

第7回「栄養とエイジング」国際会議 “健康寿命の延伸を目指して”

2015年9月29日、30日
東京大学 弥生講堂・一条ホール（東京都文京区）

主 催：特定非営利活動法人 国際生命科学研究機構（ILSI Japan）

共 催：International Life Sciences Institute（ILSI）
ILSI Europe

後 援：農林水産省

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所

公益社団法人 日本栄養・食糧学会

公益社団法人 日本栄養士会

日本応用老年学会

日本基礎老化学会

一般社団法人 日本臨床栄養学会

公益社団法人 日本ビタミン学会

第7回「栄養とエイジング」国際会議 “健康寿命の延伸を目指して” を開催するにあたって

特定非営利活動法人 国際生命科学研究機構
理事長 西山 徹

ILSI Japan 主催の「栄養とエイジング」国際会議も7回目を迎えることになりました。1991年に創立10周年の記念事業として第1回のシンポジウムを開催して以降、4年毎に継続して開催し、国際的評価を着実に挙げて参りました。今回は、創立30周年記念大会であり、東日本大震災のわずか6か月後という困難な時期にもかかわらず、継続して開催しました。

1950年代には主要先進国中、最低だった日本の平均寿命が、1990年代には中位になり、その後わが国では、超高齢化が加速度的に進んできました。本国際会議は、1991年当時、日本の平均寿命が飛躍的に延伸した背景、ならびにILSIの研究領域の一つ「栄養」を組み合わせた会議の設定となりました。四半世紀前に、本課題に焦点を当てた先人の賢明さに敬意を表すると共にこれまで継承してきた関係者に深く感謝申し上げます。

近年、ILSI本部、各地域支部においてHealthy aging（健康的な加齢）に焦点を当てた活動が進められておりますが、その先鞭をつけたのがILSI Japanであることは言うまでもありません。厚生労働省が平成24年に公表した「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針」の中で「健康寿命の延伸と健康格差の縮小」が提案されています。平均寿命の延びに健康寿命の延びが追いつかない状況を如何に打破するかが、大きな目標になっています。不健康な状態になる時点を遅らせ、生活の質の低下を防ぎ、社会的負担の軽減につなげていかなければなりません。

第7回「栄養とエイジング」国際会議では、「健康寿命の延伸を目指して」を主テーマとし、下記5つのセッションを設定しております。

- 1) 「和食」と健康長寿：2013年末、和食がユネスコの無形文化遺産に登録されたことを契機として一層グローバルに注目されるようになりました。和食を日本の食文化と共に健康長寿との関連性について正しく理解する一助とします。
- 2) 栄養の最適化：健康に及ぼす食事や栄養の影響はライフステージごとに異なるものと考えられています。また、胎児期あるいは小児期の内容がエピジェネティックな変化を介して、その後の一生を介して影響すると理解されています。最適な栄養状態を考えるための最新の情報提供を考えています。
- 3) 脳、神経機能への影響：日常の食事の嗜好、内容、食べ方と、脳・神経・精神との関わりを示す最新の情報を整理し、ADL（日常生活動作）を送るために心がけるべき食生活の在り方を議論します。
- 4) 腸内細菌研究：食事や心理・精神環境が腸内の細菌叢に影響を与えることはよく経験され、知られています。ヒト常在菌の菌叢解析と疾患との関連を扱う研究分野の最新の世界に触れ、健康寿命と腸内細菌との関わりに関する新たな展望をうかがいます。
- 5) 身体活動：運動不足や過度の栄養摂取による肥満や内臓脂肪の蓄積は、炎症や酸化ストレス反応などを介してロコモや生活習慣病、さらには認知機能低下を引き起こすと考えられています。不活動、不使用に起因する筋肉の量的、質的低下、ならびに認知機能への影響と対策に関する最新の情報を提供します。

各セッションにおいて、アカデミアのみならず産業界からも研究成果報告を行ない、議論を深めていくこととなります。同時にポスターセッションも開催し、特に若い研究者の発表の場とすることにより、継続的な研究、関心につなげる機会としていきます。

今回のテーマに興味をお持ちの数多くの研究者（アカデミア、産業界、若手）が集い、自由闊達な議論を展開し、盛会にしていきたいと考えておりますので、皆様方の積極的な参加を期待しています。

The 7th International Conference on “Nutrition and Aging” OPENING REMARKS

Tohru Nishiyama, Ph.D.
President, ILSI Japan

This will be the seventh International Conference on “Nutrition and Aging” sponsored by ILSI Japan. The first meeting was held in 1991 as the tenth anniversary memorial project, and since then it was held continuously every four years, and it has been steadily raising the international reputation. Previous one was held in 2011 in celebration of the thirtieth anniversary of ILSI Japan, which is even in the face of difficult times, just six months after the Great East Japan Earthquake.

Though Japan is a country with the lowest life expectancy within major industrial countries in 1950's, Japan changed to hold a middle level in 1990's and made progress at an accelerated rate, and now has the longest life expectancy in the world. ILSI Japan set up an international conference to focus on the link between the situation, which the average life expectancy in Japan has been dramatically strengthened in 1991 and nutrition, one of the main research areas of ILSI. At this opportunity, I would like to express my respect for the ancient wisdom focused on this subject and thank those concerned for holding this conference continuously.

Recently ILSI Headquarter and several branches pursue activities related to healthy aging. It goes without saying that ILSI Japan takes the initiative in this area. “Extension of healthy life expectancy and reduction of health disparities” was proposed in “Basic Principles for Comprehensive Promotion of Advancement of Japanese People's Health” which the Ministry of Health, Labour and Welfare notified in 2012. Under the condition that a gain in healthy life expectancy does not catch up with a gain in life expectancy, it is easily predicted that unhealthy period is elongated future. Therefore the delay of the beginning of unhealthy condition leads to prevent a decline in quality of life and to lighten the social burden.

In the 7th International conference on Nutrition and aging, “To stretch our healthy life expectancy” will be focused as main theme, and there are five sessions as follows;

1) Traditional Japanese Cuisine (Intangible Cultural Heritage) and Healthy Life Expectancy

Washoku has been designated as an Intangible Cultural Heritage in the end of 2013. It has started to garner wide attention internationally. This session will offer examples for understanding the links between Washoku and healthy life expectancy in the context of traditional Japanese dietary culture.

2) Optimization of Nutritional Status as a Preemptive Measure for Medical Care

It has recently become understood that diet and nutrition in fetal stage and childhood stages has potentially effects our lifelong health through epigenetic changes. The last updated information about optimum nutritional conditions will be discussed.

3) Diet and Cranial Nerve Function

Ideal dietary habits and daily lifestyle activities will be discussed based on the most recent information on dietary preferences and content, as well as the relation between diet and mental health.

4) Research Perspectives on Intestinal Microorganisms

It is now well understood that food and mental (psychological) environment affect intestinal flora (microbiota) . Up-to-date information on the relation between diseases and microflora analysis of human microbiota will be discussed. This should provide a new insight into the relation between health life expectancy and microbiota.

5) Physical Activity and Nutrition

Lack of exercise, obesity derived from excessive nutrition intake, and accumulation of visceral fat can result in locomotive syndrome, lifestyle-related disease, and cognitive function decline through inflammation and oxidative stress. Up-to-date information on the decline in muscle mass and muscle quality, and the effects on cognitive function as well as countermeasures to avoid functional decline will be discussed.

Presentations from industry at each session provide details of the latest research achievements in applied research and foster vigorous debate. There will also be poster presentations and displays from industry in order to provide an opportunity for young researchers to make presentations and to study continuously.

I hope lots of scientists from academia and industry, and young researchers who are interested in this theme join us in this conference and have unfettered discussion, and I wish the conference a great success.

組 織

<組織委員会>

委員長	西山 徹	(ILSI Japan 理事長、(元)味の素株式会社 顧問)
委 員	木村 修一	(ILSI Japan 会長、東北大学 名誉教授)
	桑田 有	(人間総合科学大学大学院 人間総合科学研究科 教授)
	福島 昭治	(中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター 所長)
	高瀬 光徳	(森永乳業株式会社 顧問)
	古野 純典	(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所理事 兼 所長)
	岩元 睦夫	((公社)日本フードスペシャリスト協会 会長)
	坂田 隆	(石巻専修大学 学長)
	清水 誠	(東京農業大学 教授)
	辻村 英雄	(サントリーホールディングス株式会社 専務取締役)
	戸上 貴司	(ILSI Japan CHP (健康推進協力センター) 代表)
	松山 旭	(キッコーマン株式会社 常務執行役員)
	安川 拓次	(花王株式会社 エグゼクティブ・フェロー)
	若林 奏	(株式会社ニチレイ 品質保証部 マネージャー)
	伊藤建比古	(森永製菓株式会社 顧問)
	辻 智子	(日本水産株式会社 研究学術顧問)
	山口 隆司	(ILSI Japan 事務局長)

<実行委員会>

● プログラム委員会

委員長	古野 純典	(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所理事 兼 所長)
	桑田 有	(人間総合科学大学大学院 人間総合科学研究科 教授)
	坂田 隆	(石巻専修大学 学長)
	清水 誠	(東京農業大学 応用生物科学部 栄養科学科 教授)
	柴田 克己	(滋賀県立大学 人間文化学部 生活栄養学科 教授)
	溝上 哲也	(国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 臨床研究センター 疫学予防研究部 部長)
	永田 知里	(岐阜大学大学院 医学系研究科 疫学・予防医学 教授)
	金子 哲夫	(株式会社明治 研究本部食機能科学研究所 (栄養研究部会長))
	辻 智子	(日本水産株式会社 研究学術顧問)
	小林 久峰	(味の素株式会社 健康ケア事業本部 健康ケア開発企画部 兼 イノベーション研究所)
	山口 隆司	(ILSI Japan 事務局長)
	杉崎 祐司	(ILSI Japan 事務局次長)

● ILSI Japan 栄養健康研究会 栄養研究部会

部会長	金子 哲夫	(株式会社明治)
	嶋田 次郎	(味の素株式会社)
	小嶋 裕三	(天野エンザイム株式会社)
	三井 友毅	(花王株式会社)
	御堂 直樹	(クノール食品株式会社)
	西澤陽一郎	(高砂香料工業株式会社)

ORGANIZATION

< Organizing Committee >

Chair	Tohru Nishiyama	(President of ILSI Japan)
Member	Shuichi Kimura	(Chairman of ILSI Japan)
	Tamotsu Kuwata	(Graduate School of University of Human Arts and Sciences)
	Shoji Fukushima	(Japan Bioassay Research Center)
	Mitsunori Takase	(Morinaga Milk Industry Co., Ltd.)
	Suminori Kono	(National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition)
	Mutsuo Iwamoto	(Japan Association for Food Specialist)
	Takashi Sakata	(Ishinomaki Senshu University)
	Makoto Shimizu	(Tokyo University of Agriculture)
	Hideo Tsujimura	(Suntory Holdings Limited)
	Takashi Togami	(Director of ILSI Japan CHP)
	Asahi Matsuyama	(Kikkoman Corporation)
	Takuji Yasukawa	(Kao Corporation)
	Susumu Wakabayashi	(Nichirei Corporation)
	Tatsuhiko Ito	(Morinaga & Co., Ltd.)
	Tomoko Tsuji	(Nippon Suisan Kaisha, Ltd.)
	Ryuji Yamaguchi	(Executive Director of ILSI Japan)

< Planning Committee >

● Program Committee

Chair	Suminori Kono	(National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition)
	Tamotsu Kuwata	(Graduate School of University of Human Arts and Sciences)
	Takashi Sakata	(Ishinomaki Senshu University)
	Makoto Shimizu	(Tokyo University of Agriculture)
	Katsumi Shibata	(The University of Shiga Prefecture)
	Tetsuya Mizoue	(National Center for Global Health and Medicine)
	Chisato Nagata	(Gifu University Graduate School of Medicine)
	Tetsuo Kaneko	(Meiji Co., Ltd. (Chairman of the Nutrition and Health Research Committee))
	Tomoko Tsuji	(Nippon Suisan Kaisha, Ltd.)
	Hisamine Kobayashi	(Ajinomoto Co., Inc.)
	Ryuji Yamaguchi	(Executive Director of ILSI Japan)
	Yuji Sugisaki	(Director of ILSI Japan)

● Nutrition Task Force, Nutrition and Health Research Committee, ILSI Japan

Chair	Tetsuo Kaneko	(Meiji Co., Ltd.)
	Jiro Shimada	(Ajinomoto Co., Inc.)
	Yuzo Kojima	(Amano Enzyme Inc.)
	Yuki Mitsui	(Kao Corporation)
	Naoki Midoh	(Knorr Foods Co., Ltd.)
	Yoichirou Nishizawa	(Takasago International Corporation)

篠原 久実	(日清オイリオグループ株式会社)
菊池 洋介	(株式会社日清製粉グループ本社)
佐藤三佳子	(日本ハム株式会社)
柳江 高次	(森永製菓株式会社)
篠田 一三	(森永乳業株式会社)
伊藤 雅彦	(株式会社ヤクルト本社)
加藤 健	(雪印メグミルク株式会社)
三好 淳介	(和光堂株式会社)

● ILSI Japan 事務局

Hisami Shinohara	(The Nisshin Oillio Group, Ltd.)
Yosuke Kikuchi	(Nisshin Seifun Group Inc.)
Mikako Sato	(NH Foods Ltd.)
Koji Yanae	(Morinaga & Co., Ltd.)
Ichizo Shinoda	(Morinaga Milk Industry Co., Ltd.)
Masahiko Ito	(Yakult Honsha Co., Ltd.)
Ken Kato	(Megmilk Snow Brand Co., Ltd.)
Atsuyuki Miyoshi	(Wakodo Co., Ltd.)

● ILSI Japan Secretariat

日程表

【第7回「栄養とエイジング」国際会議】		
於：東京大学 弥生講堂 一条ホール		
	9月29日(火)	9月30日(水)
8:30	8:30- 受付・登録	8:30- 受付・登録
9:00	9:00-9:10 開会の挨拶	9:00-11:00 セッション3 食事と脳・神経機能
	9:10-10:00 基調講演：健康寿命の延伸にむけて	
10:00	10:00-12:10 セッション1 和食（世界無形文化遺産）	
11:00		11:10-15:30 セッション4 腸内細菌の研究展望
12:00	12:10-13:40 昼食&ポスターセッション	12:30-14:00 昼食&ポスターセッション
13:00		
14:00	13:40-17:10 セッション2 先制医療としての栄養の最適化	(14:00-15:30 セッション4つづき)
15:00		
16:00		15:40-18:00 セッション5 “不活動”の生理学（身体活動と栄養学）
17:00		
18:00	17:30-19:30 レセプション【弥生講堂アネックス】	18:00-18:10 閉会の挨拶
19:00		

CONFERENCE AT A GLANCE

【The 7th International Conference on "Nutrition and Aging"】		
at Ichijo-Hall, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo		
	29, September	30, September
8:30	8:30- Registration	8:30- Registration
9:00	9:00-9:10 Opening Remarks	9:00-11:00 Session 3 Diet and Cranial Nerve Function
	9:10-10:00 Keynote Lecture: To Stretch Our Healthy Life Expectancy	
10:00	10:00-12:10 Session 1 Traditional Japanese Cuisine (Intangible Cultural Heritage)	
11:00		11:10-15:30 Session 4 Research Perspective of Intestinal Microorganism
12:00	12:10-13:40 Lunch & Poster Session	12:30-14:00 Lunch & Poster Session
13:00		
14:00	13:40-17:10 Session 2 Optimization of Nutritional Status as Preemptive Medical Care	(14:00-15:30 Session 4 (continued))
15:00		
16:00		15:40-18:00 Session 5 Physiology of "Physical Inactivity" (Physical Activity and Nutrition)
17:00		
18:00	17:30-19:30 Reception 【Yayoi Auditorium Annex】	18:00-18:10 Closing Remarks
19:00		

プログラム

9月29日（火）

08:30 - 受付・登録

09:00 - 09:10 開会の挨拶 西山 徹（ILSI Japan）

基調講演：健康寿命の延伸にむけて

◆座長：木村 修一（ILSI Japan）

09:10 - 10:00 【美味しさの科学：高齢者の食嗜好について】 伏木 亨（龍谷大学）

セッション1：和食（世界無形文化遺産）

◆座長：岩元 睦夫（（公社）日本フードスペシャリスト協会）
小林 修平（人間総合科学大学）

10:00 - 10:40 【現代の日本食は「和食」か？】
大谷 敏郎（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所）

10:40 - 10:50 休憩

10:50 - 11:30 【日本の特徴的な食事と疾病：多目的コホート研究からのエビデンス】
津金 昌一郎（国立研究開発法人 国立がん研究センター）

11:30 - 12:10 【疫学研究から見た日本食と循環器疾患】 三浦 克之（滋賀医科大学）

12:10 - 13:40 昼食&ポスターセッション

セッション2：先制医療としての栄養の最適化

◆座長：柴田 克己（滋賀県立大学）
永田 知里（岐阜大学大学院）

13:40 - 14:20 【糖脂質代謝のエピゲノム制御と先制医療】 小川 佳宏（東京医科歯科大学大学院）

14:20 - 15:00 【肥満・メタボリックシンドローム予防のための人生早期の栄養状態】 岡田 知雄（日本大学）

15:00 - 15:20 【食事や味刺激がもたらす大脳皮質の変化】 川上 晋平（森永製菓株式会社）

15:20 - 15:30 休憩

15:30 - 16:10 【機能性食品とエピジェネティクス】 阿部 啓子（東京大学大学院）

16:10 - 16:50 【健康社会構築のための栄養の効果：ポピュレーション・サイエンスの重要性と課題】
佐々木 敏（東京大学大学院）

16:50 - 17:10 【ポリフェノールがエネルギー代謝に与える影響】 日比 壮信（花王株式会社）

17:30 - 19:30 レセプション【弥生講堂アネックス】

PROGRAM

Tuesday, September 29

08:30 -	Registration	
09:00 - 09:10	Opening Remarks	Tohru Nishiyama (ILSI Japan)

Keynote Lecture: To Stretch Our Healthy Life Expectancy

◆ Chair: Shuichi Kimura (ILSI Japan)

09:10 - 10:00	【Science of Palatability: A Study of Elderly Eating Behavior】	Tohru Fushiki (Ryukoku University)
---------------	---	------------------------------------

Session 1: Traditional Japanese Cuisine (Intangible Cultural Heritage)

◆ Chair: Mutsuo Iwamoto (Japan Association for Food Specialist)
Shuhei Kobayashi (University of Human Arts and Sciences)

10:00 - 10:40	【Can We Regard Modern Japanese Food as "Washoku" ?】	Toshio Ohtani (National Agriculture and Food Research Organization)
---------------	---	---

10:40 - 10:50	Coffee Break
---------------	--------------

10:50 - 11:30	【Typical Japanese Diet and Chronic Diseases: Evidence from the JPHC Study】	Shoichiro Tsugane (National Cancer Center)
---------------	--	--

11:30 - 12:10	【Epidemiologic Findings on Japanese Diet and Cardiovascular Diseases】	Katsuyuki Miura (Shiga University of Medical Science)
---------------	---	---

12:10 - 13:40	Lunch & Poster Session
---------------	------------------------

Session 2: Optimization of Nutritional Status as Preemptive Medical Care

◆ Chair: Katsumi Shibata (The University of Shiga Prefecture)
Chisato Nagata (Gifu University)

13:40 - 14:20	【Epigenetic Regulation of Glucose and Lipid Metabolism and Preemptive Medicine】	Yoshihiro Ogawa (Tokyo Medical and Dental University)
---------------	---	---

14:20 - 15:00	【Nutritional State of Early in Life for Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome】	Tomoo Okada (Nihon University School of Medicine)
---------------	---	---

15:00 - 15:20	【Changes in the Cerebral Cortex in Response to Food and Chemical Stimulation】	Shinpei Kawakami (Morinaga & Co., Ltd.)
---------------	---	---

15:20 - 15:30	Coffee Break
---------------	--------------

15:30 - 16:10	【Functional Foods and Epigenetics】	Keiko Abe (The University of Tokyo)
---------------	------------------------------------	-------------------------------------

16:10 - 16:50	【Effect of Nutrition for a Creation of Society in Good Health: Importance and Challenges of Population Science】	Satoshi Sasaki (The University of Tokyo)
---------------	---	--

16:50 - 17:10	【Enhanced Body Fat Utilization as Energy by Dietary Polyphenols】	Masanobu Hibi (Kao Corporation)
---------------	--	---------------------------------

17:30 - 19:30	Reception 【Yayoi Auditorium Annex】
---------------	------------------------------------

9月30日（水）

08:30 - 受付・登録

セッション3：食事と脳・神経機能

◆座長：溝上 哲也（国立研究開発法人 国立国際医療研究センター）

09:00 - 9:40 【高齢脳における栄養：最適な食事に関する科学的根拠を得るために—ILSI Europe の活動概況—】
Diána Bánáti（ILSI Europe）

09:40 - 10:20 【食事パターンと認知症の関係：久山町研究】
二宮 利治（九州大学大学院 医学研究院附属総合コホートセンター）

10:20 - 11:00 【食による体内時計の制御を目指した時間栄養学研究】
大石 勝隆（国立研究開発法人 産業技術総合研究所）

11:00 - 11:10 休憩

セッション4：腸内細菌の研究展望

◆座長：坂田 隆（石巻専修大学）

11:10 - 11:50 【ヒト腸内細菌叢のメタゲノミクス—日本人の特徴—】 服部 正平（早稲田大学理工学術院）

11:50 - 12:30 【共生体としての腸内細菌】 Philip M. Sherman（Canadian Institutes of Health Research）

12:30 - 14:00 昼食&ポスターセッション

◆座長：清水 誠（東京農業大学）

14:00 - 14:20 【セグメント細菌の腸免疫システムにおける重要性と腸炎モデルへの応用】
梅崎 良則（株式会社ヤクルト本社）

14:20 - 14:40 【加齢に伴う腸内細菌叢の変化—0歳から100歳以上まで—】 小田巻 俊孝（森永乳業株式会社）

14:40 - 15:00 【ヨーグルトが腸内環境および生体機能に及ぼす影響】 木村 勝紀（株式会社明治）

15:00 - 15:20 【*Lactobacillus gasseri* SBT2055 の経口投与による生体防御機能の強化】
酒井 史彦（雪印メグミルク株式会社）

15:20 - 15:30 総合討論

15:30 - 15:40 休憩

セッション5：“不活動”の生理学（身体活動と栄養学）

◆座長：桑田 有（人間総合科学大学大学院）
小林 久峰（味の素株式会社）

15:40 - 16:20 【筋萎縮を予防・治療できる新規機能性食材の開発】 二川 健（徳島大学）

16:20 - 17:00 【老化筋肉における身体活動と栄養センシングならびにシグナルの制御】
Blake B. Rasmussen（University of Texas Medical Branch）

17:00 - 17:20 【サルコペニアに対するアミノ酸栄養の重要性】 小林 久峰（味の素株式会社）

17:20 - 18:00 【健康のために10分多く体を動かそう：用量反応分析に基づいた日本の新しい身体活動ガイドライン】
宮地 元彦（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所）

18:00 - 18:10 閉会の挨拶 古野 純典（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所）

Wednesday, September 30

08:30 - Registration

Session 3: Diet and Cranial Nerve Function

◆ Chair: Tetsuya Mizoue (National Center for Global Health and Medicine)

09:00 - 9:40 【Nutrition for the Ageing Brain: Towards Evidence of an Optimal Diet –An Overview of ILSI Europe’ s Activities–】
Diána Bánáti (ILSI Europe)

09:40 - 10:20 【The Relationship between Dietary Pattern and Dementia: The Hisayama Study】
Toshiharu Ninomiya (Kyushu University)

10:20 - 11:00 【Chrono-nutrition Research Aimed at Biological Clock Regulation】
Katsutaka Oishi (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology)

11:00 - 11:10 Coffee Break

Session 4: Research Perspective of Intestinal Microorganism

◆ Chair: Takashi Sakata (Ishinomaki Senshu University)

11:10 - 11:50 【Metagenomics of Human Gut Microbiome –Profile of Japanese Gut Microbiome–】
Masahira Hattori (Waseda University)

11:50 - 12:30 【Intestinal Bacteria as a Symbiont】 Philip M. Sherman (Canadian Institutes of Health Research)

12:30 - 14:00 Lunch & Poster Session

◆ Chair: Makoto Shimizu (Tokyo University of Agriculture)

14:00 - 14:20 【Importance of Segmented Filamentous Bacteria in Intestinal Immune System and Its Application to Gut Inflammation Model】
Yoshinori Umesaki (Yakult Central Institute)

14:20 - 14:40 【Age-related Change of the Gut Microbiota –People Aged 0 to over 100 Years Old–】
Toshitaka Odamaki (Morinaga Milk Industry Co., Ltd.)

14:40 - 15:00 【Effects of Yogurt on Intestinal Environment and Body Functions】 Katsunori Kimura (Meiji Co., Ltd.)

15:00 - 15:20 【Augmentation of Host Defense Mechanism by Oral Administration of Lactobacillus gasseri SBT2055】
Fumihiko Sakai (Megmilk Snow Brand Co., Ltd.)

15:20 - 15:30 Discussion

15:30 - 15:40 Coffee Break

Session 5: Physiology of “Physical Inactivity” (Physical Activity and Nutrition)

◆ Chair: Tamotsu Kuwata (University of Human Arts and Sciences)
Hisamine Kobayashi (Ajinomoto Co., Inc.)

15:40 - 16:20 【A Novel Nutritional Approach against Unloading-mediated Muscle Atrophy】
Takeshi Nikawa (Tokushima University Medical School)

16:20 - 17:00 【Physical Activity and the Regulation of Nutrient Sensing and Signaling in Aging Muscle】
Blake B. Rasmussen (University of Texas Medical Branch)

17:00 - 17:20 【The Importance of Amino Acid Nutrition in Sarcopenia Prevention】
Hisamine Kobayashi (Ajinomoto Co., Inc.)

17:20 - 18:00 【“Add 10 Min. for Your Health” : The New Japanese Recommendation for Physical Activity Based on Dose-response Analysis】
Motohiko Miyachi (National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition)

18:00 - 18:10 Closing Remarks
Suminori Kono (National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition)

第7回「栄養とエイジング」国際会議 “健康寿命の延伸を目指して”

基調講演：健康寿命の延伸にむけて

セッション1：和食（世界無形文化遺産）

セッション2：先制医療としての栄養の最適化

セッション3：食事と脳・神経機能

セッション4：腸内細菌の研究展望

セッション5：“不活動”の生理学（身体活動と栄養学）

The 7th International Conference on “Nutrition and Aging” : To Stretch Our Healthy Life Expectancy

Keynote Lecture: To Stretch Our Healthy Life Expectancy

Session 1 : Traditional Japanese Cuisine (Intangible Cultural Heritage)

Session 2 : Optimization of Nutritional Status as Preemptive Medical
Care

Session 3 : Diet and Cranial Nerve Function

Session 4 : Research Perspective of Intestinal Microorganism

Session 5 : Physiology of “Physical Inactivity” (Physical Activity and
Nutrition)

基調講演：健康寿命の延伸にむけて

美味しさの科学：高齢者の食嗜好について

龍谷大学 農学部 食品栄養学科
伏木 亨

生活の質（QOL）を高めるためには、食嗜好にかなう食の提供が重要である。特に、食物選択や咀嚼などに制限の多い高齢者に対しては、食嗜好にあう食事の確保は非常に大きな問題である。

高齢者は一般に咀嚼や嚥下の問題があるため、離乳食に似た柔らかさや食べやすさが重要視されるが、幼児と高齢者とは大きく異なる部分がある。食体験が浅く食物に対して新奇恐怖の顕著な幼児に比べ、高齢者は食経験が豊富である。しかも、嗜好性がはっきりしている場合が多い。いわば、好みのはっきりしている健康な成人の延長として美味しさを考えねばならない。

一般に高齢者は疾患を持つ人が多く、一律ではなく個別の対応が必要な場合がある。また、栄養素の消化吸収機能低下がある場合があるので、これらの制限のなかで、食べる楽しみをどのように感じてもらえるかが我々の責務であると思う。

いくつかの制限がある中でも、やはり、できれば若い頃と同じものを食べたいという欲求がある。味の素(株)が2000年に実施した5000人嗜好調査でも、高齢者は若年者と同様に食に対する期待があることが確認されており、高齢者にとっての幸福感に繋がる重要な問題であると思われる。高齢者の食嗜好の特徴として以下のようなことが考えられる。

1. 食体験が豊富であり、食の情報が豊かである。記憶維持には個人差が大きい。食嗜好は経験によるところが大きく、高齢者は豊かな食経験を持っている。認知や記憶の減退による影響は免れないが、部分的にははっきりとして記憶があることも考えられる。個人差が大きいため、個別の対応が必要な部分である。
2. 味覚の受容体の数は減少しているといわれるが、それでも美味しさに対する感覚は維持されていることが多い。美味しさの判断の脳機序には大きな違いはない。味覚や嗅覚の受容体は加齢とともに減少するが、これらの受容体の全てが常時動員されているのではなく、大幅な減少が生じていても感覚には大きな影響がないことも多い。
3. 匂いの経験はかなり後期まで強固に残っており、過去の記憶とも結びついている。一般に美味しさの記憶は、味覚よりも嗅覚に依存するところが大きい、嗅覚の受容機構は味覚に比べて受容体の数も多く、しかも記憶と直結している。私たちが懐かしい食や食べ慣れた食に対して美味しさを感じるのは、ほとんど嗅覚の寄与であると言って過言ではない。「マドレーヌ効果」と呼ばれる現象の研究によると、匂いの記憶は何十年たってもぶれることがなく、しかも当時の記憶と強固に結びつき、食によって過去の体験などの様々な記憶が蘇ることがある。高齢者の認知機能に対する訓練という意味でも、注目すべき現象である。

これらの特徴を考慮した老人にやさしい食の提供が重要であると思われる。

Keynote Lecture: To Stretch Our Healthy Life Expectancy

Science of Palatability: A Study of Elderly Eating Behavior

Tohru Fushiki, Ph.D.

Faculty of Agriculture, Ryukoku University

The development of palatable foods can contribute to improvements in quality of life (QOL). In particular, the provision of tasty foods is important for elderly with restrictions on food choice and chewing ability. In this context, foods with a softness and ease of chewing, i.e., a texture similar to baby food, have been proposed in order to overcome chewing and swallowing problems. However, this does not consider the fact that elderly eating behavior differs substantially from that of an infant. While an elderly individual has accumulated substantial experience with food over the course of their lives, infants experience “neophobia” to new foods. When developing new foods, an important consideration is tailoring them to each individual, given differences between individuals in the types of issues they experience, such as problems with digestion and absorption, metabolic diseases, and, occasionally, malnourishment.

Despite the several restrictions they are bound by, many elderly individuals still desire to eat as they did when they were young, as reported by the “5000 person taste investigation” conducted by Ajinomoto Co., Inc., in 2000. We believe it our obligation to investigate ways in which to provide gustatory pleasure to elderly individuals, despite their restrictions. To this end, the following points should be considered:

1. The elderly have extensive experience and their knowledge of food is vast, although, of course, there are likely variations across individuals due to memory issues.
2. Taste buds decrease in number with age, but the sense of palatability remains. Indeed, there is no major difference in the cerebral mechanism underlying palatability in young and elderly individuals.
3. The olfactory receptor, which plays a dominant role in palatability, should also be considered. Olfaction is directly connected with memories in the brain, and such memories can remain stable for decades. For instance, one might recall past scenery and landscapes upon food intake. This phenomenon, which was first documented in a famous novel by Marcel Proust, is known as “the Madeleine effect.” It may be useful for treatment of cognitive impairment.

With the above in mind, we believe that suitable cuisine could be prepared which the elderly would find satisfying.

セッション1-1

現代の日本食は「和食」か？

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 理事
食品総合研究所 所長
大谷 敏郎

おせち料理など日本の伝統的な食文化としての「和食」が、2013年12月にユネスコの無形文化遺産に登録された。和食は、自然の素材に敬意を払った調理法や食材の知識、伝統文化などを包括する概念として定義されている。例えばお正月には、それぞれに意味のある新鮮な食材で美しく飾り付けた特別な食事が用意され、家族やそれぞれの地域で祝われる。また、和食に関する知識や調理法は日々の食事を通じて家庭の中で受け継がれるとされている。

一方、農林水産省は、和食が、栄養バランスに優れ、低脂質であることから、日本人の健康や長寿、肥満を防ぐのに役立っていると考えている。事実、2011年のOECDのデータでは、最長寿国の一つにもかかわらず、肥満の割合がわずか3.9%に留まっていることが明らかになっている。

この二つの和食の定義には大きな認識のギャップがある。ユネスコが、食材や調理法、文化、特に行事食も含めて、広い範囲を和食としているのに対し、農林水産省はバランスの取れた健康な生活を和食と考えている。

ただ多くの日本人は、正直なところ、和食は鮎や天ぷらなど伝統的で特別な食事か、両親や祖父母から受け継がれた古くさい食事くらいにしか思っていないのではないかと思われる。

日本人の平均寿命は、第二次大戦以降、大幅に改善された。1950年の男女の平均寿命は、それぞれ58歳と61.5歳であったのに対し、2014年では、80.2歳と86.6歳に順調に伸びている。この平均寿命の伸びは、栄養状態の大幅な改善とそれに続く健康管理システムの改善が要因と分析されている。1950年代の一日あたりの熱量供給量は2300キロカロリーであったが、1960年代以降、様々な食品が一日あたり2400から2600キロカロリー供給されるようになった。この時期、米の消費量は減少し、肉や乳製品の消費量が増加したことで、PFC比（タンパク質、脂質、炭水化物の比）が大幅に改善された。1977年の米国の報告では、ヒトの健康を維持するのに最適なPFC比として、15：25-30：60-55%が推奨されているが、これは、その時の日本人のPFC比であり、理想的な栄養バランスとされている。1980年代以降、食事の急速な西洋化に対して、日本の消費者は栄養バランスについて大きな関心を払うようになった。

日本の各年齢層のこの30年間のPFC比は、タンパク質15-16%、脂質23-26%、炭水化物60-62%で、実質上、大きく変化しておらず、平均寿命は順調に伸びている。一方、この間、成人病が大幅に増加したことで、消費者の食への大きな関心事項が、「健康維持のために、栄養に付加すべき機能性」に移ってきたことが報告されている。

和食が、第二次大戦以降の日本人の平均寿命の延伸に大きく貢献したことについては疑いの余地はない。日本人の食生活、特にこの50年間の栄養状態は大きく改善した。「和食」という言葉は、非常に広い意味と概念を含むため、「和食」という用語を使用する場合は、現代の日本食とは区別して使うべきではないかと考えている。

Can We Regard Modern Japanese Food as “Washoku” ?

Toshio Ohtani, Ph.D.

Director General, National Food Research Institute, NFRI

Vice President, National Agriculture and Food Research Organization, NARO

Washoku, traditional dietary cultures of the Japanese, notably for the celebration of New Year was listed as an UNESCO's Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity in December 4, 2013. Washoku is a comprehensive set of skills, knowledge and traditions relating to the preparation and consumption of food, and respect for natural resources. Typically seen during Japanese New Year celebrations, it takes the form of special meals and beautifully decorated dishes using fresh ingredients, each of which has a symbolic meaning. These are shared by family members or collectively among communities. The basic knowledge and skills related to Washoku are passed down in the home at shared mealtimes.

On the other hand, the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan (MAFF) explain that Washoku contributes to a healthy life, long life expectancy and prevention of obesity among the Japanese since it requires well-balanced and low-fat diets. In fact, Japanese people have the highest life expectancy and the lowest obesity rate, 3.9%, in OECD Health Data, 2011.

It is a wide perception gap between both two organizations, because the definition of the Washoku of UNESCO is a wide range of all things including materials, cooking and culture, especially special meals for the celebration, but MAFF explains the well-balanced healthy life.

Honestly, most Japanese recognize Washoku as traditional special meal, such as sushi and tempura, or only old Japanese diet in their parents' or grand parents' generation.

Japanese life expectancy improved drastically after World War II. Average life expectancy of female and male was only 61.5 and 58.0 years' old, respectively, in 1950 and was gradually increased to 86.6 and 80.2 years' old in 2014. It is expected that the major reasons for this increased life expectancy were due to the improvement of nutritional food quality and subsequent improvement in the health-care system. Daily calorie supply of foods was below 2300 kcal in 1950's, and a wide variety of foods with 2400-2600 kcal/day have been provided after 1960's. During this period, rice consumption was reduced by half, and the consumption of meats and dairy products increased, consequently, PFC (Protein, Fat, and Carbohydrate) ratio was improved. In 1977, McGovern recommended PFC ratio of 15:25-30:60-55% as the optimal nutritional balance for maintaining human health. This ratio referred to the Japanese PFC ratio at that time, which was recognized as the ideal ratio for nutritional balance. Since 1980s, Japanese consumer expressed concern on nutrient balance due to the rapid westernization of daily meal.

The average PFC ratio for the people of all ages in Japan virtually remains unchanged for the last 30 years, i.e, P = 15-16%, F = 23-26%, C = 60-62% and the life expectancy has increased gradually. On the contrary, adult diseases have been increasing in recent years; therefore, the greatest concern of consumers for food is “the functionality for health maintenance in addition to the nutrition “as reported in different surveys.

There is no doubt that Washoku contributes the extension of the life expectancy after World War II. Japanese diet was drastically changed, especially, nutrient condition was improved in these 50 years. I believe that Washoku in a broad sense should be distinguished from modern Japanese diet, because a word of Washoku has too much meaning and concept.

セッション1-2

日本の特徴的な食事と疾病：多目的コホート研究からのエビデンス

国立研究開発法人 国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター長
津金 昌一郎

多目的コホート研究（JPHC Study）は、著者を主任研究者とするコホート研究で、研究開始時に11保健所管内の特定市町村に住民登録していた40-69歳住民14万人を対象とした。ベースライン、5年後、10年後と5年毎に計3回の要因把握のための包括的アンケート調査（妥当性が検証された食物摂取頻度調査（FFQ）を含む）を実施したが、約13万人がいずれかに回答し、約7万8千人が全てに回答している住民ベースのコホート研究である。また、約6万人が健診結果や血液を提供しており、ゲノム解析を含めた様々なバイオマーカーが、コホート内症例対照研究やサブコホート研究という手法を用いて検討されている。2012年の追跡までに、25,000人の死亡、18,000のがん罹患、6,200の脳卒中発症、1,200の心筋梗塞発症を登録している。そして、様々な要因と死亡、がん・脳卒中・心筋梗塞・糖尿病・白内障・骨折・歯の喪失などとの関連について、250編を超える英文原著論文として出版している。研究方法や成果概要をホーム・ページ（<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>）で参照可能である。

日本人は、ダイドゼインやゲニステインなどのイソフラボンを多く摂取する傾向にあり、それらには発がん抑制効果やエストロゲン様作用があることが試験管内で、また、いくつかの部位のがんの抑制効果が動物実験で確かめられている。それゆえ、イソフラボンには、ホルモンに関連する乳がんや前立腺がんを予防することが期待される。多目的コホート研究においては、イソフラボンが閉経後乳がんや局所的前立腺がんリスクを低下させるという知見が得られた。更に、保存血液を用いたコホート内症例対照研究においても、血中イソフラボン濃度が高いと、これらのがんのリスクが低下することが示された。他にも、非喫煙における肺がんや循環器疾患の予防効果が示された。一方、肝がんについては、女性においてリスクを増加させることが示された。

その他の日本の特徴的な食事として、魚、塩分／塩蔵食品、緑茶の摂取が多いことと、赤肉／加工肉、脂肪／脂肪酸、ソフトドリンクの摂取が少ないという傾向がある。本会議においては、いくつかの日本の特徴的な食事とがん、循環器疾患、糖尿病などとの関連について紹介する。

Typical Japanese Diet and Chronic Diseases: Evidence from the JPHC Study

Shoichiro Tsugane, M.D., DMS.

Director, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center

The Japan Public Health Center-based prospective Study (JPHC Study) conducted a baseline survey for 140 000 registered residents aged 40–69 years within 11 public health center areas nationwide in 1990–94. Five- and 10-year follow-up surveys were conducted to update information on detailed dietary habits by a comprehensive and validated food frequency questionnaire (FFQ) and health conditions. In total, 130,000 participants responded to at least one of the three questionnaire surveys, and 78,000 to all three. In addition, 60,000 participants provided blood samples on at least one of the two sampling times, and 23,000 on both. The subjects have been followed for vital status and the occurrence of cancer and other diseases. Up to 2012, 25,000 deaths have been documented, as well as 18,000 cases of cancer, 6,200 cases of stroke and 1,200 cases of myocardial infarction. We have tested the association between potential causal factors and the incidence of or mortality from cancer and other diseases, and published over 250 papers to date.

Japanese populations consume large quantities of soy foods which contains isoflavones such as genistein and daidzein. Genistein and daidzein exhibited anti-carcinogenic properties and estrogenic activities in vitro, and demonstrated a protective effect against some cancers in animal studies. On these bases, isoflavones have been recognized as key substances that may decrease the incidence of breast and prostate cancers in Japan. In the JPHC study, we found an inverse association between dietary isoflavones and post-menopausal breast cancer and localized prostate cancer. We also found that high blood levels of isoflavones were associated with a decreased risk of these cancers in nested case-control studies. In addition, isoflavones were suggested to have a protective effect against lung cancer among nonsmokers and against cardiovascular infarction in women. In contrast, isoflavones increased the risk of liver cancer in women.

Other typical dietary habits in Japan are high consumption of fish, salt/salted foods and green tea, and low consumption of red/processed meats, fat/fatty foods and soft drinks. In this conference, I will present some of the findings on some Japanese typical diet and risk of cancer, cardiovascular disease and diabetes, which may be unique for Japanese cohort studies.

セッション1-3

疫学研究から見た日本食と循環器疾患

滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門／アジア疫学研究センター
三浦 克之

1960 年前後のわが国の脳卒中死亡率は世界でも有数の高さであり、平均寿命も欧米各国よりも短かった。その最大の原因が高い高血圧有病率であったが、日本人の高い食塩摂取量が大きく影響していたと考えられる。高い脳卒中死亡率を示した 1950 年代の東北地方では、食塩摂取量が 20g/ 日以上であった。国際共同疫学研究 INTERSALT では世界 32 カ国で食塩摂取量と血圧が測定され、食塩摂取量が極めて少ない未開民族では加齢による血圧上昇がほとんどないことが明らかになった。

一方、かつての日本は冠動脈疾患死亡率が低い世界有数の国であった。これに注目して 1950 年代から開始されたのが Seven Counties Study（7 カ国研究）であり、当時の日本の低い冠動脈疾患死亡率は、日本食における低い飽和脂肪酸摂取量と、これによる低い血清総コレステロール値によることが明らかになった。

国際共同疫学研究 INTERMAP では、1990 年代後半に日本、中国、英国、米国の 4 カ国で詳細な食事調査を実施し、多くの栄養素と血圧との関連を明らかにした。INTERMAP では日本食が欧米食に比べて、魚介由来 n-3 系脂肪酸（EPA, DHA）の摂取量が多く、飽和脂肪酸摂取が少ないなどの良い面、食塩摂取と男性のアルコール摂取が多いなどの悪い面を明らかにした。

我々が実施している NIPPON DATA 研究は、国による循環器疾患基礎調査および国民栄養調査の対象者を長期追跡するコホート研究であり、全国 300 地区からの国民代表集団のコホート研究に位置づけられる。NIPPON DATA80 の 24 年追跡結果から、魚介由来 n-3 系脂肪酸摂取量が高いほど将来の循環器疾患死亡リスクが低いことが明らかになった。また、野菜および果物の摂取量が多いほど循環器疾患死亡リスクが低いことも明らかになった。また、国際共同研究 ERA JUMP では、40 歳代男性の潜在性動脈硬化の日米比較を行い、日本人での高い血清 n-3 系脂肪酸が動脈硬化進展を抑制していることが明らかになった。

米国で行われた血圧低下のための摂食試験 DASH では、野菜・果物・低脂肪乳製品を増やし、総脂肪・飽和脂肪を減らした DASH 食事パターンの強い降圧効果が確認された。DASH 食と減塩の組み合わせはさらに大きな降圧を示した。DASH 食事パターンは欧米における循環器疾患予防のための食事として確立しているが、食事パターンの大きく異なるわが国でそのまま適用できるわけではない。

米飯中心の日本食パターンは、高 GI 値などの問題があるものの、低脂肪食となるなどのメリットもある。魚介中心の主菜、豊富な野菜による副菜という新しい健康的日本食パターンは、高植物性蛋白、高 n-3 系脂肪酸、低飽和脂肪酸、低エネルギーに繋がり、減塩さえしっかりと行えば循環器疾患予防に有効な食事になると考えられる。男性では適正飲酒量を守ること重要である。

Session 1-3

Epidemiologic Findings on Japanese Diet and Cardiovascular Diseases

Katsuyuki Miura, M.D., Ph.D.

Department of Public Health/Center for Epidemiologic Research in Asia,
Shiga University of Medical Science

Japan was one of the countries with highest stroke mortality in the world around 1960, and its life expectancy was shorter than that in Western countries. A major cause of this high stroke mortality in Japan was high prevalence of hypertension, which was due to high salt (sodium) intake in Japanese. People in northeast area of Japan where stroke mortality was very high took more than 20 gram/day of salt in 1950's. An international cooperative epidemiologic study, the INTERSALT, measured salt intake and blood pressure in 32 countries, and revealed that blood pressure in people with very low salt intake does not increase by aging.

On the other hand, Japan was a country with very low mortality from coronary heart disease. The Seven Counties Study conducted from 1950's clarified that very low mortality from coronary heart disease in Japan was due to low intake of saturated fatty acids and, therefore, low level of serum total cholesterol in Japanese.

An international cooperative study, the INTERMAP, was held in late 1990's in 4 countries (Japan, China, UK, and USA), where detailed dietary survey was performed. The INTERMAP showed that Japanese diet was better compared with Western diet for higher intake in marine-derived n-3 fatty acids (EPA and DHA) and lower saturated fat intake, and was worse for higher salt intake and higher alcohol intake in men.

The NIPPON DATA, cohort studies of the National Cardiovascular Survey and the National Nutrition Survey of Japan, showed that long-term cardiovascular mortality risk was lower in people with higher n-3 fatty acids intake. It also showed that higher intake in vegetable and fruit intake was related to lower cardiovascular mortality. An international comparison study on subclinical atherosclerosis between Japan and the USA, the ERA JUMP, showed that less progressed atherosclerosis in Japanese men compared with US men was explained largely by higher serum n-3 fatty acids in Japanese men.

A feeding trial to reduce blood pressure in the US, the DASH trial, showed that the DASH dietary pattern, which is rich in vegetables, fruits, and low fat dairy products and low in total fat and saturated fat, strongly reduced blood pressure. A combination of DASH diet and low salt reduced blood pressure further. The DASH dietary pattern has been established as a dietary pattern to prevent cardiovascular diseases in Western countries, but whether it is effective in Japanese is not clear because the Japanese dietary pattern is very different from Western one.

The present Japanese dietary pattern in which rice is the main food has a demerit for its high GI value as well as a merit for low fat intake. We need to establish a new healthy Japanese dietary pattern with high fish and vegetable and low salt; it will accomplish high vegetable protein, high n-3 fatty acids, low saturated fat, and low energy and will be effective for cardiovascular disease prevention. To avoid heavy alcohol drinking in men is also important in Japan.

セッション2-1

糖脂質代謝のエピゲノム制御と先制医療

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野

CREST, AMED

小川 佳宏

器官形成期に相当する胎児期は可塑性が最も高い時期であり、胎児期における急激な栄養環境の変化がエピゲノム記憶され、成人期における生活習慣病の発症に關与する可能性がある。特に、胎生期から乳児期にかけて肝臓の糖脂質代謝調節機能はダイナミックに変化するが、その分子機構には不明点が多い。我々は既に、離乳後のマウス肝臓において新規脂肪合成の律速酵素である glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 (GPAT1) 遺伝子プロモーター領域のDNA脱メチル化により遺伝子発現が亢進することを見出した (Diabetes 61:2442-2450, 2012)。最近では、出生後の新生仔マウスの肝臓では核内受容体 PPAR α 依存的にDNA脱メチル化に伴って脂肪酸 β 酸化経路を構成する酵素群の遺伝子発現が協調的に増加することを見出した。従来、新生仔マウスの肝臓では母乳中の脂肪酸がリガンドとして PPAR α に結合して標的遺伝子の転写を活性化すると考えられている。授乳期にミルクに由来する脂肪酸が栄養シグナルとして PPAR α を活性化し、DNA脱メチル化により脂肪酸自体の代謝を活性化して効率良くエネルギーを得ることができる可能性が示唆された (Diabetes 64:775-784, 2015)。

本研究は、活性化された PPAR α を介するDNA脱メチル化により新生児期の肝臓の脂質代謝が制御されることを初めて証明し、代謝経路特異的あるいはライフステージ特異的なDNA脱メチル化における脂質センサー核内受容体の重要性を示唆するものである。以上の成績は、人工乳や機能性食品によりDNAメチル化の変化によりエピゲノム記憶される胎児期や新生児期の栄養環境に介入することにより、生活習慣病を含む成人期に発症する慢性疾患の発症前あるいは早期発症予防を目指す先制医療の概念に合致するものである。

(参考文献)

1. T. Ehara et al. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic gene expression in the neonatal mouse liver. Diabetes 61: 2442-2450, 2012.
2. T. Ehara et al. Ligand-activated PPAR α -dependent DNA demethylation regulates the fatty acid β -oxidation genes in the postnatal liver. Diabetes 64: 775-784, 2015.

Session 2-1

Epigenetic Regulation of Glucose and Lipid Metabolism and Preemptive Medicine

Yoshihiro Ogawa, M.D., Ph.D.

Department of Molecular Endocrinology and Metabolism

Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, CREST, AMED

The liver is a major organ of lipid metabolism, which is markedly changed in response to physiological nutritional demand; however, the regulation of hepatic *de novo* lipogenic gene expression in early life is largely unknown. We previously demonstrated that expression of glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 (GPAT1; *Gpam*), a rate-limiting enzyme of *de novo* lipogenesis, is regulated in the mouse liver via a mechanism involving DNA methylation, an epigenetic modification involved in the regulation of a diverse range of biological processes in mammals (**Diabetes** 61: 2442-2450, 2012). Recently, we have observed DNA demethylation with increased mRNA expression of the fatty acid β -oxidation genes in the postnatal mouse liver (**Diabetes** 64: 775-784, 2015). The DNA demethylation does not occur in the fetal mouse liver under the physiologic condition, suggesting that it is specific to the neonatal period. Analysis of mice deficient in the nuclear receptor PPAR α and maternal administration of its synthetic ligand Wy14643 during the gestation and lactation periods reveal that the DNA demethylation is PPAR α -dependent. Given that PPAR α is known to be activated in the liver in response to milk-derived lipid ligands during the suckling period, it is tempting to speculate that milk lipids serve as a nutrient signal as well as nutrients during the neonatal period, so that they can be oxidized efficiently as an energy source.

This study represents the first demonstration that the ligand-activated PPAR α -dependent DNA demethylation regulates hepatic lipid metabolism during the neonatal period, thereby highlighting the role of a lipid-sensing nuclear receptor in the gene- and life stage-specific DNA demethylation of a particular metabolic pathway. Our data are consistent with the notion that the nutritional status in early life affects hepatic lipid metabolism in later life and thus provide clues to the "preemptive medicine" for adult-onset metabolic diseases in early life in the form of formula milk and functional food for both babies and mothers.

(References)

1. T. Ehara et al. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic gene expression in the neonatal mouse liver. **Diabetes** 61: 2442-2450, 2012.
2. T. Ehara et al. Ligand-activated PPAR α -dependent DNA demethylation regulates the fatty acid β -oxidation genes in the postnatal liver. **Diabetes** 64: 775-784, 2015.

セッション2-2

肥満・メタボリックシンドローム予防のための人生早期の栄養状態

日本大学 医学部
小児科 教授／新生児病科 科長
岡田 知雄

高度経済成長期以降、日本におけるこどもの肥満頻度は急速に上昇してきたが、その後、2005年頃をピークに徐々に減少傾向に転じている。しかし、日本においては、肥満頻度と比較して、メタボリックシンドローム（MS）の頻度が高いことが指摘され、さらに、多くのこどもたちが既に高度肥満となり、治療に難渋しているのが現状である。こどもの肥満・MS増加の背景には、生活環境の変化や、食の変貌など、社会的な要因が大きく関わっており、地域保健を含めて社会全体での対応が必要になる。

臨床の現場では、個々のこどもの肥満合併症を評価し、重症度を判定することが重要となる。積極的に医学的介入が必要なこどもの肥満状態の1つとして、2007年小児期MSが定義された。成人の場合と同様、内臓脂肪蓄積に高血圧、脂質異常、高血糖のうち2つ以上を有する状態で、将来、糖尿病、動脈硬化性疾患へと進展する可能性が高い。小児期MSの診断基準の特徴は、内臓脂肪蓄積の評価に、腹囲のみでなく、腹囲身長比を用いることである。これは、個々の成長のばらつきが大きい学童では、腹囲よりも腹囲身長比の方が心血管・代謝危険因子をより正確に予測できるからである。実際に、腹囲身長比が大きい学童やMSでは、頸部エコー検査など生理学的検査によって、すでに早期動脈硬化の兆候が確認されている。また、黒色表皮症は、インスリン抵抗性を合併していることが多く、臨床の現場で重要な所見である。さらに、小児期MSでは、耐糖能異常や動脈硬化の進展に関わる、組織内あるいは血液中の脂肪酸組成変化がすでに認められている。内臓脂肪蓄積を伴うこどもでは Stearoyl-CoA desaturase（SCD）を介する de novo lipogenesis が亢進してパルミトレイン酸が増加し、また、n-3系多価不飽和脂肪酸の欠乏はSCDの活性化に関与している。一方、Delta-6 & 5 desaturase（D6D, D5D）を介する n-6系多価不飽和脂肪酸代謝系に生じた変化は、アラキドン酸代謝系にも影響を与え炎症反応の亢進に関わっている。

また、近年、胎児発育環境がMSの起源の1つであることが示され、わが国においても出生体重と糖尿病発症にはU字型の関連性が認められている。高出生体重児だけでなく、低出生体重児も将来肥満・生活習慣病発症のリスクが高い。そして、低出生体重児は乳児期早期より特徴的な身体発育を示す。早産や子宮内低栄養による低出生体重児は、適正体重の満期産児と比較すると出生時の皮下脂肪蓄積が少ない。しかし、出生後急速に皮下脂肪を蓄積し、体重がキャッチアップする前に皮下脂肪はキャッチアップし、高体脂肪率を呈する。この皮下脂肪蓄積に、出生後のリポ蛋白リパーゼやインスリン様成長因子の著明な上昇が関与することが明らかになった。

胎児期の栄養状態は、出生時の身体所見や臍帯血所見から想像することができる。胎児の発育には多くの脂質が必要であり、特に、n-3系多価不飽和脂肪酸は中枢神経系の発達に関与する。臍帯血では母体血よりもD6D活性が4倍ほど高いという特徴があり、胎児自身の長鎖多価不飽和脂肪酸産生が亢進し、高需要に適応している。しかし、低出生体重児ではD6D活性亢進が減弱することが明らかになった。

小児期からの生活習慣病予防は、3つのステージに分けて考えることができる。1つ目が、胎児期のエピジェネティックな変化が生じるステージ、2つ目は新生児期早期から幼児期の脂肪蓄積が進行するステージ、そして3つ目が肥満から様々な合併症へと進展するステージである。個々のこどもの背景因子は極めて多様である。将来の肥満、糖尿病、動脈硬化性疾患の発症予防のために、適正な栄養管理が確立されることを期待する。

Nutritional State of Early in Life for Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome

Tomoo Okada

Professor, Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

In Japan, cross-sectional analysis showed that the prevalence of obesity has gradually decreased since the early 2000s. However the prevalence of the metabolic syndrome (MS) is not lower in preteen Japanese overweight children in comparison with overweight adolescents in United States, and now many children have developed severe morbid obesity.

In 2007, the diagnostic criteria of MS in Japanese children was established. In this criteria, as an indispensable component, two markers of visceral fat accumulation, waist circumference and the waist to height ratio (WHR), were employed. Because the WHR is a better predictor of cardiovascular risks in children with height gain. Children with MS have higher risks to develop type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular diseases, and early atherosclerotic changes are already detected in school-aged children with abdominal obesity by ultrasonographic examinations. In addition, acanthosis nigricans is a useful clinical marker for insulin resistance in obese children. Furthermore, children with MS exhibit the alteration of organ and plasma phospholipid composition, which affects a number of important physiological functions relating to the development of MS. The activity of stearoyl-CoA desaturase (SCD) and palmitoleic acid content, which are the biomarkers for de novo lipogenesis, are higher in children with abdominal obesity. And obese children with MS have lower DHA, which may suppress SCD and then protect against the development of obesity. Moreover, the n-6 polyunsaturated fatty acid metabolic pathway via delta-6 & 5 desaturases is demonstrated to be associated with cardiometabolic risks, insulin resistance and increased inflammation in children with abdominal obesity.

The concept of the developmental origins of health and disease (DOHaD) is based on studies by Barker and colleagues. They proposed a hypothesis that undernutrition in utero permanently changes the body's structure, function and metabolism in ways that lead to atherosclerosis and insulin resistance in later life. In addition, profound effects on the extent of body fatness and insulin sensitivity are demonstrated if there is a "mismatch" between prenatal and postnatal environments. Recently, we investigated subcutaneous fat accumulation in small for gestational age infants and found that a rapid catch-up in skinfold thickness developed prior to the body weight catch-up. Furthermore, insulin-like growth factor-I and lipoprotein lipase mass concentrations also demonstrate rapid increase during the neonatal period with fat accumulation. Investigating the precise mechanisms of DOHaD including mediating metabolic and hormonal factors may provide a new approach to prevent atherosclerosis and insulin resistance.

Better managements of undernutrition during gestation and neonatal growth during the early postnatal period, as well as lifestyle interventions aimed at changing diet, physical activity and daily life pattern during childhood, are important theme for future health.

セッション2-3

食事や味刺激がもたらす大脳皮質の変化

森永製菓株式会社 研究所
川上 晋平

食事によって我々が感じる味覚情報や、硬い・柔らかいといった食感に関する情報は、口腔内の感覚器で受容され、神経伝導路に沿って大脳皮質の一次味覚野や一次体性感覚野に投射されることが知られている。このような食刺激に関する情報が伝達・処理される脳領域についてはある程度明らかにされている一方、食情報・食経験により、脳神経回路に変化が生じるのかについてはこれまでほとんど解析されてこなかった。脳には可塑性が備わっており、例えば視覚系においては、幼少期での光刺激により大脳皮質の不可逆的な可塑性が生じることが知られており、特定の時期に片方の目に光が入らないように目を覆ってしまうと、覆われた目は元に戻しても弱視になってしまう。一方、味覚に関しても、家庭の味を大人になっても好きでいるように、幼少期の食経験はその後の嗜好性に影響を及ぼすと考えられるが、幼少期の味覚刺激や食経験が脳にどのような影響を与えているのか、という点に関してはエビデンスがほとんどなく、食経験に応答した大脳皮質における分子の変動が生じているのか、といった知見は少ない。そこで我々は、食経験による脳内分子の変化を検証するにあたり、食環境が大きく変化する離乳期に注目した。離乳期は、母乳には含まれない様々な味物質や固形の食事を初めて経験する時期である。この離乳期において食経験や味刺激に応答する大脳皮質での分子変動を、東京大学と共同で解析した。

まず離乳期前後のマウス大脳皮質におけるDNAマイクロアレイ解析を行った結果、ほとんどの遺伝子発現プロファイルには有意な発現量変動が認められなかった一方で、生育の時間経過に伴って、発現が上昇する遺伝子や逆に低下する遺伝子の存在が明らかになった。特に、このとき発現が上昇する遺伝子群には、神経の可塑的变化への関与が報告されている immediate early gene (IEG) が複数含まれており、食刺激入力可塑性をもたらす一つの因子として機能することが示唆された。

一方、該当する大脳皮質領域におけるタンパク質発現解析も実施した。その結果、離乳期マウスが固形餌を摂取することで、数日以内にシナプス関連タンパク質の一種である Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP25) の蓄積量が大きく増加する事を見出した。さらに、離乳期マウスに生後味わったことのないサッカリンやカブサイシンの単一化学感覚刺激を与えた場合でも、大脳皮質において SNAP25 蓄積が見られることを確認し、離乳期における固形餌摂取や化学感覚刺激によって、大脳皮質で変動する因子を見出すことができた。SNAP25 はシナプス終末における神経伝達物質の放出に関与しており、この因子が変動しているという結果は、その局所における神経伝達に変化が生じている可能性を示唆している。離乳期という新たな味や食感を経験する時期においては、食経験により脳内分子変動が生じており、これらの知見は将来、乳幼児期の食事が味覚認知や食嗜好性などに影響をもたらすのか、といった疑問を解決する上で大きな手がかりになると考えられる。

Changes in the Cerebral Cortex in Response to Food and Chemical Stimulation

Shinpei Kawakami
Research Institute, Morinaga & Co., Ltd.

Sensory signals arising from food intake, including taste, somatosensory, and tactile stimuli, are received by receptors in the oral cavity; this information is then transferred to the cerebral cortex, including the insular and somatosensory cortex. Numerous studies have evaluated cortical responses to food stimulation; however, there is little evidence regarding food-signal dependent changes in the nervous system. For example, the visual cortex has the capacity for experience-dependent cortical plasticity. In the development of the visual system, it is well established that infant optical experience plays a crucial role in the developing visual nervous system. In the gustatory cortex, it is also well known that dietary food experience, especially at the infant stage, evokes personal food preferences. However, little is known about the specific changes undergone by the gustatory nervous system or the expression of molecules in the gustatory cortex in response to feeding experiences. Mammals begin to eat various types of foods in their weaning period. Therefore, in this study, we investigated the expression patterns of molecules in mouse gustatory and somatosensory cortices during the weaning period, in cooperation with the University of Tokyo.

First, we investigated differences in whole-gene expression profiles in the mouse cerebral cortex using DNA microarray analysis before and after weaning. Among 45,037 murine genes, almost none displayed significant changes in expression during weaning, whereas 35 genes were up-regulated, and 31 down-regulated, in response to weaning. In particular, some immediate early genes (IEGs), which are known to play a role in neural plasticity by neuronal excitation, were up-regulated during weaning.

The expression of proteins in response to food signal stimulation in cortical areas was also investigated. We found that the expression of synaptosomal-associated protein 25 (SNAP25), a component of the SNARE complex, increased in the cerebral cortex after mice began to intake solid food. Chemical stimulation by saccharin or capsaicin at the weaning stage also increased SNAP25 immunoreactivity in the cortex. It is well known that SNAP25 is associated with neuronal maturation and synaptogenesis during development. Therefore, the SNAP25 accumulation observed in this study may be involved in synaptic plasticity in various cortical areas, where it may affect the synaptic transmission of gustatory and somatosensory information.

Our study reveals that the expression of IEGs and SNAP25 increases in gustatory and somatosensory cortical areas in response to food stimulation during the weaning period. These results will be vital in elucidating the effect of food intake in childhood on both synaptic plasticity, and taste palatability, in adults.

セッション2-4

機能性食品とエピジェネティクス

¹ 東京大学大学院 農学生命科学研究科、

² 公益財団法人 神奈川科学技術アカデミー

阿部 啓子^{1,2}、安岡 顕人²、近藤 隆²、三坂 巧¹、岡田 晋治¹

我々はポリフェノール類の機能性についてゲノミクスとくにトランスクリプトームを中心とした解析を行ってきた。杜仲葉、桑葉、メープルシロップ抽出物などの不均質（複合）成分や、エラグ酸やトランスベラトロール（RSV）などの均質（単一）成分を用い、高脂肪食やアルコール食摂取のような代謝ストレス誘発源への効果を肝臓のDNAマイクロアレイ解析により検討した。その結果、ポリフェノール類はよく知られている抗酸化作用以外に、極めて広範囲かつ協調的な遺伝子発現調節を行っていることが明らかになった。例えば、通常食に対して高脂肪食で発現量が変化し、ポリフェノール類添加でその変化が相殺される遺伝子は、多くの場合数百の桁で検出されてくる。その中には、解糖系、糖新生、TCA回路、脂肪酸酸化系、胆汁酸合成系、メチル基代謝系などに関与する酵素遺伝子が含まれ、予想される代謝制御は概ね異化や排出の方向である。最近我々は、エラグ酸やRSVによるアルコール性脂肪肝の抑制に、核内レセプターの一つであるCARが関与していることを見出した。他にもポリフェノール類による核内レセプターPXR、PPARs、FXRの活性化が報告されており、ポリフェノール類に対する生体応答には、これらの核内レセプターが重要な役割を担っているといえる。興味深いことは、核内レセプターによる遺伝子制御がヒストンデアセチラーゼ複合体（HDAC）やヒストンアセチルトランスフェラーゼ複合体（HAT）を通じて行われ、遺伝子のエピジェネティック修飾と深く関係している点である。

機能性食品の摂取で緩和され得る代謝ストレスも、エピジェネティック修飾に直接的に関与している。過剰な栄養素の代謝は、活性酸素分子種の発生、膜脂質や代謝系酵素の損傷、ひいては内在抗酸化系への負担を増大させる。内在抗酸化系はグルタチオンの還元性に依存しており、その合成にはS-アデノシルメチオニン（SAM）や葉酸が必要である。また、過剰な糖質や脂質が代謝されることにより、酸化型ニコチンアミド（NAD）の不足、アセチルCoAの過多、AMP/ATP比の低下が起こる。これら代謝物のうち、SAMはDNAメチルトランスフェラーゼへのメチル基供与体、NADはHDAC活性を持つサーチュインの補因子、アセチルCoAはHATへのアセチル基供与体としてエピジェネティックな修飾に関連している。

代謝ストレスがエピジェネティック修飾に影響を及ぼす一方で、食品ポリフェノールは抗酸化性や転写制御を介してエピジェネティック修飾に拮抗的に働く可能性がある。さらに重要なことは、エピジェネティック修飾は卵子や精子を介して次世代の健康に影響を及ぼしうることである。例えば、父親への高脂肪食や低葉酸食の投与は仔のインスリン分泌や生殖能力に影響し、関連する遺伝子のエピジェネティックな修飾を変化させることが知られている。我々はアルコール性脂肪肝モデルマウスにおけるエピジェネティック修飾について、2世代実験による解析を始めている。このアルコール性脂肪肝の雄マウスの仔は、エタノール摂取群で体重と血中中性脂肪値が対照群に比べて高く、RSV共摂取群は対象群と同程度であった。親精子ゲノムDNAのメチル化パターンを解析し、仔の表現型に関与するエピジェネティック修飾の抽出を行っている。これは遺伝子発現に先行して起こる制御メカニズムであるとともに、次世代に継承される塩基配列以外の遺伝情報でもある。次世代機能性食品の評価法として注目される所以である。

Functional Foods and Epigenetics

Keiko Abe^{1,2}, Akihito Yasuoka², Takashi Kondo², Takumi Misaka¹, Shinji Okada¹

¹The University of Tokyo,

²Kanagawa Academy of Science and Technology

Functionality of food polyphenols influences transcriptome. The use of hepatic DNA microarray analysis on crude extracts of *Eucommia ulmoides* leaf, *Morus alba* leaf and maple syrup as well as ellagic acid and trans-resveratrol (RSV) revealed their effects on metabolic stress due to high-fat diet or alcohol-diet consumption. The results obtained indicated that these polyphenols, besides their well-known anti-oxidative activity, regulate gene expression in highly broad and coordinated manner. The number of the genes, whose expression levels were once affected by high-fat diet and then normalized by added polyphenol reaches the order of hundreds. These genes include genes for enzymes related to glycolysis, gluconeogenesis, TCA cycle, fatty acid oxidation, bile acid synthesis, CH₃ metabolism etc., and they were predicted as up-regulated catabolism and excretion in general. We have found a nuclear receptor, CAR, as a player for amelioration of alcoholic fatty liver by ellagic acid or RSV. There are several papers reporting the activation of other nuclear receptors, PXR, PPARs and FXR by polyphenols, suggesting that these nuclear receptors play a pivotal role in the biological response to polyphenols. Of importance may be transactivation process of these nuclear receptors is deeply involved in epigenetic modification through the interaction with histone deacetylase complex (HDAC) and histone acetyltransferase (HAT).

Metabolic stresses, alleviated by functional foods, are also involved directly in epigenetic modification. Metabolically excess amounts of nutrients cause generation of reactive oxygen species, damage in membrane lipids and metabolic enzymes, with arises of stress on endogenous anti-oxidative system. Endogenous anti-oxidative system depends on reductive activity of glutathione whose synthesis requires S-adenosyl methionine (SAM) and folate. Also, large amounts of sugar and lipids are coupled with shortage of reduced nicotin amide (NAD), overproduction of acetyl-CoA and lowering of AMP / ATP ratio. Among these metabolites, SAM serving as methyl donor for DNA methyltransferase, NAD as co-factor for Sirtuins with HDAC activity and acetyl-CoA as acetyl donor for HAT intimately related to epigenetic modification.

Possibly the epigenetic modification caused by metabolic stress can be antagonized by polyphenols' anti-oxidative activity and transcriptional regulation. Of more importance is that this epigenetic modifications can be transferred *via* egg and sperm to affect the health of next generation. Feeding of father with high-fat diet or low-folate diet affects insulin secretion or reproductive potency of the progeny, respectively, with the accompanying perturbation of epigenetic modification in responsible genes. We are conducting over-two-generation experiment of epigenetic modifications in alcoholic fatty liver model mouse. The progeny of the male mice exhibited higher serum triacylglycerol level and body weight when the ethanol group were compared with control group, but equally when those co-administrated RSV were compared with control group. The sperm methylation patterns of the father mice were analyzed to extract the epigenetic modification responsible for the phenotypes of progeny. Epigenetic modifications are the regulatory mechanism that precede gene expression, and also the genetic information that can be inherited to the next generation independent of nucleotide sequences. Epigenetics is recognized indispensable as a new method to evaluate functional foods.

セッション 2-5

健康社会構築のための栄養の効果：
ポピュレーション・サイエンスの重要性と課題

東京大学大学院
佐々木 敏

Session 2-5

Effect of Nutrition for a Creation of Society in Good Health: Importance and Challenges of Population Science

Satoshi Sasaki
The University of Tokyo

Keynote Lecture

Session 1

Session 2

Session 3

Session 4

Session 5

セッション2-6

ポリフェノールがエネルギー代謝に与える影響

花王株式会社 開発研究第2セクター ヘルスケア食品研究所
健康機能評価室 主任研究員
日比 壮信

緑茶及びコーヒーは世界で最も多くの国で飲用されている嗜好飲料であり、これまでの疫学研究において、メタボリックシンドロームを改善する可能性のある様々な生理機能が報告されている。緑茶及びコーヒーに豊富に含まれるポリフェノールの一種である、茶カテキン類とコーヒークロロゲン酸類が生理機能の発現に関与していると考えられているが、その効果は完全には理解されていない。我々は茶カテキン類及びコーヒークロロゲン酸類がエネルギー及び脂質代謝に及ぼす影響について検証することを目的として、ヒト試験及び動物試験を中心に検討を行った。本講演では茶カテキン類及びコーヒークロロゲン酸類の効果について、1) ヒト試験における脂質代謝の亢進、2) ヒト試験における体脂肪の減少、3) 動物試験における抗肥満効果の作用機序解析、4) 様々な対象者における健康効果、の4つの成果について紹介する。茶カテキン類またはコーヒークロロゲン酸類の継続的な摂取は、エネルギーとして脂質の利用を亢進させる効果を通じて、体脂肪、特に内臓脂肪を減少させ、メタボリックシンドロームの予防に寄与すると考えられる。

Session 2-6

Enhanced Body Fat Utilization as Energy by Dietary Polyphenols

Masanobu Hibi, Ph.D.

R&D – Development Research – Health Care Food Research,
Kao Corporation

Green tea and coffee, the most popular beverages consumed all over the world, have been reported to possess various favorable physiological effects associated with metabolic syndrome primarily based on the epidemiological studies. They are main source of dietary polyphenols known as catechins and chlorogenic acids, those are supposed as active components for their health benefits. Since health benefits of those polyphenols are not fully clarified by the clinical trials, we examined the effects of tea catechins or coffee chlorogenic acids on the energy metabolism and body fat metabolism in human clinical studies. With pre-clinical studies, we found favorable effects on body fat metabolism after repeated ingestions of green tea catechins or coffee chlorogenic acids. We further conducted a series of studies in animals and human to clarify the enhanced body fat metabolism induced by green tea catechins or coffee chlorogenic acids. In this presentation, we will summarize the results from these studies into following four sections: 1) enhanced body fat metabolism in human studies 2) body weight reduction in human studies 3) animal studies supporting the anti-obesity effects 4) studies examining other health benefits in various populations. These studies suggested that ingestion of green tea catechins or coffee chlorogenic acids may reduce body fat, especially abdominal fat, through enhanced body fat utilization as energy, which may contribute to the prevention of metabolic syndrome.

セッション3-1

老齢脳における栄養：最適な食事に関する科学的根拠を得るために
－ ILSI Europe の活動概況－

ILSI Europe
Prof. Diána Bánáti

世界中のほとんど全ての国において、高齢者（例えば60歳以上）の人口比率はこれからの数十年間で急上昇すると見込まれている。しかし現在、どの主要な保健機関からも脳の健康や認知能力を維持するための予防的食事勧告は示されていない。また、そのような効果が科学的に立証されたヘルスクレームの表示を認められた食品や栄養素というものも、市場には存在しない。

近年、栄養が知的能力に及ぼす役割についての科学的証拠がかなり強化されてきている。ヒトは本質的に、食品や栄養素が脳機能や認知能力、知的能力に及ぼす影響には関心があるため、非常に多くの研究が成され、中にはマスメディアの高い関心を呼んでいる研究も存在する。神経発達を最大限にかなえ、認知能力低下のリスク低減を目指すにあたり、食品にはイノベーションの多くの可能性が秘められている。この発展途上の領域にあって、ILSI Europe の「栄養と知的能力」タスクフォースは、食事や食品成分が知的能力に及ぼす影響についての科学的知見を進展させ普及させるとともに、ヒトの生涯にわたる脳機能にとっての栄養の重要性をさらに広く知らしめることを目的として活動している。

ILSI Europe では、この分野の研究のために基本的なガイダンスを作成した。信頼のおける最新の学術論文では、方法論と評価に焦点が当てられ、子供や高齢者、あるいは一般の健常者といったさまざまなグループを対象として知的能力を測定している。ILSI Europe はまた、食品や栄養素が脳に及ぼす影響について関心の高い研究者のための基礎作りや、幼少期の脳の発達に栄養が及ぼす影響をみることのできる脳イメージングといった新しい技術がもたらす可能性の世界的な普及に努めている。さらに、2014年7月には「老齢脳における栄養」というワークショップを開催した。食事介入による認知機能維持の可能性を議論するために多くの著名な専門家が参加した。このワークショップの成功を受けて、2016年に第2回のワークショップを開催し、栄養が認知能力に及ぼす効果についての最新の研究成果を取り扱う予定である。

ILSI Europe は栄養、食品安全、毒性学、リスクアセスメント、および環境分野での科学的根拠に基づいたコンセンサスを得るために、優秀な科学者どうしのコラボレーションを推進している。このコラボレーションを促進することにより、ILSI Europe は、公的私的にかかわらずさまざまなセクターに属する科学者たちが、彼らの優れた知識や視点を共有することで、複雑な科学的問題や健康問題にベストな取り組みができるよう支援している。

Session 3-1

Nutrition for the Ageing Brain: Towards Evidence of an Optimal Diet - An Overview of ILSI Europe's Activities -

Prof. Diána Bánáti
ILSI Europe

The percentage of the aged population (e.g. 60 years and older) in almost every country will skyrocket in the next few decades. Currently, there are no preventive dietary recommendations for preserving brain health and cognition by any major health organisations. Nor are there foodstuffs or nutrients with scientifically substantiated health claims on the market.

The evidence of a role for nutrition in mental performance has strengthened substantially in recent years. By their very nature people are interested in the impact of food or nutrients on brain function, cognition and mental performance, leading to numerous research studies alongside the accompanying media fascination. Great opportunities remain for food innovation to optimise neurodevelopment and to reduce risk of cognitive decline. In this developing field, the ILSI Europe Nutrition and Mental Performance Task Force aims to advance and disseminate scientific knowledge on the effects of diet and food components on mental performance, as well as to increase awareness of the importance of nutrition for brain functions across ones lifespan.

ILSI Europe has produced elemental guidance for research in this field. The latest peer-reviewed papers are focusing on methodologies and assessment, and covering measurement of mental performance in different population groups: children, the elderly, and the general healthy population. ILSI Europe has laid the groundwork for researchers interested in the brain effects of food and nutrients, and has disseminated globally the possibilities offered by emerging technologies, such as brain imaging, to indicate early effects of nutrition. In July 2014, we organised a workshop on 'Nutrition for the Ageing Brain' where numerous renowned experts were convened in order to discuss the potential for maintaining cognitive function via dietary interventions. Building on this successful event, ILSI Europe will organise the second workshop in July 2016 to address the latest breakthrough related to the effects of nutrition on cognitive health.

ILSI Europe fosters collaboration among the best scientists to provide evidence-based scientific consensus on the areas of nutrition, food safety, toxicology, risk assessment, and the environment. By facilitating their collaboration, ILSI Europe helps scientists from many sectors of society – public and private – to best address complex science and health issues by sharing their unique knowledge and perspectives.

セッション3-2

食事パターンと認知症の関係：久山町研究

九州大学大学院 医学研究院附属総合コホートセンター
二宮 利治

わが国は、4人に1人が高齢者という超高齢社会を迎え、急増する認知症が大きな医療・社会問題となっている。厚生労働省が実施した認知症の全国調査では、2012年時点での65歳以上における認知症の有病率は15%で、全国の患者数は約462万人と推計された。その数は今後さらに増加し、2025年には約700万人に達すると見込まれている。認知症の病型別にみると、アルツハイマー病（AD）の有病率が急速に上昇しているが、それを反映して医療機関を受診するAD患者数も増加傾向にある。わが国の高齢人口は2025年以降も増加し続けると予測されているため、認知症の予防、治療、介護を含めた総合的な対策を講じることが喫緊の国民的課題となっている。この問題の抜本的な対策を講じる上で、疫学研究によって地域住民の認知症の実態を把握し、その危険因子・防衛因子を明らかにすることが不可欠である。なかでも、食習慣の改善による認知症の予防が期待されている。海外の臨床・疫学研究の成績では、地中海式食事パターン（オリーブオイル、穀物、野菜、果物、ナッツ、豆、魚、鶏肉を中心とし、乳製品および赤肉を控える食事に少量のワイン）はADの発症リスクを減少させるという報告が散見される。しかし、わが国には固有の食文化があり、海外の食習慣をそのまま国内に持ち込むことは容易ではない。そのため、認知症予防に有効なわが国固有の食事パターンを同定することは極めて重要である。

福岡県久山町では、地域住民を対象に30年以上にわたり継続している精度の高い認知症の前向きコホート研究を行っている。1988年の久山町循環器病健診に参加した60-79歳の認知症のない久山町住民1006名を17年間前向きに追跡し、食事パターンが認知症発症に与える影響を検討した。食事パターン解析にはreduced rank regression（RRR）解析を用いた。RRR解析を用いて7つの食事パターンが導き出されたが、そのうちの第1食事パターン（DP1）には、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品、芋類、果実類、魚の摂取量が多く、米やアルコールの摂取が低いという特徴がみられた。このDP1のスコアの4分位別にみた認知症発症のハザード比（性年齢調整）は、スコアの最も低い第1分位群に比べて第4分位群で0.66（95%信頼区間[CI] 0.47-0.94）と有意に低かった。認知症の病型別にみると、第4分位群の第1分位群に対するハザード比は、アルツハイマー病では0.62（95%CI 0.39-0.99）、脳血管性認知症では0.48（95%CI 0.24-0.93）であった。多変量調整後も同様の傾向を認めた。

将来の認知症を予防するためには、高血圧や糖尿病、喫煙などの危険因子の予防・管理に加え、食習慣にも留意することが重要である。特に、認知機能障害が顕性化していない健康な時から適切な食習慣と生活習慣を心がけ、脳保護を早期に開始することが、認知症予防対策において有効であると考えられる。食事性因子と認知症との因果関係を明らかにするために、質の高い前向きコホート研究や介入研究による更なる研究が必要である。

The Relationship between Dietary Pattern and Dementia: The Hisayama Study

Toshiharu Ninomiya, M.D., Ph.D.

Center for Cohort Studies, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Dementia is a syndrome that affects memory, thinking, behavior and ability to perform everyday activities. The prevalence of dementia has increased rapidly over the past two decades in Japan, with approximately 15% of people aged ≥ 65 years in 2012. The shift from a traditional Japanese diet toward a Western diet may be related to the rapid rise in the burden of dementia in Japan. The effect of diet on the onset of dementia is of scientific and public interest. In Western countries, several epidemiological studies have reported that a higher adherence to a Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of the incidence of dementia. On the other hand, a Mediterranean diet is very different from a traditional Japanese diet. Therefore, it is important to determine some dietary patterns that could help to reduce the burden of dementia specifically in the population of Japan. However, there are few epidemiological studies investigating this issue in a Japanese population.

The Hisayama study, which is a prospective longitudinal study exploring the risk factors for cardiovascular disease and dementia, evaluated the relation between dietary patterns and the risk of dementia in 1,006 community-dwelling Japanese individuals without dementia aged 60–79 years during a 17-year follow-up. Dietary patterns associated with the risk of dementia were determined by using a reduced rank regression analysis, resulting 7 dietary patterns were extracted. Among them, a higher score of dietary pattern 1 (DP1) was characterized by a high intake of soybeans and soybean products, green vegetables, other vegetables, algae and milk and dairy products, potatoes, fruits and fruit juices and fish and a low intake of rice and alcohol. Individuals with higher adherence to DP1 had 34% (95% confidence interval [CI] 6–53%) lower risk of dementia after adjusting for age and sex. With regard to subtypes of dementia, individuals with the highest quartile of scores for DP1 had a significantly lower risk of either Alzheimer's disease (hazard ratio 0.62, 95%CI 0.39–0.99) or vascular disease (hazard ratio 0.48, 95%CI 0.24–0.93). These associations were not substantially altered after adjusting for potentially confounding factors.

Growing evidence suggests that it is important to pay attention to dietary habits as well as the prevention and amelioration of risk factors such as hypertension, diabetes and smoking for reducing the societal burden of dementia in the future. Especially, it is crucial to begin protecting the brain before any cognitive impairment becomes manifest. Primary prevention of dementia with favorable dietary habits and lifestyles may be appropriate strategy to apply for healthy people without any cognitive symptom. Further researches, especially well-planned prospective cohort studies or intervention trials, are warranted to establish a causative role of specific nutrients, foods, and dietary patterns for the prevention of dementia.

セッション3-3

食による体内時計の制御を目指した時間栄養学研究

国立研究開発法人 産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門 生物時計研究グループ 研究グループ長
大石 勝隆

サーカディアンリズムの乱れは、うつ病や睡眠障害などの精神疾患や、肥満・糖尿病、高血圧、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の原因となっている。我々は、睡眠・覚醒リズムの乱れや睡眠の断片化、行動リズムの乱れなどを特徴とするストレス性の睡眠障害モデルマウスの開発に成功した。本モデルマウスにおいては、血中の遊離アミノ酸プロファイルや腸内フローラが大きく影響を受けている一方で、体内時計の制御に必須な役割を担っている時計遺伝子の発現リズムは正常であった。また、本モデルマウスにおいて睡眠障害を長期間継続することにより、非肥満性の耐糖能異常が誘発されることも判明した。本モデルマウスは、心理的ストレスによる睡眠障害や関連疾患の発症メカニズムの解明や、睡眠障害のバイオマーカーの開発、睡眠障害や生体リズムの乱れを改善するための食品成分の探索を行っている。

一方我々は、生体リズムを積極的に制御するための天然化合物の探索を目指し、PER2::LUC マウス（時計遺伝子 *Per2* の下流にホタルルシフェラーゼ遺伝子を導入し、PER2::LUCIFERASE 融合タンパク質を産生するマウス）胎仔脳より作製した神経細胞を用いて、リアルタイム体内時計レポーターシステムを構築した。本システムを用いて、体内時計や睡眠に作用する食品由来成分や乳酸菌、生薬由来化合物等のスクリーニングを行っており、本講演においては、その成果について紹介する。

Session 3-3

Chrono-nutrition Research Aimed at Biological Clock Regulation

Katsutaka Oishi, Ph.D.

Group Leader, Biological Clock Research Group, Biomedical Research Institute,
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

Circadian rhythm disruption causes various psychological and physiological disorders such as depression, obesity, diabetes and sleep disorders. We established a mouse model of a psychophysiological stress-induced chronic sleep disorder (CSD) characterized by hyperphagia, sleep fragmentation, disrupted circadian sleep-wake cycles, and unusual wheel-running activity. Plasma free amino-acid profiles and the intestinal microbiota were extremely disrupted in the mice with CSD, whereas the circadian expression of clock genes was not altered. We found that long term CSD caused glucose intolerance without obesity. Using this mouse model, we are trying to elucidate the underlying mechanisms of stress-induced sleep disorders and related diseases, to identify biomarkers for sleep disorders, and to screen dietary supplements that could improve sleep disorders.

To find natural compounds that could modulate the biological clock, we also developed a real-time molecular clock reporter system using neuronal cells derived from PER2::LUC mouse embryos. I will discuss the expectations of the regulation of sleep and circadian rhythms by dietary nutrients, *Lactobacillus* strains, and herbal medicine-derived natural compounds.

セッション4-1

ヒト腸内細菌叢のメタゲノミクス—日本人の特徴—

早稲田大学 理工学術院 先進理工学研究科
服部 正平

人体には数百兆個の細菌が生息しており、その多数は腸内において複雑な細菌集団（腸内細菌叢）を形成している。腸内細菌叢の集合ゲノムである腸内マイクロバイームはヒトゲノムの約1000倍数の遺伝子をコードしており、病気を含む様々なヒト生理に密接に関係している。このヒト腸内マイクロバイームの解析は近年における次世代シーケンス（NGS）技術の著しい進歩によりかなり現実的となった。

最近、私たちは106人の日本人の腸内細菌叢からNGSを用いてメタゲノムシーケンスデータを収集し、そこに約500万の遺伝子を同定した。この日本人データを中国やアメリカ等の数カ国の合計1000人以上のメタゲノムデータと比較解析を行った。その結果、これらの国間で、腸内マイクロバイームの全体構造が大きく多様化していることが分かった。本ミーティングでは、日本人腸内マイクロバイームの生態学的及び機能的特徴を紹介する。

Session 4-1

Metagenomics of Human Gut Microbiome - Profile of Japanese Gut Microbiome -

Masahira Hattori, Ph.D.

Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University

Our human bodies are colonized with over 100 trillion cells of microbes, the majority of which reside in the intestinal tract and form a complex bacterial community (gut microbiota). The gut microbiome (collective genomes of the gut microbiota) is estimated to encode approximately 1000-fold more genes than that of human genome, and has profound influences on various human physiologies including disease. Analysis of human gut microbiome has recently become fairly practical due to remarkable advances in next-generation sequencing technologies (NGS).

We have currently identified five million unique genes in NGS-based metagenomic sequence data obtained from fecal DNA samples of 106 Japanese healthy individuals. We then compared the Japanese data with metagenomic data of more than 1,000 individuals publicly available from several countries including China and the USA. The analysis found significantly high variances in the overall structure of the gut microbiomes across these countries. In this meeting I will present ecological and functional features of the Japanese gut microbiome as compared with those of other populations.

セッション4-2

共生体としての腸内細菌

Professor of Paediatrics, Microbiology, and Dentistry
Hospital for Sick Children, University of Toronto
Philip. M. Sherman, M.D., FRCPC

現在では、複雑で多様な腸内細菌叢が人の健康増進に重要であると理解されている。dysbiosis（腸内菌の共生バランス失調）を通じて、人の健康状態は生涯に亘り、腸の構成や機能の変化と関連しているまた、dysbiosis が種々の疾病の病因に関わっているとの認識も高まってきている。プロバイオティクスは、「十分な量を摂取することにより腸内細菌叢の恒常性を回復し、宿主の健康に役立つ生きた微生物」と定義されている。過敏性腸症候群による腹痛、急性腸炎の持続期間、抗生物質誘発性あるいは *Clostridium difficile* 誘発性の下痢など、様々な腸内環境において特定のプロバイオティクスに改善効果が認められ、プラセボより有効であることが複数の無作為化臨床試験で示されている。*Helicobacter pylori* 除菌治療の第一選択肢である三剤併用あるいは連続療法において、補助剤としてプロバイオティクスを用いると副作用の発生率が低下し、除菌の成功率が上昇する。しかし、これらの知見が現行の治療法を変えるに至るほど十分なものであるかは、激しく議論されているところである。

我々は、選ばれた乳酸菌が腸管障害の予防に有効であることを示す一連の研究に取り組んでいる。これらの試験では、組織培養系における *Escherichia coli* O157:H7 感染上皮細胞の細胞骨格の再構築、*Citrobacter rodentium* 誘導マウス大腸炎、ストレス（水回避ストレスや母子分離ストレス）によるげっ歯類大腸の変化など、種々の実験的アプローチによって腸上皮傷害が誘導された。プロバイオティクスは、腸内細菌叢の多様性を回復し、病原菌の定着・繁殖を抑制するが、有用な効果を示すためには介入のタイミングが重要である。プロバイオティクスがもたらす効果成分の正確な構成を明らかにすることが現在の研究課題となっている。

腸の dysbiosis のコントロールにプロバイオティクスを用いた場合の試験結果が多様であることは、Colonization resistance（外来菌の定着抑制機構）、上皮バリアーの完全性、シグナル伝達の調節、自然免疫および獲得免疫に関する効果が菌株特異的であることによって説明できると考えられる。将来、プロバイオティクスは、効果の根底にあるメカニズムに基づき、特定の病態に対する治療法として選択されるようになるであろう。さらに、特定の疾病を標的にデザインされたプロバイオティクスが開発される可能性もある。未解決の課題は、最適な用量、摂取のタイミング、単一と複数の菌株の投与のどちらが好ましいか、保存中の生菌数維持、プロバイオティクス由来製品を利用するメリットなどに関連するものである。

Intestinal Bacteria as a Symbiont

Philip M. Sherman, M.D., FRCPC

Professor of Paediatrics, Microbiology, and Dentistry

Hospital for Sick Children, University of Toronto

The complex and diverse intestinal bacterial microflora is now recognized as important in promoting human health. An altered gut microflora, referred to as dysbiosis, correlates the life continuum with changes in gut composition and function at the beginning and at the end of life span. Dysbiosis is also increasingly recognized to have an etiologic role in a variety of diseases. Probiotics are defined as live microorganisms that, when ingested in sufficient amounts, restore microbial homeostasis and have a benefit on health. Randomized controlled trials indicate that certain probiotics are more effective than placebo in a variety of intestinal conditions including, for example, abdominal pain in irritable bowel syndrome, the duration of acute enteritis, antibiotic- and *Clostridium difficile*-induced diarrhea. When used as an adjunct with either first-line triple or sequential therapies, probiotics also reduce the frequency of adverse effects and increase rates of successful *Helicobacter pylori* eradication. However, whether the findings are sufficient to change current practice remains the subject of intense debate.

We have undertaken a series of studies demonstrating the efficacy of selected lactic acid-producing bacteria in preventing the consequences of intestinal injury. In these models, damage to the gut epithelium was induced by employing a variety of experimental approaches including *Escherichia coli* O157:H7-induced rearrangement of the cytoskeleton in infected epithelial cells grown in tissue culture, *Citrobacter rodentium*-induced colitis in mice, and stress-induced (using either water avoidance or maternal separation) changes in the large bowel of rodents. Probiotics restore gut microbial diversity and reduce pathogen colonization, but timing of the intervention is critical for demonstrating a beneficial effect. The precise component of the probiotic agent mediating the observed effects is the subject of current research.

Strain-specific effects on colonization resistance, epithelial barrier integrity, modulation of signal transduction events, as well as innate and adaptive immune responses likely serve to explain the observed variability in findings when employing probiotics to manage gut dysbiosis. In the future, probiotics are likely to be chosen for use in a defined clinical setting based on their underlying mechanisms of action. In addition, there is the possibility of developing specific, disease-targeted designer probiotics. Unresolved issues relate to optimal dosages, timing of ingestion, single versus combination formulations, maintenance of viability in storage, and the merits of employing probiotic-derived products.

Selected References:

Vong L, Pinnell LJ, Maattanen, Yeung CW, Lurz, **P. Sherman PM**: Selective enrichment of commensal gut bacteria protects against *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Am J Physiol*, 2015; In Press.

Smith CJ, Emge JR, Berzins K, Lung L, Khamishon R, Shah P, Rodrigues DM, Sousa AJ, Reardon C, **Sherman PM**, Barrett KE, Gareau MG: Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. *Am J Physiol* 2014;307:G793-G802.

Sanders M-E, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, **Sherman PM**, Mayer EA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62:787-796.

Backhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders M-E, Sartor RB, **Sherman PM**, Versalovic JE, Young V, Finlay BB: Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host and Microbe* 2012;15:611-622.

セッション4-3

セグメント細菌の腸免疫システムにおける重要性和腸炎モデルへの応用

株式会社ヤクルト本社 中央研究所
梅崎 良則

健康者の腸内（糞便）フローラを再発性の *Clostridium difficile* 腸炎の患者に移植することにより病態の改善が認められるなど、近年、健康・疾病における腸内フローラの役割が大きく注目されている。これまで腸内フローラと健康・疾患との関連性に関する研究はヒトフローラの細菌学的解析と動物モデルでのフローラに対する宿主応答の解析を中心に進められてきた。特に無菌動物への糞便フローラの移植による通常化実験はフローラに対する腸管の生理応答や免疫応答のプロセスを明らかにし、一方ノートバイオート実験はその構成菌の役割を明らかにした。その中で我々は腸上皮細胞の細胞膜成分の合成および腸粘膜の免疫系を指標に腸内フローラの解析を行った結果、マウスの小腸腸上皮細胞の主要糖脂質アシアロ GM1 (GA1) のフコシル化反応、ならびに腸粘膜免疫システムを構成する腸上皮間リンパ球 (IELs) のリクルートの亢進、Th17 細胞の誘導、IgA 分泌促進のいずれもがマウス回腸を主要なニッチとする難培養性の Segmented filamentous bacteria (SFB) によってもたらされることを明らかにした。IELs やフコシル化 GA1 (FGA1) の生理的な役割についてはまだ不明な点が残っているが、腸内フローラあるいは SFB がこれらの諸形質を誘導する機構については近年著しい進展が認められた。

現在、腸内細菌の刺激で顕著に増幅される IELs は、その前駆細胞 (TCR $\alpha\beta$ +, CD8 $\alpha\beta$ +) が絨毛あるいはパイエル板などの抹消組織において腸内細菌由来の何らかの抗原で活性化され、その後上皮細胞間にリクルートされること¹⁾、SFB による IELs のリクルートの亢進は IELs の TCR 鎖と CD8 分子サブセットの解析から腸内フローラ全体の効果とは異なり、末梢の抗原に応答した CD8 $\alpha\beta$ (+) TCR $\alpha\beta$ T 細胞のみがリクルートされたものであると推定された。また SFB による IgA の産生促進を解析した結果、小腸パイエル板で腸内細菌によって B 細胞のプライミングが促進された後、小腸、大腸の粘膜固有層に移動し、IgA 産生が増強されることが推定された。さらに SFB は近年発見された Th17 細胞を単独で誘導することができる小腸常在菌であることが明らかとなり、これは腸管免疫の一つのトピックとなっている。Th17 細胞は消化管の病態生理に重要な役割を担っており、自己免疫疾患や腸炎などの疾患と腸内細菌の密接な関係が明らかにされてきた。SFB による免疫形質の誘導には明確な宿主特異性が認められ、たとえばラット由来の SFB はマウスではこれらの諸免疫形質を誘導できない。すでに我々は両 SFB の全ゲノム構造を決定したが、宿主特異性を決定する遺伝子候補を見いだせなかった。しかし現時点ではそれに関与する複数の遺伝子候補が Th17 細胞の誘導活性より推測される²⁾。いずれにしても、宿主動物種に依存した SFB の小腸上皮への強い接着がこれらの免疫誘導メカニズムの起点になっていると思われる。

一方、SFB の免疫誘導活性が明らかになると腸炎発症における SFB の役割が追求された。その解析には SFB と他の常在菌を組み合わせるノートバイオート化した腸炎自然発症のミュータントマウスやデキスラン硫酸誘導腸炎モデルが用いられた。いずれの成績も SFB の単独定着、あるいは炎症に関与することが推定される主要な常在菌の混合定着のみでは炎症は発症しないが、両者を組み合わせることによって腸炎を発症する³⁾。したがって、腸炎の発症や抑制に関わる腸内細菌の探索およびそのメカニズムの解析には SFB を含む腸内菌をノートバイオート化した腸炎モデルマウスはきわめて有用なツールとなると考えられる。

参考文献 1) Cheroutre et al., Nat Rev Immunol, 2011、2) Yang et al., Nature, 2014、3) Stepankova et al., Inflamm Bowel Dis, 2007

Importance of Segmented Filamentous Bacteria in Intestinal Immune System and Its Application to Gut Inflammation Model

Yoshinori Umesaki
Yakult Central Institute

Now, fecal microbiota transplantation has been shown to be safe and effective for the refractory *Clostridium difficile* infection (CDI) or inflammatory bowel disease (IBD). This may pave the way to the individual treatment for the patients suffering some types of gut disorders. The analysis of the role of the microbiota in the development of the physiological and immunological functions of the intestine using gnotobiotic animals as well as comprehensive characterization of the human microbiota has contributed to the understanding of the importance of the microbiota. Today I would like to introduce the importance of segmented filamentous bacteria (SFB), a key indigenous microbe, in the development of the gut immune system using gnotobiotic mouse. Finally I would like to discuss on the application of SFB to IBD model mouse to elucidate the bacterial species including probiotics concerning the disease development and control and their mechanisms.

In the first step of our study, we have determined suitable biochemical and immunological markers for monitoring microbial effects in host animals. Comparing between the germ-free mice and conventional or conventionalized ones, we have found clear differences in epithelial cell glycolipid biosynthesis and intraepithelial lymphocyte dynamics. Furthermore, using these markers we have been able to identify a key microbe that activates the mucosal immune system in the small intestine. This is a kind of indigenous bacteria colonized the ileum, called segmented filamentous bacteria (SFB). SFB monocolonization of the germ-free mice enhances the recruitment for CD8 $\alpha\beta$ +TCR $\alpha\beta$ -bearing intraepithelial lymphocytes (IELs). They also induce IgA secretion not only in the small intestine but also in the colon, probably through effective priming of B cell response by SFB in Peyer's patches. Moreover, it is a notable discovery that they can induce Th17 cells, a new helper T cell subset involving the defense against infections and inflammatory diseases, in the lamina propria. This immune stimulatory effect by SFB as well as the tight adhesion to the intestinal epithelial cell surface is host-species specific. Mouse-derived SFB efficiently bind to the epithelial cells and induce the immune system only in the mouse but not in the rat, and vice versa. Although we have determined the whole genome sequences of both mouse- and rat derived SFB, the candidate genes for the host specificity have not known clearly.

Judging from the immunostimulatory activities of SFB as mentioned above, it is easy to speculate that SFB shall contribute to the progression of the IBD in some way. The experiments with gnotobiotic IBD model mice suggest that SFB augment the disease development in cooperation with another kind of indigenous intestinal microbe, such as *Bacteroides* sp., despite no sign of the disease in the case of their monocolonization. Accordingly, gnotobiotic IBD model mouse based on SFB colonization is expected to be a useful tool for the analyses of the occurrence or repression of the disease and their mechanisms.

セッション4-4

加齢に伴う腸内細菌叢の変化—0歳から100歳以上まで—

森永乳業株式会社 基礎研究所
小田 巻 俊孝

我々のライフステージは、健康と密接な関わりをもつ腸内菌叢の構成に大きな影響を及ぼす。1970年代前半には、培養法による解析結果から加齢に伴う腸内細菌叢の変動が示唆されており、近年の分子生物学的手法を用いた解析によっても乳幼児や成人、高齢者との間には明確な差が存在していることが明らかとなっている。しかし、それら研究の多くは被験者を成人や高齢者といった年齢に基づいたグループ分けの後に比較しているため、加齢に伴う腸内菌叢の連続的な変動についてはほとんど明らかにされていない。本課題解決に向けて、我々は0~104歳の健常な日本人400人以上から糞便を収集し、16S rRNA 遺伝子の V3-V4 領域を対象としたメタゲノム解析を実施した。

培養法から示唆されていた結果と一致し、Actinobacteria 門の割合は離乳後急激に低下し、その後も徐々に減少していくことが示された。Firmicutes 門は離乳後最優勢となり、Bacteroidetes 門および Proteobacteria 門が増加する70歳代以降までその割合は安定していた。更に属レベルでの階層的凝集型クラスター解析の結果、特定の年代で割合が高い、つまり加齢に伴い変化が認められる菌群と成人の間は割合が保たれる2つのグループに分けられた。これらの結果から、加齢に伴う腸内菌叢の変化は単一方向に増加あるいは減少する属ばかりではなく、特定の年代に特異的な変化を示す菌群の存在が示唆された。更に JS ダイバージェンスを用いたクラスタリングの結果、主に乳幼児や児童、成人、高齢者から形成される3つのエンテロタイプが示された。離乳後9歳までと70歳代の被験者はそれぞれ約半数ずつ乳幼児と大人の、大人と高齢者のエンテロタイプに分類されたことから、これら年代は腸内菌叢構成が特に変化する年齢層に該当するのではないかと考えられた。

Session 4-4

Age-related Change of the Gut Microbiota -People Aged 0 to over 100 Years Old-

Toshitaka Odamaki Ph.D.

Next Generation Science Institute, Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

Our life stage impacts the gut microbiota composition, which is known to be closely associated with our healthy conditions. In the early 1970s, Dr. Mitsuoka outlined the composition changes of gut microbiota during the life span of Japanese people based on the results using culture-based method. Recent studies using molecular methods have also indicated clear differences in the composition of gut microbiota between infants, adults and elderly. However, most of these studies were performed on subjects with segmented ages, therefore it is unclear when and how the microbiota composition shift from infants to adults and elderly. To address this issue, fecal samples of over 400 healthy Japanese between the ages of 0 and 104 years were analyzed by high-throughput sequencing of amplicons derived from the V3-V4 region of the 16S rRNA gene.

In accordance with previous result by culture-based method, we found that the relative abundance of Actinobacteria substantially decreased after weaning and the decrease was continued through the life stage. Instead, those of Firmicutes turned to be the most predominant phylum after weaning and kept the composition until the increase of Bacteroidetes and Proteobacteria over 70 years old. Agglomerative hierarchical clustering based on the abundance at genus level indicated the existence of two categories of the members of gut microbiota: those whose abundances change with age and those whose abundance maintain at relative stable during adulthood. In addition, enterotype clustering by Jensen-Shannon divergence indicated the existence of three clusters, each mainly corresponding to segments of infant/children, adult and elderly. Both subject groups at ages of post-weaning to 9 years old and from 70 to 79 years old were found to be almost equally distributed into two different clusters, respectively, suggesting that there is significant reshaping of the composition of gut microbiota at these age stages.

セッション4-5

ヨーグルトが腸内環境および生体機能に及ぼす影響

株式会社明治 研究本部 食機能科学研究所
木村 勝紀

1907年、ロシアのノーベル賞受賞者であるイリヤ・メチニコフは、著書「The Prolongation of Life」において、腸内の腐敗菌が産生する毒性物質が老化に関与しており、ヨーグルトを摂取することによって腸内菌叢のバランスを正常に保つことが長寿の秘訣であると説いた。これは現在のプロバイオティクスの概念に通じる考え方であり、以降ヨーグルトは世界中に広まった。我々は、ヨーグルトの整腸作用をはじめとする様々な健康機能について科学的に検証を続けている。今回、ヨーグルトが腸内環境および生体機能に及ぼす影響を中心に紹介する。

ヒトの大腸内には500種、100兆個以上もの微生物が生息しており、いわゆる腸内菌叢を形成している。腸内菌叢を構成する微生物には、宿主に有害な作用を示すもの、あるいは健康維持に役立つものなどがあり、構成菌群の相互作用により、一定のバランスを維持している。この腸内菌叢のバランスの乱れが、下痢症、便秘症および胃腸障害などの原因になると考えられている。

便秘状態が腸内環境および生体機能に及ぼす影響について検討したところ、便秘群では非便秘群に比べて、便中および血中腐敗産物が有意に高く、便秘群では腐敗菌の一種である *Clostridium perfringens* の検出率が有意に高いことが認められた。また、便秘群では非便秘群に比べて、皮膚の角層水分量が低い傾向が認められた。すなわち、便秘による腸内環境の悪化が皮膚機能の低下に影響することが示唆された。*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 2038 および *Streptococcus thermophilus* 1131 で発酵させたヨーグルトの摂取により、腸内の有用菌であるビフィズス菌数および排便回数の増加、腸内腐敗産物の減少などがヒト試験により確認されている。そこで、本ヨーグルトを慢性的便秘で乾燥皮膚を有する女性に摂取させたところ、便秘の症状が有意に改善されるとともに、皮膚機能の改善効果が認められた。

次に、加齢による腸管バリア機能および免疫恒常性の低下に対するヨーグルトの効果について検討した。*L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 2038 および *S. thermophilus* 1131 で発酵させたヨーグルトをマウスに長期投与し、各組織を採取して加齢による変化とヨーグルトの効果に関する解析に供した。さらにDSS投与により大腸炎を誘発した場合についても同様に検討した。結腸のDNAマイクロアレイデータを用いてパスウェイ解析した結果、加齢によりT細胞、B細胞、Toll様受容体やNOD様受容体などに関わるシグナル伝達系に強い影響が認められ、免疫機構の恒常性の低下が推定された。実際にマウス血液中の炎症性サイトカイン濃度は加齢により上昇し、慢性的な炎症状態が誘導されていた。同時に多くの抗菌ペプチド遺伝子の発現低下も認められ、腸管バリア機能や腸内菌叢への影響が予想された。ヨーグルトの投与はこれらの加齢による遺伝子発現変動に影響を与え、抗菌ペプチドであるReg3 β およびReg3 γ 遺伝子の発現低下を抑制するとともに、血液中のIL-1 β の上昇を抑制した。またDSS大腸炎を誘発した際、老齢マウスにおいてより強い炎症反応が観察されたが、ヨーグルトの投与によりMPO活性の上昇抑制など重症化の抑制効果が認められた。

以上の結果より、ヨーグルトは腸内環境や免疫機能の改善を通じて、生体機能を高めることが示唆された。

Effects of Yogurt on Intestinal Environment and Body Functions

Katsunori Kimura

Food Science Research Laboratories, R&D Division, Meiji Co., Ltd.

In 1907, Nobel Prize winner Elie Metchnikoff of Russia suggested that aging process was the result of the toxic products of putrefactive microbes in the intestine and intake of yogurt which influenced the intestinal microbiota to maintain an optimal balance was the secret to longevity in his book titled "The Prolongation of Life". This is a way of thinking related to a current probiotic concept, and after that the yogurt spread out in the world. We are researching on a variety of health benefits of yogurt. At this time, I would like to introduce some of the results of investigation into the effects of yogurt on intestinal environment and body functions.

The human gut harbors a diverse microbial community (intestinal microbiota) that consists of more than 10^{14} bacterial cells comprising 500 species. Some species of bacteria are harmful and others are helpful to health of host. An imbalanced composition of intestinal microbiota causes constipation, diarrhea, and gastrointestinal disorders.

We examined the influence of constipation on intestinal environment and body functions. The putrefactive products in feces and blood of constipation group were significantly higher compared with those of non-constipation group. Detection rate of *Clostridium perfringens* which was kind of putrefactive bacteria in constipation group was significantly higher. In addition, the tendency that the horny layer moisture of skin in the constipation group was lower than that of non-constipation group was recognized. It was suggested that aggravation of the intestinal environment due to the constipation influenced the reduction of skin functions. It was shown that intake of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 2038 and *Streptococcus thermophilus* 1131 increased the number of bifidobacteria and stool frequency and decreased the putrefactive products in feces. This yogurt also improved a symptom of the constipation and skin functions of women with chronic constipation who had dry skin.

Then, we examined the effects of the yogurt on reduction in intestinal tract barrier function and immunological homeostasis by aging. The yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 2038 and *Streptococcus thermophilus* 1131 was administered to mice for a long period of time and each organ was taken for immunological analysis. In addition, the effects of this yogurt on intestinal tract barrier function and immunological homeostasis of mice with DSS-induced colitis were examined. As a result of pathway analysis using DNA microarray data of the colon, signal transduction system related to T cell, B cells, Toll-like receptors and NOD-like receptors were strongly affected by aging, and the reduction in immunological homeostasis was indicated. In practice, the inflammatory cytokine density in mouse blood was increased and a chronic inflammatory state was derived by aging. The expression of many antibacterial peptide genes was decreased at the same time, and influence on intestinal tract barrier function and intestinal microbiota was expected. Administration of yogurt affected the gene expression change by aging and inhibited the decrease of expression of antibacterial peptides, Reg3 β and Reg3 γ , and the increase of IL-1 β in blood. In case of aged mice with DSS-induced colitis, stronger inflammatory responses were observed. Administration of yogurt inhibited the severe inflammatory reaction including inhibition of MPO activity.

Therefore, intake of yogurt enhanced several body functions by improving intestinal environment and immunological functions.

セッション4-6

Lactobacillus gasseri SBT2055 の経口投与による生体防御機能の強化

雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所
酒井 史彦

Lactobacillus gasseri はヒトの腸管に存在する常在菌であり、特に小腸で優勢に検出される菌種の一つである。近年では、ヒトに有益な作用をもたらす乳酸菌「プロバイオティクス」として発酵乳などに応用され、その多様な機能性が注目されている。我々は、ヒト由来の *L. gasseri* SBT2055 (LG2055) の機能性について研究を続けており、LG2055 を用いた発酵乳を摂取することで、腸内環境を整える作用のほか、血中コレステロール低下作用、内臓脂肪蓄積抑制作用、などの有益な作用がもたらされることを報告してきた。一方、様々なプロバイオティクスが腸内フローラのバランスを改善するとともに、生体防御機能を高める可能性が以前から報告されている。本発表では、LG2055 をマウスに経口投与した際に認められる生体防御機能の強化作用と、これまでに明らかとなったその作用機序について報告する。

1. 腸管での IgA 産生誘導作用¹⁾： マウスに LG2055 を含んだ食餌を 5 週間摂取させた結果、小腸組織中の IgA 量及びパイエル板の IgA 陽性細胞の割合が増加した。また、*in vitro* での樹状細胞と naïve B 細胞との共培養系に LG2055 を添加すると、B 細胞からの IgA 産生が強く誘導された。一方 LG2055 は、樹状細胞からの BAFF、IL-6、IL-10、TGF- β 、といった IgA 産生の促進に関与するサイトカインの産生を誘導した。さらに、LG2055 刺激で誘導された TGF- β は、樹状細胞からの BAFF、IL-6、IL-10 の産生促進に関与することが示された。これらの結果から、LG2055 は樹状細胞からのサイトカイン産生刺激を介して B 細胞からの IgA 産生を誘導し、そこには TGF- β による樹状細胞への autocrine/paracrine 的な作用が関与している可能性が示唆された。
2. インフルエンザウイルス感染防御作用²⁾： マウスに LG2055 を 3 週間経口投与した後にインフルエンザウイルスに感染させた結果、LG2055 を投与したマウスでは投与しないマウスに比べて感染後の生存率が有意に上昇した。また、肺及び肺胞洗浄液 (BALF) 中のウイルス量、IL-6 量、および BALF への浸出細胞数が対照群よりも有意に低い値を示した。一方、正常マウスへの LG2055 の経口投与により、I 型 IFN によって誘導される抗ウイルス遺伝子 (Mx1、Oas1a) の発現量が肺で上昇していることが明らかとなった。さらにその作用機序を詳細に検討した結果、LG2055 は腸管での I 型 IFN 産生誘導を介して肺のウイルス増殖を抑制している可能性が示唆された。
3. 歯周病の抑制作用： マウスに LG2055 を 3 週間経口投与し、その後 2 週間にわたり口腔内に歯周病原性細菌 *Porphyromonas gingivalis* 381 を口腔感染させた。その結果、感染に伴う歯肉上皮の肥厚や歯槽骨吸収は、LG2055 投与により有意に抑制された。また、LG2055 投与群の口腔内では、抗菌ペプチドである β -Defensin の発現が上昇し、歯茎での *P. gingivalis* の菌数が減少していることが明らかとなった。さらに、歯肉粘膜組織での炎症性サイトカインの発現が抑制されていた。経口投与された LG2055 は、口腔内での β -Defensin の発現を刺激することで *P. gingivalis* の増殖を抑制し、歯周病を抑制する可能性が示唆された。

1) Sakai *et al.* 2014 *PloS ONE* 9 (8) : e105370. DOI:10.1371/journal.pone.0105370

2) Nakayama *et al.* 2014 *Sci Rep* 4, 4638, DOI:10.1038/srep04638.

Augmentation of Host Defense Mechanism by Oral Administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055

Fumihiko Sakai

Milk Science Research Institute, Megmilk Snow Brand Co., Ltd.

Lactobacillus gasseri is indigenous bacteria inhabiting the intestinal tract of human, and used in fermented dairy products owing to its beneficial features. It has been proven that the human intestine-originated probiotic bacterium *L. gasseri* SBT2055 (LG2055) has several beneficial effects on human health: improvement of the intestinal environment, lowering the serum cholesterol concentration, and preventing abdominal adiposity. It is also reported that orally administrated probiotic bacteria contribute to augmentation of host defense mechanism by altering the microbial balance or by interacting with the host immune system. This study shows that oral-administration of LG2055 augments the host defense mechanism.

1. Induction of IgA in the small intestine¹⁾: Oral-administration of LG2055 induced IgA production in the small intestine and increased the ratio of IgA+ cell population in Peyer's patch in mice. LG2055 markedly increased the IgA production from B cells co-cultured with dendritic cells. In addition, it is demonstrated that LG2055 stimulates dendritic cells to promote the production of BAFF, IL-6, IL-10, and TGF- β all of which are critical for IgA production from B cells. Furthermore, TGF- β was critical for the production of BAFF, IL-6, IL-10, and TGF- β itself from LG2055-stimulated dendritic cells. These results demonstrate that LG2055 induces IgA production from B cells by stimulating the cytokine secretion from dendritic cells, and TGF- β produced by dendritic cells stimulated by LG2055 induces the production of BAFF, IL-6, and IL10 by an autocrine/paracrine fashion.
2. Protection from influenza virus infection²⁾: Oral-administration of LG2055 to mice increased the survival rate of them after a lethal infection with influenza A virus and reduced both the virus replication and inflammatory responses in the lungs. Expression of antiviral genes, such as Mx1 and Oas1a, was induced in the lung tissue by oral-administration of LG2055. The further analysis has led us to the speculation that the suppression of virus replication in the lungs of LG2055 fed mice derives from the protective effect in the intestine, where the type I IFN is suggested to be involved. Therefore, it is suggested that oral-administrated LG2055 initially stimulates the intestine, and then enhances the host defense against influenza A virus infection in the lungs which are remote organs from the intestine.
3. Prevention of periodontal disease: Mice were orally administrated with LG2055 for 3 weeks, and then subsequently orally infected with *Porphyromonas gingivalis*. LG2055 treatment significantly reduced alveolar bone loss and *P. gingivalis*-specific 16S rRNA levels in the gingival tissue. Inflammation caused by *P. gingivalis* infection was also suppressed by LG2055 treatment. Furthermore, production of β -defensin-14 was significantly enhanced in the saliva of mice 3 weeks after the oral-administration of LG2055. These results suggest that oral administration of LG2055 prevents periodontitis via up-regulation of the production of β -defensin-14 in the oral cavity.

1) Sakai et al. 2014 *PLoS ONE* 9(8): e105370. DOI:10.1371/pone.0105370

2) Nakayama et al. 2014 *Sci Rep* 4,4638, DOI:10.1038/srep04638.

セッション5-1

筋萎縮を予防・治療できる新規機能性食材の開発

徳島大学
医学部医科栄養学科 生体栄養学
二川 健

無重力環境や寝たきりなど、筋肉に機械的な負荷がかからない状態を Unloading という。Unloading 状態では、筋肉が萎縮し、運動能力の著しい障害が起こる。これを廃用性筋萎縮という。廃用性筋萎縮が社会問題となる一方で、未だ予防法・治療法は開発されていない。そこで我々は、栄養学的な廃用性筋萎縮の治療法の開発を目的とした。これまでに、Unloading 状況下ではユビキチンリガーゼ Casitas B-lineage Lymphoma b (Cbl-b) の発現が増大し、筋細胞の成長に重要な IGF-1 の細胞内シグナル分子である Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) をユビキチン化することで、その加水分解を促進することが筋萎縮の原因の一つであることを明らかにした。そして、Cbl-b と IRS-1 の結合を阻害し、筋萎縮を抑制するペプチドである Cblin (Cbl-b inhibitor) を開発した。しかし、Cblin はペプチドであり、生体内でアミノペプチターゼに分解されるため大量の投与を必要とした。本研究では、Cblin の実用化に向け、消化酵素による分解を受け、Cblin に似た配列が派生されるイネを作成し、その筋萎縮効果を検討した。アグロバクテリウム法を用いて Cblin 様配列を組込んだイネ（以下 Cblin 米）の開発を行った。Cblin 米は、パンクレアチンによる消化を受け Cblin 様ペプチドを派生した。また、Cblin 米の経口摂取は坐骨神経切除による IRS-1 の分解を阻害し、筋萎縮を抑制した。さらに、Cblin 米を経口摂取したマウスの門脈中に Cblin 様ペプチドが存在することを確認した。以上の結果は、Cblin の機能性食材化の実現に繋がると考え、実現できればより効率的な Cblin の利用が可能となる。

Session 5-1

A Novel Nutritional Approach against Unloading-mediated Muscle Atrophy

Takeshi Nikawa, M.D.

Department of Nutritional Physiology, Institute of Medical Nutrition,
Tokushima University Medical School

Skeletal muscle subjected to unloading conditions is vulnerable to be atrophied. We reported that ubiquitin ligase Cbl-b play a role in unloading-mediated skeletal muscle atrophy: Cbl-b ubiquitinate and lead to degrad IRS-1, an important IGF-1 signaling intermediate molecule, resulting in muscle mass loss. We also reported that intramuscular injection of a pentapeptide, DGpYMP, mimetic of phosphorylated site sequence of IRS-1, significantly inhibited denervation-induced skeletal muscle loss. In the present study, we examined effects of oral administration of Cblin-like peptide (QDGYMPW) transgenic rice on denervation-induced muscle mass loss. We first generated transgenic rice seeds in which 15-tandem repeated Cblin-like peptide were fused to storage protein glutelin for expression. We confirmed Cblin-like peptide was released from recombinant protein by digestion with chymotrypsin or pancreatin in vitro. In addition, the digestive Cblin-like products inhibited Cbl-b-mediated IRS-1 ubiquitination. Moreover, dietary Cblin-like peptide transgenic rice seeds had inhibitory effects on denervation-induced degradation of IRS-1 and skeletal muscle atrophy in vivo. Furthermore, we found Cblin-like peptide in postprandial blood in mouse. Our present results suggest that Cblin-like peptide transgenic rice may be available as a dietary therapy to prevent skeletal muscle atrophy.

セッション 5-2

老化筋肉における身体活動と栄養センシングならびにシグナルの制御

Professor & Chair

Department of Nutrition & Metabolism, University of Texas Medical Branch

Blake B. Rasmussen, Ph.D.

サルコペニアは加齢に伴う骨格筋量の減少と機能の低下状態を指すが、加齢に伴う筋肉のタンパク合成障害がその原因の一つではないかと考えられる。今回の講演では、加齢が骨格筋タンパク合成にどの程度影響するのか、また加齢に伴うタンパク合成障害を克服しサルコペニアの進行を遅らせるために、栄養や運動あるいは身体活動をいかに戦略的に活用できるかについて、データを基に報告する。続いて身体活動とアミノ酸がタンパク合成と筋肉増加の制御にどのように関わっているのか、その細胞内分子メカニズムについて論ずる。さらに、摂取した栄養素や身体活動に相応した骨格筋タンパク合成の増加がみられないといった、タンパク同化抵抗性が生じる原因に対して、栄養センシングと mTORC1 シグナルの果たす重要な役割に着目した、ヒトでの最近の研究内容も紹介する。

Session 5-2

Physical Activity and the Regulation of Nutrient Sensing and Signaling in Aging Muscle

Blake B. Rasmussen, Ph.D.

Professor & Chair, Department of Nutrition & Metabolism, University of Texas Medical Branch

The loss of skeletal muscle size and function with aging, sarcopenia, may be related, in part, to an age-related muscle protein synthesis impairment. In this presentation, data will show the extent to which aging affects skeletal muscle protein synthesis and how nutrition and exercise or physical activity can be strategically employed to overcome age-related protein synthesis impairments and slow the progression of sarcopenia. The cellular and molecular mechanisms responsible for how physical activity and amino acids regulate protein synthesis and muscle growth will be discussed. In addition, the presentation will include recent data from human studies highlighting the important role of nutrient sensing and mTORC1 signaling in the etiology of anabolic resistance (i.e., the inability to increase skeletal muscle protein synthesis in response to nutrients or physical activity).

セッション5-3

サルコペニアに対するアミノ酸栄養の重要性

味の素株式会社 研究開発企画部
小林 久峰

骨格筋の量は加齢とともに徐々に減少する。特に50歳以降毎年1~2%程度筋肉量は減少すると言われている。その結果、高齢者においては、筋量と筋力・筋機能の低下を特徴とするサルコペニアという現象が生じる。サルコペニアによる筋量・筋力の低下は、歩行能力の低下に代表される運動機能障害や、転倒・骨折リスクの増大に結びついており、高齢者の生活の質の低下、フレイル（虚弱）、自立性の喪失、さらには死亡リスクの増大につながる。

40歳代までの成人では、筋タンパク質合成と筋タンパク質分解の動的平衡により、骨格筋の量はほぼ一定に保たれている。サルコペニアは性ホルモンなど内分泌機能の変化、神経系の変化、炎症性因子の増加、運動や栄養の低下、筋サテライト細胞の減少や活性低下といった複合的な要因が関わっているが、筋タンパク質の代謝の観点からは、筋タンパク質合成反応の加齢による低下によって筋量の減少が起こる。骨格筋のタンパク質合成・分解に影響を与える生活習慣は、栄養と運動であり、栄養素の中では、特にタンパク質の摂取が重要である。タンパク質の摂取による血中アミノ酸濃度の増加と、骨格筋へのアミノ酸の供給が筋タンパク質合成を引き起こす。地域高齢者の観察研究では、タンパク質摂取量が多いほど、筋肉量の減少率が小さいことが報告されている。一方、運動は筋タンパク質合成を刺激するが、同時に筋タンパク質分解も引き起こす。しかし運動に加えてアミノ酸を与えた場合には、筋タンパク質合成がさらに刺激され、分解は抑制されるため、強い筋タンパク質の同化作用を引き起こされる。

アミノ酸の中では特に必須アミノ酸の摂取が、高齢者の骨格筋タンパク質の合成を促しタンパク質同化反応を引き起こす。さらに9種の必須アミノ酸の中でも、分岐鎖アミノ酸（BCAA）のひとつであるロイシンは、細胞内のmTORC1を活性化し、タンパク質合成刺激因子として働くことが知られている。ヒト高齢者において、ロイシンの含量を約40%に高めたロイシン高配合必須アミノ酸混合物（以下 Amino L40）と、通常の必須アミノ酸混合物（ロイシン含量26%）の筋タンパク質合成促進作用を比較したところ、Amino L40がより大きな筋タンパク質合成を引き起こすことを発見した。さらに最近の研究では、高齢女性において、わずか3gのAmino L40の摂取が、20gのホエイタンパク質を摂取した場合と同等の筋タンパク質合成を起こすことを確認している。このようにAmino L40は効率的に高齢者の筋タンパク質合成を促進する。

さらに、サルコペニアが顕在化している地域在住の日本人の高齢女性（75歳以上）を対象とした、3ヶ月間の筋力・バランス・歩行機能トレーニング（1週間に2回）と、Amino L40の継続的な摂取（3gを1日2回）、およびそれらの組合せにより、筋量、筋力、身体運動機能に与える影響を評価した無作為化比較対象試験（RCT）では、運動とAmino L40摂取は、筋量、筋力、歩行速度の改善について相乗的に作用し、筋量、筋力、歩行速度が全て有意に改善した。また、健康な高齢者のレジスタンストレーニングに併用してAmino L40を摂取させた場合（3gのAmino L40を1日1回あるいは2回）においても、Amino L40の併用によって、10m障害物歩行の時間が短縮するなどの移動能力の改善が認められたことが報告されている。

このようにAmino L40の摂取は筋タンパク質合成を効率的に引き起こし、超高齢社会におけるサルコペニア予防対策手段として有望である。

The Importance of Amino Acid Nutrition in Sarcopenia Prevention

Hisamine Kobayashi
R&D Planning Department, Ajinomoto Co., Inc.

Skeletal muscle mass gradually decreases with increasing age. In particular, after 50 years of age, about 1-2 % of the muscle mass is known to decrease every year. As a result, sarcopenia, which is characterized by reduced muscle mass, muscle strength, and muscle function, occurs in the elderly. Sarcopenia is related to impaired motor function. Elderly people with sarcopenia show a decline in walking ability and have an increased risk of falls and fractures, which lead to decreased quality of life, frailty, and loss of independence, as well as an increased risk of death.

In adults aged up to 40 years, skeletal muscle mass is maintained substantially constant by the dynamic equilibrium of the synthesis and breakdown of muscle protein. Multiple factors are involved in the development of sarcopenia. However, in terms of protein metabolism, muscle mass reduction is caused by impairments in the muscle protein synthetic responses to anabolic stimuli, physical activity and dietary intake, with aging. Among nutrients, oral intake of protein is important, as it increases blood amino acid concentrations and enhances the supply of amino acids to skeletal muscles and muscle protein synthesis. Conversely, although exercise stimulates muscle protein synthesis, it also simultaneously leads to muscle protein breakdown. However, when amino acids are given in addition to exercise, muscle protein synthesis is further stimulated and breakdown is suppressed, thereby inducing muscle protein anabolism.

The intake of amino acids, particularly essential amino acids, promotes the synthesis of skeletal muscle protein and leads to muscle protein anabolism in the elderly. Furthermore, among the nine essential amino acids, leucine activates intracellular mTORC1 and stimulates protein synthesis. Elderly individuals who consumed an essential amino acid mixture that was rich in leucine (leucine content, about 40 %, hereafter referred to as Amino L40) showed higher muscle protein anabolism than elderly individuals who consumed a normal essential amino acid mixture (leucine content, 26 %). Furthermore, in a recent study in older women, we found that the ingestion of 3 g of Amino L40 promotes the synthesis of muscle proteins to the same extent as the ingestion of 20 g of whey protein. Thus, Amino L40 effectively promoted muscle protein synthesis in the elderly.

We then performed a randomized controlled study to evaluate the effectiveness of exercise, Amino L40, and a combination of exercise and Amino L40 in enhancing muscle mass and strength in community-dwelling elderly sarcopenic women aged over 75 years. The exercise program included a 60-minute moderate intensity comprehensive training program that was performed twice a week, and 3 g of Amino L40 was consumed twice a day for 3 months. The results showed that the combination of exercise and Amino L40 significantly increased muscle mass, muscle strength, and walking speed in sarcopenic elderly women.

Thus, as the oral intake of Amino L40 effectively increased muscle protein synthesis, we believe that it can be effective for preventing sarcopenia in the super-aged society.

セッション5-4

健康のために10分多く体を動かそう： 用量反応分析に基づいた日本の新しい身体活動ガイドライン

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
宮地 元彦

身体活動不足は、現在、非伝染性疾患（NCDs）による日本の死亡の3番目の主要な危険因子です。日本では、一日あたりの歩数（中高強度身体活動量（MVPA）の指標の一つ）の平均値が、1997年には1日約8000歩だったのが2009年には約7000歩に、10年間で大幅に減少しました。健康日本21（第二次）は厚生労働省が2013年に発表した健康づくり施策で、2022年まで遂行されます。その目的は、国民の健康寿命の延伸と生活の質の向であり、そのために健康日本21では、歩数を増やすなどの目標が設定されました。

国立健康・栄養研究所（NIHN）が提供する科学的証拠に基づき、厚生労働省は健康づくりのための身体活動指針「アクティブガイド」を2013年3月に策定・発表しました。アクティブガイドは日本人の成人が1日あたり60分のMVPAを実施することを推奨しています。しかし、それを日本人の多くの労働者が達成することは困難です。なぜなら、現代生活では仕事や家族との約束に当てられる時間によって、各個人が身体活動に割り当てることができる時間が短いからです。

アクティブガイドの最も重要な日本人に伝えたいメインメッセージは、「10分多く体を動かそう」を表す「+10」です。我々の知る限りでは、このような身体活動の推奨が政府の健康増進政策のための身体活動ガイドラインで示されるのは世界で初めてです。+10は、すでに1日60分の身体活動を達成している活動的な人だけでなく、座りがちな生活を送る不活動な人たちが段階的に身体活動を増やしていくことに対して最も効果的なメッセージです。

日本の「+10」の勧告は、主に次の二つの補完的なレポートの結果に基づいています：

第一に、身体活動と死亡・疾患リスクとの間の用量応答関係のメタ解析結果です。データは、身体活動量といくつかの非伝染性疾患の死亡や相対危険度（RR）との関係を調べた26のコホート研究から抽出されました。1メッツ・時／週すなわち1日あたり2-3分のMVPAの増加は、RRの0.8%の減少をもたらすことを見出しました。第二に、日本の2010年の国民健康・栄養調査（NHNS）における7876人から収集したデータは、日本の人口の61%が、一日あたり10分多く身体活動を多く行うことをいとわないことを示しました。これらの結果を総合すると、日本人の60%以上で実行可能な約10分の身体活動の増加は約3.2%のRRの減少（ $2 \sim 3 \text{ 分} \times 4 \div 10 \text{ 分} \text{ なので } 0.8 \% \times 4 \div 3.2 \%$ ）を可能にし、公衆生成の観点から有用であることを示唆しています。

ここで紹介した日本の「+10」の経験は、他国の公衆衛生当局を刺激し、各国の集団の特性やニーズに合った効率的かつ実践可能な低用量の身体活動メッセージを考慮することを奨励するでしょう。

Session 5-4

“Add 10 Min. for Your Health”: The New Japanese Recommendation for Physical Activity Based on Dose-response Analysis

Motohiko Miyachi, Ph.D.

National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition

Physical inactivity is now identified as the third leading risk factor of Japanese mortality by non-communicable diseases (NCDs). In Japan, the mean number of steps per day (a parameter for the amount of moderate-to-vigorous PA (MVPA)) has decreased significantly over the past decade, from ~8,000 in 1997 to ~7,000 steps a day in 2009. Healthy Japan 21 (2nd edition) is a new initiative launched in 2013 by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) and will run until 2022. Its aim is to reduce the number of deaths of people in the prime of their lives, prolong healthy years of life and improve people's quality of life. To do this, Healthy Japan 21 set a goal as “increase the number of steps taken”.

Based on scientific evidence provided by the National Institute of Health and Nutrition (NIHN), the MHLW established and published the Japanese official PA guidelines for health promotion “ActiveGuide” in March 2013. ActiveGuide recommends performing 60 minutes of MVPA per day for Japanese adults. However, it is difficult for the majority of the working population, because modern life and commitments to work and family indeed reduce the time that each individual can allocate to PA.

Most importantly, the main message disseminated to the Japanese population is “+10,” representing “add 10 minutes of MVPA per day”. To our knowledge, the implementation of such PA recommendations in a governmental health promotion policy is a world first. It allows the involvement of people who have already achieved the targeted 60 minutes per day, and to encourage the most sedentary individuals to become progressively more active, thus targeting sedentary and more active people with the same simple message.

The Japanese “+10” recommendation mainly results from the two following complementary reports: First, the completion of a PA dose-response meta-analysis. Data has been extracted from 26 cohort studies that investigated the relation between the amounts of PA and mortality / the relative risk for some non-communicable diseases. We found that an increment of 1 MET•h/week, which is equivalent to 2 – 3 minutes of MVPA per day, results in a 0.8% reduction of the average RR. Second, in the National Health and Nutrition Survey (NHNS), Japan 2010, the data collected from a sample of 7876 people indicated that 61% of the Japanese population would be willing to perform an additional 10 minutes per day of PA. Taken together, these results provide room for an approximately 3.2% reduction of the RR ($2 - 3 \text{ min} \times 4 \approx 10 \text{ min}$, so $0.8\% \times 4 \approx 3.2\%$), which is promising from a public health perspective.

The Japanese “+10” experience presented here may inspire other public health agencies, encouraging them to consider an efficient but engaging low-dose PA message that fits the characteristics and needs of their populations.

第7回「栄養とエイジング」国際会議 座長・講演者 リスト

(アルファベット順)

セッション

阿部 啓子	(東京大学大学院)	2
BÁNÁTI, Diána	(ILSI Europe)	3
伏木 亨	(龍谷大学)	基調講演
服部 正平	(早稲田大学大学院)	4
日比 壮信	(花王株式会社)	2
岩元 睦夫	((公社)日本フードスペシャリスト協会 会長)	1
川上 晋平	(森永製菓株式会社)	2
木村 勝紀	(株式会社明治)	4
木村 修一	(ILSI Japan 会長、東北大学 名誉教授)	基調講演
小林 久峰	(味の素株式会社)	5
小林 修平	(NPO 法人 日本食育協会)	1
古野 純典	(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・ 栄養研究所 理事 兼 所長)	閉会の挨拶
桑田 有	(人間総合科学大学大学院 人間総合科学研究科 教授)	5
三浦 克之	(滋賀医科大学)	1
宮地 元彦	(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・ 栄養研究所)	5
溝上 哲也	(国立研究開発法人 国立国際医療研究センター)	3
永田 知里	(岐阜大学大学院)	2
二川 健	(徳島大学)	5
二宮 利治	(九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター)	3
西山 徹	(ILSI Japan 理事長、(元)味の素株式会社 顧問)	閉会の挨拶
小田巻 俊孝	(森永乳業株式会社)	4
小川 佳宏	(東京医科歯科大学大学院)	2
大谷 敏郎	(国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所)	1
大石 勝隆	(国立研究開発法人 産業技術総合研究所)	3
岡田 知雄	(日本大学)	2
RASMUSSEN, Blake B.	(University of Texas Medical Branch)	5
酒井 史彦	(雪印メグミルク株式会社)	4
坂田 隆	(石巻専修大学 学長)	4
佐々木 敏	(東京大学大学院)	2
SHERMAN, Philip M.	(Canadian Institutes of Health Research)	4
柴田 克己	(滋賀県立大学)	2
清水 誠	(東京農業大学 教授)	4
津金 昌一郎	(国立研究開発法人 国立がん研究センター)	1
梅崎 良則	(株式会社ヤクルト本社)	4

The 7th "International Conference on Nutrition and Aging" SPEAKERS

(Listed in Alphabetical Order)

		Session
ABE, Keiko	(The University of Tokyo)	2
BÁNÁTI, Diána	(ILSI Europe)	3
FUSHIKI, Tohru	(Ryukoku University)	Keynote Lecture
HATTORI, Masahira	(Waseda University)	4
HIBI, Masanobu	(Kao Corporation)	2
IWAMOTO, Mutsuo	(Japan Association for Food Specialist)	1
KAWAKAMI, Shinpei	(Morinaga & Co., Ltd.)	2
KIMURA, Katsunori	(Meiji Co., Ltd.)	4
KIMURA, Shuichi	(Chairman of ILSI Japan)	Keynote Lecture
KOBAYASHI, Hisamine	(Ajinomoto Co., Inc.)	5
KOBAYASHI, Shuhei	(Japan Food Education Association)	1
KONO, Suminori	(National Institute of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition)	Closing Remarks
KUWATA, Tamotsu	(Graduate School of University of Human Arts and Sciences)	5
MIURA, Katsuyuki	(Shiga University of Medical Science)	1
MIYACHI, Motohiko	(National Institute of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition)	5
MIZOUE, Tetsuya	(National Center for Global Health and Medicine)	3
NAGATA, Chisato	(Gifu University)	2
NIKAWA, Takeshi	(Tokushima University)	5
NINOMIYA, Toshiharu	(Kyushu University)	3
NISHIYAMA, Tohru	(President of ILSI Japan)	Opening Remarks
ODAMAKI, Toshitaka	(Morinaga Milk Industry Co., Ltd.)	4
OGAWA, Yoshihiro	(Tokyo Medical and Dental University)	2
OHTANI, Toshio	(National Agriculture and Research Organization)	1
OISHI, Katsutaka	(National Institute of Advanced Industrial Science and Technology)	3
OKADA, Tomoo	(Nihon University)	2
RASMUSSEN, Blake B.	(University of Texas Medical Branch)	5
SAKAI, Fumihiko	(Megmilk Snow Brand Co., Ltd.)	4
SAKATA, Takashi	(Ishinomaki Senshu University)	4
SASAKI, Satoshi	(The University of Tokyo)	2
SHERMAN, Philip M.	(Canadian Institutes of Health Research)	4
SHIBATA, Katsumi	(The University of Shiga Prefecture)	2
SHIMIZU, Makoto	(Tokyo University of Agriculture)	4
TSUGANE, Shoichiro	(National Cancer Center)	1
UMESAKI, Yoshinori	(Yakult Central Institute)	4

ILSI Japan MEMBER LIST

アサヒグループホールディングス(株)	Asahi Group Holdings Ltd.
味の素(株)	Ajinomoto Co., Inc.
味の素ゼネラルフーズ(株)	Ajinomoto General Foods, Inc.
(株) ADEKA	ADEKA Corporation
アピ(株)	API Co., Ltd.
天野エンザイム(株)	Amano Enzyme Inc.
イビデン(株)	Ibiden Co., Ltd.
(株)伊藤園	Itoen, Ltd.
上野製薬(株)	Ueno Fine Chemicals Industry, Ltd.
大塚製薬(株)	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
小川香料(株)	Ogawa & Co., Ltd.
花王(株)	Kao Corporation
カゴメ(株)	Kagome Co., Ltd.
(株)カネカ	Kaneka Corporation
カルピス(株)	Calpis Co., Ltd.
キッコーマン(株)	Kikkoman Corporation
キューピー	Kewpie Corporation
協和発酵バイオ(株)	Kyowa Hakko Bio Co., Ltd.
キリン(株)	Kirin Co., Ltd.
クノール食品(株)	Knorr Foods Co., Ltd.
サッポロビール(株)	Sapporo Breweries Ltd.
三栄源エフ・エフ・アイ(株)	San-Ei Gen F.F.I., Inc.
サントリーホールディングス(株)	Suntory Holdings Limited
塩野香料(株)	Shiono Koryo Kaisha, Ltd.
昭和産業(株)	Showa Sangyo Co., Ltd.
シンジェンタ ジャパン(株)	Syngenta Japan K.K.
曾田香料(株)	Soda Aromatic Co., Ltd.
太陽化学(株)	Taiyo Kagaku Co., Ltd.
ダウ・ケミカル日本(株)	Dow Chemical Japan Ltd.
高砂香料工業(株)	Takasago International Corporation
ダニスコジャパン(株)	Danisco Japan Ltd.
デュポン(株)	Du Pont Kabushiki Kaisha
長瀬産業(株)	NAGASE & Co., Ltd.
日油(株)	NOF Corporation
(株)ニチレイフーズ	Nichirei Foods Inc.
(株)日清製粉グループ本社	Nisshin Seifun Group Inc.
日清オイリオグループ(株)	The Nisshin Oillio Group, Ltd.
(株)ニッピ	Nippi Inc.
日本コカ・コーラ(株)	Coca-Cola (Japan) Co., Ltd.
日本水産(株)	Nippon Suisan Kaisha Ltd.
日本製粉(株)	Nippon Flour Mills Co., Ltd.
日本ハム(株)	Nippon Meat Packers, Inc.

日本モンサント(株)	Monsanto Japan Ltd.
ネスレ日本(株)	Nestle Japan Ltd.
バイエルクロップサイエンス(株)	Bayer CropScience K.K.
BASF ジャパン(株)	BASF Japan Ltd.
長谷川香料(株)	T. Hasegawa Co., Ltd.
(株)ファンケル	FANCL Corporation
ブイ・シー・シー・ジャパン(株)	VCC Japan Co., Ltd.
不二製油(株)	Fuji Oil Co., Ltd.
富士フイルム(株)	FUJIFILM Corporation
プリマハム(株)	Prima Meat Packers, Ltd.
松谷化学工業(株)	Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.
三井製糖(株)	Mitsui Sugar Co., Ltd.
三井農林(株)	Mitsui Norin Co., Ltd.
三菱商事フードテック(株)	Mitsubishi Shoji Foodtech Co.,Ltd
ミヨシ油脂(株)	Miyoshi Oil & Fat Co., Ltd.
(株)明治	Meiji Co., Ltd.
森永製菓(株)	Morinaga & Co., Ltd.
森永乳業(株)	Morinaga Milk Industry Co., Ltd.
(株)ヤクルト本社	Yakult Honsha Co., Ltd.
山崎製パン(株)	Yamazaki Baking Co., Ltd.
雪印メグミルク(株)	Megmilk Snow Brand Co., Ltd.
ユニリーバ・ジャパン・サービス(株)	Unilever Japan Service K.K.
理研ビタミン(株)	Riken Vitamin Co., Ltd.

(2015 年 9 月現在)

イルシー
ILSI JAPAN No.123

2015年9月 印刷発行

特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構 (ILSI JAPAN)

理事長 西山 徹

〒102-0083 東京都千代田区麹町3-5-19

にしかわビル5階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/>

印刷：日本印刷(株)

(無断複製・転載を禁じます)