの総称で



あり、通常は17 $\beta$ -estradiol (エストラジオール) をさす。エストラジオールは男性ホルモンであるテストステロンを前駆体として、卵巣、胎盤で生合成される。合成エストロゲンであるdiethylstilbestrol (DES) は30年前まで流産予防のために大量に投薬された (今では使用されていない)。その結果、次世代の子供に生殖異常、腫瘍、停留睪丸症などを引き起こした。DESはエストラジオールと同程度の親和性でエストロゲン受容体 (estrogen receptor) に結合するため、強力なエストロゲン作用を有していた。

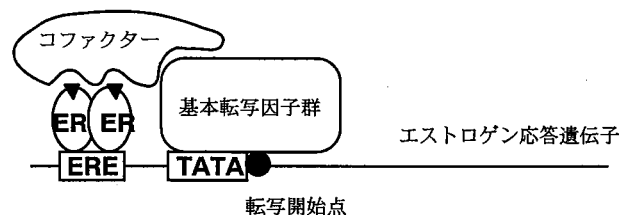
界面活性剤として用いられるnonylphenol ethoxylate は分解によりnonylphenolを生ずるがp-nonylphenolをはじめとする各種alkylphenolが弱いホルモン作用を有するといわれている。また、ポリカーボネート系やエポキシ系の樹脂の原料として用いられているbisphenol Aもプラスチックから溶け出しやすく、ホルモン様物質として懸念されている。ゴミ焼却場で問題になっているダイオキシンはジベンゾ-p-ジオキシンの塩素化されたもので多くの異性体が存在する。その中で、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)は極めて強い毒性・催奇形性を持つことが知られていたが、最近になってエストロゲン作用または抗エストロゲン作用が疑われている。30年前に悲惨な事件を引き起こしたPCB (polychlorinated biphenyl, これも2つのphenylの塩素化体で多くの異性体がある) やそれに混在していたとされるPCDF (polychlorinated dibenzofuran) も同様である。この他にも、農薬を含め多くの化学物質が環境庁のリストに載っている<sup>4)</sup>。

## 問題点

環境中の内分泌かく乱物質の一部を紹介したが、大きな問題点がある。それはほとんどの物質の場合、因果関係すなわち本当に内分泌系をかく乱するのか、といった点がはっきりしていないことである。発がん試験も長い年数を要するように、次世代に対する影響が最も重要な問題とされる内分泌かく乱物質の試験も長くかかるのは仕方のないことであろう。その一方で、地球上には10万を越えるといわれる化学物質が存在するといわれている。これらが内分泌かく乱作用を有するか否かについては、ほとんどわかっていないといったほうがよいくらいである。そこで多世代影響を正確に把握する試験法やなるべく迅速に内分泌かく乱作用の有無をスクリーニングする方法など新たな試験法の開発が急務とされている。

## 酵母を用いた内分泌かく乱物質のスクリーニング法

この方法の説明の前に、遺伝子の発現機構について再度触れたい。図3でエストロゲンレセプターをはじめとする核内レセプタースーパーファミリーの作用機構の一端を示した。もう少し詳しく記すと図4のようになる。図3で述べたリガンド・レセプター複合体はそれらに特異的なシスエレメントとよばれるDNA配列に結合する (レセプターはトランスアクティングファクターまたは転写因子、機能に応じて転写活性化因子・転写不活性化因子とよばれる)。このDNA配列はレセプターに特異的であり、たとえばエストロゲンの場合



▼ エストロゲン

ER エストロゲンレセプター

ERE エストロゲン応答配列

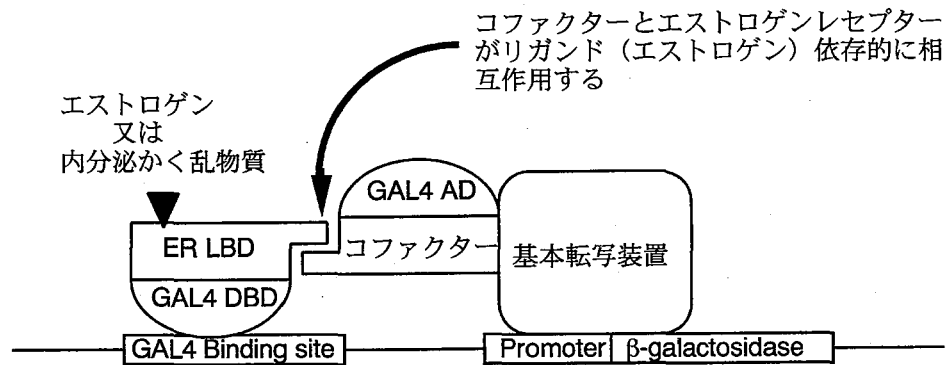
図4. 遺伝子の転写活性化におけるコファクターの役割

エストロゲン・エストロゲンレセプター複合体はエストロゲン応答配列とよばれるシスエレメント (DNA配列) に結合し基本転写因子群に働きかけ転写を活性化する。コファクターは双方に結合する仲介蛋白質として機能する。また、コファクターとエストロゲンレセプター (他の核内ホルモンレセプターも同様) はリガンド依存的に相互作用する。

にはエストロゲン応答配列、グルココルチコイドの場合にはグルココルチコイド応答配列とよばれる。ステロイドレセプターに応答する遺伝子は通常その 5' 上流制御領域に応答配列を有している<sup>2)</sup>。すなわち、エストロゲンに応答する遺伝子はエストロゲン応答配列を持っている。そして、特異的に結合したリガンド・レセプター複合体が転写開始点に存在する基本転写因子群に相互作用することにより応答遺伝子の転写のスイッチをオンにする。従って基本転写因子群に対応して、レセプターを特異的転写因子とよぶ。

このように転写は複雑かつ巧妙に制御されているが、この数年の間にもう一つの役者が登場した。すなわちコファクター (cofactor、転写共役因子ともいう) である<sup>9,10)</sup>。コファクターは特異的転写因子群 (実は応答配列も複数有りそこに結合する特異的転写因子も複数ある) と基本転写因子群を介在する蛋白質であり、活性化に働く場合にはコアクチベーター (coactivator)、不活性化に働く場合にはコレプレッサー (corepressor) とよばれている。核内レセプタースーパーファミリーも種々のコファクターと相互作用することが明らかになりつつある。リガンドであるホルモンとそれらのレセプターとの相互作用にはコファクターが必須である。言い換えると、レセプターとコファクターはリガンド依存的に相互作用することがわかってきた。これらを利用して酵母のtwo-hybrid法を構築した (図5)<sup>11)</sup>。

酵母のtwo-hybrid法は最近分子生物学の分野で汎用されている方法である。この方法は、酵母の転写活性化因子であるGAL4遺伝子を利用している。GAL4遺伝子にコードされるGAL4蛋白質は、DNA結合ドメインと転写活性化ドメインの二つに分離することができる。そこで、これらのそれぞれに調べたい蛋白質をコードする遺伝子を組み込み、酵母内で反応させる。もし、調べたい蛋白質同士が相互作用すればGAL4蛋白質が活性化体として遺伝子の発現に正に働くことを利用している。図5においては、ホルモンレセプターのリガンド結合ドメイン (これはGAL4蛋白質のDNA結合ドメインとのキメラ蛋白質である) とコファクター (これはGAL4蛋白質の転写活性化ドメイ



GAL4 AD: GAL4 転写活性化ドメイン  
GAL4 DBD: GAL4 DNA 結合ドメイン  
ER LBD: エストロゲンレセプターのリガンド結合ドメイン

図5. 酵母two-hybrid法の概略

酵母GAL4遺伝子の転写活性化ドメインおよびDNA結合ドメインのそれぞれについて、コファクターおよびレセプターのリガンド結合ドメインとのキメラ遺伝子を作製する。酵母内でコファクターとレセプターが、リガンド（ここではエストロゲン又は内分泌かく乱物質）依存的に相互作用したときのみ遺伝子が活性化され、レポーター遺伝子であるb-galactosidaseが発現する。

ンとのキメラ蛋白質である）とが、リガンドすなわちホルモンの存在下でのみ相互作用するため、ホルモン活性に依存してレポーター遺伝子であるβ-ガラクトシダーゼを活性化することになる。そこでβ-ガラクトシダーゼの酵素活性を測定することにより、試験化学物質のホルモン様活性を測定することが可能となる。β-ガラクトシダーゼは比色法により、溶液法では黄色溶液、フィルター法では緑色の不溶性産物として酵素活性を測定できる。

まず初めに、6種類のコファクターとエストロゲンレセプターとの相互作用を酵母のtwo-hybrid法により検討した。その結果、図6に示したように、コファクターとエストロゲンレセプターのエストロゲン(17β-estradiolを使用)依存的な相互作用はTIF2が最も強く、次いで

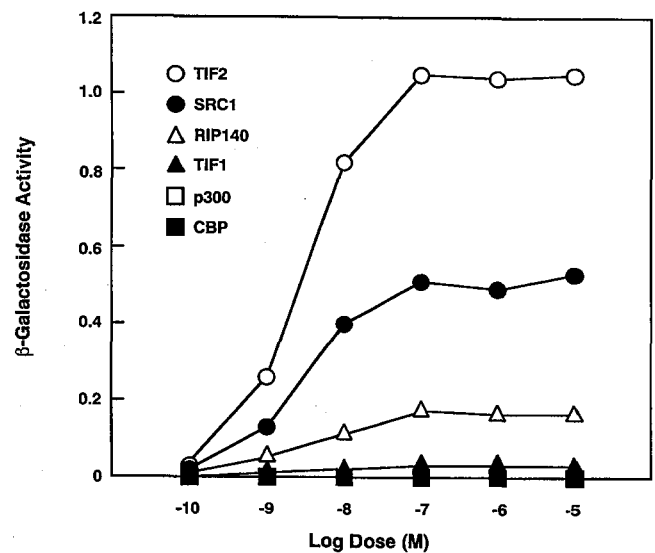


図6. エストロゲンレセプターと各種コファクターとのエストロゲン依存的な相互作用横軸はエストロゲンのモル濃度、縦軸はb-galactosidaseの酵素活性を示した。

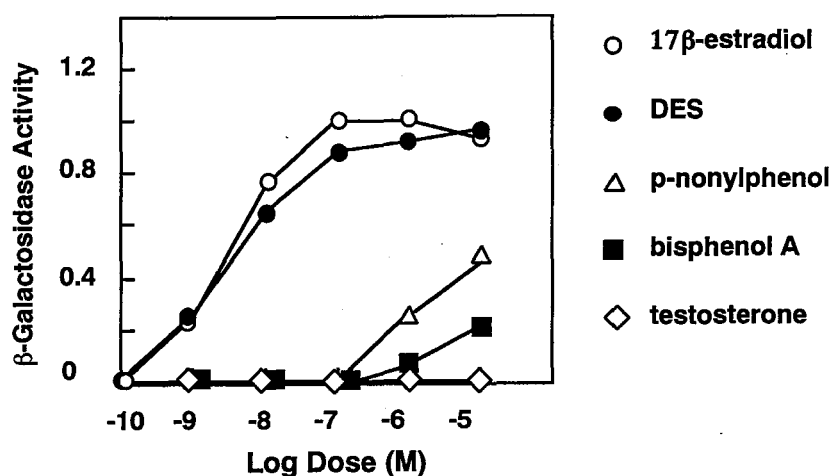


図7. 酵母two-hybrid法の各種化学物質への応用例  
コファクターとしてTIF2を使用した。  
10<sup>-10</sup>Mより10<sup>-5</sup>Mまで濃度を変化させb-galactosidaseの酵素活性を測定した。

SRC1, RIP140, TIF1の順であり、CBP, p300はほとんど反応しなかった。また、エストロゲンの濃度を変化させてその応答の程度を検討したところ、前者4種については、10<sup>-9</sup>Mから活性の上昇が認められ、10<sup>-7</sup>Mで飽和した。この結果は、生理条件下におけるエストロゲンの有効濃度とほぼ一致した。

次にコファクターTIF2とエストロゲンレセプターとの相互作用について、17β-estradiolに加えて、合成エストロゲンDES, p-nonylphenol, bisphenol A, 男性ホルモンであるテストステロンを用いて比較した(図7)。合成エストロゲンDESは17β-estradiolと同様のパターンを示したことから、17β-estradiolとほぼ同様の性質を有することが確認された。一方、男性ホルモンであるテストステロンは10<sup>-5</sup>Mまで有意な変化を示さなかった。これに対し

て、p-nonylphenolは10<sup>-6</sup>M, bisphenol Aは10<sup>-5</sup>Mで有意な差を示した。p-nonylphenolやbisphenol Aは17β-estradiolの1,000分の1から10万分の1の活性といわれているが、ここでも同様な結果を示した。

次にエストロゲンレセプター、アンドロゲンレセプター、グルココルチコイドレセプター、ミネラルコルチコイドレセプター、プロゲステロンレセプター、甲状腺ホルモンレセプターのリガンド結合領域を用いてコファクターとの相互作用をフィルター法を用いて測定した(図8)。このように1つのリガンドに対して、6種類のレセプターとの相互作用を1枚のフィルターで一度に検出できる。その結果、p-nonylphenolやbisphenol Aはエストロゲンレセプターとのみ特異的に相互作用することが明らかとなった。

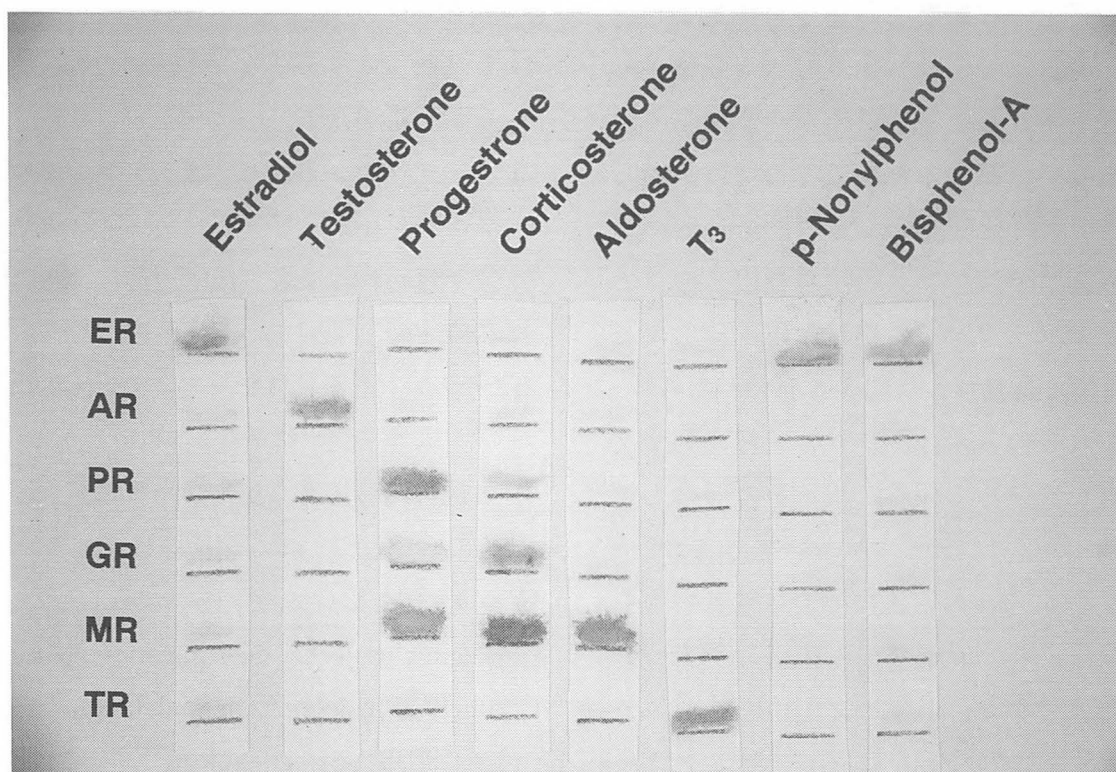


図8. 酵母two-hybrid法の各種レセプターへの応用  
各種ホルモンレセプターのリガンド結合領域のキメラ遺伝子を組み込んだ酵母を用いて、6種類のレセプターとの相互作用をフィルター法を用いて検討した。

ER; エストロゲンレセプター  
AR; アンドロゲンレセプター  
PR; プロゲステロンレセプター  
GR; グルココルチコイドレセプター  
MR; ミネラルコルチコイドレセプター  
TR; 甲状腺ホルモンレセプター  
p-nonylphenolとbisphenol AはERとのみ相互作用していることがわかる。

おわりに

最近特に内分泌かく乱物質が騒がれているが、実際はもっと以前から指摘されてきたことである。しかし、その実態は未だ十分には明らかにされていない。精子数の減少などについてもその報告に対する反論もある。また、種々の事象に対する直接的な因果関係は見出されていないものがほとんどである。広範囲

な疫学的な調査を至急実施する一方で、正確な試験法の開発が要求されている。ここで紹介した方法は酵母を用いており、安価かつ迅速に結果を出せるため、一次スクリーニングとしては極めて優れている。また、エストロゲンレセプターだけでなく、他の核内レセプタースーパーファミリーも同時に検定可能である。その一方で、化学物質によっては、酵

母菌の膜透過性に影響を与える可能性また化学物質自身による毒性により酵母を死滅させる可能性も考えられる。このような場合には使用できない。紙面の都合でここでは割愛したが、発現蛋白質を利用したGST pull down法および表面プラズモン共鳴法を利用してレセプターとコファクターの相互作用を検出することも可能であり<sup>11)</sup>、併用する必要がある。ただしこれらの方法は、リガンドとレセプターの結合を観察しているため、その他のステップに働く場合にはいっさい検出できない。このようなin vitroの方法に加えて培養細胞や動物実験により、詳細な相互作用やホルモン様物質だけでなく、ホルモン作用の他のステップに対する影響などを検討し、ヒトを含めた地球生態系に及ぼす影響を正しく把握し対策を講じることが必要であろう。

#### 謝辞

本稿後半の検出法の開発は、大阪大学大学院薬学研究科西原 力教授、西川淳一助手が中心となり、住友化学工業株式会社との共同で行ったものであり、この場を借りて関係諸氏に深く御礼申し上げます。

#### 参考文献

- 1) レイチェル・カーソン：沈黙の春（青樹梁一訳）新潮文庫、1974
- 2) シーア・コルボーン、ダイアン・ダマノフスキ、ジョン・ピーターソン・マイヤーズ：奪われし未来（長尾 力訳）翔泳社、1997
- 3) デボラ・キャドバリー：メス化する自然（古草秀子訳）集英社、1998
- 4) 外因性内分泌かく乱化学物質問題への環境庁の対応について（環境庁）1998
- 5) Miklos G. L. G. et al., The role of the genome project in determining gene function: Insights from model organisms. *Cell*, 86, 521-529 (1996)
- 6) Mangelsdorf, D. J. et al., The nuclear receptor superfamily: The second decade. *Cell*, 83, 835-839 (1995)
- 7) 外因性内分泌かく乱化学物質問題に関する研究班中間報告書（環境庁）1997
- 8) 長谷川隆一：内分泌障害性物質；主として環境中のエストロゲン作用物質について、*ファルマシア*、33, 1333-1337 (1997)
- 9) Janknecht, R. et al., A growing coactivator network. *Nature*, 383, 22-23 (1996)
- 10) Heery, D. M. et al., A signature motif in transcriptional coactivators mediates binding to nuclear receptors. *Nature*, 387, 733-736 (1997)
- 11) Nishikawa, J. et al., (submitted)

<今川先生ご略歴>

今川 正良 (いまがわ まさよし)

1951年生まれ

1975年3月 千葉大学薬学部製薬化学科卒業

1980年3月 大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了 (薬学博士)

1980年4月 宮崎医科大学医学部生化学第一講座助手

1984年4月 大阪大学薬学部衛生化学講座助手

1985年8月～1987年5月

米国カリフォルニア大学へ留学

1988年11月 東京大学医学部生化学第一講座助手

1992年4月 大阪大学薬学部環境代謝化学講座助教授

1998年4月 大学院重点化に伴い組織換え、大阪大学大学院薬学研究科微生物動態学分野助教授

(参考)

1996年3月 日本薬学会奨励賞受賞「癌発生過程における腫瘍マーカー遺伝子の特異的発現機構」

1997年10月 日本薬学会環境トキシコロジーシンポジウム優秀ポスター賞受賞「ラット肝細胞におけるグルタチオン S-トランスフェラーゼ P遺伝子のコプラナーPCBによる発現誘導」

# ILSI JAPAN セミナー

## “CELL CULTURE SYSTEM”

### 「細胞培養法」

膨大な数にのぼる化学物質を対象に安全性を試験するのに、動物試験のみに頼ることはもはや困難となってきた。これを代替する手法としての「細胞培養法」が着々開発されつあり、また最近新聞紙上などで内分泌かく乱物質が話題になっていて、その性格の解析や分析法の開発が望まれている。ILSI Japan ではその方面の権威者である三人の先生をお迎えし次の様な講演会を開催した。

#### 講演者

U. モア先生 (独, ハノーバー医科大学 教授)  
今川 正良先生 (大阪大学大学院薬学 研究科)  
堀井 郁夫先生 (日本ロッシュ(株) 研究所)

#### 座長

林 裕造先生 (北里大学 薬学部 教授)

日時 4月 28日 午後

場所 国際文化会館

モア先生はヒトの細胞を利用した transwell メンブレン膜上で培養する方法を説明された。

今川先生は内分泌かく乱物質は極微量で生態系やヒトの健康に悪影響を及ぼすので、酵母を用いた新しい測定法を解説された。本号では61頁に内分泌かく乱物質についての概要を解説して頂いている。

堀井先生は創薬研究の初期におけるスクリーニングの実例を示された。

何れも当会会員並びに他の研究所からの100名余に達した聴衆者に深く感銘を与えた。要約のみであるがここに掲げる。

(日野 哲雄)



## Alternative Concepts in the Use of in vitro Systems in Toxicology

### 毒性学におけるin vitroシステムの新しい提案

U.Mohr and M.Aufderheide

Institute of Experimental Pathology, Hannover Medical School, Germany



化学品ならびに医薬品産業界における新製品開発の急速な展開に伴い、それら新しい化学物質の生物学的作用を解析するために、有効でしかも再現性のある試験法のあり方を求めることとなった。試験に供すべき膨大な数の化学物質を対象にプレスクリーニングする手段として動物モデルを使用することは、もはや困難となってきた。従って、必要な情報を得るために動物モデルによる試験法を代替しうる方法が設定され応用されるべきである。このような状況において、*in vitro* システムによる試験法は、それぞれの化学物質について、その濃度や時間によって細胞反応がどのように変わるかを測定し、また同一システムにおいて数々の化学物質についての情報を比較する上で、独特の可能性を与えてくれる。ここでは、ヒトの細胞が使用されるが、これは動物試験における情報データをヒトに外挿して解釈を加える場合の困難さを実質的に減少してくれよう。

*in vitro* 毒性試験の分野における最新の培養・曝露手法は、呼吸器系細胞を用いて気・液界面で化学物質を直接曝露するという2つの実験構成を有するものであるが、この方法によって細胞を使用する研究の効率を高めるこ

とができる。この2つの実験構成においては、ヒトの細胞が様々の異なる曝露系に設置された多孔性の transwell メンブレン膜の上で培養される。

第一の実験構成である“断続的組織系”では、細胞を持続させるために培地はtranswellメンブレン膜を通じて特別なモジュラー組織の中へポンプで供給される。特定の時間間隔において、培地は完全に除去され細胞が持続できるが、その生存を維持するために、次の培地供給までの間は、気・液界面に曝露される。その時点でヒト肺細胞は化学物質の分子に曝露されうるが、この際、試験物質—気体および混合物であろうと—の発生と応用に応じた特別な曝露装置を用いることができる。

第二の実験構成の応用例の一つは、ヒトの繊毛鼻細胞に対する鼻孔スプレーの解析である。試験物質は、製造業者によって供給されたそのまま状態で、応用のプロセスを正確にシミュレートしながら使用される。細胞は、再度スプレーを噴射して、気・液界面に曝露され、繊毛活性あるいはエネルギー代謝の変化等を測定する。

ヒト細胞を使用した最新の培養および曝露法の技術は、医薬品の中でも可溶性で不活性

のもの、さらに複雑な混合物や特別調整されたエアロゾルを対象とする、相対的な毒性評

価のための新しい試験法として提案される。

## Novel Detection System for Endocrine Disruptors 内分泌かく乱物質の新しい検出法

大阪大学大学院薬学研究科  
今川正良



ステロイドホルモンや甲状腺ホルモン、脂溶性ビタミンは内分泌系の主要な構成物質であり、生物の恒常性の維持、エネルギー代謝、発育と成長、性の分化と生殖等に重要な役割を果たしている。これらの物質は細胞の核内に存在するそれぞれのレセプターに結合し、標的遺伝子の転写を調節することにより発現の制御を行っている。一方、内分泌かく乱物質（Endocrine Disruptors）・環境ホルモンと呼ばれる一群の化学物質が最近注目されている。これらは、ヒトおよびその他の生物の内分泌系をかく乱することにより、生殖の異常や癌の発症などの原因となっていると推測されている。これらの化学物質は、生物に本来備わっているホルモンの作用を模倣して働くため、極微量で生態系やヒトの健康に悪影響を与える可能性がある。すなわち、従来の化学物質の毒性・発癌性等とは概念の異なる、新たな環境汚染物質の出現であり、21世紀に向かって重大な問題を引き起こす可能性を秘めている。従って、生態系の保全やヒトの健康を正常に保つためには、これらの物質に対

する評価法を確立することにより環境基準を設定し、内分泌かく乱物質の環境中への放出を管理するとともに、すでに放出されたこれらの物質のモニタリングを行う必要がある。しかし、これまでに人間が作り出し、使用している化学物質は10万種類にもおよび、このような多種類の化学物質に対応するためには、簡便で信頼性の高い新たなスクリーニング法の開発が必要である。

本セミナーでは、Endocrine Disruptorsについての概説に続き、ホルモンレセプターを介する転写活性化機構に関する最新の知見をもとに、酵母を用いたホルモン様活性測定法について紹介する。ホルモンレセプターは、リガンド依存的に標的遺伝子の転写量を上昇させる。その機構として、リガンド結合によるレセプターの構造変化が重要であるとは考えられていたが、その詳細については不明であった。しかし、最近、転写共役因子と呼ばれるリガンド依存的にホルモンレセプターと結合する因子が発見された。さらに、この因子がリガンド刺激に始まる転写開始反応に重要

な役割を果たしていることが明らかにされた。即ち、転写共役因子はリガンドの結合によるレセプターの構造変化を最初に認識する因子であり、このリガンド依存的な相互作用の測定は化学物質のホルモン様作用の検出に応用できると考えられた。そこで、酵母two-hybrid

法を用いたホルモンレセプターと転写共役因子の相互作用の検出法の確立と内分泌かく乱物質スクリーニング法への応用について述べるとともに、*in vitro*の方法とて、発現蛋白質を利用したGST pull down法および表面プラズモン共鳴法を利用した検出法についても触れたい。

## Application of *in vitro* Cell Culture System to Pharmaceutical Drug Development Research

### *in vitro* Cell Culture Systemの医薬品開発研究への応用

日本ロシュ（株）研究所・前臨床科学研究部  
堀井郁夫



創薬研究において、革新的な薬物を産出させるには、対応する治療領域におけるGenomics的な考えを基として、その薬効のTargetを的確に設定する事が重要である。即ち、疾患における遺伝子発現に関わる事象を明確にし、それをどのようにTargetingし、薬理作用を治療・予防等に結びつけるかが重要課題である。

創薬研究の初期においては、Combinatorial Chemistryの導入によりScreening時からLead Discovery/Optimization更にはいくつかのCandidateの選択に至るまで、出来るだけ少量のCompound量で、*in vitro*のCell Culture系の薬効評価・安全性評価への応用が検討されるようになって来ている。

本講演では、初期の創薬研究時における*in vitro* Cell Cultureの必要性と薬効・評価・安全性評価の応用例を示すとともに、これらの有

用性と将来の展望について述べる。

[創薬研究時の *in vitro* Cell Culture系に求められる条件]

- (1) 少量のCompoundで評価が可能である。
- (2) 結果の判定のEndpointが明確でValidateされている。
- (3) 迅速に評価・判定が出来る。
- (4) *in vitro* Systemへの外挿性がある。

[薬効評価・安全性評価の応用例]

- (1) 抗真菌効果を見る薬効評価の応用例  
—肝細胞・真菌・CompoundとのCo-culture
- (2) 安全性（毒性学的）評価の応用例  
—肝細胞を用いた封入体の検知・解析  
—抗原性試験の *in vitro* System

[将来の展望]

—Spheroid Culture Systemへの移行

## ILSI JAPAN セミナー

### “内分泌かく乱物質 (Endocrine Disruptors: ED) に対する I L S I のとり組み

日本において、今まさに社会的騒動となっている内分泌かく乱物質問題は、数年前から米国で議論があったとされている。

I L S I はこの問題について、メディア報道等による混乱に巻き込まれることなく科学的な視点で対応を進めている。

I L S I 本部では、1997年1月の総会において、“事実”を把握するための科学セッションを行い、まず何が問題かを見極めた。

引続き、I L S I 北米支部が1997年11月19～21日、米国ヴァージニア州フェアファックスにおいて、米国環境保護庁の後援を得て、“Human Diet and Endocrine Modulation; Estrogenic and Androgenic Effects”と題する会議を開催し、現状の把握と今後のとり組みを討論した。

この会議の講演録はまもなく ILSI Press から刊行される予定。

一方、I L S I 環境保健科学研究所 (HESI) でも、1997年11月12～14日、“Evaluations and Interpretation of Reproductive Endpoints for Human Health Risk, Assessment”をテーマとするワークショップを開催している。この講演録は、ハンドブックとして編集され、近い将来刊行される予定。

I L S I では、またその Developmental and Reproductive Toxicology 委員会が、発生・生殖系における毒性試験のあり方について作業を行っており、ED問題についてもその範囲にとり込んでいる。

本協会では、会員の声を反映し、まず、4月28日、細胞培養法に関するセミナーを主催し、その中でED問題ならびにそのスクリーニング法としての検出法を大阪大学薬学部の今川正良博士を招いて勉強するとともに、会員が抱えているED問題に関わる問題を集積して、研究部会を編成する準備を進めている。

(福富 文武)

## 第2回シリーズ 第5回 ILSI 奈良毒性病理セミナー報告

ILSI JAPAN 事務局次長

福 冨 文 武

動物実験担当者の病理組織診断の技術向上と国際的整合性の展開、ならびに毒性病理研究者の最新情報の交換の場として、毎年好評裡に開催されている第2回シリーズ I L S I 奈良毒性病理セミナーの第5回セミナーが4月22～24日の3日間、奈良県新公会堂において参加者、関係者あわせて130名の参加のもと盛会に行われた。

本年のテーマは“生殖器系”であり、いままさに、社会的な問題となっている内分泌攪乱物質についても討論に加えられた。

セミナー第一日は、日本毒性病理学会を代表して石川栄世博士、組織委員会を代表してD.Dungworth博士の歓迎・開会挨拶があり、続いてシンポジウムならびに参加者による事例報告が行われた。

シンポジウムは行政科学、動物実験および臨床の立場からの講演があった。

- 1) Detection and evaluation of male reproductive toxicity-lessons from collaborative studies.

M.Takahashi

(National Institute of Health Sciences)

- 2) Rat prostate carcinogenesis and modifying factors.

T.Shirai

(Nagoya City Univ.)

- 3) Geographic molecular pathology of the prostate cancer.

T.Shiraishi

(Mie Univ.)

シンポジウムの要旨は巻末に掲載。

参加者による事例報告は次の12例で、発表と活発な討論が行われた。

1) Trophoblastic apoptosis in mice with preterm delivery and its suppression by urinary trypsin inhibitor.

C.Kakinuma (Mochida Pharmaceutical)

2) Apoptosis in the rat uterine epithelium during the estrous cycle.

T.Kitani (Tsumura)

3) Histomorphological study on the change of ovarian weights in rats treated with a thiazolidinedione derivative.

Y.Nakano (Nippon Chemipher)

4) A survey of changes in genital organs during adolescence and estrus cycle in female beagles.

S.Wakabayashi (Boza Research Center)

5) Effect of transplacental administration of diethylstilbestrol(DES) on female reproductive organs of Donryu rats.

T.Kitamura (Kissei Pharmaceutical)

6) A mechanistic study on ovarian carcinogenesis induced by nitrofurazone in mice.

K.Takegawa (Yoshitomi Pharmaceutical)

7) Study for ovarian carcinogenicity of nitrofurazone in B6C3F1 mice.

T.Amanuma (NIEHS)

8) Ethinylestradiol-induced atrophy of epididymis and its reversibility in rats.

T.Tsuchiya (Mitsubishi Chemical)

9) Involvement of apoptosis in the rat germ cell degeneration induced by nitrobenzene.

K.Shinoda

(Chemical Inspection & Testing Inst.)

10) Testicular toxicity with thiamphenicol.

M. Kuwahara

(Institute of Environmental toxicology)

11) Ultrastructural alterations of sertoli cells in rats induced by 2,5-hexanedione.

Y.Saitoh (Food & Drug Safety Center)

12) Mechanistic study on testicular toxicity in





rats caused by nitrofurazone.

T.Shoda (Torii Pharmaceutical)

本セミナーは、日本毒性病理学会の認定制度における研修の一つとされ、参加者ならびに事例報告書にはそれぞれ認定のためのスコアが与えられる。

第2日、第3日は本協会木村修一会長の歓迎挨拶のあと、ILSIが開発したプログラムにより、実験動物の生殖器系における病理組織診断のためのセミナーが進められた。

1) Normal structure and function of the male reproductive tract in rodents.

R.E.Chapin

2) Seminiferous tubule structure and staging of seminiferous epithelium.

R.E.Chapin

3) Ovarian and uterine carcinogenesis, and pro-

liferative lesions of female genital organs in rodents.

A.Maekawa

4) Approaches to evaluation of chemically-induced changes in male reproductive tract: acute versus chronic responses to injury.

R.E.Chapin

5) Differing patterns of response of male reproductive tract to toxic chemicals: role of specific target sites.

D.M.Creasy

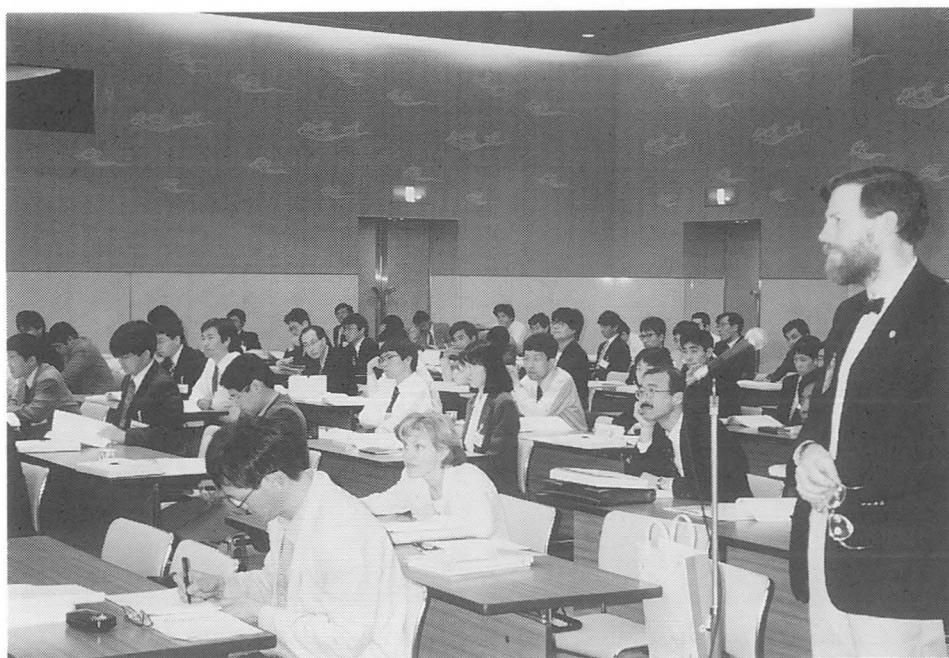
6) Role of hormonal imbalances in pathogenesis of chemically-induced lesions of male reproductive tract.

D.M.Creasy

7) Spontaneous non-neoplastic and neoplastic lesions of the male reproductive tract of rodents.

D.M.Creasy

8) Comparative aspects of prostate cancer in



dogs, men and sex hormone-induced rats.

I.Leav

9) Comparative embryology, anatomy and endocrinology of the female genital tract of rodents.

B.J.Davis

10) Pathology and pathogenesis of non-neoplastic lesions of the uterus and vagina in rats and mice.

D.Dixon

11) Pathology and pathogenesis of neoplastic lesions of uterus and vagina.

D.Dixon

12) Pathology and pathogenesis of non-neoplastic lesions in rats and mice.

B.J.Davis

13) Pathology and pathogenesis of ovarian tumors in rats and mice.

B.J.Davis

最後にパネルディスカッションとして、“内分泌攪乱物質に関わる国際的な取り組み”の討論が行われた。R.E.Chapin博士及びB.J.Davis博士は、米国における全省庁をあげての取り組みとアジェンダを紹介し、また、高橋道人博士は、はじまったばかりの日本における対応について紹介した。

米国では環境保護庁が内分泌攪乱物質スクリーニングテスト委員会を編成し、精力的な研究を進めていること、またCDCがNTPと共同で疫学調査を開始したことなどが紹介された。

いずれにしてもこの問題については、未知のことが余りにも多く早急な研究が望まれるとともに、国際的に共通の問題であることから国際協調の重要性が強調された。



組織委員会委員の小西委員長（一人おいて）、Dungworth 先生  
および Mohr 先生



セミナー講師団

Donald L.Dunngworth, Ph.D., M.R.C.V.S.  
University of California, Davis (U.S.A.)  
Robert E.Chapin, Ph.D.  
National Institute of Environmental  
Health Sciences(U.S.A.)  
Dianne M.Creasy Ph.D., M.R.C.Path.  
Huntingdon Life Sciences(England)  
Barbara J.Davis, V.M.D., Ph.D.  
National Institute of Environmental  
Health Sciences(U.S.A.)  
Darlene Dixon, D.V.M., Ph.D.  
National Institute of Environmental  
Health Sciences(U.S.A.)



ILSI Japan 木村会長の挨拶

Ulrich Mohr, Dr.med.

Hannover Medical School(Germany)

Irwin Leav, D.V.M., Ph.D.

The Angel Memorial Animal Hospital  
(U.S.A.)

ILSI 奈良毒性病理セミナー組織委員会

委員長 小西 陽一 奈良県立医科大学

D.L.ダングワース カリフォルニア大  
学(デービス)

委員 榎本 眞 (財)食品農医薬品安全  
性生物試験研究センター

藤原 公策 日本大学農獣医学部

林 裕造 北里大学薬学部

石川 隆俊 東京大学医学部

伊東 信行 名古屋市立大学

U. モーア ハノーバー医科大学

田原 栄一 広島大学医学部

高山 昭三 昭和大学医学部

ILSI 奈良毒性病理セミナー今後の予定

第6回	神経系	1999年
第7回	皮膚・乳腺	2000年
第8回	造血・リンパ器官	2001年
第9回	心・血管系	2002年
第10回	骨・筋肉組織	2003年
第11回	感覚器	2004年

## Detection and Evaluation of Male Reproductive Toxicity - Lessons from Collaborative Studies

Michihito Takahashi,

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

高橋 道人      国立医薬品食品衛生研究所病理部

A team consisting of 16 Japanese Pharmaceutical Companies and the National Institute of Health Sciences performed collaborative studies to determine the optimal period and parameters for detection of male fertility disorders in rats. Sixteen compounds, including 4 anticancer drugs, 2 psychotropics, 2 nootropics, 2 vitamins, 2 hormones, 1 antihypertensive agents, 1 diuretic and 2 general chemicals were administered to male rats for 4 or 9 weeks before mating. Twelve out of the 16 compounds were well established to induce infertility in humans and nefiracetam causes male fertility disorders in experimental animals. The remaining 3 compounds were new drugs which have not yet been approved. Fifteen out of the 16 companies used Sprague-Dawley rats, and one company employed the Wistar strain. Parameters applied to examine effects on the genital system were organ weights, spermatogenesis endpoints, mating behavior, Caesarean section findings in females and histopathology.

Before mating, 11 companies gave the test compounds chronically for 4 and 9 weeks, and 5 companies from 2 to 6 weeks. After the administration period, treated males were allowed to copulate with non-treated females of the same strain. Rats of both sexes were killed, and examined grossly. The numbers, morphology and/or activity of sperm were examined. Testes, epididimides and accessory male genital glands were examined, weighed, and fixed in Bouin's solution, and routinely processed for sectioning and staining with HE or periodic acid Schiff's solution (PAS), and histopathological assessment. In females the numbers of corpora lutea, implantations, resorptions and dead and live fetuses were counted. Fetuses were weighed and inspected for external anomalies. Optional examinations included a recovery test, hormone assays, repeated dose toxicity studies and investigation of pharmacokinetics. Since there have hitherto been no comprehensive well designed experiments to compare toxicities and effects on male fertility between 4 and 9 weeks treatments, one of the most important objectives of the collaborative work was to cast light on this problem. The practical reason why durations of 4 and 9 weeks were

selected was to ascertain whether male fertility disorders observed after 9 weeks treatment can be reliably detected in shorter-term repeated toxicity studies of only 4 weeks duration. Eleven compounds were administered for both 4 and 9 weeks before mating. Haloperidol proved more toxic after 4-weeks treatment than after 9-weeks administration, in terms of histopathological changes in the testis. Although generally compounds exhibit dose- and time-dependent toxicity, several agents, such as haloperidol, which affect the endocrine system by feed back mechanisms are known to display fluctuation of toxic effects with repeated dosing. No significant differences in any of the endpoints tested were found between 4 and 9 weeks treatment with compound C. The remaining compounds such as adriamycin, compounds E and T, cyclophosphamide, estradiol benzoate, nefiracetam, nitrazepam, nitrofurazone and reserpine showed toxicity after 4 weeks treatment, but the toxic changes were more marked after 9 weeks. Therefore, all of the compounds administered for both 4 and 9 weeks before mating demonstrated induction of male fertility disorders within 4 weeks of treatment.

The histopathological findings in the testis could be characterised in line with the category of drugs used. Decrease/loss of spermatogonia was noted with these agents specifically targeting such cells like anticancer drugs, and necrosis/loss of spermatocytes and spermatids appeared with drugs affecting hormones via the hypothalamus neuro-endocrine system, such as nootropics, and also with estrogen treatment. Psychotropic drugs, which suppress the secretion of gonadotropic hormones and stimulate prolactin secretion, caused slight degenerative changes of spermatids, and stage analysis showed a high frequency of retention of spermatids in seminiferous tubules. On the other hand,  $\alpha$ -chlorohydrine which affects sperm maturation in the epididymis, caused disorders evident on sperm examination and in terms of fertility, but histopathological changes could not be detected.

From the results, treatment for 4 weeks before mating was concluded to be necessary to detect adverse effects on male fertility, with the histopathology of the testis being the most sensitive index for the drugs used. Sperm parameters, especially number, and genital organ weight determination provided information confirming toxicity. However, tests of reproductive activity were generally found to be insensitive, except where the drug affected sperm maturation. Based on this study, it was concluded that a 4-week treatment period is needed for detection of drug effects on male fertility, and histopathological examination of the testis is the most sensitive approach.

## Rat prostate carcinogenesis and modifying factors

Tomoyuki Shirai

1st Department of Pathology, Nagoya City University Medical School, Nagoya 467-8601, Japan.

Rats have been widely used in experimental models of prostate carcinogenesis, because spontaneous prostate tumors can be seen in aged animals of some strains and chemically induction is readily achievable. Three classical chemicals, N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine, N-methylnitrosourea (MNU) and 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl(DMAB) are generally used as prostate carcinogens. Recently, a cooked food derived carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) was also found to cause rat prostate tumors. All the above mentioned carcinogens can induce invasive carcinomas if a high dose of testosterone is given together or after carcinogen treatment. DMAB itself induces ventral prostate carcinomas which are microscopic in size and non-invasive while subsequent pharmacological dose of testosterone propionate for a long period results in development of invasive and metastasizing carcinomas in the dorsolateral and anterior prostate and seminal vesicles while ventral tumors are suppressed. Several experimental data have demonstrated that the former tumors are androgen dependent but the latter are independent. Studies using cell lines established from invasive dorso-lateral carcinomas induced by DMAB plus TP revealed DNA for the androgen receptor regulatory region to be hypermethylated. Androgen receptors are immunohistochemically positive in atypical hyperplasias, precancerous lesions but negative in invasive cancers, indicating that loss of androgen receptor function may contribute to development of invasive advanced prostate cancer in rats.

In our model, ventral prostate carcinogenesis was found to be clearly promoted by cadmium but inhibited by administration of curcumin and lycopene, suggesting that they might be good chemopreventors for prostate cancers. The phytoestrogen, genistin and daidzin demonstrated mild inhibitory effects on development of ventral non-invasive cancer but not of invasive cancers.

## **Geographic Molecular Pathology of the Prostate Cancer**

**Taizo Shiraishi, Masatoshi Watanabe, and Ryuichi Yatani**  
**Department of Pathology, Mie University School of**  
**Medicine**

In Japan, prostate neoplasia occupies 8th place as the cause of male cancer death. The increasing aging of society, accompanied by westernization of the life style, means that it is now on the increase in Japan and therefore particularly deserving of note. A large number of investigations of the pathology of cancers occurring in different organs have indicated the necessity for standardized and systematic approaches. One such investigation was performed of the geographical pathology of latent prostatic cancer in 1973, by Akazaki and Stemmermann. The present report is based upon the foundations they established and aims to cover subsequent developments. Cooperative research with a large number of clinicians has emphasized the importance of pathological data for the prevention, diagnosis and therapy of prostate cancer.

The present report includes coverage of the findings obtained with molecular pathological techniques, with the aim of casting light on the processes underlying the development and progression of prostate cancer from an international comparison of regional and racial variation in frequency and characteristics of neoplasm's and assessment of risk factors.

### **1) Premalignant lesions and latent cancers**

With regard to premalignant lesions, both prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and atypical adenomatous hyperplasia (AAH) have been described. In Americans with prostate cancer a high incidence of PIN has been observed. In cases in our country, high grade PIN in particular is extremely rare whereas many tumors are found to be accompanied by AAH.

Latent cancers first found at autopsy have been noted in 20-35% of Japanese aged over 50, with a clear age-dependent

increase. Distinguishing between areas of origin, cancers from the PZ (peripheral zone) predominate but there is also a small incidence of tumors developing from the TZ (transition zone). However, in these latter cases, the lesions tend to be small and well differentiated. Since a large proportion of latent cancers are included in the group arising from the TZ, the risk of progression to clinical cancer is regarded as exceedingly low. Support for this is also provided by the fact that TZ cancers are especially rare in the highest risk group of African Americans.

With regard to the racial background, two groups can be distinguished on the basis of clinical cancer development, the African Americans and the white Americans, Colombians, Hawaiian Japanese and the Japanese themselves. On the one side, there is an obvious 25-fold difference in the rates for clinical cancers between Japanese and African Americans. In other words, the racial difference in frequency of clinical cancer is mainly due to variation in the rate of progression. In most cases an age dependence has been observed.

## 2) Clinical Cancer

A histopathological comparison of differentiation grade and clinical stage has been made for Japanese, Chinese, Koreans, Hawaiian Japanese, American whites and African Americans. With regard to the clinical stage, in comparison to the Hawaiian Japanese and American whites, where stage B predominates, in the Japanese C and D appear to be most frequent. Comparison of the histopathological characteristics showed the Japanese to mostly have poorly differentiated lesions. Thus, a clear ethnic difference in distribution has been observed.

## 3) Cancer-related genetic alterations

High incidences of specific genetic alterations have not been discovered for prostate cancers. However, in Japanese cases, ras gene point mutations have been found in 25% of latent cancers and a link between genetic instability and invasive character has been established. In clinical stage D cases, 30% demonstrate p53 changes and 82% have been found to show LOH of

8p. In an international comparison, a 20% incidence of K-ras alterations was noted for cases in Japan, whereas ras gene changes were relatively rare and more likely to involve H-ras in their American counterparts. Furthermore, rather than the transversions observed for p53 in Japanese, transitions appear to predominate in American cases. These clear differences point to distinct variation in environmental influences. This may have a clinical bearing since alterations in the androgen receptor gene, related to hormone independence, have been identified in 13% of the clinical stage D cases which are frequent in Japanese.

#### 4) Factors related to tumorigenesis

A large number of epidemiological studies have indicated that the genetic background (race), diet, cadmium status, infection, hormone secretion are all factors influencing prostate carcinogenesis. From investigations of the metabolizing enzymes responsible for activation and de-activation of chemical carcinogens it has been shown that genetic polymorphism regarding CYP1A1, NAT1 and GSTM1 may play an important role in determining risk of cancer development. Furthermore, identification of human papilloma viruses (HPV) in clinical stage B and D lesions has indicated that they may contribute to progression.

#### 5) Conclusions

In comparing prostate cancers in Japanese and Americans with regard to the possible cause of the differences in appearance and mortality rates variation at the gene level is attracting attention. There is also a lot of interest in whether the phenomenon of prostate cancer increase in this country is related to the widespread Westernization of the diet and lifestyle. Even if the development of prostate cancers is sporadic and the tumors have a long natural history, we must respond positively to the challenge. It is only recently that we have begun to understand the nature of prostate cancer and advances in research into the molecular pathology of this increasingly important disease are now a high priority.

## 膵発癌機構の解析と化学予防

### — 第2回高松宮妃がん研究基金国際ワークショップ報告 —



奈良県立医科大学附属がんセンター腫瘍病理

堤 雅 弘

第2回高松宮妃がん研究基金国際ワークショップは「膵発癌機構の解析と化学予防」のテーマで1997年11月28日より2日間、奈良で開催された。今回のワークショップのオーガナイザーは名古屋市立大学学長の伊東信行博士と奈良県立医科大学附属がんセンター腫瘍病理学教室教授でありILSI Japan副会長の小西陽一博士で、国外より4名の国内より9名の演者が選ばれ、高松宮妃がん研究基金の代表として、がん研究所の菅野晴雄博士に参加して頂き、その他、招待者を含め15名の研究者が討論に参加した。

伊東信行博士はワークショップ開催にあたり、膵癌についての研究の重要性について次

のようなデータに基づいて述べた。膵癌は予後不良で治療困難な癌の代表的なもので我が国における膵癌手術症例の5年生存率は20%以下と低く、腫瘍の直径が2 cm以下の小さな膵癌では5年生存率が40%近くあるものの、このような小さな膵癌は膵癌手術症例の約10%にすぎない。このようなことより、膵癌の予後を改善するためには膵発癌機構の解明と膵癌の発生を予防する化学物質の検索が重要であり、これが今回のワークショップのテーマであることを述べた。

この後を受けて小西陽一博士は我が国における膵癌の死亡率は肺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌について癌による死亡原因の第5位を占

Meeting Report of the Second International Workshop of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund - Mechanistic Analysis and Chemoprevention of Pancreatic Carcinogenesis

MASAHIRO TSUTSUMI, M.D.  
Department of Oncological Pathology,  
Cancer Center, Nara Medical University



めており、癌の早期診断および化学予防のための基礎的研究が重要であり、今回のワークショップはこの点に焦点を絞ったものであることを緒言として講演を始めた。以下、各氏の講演内容について紹介する。

小西陽一（奈良県立医科大学、腫瘍病理）；膵癌は膵の外分泌細胞より発生する癌で、腺房細胞癌と膵管癌の2つに大別されるが、ヒト膵癌で最も発生頻度が高く悪性度も高いものは膵管癌であり、膵管癌の実験系は1974年ドイツのKrugerによりシリアンハムスターにニトロソ化合物であるN-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (BHP) 投与することにより膵管癌が発生するとの報告が最初のものである。このニトロソアミンによるハムスター膵管癌実験系はPourらにより更に洗練され、BHP関連ニトロソ化合物の中でN-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP)が最も強力な膵管発癌物質であることがみいだされた。これらのニトロソ化合物により誘発されるハムスターの膵管癌はヒトの膵管癌に病理組織学的形態が類似しているのみならず、遺伝子変異の点においても類似しており、ヒト膵癌の良い実験モデルであるといえる。しかし、この実験モデルにおいて膵癌を発生させるためには比較的長期間、およそ30週間の日数が必要であり、膵癌の発生要因や発癌抑制物質などを検索するためには多くの時間および労力と経費が必要とされ、もっと短期間に膵癌を発生させることの可能な実験モデルの開発が望まれていた。そこで、発癌物質によりイニシエートされた細胞は化学物質に対し抵抗性を獲得するというラットの肝発癌モデルにおいて

明かにされた原理に基づいて短期に膵癌を発生させる実験モデルを開発した。この実験モデルは最初にBOPを投与した後、食餌をコリン欠乏食に変え、エチオニンを投与して膵障害を誘発させる。次いで、食餌をふつうの基礎食に戻すとともにメチオニンを投与し膵障害を回復させ、その時期に少量のBOPを投与することにより最初のBOPの投与によりイニシエートされBOPの毒性に対して抵抗性を獲得した膵管の細胞を選択的に増殖させる。このコリン欠乏食、エチオニン、メチオニン、少量のBOP投与よりなる一連の実験操作を促進圧力操作と名付けた。この促進圧力操作を3回行うことにより実験開始70日後に約80%の動物に膵癌を発生させることが可能となった。この促進圧力操作をもちいたハムスター短期膵発癌モデルにおいては、最初のイニシエーションに用いるBOPの投与量に応じて用量依存性に膵癌の発生がみられることが確認され、この実験モデルは膵にイニシエーション活性を有する物質を短期に検索しうる有用な系であるといえる。また、雄のハムスターはニトロサミンの毒性に対して雌より感受性が高く、膵発癌実験に用いることが困難であったが、この実験モデルは雄ハムスターにおいても高率に膵癌を発生させることが可能である。膵管病変の発生を経時的に観察すると実験開始24日後には膵管上皮の過形成が、39日後には異型過形成が、53日後には膵癌が発生することが観察された。このことは膵癌は膵管上皮の過形成、異型過形成、膵管内癌を経て浸潤性膵管癌へと進展することを示しており、短期膵発癌モデルを用いると膵癌の発

生を前癌病変より段階的に検索することが可能である。促進圧力操作による膵管上皮細胞の動態を bromodeoxyuridine (BrdU) の DNA への取り込みを指標として検索すると、促進圧力操作終了後に主膵管上皮細胞に著明な BrdU の取り込みがみられ、やや遅れて末梢膵管上皮細胞に BrdU の取り込みがみられるが、腺房細胞やラ氏島細胞にはわずかしき取り込みがみられない。この結果は促進圧力操作により膵管上皮細胞の選択的な増殖が生じていることを示している。

次に、短期膵発癌モデルに従い誘発した膵前癌病変、浸潤性膵管癌、ニトロサミンで誘発した膵癌より樹立した膵癌移植株および膵癌培養細胞株を用いて癌に関連する種々の遺伝子異常について検索した。癌遺伝子である K-ras 遺伝子変異は膵管上皮の過形成でもみられる発癌過程早期の段階での遺伝子異常であること、癌抑制遺伝子である p53 遺伝子の異常は膵癌移植株、培養細胞株でみられる発癌過程後期に関与する遺伝子異常であることがみいだされた。K-ras 遺伝子異常は全例においてコドン12の GGT から GAT への特異的な点突然変異であった。細胞の不死化や癌細胞のもつ無限の増殖能に関与する重要な酵素として注目されているテロメラーゼの活性はハムスターの膵癌、膵癌移植株、培養細胞株においても著明に上昇しており、癌の遺伝子不安定性の要因の1つとされるテロメアの短縮も膵癌において観察された。遺伝子の発現異常では、癌組織へ血液を供給するための血管新生に関与する増殖因子である vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth

factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の過剰発現が膵癌培養細胞株においてみられた。

ハムスター短期膵発癌モデルは膵癌の発生、増殖および進展の分子機構を解明するために有用であり、この実験系より得られる結果は、膵癌の危険因子や化学予防を検索するために重要な情報となるであろう。

森幸雄 (岐阜薬科大学、放射化学) ; ヒト、ハムスター、ラット、イヌの膵液による発癌性ニトロサミンの代謝活性化を検索し、膵液の膵管癌発生に対する役割について考察した。膵管癌は膵管上皮細胞より発生することから、膵液中に分泌される発癌物質の関与が考えられる。そこで、ハムスターにおいては膵管癌を誘発するがラットには膵管癌を誘発しない BOP, BHP とその代謝産物である N-nitroso (2-hydroxypropyl) (2-oxopropyl) amine (HPOP) を用いて膵液によるニトロサミンの代謝活性化に種差があるか検索した。ヒト、ハムスター、ラット、イヌの膵液による化学物質の代謝活性化を *S. typhimurium* TA98 あるいは TA100 を用いた Ames テストにて検索した。また、放射性同位元素で標識した BHP を動物に投与し、膵液や胆汁に分泌される BHP やその代謝産物を測定すると、ハムスターでは膵液中に非常に高い放射活性がみられる、すなわち多くの発癌物質が分泌されていることが示唆されるのに対して、ラットでは膵液中にはわずかしき分泌されないこと、また胆汁への分泌はハムスターとラットでは差がないことが示された。ヒトの膵液は、N-nitrosopropylamine や dialkyl nitrosamine といった、環境中にも存在

する発癌物質を活性化することが示された。しかし、ヒト膵液は、加熱調理した食物に含まれる発癌物質であるヘテロサイクリックアミンや環境中に存在する発癌物質である芳香族炭化水素やアミノアゾ化合物あるいはラット膵房細胞癌を誘発する azaserine、clofibrate、4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide や 3, 2-dimethyl 4-aminobiphenyl は活性化することはなかった。これらの結果は膵液が膵管癌の発生に重要な役割を果たしていることを示唆しており、ヒトおよびハムスターにおいて膵管癌が多く、ラットでは膵房細胞癌が多く発生する原因として膵液中への発癌物質の分泌の差、膵液による発癌物質の活性化の差が推測される。これらのことより、膵管癌の発生には膵液が重要な役割を果たしていることが示唆される。

堤雅弘（奈良県立医科大学、腫瘍病理）；膵癌発生に対する種々の化学物質の発癌修飾効果について検索した。発癌修飾物質の検索のため、2つの異なる実験モデルを用いた。1つは従来より用いられている発癌物質を投与した後、被検物質を投与するイニシエーション・プロモーションの実験系で、もう1つは短期膵発癌モデルによるものである。短期膵発癌モデルを用いると、発癌イニシエーションに関与する発癌修飾物質の検索が70日間で検索可能である。また、従来のイニシエーション・プロモーションの系とは異なり前癌病変の発生した時期より被検物質を投与することにより、前癌病変より膵癌の発生を修飾する発癌促進あるいは抑制物質の検索が約100日間で検索することができる。30の化学物質

をこれらの実験系を用い膵発癌修飾作用を検索した結果、膵発癌を促進する化合物として、二次胆汁酸であるデオキシコール酸、リトコール酸が、また加熱調理した食品中に含まれるヘテロサイクリックアミンの1種であるTrp-P-1およびDiMeIQxがみいだされた。BOPおよびBHPによる膵発癌イニシエーションを抑制することにより膵癌の発生を抑制する物質として、ニトロサミンの硫酸抱合による代謝活性化を抑制する硫酸抱合阻害剤（dehydroepiandrosterone, 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate）またポリADP合成酵素阻害剤である3-aminobenzamide がみいだされた。膵発癌プロモーションを抑制する物質としては、抗酸化剤である butylated hydroxyanisole (BHA), catechol およびその関連物質や海洋性軟サンゴより抽出された sarcophytol A があげられ、また短期膵発癌モデルによる検索にて $\beta$ -カロチン、緑茶抽出物が膵癌の発生を抑制することがみいだされた。一方、膵癌に対しても化学予防効果の期待された合成レチノイドであるN-(4-hydroxyphenyl)retinamide (4-HPR)、 $\alpha$ -カロチン、リコピン、非ステロイド系抗炎症剤には有用な化学予防効果はみいだされなかった。さらに、膵癌に対する有用な化学予防物質を検索するため膵癌培養細胞を用い、テロメラーゼ活性の阻害、アポトーシスの誘導能を指標とした新たな検索系を樹立する試みが紹介された。これらの結果は、早期発見が困難で、難治性癌の代表的なものである膵癌の予後を改善するための膵癌化学予防法の確立に寄与しうるものであろう。

高橋道人（国立衛生試験所、病理）；薬物

代謝酵素の活性化による膵癌の化学予防効果について検索した。BOPによる膵発癌を phenethylisothiocyanate (PEITC) や nicotineamide が抑制することがみいだされた。喫煙が膵癌のイニシエーションを抑制することから、喫煙が発癌物質の代謝活性化を抑制するか否かを検索するため、雄のシリアンハムスターとウイスターラットに紙巻きタバコから出る煙を1あるいは2週間、特殊なケージを用いて動物に吸入させた。タバコの煙を吸入させた動物より肝、肺、膵を摘出し、さらにそれらの臓器の S9 fraction を抽出して発癌物質の代謝活性化を Ames テストにて検索した。その結果、タバコの煙を吸入させたハムスターやラットの肝の S9 fraction はヘテロサイクリックアミンの代謝活性化を促進することが判明した。このデータはフェノバルビタールや3-メチルコラントレンを与えたハムスターを用いて行った同様の実験よりヘテロサイクリックアミンおよび BOP やその関連物質の代謝活性化には CYP1A1/1A2 が主に働いていることを示している。また、ハムスターやラットにおいてヘテロサイクリックアミンやタバコにより肝の CYP1A1/1A2 が選択的に誘導される。一方、BOP の解毒に関与すると考えられる肝のグルクロニルトランスフェラーゼ活性は喫煙により著明に増加する。また、CYP2B1 は BOP の代謝活性化に関与するとされている。喫煙はこのような発癌物質の代謝活性化や解毒に関与する酵素の誘導により BOP による膵発癌に修飾作用を示す。このようなことより、薬物代謝に関与する酵素や薬物代謝酵素を誘導する物質によって、発癌物

質の代謝過程を修飾することにより癌を化学予防しうる可能性が示唆された。

Ruud A. Woutersen (TNO Nutrition and Food Research Institute, オランダ) ; ラットおよびハムスターの膵癌発生に対する微量栄養素の化学予防効果について検索した。ラットにアザセリンを投与して発生する前癌病変として腺房細胞小増殖巣およびハムスターに BOP を投与して発生する前癌病変として膵管上皮の増殖巣を指標として、 $\beta$ -カロチン、ビタミン C、セレンウムの発癌予防効果を、4ヶ月の比較的短期の実験で検索した。この短期の実験において、 $\beta$ -カロチンとビタミンは単独あるいは同時投与することによりラットの腺房細胞小増殖巣の発生を抑制した。また、ハムスターにおいてはセレンウムを添加した食餌が膵管病変の発生を抑制した。これらの知見を基に長期実験を行った結果、 $\beta$ -カロチン、ビタミン C、セレンウムを添加した食餌を投与したラットにおいて、腺房細胞の異型増殖巣、腺腫、腺房細胞癌の発生が有意に減少した。これらの微量栄養素すべてを添加した食餌を投与したラットでは腺房細胞腫瘍の発生頻度および発生数ともに有意な減少がみられた。 $\beta$ -カロチンおよびセレンウムを単独あるいは同時に発癌プロモーション過程において投与すると腺房細胞腫瘍の発生が抑制されるが、この抑制効果は実験開始後5週間のみ投与でもみられた。一方、ハムスターにおいて BOP により誘発される膵管病変の発生に対しては、ビタミン C 単独あるいは $\beta$ -カロチンとの同時投与およびビタミン E やセレンウムには有意な抑制効果はみられなかった。

これらの微量栄養素は酸素ラジカルを抑制することにより、DNA障害を防ぐことが多くの研究で示されているが、食餌に微量栄養素を添加することによる癌の予防には動物種により、その予防効果に差があることを考慮しなければならない。

Daniel S. Longnecker (Dartmouth 医科大学, U.S.A.) ; 癌遺伝子を導入したマウス (Tg(Elav-1SV40E) Bri18) を用いて固形の硬い飼料の影響について検索した。この遺伝子導入マウスは膵臓で癌遺伝子が発現するように作られたマウスで、腺房細胞癌とラ氏島細胞癌が発生する。実験に用いた飼料は粉末のものと固形のもので、栄養素および微量栄養素は両者でほとんど差異はない。以前の実験で、ラットでの膵癌発生は固形飼料よりも粉末飼料で飼った動物に多いこと、また飼料中のコーン油含量を5%から20%に増やすと膵癌の発生が多くなることがみられている。癌遺伝子を導入した雄マウスに離乳直後より粉末飼料を与えると固形飼料を与えたものより膵癌の発生が多くなる。一方、雌のマウスではこのような飼料の違いによる膵癌発生の差はみられなかった。雄の遺伝子導入マウスでは離乳直後(3週目)より5週目まで固形飼料で飼育し、その後粉末飼料にて飼育しても膵癌の発生は離乳直後より粉末飼料で飼育したマウスよりも少なかった。ラ氏島細胞癌の発生に対してはこのような抑制効果はみられなかった。このように固形飼料による膵癌の抑制にはマウスの性別、週齢、発生する癌の種類による差があることが分かった。固形飼料の膵癌発生抑制の機序は明かではないが、1つにはカロ

リー摂取量が抑えられることや固形飼料中の微量な女性ホルモン様物質などが考えられる。

石川治(大阪府立成人病センター外科) ; ハムスター膵癌の発生に対するラ氏島の役割について検索した。ラ氏島の膵癌発生に対する関与は、早期の小さな膵管増殖性病変はラ氏島の内部やその周囲によくみられること、ストレプトゾトシンやアロキサンを投与してラ氏島を破壊したハムスターでは膵発癌が抑制されることなどより推測される。また、顎下腺は内分泌腺はもたないものの外分泌腺の組織構築や細胞は膵によく類似しているが、膵発癌物質を投与しても癌は発生しない。そこで、ラ氏島を顎下腺に移植したハムスターに膵発癌物質であるBOPを投与して顎下腺に癌が発生するか否かを検索し、ラ氏島の発癌への関与について考察した。ハムスターよりラ氏島を取り出し、同系ハムスターの顎下腺に移植した後、BOPを投与し腫瘍の発生を検索した。BOPを投与した動物には膵癌の発生が全例にみられた。一方、顎下腺にはラ氏島を移植した動物のみに唾液腺導管の増殖性病変および癌の発生がみられた。この顎下腺癌の発生はラ氏島を移植した側の顎下腺にのみみられ、移植していない側の顎下腺には発生しなかった。また、腎にラ氏島を移植した動物の顎下腺や腎には腫瘍の発生はみられなかった。この結果より、ラ氏島は膵癌の発生に密接に関与していると推察される。ラ氏島の膵発癌に対する作用機序はラ氏島より分泌されるホルモンなどによる影響などが考えられるが、詳細な機序については不明である。

M. Anandakumar (Trivandrum 医科大学,イン

ド) ; 南インドのケーララ州に多い熱帯性慢性石灰化膵炎(CCPT)について講演した。CCPT は若年者に発症し、激しい腹痛、糖尿病を主訴とする。病理学的には膵の著しい萎縮、脂肪化あるいは線維化がみられ、膵管内には著しい膵石の形成がみられる。また、CCPT 患者には膵癌の発生が多い。CCPT と膵癌の関連を明かにするため、CCPT のみの患者57例、CCPTに膵癌を合併した患者32例および膵癌のみでCCPTを伴わない患者111例を検索した。その結果、膵癌の発症年齢はCCPTの患者ではCCPT を合併しない患者に比較し若年であった。膵癌の発生部位はCCPTを伴わない患者では膵頭部に多いのに比較し、CCPT を伴う患者では膵頭部から膵体部に広がるものが多かった。膵癌の肝への転移の頻度は、CCPT を伴う患者ではCCPTに合併しない膵癌患者に比較して有意に少なかった。

森満 (佐賀医科大学、地域保健科学) ; インドのケーララ州におけるCCPTおよび CCPT 合併膵癌の発症要因を疫学的に検索した。CCPT 患者は低所得層に多く、その要因として低栄養、食品中の毒素、遺伝的因子が挙げられている。また、低所得層の人が常食とするカサバ (cassava、タロイモ) の皮に含まれるシアン化合物が CCPT の原因とも言われるが、まだその発生原因は明かではない。今回の疫学調査は1994年から1996年にトリヴァンドラム医科大学病院を訪れたCCPT患者44例、CCPT に膵癌を合併した患者23例、CCPT を合併しない膵癌患者79例を対象に、それぞれの患者についてタバコ、酒、コーヒー、紅茶、果物、タロイモ、野菜の摂取量を調査した。

今回の調査では、カサバの摂取量とCCPTの発症に因果関係はみられなかった。その他の因子についても CCPTの明らかな危険因子となるものはみられなかった。カサバの大量摂取はCCPT合併膵癌の危険因子となることがみいだされた。また、1日20本以上のタバコの喫煙は膵癌の危険因子となるが、CCPT からの膵癌発生に対しては明らかな因果関係はみいだされなかった。野菜および果物の摂取は膵癌の発生を抑制すること、および果物の摂取はCCPT 発症を抑制することが示唆された。今回の調査より、CCPT に 伴う膵癌と伴わない膵癌ではその危険因子がことなることが示唆され、CCPT 患者より発生する膵癌の危険因子については今後の検索が必要である。

柳沢昭夫 (癌研究所、病理) ; ヒトの膵管上皮過形成における K-ras 遺伝子異常について検索した。過形成病変の異型度を4段階に分け、組織切片より病変部分を切り出しDNAを抽出しPCRを用いて K-ras 遺伝子変異の有無を検索した。異型軽度な過形成においてK-ras遺伝子異常の頻度は6%でみいだされ、異型高度な過形成病変では80%以上の頻度でみられた。また、粘液を豊富に含む高円柱状の細胞よりなる膵管上皮過形成と粘液の少ない細胞よりなる過形成病変および正常の膵管上皮における K-ras 遺伝子以上を検索した結果、正常膵管上皮に K-ras 異常みいだされなかったが、過形成病変では K-ras 遺伝子異常がみられ、その頻度は粘液を豊富に含む細胞よりなる過形成病変において、より高頻度であった。次いで、膵管上皮過形成は膵内に多発するが、その発生が多中心性であるか否かについて検索

した。同じヒトの膵内に発生した膵管上皮過形成における K-ras 遺伝子異常の型を検索すると、2 から 4 種類の型の K-ras 遺伝子異常がみいだされた。このことは、過形成病変が多中心性に別個に発生することを示唆するものである。以上の結果より、粘液を豊富に持つ細胞よりなる膵管上皮過形成病変はヒト膵癌の前癌病変であることが示唆された。

加藤洋（癌研究所、病理）；直径 2 cm 以下の小膵癌 16 例について臨床病理学的検索を行った。このような小膵癌は膵癌切除例の約 10% で、年齢は 45 から 77 才（平均 62 才）男女比は 1.7 であった。膵癌の発生部位は 16 例中 10 例が膵頭部、6 例が膵体部であった。組織型は大部分が高分化型の膵管癌であった。これらの特徴は、膵癌の特徴であり小膵癌にのみ特異的というものではないが、小膵癌では高分化なものが多い傾向があった。リンパ節転移は 3 例にみいだされた。直径 1 cm 以下の膵癌 4 例ではリンパ節転移はみられなかった。小膵癌の手術後 3 年および 5 年生存率はそれぞれ 75%、63% であった。直径 1 cm 以下の膵癌は 2 cm 以下の膵癌に比べ予後は良好であった。小膵癌の発生部位は全例、主膵管からではなく末梢膵管より発生したと考えられ、小膵癌では膵管内に腺腫のような前癌病変や広範な膵管内進展はみられなかった。直径 1 cm 以下の小膵癌においても膵管内乳頭状腺腫のような病変はみいだされなかった。膵管内乳頭腺癌（いわゆる粘液産生膵癌）は主に主膵管に発生し、膵管内乳頭腺腫より腺癌が発生するのに対し、直径 2 cm 以下の小膵癌は腺腫のような前癌病変を持たず正常な膵管より発生す

ることが示唆された。以上の結果より、ヒト膵癌で最も高頻度である通常型の浸潤性膵管癌は末梢膵管より発生すること、膵管内腺腫のような前癌病変は持たず正常膵管より *de novo* に発生することが示唆された。

村上善則（国立がんセンター、腫瘍遺伝子）；ヒト膵癌における遺伝子異常について検索した。ヒト膵癌における遺伝子異常の報告は 1988 年 Perucho らのグループによる K-ras 遺伝子異常の報告が最初である。その後、多くの研究報告がなされた結果、膵癌においてはヒトの癌の中で最も高頻度に K-ras 遺伝子異常が生じていること、また、遺伝子異常は K-ras 遺伝子コドン 12 に集中していることが分かった。癌抑制遺伝子である p53 遺伝子異常は膵癌患者の予後と関連し、p53 遺伝子異常のある膵癌患者の予後は p53 遺伝子異常のない患者に比較して膵癌切除手術後の生存期間が短かった。この結果は、p53 遺伝子異常の検索は予後判定のための遺伝子診断に有用であることを示唆している。家族性大腸腺腫症の原因遺伝子 APC や家族性乳癌の原因遺伝子 BRCA2 の異常は膵癌ではほとんどみられなかった。新しい遺伝子検索法である RLGS 法を用いて、膵癌において増幅している遺伝子を検索したところ、癌遺伝子の 1 種である AKT2 が膵癌培養細胞株の約 20%、膵癌の約 7% で遺伝子増幅していることがみいだされた。大部分の膵癌において、癌遺伝子である K-ras や AKT2 あるいは癌抑制遺伝子である p53 や p16 や DPC4 の異常が単独もしくは重複してみられ、臨床病期の進行した膵癌ほど複数の遺伝子異常が蓄積してみられることが分かったが、1 部の

膵癌では遺伝子異常のみいだされないものもあった。このような膵癌では未知の遺伝子異常が存在することが示唆される。

Murray Korc (California大学、U.S.A.) ; ヒト膵癌細胞の増殖に関与する増殖因子について検索した。増殖因子は細胞増殖に重要であり、その増殖因子に特異的な細胞表面に存在する受容体と結合することにより作用する。上皮細胞増殖因子 (EGF) とその受容体 (EGFR) について検索すると EGFR は EGF のみならず transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) やヘパリン結合性EGF様増殖因子 (HB-EGF)、amphiregulin、betacellulin、epiregulin といった増殖因子とも結合することが分かった。これら6種の増殖因子はアミノ酸配列など共通する性質を有しており、EGFRを発現している細胞に相互的に作用し、細胞増殖を引き起こすことが示唆された。一方、EGFRにも同様の構造的に類似する3種類の受容体 c-erb B-2、c-erb B-3、c-erb B-4 が存在することが知られている。膵癌におけるこれらの増殖因子および受容体を検索すると、EGFR の発現と EGF あるいは TGF- $\alpha$  が同時に発現していることがしばしばあり、このような患者の予後は不良であった。また、c-erb B-3 の発現がみられる患者も予後は不良であった。膵癌細胞は増殖因子受容体を持ち、そして増殖因子を分泌することにより、自ら細胞増殖を亢進することが判明した。この結果より、EGF や EGF 関連の増殖因子およびその受容体が膵癌の増殖に重要であることが示され、これらの増殖因子を標的とした膵癌の新たな治療法の開発が今後期待される。

最後に、小西陽一博士より膵癌の制圧のためには、膵発癌機構の解明と発癌機構に基づいた化学予防法の確立が重要であるとの話があり、2日間のワークショップは終了した。

#### <堤先生ご略歴>

堤 雅弘 (つつみ まさひろ)

1984年 奈良県立医科大学卒業

1988年 同上 大学院修了 医学博士  
奈良県立医科大学腫瘍病理助手

1995年 同上 講師





# 「食品微生物への組換えDNA技術 の応用を考える」

## その2 安全性確保のための考え方 ー上ー

ILSI JAPANバイオテクノロジー研究部会、微生物分科会報告

「ILSI・イルシー」No. 53, p. 66~p. 75に、「食品微生物への組換えDNA技術の応用を考える」その1「食品製造と食品微生物」が掲載されています。併せてご参照下さい。また、本シリーズの続編も近く掲載予定です。

### 第3章「組換え微生物利用食品」の安全性確保

#### 【組換え微生物による食品製造】

前回の報告で述べたように、人は太古より各種微生物によって作られた数多くの発酵食品を、自然の恵みとして受け入れ、食に供してきた。そして、微生物の存在や役割を知らずに、よりおいしい食品、より保存性の高い食品などを求めて様々な工夫をしてきた。その結果、長い時間を経て有用な食品微生物の選別・育種が行われてきたのである。しかしながら、このような伝統的な発酵食品が大量に商業生産されるようになると、より多くの

付加価値の付与、より高い生産性、保存性の向上等が求められるようになり、食品微生物の意図的な選別と人為的な改良・改変が積極的に行われるようになった。最近の少数の細胞融合技術によるものを除き、それらの多くは自然の、あるいは人為的に加速された突然変異体（ランダム変異体）の作製とその選択によってなされてきた。

現在に至り、遺伝子組換えの技術の進歩によって、上記のような偶然の積み重ねに頼ることなく、目的とする改変がなされた微生物を短期間で確実に得ることが可能となってきた。すなわち、食品微生物としての利用を前

提とした組換え微生物の作製と実用化が現実の課題となってきたのである。

### 【組換え微生物利用食品の意義】

遺伝子組換え技術の活用によって短期間のうちに意図する育種株が得られるようになると、数多くのメリットが生まれるようになる。たとえば、

- ① 既知の遺伝子のみを計画的に導入できるので、ランダム変異と異なり、好ましくない変異や未知の変異などの意図しない改変を避けることができる。したがって、現行の発酵食品の利点を損なうことなく、改良・改善が計画的に行える。
  - ② また、ランダム変異によって目的の形質を有する株を得ようとすると、スクリーニングに膨大な時間と労力を要する上、場合によっては目的株が全く得られない場合がある。しかしながら遺伝子組換えでは、理論に基づいた計画的な育種が行えるため、時間と労力が節約され、育種コストが削減される。その結果、より良い製品の早期開発と、開発コストの削減による製造原価の引き下げなどのメリットが生まれる。
  - ③ さらに、遺伝子組換えでは、遺伝子産物の発現量を人為的に調節したり、ある遺伝子を他の遺伝子と交換ないしは欠失させたり、他の生物の有用遺伝子を新たに導入したりすることが可能であるため、突然変異では絶対に得ることのできない付加価値を新たに加えることができる。
- などが考えられる。

本稿では組み換え微生物利用食品の安全性に関して考慮すべき項目を整理し、考えられる問題点を検討する。なお、今回は全体的な視点からの指摘を中心とし、いくつかの点についての詳細な検討は次回以降に報告する。

### 1. 組換え植物の安全性確保

組み換え微生物利用食品の安全性を議論する上で、既に指針が制定されている組換え植物の例を出発点とするのが妥当であろう。数多くの組換え植物（農作物）が組換え技術を応用した食品として実用化されており、すでに商品となって市場に出回っているものも少なくない。これらの組換えDNA技術応用食品は、その「安全性の確保」のために長期間にわたって各国で慎重に議論が重ねられ、多くの試験も行われて、ようやくその実用化（商品化）が実現したものである。

我が国の場合、厚生省の当初の「組換えDNA技術応用食品・食品添加物の安全性評価指針（1992年4月）」では、その対象が組換え体そのものを食さない場合に限られていたが、1996年2月の改訂により、「種子植物に限って、組換え体そのものを食する場合」も含まれるようになった。

ところが、生きた食品微生物組み換え体を食することに対する、安全性評価方法の指針は、いずれの国においても未だ制定されていないのが現状である。

これまでの組換え植物の安全性確保の議論の中で、その安全性は、

『導入された遺伝子の特性がよくわかっていて、元の食品と実質的に同程度に無害で

あるという科学的な確信が持てる場合には、その組換え体の安全性は元の食品と同等と考えられる』という「実質的同等性」が成立するか否か、をその判断基準の原則とすべきである、

ことが国際的に認知されてきている。言い換えれば、「食経験により安全であると受け入れられている従来からの食品に、安全であることが確かめられている遺伝子及びその産物を導入し、その食品としての性質に変化がないことが確信できる場合、この食品は元のものと同等に安全であると判断しよう」ということである。

この組換え植物での経験に裏打ちされた実質的同等性の概念を、本稿の対象である「食品微生物組換え体」を利用した食品についても適用するのが、その安全性確保のために有効であるとする。

## 2. 組換え植物との比較

さて、このような組換え植物と組換え微生物を利用した発酵食品との最大の違いは、生きたままの微生物を食するという点に尽きる。以降のすべての議論の出発点もここに由来することになる。

組換え植物が組換え体そのものを食するとはいうものの、多くの場合それらは調理して食され、また生のまま食する場合も、その組換え植物が人の体内で生物として盛んに代謝を行い、あるいは増殖することはない。しかしながら、組換え微生物を利用した発酵食品として食物を加工する場合、その中に含まれる微生物は「代謝を行い、増殖する能力を保

持している」という意味で「生きている」場合があり、むしろ発酵食品の種類によっては（たとえばヨーグルトや納豆のように）食品微生物が「生きている」ことが普通である場合があり、そのこと自体が付加価値を生む場合もある。

言葉を換えれば、組換え植物の場合は組換えた遺伝子を含むものの、食の対象はあくまでその発現産物（もしくは代謝産物）、特定の蛋白質などの「物」であるが、組換え微生物利用食品の場合は、植物と同様の「物」の部分に加えて、利用された微生物の「生物」としての部分に配慮しなければならない点である。したがって、微生物が「増殖する」または「生きている」という事実由来する様々なことを併せて考慮しなければならない。

## 3. 組換え微生物利用食品の安全性の確保のために

上述のように、組換え植物との最大の相違は組換え微生物利用食品が組み換え微生物を生きたまま食する場合を含むことにあり、その安全性確保のためのガイドラインは、如何にあるべきであろうか。

組換え植物の安全性が評価・確認されるに至った過程を振り返ると、微生物の場合も同じ組換え体として、基本的には（特に上述の「物」の評価については）、これまで慎重に検証されてきた組換え植物のガイドラインの延長線上にあると考えられる。すなわち、対象となる食品について、新たな組換え食品がこれまでのものと「実質的に同等」であることを出発点とすべきであるということである。

このことを微生物に当てはめてみると、安全性確保の基本は、

- ① 対象となる微生物利用食品の食経験があること、
  - ② その微生物の利用、食品の製造について豊富な経験と知識があること、
  - ③ 対象となる微生物利用食品に対して「実質的同等性の確保」がなされること、
- となるであろう。

一方、微生物は地上のあらゆる場所に生息し、その種類は無限と言えるほど多い。そしてその中には発酵食品を作る安全で有用な微生物も存在するが、逆に食品を腐敗させたり病気の原因となる有害なものも存在する。安全性確保のためには何よりも用いる微生物(宿主)を安全なものに限定することが必要であろう。さらに導入する遺伝子も食品にふさわしい安全なものに限定することが大切であると考える。したがって、

- ④ 組換えの対象となる菌(宿主)は食品微生物であること、
  - ⑤ 導入に用いる宿主、導入遺伝子(産物)についても食品にふさわしい、既知の安全なものであること、
- などが追加されるべきであろう。

これらを基準として、食品微生物組換え体を利用した個々の食品の安全性を検討することになるが、微生物利用食品の場合は、生きた組換え微生物を摂取することに由来する特有の課題が生じることから、さらに安全性を担保するためには次のような考察も同時になされるべきである。

## 第4章 「組換え微生物利用食品」に特有の課題

### 1. 組換え微生物の摂取(生体との関わり)

前回の報告でも述べたように、我々は発酵食品に含まれる微生物を「生きたまま」大量に摂取してきた。したがって、伝統的な食品微生物を摂取することそのものには十分な経験を持っている。しかしながら、体内に入った微生物がどの様に振る舞っているかについては、必ずしも十分な情報は蓄積されていない。多くの場合、腸内菌叢(腸内フローラ)のバランスを乱すことなく素通りすると言われているものの、腸内フローラ自体の研究の歴史が浅いため、腸内における各種微生物の挙動に関する詳細な解明は、これからの研究の進展に待つ部分が多い。組換え微生物利用食品の実用化が日程に上りつつある今日、組換え植物以上により慎重な議論と試験が求められるゆえんである。

#### 【組換え微生物が最終食品中に残らない場合】

微生物利用食品といっても千差万別であり、その中の微生物の量はもちろん、生菌数においては特に大きな差異がある。中でも、多くの酒類や各種調味料のように事前に除菌又は殺菌する食品については、微生物が「生きている」ことに由来する点を考慮する必要がないため、既に制定されている厚生省の指針に準ずればよいであろう。

【生きたままの組換え微生物が最終食品中に含まれる場合】

生きた微生物の大きな特徴は、条件が適していれば非常に早く増殖することであり、同時に大量の代謝産物を生成することである。またこのこととあいまって、遺伝子の突然変異や共存する他の菌への遺伝子の移行が出現する可能性が考えられる。我々がこれらの菌体を大量に摂取する場合、生体内、特に腸内でのこれらの菌体の挙動に注意を払わなければならない。考えられる影響で最も考慮すべき問題は、腸内フローラのバランスに対する影響と、腸内に存在する他種の細菌群（腸内細菌）への組換え遺伝子の移行であろう。また、環境への影響も考慮する必要がある。

## 2. 腸内フローラへの影響

人の腸内には老若男女を問わず百種類以上、百兆個とも言われる腸内細菌が住み着いている。これらの腸内菌は、それぞれが小腸（下部）から大腸にかけて、叢（くさむら）の様な独自の分布を持って存在していることから「腸内菌叢（腸内フローラ）」と呼ばれている。そしてまた、便の半分以上がこれらの腸内菌で占められていることも知られている。この腸内フローラを構成する腸内菌の種類と菌数、分布が正しく理解されるようになったのは、比較的最近のことである。それは、腸内菌の一方の主要な構成員である嫌気性細菌（ビフィズス菌、バクテロイデス菌、ウェルシュ菌など酸素があると増殖できない菌）を培養・検出する技術が当初は発達していなかったためである。

現在では、腸内フローラの構成菌種・割合は、人によって様々に異なっているものの、その存在が外来菌の増殖を妨げて、感染を防ぐ役割を果たしていることが認められている。さらに腸内菌は、腸内内容物を栄養源として極めて活発に物質代謝を行っているが、その代謝産物が有害菌の増殖を押さえたり、腸のぜん動運動を刺激するなどして、ヒトの健康にとって有益な菌がいる一方で、発がんの原因となる物質や毒素を産生する有害な菌がいることも明らかにされている。

この腸内フローラの重要性が一般に認知されてきたのは比較的最近のことであり、特に病原菌に対する感染予防、発がんや成人病との関わり、免疫賦活作用などの観点から、人の健康への影響が注目されている。一般に腸内菌の中で我々の健康にとって有益な働きをするものを「善玉菌」、害をもたらす可能性の高いものを「悪玉菌」と呼んでいるが、その区別は必ずしも明確ではなく、どちらとも言えないものも多い。善玉菌の代表的なものには乳酸桿菌やビフィズス菌があり、悪玉菌の代表としてはウェルシュ菌や黄色ブドウ球菌などが挙げられている。それでも腸内は多種類の菌と物質が関与する極めて複雑な環境にあるため、腸内フローラに関してはまだまだ不明な点が多い。

このような人の健康に関わりの深い腸内フローラであるが、それを構成する腸内菌の構成菌種・割合は極めて微妙なバランスの上に成り立っており、食物の種類、気候や温度、精神的ストレスや過労、薬剤など、様々な要因で容易にバランスが崩れることも知られて

いる。

多くの発酵食品は、この腸内フローラのバランスに有害な影響を与えないことが、食経験によって示されている。むしろ、乳酸桿菌やビフィズス菌の仲間を用いたヨーグルトの場合などのように、好影響を与えるものが選別されてきたと言える場合もある。

しかし食経験により、有害な影響を与えないと考えられても、この腸内フローラが、組換え微生物を大量に摂取することによってどのような影響を受けるのかは、生体内部でのことであるだけに組換え微生物利用食品の安全性を確保する上で、極めて重要な課題であり、章を変えて改めて詳細な検討を加える予定である。

### 3. 遺伝子の移行の可能性

同一のまたは近縁の微生物菌種間での遺伝子の移行そのものは、自然界において常にある程度の頻度で起こっていることが知られており、我々人間の腸内フローラにおいても同様な現象が起こっていると考えられる。特に、腸内では多種類の細菌が高密度で存在しているので、それらの細菌の間で遺伝子が移行する可能性は十分予想できる。

遺伝子が他の生物に移行する現象そのものは、一般に微生物の進化にも重要な役割を果たしてきたことであり、それ自体が危険であるというものではない。しかし一方で、各種の抗生物質耐性遺伝子や病原性に関する遺伝因子が、病原微生物から他の微生物に移行して医学的な問題となっていることなどから、この問題は慎重に検討する必要がある。

食品微生物の遺伝子の組換え体そのものの安全性確保は、比較的容易であるが、これを食することを考えた場合、生体内には上述したように無数の菌が住み着いており、これらの常在菌との間で予期しない遺伝子の移行が起こる可能性があることは否定できない。むしろ、導入する遺伝子に安全なもののみが採用される場合、たとえ移行が起こったとしてもそのことで悪影響が出る可能性はほとんど考えられない。しかし、腸内フローラに対する我々の理解が完全ではない以上、より慎重な議論がなされる必要がある。したがって、この点についても、章を改めて詳細な検討を加えたい。

### 4. 環境への影響（生菌の放出）

微生物利用食品（発酵食品）の製造において、殺菌・分離などを行う場合には生菌の環境への放出を防ぐことは可能である。しかし、生きた食品微生物組換え体を食品に利用する場合には、製造過程、流通過程のどこから、または食した後その組み換え体が消化管を通過して便と共に、それぞれ生きたまま環境へ放出されることを考慮しなければならない。

幸いなことに乳酸菌を主とする酪農微生物の場合には、それらの性質から自然界に放出されてもほとんど増殖しないことが知られている。一方、麹菌、酵母、納豆菌などは、乳酸菌に比べて多様な自然環境で高い増殖能と生残性を有するために、一定の配慮が必要と考えられる。したがって、組換え微生物を利用する際には、宿主となる微生物が環境に放出された場合にどのような挙動を示すのかに

ついて、十分な知見を得ておくべきである。  
用いられる菌そのものの安全性が確保されて  
いても、それらの菌が自然界で活発に増殖で  
きるのであれば「環境」への影響の有無につ  
いて個別に検討を要するであろう。



**予 告**

**第3回「栄養とエイジング」国際会議  
“長寿を目指す食生活の在り方”（仮）**

**1999年9月20～22日（3日間）**

**於：東京**

**共催： ILSI / ILSI Human Nutrition Institute  
ILSI Europe / ILSI Japan**

**会議のねらい**

1999年はWHOの提唱する“The Year of Elderly”の年に当り、地球規模で高齢化社会を考える各種の集会が予定されています。

昨年、日本ではいわゆる成人病が生活習慣病に読み替えられたように、高齢期における種々の代謝性疾患には個人の永年の生活スタイル、特に食生活が深く関わっているとの認識が広く理解されてきています。長寿（Quality of Life）をより豊かなものにするには、健康の維持とそれを支える適切な食生活が不可欠です。

ILSI Japan では、これまで2回にわたり、このテーマの国際会議を行い、国際的評価を得ています。第3回の「栄養とエイジング」国際会議では、食生活と健康をめぐる最近の動向と課題について、高齢期における健康維持の視点から食品の在るべき姿を内外の研究者が報告すると共に、今後の方向について討論します。

ここで得られる知見をもとに、食品、医薬品及び関連業界が、長寿に貢献できる食品やフード・サービスシステムをいかに開発していくのかについてのヒントを与えます。

**会議の内容**

食習慣と生活習慣病を疫学や栄養代謝の視点から、高齢者の食行動、加齢と免疫機能、食品産業の果たすべき役割等について最近の研究成果について講義、討論ならびにポスターセッションが行われます。合わせて、高齢者の食生活にふさわしい機能性食品の素材の展示を予定しています。

**1. 国際会議**

本会議はプログラムの項にありますように、各セッションを設けて行います。日米欧さらにアジア諸国からの参加者による以下の討論を予定しています。

- ・生活習慣病の発症予防に適する食生活の在り方について検討します。
- ・高齢者の嗜好、食行動と関連して、脳機能と食品成分について検討します。
- ・加齢に伴う免疫機能の変化について検討します。
- ・高齢者の食生活と機能性食品について、食品産業の立場から検討します。
- ・栄養強調食品の表示問題と各国の対応を、パネルディスカッションを通して比較検討します。
- ・栄養摂取実態の現状比較を行い、これからの栄養所要量のあり方を検討します。

**2. ポスターセッション**

**3. 展示**



## 参加者

この会議は、栄養とエイジングに関心のある各方面の人々にとって有益なものであると確信します。高齢者向けの製品の生産販売に関心のある食品・医薬品および関連企業の経営者、および研究開発担当者、臨床医、栄養および老化に関する研究者、国公立研究機関の研究者、国・地方自治体の栄養・健康政策担当者等の参加が期待されております。

ポスターセッション(アブストラクトは英文)も行われますので、ふるってご発表下さい。

## 組織委員会

委員長：木村 修一博士(昭和女子大学大学院教授、ILSI Japan会長)

委員：栗飯原景昭博士(大妻女子大学教授、ILSI Japan副会長)

福場 博保博士(昭和女子大学短期大学部学長)

Dr. Suzanne Harris (Executive Director, ILSI Human Nutrition Institute)

細谷 憲政博士(東京大学名誉教授)

五十嵐 脩博士(日本栄養・食糧学会会長)

井上 修二博士(国立健康・栄養研究所 老人健康・栄養部長)

貝沼 圭二博士(生物系特定産業技術研究推進機構理事)

上野川修一博士(東京大学大学院教授)

小林 修平博士(国立健康・栄養研究所所長)

桑田 有 博士(明治乳業(株)栄養科学研究所所長)

長尾美奈子博士(東京農業大学教授)

野口 忠 博士(東京大学大学院教授)

柴田 博 博士(東京都老人総合研究所副所長)

末木 一夫 氏(ロシュ・ビタミン・ジャパン(株))

矢田 純一博士(東京医科歯科大学教授)

さらに、海外からの委員として、WHO、FAO、ILSI本支部より予定しています。

(Listed in Alphabetical Order)

## プログラム

### ○基調講演

・長寿と食生活

○セッション1：食生活と生活習慣病

○セッション2：高齢者の食行動

○セッション3：加齢と免疫機能

○セッション4：高齢者の食生活と機能性食品

○セッション5：栄養強調食品の表示、ハーモナイゼーション(パネルディスカッション)

○セッション6：栄養所要量、摂取実態、アジア地域の現状

○ポスターセッション：上記講演分野に関連した領域のポスターによる研究発表

発刊のお知らせ  
ILSI砂糖モノグラフシリーズ

糖と栄養・健康／甘味／う蝕予防戦略／栄養疫学

当協会では昨年より「現代科学による砂糖の評価と展望」をテーマとした砂糖研究会を発足し、医学的・栄養学的な見地からの砂糖に関する調査研究を開始いたしました。ILSI砂糖モノグラフシリーズは、その情報収集事業のひとつとして、ILSI ヨーロッパから出版されているモノグラフシリーズのうち、糖に関連があるものを選定し翻訳出版したものです。このモノグラフシリーズは、ライフサイエンスの基礎知識をもった方々を対象に非常にわかりやすく、また最近の知見に基づいて解説されており、あらゆる分野から評価をいただいております。すでに1セットずつ送付させていただいておりますが、追加お申し込みにつきましては事務局までお問い合わせ下さい。

糖と栄養・健康 —新しい知見の評価—

監修：木村修一（昭和女子大学 大学院 教授）

目次 はじめに  
先進工業国における糖の消費  
糖の消費と栄養摂取の関係  
糖と食欲コントロール  
糖と血中グルコースの調節  
食事性糖とヒトの脂質代謝  
糖と肥満  
糖と口腔衛生  
糖と行動  
糖とエイジング  
要約  
用語解説

甘味 —生物学的、行動学的、社会的観点—

監修：井上修二（国立健康・栄養研究所部長）

目次 はじめに  
甘味の性質と認識  
甘味の社会的つながり  
甘味と食物摂取  
甘味と健康的観点  
甘味の関わり  
要約  
用語解説

う蝕予防戦略

監修：中島良和（三井製糖（株））

目次 はじめに  
う蝕を予防する方法  
水道水によるフッ素の全身投与  
食塩、牛乳および飲料へのフッ素添加  
フッ素入りドロップおよび錠剤  
フッ素の局所投与  
食生活  
口腔内細菌のコントロール  
シーラントの利用  
カールスタット予防計画  
う蝕予防：誰の責任か？  
要約  
用語解説

栄養疫学 —可能性と限界—

監修：田中平三（東京医科歯科大学教授）

目次 はじめに  
疫学研究の主な特徴、曝露評価、データ解析  
研究結果の解釈  
栄養疫学データの応用  
要約  
用語解説  
参考文献

発刊のお知らせ

# 「世界の食事指針の動向」

日本・栄養食糧学会 監修

坂本元子・木村修一・五十嵐脩 責任編集

1997年5月17日に、ILSI JAPANの共催で、日本栄養・食糧学会シンポジウム、「Food Based Dietary Guideline ー新しい食生活指針に関する世界の動向と日本の対応ー」が開催されましたが、この度、そのシンポジウムの内容をふまえた書籍、「世界の食事指針の動向」が出版されました。

Food Based Dietary Guideline (FBDG) のFAO/WHOの指針と、それに基づく最新の各国の動向を解説。日本の食生活指針の評価と今後、栄養教育への課題も論究。各国の食事指針を掲載しています。

主な項目：新しい食事指針の動き／FBDGに関するFAO・WHOの指針／アメリカの新食事指針作成の背景と普及ー「健康なアメリカのための食事指針」その見直しと改正ー／アジア諸国のFBDGの現状／日本の食生活指針の評価とこれから／食生活指針の栄養教育への導入と課題／世界各国の食事指針／資料（私の望ましい食生活、日本型食生活のあり方を求めて／健康づくりのための食生活指針／新たな食文化の形成に向けて／栄養に関する世界宣言）

本体価格：2,300円\*（税別）（送料別 310円） A 5 上製／164頁

\*本協会会員に限り、本体価格2割引。下記申込書のコピーにご記入の上、(株)建帛社宛、ファックスにて直接お申し込み下さい。

\*送本時に振替用紙が同封されますので、それにてお支払い下さい。

=====

(株)建帛社 御中 (FAX: 03-3946-4377)

「世界の食事指針の動向」 購入申込書 (ILSI JAPAN会員用)

本体 2,300円×0.8 (2割引) =1,840円+税: 92円、送料310円 合計2,242円

購入希望冊数: \_\_\_\_\_ 冊

送付先住所: \_\_\_\_\_

お 名 前: \_\_\_\_\_

電 話 番 号: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ )

## 会員の異動 (敬称略)

### 理事の交代

<u>交代年月日</u>	<u>社 名</u>	<u>新</u>	<u>旧</u>
1998. 3.16	三栄源エフ・エフ・アイ (株)	取締役学術部長 上山 恒雄	取締役学術部長 入江 義人
1998. 3.27	麒麟ビール (株)	品質保証部長 君塚 洋司	品質保証部長 八木 兵司
1998. 3.30	サントリー (株)	研究部部长 浦谷 宏	研究部部长 東 直樹
1998. 4. 1	三菱化学フーズ (株)	取締役営業第2部長 山口 忠重	社長付き 山田 敏伸
1998. 4. 7	味の素ベネラルフーズ (株)	研究所長 井村 直人	研究所長 団野 定次
1998. 4. 7	日清製油 (株)	研究所主席 藤川 琢馬	取締役研究所長 神田 洋
1998. 5. 27	日本食品化工 (株)	研究所長 貝沼 征四郎	参与 岡田 実

## 日本国際生命科学協会活動日誌

(1998年2月1日～4月30日)

- 2月4日 栄養学レビュー編集委員会 於：ステーションホテル  
栄養学レビュー第6巻、第3号についての編集。
- 2月6日 編集部会 於：ILSI JAPAN  
「ILSI・イルシー」54号の校正及び55号の編集に関する検討、討議。
- 2月13日 アドバイサリグループ 於：城山ヒルズ  
本年度の諸課題についての検討。
- 2月16日 ライフサイエンス研究委員会、企画部会 於：ILSI JAPAN  
ライフサイエンス研究委員会所属の各部会についての活動報告及び今後の計画についての検討、審議。
- 2月17日 バイオテクノロジー研究部会リーダー会 於：ILSI JAPAN  
各分科会の活動状況報告及び連絡、調整。
- 2月19日 国際協力委員会 於：ILSI JAPAN  
Codex関連事項の検討、ILSI本部関連情報の紹介、国際協力の新しい課題、その他に関する検討。
- 2月20日 編集部会 於：ILSI JAPAN  
「ILSI・イルシー」54号の最終校正。
- 2月24日 第2回砂糖研究会 於：KKRホテル  
ILSI Europe Monographの翻訳出版及び来年度の研究調査計画等についての検討。
- 2月26日 国際セミナー「健康と栄養—食事摂取量の基準と機能性食品—」  
日本健康・栄養食品協会と共催により国際セミナーを開催  
1. 場所：学士会館  
2. 演題及び講師  
・食事摂取参考量：概念規定と策定方法、国際整合  
Dr.Vernon R.Young(Massachusetts Institute of Technology)

- ・ヨーロッパの機能性食品について

Dr.Marcel Roberfroid M.B.(Catholic University of Louvain)

- ・アメリカ合衆国の機能性食品について

Dr.John Milner(Pennsylvania State University)

3. 参加者：220名

2月27日 機能性食品研究部会ワークショップ

於：味の素食の文化C

ILSIヨーロッパ会長Roberfroid博士、ILSI北米のMilner博士を囲みヘルスクレームの許容範囲、科学的裏付けデータ、機能性食品の範囲、定義等に関するワークショップを実施。

2月27日 バイオテクノロジー研究部会 (PA)

於：ILSI JAPAN

1998年度PA分科会の活動計画、その他に関する検討。

3月3日 会計監査

於：ILSI JAPAN

川崎監事により、高藤財務委員長立ち会いのもとに1997年度事業報告書(案)、決算報告書(案)及び関係書類について監査を実施。

3月10日 1998年第一回理事会(総会)

於：国際文化会館

1997年度事業報告書(案)、同決算報告書(案)及び1998年度事業計画書(案)、同収支予算書(案)について審議、承認のほか、ILSI本部総会、20年記念祝賀会への出席者による報告、各委員会及びライフサイエンス研究委員会傘下の各研究部会の活動状況報告と今後の活動計画等について報告。

3月10日 ILSI JAPAN講演会

1. 場所：国際文化会館

2. 演題及び講師

最近の長寿傾向と栄養科学の課題

静岡県立大学学長 星 猛博士

3. 参加者：60名

3月10日 栄養とエイジング研究部会

於：国際文化会館

第3回「栄養とエイジング」国際会議に関する諸準備、日本栄養士会との共催セミナー及び「おいしさの科学フォーラム」についての検討。

3月10日 砂糖研究部会

於：国際文化会館

本年度砂糖研究部会の活動計画及び1998年度砂糖に関する調査研究委託事業に関する検討。

3月11日 栄養強化食品研究部会（準備会）

於：昭和女子大学

鉄強化食品に関する中国及びベトナムプロジェクトについて及び米ベーススポーツ強化食品及び離乳食開発計画等の検討。

4月9日 栄養とエイジング研究会

於：昭和女子大学

第3回「栄養とエイジング」国際会議準備スケジュール、プログラム、講師の選定その他の検討。

4月10日 茶類研究部会

於：アルカデア市ヶ谷

ILSI本部総会における「茶類研究会」の話題、茶類の機能性に関する講演会の検討、茶類の各成分についてのWGによる集積、消費者に対する啓蒙、PR等についての検討。

4月15日 編集部会

於：ILSI JAPAN

「ILSI・イルシー」55号の編集及び56号の掲載内容に関する検討。

4月22日 栄養とエイジング研究部会

於：ステーションホテル

第3回「栄養とエイジング」国際会議の諸準備、その他の検討。

4月22日～24日

ILSI奈良病理毒性セミナー（生殖器系） 於：奈良県新公会堂

第1日：生殖器系に関するシンポジウム、症例、研究発表

第2、3日：実験動物の生殖器系に関する病理組織セミナー及びパネルディスカッション

講師：国内8名、国外7名

参加者：95名

4月28日 ILSI JAPANセミナー「細胞培養法」

1. 場所：国際文化会館

2. 演題及び講師

・毒性学におけるin vitroシステムの新しい提案

ドイツ ハノーバー医科大学教授 Dr.U.Mohr

・環境ホルモンの新しい検出法

大阪大学薬学部教授 今川 正良先生

・ in vitro cell culture systemの医薬品開発研究への応用

日本ロシュ（株）研究所 堀井 郁夫先生

3. 参加者：100名

4月28日 役員会

於：国際文化会館

本年度の事業活動の推進。役員会の事業分担の確認及び入会勧誘活動計画等に関する検討、審議。

**Record of ILSI JAPAN Activities**  
February 1, 1997 through April 30, 1998

February 4

Editorial Committee of Japanese translation of "Nutrition Reviews", at Tokyo Station

Hotel:

Editing "Nutrition Reviews" Vol. 6, No. 3

February 6

Editorial Committee, at ILSI Japan:

Proofreading a galley of "ILSI" No. 54 and discussion on the contents of "ILSI" No. 55

February 13

Advisory Group, at Shiroyama Hills:

Discussion on issues in this year

February 16

Task Force on Scientific Research Planning, Life Science Committee, at ILSI Japan:

Activities of each Task Force belonging to Life Science Committee were reported and future plans of these task forces were discussed.

February 17

Leader Meeting, Task Force on Biotechnology, at ILSI Japan:

Activities of each subcommittee were reported.

February 19

International Cooperation Committee, at ILSI Japan:

Several subjects regarding Codex standards, immersing issues related to international cooperation and others were discussed.

Information on ILSI International was introduced.



February 20

Editorial Committee, at ILSI Japan:  
Final proofreading for the "ILSI" No. 54

February 24

The 2nd Meeting of Research Committee on Sugar, at KKR Hotel  
Discussion on publication of the Japanese translation of the ILSI Europe concise monograph and research action plans for the next year.

February 26

International Seminar on "Health and Nutrition -Dietary Reference Intakes and Functional Foods-"

The above international seminar was held with Japan Health Food & Nutrition Food Association

1. Place: Gakushi kaikan

2. Subjects & Lecturers:

\* Dietary Reference Intakes: Concepts, Approaches for Their Estimation and International Considerations

Dr. Vernon R. Young, Massachusetts Institute of Technology

\* Present Situation of Functional Foods in Europe

Prof. Marcel B. Roberfroid, University Catholique de Louvain

\* Present Situation of Functional Foods in the U.S.

Dr. John A. Milner, The Pennsylvania State University

3. Participants: 220

February 27

Workshop on Functional Foods, at Ajinomoto Foundation for Dietary Culture:  
Workshop on acceptable extent of health claims, scientific data of evidence, and category and definition of functional foods was held with Dr. Roberfroid, President of ILSI Europe, and Dr. Milner of the Pennsylvania State University.

February 27

Task Force on Biotechnology (P.A.), at ILSI Japan:  
Discussion on the 1998 action plan of P.A. subcommittee and others

March 3

Account audit, at ILSI Japan:  
In the presence of the chairman of Financial Committee, the auditor, Kawasaki, inspected the 1997 annual report (draft), financial statements (draft) and related documents.

March 10

The 1st General Assembly Meeting in 1998, at the International House:  
The 1997 annual report (draft), financial statements (draft), as well as the 1998 activity program (draft) and financial budget were reviewed and approved.  
Result of the ILSI Annual Meeting, the ILSI International 20th Anniversary Party, and activities and future programs of committees and task forces belonging to the Life Sciences Research Committee were also reported.

March 10

ILSI Japan Lecture

1. Place: the International House

2. Subject & Lecturer:

\* Recent Trend of Longevity and Nutritional Problems in the Elderly

Takeshi Hoshi, M.D., Ph.D., University of Shizuoka

3. Participants: 60

March 10

Task Force on Nutrition & Aging, at the International House:

Discussion on the preparation for the 3rd International Conference on "Nutrition & Aging", a seminar which would be held with the Japan Dietetic Association and the "Science of the Good Flavor" forum

March 10

Task Force on Sugar, at the International House:

Discussion on the 1998 action plan and 1998 trust research project on sugar

March 11

Task Force on Food Fortification (preparatory meeting), at Showa Women's Univ.

Discussion on the project of iron fortification on foods in China and Vietnam, rice based fortified food for athletes and a project on the development of baby foods

April 9

Task Force on Nutrition & Aging, at Showa Women's University:

Discussion on the schedule of preparation for the 3rd International Conference on "Nutrition and Aging", its program and selection on lecturers

April 10

Task Force on Tea, at Arcadia Ichigaya:

Report on the issues regarding research on tea which were discussed at ILSI International Annual Meeting

Discussion on the possibility of holding a lecture meeting on tea as functional food, report on each component of tea, consumers' enlightening by working group, PR, and others

April 15

Editorial Committee, at ILSI Japan:

Editing "ILSI" No. 55, and discussion on contents of "ILSI" No. 56

April 22

Task Force on Nutrition & Aging, at Tokyo Station Hotel:

Discussion on the preparation for the 3rd International Conference on "Nutrition & Aging" and others

April 22-24

ILSI Nara Histopathology Seminar (Reproductive System), at New Nara Prefectural Hall:

1st day: symposium and presentation of cases regarding reproductive system

2nd & 3rd days: Histopathology Seminar on reproductive system of experimental animals and panel discussion

Speakers: 8 from Japan and 7 from abroad

Participants: 95

April 28

ILSI Japan Seminar on "Cell Culture System"

1. Place: the International House

2. Subjects & Lecturers:

\* Alternative Concepts in the Use of in vitro Systems in Toxicology

Prof. Dr. Ulrich Mohr, Hanover Medical School

\* Novel Detection System for Endocrine Disruptors

Dr. Masayoshi Imagawa, Osaka University

\* Application of in vitro Cell Culture System to Pharmaceutical Drug Development Research

Dr. Ikuo Horii, Nippon Roche K.K.

3. Participants: 100

April 28

The Board of Trustees Meeting, at International House:

The action plan of the next year was discussed.

Increasing membership program was reviewed and discussed.

Alloted task to each member of the Board of Trustees was confirmed.

## ILSI JAPAN 出版物

### < 定期刊行物 >

\* 印：在庫切れ

#### ○ ILSI JAPAN 機関誌

(食品とライフサイエンス)

No. 1～No. 30

(内容・在庫等については事務局にお問い合わせ下さい)

(ILSI・イルシー)

- |         |    |   |
|---------|----|---|
| No. 31  | 特集 | 新会長就任挨拶、栄養とエイジング研究の方向性<br>エイジング研究とクオリティ・オブ・ライフ                              |
| No. 32  | 特集 | 委員会活動報告   |
| No. 33  | 特集 | 化学物質の安全性評価、「エイジングと栄養」公開研究集会   |
| No. 34  | 特集 | 魚介類油脂の栄養、委員会活動報告  |
| No. 35  | 特集 | エイジングと脳の活性化、「毒性学の将来への展望」シンポジウム  |
| No. 36  | 特集 | エイジングのメカニズムについて、委員会活動報告   |
| No. 37  | 特集 | 「バイオテクノロジー応用食品国際シンポジウム」   |
| No. 38  | 特集 | 本部総会報告、脳の生理機能と老化について  |
| No. 39  | 特集 | ILSI奈良毒性病理セミナー第2シリーズ、百歳老人のための食生活  |
| No. 40  | 特集 | 米国における栄養表示と栄養教育の現状と問題点、食物とアレルギー   |
| No. 41  | 特集 | HACCPシステムのコンセプトと実例、食物とアレルギー、ILSI常任理事会                                       |
| No. 42  | 特集 | 第2回「栄養とエイジング」国際会議開催に向けて、<br>食品流通の国際化とPL問題対応策としてのHACCPシステム                   |
| No. 43  | 特集 | 世界の老化研究の動向、食生活の不安とマスメディア  |
| No. 44  | 特集 | 第2回「栄養とエイジング」国際会議開催   |
| No. 45  | 特集 | 第2回「栄養とエイジング」国際会議概況報告   |
| No. 46  | 特集 | 本部総会報告、委員会活動報告  |
| No. 47  | 特集 | 新会長就任挨拶、脂質関連の栄養と機能性食品の考え方、<br>栄養表示の国際的な流れとわが国の法改正のポイント                      |
| No. 48  | 特集 | 委員会・部会活動報告、第1回「おいしさの科学」フォーラム  |
| No. 49  | 特集 | 第1回「おいしさの科学」フォーラム、シンポジウム「砂糖をどう評価<br>するか」、討論会「歩きはじめたバイオ食品」速報                 |
| No. 50  | 特集 | 日本における機能性食品の現状と今後、第2回「おいしさの科学」フォ<br>ーラム、討論会「歩きはじめたバイオ食品」詳報、「高齢化と栄養」セ<br>ミナー |
| No. 51  | 特集 | 第3回「おいしさの科学」フォーラム、水の安全性、ダイエタリー・<br>ガイドライン、IFICの活動                           |
| *No. 52 | 特集 | 遺伝子組換え食品、CODEX規格、第4回「おいしさの科学」フォーラム  |

- \*No. 53 特集 第5回「おいしさの科学」フォーラム、シンポジウム「砂糖をどう評価するかーところと砂糖ー」、講演会「油脂の栄養と健康」、バイオテクノロジー研究部会報告
- No. 54 特集 本部総会報告、「栄養と免疫」会議、第6回「おいしさの科学」フォーラム、「油脂の栄養と健康」、「食品汚染微生物と腸内菌叢」各講演会報告
- No. 55 特集 日本における機能性食品の現状と課題、内分泌かく乱物質の新しい検出法、第2回高松宮妃がん研究基金国際ワークショップ報告、食品微生物への組換えDNA技術の応用を考える(2)

○栄養学レビュー(Nutrition Reviews 日本語版) (株)建帛社から市販。(季刊)

第1巻

- 第1号 脳神経化学と三大栄養素の選択、栄養政策としての食品表示、日本人の栄養と健康 他
- 第2号 高齢者のエネルギー需要、食餌性脂肪と血中脂肪、長寿者の食生活の実態と動向 他
- 第3号 運動と徐脂肪体重、魚油はどのようにして血漿トリグリセリドを低下させるのか、セロトニン仮説の信憑性 他
- 第4号 高脂肪食品に対する子供たちの嗜好、加齢と栄養発癌の阻止剤および細胞ー細胞間コミュニケーションの誘発剤としてのレチノイド、カロチノイドの機能

第2巻

- 第1号 食品中の脂質酸化生成物と動脈硬化症の発生、栄養に関する世界宣言、食物繊維と結腸癌ーこれまでの証拠で予防政策を正当化できるか、食品の健康強調表示について確定したFDAの規則、日本人のコメ消費とごはん食を考える
- 第2号 強制栄養表示(FDA)、成長に対するカルシウム必要量、食物繊維と大腸癌の危険性との関係、「百歳長寿者調査」結果
- 第3号 ビタミンB6と免疫能力、魚油補充と大腸癌抑制、新しい満腹感のシグナル、日本人の肥満について
- 第4号 ビタミンC(アスコルビン酸ー新しい役割、新たな必要性、ヒト免疫不全症ウィルスの感染と栄養の相互作用、トランス酸、血液の脂質と心臓病の危険性、第5次改定日本人の栄養所要量ー改定の背景とその概要

第3巻

- 第1号 ヒトの食物摂取調節における腸の役割、食餌、*Helicobacter pylori*感染、食品保蔵と胃癌の危険性、カルシウム補助剤の安全性について、微量栄養素補給実験と癌、脳循環器疾患の発生率ならびに死亡率の減少
- 第2号 老人ホームにおける低栄養の問題、n-6系とn-3系脂肪酸の新たな生物学的・臨床的役割、栄養所要量(RDA)はどのように改訂されるべきか?、「食品の期限表示」について

第3号 疫学におけるメタ・アナリシスの有用性、フリーラジカルと抗酸化剤、糖尿病と食生活

第4号 血圧調節における微量栄養素の効果、授乳婦は運動してもよいのだろうか？  
アメリカ国民のための食事指針の改定、高齢者の食生活と栄養

#### 第4巻

第1号 鉄欠乏症貧血の管理、食事性サプリメント—最近の経緯と法制化、マグネシウム補給と骨粗鬆症

第2号 結腸のマイクロフローラ、米国における食品の栄養強化、法制化の見通し、  
栄養推進財団シンポジウム—栄養、加齢、免疫機能

第3号 必須微量元素のリスク評価、エネルギー代謝調節におけるエネルギー消費の  
役割—この10年間の研究成果、天然ポリフェノールと動脈硬化

第4号 薬物—栄養素の相互作用、食事性脂肪代替品の栄養科学的評価、  
米国国民のための食事指針1995年版

#### 第5巻

第1号 新しい肥満遺伝子、小児期の栄養状態とその後の身体的作業能

第2号 トランス脂肪酸と癌、レプチン—肥満遺伝子 (Obese) にコードされた体重減少  
をもたらす血漿タンパク質、 $\beta$ -カロテンによる喫煙者での肺癌発症率の増加

第3号 消化管癌の栄養化学予防、栄養状態は肝硬変の生命予後を预言する、栄養所要量  
と栄養必要量の改定について

第4号 鉄不足を予防する方法、血圧とカルシウムの関係、機能性食品の安全性確保の  
ための研究のあり方

#### 第6巻

第1号 人体における高カルシウム食の有害な影響、米国における食品の栄養強化

第2号 エネルギー代謝と体重調節へのアルコールの影響、ラテンアメリカにおける隠れた  
栄養失調

第3号 女性の食物摂取と気分、食事パターンと高血圧—DASH研究、米国科学アカデ  
ミー特別報告 (栄養摂取基準量)

栄養学レビュー／ケロッグ栄養学シンポジウム 「微量栄養素」—現代生活における役割—  
栄養学レビュー／「運動と栄養」—健康増進と競技力向上のために—  
栄養学レビュー／ネスレ栄養学会議「ライフステージと栄養」

#### <国際会議講演録>

「安全性評価国際シンポジウム講演録」

「バイオテクノロジー国際セミナー講演録」 \*

「高齢化と栄養」(第2回「栄養とエイジング」国際会議講演録)(株)建帛社から市販。

「栄養とエイジング」(第1回「栄養とエイジング」国際会議講演録)(株)建帛社から市販。

「バイオ食品—社会的受容に向けて—」(バイオテクノロジー応用食品国際シンポジウム講演録)

<研究委員会報告書 等>

○ワーキング・グループ報告シリーズ

- No. 1 「食品添加物の摂取量調査と問題点」
- No. 2 「子供の骨折についての一考察」
- No. 3 「食生活における食塩のあり方 (栄養バランスと食塩摂取)」
- No. 4 「砂糖と健康」
- No. 5 「食と健康」 \*
- No. 6 「日本人の栄養」
- No. 7 「油脂の栄養と健康」

○研究委員会報告書

- 「パーム油の栄養と健康」(「ILSI・イルシー」別冊 I)
- 「魚介類脂質の栄養と健康」(「ILSI・イルシー」別冊 II)
- 「畜産脂質の栄養と健康」(「ILSI・イルシー」別冊 IV)
- 「魚の油—その栄養と健康—」
- 「加工食品の保存性と日付表示 —加工食品を上手に美味しく食べる話—」  
(「ILSI・イルシー」別冊 III)
- 「バイオ食品の社会的受容の達成を目ざして」
- 「ILSI砂糖モノグラフシリーズ」
  - ・糖と栄養・健康—新しい知見の評価
  - ・甘味—生物学的、行動学的、社会的観点
  - ・う触予防戦略
  - ・栄養疫学—可能性と限界

<その他 出版物>

○ILSIライフサイエンス シリーズ

- No. 1 「毒性試験における細胞培養」(U. モーア)
- No. 2 「ECCにおける食品法規の調和」(G. J. ファンエシュ) \*
- No. 3 「ADI」(R. ウォーカー)
- No. 4 「骨粗鬆症」(B. E. C. ノールディン、A. G. ニード)
- No. 5 「食事と血漿脂質パターン」(A. ボナノーム、S. M. グランディ)

○最新栄養学 (第5版～第7版)

"Present Knowledge in Nutrition, Vol.5 ~Vol.7 の邦訳本が、(株)建帛社から市販。

○世界の食事指針の動向 (株)建帛社から市販。

○バイオテクノロジーと食品 (株)建帛社から市販。

○FAO/WHOレポート「バイオ食品の安全性」(株)建帛社から市販。

## 日本国際生命科学協会会員名簿

[1998年6月1日現在]

会 長	※ 木村 修一	昭和女子大学教授 〒154-8553 東京都世田谷区太子堂1-7-57	03-3411-5111
副会長	栗飯原景昭	大妻女子大学教授 〒102-8357 東京都千代田区三番町12	03-5275-6389
〃	小西 陽一	奈良県立医科大学教授 〒634-8521 奈良県橿原市四条町840	07442-2-3051
〃	※ 十河 幸夫	雪印乳業(株)技術顧問 〒160-8575 東京都新宿区本塩町13	03-3226-2407
〃	戸上 貴司	日本コカ・コーラ(株)取締役上級副社長 〒150-0002 東京都渋谷区渋谷4-6-3	03-5403-4661
〃	※ 森本 圭一	キリンビール(株)顧問 〒104-8288 東京都中央区新川2-10-1	03-5540-3403
〃	※ 山野井昭雄	味の素(株)代表取締役副社長 〒104-8315 東京都中央区京橋1-15-1	03-5250-8303
本部役員	※ 林 裕造	北里大学薬学部教授 〒228-0801 神奈川県相模原市鶴野森1-30-2-711	0427-46-3591
監 事	川崎 通昭	高砂香料工業(株)総合研究所役員待遇専任部長 〒254-0073 神奈川県平塚市西八幡1-4-11	0463-25-2146
名誉顧問	角田 俊直	味の素(株)常任顧問 〒104-8315 東京都中央区京橋1-15-1	03-5250-8304
〃	山本 康	キリンビール(株)顧問 〒104-8288 東京都中央区新川2-10-1	03-5540-3403
顧 問	馬場久萬男	(財)食品産業センター理事長 〒153-0051 東京都目黒区上目黒3-6-18 TYビル	03-3716-2101
〃	石田 朗	前(財)食品産業センター理事長 〒108-0074 東京都港区高輪1-5-33-514	03-3445-4339

※印：本部理事



理事	光田 博充	アサヒ飲料 (株) 飲料研究所 所長 〒302-0106 茨城県北相馬郡守谷町緑1-1-21	0297-46-1531
〃	清水 俊雄	旭化成工業 (株) 食品研究所 部長 〒410-2318 静岡県田方郡大仁町白山堂443-1	0558-76-7157
〃	久保 文征	旭電化工業 (株) 理事 食品開発研究所長 〒116-8553 東京都荒川区東尾久8-4-1	03-3892-2110
〃	福江 紀彦	味の素 (株) 理事 品質保証部長 〒104-8315 東京都中央区京橋1-15-1	03-5250-8289
〃	井村 直人	味の素ゼネラルフーズ (株) 研究所長 〒513-8632 三重県鈴鹿市南玉垣町6410	0593-82-3186
〃	高木 紀子	(株) アルソア中央棟アルソア総合研究所 所長 〒150-0011 東京都渋谷区東2-26-16 渋谷HANAビル	03-3499-3681
〃	鈴木 堯之	エーザイ (株) 食品化学事業部長 〒112-8088 東京都文京区小石川5-5-5	03-3817-3781
〃	桑原 宣洋	塩水港精糖 (株) 取締役糖質研究所長 〒230-0053 横浜市鶴見区大黒町13-46	045-501-1292
〃	清水 精一	大塚製薬 (株) 佐賀研究所所長 〒842-0195 佐賀県神埼郡東脊振村大字大曲字東山5006-5	0952-52-1522
〃	岸野 克己	小川香料 (株) 取締役フレーバー開発研究所 所長 〒115-0055 東京都北区赤羽西6-32-9	03-3900-0155
〃	大藤 武彦	鐘淵化学工業 (株) 食品事業部技術部長 〒530-8288 大阪府大阪市北区中之島3-2-4	06-226-5266
〃	笹山 堅	カルター・フードサイエンス (株) 会長 〒160-0023 新宿区西新宿6-12-1パークウェスト9F	03-5381-3926
〃	平原 恒男	カルピス (株) 常勤顧問 〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西2-20-3	03-3780-2120
〃	石井 茂孝	キッコーマン (株) 取締役研究本部長 〒278-0037 千葉県野田市野田399	0471-23-5506
〃	小岩 洋一	協和発酵工業 (株) 食品企画開発部部长 〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1大手町ビル	03-3282-1547
〃	君塚 洋司	キリンビール (株) 品質保証部長 〒104-8288 東京都中央区新川2-10-1	03-5540-3469

理事	本野 盈	クノール食品（株）取締役商品開発研究所長 〒213-8505 神奈川県川崎市高津区下野毛2-12-1	044-811-3117
〃	上山 恒雄	三栄源エフ・エフ・アイ（株）取締役学術部長 〒561-8588 大阪府豊中市三和町1-1-11	06-333-0521
〃	松本 清	三共（株）特品開発部部次長 〒104-0061 東京都中央区銀座2-7-12	03-3562-7538
〃	浦谷 宏	サントリー（株）研究部部长 〒102-8530 東京都千代田区麹町5-7-2第31森ビル7F	03-5210-3194
〃	尾澤 達也	（株）資生堂 専務取締役 〒104-8010 東京都中央区銀座7-5-5	03-3572-5111
〃	高久 肇	昭和産業（株）総合研究所 取締役所長 〒273-0015 千葉県船橋市日の出2-20-2	0474-33-1245
〃	宮垣 充弘	白鳥製薬（株）千葉工場常務取締役 〒261-0002 千葉県千葉市美浜区新港5-4	043-242-7631
〃	萩原 耕作	仙波糖化工業（株）取締役相談役 〒321-4361 栃木県真岡市並木町2-1-10	0285-82-2171
〃	成富 正温	大正製薬（株）取締役企画部長 〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1	03-3985-1111
〃	杉本 眞一	大日本製薬（株）食品化成品部開発企画課課長 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2-6-8	06-203-5319
〃	山崎 義文	太陽化学（株）代表取締役副会長 〒510-8580 三重県四日市市赤堀新町9-5	0593-52-2555
〃	長沢 善雄	大和製罐（株）取締役 〒103-8240 東京都中央区日本橋2-1-10	03-3272-0576
〃	黒住 精二	帝人（株）医薬企画部長 〒100-8585 東京都千代田区内幸町2-1-1	03-3506-4112
〃	藤木 隆三	東和化成工業（株）取締役社長 〒104-0028 東京都中央区八重洲2-8-7	03-3243-0041
〃	村上 英彦	（株）ニチレイ 取締役技術開発センター 所長 〒261-0002 千葉県千葉市美浜区新港9番地	043-248-2107
〃	越智 宏倫	日研フード（株）代表取締役社長 〒437-0122 静岡県袋井市春岡723-1	0538-49-0122

理事	小澤 修	日新製糖（株）商品開発部 部長 〒135-8570 東京都江東区豊洲4-9-11	03-3532-2887
〃	野口 軍喜	日清製粉（株）製粉研究所長 〒356-0045 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5-3-1	0492-67-3910
〃	藤川 琢馬	日清製油（株）研究所主席 〒239-0832 神奈川県横須賀市神明町1番地	0468-37-2460
〃	橋本 正子	日本ケロッグ（株）消費者広報室室長 〒163-1436 東京都新宿区西新宿3-20-2 東京オペラシティビル36階	03-5354-1333
〃	貝沼征四郎	日本食品化工（株）研究所長 〒417-8530 静岡県富士市田島30	0545-53-5995
〃	内野敬二郎	日本製粉（株）中央研究所主任研究員 〒243-0033 神奈川県厚木市温水2114-2	0462-22-6963
〃	羽多 實	日本ハム（株）常務取締役中央研究所担当 〒300-2646 茨城県つくば市緑ヶ原3-3	0298-47-7811
〃	山根精一郎	日本モンサント（株） アグロサイエンス事業部長 〒103-0015 東京都中央区日本橋箱崎町41-12 日本橋第2ビル	03-5644-1624
〃	横山 晃	日本油脂（株）筑波研究所医薬2グループリーダー 〒300-2635 茨城県つくば市東光台5-10	0298-47-8891
〃	藤原 和彦	日本リーバB.V. テクノロジーグループ マネージャー 〒321-3325 栃木県芳賀郡芳賀町芳賀台38	028-677-6350
〃	藤井 高任	ネスレ日本（株）学術部長 〒150-6015 東京都渋谷区恵比寿4-20-3 恵比寿ガーデンプレイスタワー15階	03-5423-8256
〃	高橋 文雄	長谷川香料（株）知的財産部参与 〒103-8431 東京都中央区日本橋本町4-4-14	03-3258-6926
〃	三橋 正和	（株）林原生物化学研究所開発センター担当 常務取締役 〒700-0907 岡山県岡山市下石井1-2-3	086-224-4311
〃	岩永 幸也	不二製油（株）中央研究所長 〒300-2436 茨城県筑波郡谷和原村絹の台4-3	0297-52-6321
〃	加藤 俊則	プロクター・アンド・ギャンブル・ファー・イースト・インク 神戸テクニカルセンター研究開発本部アジアP&RSセクションヘッド 〒658-0032 兵庫県神戸市東灘区向洋町中1-17	078-845-7099

理 事	山内 久実	(株) ポゾリサーチセンター取締役社長 〒151-0065 東京都渋谷区大山町3 6-7	03-5453-8105
〃	新保喜久雄	(株) ホーネンコーポレーション食品開発研究所長 〒424-0824 静岡県清水市新港町2	0543-54-1584
〃	森屋 和仁	北海道糖業(株) 技術研究室室長 〒099-1583 北海道北見市北上1 0 1-1	0157-39-3216
〃	中島 良和	三井製糖(株) 茅ヶ崎研究所参与 〒253-0042 神奈川県茅ヶ崎市本村1-2-1 4	0467-52-8882
〃	原 征彦	三井農林(株) 食品総合研究所長 〒426-0133 静岡県藤枝市宮原2 2 3-1	054-639-0080
〃	山口 忠重	三菱化学フーズ(株) 取締役営業第2 部長 〒104-0061 東京都中央区銀座1-3-9実業之日本社銀座ビル	03-3563-1514
〃	中井 俊雄	三菱マテリアル(株) アルミ缶開発センター 副所長 〒410-1392 静岡県駿東郡小山町菅沼1 5 0 0	0550-76-3260
〃	三木 勝喜	ミヨシ油脂(株) 取締役研究開発部長 〒124-8510 東京都葛飾区堀切4-6 6-1	03-3690-3541
〃	足立 堯	明治製菓(株) 生物科学研究所長 〒350-0289 埼玉県坂戸市千代田5-3-1	0492-84-7586
〃	桑田 有	明治乳業(株) 研究本部栄養科学研究所長 〒189-8530 東京都東村山市栄町1-2 1-3	0423-91-2955
〃	夏川 孝彦	森永製菓(株) 取締役研究所長 〒230-8504 神奈川県横浜市鶴見区下末吉2-1-1	045-571-6140
〃	荒木 一晴	森永乳業(株) 研究情報センター食品総合研究所 分析センター室長 〒228-8583 神奈川県座間市東原5-1-8 3	0462-52-3080
〃	郷木 達雄	(株) ヤクルト本社 中央研究所研究管理部副主席 研究員 〒186-8650 東京都国立市谷保1 7 9 6	0425-77-8961
〃	山崎 晶男	山崎製パン(株) 常務取締役 〒101-8585 東京都千代田区岩本町3-1 0-1	03-3864-3280
〃	斎藤 武	山之内製菓(株) コンシューマー製品研究所長 〒174-8612 東京都板橋区蓮根3-17-1	03-5916-5575
〃	高藤 慎一	雪印乳業(株) 取締役技術研究所所長 〒350-1165 埼玉県川越市南台1-1-2	0492-42-8111

理 事	富士縄昭平	理研ビタミン (株) 常務取締役 〒101-8370 東京都千代田区三崎町 2 - 9 - 18 (TDCビル)	03-5275-5111
〃	長谷川 薫	レンゴー (株) 取締役社長 〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田2-5-25 ハービスOSAKA	06-342-0104
〃	末木 一夫	ロシュ・ビタミン・ジャパン (株) ヒューマン・ニュートリション部 〒143-0016 東京都大田区大森北 1 - 6 - 8 東伸24大森ビル	03-5763-4114
〃	伊東 禧男	(株) ロッテ中央研究所基礎研究部部長代理 〒336-8601 埼玉県浦和市沼影 3 - 1 - 1	048-837-0275
事務局長	桐村 二郎	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
事務局次長	福富 文武	日本コカ・コーラ (株) 学術調査マネージャー	03-5466-6715
事務局次長	麓 大三	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
事 務 局	日野 哲雄	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
〃	池畑 敏江	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
〃	大沢満里子	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
〃	木村 美佳	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
〃	秋田 滋子	日本国際生命科学協会	03-3318-9663

### 編集後記

新緑の季節も過ぎ、はや夏を迎えましたが、経済不況の中、栄養・健康・安全に関しても内分泌かく乱物質などが新しい話題となって参りました。本号では奈良毒性セミナー・細胞培養法セミナーの報告として一部を紹介し、今川先生にはその解説をお願いし、掲載しました。

巻頭言には総会後に行われた静岡県立大学学長・星先生の講演「最近の長寿傾向と栄養科学」を載せました。同先生には来年の第3回「栄養とエイジング」国際会議の基調講演をお願いする予定です。堤先生には昨年行われた第2回高松宮妃がん研究基金国際ワークショップ報告をして頂き掲載しました。

機能性食品研究部会からは世界における機能性食品の現状と問題点を分かりやすくまとめて頂き、国際セミナー「食事摂取量の基準と機能性食品」の概要を報告して頂きました。

バイオテクノロジー研究部会からは53号にひきつづき「食品微生物への組換えDNA技術の応用を考える(Ⅱ)」を載せました。

最後に、ILSI Japanの設立当初より本協会に協力され、監事をはじめ、安全性、広報、編集部会長等を務められた青木真一郎氏が4月末に死去されたので、ご生前のご努力に深く感謝し、ご冥福をお祈りいたします。

(T.H)

# ILSI JAPAN

ILSI・イルシー No.55

Life Science & Quality of Life

1998年6月 印刷発行

日本国際生命科学協会 (ILSI JAPAN)

会長 木村 修一

〒166-0011 東京都杉並区梅里2-9-11-403

TEL. 03-3318-9663

FAX. 03-3318-9554

編集：日本国際生命科学協会編集部会

(無断複製・転載を禁じます)

非売品