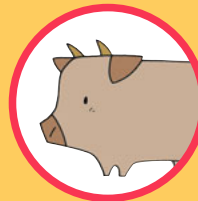
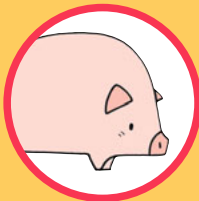
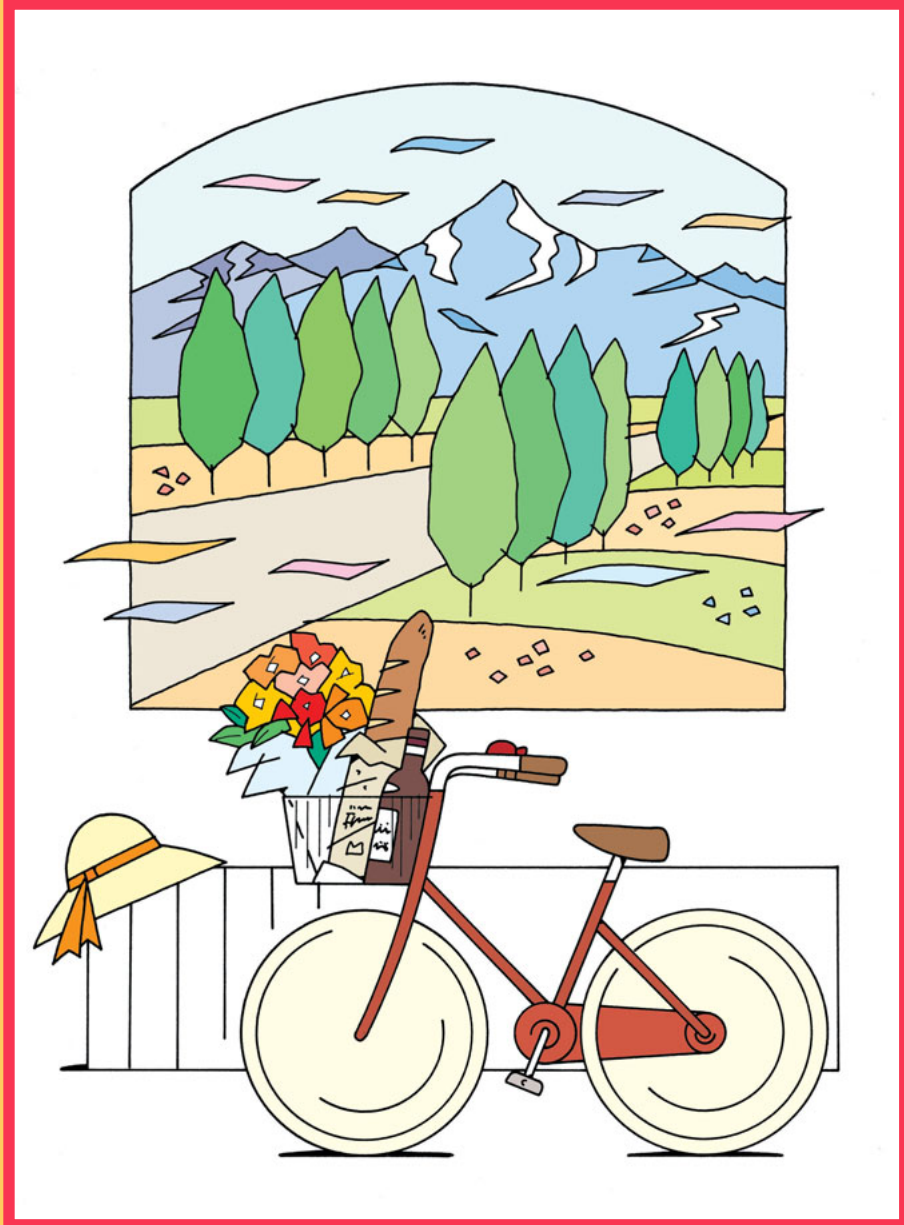


# Health&Meat '04

健康なからだづくりに食肉の栄養を

食肉と健康に関する最新レポート



## PDF作品をご覧くださいたく前に…

- ・「もくじ」のページでは、進みたいページの項目を押すことでそのページまでジャンプし、ジャンプした先のページで見出しの文章を押すことで目次のページに戻るよう設定しております。
- ・本文中に「図表〇〇」とあって、参照する図表が見開き内のページにある場合、マウスカーソルをその文章の上に重ねると、「図表〇〇」が赤い四角点線で囲まれます。「注〇〇」とある場合も同様の操作ができます。
- ・本文中に「図表〇〇」とあって、参照する図表が見開き以外のページにある場合、本文中の「図表〇〇」という文章をクリックしてください。図表のあるページにジャンプし「図表〇〇」が赤い四角点線で囲まれます。また、ジャンプした先のページで赤い四角点線内をクリックすると、直前に開いていたページに戻ります（1回のクリックで戻らない場合はもう1回クリックしてください）。

注)「見開き」以外の表示をしている場合、上記の動作ができないことがあります。

[http://www.bungeisha.com/guide03/read/pdf/how\\_to\\_pdf.html](http://www.bungeisha.com/guide03/read/pdf/how_to_pdf.html)でPDF作品の読み方の説明をしています。参照してください。

## はじめに

---

「食肉と健康に関するフォーラム」委員会の活動は、第17年度を終了し、その成果を公表する運びとなりました。

本冊子では、病原体がDNA・RNAをもたない特性など、プリオン病の解明が着々と進んでいる「日本のBSEのリスク分析とその課題」を取り上げていただきました。

次に、食肉のおいしさについて、うま味と脂肪、舌・脳の作用から興味ある結果が報告されます。また、加熱肉の軟化に及ぼすワインの効果も明らかにされました。

なにかと悪者扱いされる脂肪組織ですが、実は、これが生体最大の内分泌臓器であることを初めて明らかにし、脂肪細胞のみに発現する内分泌因子に抗生活習慣病の作用があるという最新情報を提示していただきました。

うつ患者が増加しつつある現在、「ストレスとうつ」、その改善策として食肉からのトリプトファンの供給とゆるやかな呼吸のすすめについて解説していただきました。

本冊子が食肉の消費に関するいっそうのご理解と日本人のさらなる健康と長寿に少しでもお役に立つならば、関係者一同、望外の喜びとするところでございます。

終わりに、当「フォーラム」委員会にご参加くださり、ご教示、ご討議いただいた諸先生に厚く御礼申し上げます。また、当「フォーラム」委員会の開催から本冊子の発行に至るまで、並々ならぬご尽力をいただきました財団法人日本食肉消費センターの川合理事長はじめ関係各位に深甚な謝意を表する次第です。

---

「食肉と健康に関するフォーラム」委員会座長  
東京大学名誉教授／お茶の水女子大学名誉教授

藤巻 正生

# C o n t e n t s

はじめに ..... 3

東京大学名誉教授／お茶の水女子大学名誉教授 藤巻 正生

## Chapter 1 BSE感染牛のリスクと管理体制

・日本のBSEのリスク分析とその課題 ..... 8

東京大学大学院農学生命科学研究科教授 吉川 泰弘



## Chapter 2 食肉のおいしさと調理法

・食肉のおいしさ“うま味と脂肪による舌と脳の興奮” ..... 26

京都大学大学院農学研究科教授 伏木 亨

・加熱肉のテクスチャーに及ぼすワインの効果 ..... 34

お茶の水女子大学大学院人間文化研究科教授 畑江 敬子



## Chapter 3 脂質と健康・疾病

・高脂血症と動脈硬化 ..... 48

帝京大学医学部内科教授 寺本 民生

・総死亡率から見た血清コレステロール値 ..... 58

富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用分野教授 浜崎 智仁

- ・動脈硬化危険因子における血清脂質の評価 ..... 66

茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康科学科教授/  
国立健康・栄養研究所名誉所員 板倉 弘重



## Chapter 4 脂質と生理活性機能

- ・生活習慣病に関わる新たな内分泌因子の同定と医学応用 ..... 76

大阪大学大学院生命機能研究科教授 下村 伊一郎

- ・ストレスとうつ ..... 84

浜松医科大学名誉教授/昭和女子大学客員教授 高田 明和



## Chapter 5 健康を維持する食生活

- ・運動/スポーツと栄養・食生活 ..... 98

筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学系運動栄養学講師 <sup>おみ</sup>麻見 直美

- ・抗疲労特定保健用食品と新規健康強調表示 ..... 106

大阪外国語大学保健管理センター助教授/  
大阪市立大学医学部客員助教授 梶本 修身

- おわりに ..... 114

九州大学名誉教授 深澤 利行





1

*Chapter*

# BSE感染牛の リスクと管理体制

# 日本のBSEの リスク分析とその課題

## S U M M A R Y

東京大学大学院  
農学生命科学研究科教授

吉川泰弘



日本で初めてのBSE（牛海綿状脳症）陽性牛が出て2年半たちますが、なぜ科学者の意見がまとまらないのかを考える必要があると考えます。BSEのリスク分析、特にプリオン病の特性・不明点等を、また感染症論を述べ、日本のBSEのリスクシナリオとしてのヒトへの感染確率や定量的リスク等のヒトへの健康危害を考えてみました。また、リスクの軽減措置と監視ということでのリスク管理、受け入れられるリスクレベル、全頭検査の目的と意義、SRM（特定危険部位）除去との関連にも触れ、リスク・コミュニケーションと課題ということで安全と安心を考えてみたいと思います。

※この講演は2004年7月に行われたものです。

### Key Words

- プリオン病の特性
- BSEのリスク評価
- 機械回収肉の汚染因子
- リスクシナリオ
- 感染症としてのリスク管理
- リスク・コミュニケーション

## 1. BSEは人畜共通の感染症

BSEを含むプリオン病の特性は、大きく分けて次の四つがあげられます。

①GSS（ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病）という遺伝性の家族性のプリオン病やFFI、すなわちファミリーアル・フェイタル・インソムニア（家族性致死性不眠症）というプリオンタンパク質に異常が起る遺伝病は、家族性のアルツハイマー病と非常によく似た遺伝病です。違いは、患者さんの脳を動物に接種するとプリオン病が伝達される、つまり感染症でもあることです。遺

伝病であって感染症という疾患は、今のところ、プリオン病以外は知られていません。

②病原体のBSEプリオンは、それ自体のDNA・RNAを感染性粒子中に持っています。したがって消毒や熱では簡単に不活性化できないという問題があります。

③BSEプリオン、すなわち感染性粒子の侵入機構、増殖機構、脳に入って障害を起こす病原性の機構はまだ不明です。また、感染性粒子が自分のDNA・RNAを持たないので、普通の感染症の病原体の検出法が使えま



せん。

④いったん感染すると十数年という長い潜伏期間をもって発症します。そして、中枢神経で感染が進行して発症すると100%死亡します。

このように、プリオン病は、通常の感染症の概念がほとんど使えず、また、不明な点が

多くいまだに明確な説明ができないという問題をかかえています。しかし、不明な点は多いが、感染症として見ると、BSEは潜伏期間が長く比較的感染性の低い、ヒトと動物の共通の感染症であると考えられます(表1)。

●表1 プリオン病の特性(混乱の原因)

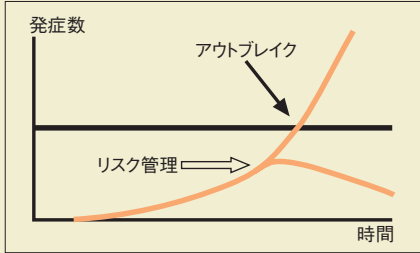
- 1) GSS、家族性致死性不眠症 (FFI) などのプリオンタンパク質異常の遺伝病は、脳を動物に接種すればプリオン病が伝達できる。遺伝病で感染症
  - 2) 病原体がDNA・RNAを持たない、異常に折り畳まれたタンパク質ホルマリン、塩素などの消毒や熱で簡単に不活化できない
  - 3) プリオンの侵入機構、増殖機構、病原機序が不明  
病原体の遺伝子、抗体による感染の検出が不可能
  - 4) 十数年の非常に長い潜伏期間 (不明)  
中枢神経で感染が進行し、発症すれば100%死亡
- 通常の感染症の概念が適用できにくいことが混乱を生んだ  
しかし、BSEは潜伏期間の長い、感染性の低い、人獣共通感染症

## 2. 感染症の基本要因

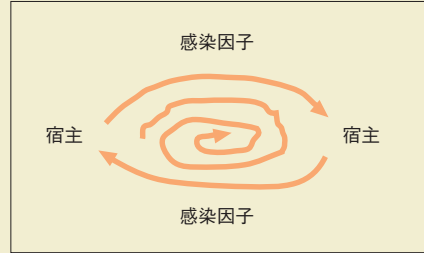
感染症には三つの基本要因があります。突然起こって指数関数的に増えるように見える流行でも、アウトブレイクに行く前の離陸前の期間(図1左上)があることが第一。ここできちんとリスク管理をとることができれば、感染症は散発的な流行に終わり鎮静化するというルールです。第二は、感染症の拡大は、感染因子を増やす宿主と感染因子の間で増幅する回路がなければなりません。この回路を止めれば感染症はそこで鎮静化するということです(図1右上)。三番目は種の壁です。種の壁を越えられない感染症の病原

体もあります。BSEの場合、オリジンはヒツジと考えられていますが、種の壁を越えてウシに入ってウシで感染すると、食品や医薬品を介してヒトに感染する。次は輸血によってヒトからヒトへ感染する。いったんその宿主に入ってしまうと宿主でのバリアーは非常に低くなり、感染力は強くなります。また同じこの種の壁を越える際、直接体内に入るものは経口で入るものよりも、バリアーは低く突破しやすいといった特性があります(図1下)。

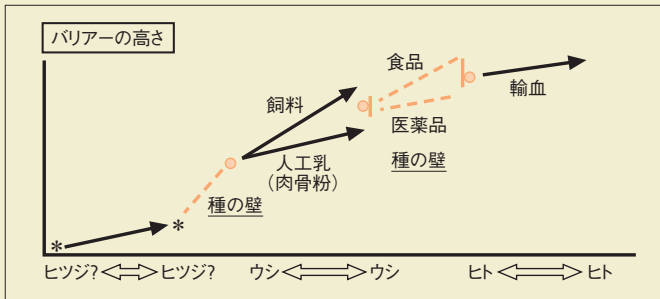
●図1 感染症の基本要因



1) 流行は突然起きるようで離陸前期間がある  
アウトブレイク後、指数関数的  
離陸前のリスク管理で流行は鎮静化



2) 感染の拡大には感染因子を増幅する回路が必要  
(BSEの国産牛での増幅)



3) 種の壁とバリアー  
同じ宿主ではバリアーは  
低い(肉骨粉、輸血)  
経路によりバリアーの高  
さは違う  
人工乳<飼料  
医薬品<食品

バリアーが低いほうがリ  
スクが高い

### 3. 日本におけるリスク評価の前提

図2は日本のリスク評価の前提となるイギリス・EUのリスク評価です。上の図はアクティブサーベイランス（能動的監視検査）に入ったEUの2001・02年のウシの年齢別BSEの陽性率のデータで、下の図は陽性になったウシの感染価の推移についてです。実際に01・02年の公表されたBSEの陽性牛の年齢別頭数ですが、検査にくる母集団がどのような分布を示すかということを考え、補正をしないと年齢別の陽性率は出てきません。図2右上は補正後のものです。アクティブサーベイランスのデータではだいたい6歳半ぐらい

をピークに分布するというデータです。

図2右下はイギリスで行われた感染実験ですが、これを見ると1歳半ぐらい、初期に回腸遠位部にプリオンの増殖がおそらく1回見られますが、なぜかその後は見つかりません。そして、3歳を過ぎるころから脳、脊髄を中心に神経系と消化管がまた陽性になります。

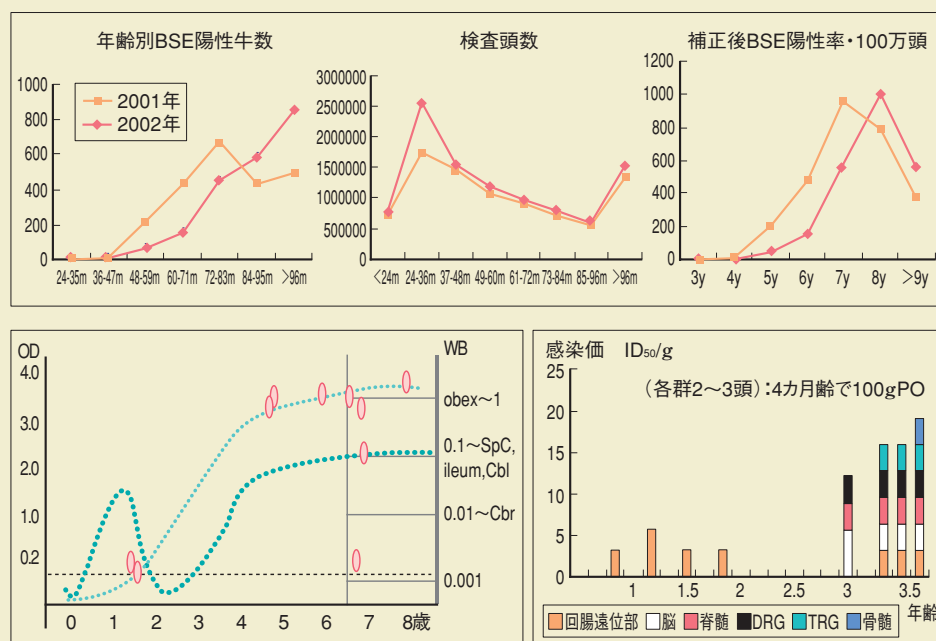
図2左下は日本の11例のOD値ですが、21カ月齢と23カ月齢の2頭、ウェスタンプロット法で陽性になった個体があります。全体のOD値から見ると細い破線で示したようなカーブで上がっていくのではないのでしょうか。

神奈川県はマイクログラムで検出されるので、若齢牛の500~1000倍の量になります。各組織はだいたい1/10、1/100、1/1000くらいのウェスタンブロットの量になり、それを合わせてラフに書くとこのようになります。太い破線はイギリスの実験例（回腸）を書き込んだものです。1回回腸で上がってから下がって延髄門部の1/10くらいの量で上がってくるというような大きな動きが出ます。しかし、英国の各群3頭のデータと日本の300万頭中の陽性牛10頭のデータしか世界中に使えるものがなく、食品安全委員会として、この時点で何カ月以下なら安全か等の不

確実な議論をしなければならない問題があります。

また、先ほどのデータを使い感染価の体内分布というものが出されています（表2）。重量1頭当たり537kgのウシに換算すると、それぞれの感染価を合わせて約8000感染単位あります。脳は取り外してしまうのでほとんど巻き込まれないが、25.6%を占める脊髓や、回腸遠位部の3.3%という、260単位くらいの感染価のものも、あとで問題になるSRMの除去のときに残って、汚染を起こす場合、重要な因子になります。

●図2 年齢別陽性率(EU2001,02)・感染価(Jpn,UK)



●表2 BSE発症牛における体内の感染力価の分布状態<sup>(1)</sup>

	感染濃度 (ID <sub>50</sub> /g)	重量 (kg)	ID <sub>50</sub> 感染力価 (1頭当たり*)	全感染力価との 比較
脳	10	0.5	5,000	64.1%
脊髄	10	0.2	2,000	25.6%
三叉神経節	10	0.02	200	2.6%
背根神経節	10	0.03	300	3.8%
回腸	0.032	0.8	260	3.3%
脾臓*	0.32	0.8	26	0.3%
眼球	0.032	0.1	3	0.04%
			合計	99.74%

(1) : EU SSC委員会レポート  
(1999年12月)

+ : 537kgのウシの場合

\* : データによっては感染性の  
ないことがあるN=2~10? (実験感染の32週以後)  
+ スクレイパーの外挿

#### 4. イギリスの場合

イギリスでBSEの最大の原因となったのが、機械回収肉 (MRM) です。その汚染因子を考えた場合、脳は解体時の最初に外すのでほぼ除外できます。ほとんどが脊髄や背根神経節の交差汚染です。そこで脊髄の感染力価25.6%を係数に用い、リスクモデルを作成すると、その時期の年齢別発症頻度でいたい5歳をピークに図3上段のような正規分布に近くなります。陽性牛に対し汚染牛をその4倍にした理由は、アクティブサーベイランスをEUが始めて、従来のパッシブサーベイランス (受動的監視検査) に対してその比率が約1対4に増加したということ、4という係数を用いています (図3下段左)。図3下段中央のオレンジ色の折れ線がイギリスのBSEの発症牛で、それを単純に4倍すると図3下段右のようなピークになります。

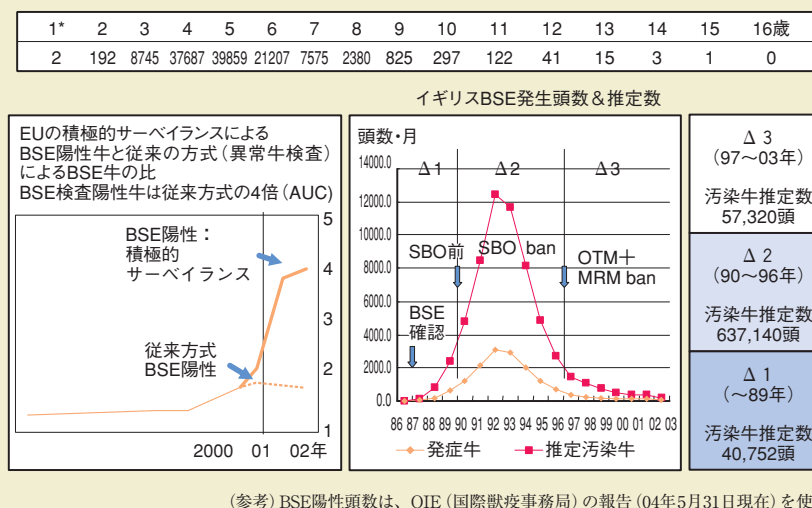
特定危険部位の除去前の時期・除去後の時期および機械回収肉を禁止し、さらに、オーバーサーティ (30カ月齢以上) のウシを焼却に決めた三つの時期にどのくらいの汚染牛

がいたかを計算し、年齢別に感染価の重み付けをすると、△1が8000、△2が1000、△3が8000という感染価を持っていると考えます。

人間が食べたほうはどうか。脊髄の感染力価25.6%なので、0.25をそれぞれ掛けます。交差汚染△1の場合は2~2.5% (処置なし、背割り後の脊髄の9割が汚染しているというデータあり)、△2は0.01~0.1%で、平均0.04%、△3は全部の規制を実施したときはほとんど感染の可能性がないので0.001%。感染牛の年齢別重み付け感染価は△3は $4.56 \times 10^8$ 、△2は $6.37 \times 10^8$ 、△1は $3.26 \times 10^8$ というオーダーになります。それに対し、△3では脊髄の汚染量とヒトが実際に食した危険率0.001%を掛けると、感染価としては1000のオーダーになります。△2のヒトへのリスクは6.4万のオーダーです。△1が一番のリスクを持っていて160万ドーズぐらい。イギリス人は総数合わせて166万1000感染単位ぐらいを食べた可能性があることになります (表3)。

しかし、実際には事態はもう少し複雑で、

●図3 リスクモデル：イギリスの流行期での年齢別発症頻度(1986～96)



●表3 イギリスにおける各時期(Δ1～Δ3)の食用肉の累積汚染度

Δ1からΔ3の感染価＝年齢別重み付けした感染価  
 \* 24カ月齢を8 ID<sub>50</sub>、3歳以上4歳以下を800 ID<sub>50</sub>、5歳以上を8000 ID<sub>50</sub>とする  
 \* Δ1はほとんど5歳以上、Δ2は3～5歳、Δ3は5歳以上(Δ1は8000 ID<sub>50</sub>、Δ2は1000 ID<sub>50</sub>、Δ3は8000 ID<sub>50</sub>)

MRMの汚染因子(汚染率はSEAC委員会の聞き取り調査による)  
 Brain(－)、Spinal cord(＋)、その他は無視：脊椎の感染価は全体の25.6%  
 Δ1の交差汚染は2～2.5%(規制なし、背割り後の脊椎の9割が汚染源)  
 Δ2の交差汚染は0.01～0.1%(平均0.04%；SBO規制による効果)  
 Δ3の交差汚染：ほとんどない(MRM禁止＋OTM禁止；0.001%)

Δ3 (97～03年) 汚染牛推定数 57,320頭	感染価累積：4.56×10 <sup>8</sup> ID <sub>50</sub> $4.56 \times 10^8 \text{ ID}_{50} \times 0.25 \times 10^{-5} = 1.14 \times 10^3 \text{ ID}_{50}$
Δ2 (90～96年) 汚染牛推定数 637,140頭	感染価累積：6.37×10 <sup>8</sup> ID <sub>50</sub> $6.37 \times 10^8 \text{ ID}_{50} \times 0.25 \times 4 \times 10^{-4} = 6.37 \times 10^4 \text{ ID}_{50}$
Δ1 (～89年) 汚染牛推定数 40,752頭	感染価累積：3.26×10 <sup>8</sup> ID <sub>50</sub> $3.26 \times 10^8 \text{ ID}_{50} \times 0.25 \times 0.02 = 1.63 \times 10^6 \text{ ID}_{50}$

変異型CJD (vCJD) の地理的分布を見ると(図4)、イギリスのBSE牛の発生は南の牧畜地帯で集中的に発生したのですが、vCJDの患者さんはスコットランドをはじめ北部に分

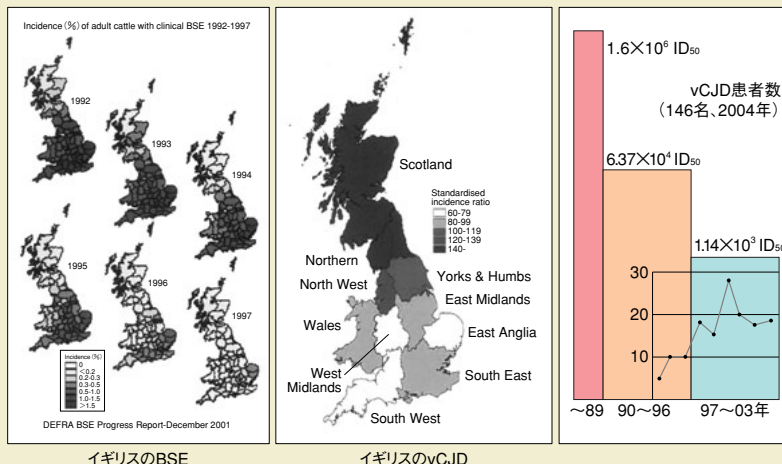
布しており、非常にバイアスのかかった原因と結果になっています。また時間的な経過を見ると(図4右)、感染牛に由来する汚染を89年より前から受けたわけですが、実際に

変異型CJDが出たのは95年からで、年々20%ずつ増し、2000年をピークに、04年は十数例と下降気味です。では、ヒトのリスクはどのくらいかという、機械回収肉によるヒトの汚染量を160万ドーズと考え、現在わかっているのは146人。メチオニン・メチオニン (MM) というプリオンの遺伝子型をホモで持ったヒトに将来150~200人出るかもしれません。もし、メチオニン・バリニン (MV) というヘテロのヒト、バリニン・バリニン (VV) のホモのヒトに同じような比率で出ると、最大で600~800人、イギリスの疫学調査ではバイオプシーの陽性例からの推定で3800人等、600~5000人の幅での予想がされています。量だけで考えた場合、単純に種の壁はウシに対してヒトは660倍。幅をもたせた場合410~2400倍くらい。しかし、実際に変異型CJDが起こったのは地理的にごく限られた分布をしています。

実際の発症例では非常に特性があり、30代以上ではほとんどの年代で出ず、男女共に20代をピークに図5下のグラフのような分布

になります。いったいこのことは何を意味するのか。メチオニンのホモ・ザイゴート (ホモ遺伝子型) がある種の感受性の高さを持っていて、遺伝的に規定されたレベルにあります。また、高分子を腸管から取り込むという特性は若年層のほうが高いだろうということから、年齢による感受性域が徐々に年齢とともに下がっていくのではないかと考えられます。また、機械回収肉はある年代幅の若者が食べるなどの組み合わせを三つの要因で単純化すると、20代をピークに最大のリスクを持ち、20~30代の若年齢層の約100万人、機械回収肉を摂取した500万人の1/5がリスク集団になります。メチオニン・メチオニンはイギリス人の40%で40万人、発症予想は2000人で、200人に1人。遺伝的な感受性や年齢が同じであるとした場合で、機械回収肉をほかのヒトより、あるいは同じ遺伝グループのヒトより200倍食べたとすると、66単位ですから約70倍、高感受性グループでは種の壁は70倍くらいかもしれないという考えが成り立ちます (図5)。

●図4 BSEとvCJDの地理的分布、時間経過



## ●図5 イギリスにおける変異型CJDリスク見積もり

BSEとvCJDのリスクの考え方(皆が均一の場合)

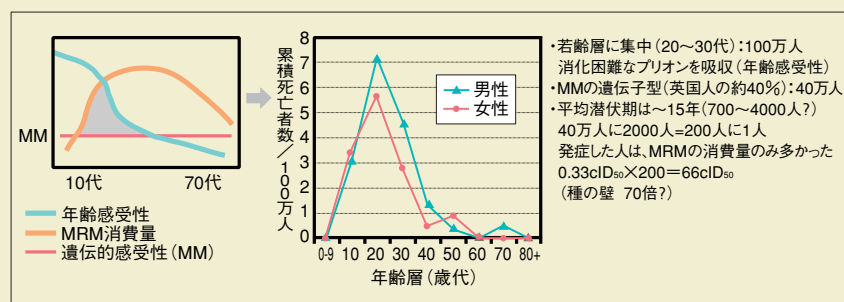
公表BSE18万頭：感染牛～75万頭  
MRMによるヒトの汚染量：1,661,000 cID<sub>50</sub>

vCJD発症者150～200人(MM)  
MV, VVが発症した場合：600～800人

↓  
P.Smithらの予想 最大3000人、最悪のシナリオ5000人  
扁桃腺、虫垂のバイオプシー陽性例からの推定=3800人

イギリス人の約1割がMRMを摂取した：500万人で消費(平均0.33cID<sub>50</sub>)  
vCJD患者予測：700～4000人  
ヒトへの感染率：平均 0.33cID<sub>50</sub>を食べると1万人に1.4～8人(平均5人)  
2000人に1人(発症者は平均の2000倍、MRMを消費した?)  
発症には0.33×2000=660cID<sub>50</sub>、種の壁は660倍(410～2400倍)?

vCJDの疫学特性とリスクシナリオ(不均一な感受性を考慮する)



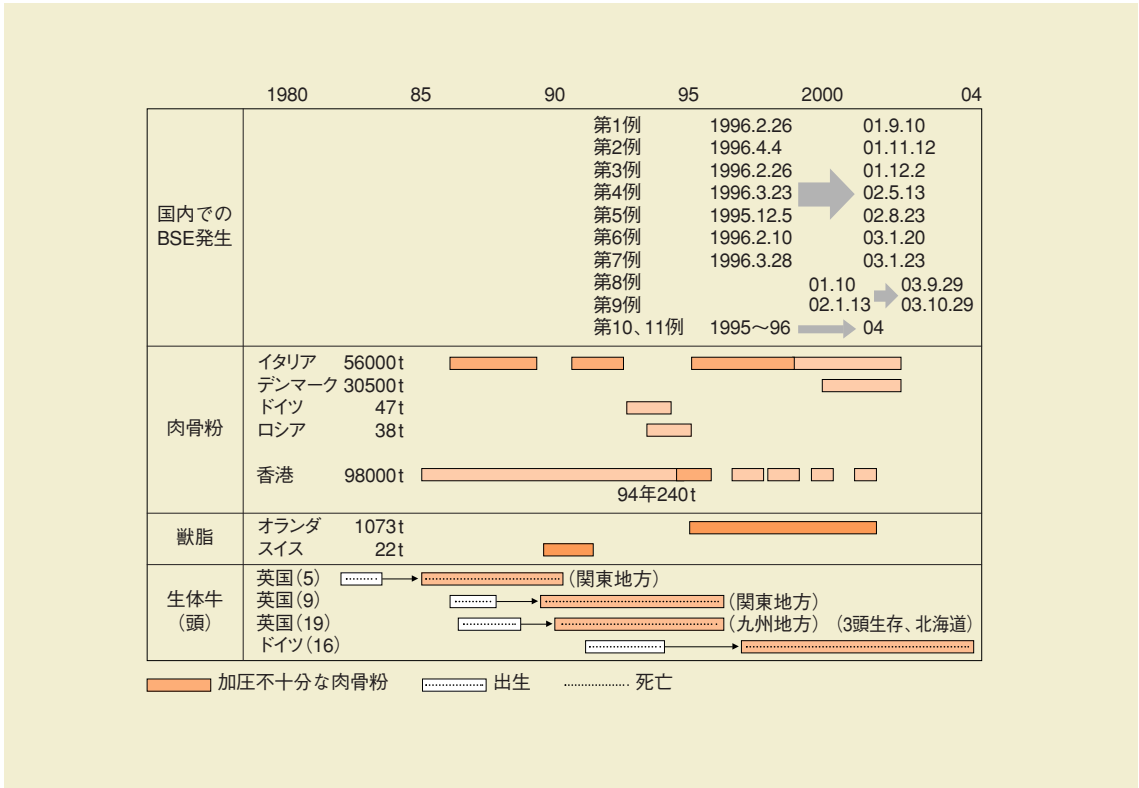
## 5. 日本におけるリスクシナリオ

前述のような前提で日本のリスクを考えます。方法論として、予測から検証する方法と検証データから予測する方法があります。これは農水省の疫学調査で行いましたが、いくつかの前提を決めねばなりません。平均潜伏期間の5年で何倍になったかというのをイギリスとEUの国で見ると、イギリスが約30～60倍、ほかの国は約3～6倍。生体牛の輸入と肉骨粉(MBM: meat bone meal)と動物性油脂をウシに換算し、肉骨粉で国内増幅したときは4倍する。生体牛で1頭発症牛がいるとすると、4倍の汚染牛がいたという先

ほどのルールを使ってシナリオを作りました。

時間的関連でわかっていることは、11例が図6のように出ています。生まれたときと検出されたときを見ると、95、96年のロットで見つかったものと、国内で一回転して01年と02年に汚染されて検出された2頭がいます。このグループはこれからまだ検出されていきますが、このような回転があったらどう考えられます。原因としては、肉骨粉はどこからどのくらい入ったのか、動物性油脂はどのくらいか、ウシはどこからどのように入ってきたのか等です。

●図6 エビデンス (時間的関連)



生体牛と肉骨粉と動物性油脂についてシナリオを書きます。肉骨粉であった場合、脂であった場合という国産牛での増幅シナリオを書き、先ほどのルールにしたがって計算しました。その結論として出たのが図7のシナリオです。時系列的に起こった感染頭数というのはこういうパターンで出てくるだろうという予想ができます。この予測について検証すると、北海道の汚染牛5頭の説明が難しい。関東や九州はリスクを非常に負っているのに、実際に出たのは関東と北海道で、最大のリスクを持った九州はほとんど出てきません。そこで、北海道が乳用牛で、九州は肉用牛主体というバイアスを入れないと説明ができないという結論を出しました。もう一つの予測の方法は全頭検査の結果を利用するもの

で、300万頭調べて出てきたデータです。今度は検証に基づいて起こることを予測することも可能です。

図8は01年EUモデルを使いました。95、96年のロットが5歳齢を過ぎるころの01年10月から始まりました。と畜場で陽性頭数が5歳で3頭、6歳で4頭、7歳で1頭と出てきます。03年から始まった死亡牛検査では、ここで1頭陽性牛が、国内での次の回転の2歳以下が2頭出てきています。死亡牛での推定感染頭数はと畜場で検出される頭数のほぼ1.5倍です。01年10月からは肉骨粉は使われていませんから、実際に回転に回った可能性があるのは、ここで見逃された10月に入る前に出てきた可能性のある3頭と死亡牛の9頭。肉骨粉使用禁止以前にレンダリング(飼料精製)

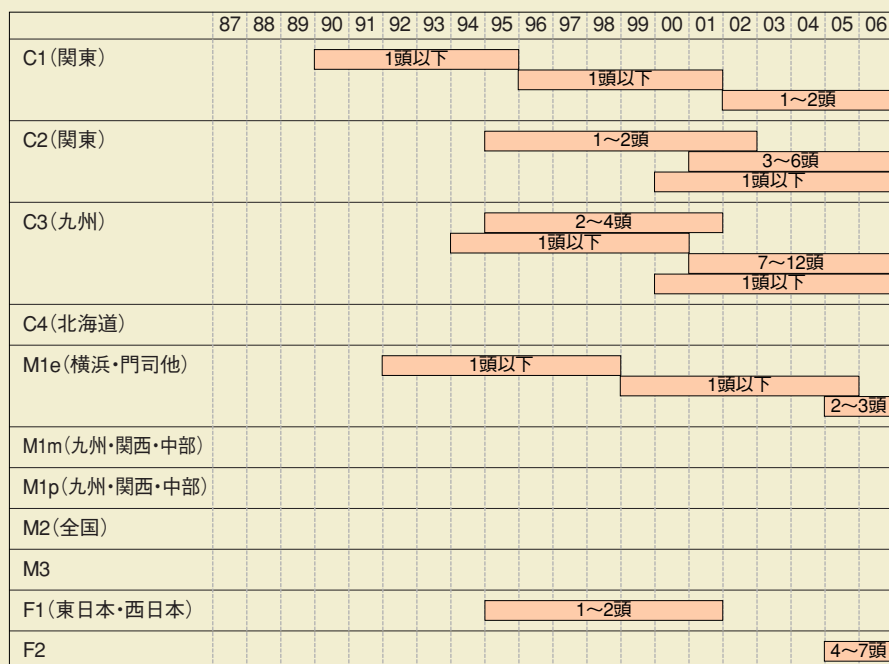


に回ったもの12～14頭。これに先ほどの8000単位を掛け肉骨粉になるときの熱処理で1/100に下がるというルールがありますので、1200単位、1歳以下の乳牛の摂取が5%として60頭出る可能性があります。2回転目のシナリオで05、06年ころから60頭の感染牛が出る可能性があります、検出限界以上で捕まってくる感度では半分の30頭ぐらいかと考えられます。

このモデルをそのまま使うと、△1の90年～01年10月までのリスク牛はと畜に回ったウシだけです。肉骨粉へは回ってしまっただが、

ヒトの口に入った可能性があるのは5頭です。生体輸入牛と国産牛での増幅を考え5頭前後とすると4万単位、と畜牛の交差汚染が1%として400単位くらいが食されたかもしれませんが。01年10月から04年までの陽性牛5歳以上9頭と2歳の2頭、7万2016単位は、実際には食用には回らなかったのではほとんどリスクはありません。日本はメチオニン・メチオニンが90%ということを考え、400単位を比例計算すると0.17～0.97、平均0.6人というモデルになります(図9)。

●図7 時系列発症シナリオ(予測と検証)



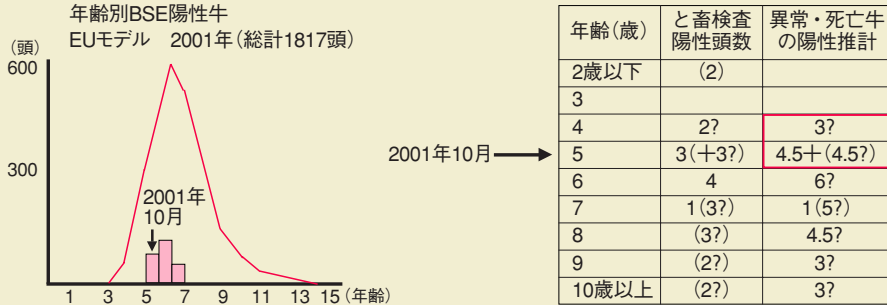
検証 : 2001～03年に北海道産(5頭)、栃木県産(1頭)、神奈川県産(1頭)、03年の8、9例目

説明可 : 栃木県と神奈川県はC2で説明できる、M1eでも説明可能  
8、9例目は95、96年の暴露グループ由来、国産牛増幅シナリオで説明可能  
(MBM禁止後の交差汚染か?)

説明困難 : 北海道の5頭汚染の説明が難しい(流通経路の不確実性のためか?)

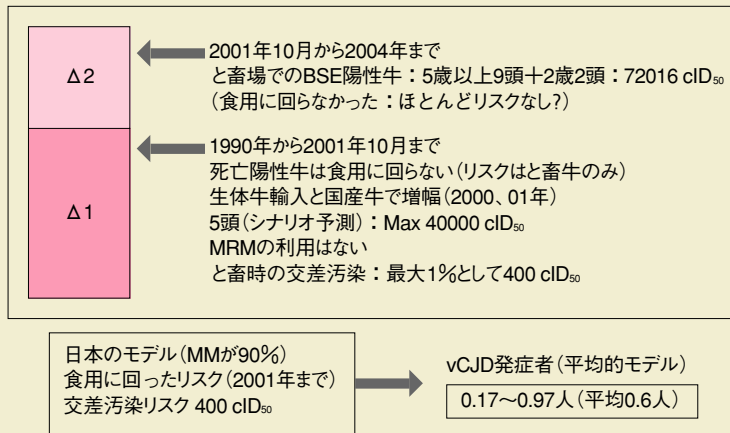
説明困難 : 九州でBSE陽性牛が発見されない(肉牛飼育が主体のためか?)

●図8 検証に基づく予測(日本の汚染規模)



1995、96年生まれの汚染ロット  
 2001年10月から出てくるものは摘発、再利用なし?  
 2001年の禁止以前にレンダリングに回ったもの12~14頭?  
 12~14×8000 ID<sub>50</sub>、肉骨粉での感染価低減(1/100)  
 Max1200 ID<sub>50</sub>、1歳以下の乳牛の摂取5%として60 ID<sub>50</sub>  
 国産牛での2回転シナリオ：2005、06年頃から60頭(感染牛)  
 検出限界以上の陽性30頭?

●図9 日本のvCJDリスクモデル



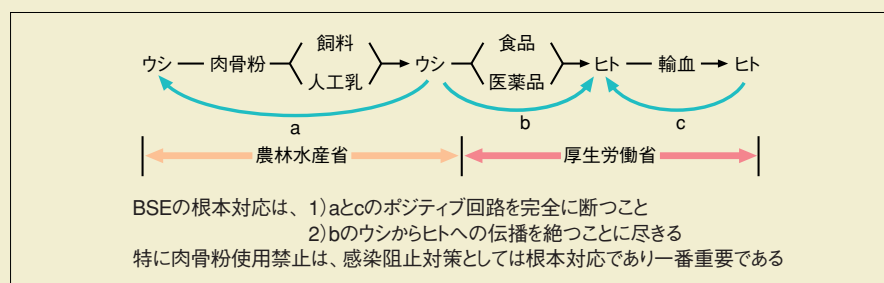
## 6. 日本の感染症としてのリスク管理

リスク軽減措置と監視、受け入れられるリスクレベルを考えてみます。全頭検査の目的、その意義と特定危険部位の除去の関係というものが問題になっています。

感染症というのは病原体の循環による増幅回路を止めればいいので、ウシ－ウシの循環とヒト－ヒトの循環、ウシからヒトへの種の壁を越えてくる伝播、この三つの回路を断つことが基本です。特に肉骨粉の禁止というのはこの回転を止める一番の基本かつ重要な策です。

実際にとった施策としてウシ－ウシの伝播については、肉骨粉の使用禁止と飼料の交差汚染防止とサーベイランス、トレーサビリティで増幅禁止を原則としています。ウシ－ヒトの伝播を阻止するためのスクリーニング、SRMの除去、安全な解体法とトレーサビリティを組み合わせる安全性の確保を原則としています。ヒト－ヒトというのは、輸血や臓器移植の禁止、疫学調査といった対策をとっています。予防原則を適用するという対応で、厚労省が対応しています (図10)。

●図10 BSEのリスク管理



伝播経路	対策	原則
ウシ－ウシ	肉骨粉禁止 交差汚染防止 サーベイランス トレーサビリティ スクリーニング	増幅禁止
ウシ－ヒト	SRM除去 安全な解体法 トレーサビリティ	安全性確保
ヒト－ヒト	輸血・臓器移植禁止 疫学調査	予防原則

## 7. 安全対策としての食肉検査

食肉安全対策としてSRMの除去が必要となりますが、100%安全か、安全を保証するかということ、ピッシングによる汚染が1%以下ある、吸引後の脊髄の残存が20~25%あったり、肉への神経組織汚染が1%以下あったりと難しい。

イギリス、EU、日本、アメリカの解体手順でこのピッシングが問題になりますが、高感度のアッセイ方法を使い、ピッシングで血液中に菌が回るかを調べると、確かに血中に細菌が入ってしまうという指摘もあります。しかし、職場の安全性からは、ピッシング方法を放棄することは難しいという問題があります。

SRMの除去はイギリスが6カ月齢、EUが12カ月齢、日本は全年齢、アメリカは30カ月齢以上、回腸については全年齢で、その他のところを含め、SRMとして取ったものはすべて焼却処分です。また、アメリカはずっ

と反芻動物以外の飼料に使っていますが、交差汚染についての議論があり、最近禁止の方向に動いています。

肉製品に関しては、イギリスが最大の汚染を起こした機械回収肉や30カ月齢以上のウシの食用を禁止、EUも機械回収肉の禁止と、一部の国ではトレーサビリティの導入、日本では完璧に行っております。アメリカは高圧回収肉を禁止しましたが、トレーサビリティはまだ不完全です。

検査については、イギリスは30カ月齢以上も検査の対象外として処分、EUはと畜場の健康牛は迅速検査で30カ月齢以上、ドイツは24カ月齢以上。EUではダウンナー（歩行困難な牛）、死亡牛の検査は24カ月齢以上、日本では01年からと畜場で全頭。死亡牛は04年4月から24カ月齢以上を全面的に、アメリカは今まで総数2万頭でしたが、04年は20万頭行うということです（表4）。

●表4 食肉安全対策、何が必要か？

食肉検査：検出感度の限界（若齢感染牛は検出できない）——→ SRMの除去  
 高齢感染牛の末梢神経除去は不可能 ——→ 高齢牛の食肉検査必要  
 ピッシングによる汚染（1%以下）、吸引後脊髄残存（20~25%）、肉への神経組織汚染（1%以下）  
 汚染監視のサーベイランスはハイリスク群（死亡牛）を中心にモニターする：健康と畜牛は非効率

	英国	EU	日本	米国
解体手順	スタンガン	スタンガン 脊髄吸引（飛散防止）	スタンガン ピッシング 脊髄吸引（飛散防止）	気圧ガン（禁止へ）
SRM排除 腸（回腸） SRM処理	6カ月以上（1989） 全年齢	12カ月以上（2000） 全年齢 焼却	全年齢（2001） 全年齢 焼却	30カ月以上 全年齢 反芻動物以外の飼料へ （禁止？）
肉製品 トレーサ ビリティ	機械回収肉（MRM）禁止 30カ月以上の食用禁止	機械回収肉禁止 個体識別（一部の国）	機械回収肉なし 個体識別	高圧回収肉使用禁止 へ 生産地による？
検査 と畜場 ダウンナー 死亡牛	30カ月以上殺処分 （OTM:1996）	30カ月（ELISA:2001） 24カ月以上（2001） 24カ月以上（2001）	全頭（ELISA:2001） 24カ月以上（2004）	1000頭以下（1990） 20万頭？（2004） （ELISA,病理,IHC）

30カ月以上の意味：陽性の99%をカバー、トレーサビリティのなかった時期：菌の生え代わりをマーカーにした  
 ダウンナー・死亡牛：サーベイランス（非食肉群）

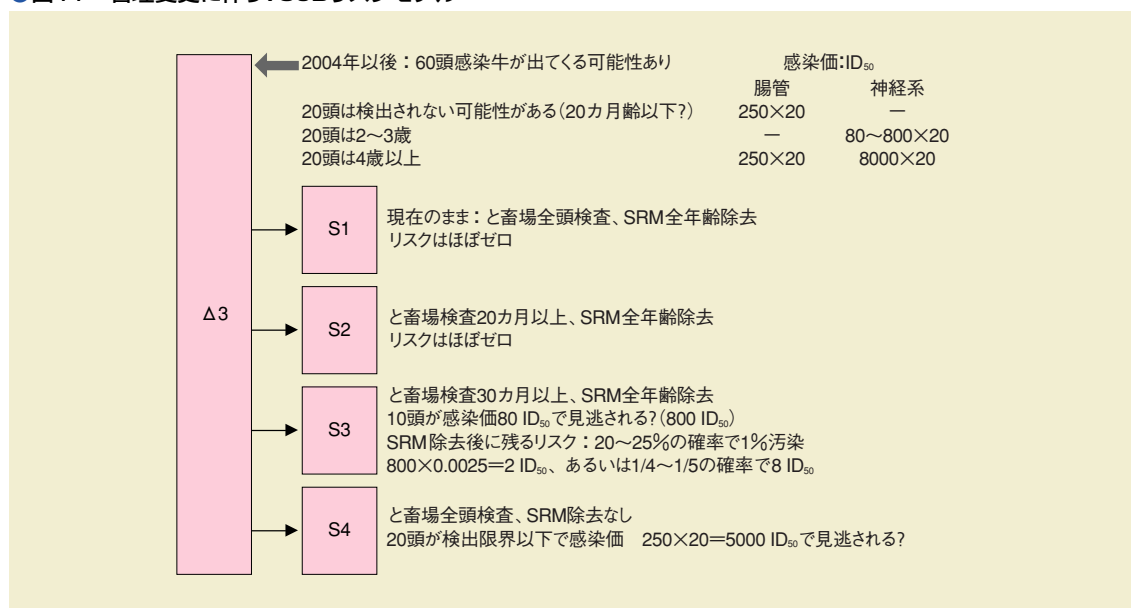
## 8. 管理変更に伴うリスク

今後の管理変更に伴うリスクはどう変わるのかということも食品安全委員会で議論していかなければなりません。単純に試算してみると04年以降60頭ぐらいの感染牛が出てくる可能性があり、その感染価は年齢別に異なり、20カ月齢前後でと畜される20頭について、神経系ではまだこの時点で検出できないという可能性があります(図2参照)。しかし、腸管では陽性になっていますから、250単位あるのがこの群に入ります。次の20頭が2歳以上で、イギリスのデータを信じれば、腸管の感染価はないが神経系には80~800単位ぐらいあり、これは検出できます。4歳以上は腸管にも神経にもフルに感染価があります。これは当然と畜場で検出できます。

シナリオを四つ書いてみると、現在のままであれば(S1)リスクはほぼゼロで無視できます。と畜場の検査を20カ月以上で、感

染価のある回腸遠位部をSRMとして全年齢除去すれば(S2)、神経の交差汚染リスクはほとんどなく、SRMも除去しているため、汚染リスクはほぼゼロです。と畜場検査は30カ月以上に限り、SRM全年齢除去となると(S3)、2~4歳の20頭の50%が検査でひっかかる。半分が未検査で見逃されると考えると、1頭80単位で10頭では800単位ということになります。SRM除去後に残る脊髄の交差汚染が20~25%の確率で1%の汚染と考えると、 $800 \times 0.0025$ でわずか2単位。あるいは1/4~1/5の確率で8単位の汚染があり得ます。と畜場の全頭検査はするがSRMの除去はしないということであれば(S4)20頭が検出限界以下で腸管に感染価を持ちリスクが5000単位。ヒトのリスク限界から見ると無視できません(図11)。

●図11 管理変更に伴うvCJDリスクモデル



## 9. リスク・コミュニケーションと課題

積算の危険率というのは個々の危険率がP1、P2、P3、P4とあれば、総合の積算危険率はP1からP4までを掛けたもの、P4での安全率は全体からこれを引いたもので、ステップが多いほど安全です。消費者に大事故の起こる可能性はほとんどありませんと説明をするのですが、消費者は同じ式から違う解釈をします。

私は積算安心感と名付けたのですが、各ステップにP1からP4の危険率があるとしたら、安心感はそれぞれの1から危険率を引いたものであり、 $1-P1$ 、 $1-P2$ 、 $1-P3$ 、 $1-P4$ となります。その積算安心感というのは、個々のステップの安心率の掛け算になりますから $(1-P)^n$ ということになり、1から $(1-P)^n$ を引いたものが不安感ですから、ステップが多いほど不安になってしまいます。したがって産地直送が一番安心できる、複雑でないほうがいいということになります。また、トレーサビリティは行政から見れば危機管理対応ですが、消費者から見れば産地直送的な意味を持つこととなります (図12)。

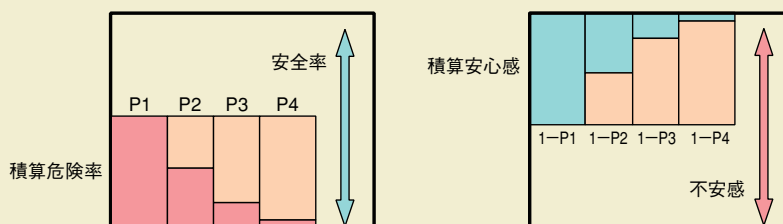
さらに、この安心感の式を使うと以下のようになります。いろいろな段階での危険率を説明するなかで安全性が保証できない、すなわち危険率 $=1$  ( $P=1$ ) という説明を科学者が入れた瞬間に $(1-P)^n$ はゼロになります。それから後は絶対に安心してもらえません。この段階では、安全性は何とも言えませんと言った瞬間、それまでの説明は全部キャンセルされて不安になります。いつもこの繰り返

しというのは、この式を使っているのだろうと考えられます。私たちの使う式では、もし各ステップの危険率が $1/2$ だとすれば、100%ミスったとしても積算危険率は、たとえば0.01%が0.02%になるだけのことでという説明になります。しかし、どっちが正しいのだろうかということを考えると、私は本当はどちらも正しくないと思います。本当に起こることは第一の式も第二の式もほとんどなく、頻度としては中間が最も起こっています。実際の頻度は真ん中膨らみで両サイドが少ない事象です。それをゼロと、百で議論しているのです。したがってどこかで落ち着くアクセプタブル・リスクレベル (ARL) という、受け入れられるリスクレベルがなければならないのではないかと思います (図13)。

リスクは確率で論じるしかない複雑系であり、リスクレベルというよりリスクゾーンと呼んだほうがいいのかもしいかなと思います。日本では国がこのリスクレベルを決めることを求められています。そのため食品安全委員会ではゼロリスクに近づこうという議論を毎回繰り返すこととなります。しかし、リスク評価というのは分析した結果を示せばいいのであって、それを受け入れるか受け入れないかということは、個人が決断すればいいという考え方もできます。リスク評価をもとに、個人が判断してリスクレベルを決めるわけです。ゼロリスクがなく、確率で論じるしかないこの問題を、国の責任で安全性を保証することは無理があるようにも思えます。

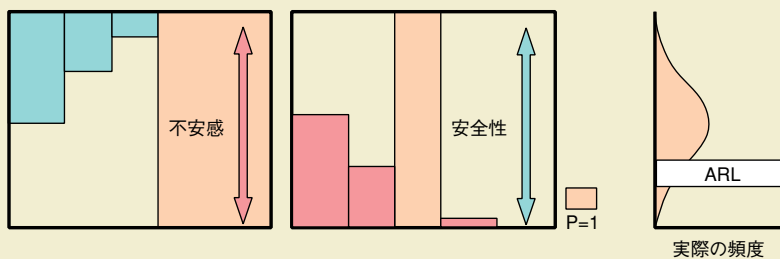
## ● 図12 安全と安心の考え方の差

- ・ リスクの受け取り方には2種類ある
- ・ 第一の式：積算危険率は個々に起こるステップの危険率(P)の積 $P^n$ 、安全率は $1-P^n$   
ステップが多いほど安全(念には念を入れる)
- ・ 第二の式：積算安心感是个々に起こるステップの安全率  
(1から危険率Pを引いた $1-P$ )の積 $(1-P)^n$ となり、  
ステップが多いほど不安(ワンステップ：産地直送が一番!)



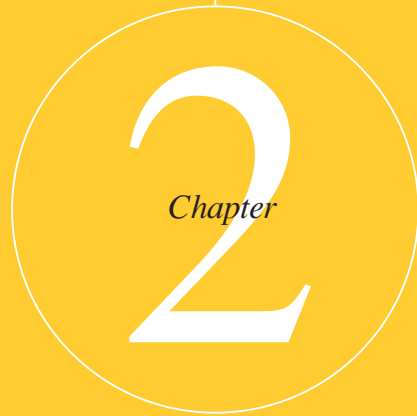
## ● 図13 安全と安心の考え方の差

- ・ 安心感の式を使うと、どこかのステップで安全性が保証されないとき( $P=1$ )、 $(1-P)^n$ はゼロになり、  
どれだけ安全を説明しても、その後の不安感は100%(ゼロリスク神話が必要)
- ・ しかし、安全性の式では、Pが各ステップで1/2であれば、たとえ $P=1$ のステップがあっても、  
総合危険率は0.01%が0.02%になるだけ









# 食肉のおいしさと 調理法

# 食肉のおいしさ “うま味と脂肪による舌と脳の興奮”

S U M M A R Y

京都大学大学院  
農学研究科教授  
伏木 亨



どの民族でも経済状態がよくなると、植物性のものから動物性のもの、食肉の摂取量が増えるという傾向があります。これは単に食べ物の選択肢の一つではなく、明らかに人は動物性の、脂の多いものを食べることを欲しているということではないでしょうか。

この食肉を一言で表現するとおいしい。なぜおいしいのかと問われると返事に窮します。おいしいものはおいしいと言うしかありません。私はここで食肉はおいしいということを前提にして、それがなぜおいしいのかということについて述べます。

食肉を摂取すると明らかな満足感が得られます。脂・うま味・風味の三つが主な満足感であると思いますが、このことについても考察します。

## Key Words

- おいしいという満足感
- 長鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸
- 膜結合性のタンパク質 (FAT)
- β-エンドルフィンとドーパミン
- 脂・砂糖・うま味という信号

## 1. 舌で感じる脂

脂・うま味・風味という三つがおいしいという満足感であると思います。このうち遊離アミノ酸のうま味に関しては、確かにうま味である、受容体もあることがわかっています。が、脂に関してはよくわかっていません。しかし、においや味がないにもかかわらずこれを含む食肉は非常においしい。私は脂の味に対応するものを脳に与える興奮であるとしてとらえています。では、いったいその興奮の実態は、好きになってしまうメカニズムとは何か。

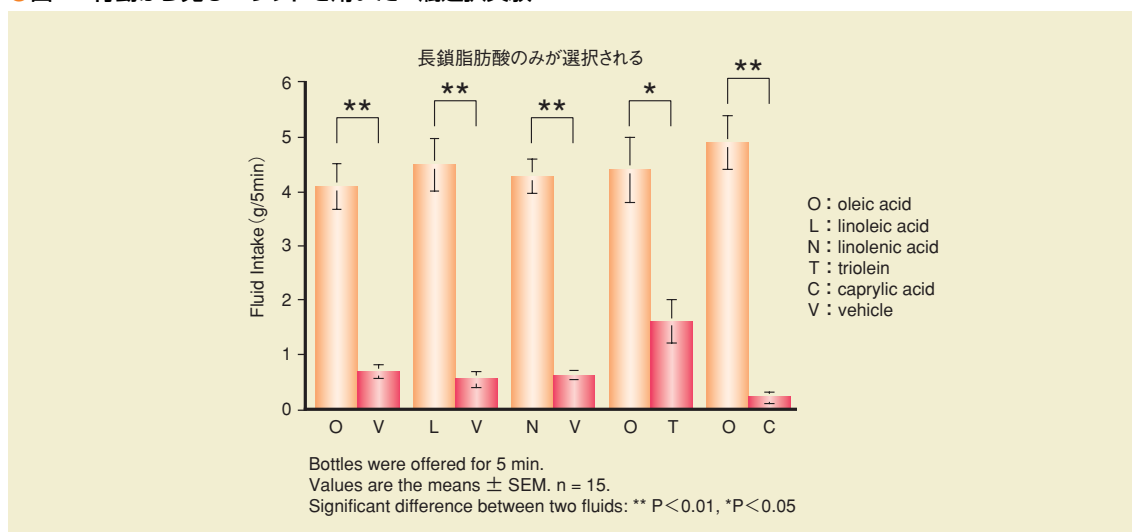
まず、脂が舌で感じられているということ を明らかにするために、ラットを使って2瓶選択法という、目の前に2種類の溶液や食べ物を与え、一定時間の間にどちらをどれだけ摂取したかという、いちばん単純な方法で調べました。ただ、選択に長時間かかってしまうと消化吸収したあとの影響が出てくるので、5分以内で選べということを1カ月ほどトレーニングしておきます。

この結果、長鎖脂肪酸、たとえばオレイン

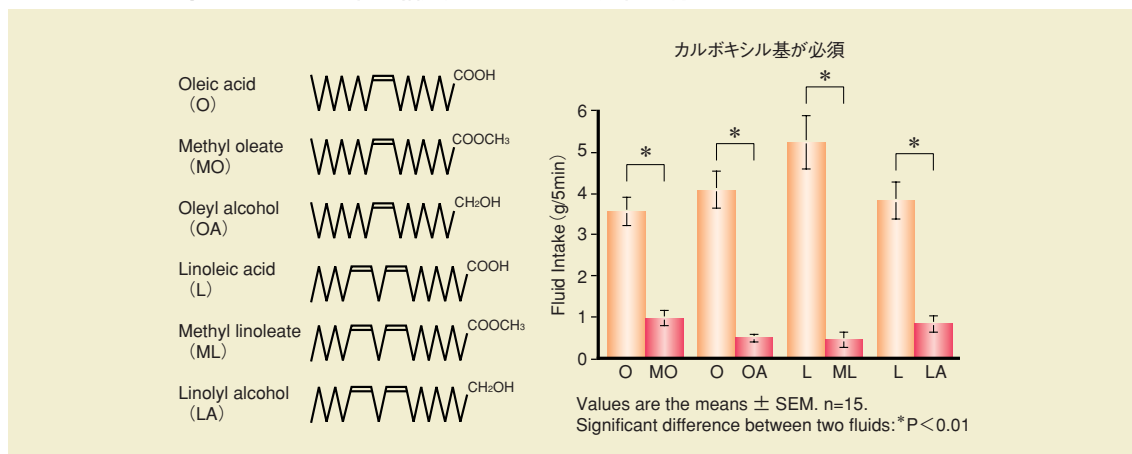
酸・リノール酸・リノレン酸を対照として用いた界面活性剤を含むけんだく液は圧倒的に好まれる。オレイン酸はオレイン酸のトリグリセリドよりも好まれるが、中鎖脂肪酸は相手にされません。われわれはトリグリセリドを脂肪としておいしいと思っていたが、ネズミはトリグリセリドは嫌いではないが、オレイン酸やリノール酸を好みます。これは意外な結果でした。ただし、長鎖脂肪酸の少なくとも炭素鎖長14以上のものでないと好ま

せん。カルボキシル基も必須です。オレイン酸のカルボキシル基をメチル化したりアルコールにすると好まない。リノレン酸でもメチル化したりアルコールにすると脂として認識しません。きっちりカルボキシル基を認識し、かつ炭素鎖長が14以上ということになると、おそらく何らかのセンサー・キャリアのようものがきっちり化学構造を認識していると考えられます (図1、2)。

● 図1 行動から見る：ラットを用いた2瓶選択実験



● 図2 ラットを用いた2瓶選択実験；脂肪酸およびその関連化合物



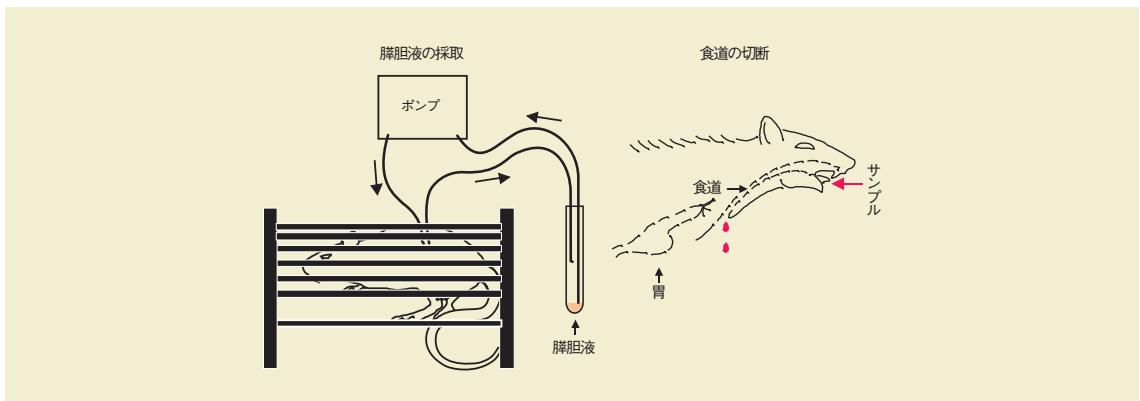
## 2. 膵酵素分泌反射

脂肪酸、脂肪関連物質がアクセプタブルなものであるということが口の中でとらえられたことを示すために、次のような実験をしました。

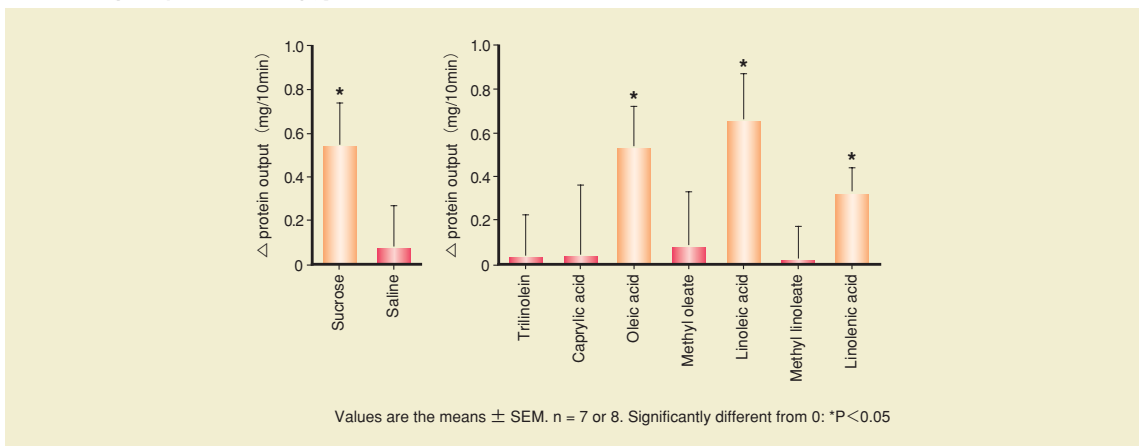
小腸の刺激によって起こる分泌と分けるため、食べたものが胃に入らないようにラットの食道を切断し、この食道を裏側から皮膚の外へ開け、実際の膵臓の膵管と胆管の共通になったラインにカニューレーションをし、膵酵素を採取して分泌を見ます。ネズミは手術後、覚醒した状態で測ります (図3)。

まずコントロールとして、0.3molの砂糖水を与えると一過性の膵臓からの消化酵素分泌が起こりますが、生理食塩水ではベースラインと変わりません。いろいろな脂肪酸を与えたら図1、2のネズミが選んだものと同じようにオレイン酸・リノール酸・リノレン酸だけに対して応答が起りましたが、メチル化したもの、トリグリセリド、中鎖脂肪酸、このようにネズミが選ばなかったものに対してはレスポンスが出ませんでした (図4)。

● 図3 口腔内刺激による膵酵素分泌反射の実験方法



● 図4 口腔刺激による膵酵素分泌反射



### 3. 神経系の応答

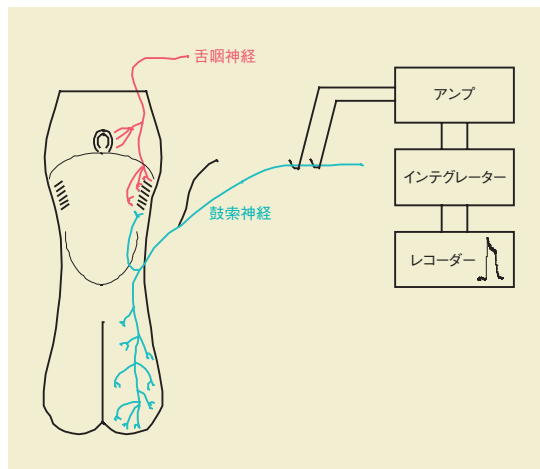
口の中で応答することはわかりますが、一体舌のどこで受容され、伝達されるのかということ調べました。

ラットの舌を出させ、舌前半部分を受け持っている鼓索神経系、舌の奥のほうの葉状乳頭と有郭乳頭をカバーしている舌咽神経の二つの神経系の応答を記録しました(図5)。

舌の前半部分にいろいろな脂を置く、たらすといったことをしましたが、コントロールとして食塩の応答はありますが、オレイン酸・リノール酸・トリグリセリド等、鼓索神経にまったく応答がありません。食べ物と違うからではないかと思い、上等の霜降り肉の脂肪部分をかき取って少し温めて滴下しても、無塩バターを溶かして上澄みを与えても

応答は起きません。つまり、舌の前半部分は脂に対してまったく不応答であることがわかりました。

●図5 舌のどこで受容・伝達されるか



### 4. 脂肪の受容とタンパク

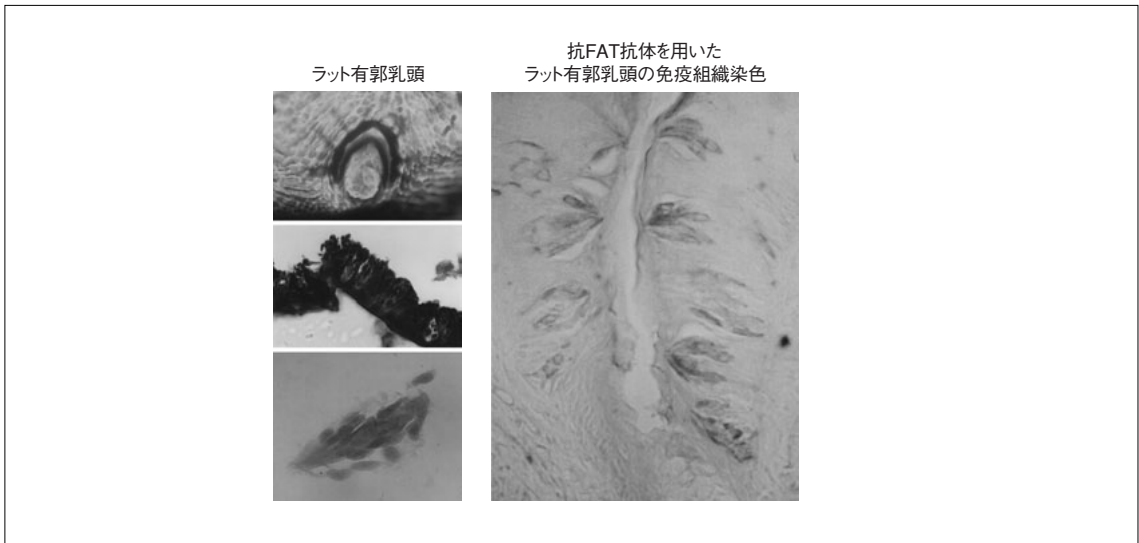
一体、この脂肪を受容している責任分子というのは何かということで、FATと呼ばれている膜結合性のタンパク質に注目しました。まず、FATのタンパク質、mRNAが舌に発現しているかを調べました。舌の前半部分には発現はまったくありませんでしたが、舌の後半部分、有郭乳頭付近の上皮細胞にFATが発現していました。クローニングしたところ、脂肪細胞のFATとまったく同じ配列で同じ長さでした。

細胞の先端、玉ねぎのように見えるのがいくつもの味細胞の塊です(写真1)。場所としては非常に合目的です。しかも、この有郭

の溝は下にエブネル腺があり、有郭乳頭の味細胞はエブネル腺から分泌されるリパーゼで満たされていて、トリグリセリドはこの中をくぐって到達しますので、ごくわずか味をみられるために切断される可能性があります。

ラットを使った実験では1秒間で投与した1%前後の脂肪酸が生成されるので、1秒間で十分レスポンスされるのではないかと、ただ、人の場合はエブネル腺から出るリパーゼの量が少なく、元から食品にある脂肪酸を手がかりにしておいしさを感じているのではないかと考えています。

## ●写真1



## 5. 脂肪への嗜好性

一体脂がなぜおいしいのかという話に戻りますが、高嗜好性の食肉等を食べると、脳の中で $\beta$ -エンドルフィンやドーパミンが出て、もっと食べたいという欲求が起きます。 $\beta$ -エンドルフィン、ドーパミンの放出は、脳の報酬効果によるものであり、おいしいものを食べるとおいしいと思う感覚や、もっと食べたい等、やみつきになる感覚をもたらします。

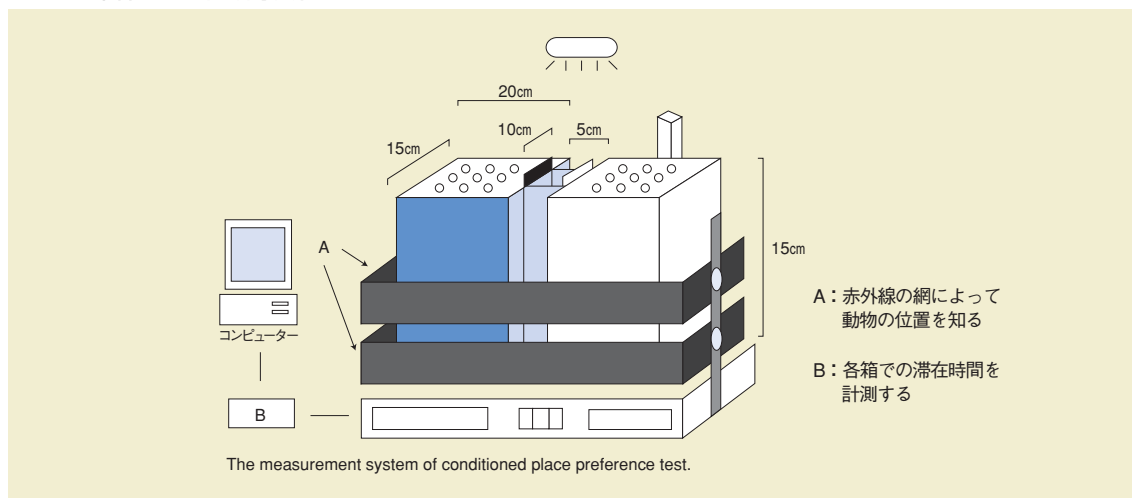
図6は白い箱と黒い箱がつながっているだけの装置で、中にネズミを入れ、両方を行き来できるようにしました。黒いベルトは赤外線網の網でどの場所に何秒いたかをコンピューターに表示します。プロトコルは単純で、最初は黒い箱にも白い箱にも何にも入れず、ネズミだけ入れます。何日間か測るとネズミのそれぞれの箱での滞在時間がわかります。実験は1回につき20分行います。

最初に白い箱にコーンオイルを置きます。

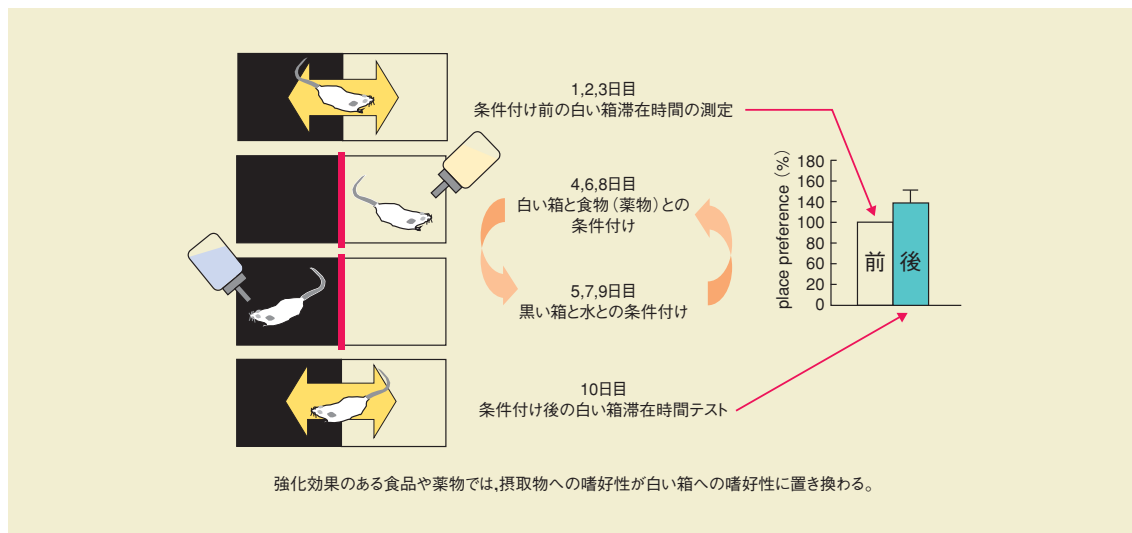
ネズミはコーンオイルが大好きなので、ペロペロなめます。次の日は黒い箱に水を置きます。水は好きでも嫌いでもないの、なめたりなめなかったり。また次の日には白い箱にコーンオイルを置きます。これを3回繰り返すと、ネズミは白い箱にコーンオイルが、黒い箱には水しかないことを学習します。最終日に両方の箱に何にも入れないでネズミだけ入ると、もしネズミが白い箱にあったコーンオイルに執着し、もっと食べたいという気持ちを持つと白い箱でうろろうし、滞在時間が延びます(図7)。

これを初めから比べ、滞在時間が延びた場合に執着(やみつき)があると判断しました。コーンオイルを置いた白い箱のほうは、何回やっても滞在時間がかなり延びました。有意な差がつかまりました(図8)。

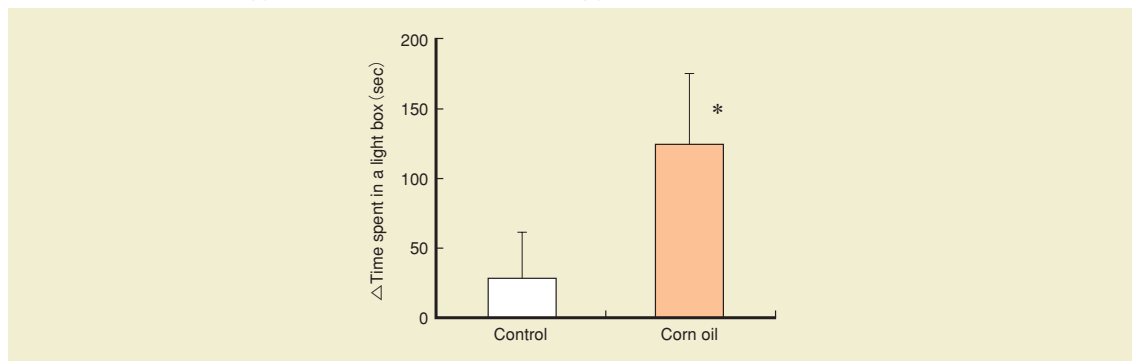
## ● 図6 条件付け位置嗜好試験



## ● 図7 条件付け場所嗜好性試験 (Conditioned Place Preference 法 ; CPP法)



## ● 図8 マウスはコーン油にやみつきになり白い箱に長く滞在した



## 6. おいしいという感覚

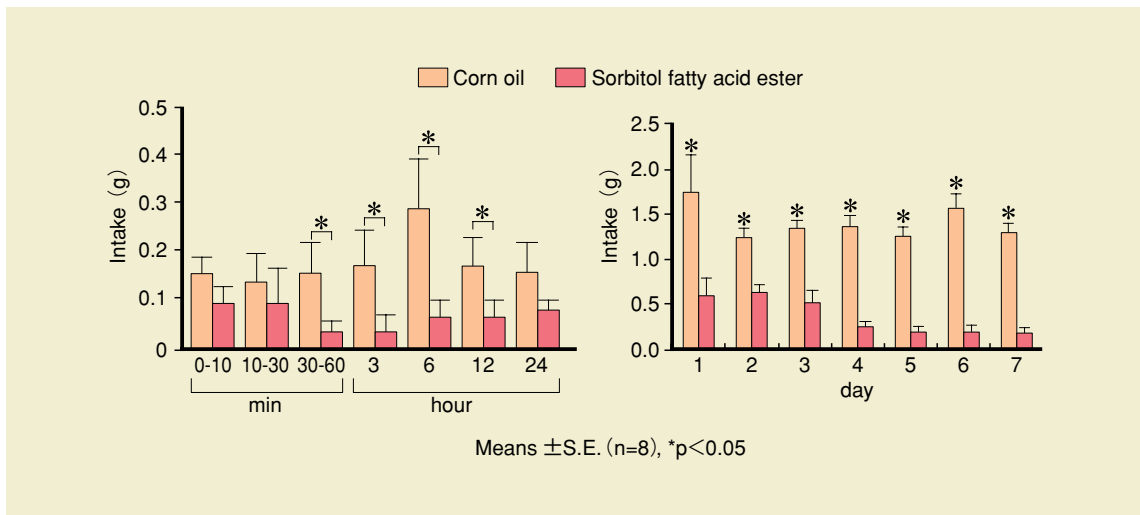
脳の中でおいしいという快感はモルヒネがおもに作用し、快感が生じる場所に $\beta$ -エンドルフィンが作用しているだろうと、すなわち、内因性物質として $\beta$ -エンドルフィンが考えられています。モルヒネの受容体に対するブロッカーを与えておくと、脂に対する執着がなくなります。

おいしさに関する感覚に神経末端から出る $\beta$ -エンドルフィンが関係しているだろうといわれていますが、同時に出るドーパミンはもっと食べたいという感覚です。おいしいものを食べると、片方でおいしいと思いながら、もう片方でもう一口食べたいというような感

覚が同時に起きます。これがドーパミンの起こしている感覚だろうと思います。おいしさももっと食べたいと思う感覚がないまぜになった状態が、脂を摂取したときのおいしさの感覚ではないかと思います。

ノンカロリーオイルと普通の市販のコーンオイルを比べると、マウスは最初の1時間ぐらまでは区別が付きませんが、1時間を超えて3時間、6時間になってくると、もうノンカロリーオイルには見向きもしなくなりました。食肉のおいしさは単なる口の中での応答だけでなく、カロリーが十分にあることが大事であることがわかってきました(図11)。

●図11 カロリーのない油脂は60分でバレる





## 7. うま味のメカニズム

アミノ酸を中心とした肉のうま味成分には、脂と同じメカニズムの執着を生み出す作用があることがわかってきました。

オピオイド受容体に作用する $\beta$ -エンドルフィンが出てくるといのは、本能を正しいものを食べるという方向に結びつけていると考えられます。本来、おいしさの快感というものは本能に照らし合わせ、生命維持をするというものに対して、一種のご褒美の快感というふうにセットされているものです。それに対してカロリーがない、まったく栄養素を含まないものにはやみつきになりません。

脳内の報酬系という観点から、忘れられない中身というものは、十分な脂・甘味・うま味が存在することで、食肉は人を執着させるような、忘れられないような味になっていると思います。

脂というものはエネルギーがあるという強力

な信号で、砂糖は血糖とエネルギーが十分確保されるという信号で、うま味はタンパク質が豊富にあるという信号になっていると思います。これらは、人間や動物の必要な三大栄養素であり、これらに対して積極的に摂ろうとする、一種の執着現象が起こるのは至極当然であり、本能の誘導している方向であろうと考えます(表1)。

食肉のおいしさは、おそらくそこに含まれている脂肪分によって脳が興奮する、含まれているうま味と調理に使われた味物質が共同して、脳を興奮させることを助けるとともに、その興奮した脳がその味成分を非常においしく感じる。他のものに比べて、脂が入ることによって、一段あるいは数段高い次元のおいしさに引き上げるのだらうと結論づけることができます。

●表1 脳内報酬系から見た食肉のおいしさ・満足感

食材の中では「油脂」と「砂糖」と「うま味」に執着が見られる  
食肉およびその料理は要因のすべてを備えている

油脂はエネルギー、砂糖は血糖とエネルギー、うま味はタンパク源の存在を  
知らせる生理的な味覚の信号であり、生命維持に必須

高度のおいしさは脳内で快感を生じ、その記憶は執着行動を生む  
執着は今後も食べ続けるという本能の決意である

# 加熱肉のテクスチャーに及ぼすワインの効果

S U M M A R Y

お茶の水女子大学大学院  
人間文化研究科教授

畑江敬子



フランス料理の世界では、ワインで煮ると肉が軟らかくなり、おいしくなるといわれていますが、肉のワイン煮に関する先行研究はほとんどありません。そこで、ワインで煮る（加熱する）と肉が軟らかくなるのはどうしてなのか。本稿では、肉のテクスチャーにワインがどのような効果を及ぼすのかをまとめてみたいと思います。

加熱肉のテクスチャーにどのような効果が生じるのかを調べるために、牛すじ肉を使って実験を行いました。まず、赤ワイン・白ワイン・水にあらかじめ漬けてから加熱する場合、あるいは漬けることなく加熱する場合、加熱肉のテクスチャーはどうなるのか。赤ワイン・白ワイン・水での加熱時間の経過による肉の軟らかさ、ヒドロキシプロリン量の変化などを見ました。また合成ワインを使ってオMISSIONテストで加熱に伴う牛すじ肉の水分変化、破断荷重の比較を行い、さらに、牛すじ肉の加熱軟化にどの種類の有機酸が影響を及ぼしているのかを調べました。

## Key Words

- 加熱肉の軟化効果は、ワインの酒石酸に起因する
- 有機酸の種類によって牛すじ肉の軟化効果が異なる
- 酒石酸とpH3.6（ワインと同じ）の条件がコラーゲン分解を促進

## 1. 牛すじ肉の浸漬・加熱実験

牛もも肉、すじ肉を用いてワイン煮の効果を検討しました。

フレーバーを向上させること、結合組織に影響を与えているらしいことはわかりましたが、肉のテクスチャーに及ぼす影響を明確に示すことはできませんでした。

もも肉、すね肉はすじや脂質が不均一にまざっており、均一な試料で比較することが困

難だったためです。そこで、結合組織が大部分を占めるすじ肉を用いて実験することにしました。

市販の牛すじ肉を用意し、筋膜の部分を選び余分の肉と脂肪を包丁でこそげ取り、結合組織部分を50×15mmに成形します。牛すじ肉の一般成分は、水分が66.1%、タンパク質（大部分がコラーゲン）32.6%、脂質0.74%、

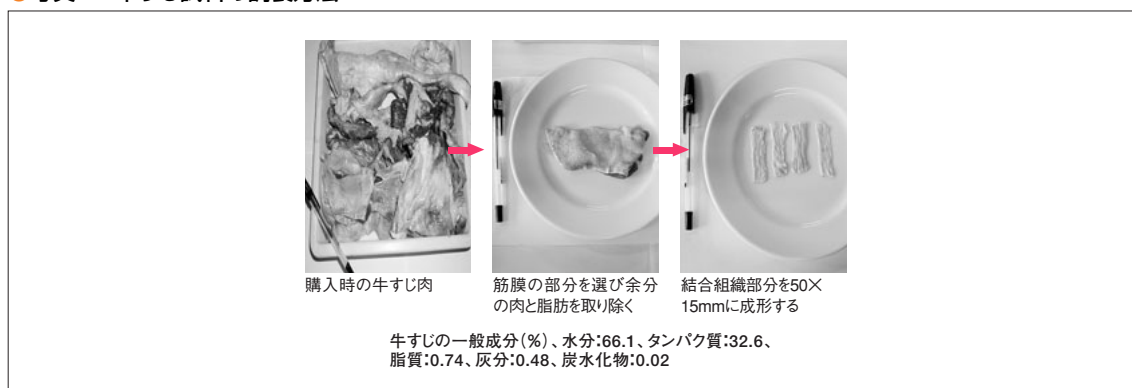
灰分0.48%、炭水化物0.02%です (写真1)。

実験に用いたワインは、赤ワイン (SUNRISE CABERNET SAUVIGNON 2000, pH3.59) と白ワイン (SUNRISE CHARDONNAY 2000, pH 3.26) です。pHは白ワインのほうが若干低く3.26です。対照

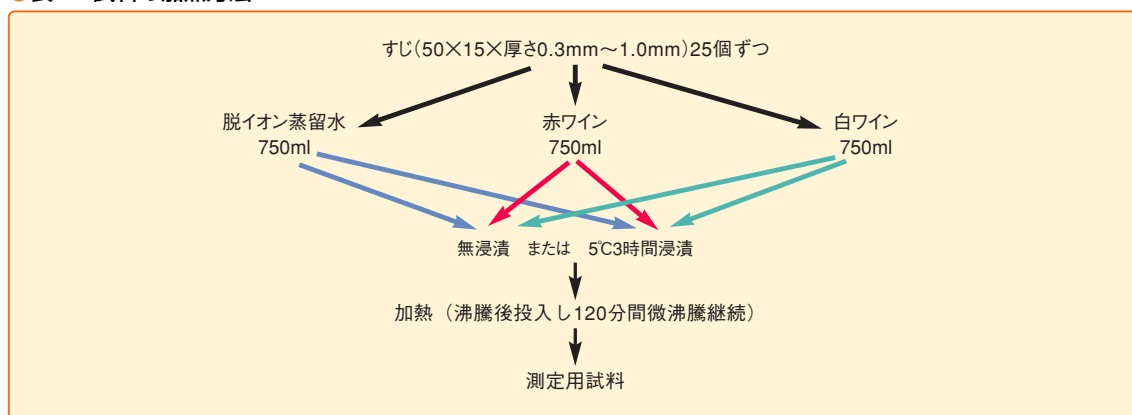
は脱イオン蒸留水とし、pHは5.44でした。

試料の加熱方法は、牛すじ肉を50×15×厚さ0.3mmに調整し、脱イオン蒸留水・赤ワイン・白ワインの中に無浸漬または5℃で3時間浸漬後加熱をし、120分間微沸騰を継続しました (表1)。

### ●写真1 牛すじ試料の調製方法



### ●表1 試料の加熱方法



## 2. 測定方法と実験結果

測定項目および方法はpH・温度・重量・水分・粗タンパク質・破断試験・走査型電子顕微鏡での観察です。

図1は加熱中の温度履歴を示したもので

す。ワインのほうが先に沸騰しますが加熱時間が120分と長いので、80分を過ぎたころから温度は同じになっています。加熱による重量変化ですが、水で加熱したときは直線的に

増えていきますが、赤ワインと白ワインで煮たときには、いったん増えその後減っていきます。無浸漬も3時間浸漬も同じような傾向になっています。

一方、加熱中の肉の水分は徐々に増えていきます (図2)。

加熱に伴い、粗タンパク質が減っていきませんが、水煮の場合は120分までほとんど変化がありません。赤ワイン・白ワインで煮た場合は浸漬・無浸漬いずれも徐々に下がっていくという結果になりました (図3)。

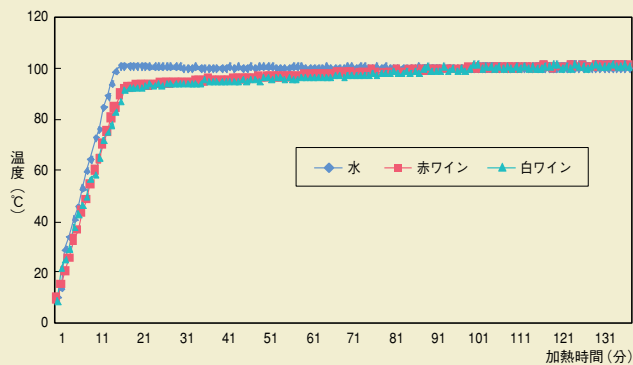
溶液中のpHを測定すると、いずれも加熱前・加熱後ともにあまり変わりませんでし

た。3時間浸漬も同様の結果になりました。

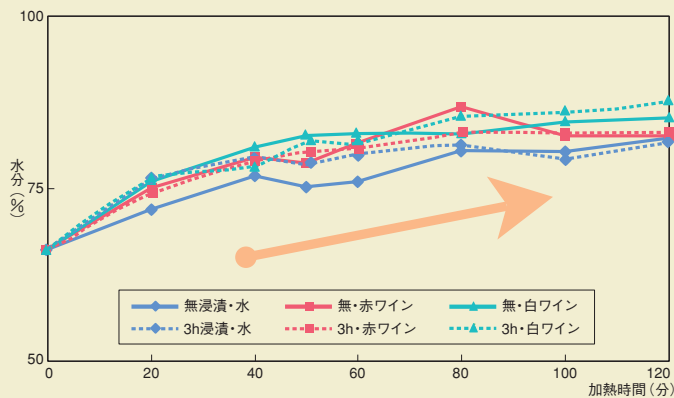
図4は加熱したときの肉の物性です。

1000gfの線は噛んだときに噛める硬さ、200gfの線は食べられる軟らかさです。無浸漬・水煮の場合、120分の加熱中だんだん肉は柔らかくなり、噛める軟らかさにはなりませんが、食べられる軟らかさにはなりませんでした。赤ワインは80分で、白ワインの場合は60分ぐらいで食べられる軟らかさになりました。3時間浸漬するとワインの効果は顕著に表れ、赤ワインの場合は80分が60分に、白ワインの場合は60分が50分ぐらいに短縮されました (図5)。

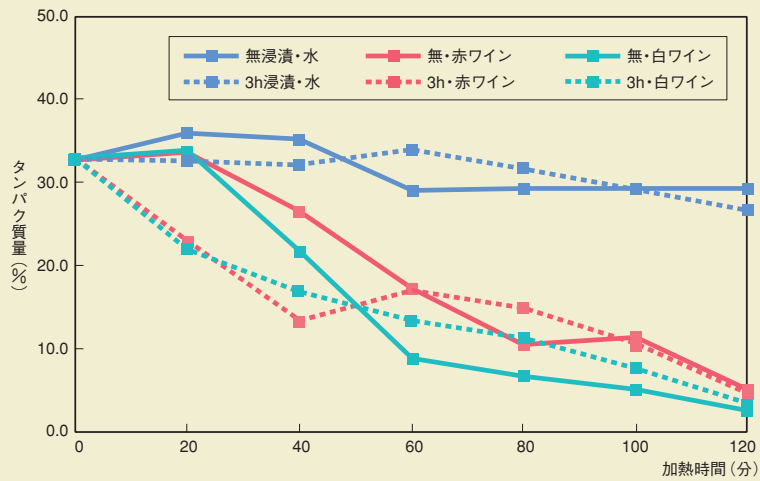
● 図1 加熱中の温度履歴



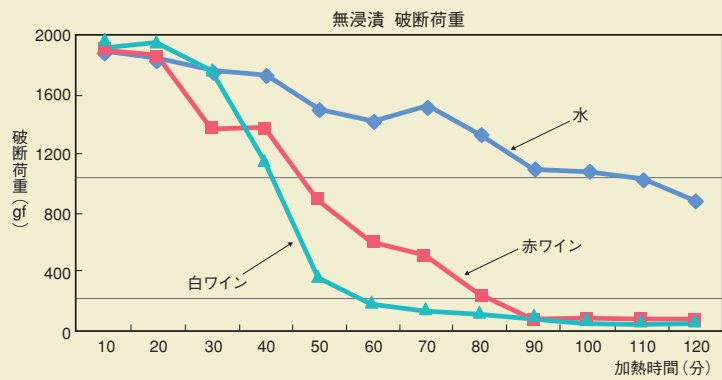
● 図2 加熱中の肉の水分変化



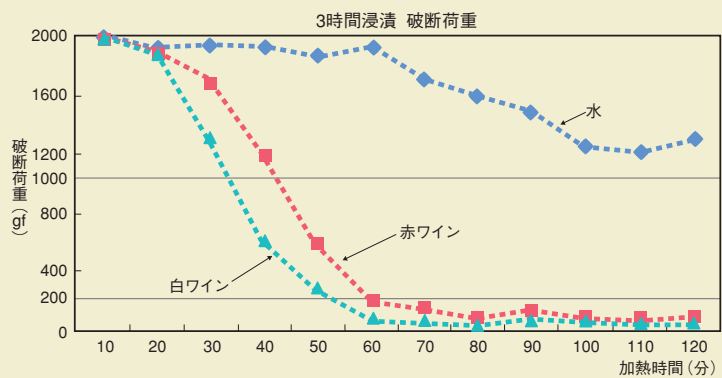
● 図3 加熱に伴う粗タンパク質量の変化



● 図4 加熱肉の物性変化



● 図5 加熱肉の物性に及ぼす浸漬の効果



### 3. 牛すじ肉を用いたワイン煮と水煮の効果

牛すじ肉をワインで浸漬したり、ワインで煮ると先述のように効果がはっきりと表れます。一方、水煮の場合はあまり変化は見られませんでした。

では、水煮ではどのくらい加熱すれば軟らかくなるのかというと、380分間の加熱後にやっと食べられる軟らかさになりました。380分時点での重量変化は1.18倍、タンパク質は11%、水分は89.4%。水分が85%以上に、粗タンパク質も11%ぐらいにならないと食べられる軟らかさになりません。

60分間の加熱時点では水煮肉は食べられない硬さで、赤ワイン・白ワイン煮肉は食べられる軟らかさでした。

このときのヒドロキシプロリンを測ると、生と水煮ではほとんど変化が認められません。

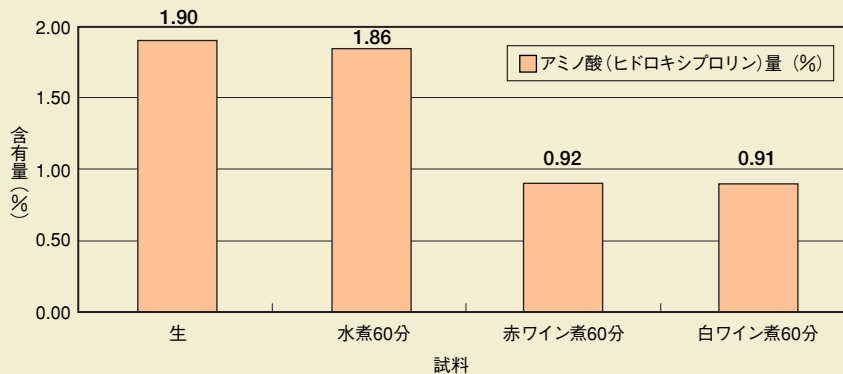
一方、赤ワインと白ワイン中で加熱したも

のはヒドロキシプロリンが減少しました。つまり、粗タンパク質の減少というのはヒドロキシプロリンで示されるコラーゲンの減少であるということが考えられます (図6)。

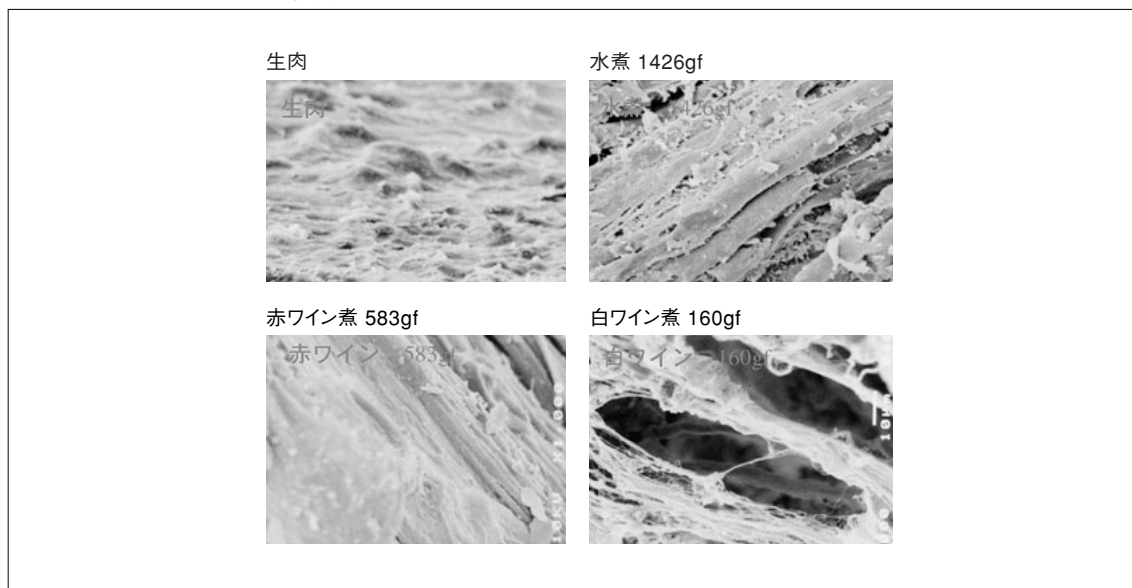
以上をまとめると、牛すじ肉が軟化する時間は、水煮では380分、無浸漬の赤ワイン煮では水煮の約1/5分の80分、白ワイン煮では水煮の約1/6の60分、3時間浸漬すると赤ワイン・白ワインでは60~50分になりました。明らかにワインで肉の軟化が早くなることがわかりました。

走査型電子顕微鏡写真で60分間加熱した牛すじの組織構造を見ると、水煮では1426gfで噛める硬さではありません。赤ワインでは噛める状態ですが食べるのにはまだ硬い。白ワインでは食べられる軟らかさです。順番に見ていくと徐々に繊維がほぐれていくのがわかります (写真2)。

●図6 生と60分加熱のヒドロキシプロリン量(%)



●写真2 加熱した牛すじの組織構造 走査型電子顕微鏡写真 無浸漬60分間加熱



#### 4. 牛すじ肉の加熱軟化は酒石酸に起因

ワインのどの成分が牛すじ肉の軟化に効果があるのかを検討するために、ワインの成分を調べてみました(表2)。赤ワインのポリフェノールはフラボノイド型で、非フラボノイドは白ワインとほぼ同量です。白ワインのポリフェノールは非フラボノイド型で、フラボノイド型は少し、全ポリフェノールは赤ワインでは2670ppm、白ワインは380ppmです。アルコールは約13%、酸度・酒石酸換算量・酒石酸はほぼ同量で、pH値は赤ワイン3.5、白ワイン3.1、赤ワインに乳酸が多いのはマロラクティック反応が起こったためです。

表3は合成ワインを調製したものです。エタノールは赤ワイン・白ワインともに13%、酒石酸はもとと同じとし、非フラボノイド型のポリフェノールはカフェー酸を使用しまし

た。フラボノイド型は赤ブドウ種果皮果皮抽出物のバイオバンを使用しました。これらを合わせて合成赤ワイン・合成白ワインとしました。

試料の加熱方法は、牛すじ肉のサンプル約9gを網の中に入れ、脱イオン蒸留水、赤・白ワイン、合成の赤・白ワインの中に網を吊して加熱し、沸騰後120分間微沸騰を続けました。

加熱に伴う牛すじ肉の破断荷重の変化を調べたところ、合成ワインとワインの結果が同じであることが確認されたので、合成ワインを使って加熱に伴う溶液の変化の実験をしました。赤ワイン、白ワイン、合成の赤・白ワイン、それぞれの加熱前・加熱後の加熱溶液pHの変化を調べたところ、いずれの場合もpHの変化はほとんど見られませんでした。

このことから合成ワインを使ってオミッシェンテストを行いました。加熱溶液をA：エタノールなし、B：酒石酸なし、C：バイオバンなし、D：カフェー酸なしとします。pHはすべて3.6です (図7)。

加熱に伴う重量変化を比べてみると酒石酸を除いた場合のみ軟化が抑制されています。その他のエタノール・バイオバン・カフェー酸を除いたものは、加熱時間を長くすると徐々に重量が減りました。つまり、「酒石酸なし」だけが軟化しないということがわかりました (図8)。

次に加熱に伴う牛すじの水分変化を測定しました。「酒石酸なし」のみが他に比べ水分

が増えていません。水分が85%を超えないと軟化しないので、酒石酸がないとうまうかないのではないかと思います (図9)。

図10は、酒石酸でpHが異なる場合の破断荷重の変化を示しています。同じ酒石酸を使ってもpH4.85とpH3.94では軟化しない。酒石酸は必要で、pHが3.6 (赤ワインと同じ) 以下という条件がそろったときに軟化するということがわかりました。

ここまでの実験結果をまとめると、牛すじ肉の加熱軟化は、合成ワイン成分中の酒石酸に起因することが明らかになりました。しかし、酒石酸存在下でも、pH3.6以下でないと軟化しないことがわかりました。

●表2 ワインのポリフェノール含量と主な有機酸

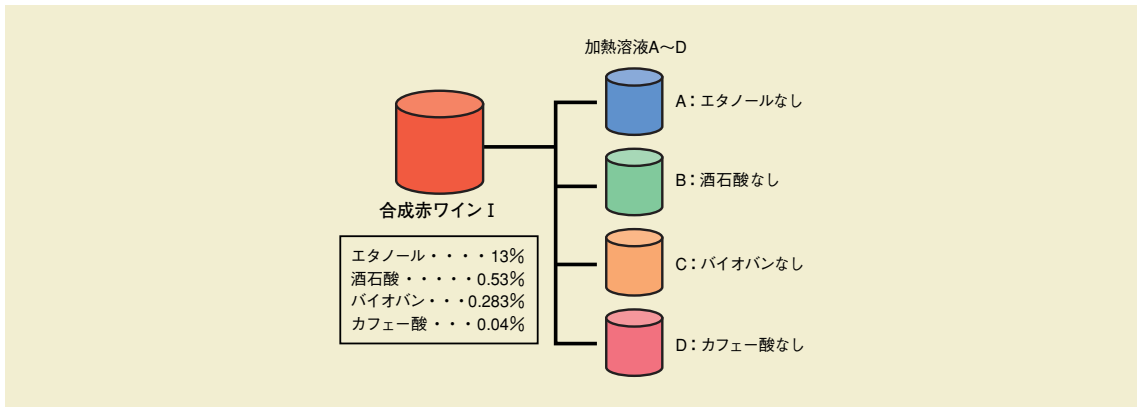
	赤ワイン	白ワイン
ポリフェノール	フラボノイド型 非フラボノイド型 は白ワインと同量	非フラボノイド型 フラボノイド型少
全ポリフェノール	2670ppm	380ppm
アルコール	13.3%	13.2%
pH値	3.5	3.1
酸度	7.1ml	7.4ml
酒石酸換算量	0.53%	0.56%
酒石酸	2.2g/l	2.1g/l
リンゴ酸	0.1g/l	1.6g/l
乳酸	1.1g/l	0.1g/l

●表3 合成ワインの調製

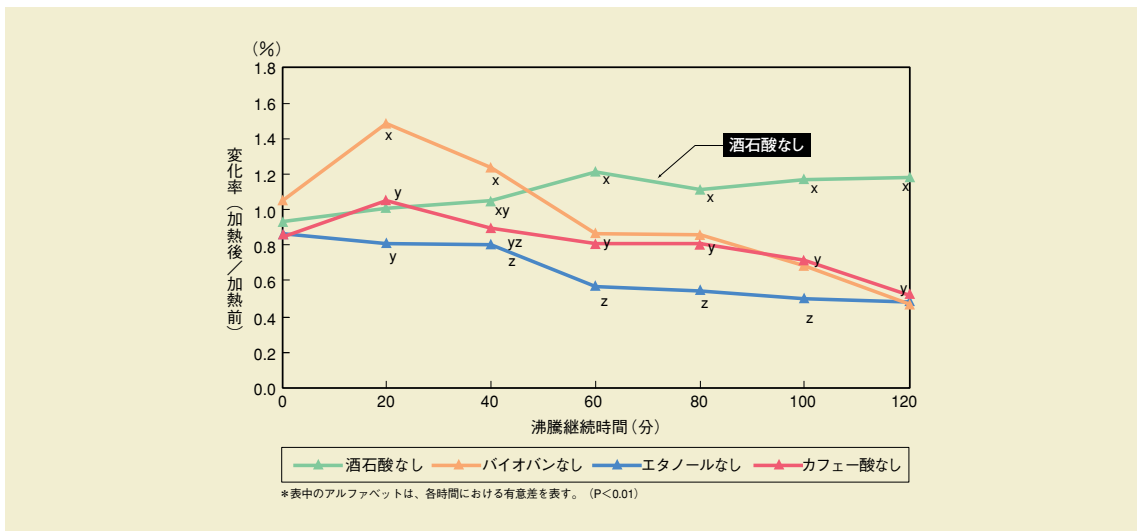
合成赤ワイン (pH3.6)	合成白ワイン (pH3.2)
①エタノール・・・・・・・・・・ 13%	①エタノール・・・・・・・・・・ 13%
②酒石酸・・・・・・・・・・ 0.53%	②酒石酸・・・・・・・・・・ 0.56%
③カフェー酸 (非フラボノイド型)・・・ 0.04%	③カフェー酸 (非フラボノイド型)・・・ 0.04%
④赤ブドウ種果皮抽出物 (フラボノイド型) 「バイオバン」・・・・・・・・・・ 0.283%	
[2.826g/1l (バイオバン中ポリフェノール含量81.4%)]	



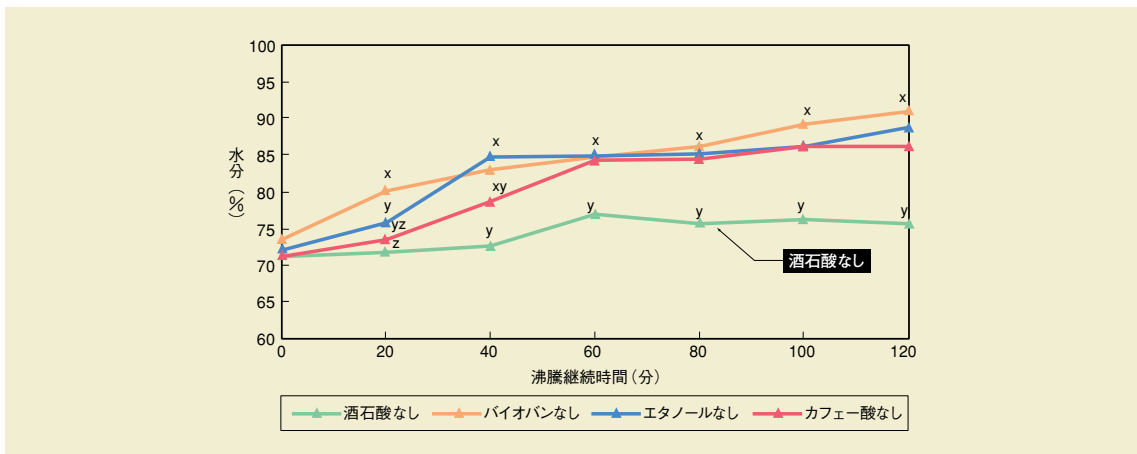
● 図7 オMISSIONテスト



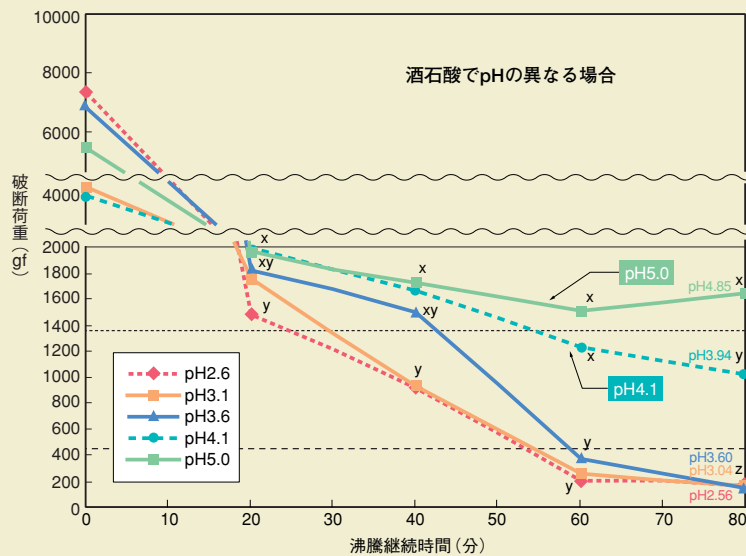
● 図8 加熱に伴う牛すじの重量の変化



● 図9 加熱に伴う牛すじの水分の変化



● 図10 加熱に伴う牛すじの破断荷重の変化



## 5. 牛すじ肉の加熱軟化には有機酸の種類が影響する

牛すじ肉の加熱軟化に有機酸の種類が影響を及ぼしているかを調べました。エタノール・バイオバン・カフェー酸はもとと同じにし、有機酸の種類を酒石酸0.530%・リンゴ酸0.473%・乳酸0.318%・クエン酸0.678%・コハク酸0.417%・酢酸0.212%に変えました。パーセント表示はいずれも0.033Mにするための液濃度です。表4に示した割合で混合した場合、赤ワインと同じpH3.6になりました(表4)。

図11は有機酸の種類を変えたときの加熱に伴う牛すじ肉の重量変化を示したものです。これを見ると有機酸の種類によって同じpHでも効果が違うということがわかります。

破断荷重を比べてみると、クエン酸・酒石酸では軟化しますが、酢酸・コハク酸では軟

化しません。これらは120分間加熱しても食べられる軟らかさにはなりません。pHだけではなく、有機酸の種類も影響しているのではないかと思います(図12)。

タンパク質の変化を見ると、酢酸ではタンパク質は減っていないのでコラーゲンは減っていないのではないかと考えられます。コハク酸は減っていますが、酒石酸・リンゴ酸・乳酸・クエン酸とは影響が違ってきます。

クエン酸・酒石酸・リンゴ酸・乳酸は軟化しましたが、コハク酸は軟化が遅れ、酢酸はあまり軟化が見られませんでした。このことは走査型電子顕微鏡観察による組織構造の粗構造化から見てもうなずけます。有機酸の種類によっても違うことがわかりました(写真3)。

## ●表4 0.033M各有機酸溶液の調製

【表I】	エタノール	バイオバン	カフェー酸	有機酸
	13.0%	0.283%	0.04%	下記参照

(いずれも0.033M)

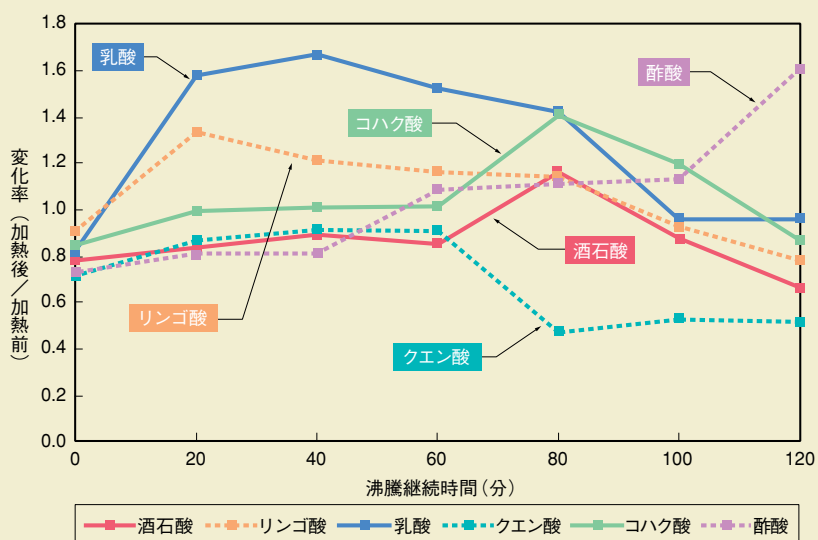
【表II】	有機酸	酒石酸	リンゴ酸	乳酸	クエン酸	コハク酸	酢酸
(%)		0.530	0.473	0.318	0.678	0.417	0.212
有機酸塩	酒石酸Na	リンゴ酸Na	乳酸Na	クエン酸Na	コハク酸Na	酢酸Na	
(%)	0.812	0.628	0.396	0.911	0.572	0.290	

有機酸と有機酸塩の  
溶液を混合し、  
pH3.6に調製

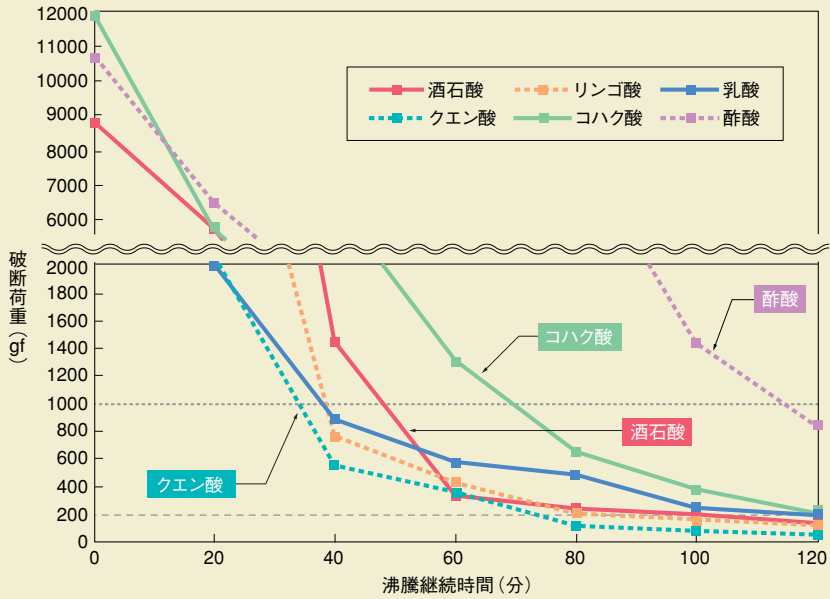
【表III】	酒石酸：酒石酸Na	8：5	クエン酸：クエン酸Na	5：2
	リンゴ酸：リンゴ酸Na	8：1	コハク酸：コハク酸Na	10：1
	乳酸：乳酸Na	5：1	酢酸：酢酸Na	15：1

\*およそ【表III】の割合で混合した場合に、赤ワインと同じpH3.6になった(20°C)。

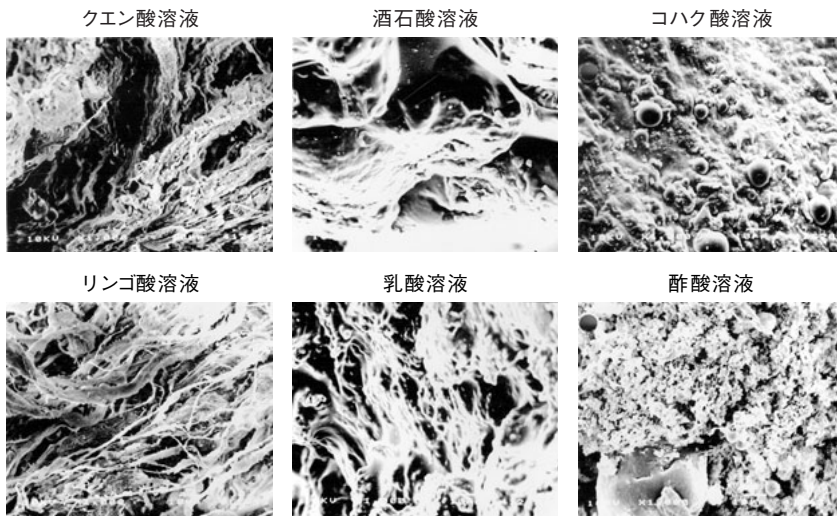
## ●図11 加熱に伴う牛すじの重量の変化



● 図12 加熱に伴う牛すじの破断荷重の変化



● 写真3 走査型電子顕微鏡 (無浸漬・80分加熱)1000倍



## 6. まとめ

牛肉をワインで煮た場合の肉のテクスチャーに及ぼす影響を明らかにするために、すじ肉を用いて実験を行いました。

牛肉のテクスチャーの変化は、主に筋肉の周囲のすじ（結合組織）を軟化させるためであることがわかりました。牛すじ肉の軟化に影響を及ぼす主な成分は、ワインのなかでは酒石酸です。酒石酸存在下、pH3.6以下の溶

液で加熱した場合、ワインと同等、あるいはそれ以上の軟化効果を示しました。

ワイン中の酒石酸の存在とpH3.6という条件が、結合組織のコラーゲンの溶出を促進させ、肉の筋繊維をほぐれやすくし、軟らかい食感をあたえるのではないかと考えられます。

（図版作成：お茶の水女子大学調理学研究室）





# 脂質と 健康・疾病

# 高脂血症と動脈硬化

## S U M M A R Y

帝京大学医学部内科教授  
寺本民生



20世紀に高脂血症と動脈硬化の病態がわかり、同時に治療薬としてのスタチンによる虚血性心疾患（CHD）の予防効果が示されました。

21世紀に入り、糖尿病等のハイリスクの患者さんでもLDLを下げることによってイベントが抑制され、CHD、脳卒中、総死亡の予防効果が証明されました。しかし、CHDの予防効果はただか30~40%であり、ここにメタボリックシンドロームについての認識の重要性が存在します。内臓脂肪がある、中性脂肪が高い、HDLが低い、血圧や空腹時血糖がやや高い等の軽微な臨床的所見でも重積する場合には、ハイリスクと認識することが大切です。

体重を5%下げると糖尿病移行率は落ちます。7%減少すると糖尿病の発症率は58%抑制できます。このように体重コントロールは非常に重要です。

### Key Words

- プラークの破綻
- コレステロールの抑制
- 糖尿病と高血圧
- 体重コントロール
- メタボリックシンドローム

## 1. 高脂血症と動脈硬化

高脂血症と動脈硬化に関しては1973年ごろにLDL受容体が発見され、高脂血症の病態がわかり、ほぼ同時期に治療薬としてスタチンがわが国で発見され、急速な進展をみせました。20世紀の後半になりプラークの破綻という概念が出てきて、そこに脂質がかかわっていることから、動脈硬化と高脂血症の関係を考えるときに、プラークの破綻という概念がbreakthrough（突破口）としてあるのではないかと。その後、高脂血症の治療をす

ると動脈硬化が予防できるという事実が多数発表されました。

それほど大きな隆起性病変でなくても、一部が破綻するとそこに血栓ができ、最終的な狭窄病変になることがわかってきました。プラークの破綻が非常に大事なのではないかとされています。

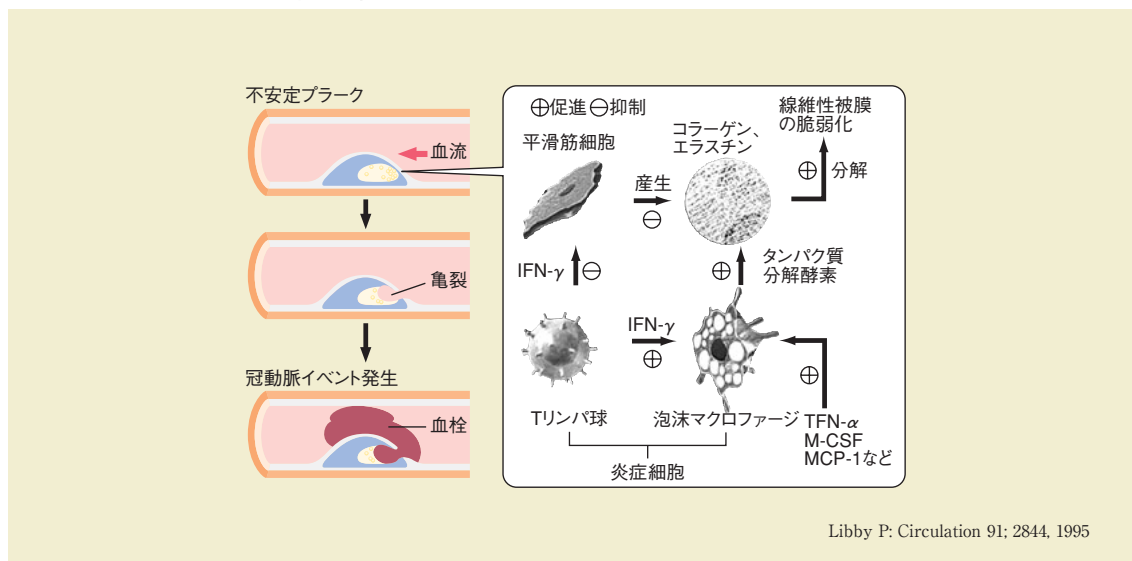
このプラークの破綻に炎症性の細胞がかかわっています。プラークが破綻を起こしたあたりには、活性化されたマクロファージがあ



り周囲の線維を分解する、いわゆるタンパク質分解酵素（MMP）を発現することによって、破綻を引き起こしていると考えられています。このマクロファージの活性化について

は、やはり、マクロファージにおけるコレステロールエステルの蓄積が、非常に重要であることがわかってきました（図1）。

● 図1 炎症によるプラーク不安定化メカニズム



## 2. コレステロールと総死亡

この炎症を抑制することが動脈硬化を予防する、特にイベントを抑制するうえで非常に重要です。その引き金になっているところにLDLコレステロールがあるのではないかとわれてきました。84年Lipid Research Clinicの試験でコレステロールが非常に重要であることが、その後、4Sという試験でコレステロールを下げると総死亡が抑制できることがわかりました。4Sを起点とした大規模予防試験で、二次予防、すなわちコレステロール260mg/dl、LDLコレステロール188mg/dlという非常にリスクの高い人たちのコレステロールを下げることによって総死

亡を抑制できることが示されました。一次予防、多少リスクの低い人でもLDLが高ければ、これを抑制することによって冠動脈疾患が予防できますが、総死亡は抑制できませんでした。

90年代後半になり、LDLコレステロールがほぼ正常でも、二次予防というリスクの高い方たちは、コレステロールを下げることによりリスクを減らすことができる、また、98年には一次予防というリスクの低い患者さんに対し、LDLが正常でもこれを下げることによって冠動脈疾患を予防できることがわかってきました。しかし、これらの試験では総

死亡の抑制効果までは示せませんでした (表1)。

わが国で高脂血症の方たちを6年間フォローアップしたJ-LITという調査で、コレステロールだけではなく糖尿病、高血圧、喫煙等のリスクが重なることにより、冠動脈疾患の発症率はうなぎのぼりに上がる。しかも、そこに冠動脈疾患があれば、ワンランク上のレ

ベルでリスクが高くなることがわかってきました。このデータを基に、リスクがある人はできるだけコレステロールは低くしましょう、他の脂質、HDLや中性脂肪、高血圧、糖尿病、喫煙等のリスクに目を配りながら、包括的に動脈硬化を予防しましょうというガイドラインが動脈硬化学会から出されました (表2)。

●表1 スタチンによる心血管イベント抑制の効率性

試験名	4S	LIPID	CARE	WOSCOPS	AFCAPS	VA-HIT	BIP
薬剤種類	スタチン	スタチン	スタチン	スタチン	スタチン	フィブラート	フィブラート
投与前値	二次予防	二次予防	二次予防	一次予防	一次予防	二次予防	二次予防
TC	261	218	209	272	221	175	212
LDL-C	188	150	139	192	150	111	148
HDL-C	46	36	39	44	36	32	35
TG	97	142	156	162	158	161	145
冠動脈イベント発生率							
プラセボ/薬 (%)	22.6/15.9	15.9/12.3	13.2/10.0	7.9/5.5	5.6/3.5	21.7/17.3	15.0/13.6
NNT	15	28	33	42	48	23	71

TC：総コレステロール、LDL-C：LDLコレステロール、HDL-C：HDLコレステロール、TG：トリグリセリド  
NNT：Number needed to treat 1人の冠動脈イベントを予防するために必要な治療患者数

高脂血症治療ガイド2004一部改変

●表2 患者をLDLコレステロール値以外の主要冠危険因子の数により分けた6群の患者カテゴリーと管理目標値

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dl)				その他の危険因子の管理		
	冠動脈疾患	LDL-C以外の主要冠危険因子	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	禁煙
B1		1	<220	<140					
B2		2							
B3		3	<200	<120					
B4		4以上							
C	あり		<180	<100					

TC：総コレステロール、LDL-C：LDLコレステロール、HDL-C：HDLコレステロール、TG：トリグリセリド

動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002

### 3. 大規模予防試験

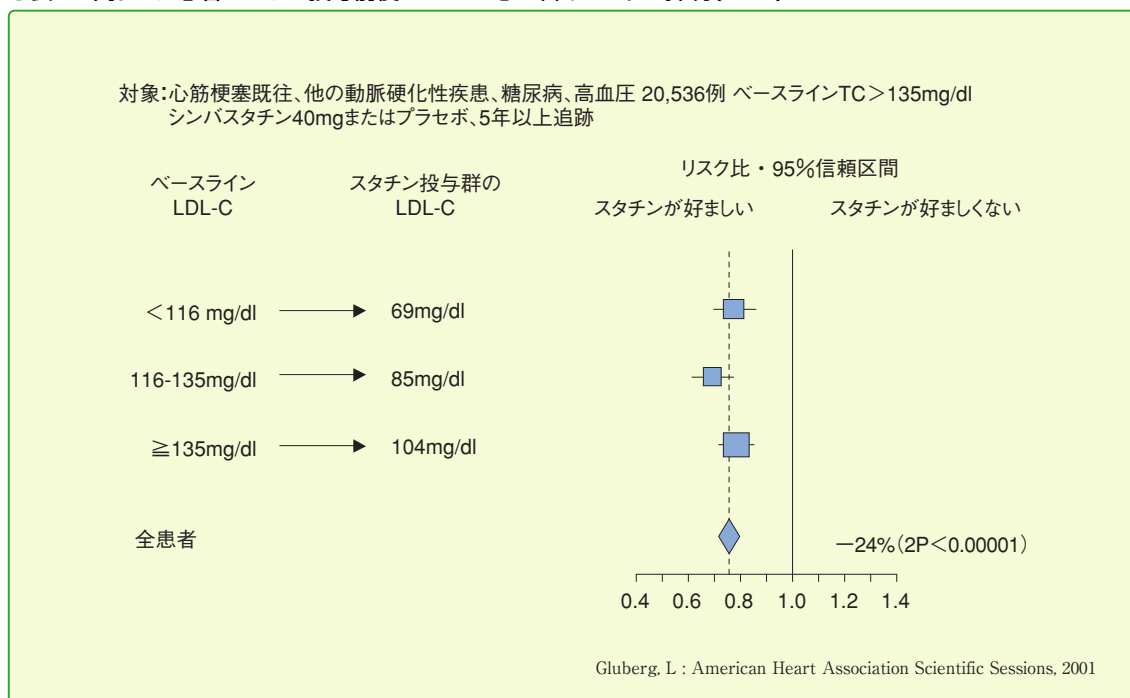
**表3**は2001年に発表されたイギリスで行われたHPSという、心筋梗塞や動脈硬化性疾患のある非常にリスクの高い2万人の患者さんを対象に、スタチンを使ってコレステロールを下げた群と、プラセボを使ってそのまま見ていった群に分けて行った試験です。

LDLコレステロールが116mg/dl未満の人でもスタチンを使うことによって20数%のリスクの低下が認められました。スタチン系の薬でコレステロールを下げることによって

動脈硬化の予防、イベントが抑制できるのではないのでしょうか。

リスクの高い人たちのコレステロール値を下げることの意義ということでは、糖尿病の人が心筋梗塞や狭心症を起こしたとき、PTCAという手法で治療し、その後フォローアップしたスタディで見ると、糖尿病でない人たちに比べ糖尿病の人たちの死亡率は9年間で倍になり極めて予後が悪い。糖尿病の人たちの治療は非常に重要です。

●表3 高リスク患者における投与前後LDL-Cと心血管イベントの抑制(HPS)



#### 4. 糖尿病患者の問題点

糖尿病の人たちの特徴は中性脂肪が高い、インスリン抵抗性というバックグラウンドを持っている、もしくはHDLが低いことです。リポタンパク代謝が多少違い、small dense LDLという異質なLDLができる、Remnantという食事の遺残物ができる、食後の高脂血症という病態が生じる等が動脈硬化に関連しているのではないかとわれています。

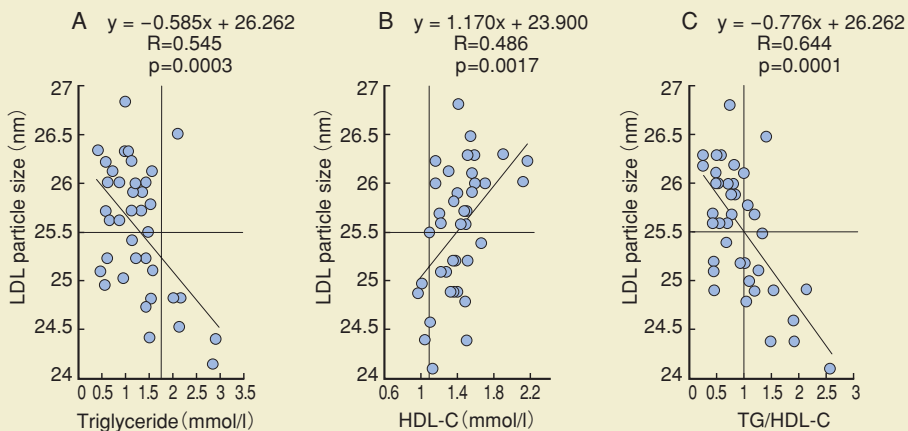
最近、粒子サイズが注目されています。ルチンで粒子サイズを測り、2～16%のポリアクリルアミドジェルで分けると、患者さんによりLDLのピークが大分違い、だいたい25.5nmよりピークが小さいものをsmall dense LDLと呼んでいます。しかし、このようなことを一般臨床のうえですることは難しいので、一般臨床のバロメーターに置き換えてみました(図2)。縦軸がLDLのサイズ、横軸に中性脂肪、これは負の相関をもっていて、中性脂肪が高いほどLDLのサイズは小

さくなり、HDLは逆に正の相関をもっていて、HDLが低いほどLDLのサイズは小さくなります。

Small dense LDLの問題点ですが、ビタミンEなどの抗酸化ビタミンの含有量が低く、LDLの酸化を受けやすいことです。酸化LDLは動脈硬化に関係しており、酸化LDLが高い人は血管内皮機能が障害されている可能性があります。Small dense LDL、酸化LDL、動脈硬化という流れを作っていると考えます。

糖尿病には脂質異常、LDL自体の問題があります。CARDSという試験を見ますと、糖尿病というハイリスクの人たちのLDLを下げることにより、イベント抑制が起き、脳卒中は極めて顕著に抑制され、急性冠イベントも有意に抑制されています。総死亡も有意に抑制されています。LDLの管理は厳重にしなくてはなりません。

●図2 LDLサイズの決定因子



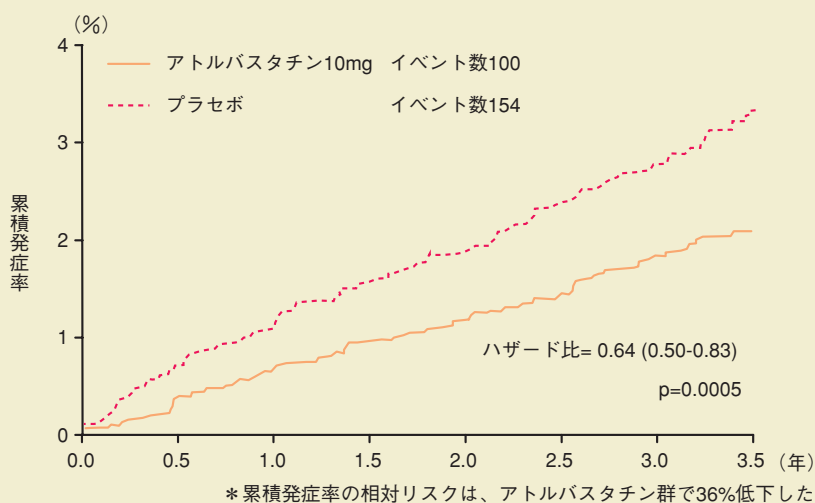
Maruyama C. J. Atherosclerosis & Thrombosis 10; 186. 2003

## 5. 高血圧というリスク

図3はASCOTという試験です。コレステロールは250mg/dl以下と比較的正常な人たちが多いが、血圧以外に三つ以上の冠危険因子を有するというで極めてハイリスクですが、心筋梗塞を起こしてはいない患者群で

す。このような人たちにスタチンを使うことによってLDLは126~90mg/dlまで下げられました。非致命的な心筋梗塞、致命的な冠動脈疾患を合わせると3.3年で見事な低下を示しました。

●図3 ASCOT-LLA：一次エンドポイント(非致命的な心筋梗塞+致命的な冠動脈疾患)



Sever PS, Dahlmann B, Poulter N, Wedel H et al. for the ASCOT Investigators. Lancet. 2003; 361: 1149-58

## 6. メタボリックシンドロームと診断基準

現在、私たちが抱えている世界の大きな問題としてCardiovascular diseases（心血管疾患）が総死亡の約30%、Malignant neoplasms（悪性新生物）が13%を占めており、わが国の疾病構造とは違いますが、世界の流れとしてはCardiovascular diseasesが非常に増加しています。そのバックグラウンドには肥満という問題があります。必ずしも高脂血症、いわゆるコレステロールと関係していない人たちの動脈硬化が世界中に蔓延しているということが考えられます（図4）。

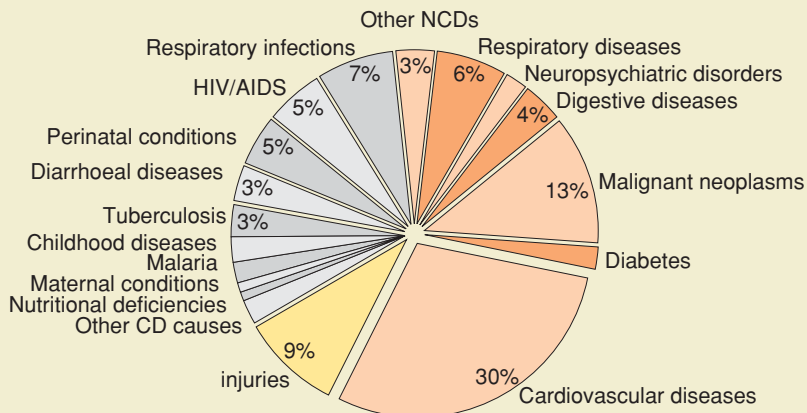
コレステロールを見ると必ずしも高くはありません。目につくのは中性脂肪が高いこととHDLが低いことです。わが国の冠動脈疾患は糖尿病がらみが非常に多い。GTTをやってみると15%は糖尿病です。IGTにいたっては26%あり、約40%が耐糖能異常をもっています。インスリン抵抗性を表すHOMA-

IRは狭窄病変をもっている人は高い。

メタボリックシンドロームとは、表現型として高血圧や脂質異常である、耐糖能異常であるような人たちに動脈硬化が起りやすいことから命名されております。そのベースに肥満や脂肪細胞の問題があるかと思えます（表3）。

わが国では現在（2004年8月）、まだメタボリックシンドロームの診断基準はできていません。年内ぐらいには出来上がると思います。シンプルな診断基準として、アメリカのガイドラインのNCEP-ATPⅢがあります。内臓肥満がある、中性脂肪が高い、HDLが低い、血圧がやや高い、空腹時血糖がやや高い等の中で三つ以上該当した場合、メタボリックシンドロームと診断しようと、非常にシンプルな診断基準を出しています（表4）。

●図4 Global distribution of causes of death, 2001 Total deaths: 50, 502, 000



Source: WHR 2002

●表3 メタボリックシンドロームの概念

Syndrome X (Reaven)	死の四重奏 (Kaplan)	インスリン抵抗性 症候群 (DeFronzo)	内臓脂肪 症候群 (Matsuzawa)	家族性脂質 異常性 高血圧症 (Williams)
高血圧症 耐糖能異常 高インスリン血症 インスリン抵抗性  高VLDL-TG血症 低HDL-C血症	高血圧症 耐糖能異常 (高インスリン血症)  上半身肥満  高TG血症	高血圧症 2型糖尿病 高インスリン血症  肥満 高Cho血症 高TG血症 低HDL-C血症 冠動脈硬化	高血圧症 耐糖能異常  インスリン抵抗性 内臓脂肪蓄積 高脂血症	高血圧症  高インスリン血症  高LDL-C血症 高TG血症 低HDL-C血症  家族歴

日本臨牀, 2001; 59 (Suppl.2) : 602 一部改変

●表4 メタボリックシンドロームの診断(NCEP-ATPⅢ)

リスク	診断基準
内臓肥満 (腹囲)	
男性	>102cm
女性	>88cm
トリグリセリド	≧150mg/dl
HDL- コレステロール	
男性	<40mg/dl
女性	<50mg/dl
血圧	≧130/85mmHg
空腹時血糖	≧110mg/dl

NCEP ATPⅢ, 2002

## 7. 国民栄養調査

国民栄養調査では、厚生労働省が脂肪・脂質の摂取量を総摂取エネルギーの25%未満と推奨しているが、若い世代ではおよそ27、女性にいたっては29となってきました。

2000年の血清脂質のデータで中性脂肪を見ると、30代、40代の人たちの平均値は上限ぎりぎりのところまできています。心筋梗

塞というのはほとんど60～70代になって起こすので、この人たちの20年後、30年後というのが危惧されます。

HDLに関しても30代、40代が下がってきていると考えられ、特に男性は重要な問題を抱えていこうと思います (表5)。

●表5 HDLコレステロール

年齢(歳)	男女	男	女
0-9	69	70	68
10-19	65	63	66
20-29	64	56	68
30-39	58	54	67
40-49	58	55	65
50-59	59	56	65
60-69	57	55	60
70-79	57	55	60
80-89	58	54	61
平均	59	55	65

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業

## 8. 体重コントロール

今の体重を5%減らすことによって糖尿病への移行率が明らかに落ちることがわかっています (図5)。

Diabetes Prevention Programで、体重を7%減少すると糖尿病の発症は58%抑制できることがわかっています。体重コントロールのためのライフスタイルは、現実的な行動目標を立て、毎日の食事量と運動量を記載するといいでしょう。

メタボリックシンドロームを治療していく

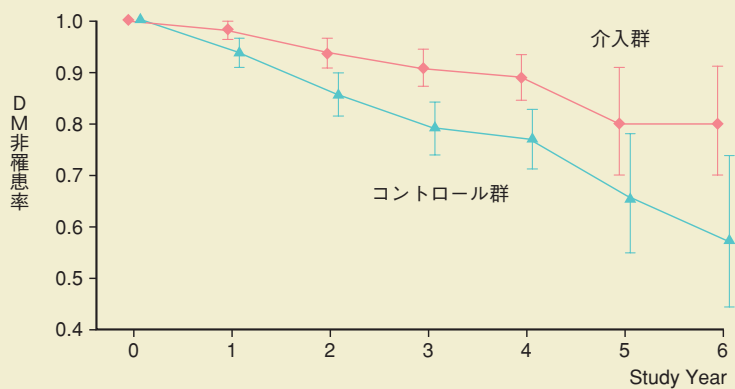
ときに、私たちはストラテジー(戦略)をもたなければなりません。診断をきちんとするというと同時に、体重のコントロールが非常に重要です。また、この人たちはハイリスクの患者さんであるという認識も必要で、LDLが高い、血圧が高い、脂質の異常、中性脂肪が高い、HDLが低い等に対しての治療が必要です。

高脂血症と動脈硬化の関連、高脂血症の治療がどれだけのインパクトを与えてきたの



か、それにもかかわらず予防できない部分と、このメタボリックシンドロームというものも併せて考えていかなければならないと思っています。

●図5 生活療法のDM罹患率に与える影響 体重5%減の効果



総数	507	471	374	167	53	27
糖尿病罹患数						
介入群	5	15	22	24	27	27
コントロール群	16	37	51	53	57	59

522人の中年過体重 (BMI. 31) でIGTのある男女。

3.2年のfollow up、介入群は体重3.5±5.5kg減、コントロール群は0.3±4.4kg (p<0.001)

N Engl J Med 344: 1343-1350, 2001

# 総死亡率から見た 血清コレステロール値

富山医科薬科大学  
和漢薬研究所  
臨床利用分野教授  
浜崎智仁



## S U M M A R Y

コレステロールが高いと問題だといわれていますが、本当にコレステロールは低いほうがいいのでしょうか。家族性コレステロール血症の人と一般の人のコレステロール値は対応を分けて考えなくてはなりません。また、心筋梗塞を見るのか、総死亡率を見るのか、どちらが大切なのか。考察します。

最近の研究では、魚を食べている人のほうが自殺未遂が少ないことがわかってきました。私は魚の脂、EPAやDHAの人への応用を専門に研究していますので、高コレステロール血症の人に対する食事指導のところで少し触れてみたいと思います。間違った食事指導のために、かえって病気が悪くなってしまうこともありえます。正しい食事を取ることが大切です。

同じようなことがBMI（肥満度）についても言えます。このことについても触れます。

### Key Words

- 家族性コレステロール血症
- 心筋梗塞と総死亡率
- 食事指導は正しく
- コレステロールは高めのほうがいい
- BMIは高めでも大丈夫

## 1. コレステロールを考えたときの問題点

コレステロールを考えたときに重要な問題が二つあります。一つは家族性コレステロール血症（FH）の人と一般の人を混同していることです。もう一つの問題点は、心筋梗塞を見るのかあるいは総死亡率を見るのかということです。

FHは500人に1人の頻度の病気で、多くの人が数年から10年ぐらい早めに心筋梗塞で死亡します。非常に心筋梗塞を起こしやすい

ので、この人たちは区別しなくてはなりません。診断は比較的簡単で、総コレステロール値が300mg/dl以上、アキレス腱が肥厚しており、家族歴があります。治療法はスタチンを使い、コレステロール値を下げればよいと思います（表1）。

図1は、以前、原発性高脂血症の研究班が出した報告書のグラフですが、260mg/dlから上のグループに注目して見ると、この中に

## ●表1 家族性高コレステロール血症(FH)

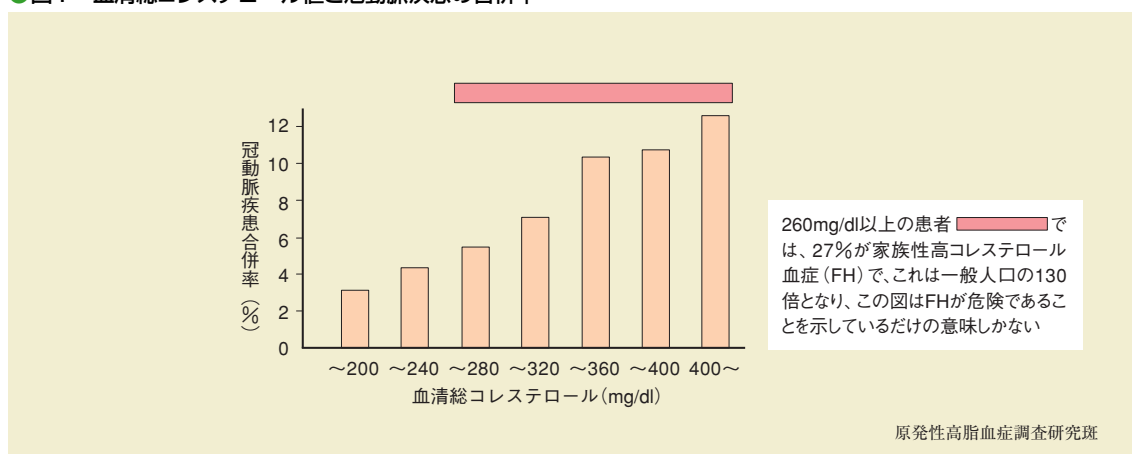
病態：LDLの受容体異常

男性は60代、女性は70代で心筋梗塞で死亡することが多く（ヘテロ）、500人に1人の頻度（ヘテロ）、常染色体優性遺伝

診断：高コレステロール血症（260mg/dl以上、通常300～330mg/dl）、アキレス腱の黄色腫（肥厚9mm以上）、あるいは親兄弟にFHがいる

治療：STATIN類（メバロチン、リボバス）、陰イオン交換樹脂、LDL-アフェレーシス

## ●図1 血清総コレステロール値と冠動脈疾患の合併率



FHの人が27%、一般の人口に占められるFHの率の130倍の人がここに入っています。これをもって高コレステロール血症は危険だと言うのは、非常に危険だと思います。このグラフの意味しているところは何かというとFHは危険だということを示しているのには

かなりません。FH以外の一般の人にとってコレステロール値が高くなると危険かどうかはわかりません。ただし、表面を見るだけでは高コレステロールが危険だと映るかもしれません。

## 2. 総死亡率とコレステロールの関係

日本では総死亡率とコレステロールの関係については、1997年大阪府の住民での研究等で出てきました(図2)。この図は最初の2年間を除いています。理由は、コレステロールが低いほうではがんが多いが、がんだった

ため栄養状態が悪くなってコレステロールが減ったということがあるかもしれないからです。最初の2年間を除いたデータで見れば、死亡した人のなかで死因ががんのためコレステロールが低かったのではないかと人は

除ける可能性が非常に高くなりますので、最初の2年間は除いております。

男性で一番死亡率が少ないのは240～280mg/dlで、一般に言われているよりも、かなり高めのほうがいいとわかってきました。女性ですと、コレステロールが低くなければどの値でもよいです。

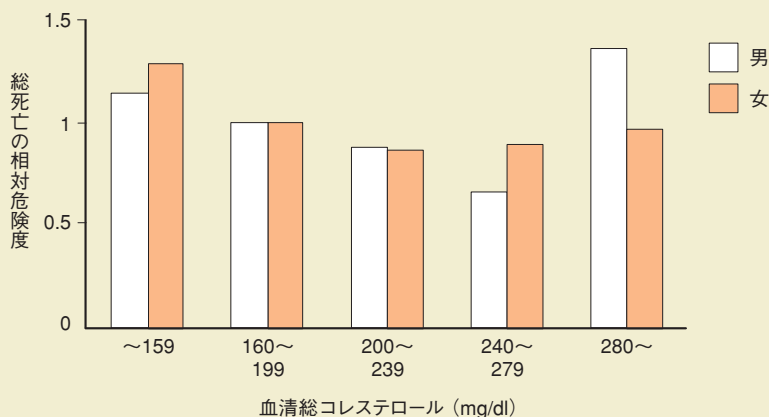
最近の動脈硬化学会のガイドラインでは、コレステロール値が240mg/dlを超えた場合は、生活習慣を変える等の方法をとっても6ヵ月以上240mg/dl以下にならなければ、リスクファクターの数にかかわらず投薬を考慮する域となってしまいますが、一番長生きしそうな人たちを治療しなさいということになってしまい、これは大きな矛盾です。

図3は茨城県で約10万人を5年間、最初から死亡を測った研究ですが、コレステロールとトータルの死亡率とは関係ないということがこのグラフから読み取ることができます。このグラフの棒の幅はそこに属しているグル

ープの人数に比例させてあります。160mg/dl未満と比較し、有意差のあるものは全部\*がつけてありますが、160mg/dl以上の群ではどの群にも差があるようには見えません。高いのは構わないが、低いと少し危ないように思います。

調べた限り、総死亡率で見たHDLに関する日本のデータは図4だけでした。よく言われるのは総コレステロールだけではなく、HDLコレステロールも考えましょうということです。HDLコレステロール、いわゆる善玉コレステロールは高ければ高いほどいいというのが一般的ですが、女性は総死亡率ではどれも差がありません。HDLコレステロールが、一番高い人が一番死にくいのかというそんなことはなく、総死亡率から見たらHDLはどこでも構いません。では、男性はどうかというと、一番いいのは40～44mg/dl、むしろ低めです。35mg/dl以下はどうかというと、そんなに差はありません。

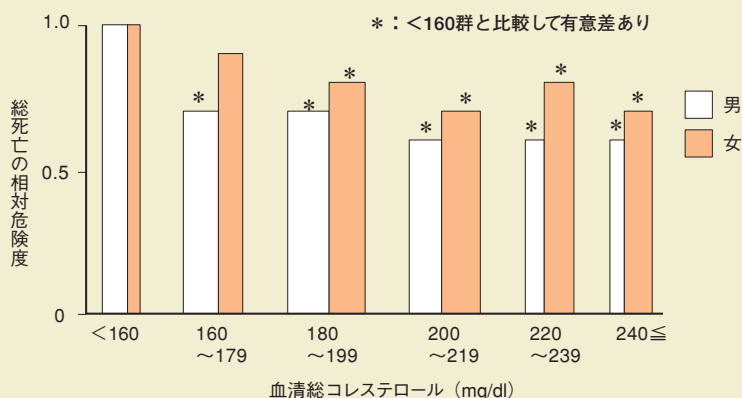
### ●図2 大阪府住民の血清コレステロール値と総死亡率の関係



40～79歳の男女9662名を10.7年間、最初の2年は除く

内藤義彦ら、日本疫学会学術総会講演集 98 (1997)

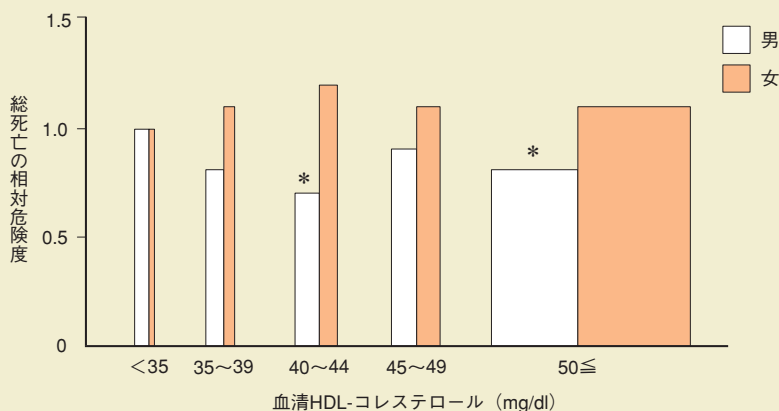
● 図3 茨城県住民9万名以上での総コレステロールと総死亡の関係



38市町村での平成5年における基本健康調査受診者のうち、脳卒中を除く40~79歳の男性32,750名と女性63,959名を平均5年2カ月追跡

入江ら、日本公衛誌 2001; 48, 95

● 図4 茨城県住民9万名以上でのHDLと総死亡率のデータ



38市町村での平成5年における基本健康調査受診者のうち、脳卒中を除く40~79歳の男性32,750名と女性63,959名を平均5年2カ月追跡

入江ら、日本公衛誌2001; 48, 95

### 3. コレステロールは低いと危険

図5は約1万人を13.2年追跡した2003年のNIPPON DATA 80という有名なデータベースですが、総死亡率はどうかというと、160~199を1にした場合、高いほうでは全く差

がありませんが、低いと危険です。図2のところでも述べましたが、低いとがんだったから低かったのではないかという可能性が出てきますが、最初の5年間の死亡者数を全部除

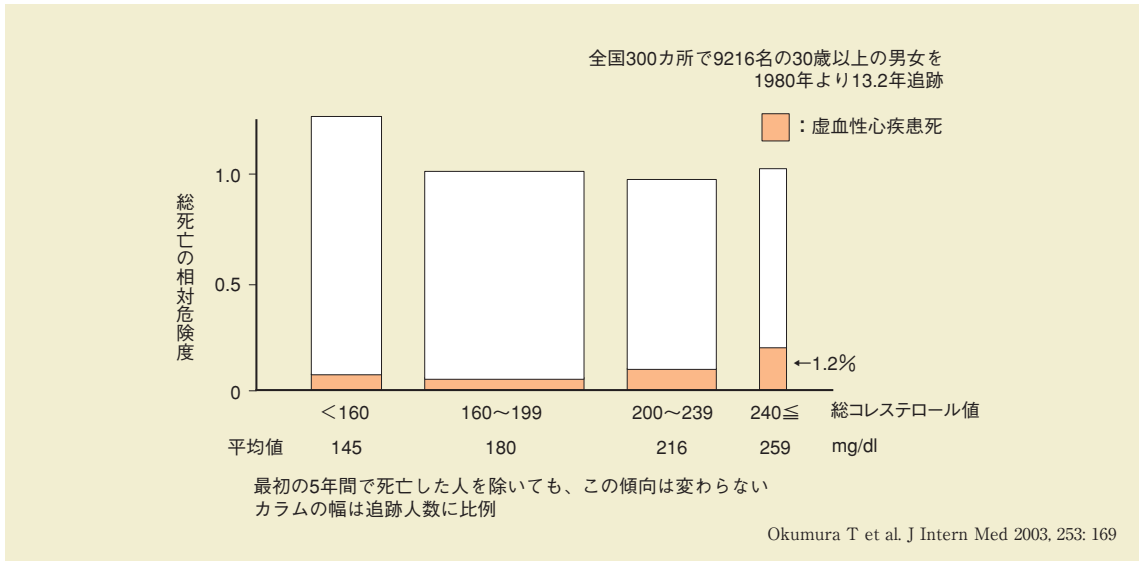
いてもこの傾向は変わりません。

コレステロールが低い群でどういうことが起こるかという、コレステロールが低いと早死にしやすい傾向が出てきました。

図で茶色の部分は虚血性心疾患で死亡した人の数ですが、全体の100%から見たら、高コ

レステロール血症で増加した部分は1%以下でした。この部分を重要だと考え、コレステロールが少し高めの人たち全員にもっと下げろというのは非常に不思議な感じがします。なぜかという、別に死亡率が変わるわけではなく、むしろ増える可能性があるからです。

●図5 NIPPON DATA 80



#### 4. 危険因子と誤った食事指導

図6の横軸にある1.0というのは、危険因子が全然変わらないということです。女性と男性を調べると、女性のほうが有意差はありませんが、やや安心ということです。HDLコレステロールに関しては有意差がありません。総コレステロールはほとんど1.0で全く関係はありません。血圧の薬は1.0と重なっているので問題ありませんが、拡張期血圧が10mmHg高いと7割ほど、また、当たり前ですが、年齢が10歳増えると2倍リスクが高まります。そして、食事指導をすると3

倍ほど悪くなります。

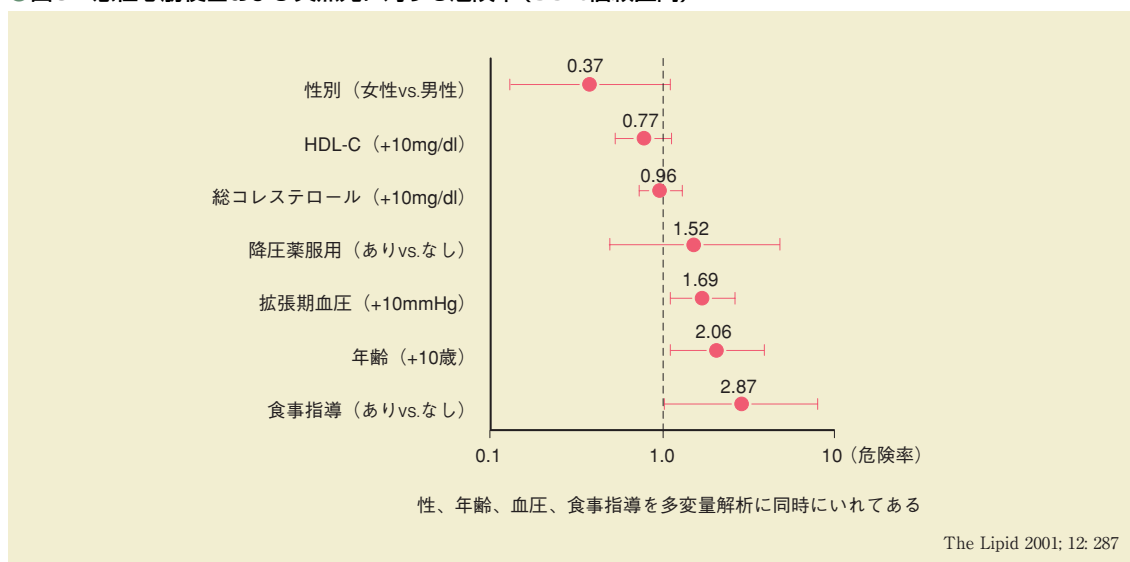
食事指導をしますと心筋梗塞が減るのではなく、悪くなります。これは明確に出てきました。以前、有名な先生が監修した高コレステロール血症の人に対して、卵、うなぎ・ししゃも・うに・するめ等の魚介類、チーズ・バター・ミルク、肉類の摂取を控えましょう、心筋梗塞を予防しましょうと食事指導をしていました。

食品中のコレステロールをどのように考えればよいか。卵、魚、牛・豚肉はコレステロ

ールが入っているから重要な食品だと考えてください。私は外来の患者さんにリノール酸の入っているマーガリンはやめてバターにしてほしいと言っております。NIPPON DATA 80のグループが行った卵の研究では、おもしろいことに、むしろ男性では卵を食べなくなると心筋梗塞が増えるようです。女性の場合は週に1~2個で有意差がありますが、だからといって週に1~2個卵を食べればいいのかというとまだ？マークがつきま

す。魚介類はコレステロールが入っているからやめなさいと言いますが、EPA・DHAといういい脂が入っている魚介類をやめろというのは全くナンセンスです。商業地区と農村部、漁村部で負荷心電図の異常を調べると明らかに漁村部では少ないという結果が出ております。心筋梗塞は数が少ないので有意差はあまりなかったが少ない。狭心症はかなり少なかった。

● 図6 急性心筋梗塞および突然死に対する危険率(95%信頼区間)



## 5. コレステロールが高いとき

家族性コレステロール血症という病気は、心筋梗塞を起こしやすく、コレステロールが高いので区別して考えなければなりません。ただ、診断は簡単にできます。私は、このような患者さんにはスタチンを使っています。また、コレステロールの高い高齢者に対しては、高いほうが長生きしますのでスタチンを

使用する必要はありません。かえってがんになる可能性がありますから、なおさらありません。女性の場合は、一次予防でコレステロールを低下させるような治療をしても効かないということが証明されています。卵をやめようということはナンセンスです。

治療をして得をする人というのは、一次予

防で数年かけても、男性500～1000人に1人、女性では無効ですので治療しなくてもよいということです。二次予防でも200人に1人です。糖尿病で高血圧、しかもタバコを吸っている人は治療したほうがいいのかもかもしれません

が、そのような人にはまずタバコをやめさせ、糖尿病や高血圧の治療をします。すると薬は6～7種類ぐらい出ます。さらにスタチンを追加すると副作用が出やすくなりますので、それでも使うかという問題があります(表2)。

●表2 コレステロールが高いときはどうするか

1. 家族性高コレステロール血症(家族歴がある300mg/dl以上、アキレス腱が肥厚)でなければおおく
2. 高齢者はコレステロールが高いほうが長生きする。スタチンを利用するとがんが増える可能性がある
3. コレステロールの摂取(卵)を減らしてもいいことは起こらない
4. 女性で心臓病がない人(一次予防)では、コレステロールを治療しても、何ら効果がない
5. 日本では、一次予防でコレステロールを治療して得する人は男性500～1000人に1人
6. 二次予防でもせいぜい200人に1人

## 6. BMIの見直し

図7は津金先生の10年間追跡研究したものです。死亡者数は1400人です。有意差があるのは茶色のところ。男性のBMI(肥満度)は24～25が一番死にくいが、27まで大丈夫です。しかし、低いほう、23以下のほうは死にやすい。女性の場合は全部大丈夫ですが、19以下は危険かもしれません。つまり、底の広いU字型をしています。

肥満学会では25で区切り、その上が危険だとしていますが、そんなことをすると病人がたくさん増えてしまいます。25前後の人は一番死なない人ですが、コレステロールの話と同じで、この人たちを病人だとするといい薬が増える可能性があり、25以上の人を病人にすべきではありません。

この研究では20歳のときから比べて5kg以

上体重が減った人、追跡開始から5年以内に亡くなった人を除いて統計処理をしましたが、やはり同じ結果が出ました。

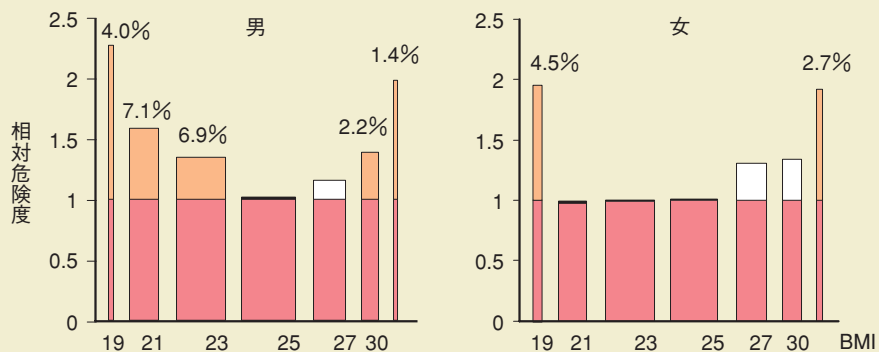
タバコを吸っている人は早く死にます。ですからタバコを吸っているかないかというのは重要ですが、喫煙者だけで検討、あるいは非喫煙者だけで計算しても同様の結果が得られるということなので、タバコでは説明できません。

肥満というのはどの程度危険かという、結構高めでも大丈夫です。

内臓脂肪は男性に多く、簡単に減ります。また、この内臓脂肪というのは生活習慣病に関係があることが知られております。皮下脂肪は女性に多い。こちらはなかなか減りません。



● 図7 BMIと総死亡(10年間)の危険度 - 相対危険度と集団寄与危険度割合 -



1990年に岩手・秋田・長野・沖縄にある14市町村の住民で40～59歳の男女約4万人を10年間追跡。その間約1400名が死亡（男性943名、女性483名）

津金昌一郎 Kewpie News 2003年354号

# 動脈硬化危険因子における 血清脂質の評価

茨城キリスト教大学  
生活科学部  
食物健康科学科教授  
国立健康・栄養研究所  
名誉所員

板倉弘重



S U M M A R Y

最近、日本人の脂質摂取量が増えています。このことは心疾患・脳血管障害、そしてがんをはじめとする病気とどう関係しているのか考えていきます。

アメリカでは、心臓病を減らすために脂肪を制限したところ、糖質の摂取量が増えて肥満者が増加しました。そのため糖質を減らして、脂肪の摂取量を40～50%にしたほうがいいのではないかという考え方が強くなってきました。おそらくこの考え方は日本にも入ってくるでしょう。そこで、アメリカと日本との食事・脂質内容の違いを考慮しながら、日本人としての脂質の摂り方をきちんと考えていく必要があると思います。

本稿では、脂質と疾病との関係、血清脂質と動脈硬化との関係など、総合的なことを述べたいと思います。

## Key Words

- 共役リノール酸
- メタボリック症候群
- 動脈硬化危険因子
- BMI値と肥満
- 血清脂質と動脈硬化との関係

## 1. 脂質と疾病との関係

脂質で問題になるのは、総摂取エネルギーに占める脂質エネルギーの割合と脂質自体の総摂取量です。当然、総エネルギー量が多い場合と少ない場合には、脂質の摂取量は一定でもエネルギー比率は変わってきます。例えば、総エネルギー量が低い場合には、脂質エネルギー比が高めに設定されます。

脂質を摂取する場合には脂肪酸が大きな要因になりますが、どのような脂肪酸を摂っていけばいいのか。これまで $\omega 6/\omega 3$ 系の比率

割合が問題になっていましたが、リノール酸・ $\gamma$ -リノレン酸・アラキドン酸・ $\alpha$ -リノレン酸・EPA・DHAなど個々の脂肪酸の摂取量と割合も考えなければなりません。

共役リノール酸が、がん・糖尿病・肥満等との関係で注目されています。共役リノール酸は脂肪蓄積を抑制する作用があるので、脂質は共役リノール酸をあわせて摂ることが重要です。また摂取量の多少により反応性が違ってきますから、共役リノール酸の補充摂取

量にも注意することが大切です。今後、共役リノール酸と健康との問題が注目されてくるだろうと思われます。

コレステロールの疫学的調査においても、1日の摂取量は200～500mgで、それ以上プラスした場合は、影響に違いが出ています。第6次栄養所要量では、日本人の食事摂取量の現状から見て、一般に「コレステロールは制限する必要がない」となっています。ただし、高コレステロール血症体質の病的状態では、300mg以下が望ましいとしていました。新しい食事摂取基準ではコレステロール摂取量を男性で750mg未満、女性では600mg未満の目標量を設定しています。脂質栄養の場合は、リン脂質の摂取のこともあわせて考えなければなりません。コレステロールの多い食品にはリン脂質も多く含まれているものが多く、そのリン脂質の健康上の良い効果も考慮されなければなりません。

脂質を摂取するとき、同時に、脂溶性ビタミン、植物ステロール等も摂取しています。脂質の摂取が減ってきている場合、脂質に伴って摂取される栄養素が低下していることが多いので、健康に及ぼす影響については、総合的に判断しなくてはなりません。それぞれ

の要因が血中コレステロール値に影響を及ぼしているだけではなく、諸臓器にさまざまな影響を及ぼしているのです。

脂質栄養と心疾患・脳血管障害・動脈硬化症・がん・痴呆・自殺・呼吸器疾患・肝疾患等、そして総死亡率に対する影響を見る場合にも、どのような食事の取り方をしているのか注意しなくてはなりません。アメリカでは、心臓病を減らすために脂肪を制限したところ、糖質の摂取量が増えて肥満者が増加しました。そのため糖質を減らして、脂肪の摂取量を40～50%にしたほうがいいのではないかという考え方が強くなっています。

アメリカと日本では食事・脂質の内容はかなり違うので、当然発症率にも差が出ます。また死亡、発症率だけでなく、肥満・メタボリック症候群\*・糖尿病・高血圧症・高脂血症・うつ病など、危険因子に対する影響も考慮して検討していかなければならないと考えられます(表1)。

\*メタボリック症候群は、1.内臓脂肪型肥満、2.空腹血糖110mg/dl以上の耐糖能障害、3.血圧130/80mmHg以上の正常高値以上の高血圧、高トリグリセリド血症(150mg/dl)、低HDL-コレステロール血症(40mg/dl以下)などの症状を伴っている病態をいいます。

●表1 脂質と疾病との関係で考慮すべき要因

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脂質摂取量</li> <li>・ 脂質エネルギー比</li> <li>・ 脂肪酸：               <ul style="list-style-type: none"> <li>飽和脂肪酸、オレイン酸、トランス酸、</li> <li>リノール酸、アラキドン酸、<math>\alpha</math>-リノレン酸、</li> <li>EPA、DHA、<math>\omega</math>6/<math>\omega</math>3、共役リノール酸</li> </ul> </li> <li>・ コレステロール</li> <li>・ リン脂質</li> <li>・ 脂溶性栄養素：               <ul style="list-style-type: none"> <li>ビタミンE、ビタミンA、カロテノイド</li> </ul> </li> <li>・ 植物ステロール、スタノール</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 総死亡率</li> <li>・ 疾患別死亡率、発症率：               <ul style="list-style-type: none"> <li>心疾患、脳血管障害、動脈硬化症、がん、</li> <li>痴呆、自殺、事故、呼吸器疾患、消化器疾患、肝疾患</li> </ul> </li> <li>・ 危険因子：               <ul style="list-style-type: none"> <li>肥満、メタボリック症候群、糖尿病、高血圧症、高脂血症、うつ病</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|

## 2. 動脈硬化危険因子

動脈硬化を考えた場合、多くの危険因子がわかってきました。コレステロールと動脈硬化の関係が強くいわれていますが、脂質だけでなく、糖代謝異常、血圧、喫煙などの関与も明らかにされています。特に糖代謝異常の場合、糖尿病までいかなくても耐糖能障害だけでも動脈硬化が進行します。

また、日本人で耐糖能障害の病態にある人が年々増え続けているのは、コレステロールが増加しなくても将来の血管障害の発症を増加させる要因になっていると考えられます。これらのことを考慮して、動脈硬化の対策を考えなければなりません。特にBMIと肥満がどこまで関与しているのかを考えなければいけません。BMIは24前後だと肥満とはされないのですが、アジア人のメタボリック症候群ではBMI値が24ぐらいから増加してきていると報告されています。同じようにBMI

が25をこえた場合でもメタボリック症候群を伴うようなケースでは食事・栄養条件を考えたほうがいいでしょうが、そうでなければ、あえて減量する必要はないこともあると思われます。

高ホモシステイン血症・抗酸化能低下・フリーラジカル増加・炎症・ストレス、その他血管障害因子として喫煙・大気汚染などが血管障害につながっています。私たち臨床医は動脈硬化とコレステロールを考えた場合、これらの要因を背景に持っている人でコレステロール値の低い人・高い人等、個々のケースでコレステロールを判断します。コレステロール値が250、280だからといって直ちに下げろべきかという、その他の合併症等を考慮して判断することが必要であり、数値だけで判断すべきではないと考えています(表2)。

●表2 動脈硬化危険因子

- ・ 脂質、リポタンパク異常：高LDL-C、低HDL-C、レムナント
- ・ 糖代謝異常：糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性
- ・ メタボリック症候群
- ・ 高血圧、正常高値血圧
- ・ 高ホモシステイン血症
- ・ 抗酸化能低下、フリーラジカル増加
- ・ 炎症、高感度CRP
- ・ ストレス
- ・ 血栓形成、血液凝固
- ・ その他の血管障害因子：喫煙、薬物、汚染物質、毒物、TNF $\alpha$ 、IL-1、IL-6、PAI-1などのサイトカイン

### 3. 血清脂質と動脈硬化との関係

血清脂質と動脈硬化との関連について考えると、コレステロールでも総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール等がマーカーになります。日本ではこれらのうち、特に非HDLコレステロールが動脈硬化のマーカーとしては大事なのではないかと考えられています。これまでの疫学的、臨床研究でもレムナント粒子のコレステロールが単独で増えているだけでも動脈硬化の発症と関連があると、アメリカのフラミンガム調査、日本の心臓のカテーテル検査・画像診断などによる研究でも証明されています。レムナント粒子のコレステロールが独立した危険因子になる可能性があるのです。このため多数例では総コレステロールと動脈硬化の関連が見られますが、個々の症例では総コレステロールのみで問題を解析するわけにはいきません。

トリグリセリドについてはこれまで疫学的にはきれいなデータが出ていません。これはトリグリセリドの解析の仕方が不十分だったことも原因の一つと考えられます。例えば、血液を食後に調べると、カイロミクロン・トリグリセリドは増えてきますが、人によって、その程度に大きな差があります。またレムナントが増えている人もいます。この他、空腹時には増えませんが食後のみレムナントが増えてくる人など、食後のリポタンパク代謝の違いが動脈硬化と関連しています。

その他のリポタンパクでは特に小型LDL (small dense LDL)。総コレステロールとしては増えてこなくても、これが増えている状態では動脈硬化が進展しやすいことが指摘されています。メタボリック症候群は動脈硬化の高リスク群ですが、総コレステロール値は特に高値でない例も多いのです (表3)。

●表3 血清脂質・リポタンパクと動脈硬化

- ・ コレステロール：TC、LDL-C、非HDL-C、RLP-Cの増加およびHDL-Cの低下
- ・ トリグリセリド：レムナント-TG、食後高脂血症
- ・ リポタンパク：小型LDL (small dense LDL)、レムナント粒子、Lp(a)、低HDL

### 4. 血清脂質検査値の評価

血清脂質検査値をどう評価するかということを見ていきます。血清コレステロール値はほぼ一定に維持されており、食事によって急激に変化することはありませんが、食生活の変化があれば1週間、1カ月の単位で血清コレステロールが変化してくることがわかって

います。特に肝機能との関係が問題となります。つまり、コレステロールは一つの栄養マーカーであり、肝臓でかなりつくられていますが肝細胞の数は、50、60歳ぐらいから減少してくるケースが多く、肝細胞機能の低下でアルブミンは低下傾向にあり、同時にコレ

ステロール値も下がってくるのです。このような状態では寿命も短くなってくると考えられます。また、体の抵抗力も低下し、肺炎などの炎症性疾患、血管障害、悪性腫瘍も増加します。こうしたことは肝機能の低下が原因であって、コレステロールが原因ではないのです。

コレステロールと動脈硬化の関係では、どのくらいの期間コレステロールが高い状態が続いているかが問題です。例えば、40歳から79歳ぐらいを見た場合、40歳ぐらいから高いのか、更年期になってから高いのか、動脈硬化の場合には、その期間によって影響が明らかに違ってきます。

コレステロールについては、総コレステロールとして、肝臓その他の栄養マーカーとして見る場合と、脂質代謝異常・メタボリック症候群に伴うリポタンパク分布の異常を伴う場合とで影響が変わってくるので、評価には気を付けていくべきです。

動脈硬化を解析するときは、脂質以外の合併症、例えば糖尿病・高ホモシステイン血症・高血圧や喫煙などがあった場合とない場合とでは当然影響が違ってきます。このことは、アメリカのフラミンガム調査や日本のJ-LIT試験等の研究から明らかです。すなわち同じコレステロール値であっても合併症の有無によってリスクに違いが出てきます(表4)。

●表4 血清脂質検査値の評価

- ・ 血清コレステロール：
  - 個人によりほぼ一定に維持されている。食事により変動する。内分泌疾患、肝疾患、腎疾患、がん、消化器疾患、自己免疫疾患などで変動する。薬剤で変動する
- ・ コレステロールの分布により、臨床的評価は異なる：
  - LDLコレステロール、HDLコレステロール、非HDLコレステロール、RLPコレステロール、小型LDL
- ・ トリグリセリド：CM、VLDL、RLP、レムナント
- ・ 脂質以外の合併症

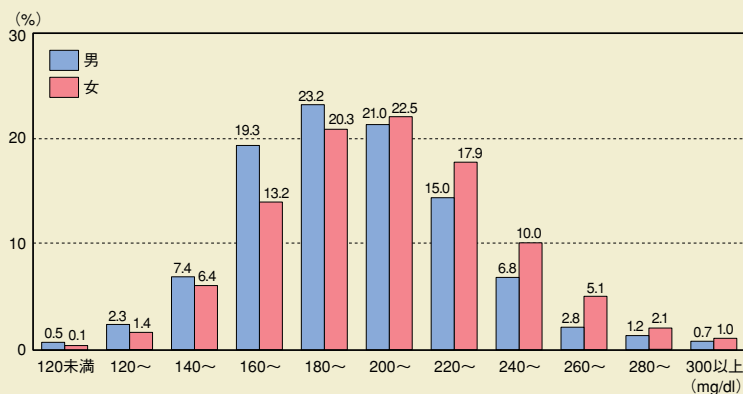
## 5. 高コレステロール血症と低コレステロール血症

図1は、最近の日本人のコレステロール値の分布です。だいたい200前後が多く、240以上や140以下の人は少なくなっています。死亡率で見ると逆の傾向が見られます。コレステロール値についていえば、肉や卵等十分に食べていても遺伝素因でコレステロールが120、140前後の人もいれば、消化器の吸収障害・肝機能障害等があるため低い人もいます。コレステロール値が高めの状態は栄養条件が良くて増えている場合や、甲状腺機能低

下症等疾病を持っているため増えている人もいます。また、家族性高コレステロール血症のような遺伝性疾患でもコレステロール値が増えてきます。病態により、死亡率やがん、動脈硬化の発症率に当然違いがあるので、その違いをきちんと知っておく必要があります。疫学的に地域住民を多数例観察した結果と、臨床的ケースの間には違いが出ることがあります(表5)。

コレステロール値が低い場合では、遺伝性

●図1 総コレステロール値の分布(性別)



平成14年 厚生労働省国民栄養調査結果 健康・栄養情報研究会 第一出版 2004

●表5 総コレステロール値の分布(性・年齢階級別)

		(%)						
		総数	20~29歳	30~39歳	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70歳以上
男	総数 (実数)	100.0 (2129)	100.0 (147)	100.0 (253)	100.0 (295)	100.0 (423)	100.0 (542)	100.0 (469)
	120mg/dl未満	0.5	0	0.4	0	0.2	0.7	0.9
	120~139	2.3	5.4	0.8	1.4	2.1	2.0	3.2
	140~159	7.4	15.0	7.9	5.1	4.7	6.5	9.6
	160~179	19.3	28.6	19.8	15.3	16.5	18.1	22.6
	180~199	23.2	24.5	22.9	23.4	22.0	21.6	25.6
	200~219	21.0	15.0	17.4	22.7	23.2	23.1	19.4
	220~239	15.0	7.5	14.6	19.3	15.1	17.3	11.9
	240~259	6.8	2.0	9.5	8.1	8.0	7.0	4.7
	260~279	2.8	2.0	4.3	2.7	4.3	1.7	2.1
	280~299	1.2	0	2.0	0.7	2.4	1.5	0
	300mg/dl以上	0.7	0	0.4	1.4	1.4	0.6	0
	240未満(再掲)	88.6	95.9	83.8	87.1	83.9	89.3	93.1
	240以上(再掲)	11.4	4.1	16.2	12.9	16.1	10.7	6.8
平均値 mg/dl	199.6	182.7	202.9	205.7	206.6	200.9	191.7	
標準偏差	34.0	29.2	35.3	32.8	35.9	33.6	31.0	
女	総数 (実数)	100.0 (3181)	100.0 (249)	100.0 (452)	100.0 (470)	100.0 (691)	100.0 (663)	100.0 (656)
	120mg/dl未満	0.1	0.4	0.2	0.2	0	0	0
	120~139	1.4	5.2	3.8	1.1	0.4	0.3	0.8
	140~159	6.4	17.3	15.9	6.0	0.9	2.3	6.3
	160~179	13.2	29.3	24.3	17.0	5.5	7.5	10.5
	180~199	20.3	20.9	20.8	25.1	17.1	19.9	20.3
	200~219	22.5	13.7	18.4	23.0	22.6	23.8	27.1
	220~239	17.9	6.4	11.3	14.9	23.4	21.6	19.4
	240~259	10.0	3.2	3.8	7.7	15.2	13.1	9.8
	260~279	5.1	2.4	1.1	3.2	8.7	7.2	4.1
	280~299	2.1	0.4	0.2	1.3	4.2	3.0	1.4
	300mg/dl以上	1.0	0.8	0.2	0.6	2.0	1.2	0.5
	240未満(再掲)	81.9	93.1	94.7	87.2	69.9	75.4	84.3
	240以上(再掲)	18.1	6.8	5.3	12.8	30.1	24.6	15.7
平均値 mg/dl	208.4	183.7	187.9	202.9	224.3	218.4	209.0	
標準偏差	35.4	34.2	30.9	32.6	33.6	32.8	32.1	

平成14年 厚生労働省国民栄養調査結果 健康・栄養情報研究会 第一出版 2004

の原発性低コレステロール血症や、肝障害や甲状腺機能亢進症等、続発性低コレステロール血症があります。この続発性のコレステロール血症には肝臓や栄養障害等さまざまな原因がありますが、中高年では、肝臓の機能低下によるコレステロール値が低めの方が比較的増えてきます。年齢別コレステロール平均値が、高齢者で低下してくるのはこのような要因のためだと考えられます (表6)。

コレステロール値が高い場合では、家族性、遺伝性、内分泌疾患、腎疾患等が原因で数値が上がってくるケースが多くなります。この場合コレステロール値が高い状態が続くと動

脈硬化の誘因になります。コレステロールが健康障害の原因になる場合と合併症があるためにコレステロール値に異常が起こり、その合併症のために健康が障害される場合があります。このようにコレステロールと総死亡を見た場合、原因と結果が混在してくるので解析にあたっては十分注意する必要があるのではないのでしょうか。したがって栄養という観点だけで、コレステロール値を見て直ちに基準値まで下げるのは間違いという場合もでてきます。また、コレステロール値がどんなケースでも高ければいいということもいえません (表7)。

#### ●表6 低コレステロール血症

- ・ 原発性低コレステロール血症
  - 1) 低 $\beta$ -リポタンパク血症
  - 2)  $\beta$ -リポタンパク欠損症
  - 3)  $\alpha$ -リポタンパク欠損症 (タンジール病)
- ・ 続発性低コレステロール血症
  - 1) 肝実質障害：肝硬変、慢性肝炎、劇症肝炎
  - 2) 内分泌疾患：甲状腺機能亢進症、アジソン病
  - 3) 栄養障害
  - 4) 悪液質：悪性腫瘍
  - 5) 吸収不良：消化器機能障害
  - 6) 貧血
  - 7) 経静脈高カロリー輸液

#### ●表7 高コレステロール血症

- ・ 原発性高コレステロール血症
  - 1) 家族性高コレステロール血症
  - 2) 家族性複合型高脂血症
  - 3) 家族性Ⅲ型高リポタンパク血症
  - 4) 特発性高コレステロール血症
- ・ 続発性高コレステロール血症
  - 1) 糖・脂質代謝異常：糖尿病、フォンギールケ病
  - 2) 内分泌疾患：甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、末端肥大症
  - 3) 肝・胆道疾患：脂肪肝、閉塞性黄疸、胆汁性肝硬変
  - 4) 腎疾患：ネフローゼ症候群
  - 5) その他：神経性食思不振症、妊娠、薬剤、ストレス、過コレステロール食



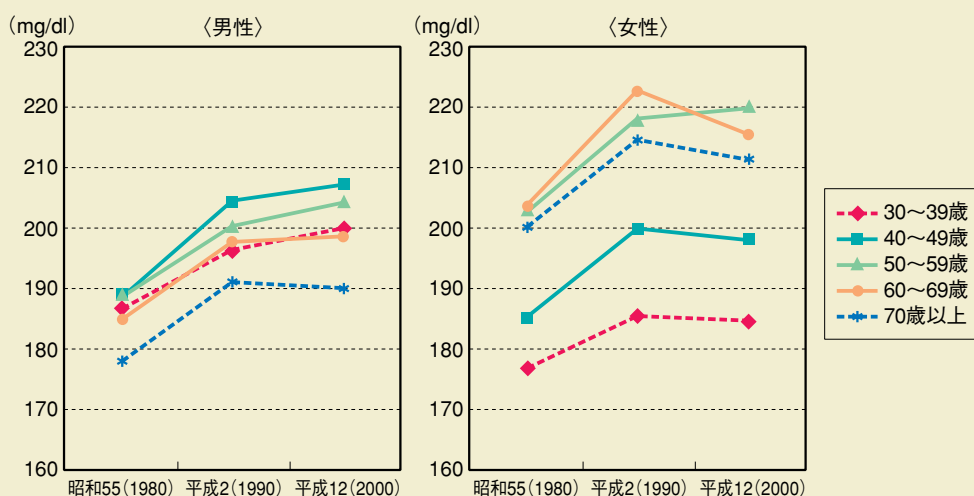
## 6. コレステロールと健康

戦後、日本人のコレステロール値は欧米と比較して非常に低かったのが年々高くなり、最近では横ばい状態で欧米の値に近づいてきました(図2)。しかし、コレステロール平均値が欧米諸国と同程度まで増加しても日本人の食生活からいえば動脈硬化の進行度は遅いと考えられます。コレステロールの平均値が240~260mg/dlのゾーンで死亡率が最も少ないので日本人のコレステロール平均値を240~260mg/dlの間まで上昇させることが望ましいとする研究者もおりますが、まだそ

のような結論を下すことはできません。

日本人の健康を考えた場合、総合的な栄養、タンパク質・ミネラル・ビタミン等の摂取量やバランス、また肝・腎機能等を考慮に入れながら、コレステロール値のレベルと評価をしていかなければならないでしょう。コレステロールの多い食品は、ビタミンEやカロテノイド、リン脂質など有用な栄養分も多く、多数の人の健康にとって好ましい食品と考えられます。

● 図2 性・年齢階級別、血清総コレステロール値の平均値の推移



第5次循環器疾患基礎調査の結果  
循環器病予防研究会



4

*Chapter*

# 脂質と 生理活性機能

# 生活習慣病に関わる新たな 内分泌因子の同定と医学応用

S U M M A R Y

大阪大学大学院  
生命機能研究科教授  
下村伊一郎



生活習慣の変化によって肥満の人が急増し、糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病の罹患率が上昇し、大きな社会問題になっています。

私は、共同研究者らと新しい分泌因子を見出し、それらを特に生活習慣病の病気の診断、あるいは治療法の確立に役立てていく仕事をしてきました。

本稿では、これまでに同定してきた新しい分泌因子のなかで脂肪細胞に由来する「アディポネクチン」について紹介します。アディポネクチンは、脂肪組織において最も多く発現している遺伝子で、かつ脂肪細胞のみに発現する内分泌因子です。抗糖尿病効果、抗動脈硬化作用、および抗高血圧作用があるだけでなく、肝臓の線維化を防ぐ作用や、肥満があるとなりやすいがんを抑制する作用があることもわかってきました。あわせて、アディポネクチン濃度を上げる大豆タンパクについても触れます。

## Key Words

- 脂肪細胞とアディポサイトカイン
- アディポネクチンは肝臓の線維化を抑制する
- アディポネクチンのがん抑制作用
- アディポネクチン・ダイエット
- 末梢臓器と分泌因子

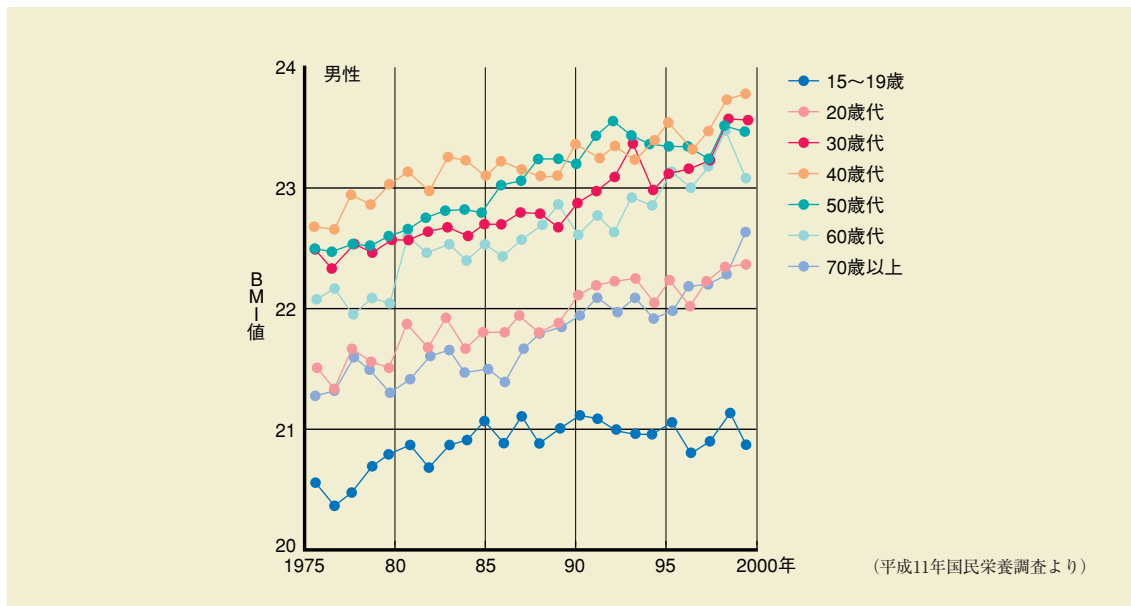
## 1. 生活習慣病と肥満について

高度成長時代の1975年から2000年まで、日本人男性の各年齢層の肥満値（厚生省（現厚生労働省）の統計）を見ると、30歳代、40歳代、そして50歳代の中壮年期は、たいへんな勢いで肥満度（BMI値）が右肩上がりになっています。これは、日本人が運動をしなくなった、車社会になって歩かなくなった、そして、食生活が豊かになって高栄養・高カロリー食になったという生活習慣によって、肥満になってきたことを物語る歴史的な

データです（図1）。

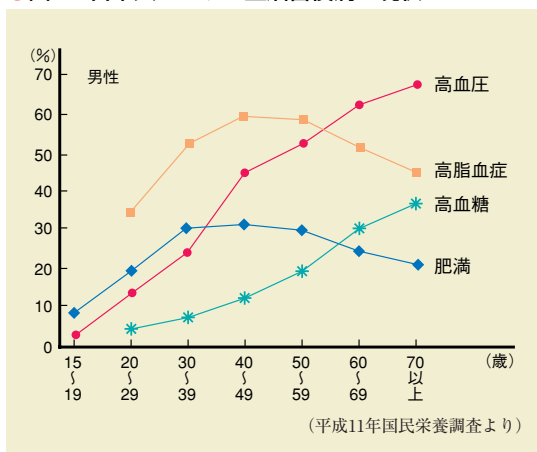
次に、2000年の時点で日本人男性の各年齢層が生活習慣病に何パーセント罹患しているかを見ると、肥満が増える30歳代以降は、いろいろな病気が起こってきます。高血糖、糖尿病は60歳代で全体の3割ぐらい、高脂血症は40歳代、50歳代で5～6割、高血圧にいたっては60歳代、70歳代で6～7割の方が罹患されます（図2）。

● 図1 年齢階級別の平均BMI値の年次推移



生活習慣病の大きな問題点は、全人口のゼロコンマ以下か、たかだか数パーセントを占めるに過ぎない一般の多くの病気と違って中壮年期になると生活習慣病でない人のほうが少ない現実があることです。ありふれた病気ということで、「コモンディジーズ (common disease)」とよばれるゆえんです。がん等と徹底的に違うことは、30歳代でいったん生活習慣病に罹ってしまうと、たとえば80歳代で亡くなるまでの50年間、薬を飲み続けなくてはならないことです。

● 図2 日本人における生活習慣病の現状



## 2. 脂肪組織について

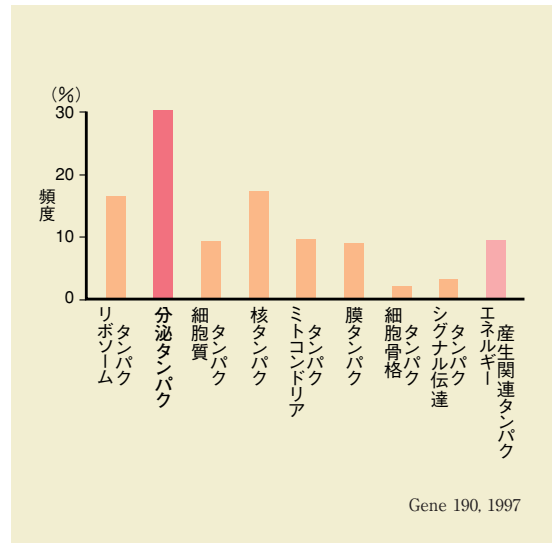
ボディマッピングというヒト遺伝子発現プロファイルのプロジェクトで、ヒトの22個の臓器でどんな遺伝子が発現しているかを網羅的に調べました。ある臓器の発現のパターンをほかの臓器と比べることによって、その

臓器を遺伝子発現レベルで特徴づける作業です。ヒトの脂肪組織でどのような働きをするタンパクの遺伝子が、どんな頻度（パーセンテージ）で発現しているかを調べると、確かにほかの臓器に比べてエネルギーの産生、あ

るいはエネルギーの貯蔵にかかわるタンパクの遺伝子が最も多いという結果が出ました。脂肪組織がエネルギーの貯蔵庫、倉庫と考えられるゆえんです。

しかし、注目すべきはヒトの脂肪組織で発現している30%の遺伝子が、いわゆるホルモン、増殖因子、サイトカインといった分泌因子であったことです(図3)。こんなに多くの分泌因子を出している臓器は脂肪組織だけでした。脂肪組織は、正常の体重の人でも体重の15~20%、肥満の人であれば50%を超えます。脂肪組織が生体最大の内分泌臓器であることを初めて明らかにしたのです。

●図3 ヒト脂肪組織の遺伝子発現プロファイル



### 3. アディポサイトカインの概念

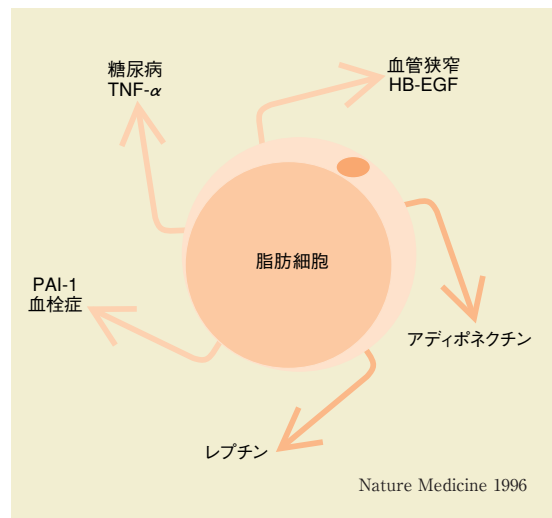
脂肪細胞に由来するいろいろな内分泌因子を、私たちは1996年に「アディポサイトカイン」と総称して概念づけました。そして、アディポサイトカインには悪い作用をするものといい作用をするものがあることを示してきました。

たとえば、肥満になって脂肪細胞が大きくなると、どんどん出てくるPAI-1という因子は血栓症を引き起こします。あるいは大きくなった脂肪から出てくるTNF- $\alpha$ という因子は、主に筋肉や肝臓に働いて糖尿病を引き起こします。またHB-EGFという因子は、血管平滑筋細胞に主に働いて血管狭窄を促します。

一方、レプチン、アディポネクチンといっ

たいい作用をするアディポサイトカインもあることを示してきました(図4)。

●図4 アディポサイトカイン概念



#### 4. アディポネクチンの機能と病気との関係

アディポネクチンは、ヒトの脂肪組織のなかで最も多く発現している遺伝子です。その特徴は、ヒトのさまざまな臓器のなかで脂肪組織のみに発現、他の臓器では産生されないホルモンであることです。それは、球状ドメインにコラーゲン様ドメインがつながった、まったく新しいタイプの内分泌因子でした(図5)。

このアディポネクチンの生理機能を調べていくと、以下のことが明らかになりました。まず、脂肪由来のアディポネクチンは主に骨格筋に作用して骨格筋で血液中の糖を取り込ませる糖輸送体の活性を高め、そのことによって抗糖尿病効果を持つこと。動脈壁の内皮細胞マクロファージ、あるいは平滑筋細胞に働いて抗動脈硬化作用及び抗高血圧作用があることです。

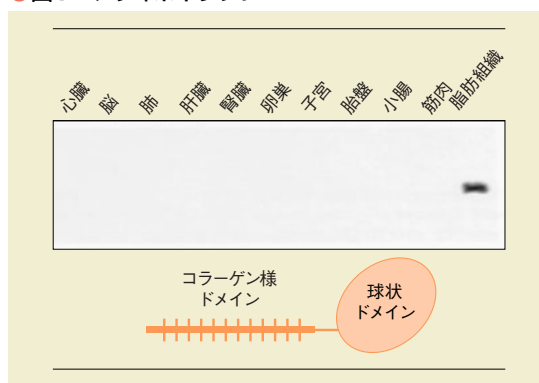
そこで、アディポネクチンがヒトの病気ではどのような血中濃度の変化をするのかを調べるために、ヒトのアディポネクチンの血中濃度測定系をたてました。この測定系は、現在日本だけでなく世界中で使われています。

この測定系を用いているさまざまな病気におけるアディポネクチンの血中濃度の変化を追っていきました。そのなかでわかってきたことは、肥満になると、まず極めて早い段階でア

ディポネクチンの濃度が低い状態(低アディポネクチン血症)が起きることでした。そうになると、アディポネクチンの本来持っている抗糖尿病、抗動脈硬化、そして抗高血圧作用が全身で減弱する。それが、糖尿病や動脈硬化や高血圧の引き金になることをヒトの臨床疫学スタディ、あるいは動物のスタディなどで明らかにしました。

以上のことから、低アディポネクチン血症がまだ上流にあるのであれば、この状態をターゲットにして治療が可能なのではないか。つまりアディポネクチンの産生増強剤、あるいはアディポネクチンの補充療法を行い、血中のアディポネクチン濃度を上げることができれば、たとえ肥満があっても、糖尿病や動脈硬化や高血圧が改善することを示しました。

● 図5 アディポネクチン



#### 5. アディポネクチンと肝線維症、肝硬変

日本ではまだ、肝線維症や肝硬変は生活習慣病であると認識されていません。が、アメリカなどでは、生活習慣が悪くなって脂肪肝

になる、そして脂肪肝から肝線維症、肝硬変、最終的には肝がんになることが大きな社会問題になっています。つまり、高栄養による肝

線維症、肝硬変は、死に至る生活習慣病の前駆病態だと考えられているのです。

そこで、アディポネクチンの関わりに注目し、アディポネクチンが肝線維症になりにくくなるのか、なりやすくするのかという観点で調べてみました。

四塩化炭素という薬物を投与すると、いろいろな動物で肝臓の線維化が起こってくるのが証明されています。**写真1**は線維化した肝臓をピンク色の色素で染めたものですが、野生型の動物に低用量の四塩化炭素を投与したのが**左の写真**です。肝臓のいろいろな箇所に線維化が起きています。**右の写真**は、アディポネクチンのない動物、つまりアディポネクチンだけが産生されない動物に同じ量の四塩化炭素を投与したものです。強い肝臓の線維化、言い換えれば肝硬変の前駆病態が起こってくるのがわかりました。

そこで、アディポネクチンが減ること肝臓の線維化が上昇するのではないかと考え、上記の状態に、外からアディポネクチンを投与する実験を行いました。

**写真2**の**左上**がコントロールの状態です。これに、四塩化炭素を今度は大用量を投与しました。それが**右上**で、強い肝臓の線維化が起っています。次に、その状態に対して外からアディポネクチンを補充したのが**左下**です。肝臓の線維化が改善されたことがわかりました。**右下の写真**は、コントロールタンパクを補充したのですが、全然よくなりませんという結果が出ました。以上のことから、アディポネクチンは肝臓の線維化を防ぐ、あるいは治療することがわかりました。

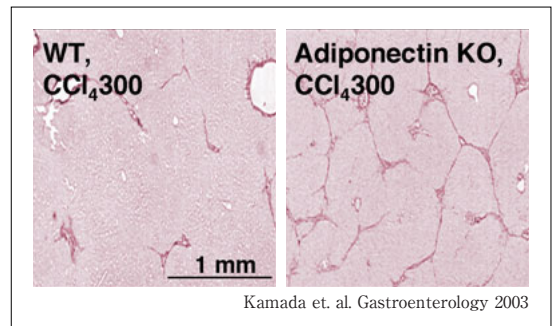
肝臓の線維化は、伊東細胞という肝臓の特異的な細胞がある種の刺激を受けたときに、

コラーゲンのようないろいろな線維を外に出していくことが本体です。そこで次に、アディポネクチンが伊東細胞の増殖、あるいは活性化に対してどういう作用があるのかを調べました。

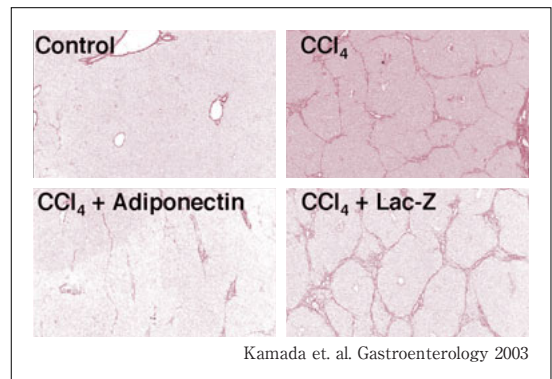
**写真3**は伊東細胞を茶色に染めています。四塩化炭素を投与すると、**右上の写真**のように伊東細胞が増えて活性化してくるわけですが、アディポネクチンを補充すると**左下の写真**のように肝臓の中で伊東細胞の活性化と増殖を抑制していることがわかりました。

この伊東細胞を外に取り出して培養してPDGF (platelet-derived growth factor : 血小板由来増殖因子) を投与すると、伊東細胞は強く増殖していくわけですが、その状態に対してアディポネクチンを投与すると、ア

#### ●写真1 アディポネクチン欠損症マウスの肝線維化



#### ●写真2 アディポネクチン補充実験



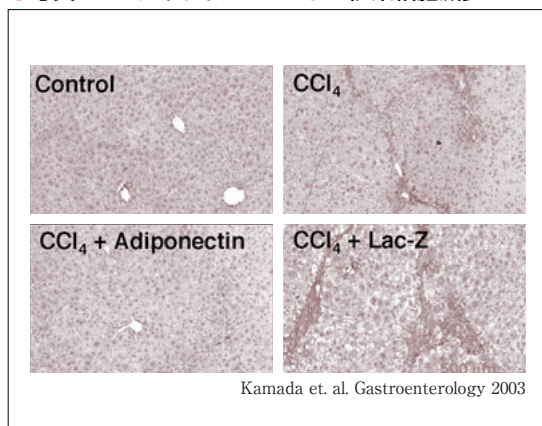


ディポネクチンは容量依存性に伊東細胞の増殖を抑制します。さらに、すでに分化した伊東細胞に対しては、その線維の産生能を抑制する作用があることがわかりました (図6)。

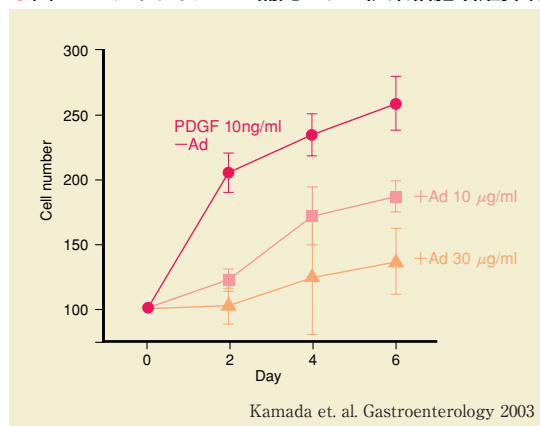
つまりアディポネクチンというタンパク

は、肝臓の線維化の原因である伊東細胞の活性化、および伊東細胞の増殖を抑制することによって、肝臓の線維化を抑制することがわかったわけです。

●写真3 アディポネクチンによる伊東細胞減少



●図6 アディポネクチン補充による伊東細胞増殖抑制



## 6. アディポネクチンとがん

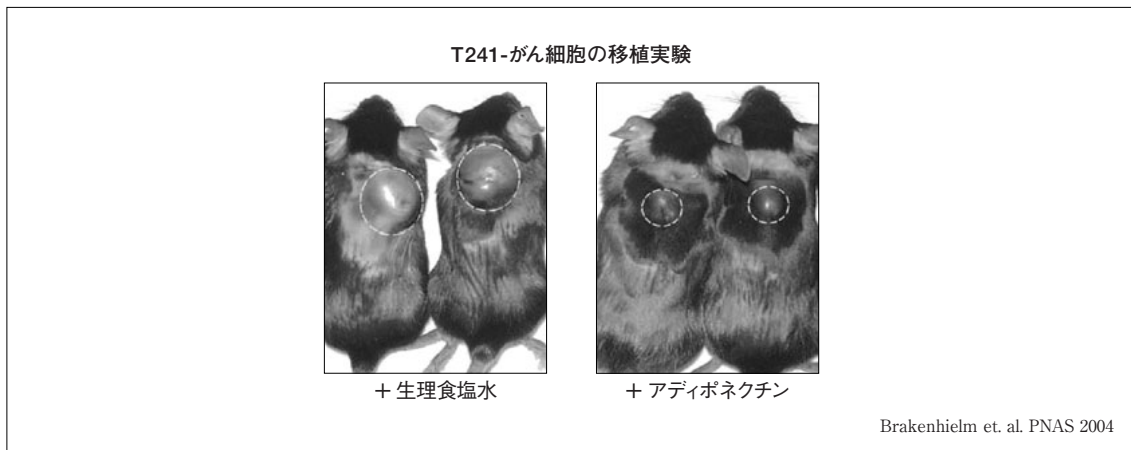
がんが生活習慣病なのかという問題がありますが、肥満、高カロリーによって肥るとなりやすいがんがいくつか知られています。女性の乳がん、子宮がん、大腸がんなどが挙げられます。こうしたがんとアディポネクチンとの関連を調べたところ、乳がん、子宮がんに関しては肥満の有無にかかわらず、低アディポネクチン血症という状態があれば独立して危険因子になることをヒトのスタディで示すことができました。大腸がんに関しても、現在、そうしたデータが出つつあります。これは、アディポネクチンの低い状態ががんという病態に直接つながっているかもしれない可能性を示すもので、アディポネクチンは、がんをなんらかの形、どこかのレベルで抑制

する作用があるのではないかと予測させました。

そこで、実験レベルでの研究を行いました。T241というがん細胞をネズミの皮下に植え込みます。2カ月もすれば、写真4の左のようにがんが増殖して大きくなっていきます。しかし、毎日アディポネクチンを塗る、あるいは注射しておく右の写真のようにがんの発育が抑制されることがわかりました。

メカニズムもだんだんわかってきています。アディポネクチンはがん部の血管新生を強く抑制する作用があります。つまり、アディポネクチンは、がんの発達に対しても抑制的に働く作用があることがわかったのです。

## ●写真4 アディポネクチンとT241-がん細胞



## 7. アディポネクチン濃度を上げる食事

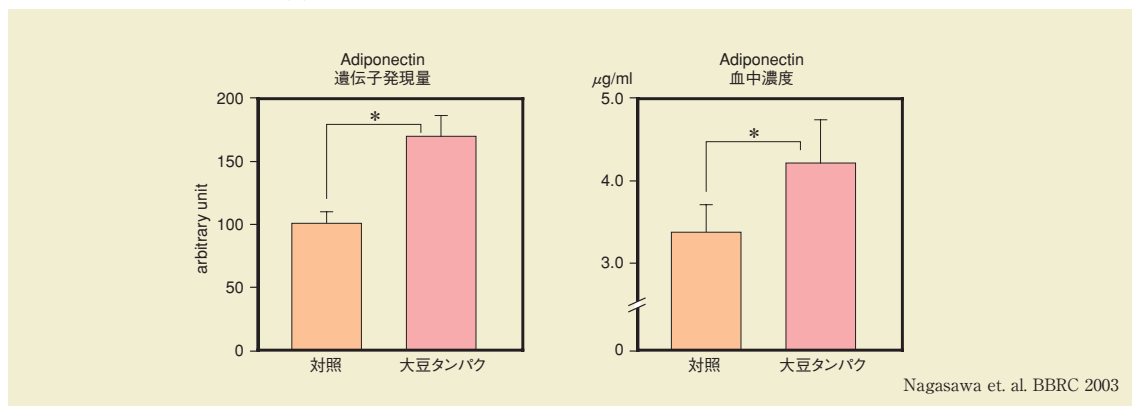
肥満時にはアディポネクチンが低くなります。それが、糖尿病、高血圧、動脈硬化といった生活習慣病につながっているだけでなく、肝硬変やがんといった病気に対しても関わっているだろうことがわかってきました。アディポネクチンがこうした病態のある上流の部分に存在しているのであれば、アディポネクチンを上げればいいのではないかということになります。そこでアディポネクチンの濃度を上げられる食事があるのではないかと考えて、いくつかのスタディをしました。最近出たばかりのデータを紹介します。

いくつか調べたなかで、豆腐がいいということがわかってきました。豆腐の主原料である大豆タンパクを、味が変わらない程度に動物の餌に混ぜます。マウスとラットで実験を

行いましたが、動物の食事量はまったく変わりませんでした。また、体重の変化というのでもありませんでした。しかし、大豆タンパクを食べさせた群は、脂肪組織でのアディポネクチンの遺伝子発現量が上がり、血中のアディポネクチン濃度も上昇しました。大豆タンパクには、このような作用があることがわかったのです (図7)。

現在、アディポネクチンの作用は、海外の学会などに行ってもAdiponectin Increasing Diet!というセッション名がつくくらいに注目されています。アディポネクチン・ダイエットというのは、実は私たちの日本食そのものではないか、特に豆腐というのがいい働きをしているのではないかと、私達も提唱しています。

● 図7 アディポネクチン遺伝子発現と大豆タンパク



## 8. まとめと展望

これまでの内分泌学というのは、下垂体、甲状腺、副腎、あるいは膵臓のβ細胞など、ヒトの指先ぐらいの小さな内分泌臓器が、ある特定のホルモンを出すことにだけ機能特化していました。そして、脂肪組織や肝臓や血管、筋肉、消化管などの末梢臓器が、全身に流れるホルモンの指令を受けて現場の工場として働くという概念でした。つまり、脂肪組織はどんどん脂肪をため込む、肝臓では糖を作る、血管は広がったり縮んだりする、筋肉は糖を取り込んだりする、消化管は栄養を吸収したりする。臓器は、末梢の現場の工場と考えられていたわけです。

ところが、脂肪組織というのは、アディポネクチン、レプチン、ビスファチンといったさまざまな分泌因子を出し、他の臓器に作用することで、全身の恒常性に関わっています。そして病気というのは、これらが調節異常を起こして生じます。したがって、調節異常を制御することによって治療が可能となり、実地臨床の治療診療にこうしたホルモンの応用

を行ったわけです。

これまでの研究では、脂肪組織以外にも骨格筋に由来する「マスキリン」と名づけた分泌因子や肝臓からも肝臓特異的に産生され、主に中性脂肪、脂肪酸代謝を制御するAngptl3というタンパクが出ていることも明らかになりました。こうした研究のなかで、これまで工場と考えられていた末梢臓器が、実はいろいろな分泌因子をお互い出し合うことで、密にクロストークを行っていること、そのクロストークが悪くなることによって病気になるということを示してきました。

今後は、末梢臓器間に作用し合う新しい分泌因子を同定して、その分泌因子の生理機能を明確にし、産生増強剤、抑制剤、あるいは受容体のアゴニスト、アンタゴニストなどにつなげていきたい。なかでも、それぞれの分泌因子がどのような生活習慣のもとで上がったか下がったかのかをきちんと評価していく。それによって、生活習慣病に対する新しい診断、治療法を確立させたいと考えています。

# ストレスとうつ

浜松医科大学名誉教授  
昭和女子大学客員教授

高田明和



## S U M M A R Y

現代はストレス社会といわれていますが、同時にうつ病、あるいはうつ状態に悩む人が非常に多くなっています。

本稿では、まずストレスに対して脳がどう反応するのか、ストレスが脳の神経伝達物質をどう変化させるのか、また、強いストレスやうつ状態が長期間続くことにより脳の海馬が萎縮することを中心に解説します。

うつ状態になるとセロトニン等の神経伝達物質が減少します。それを改善する抗うつ剤が使用されていますが、副作用があり、再発の問題もかかえています。また、治療薬ではセロトニンは増えません。肉などに含まれるトリプトファンの供給によってのみ、脳内のセロトニンは維持されています。ゆっくり呼吸することがセロトニン神経を刺激して、海馬の細胞を増やす働きがあることを、あわせて紹介します。

### Key Words

- ストレスは脳を萎縮させる
- モノアミン
- セロトニンとトリプトファン
- SSRIの副作用
- 呼吸の重要性

## 1. ストレスに対する脳の仕組みとうつ

1930年代、カナダの医学者セリエがストレスという新しい概念を提唱しました。当時のストレス学説を簡単に説明します。ストレスを受けると、視床下部が刺激されCRH (corticotropin releasing hormone)<sup>\*a</sup>の分泌が起こります。これによって下垂体からACTH (adrenocorticotropic hormone)<sup>\*b</sup>が分泌され、副腎皮質ホルモンのコルチゾルが出ます。それがブドウ糖などを高めてストレスに抵抗させます。ところがストレスが続

くとこの反応が長く続くため、まず副腎皮質が肥大し、やがて疲弊してついには病気になるという考え方でした。

現在では、次のように考えられています。われわれの脳にある海馬は、視床下部から分泌されるCRHを抑制しています。一方、感情を司る扁桃(体)はCRHの分泌を促進しています。両者が拮抗してCRHの分泌のバランスを保っているわけです。

ところがストレスを受けると、副腎皮質か

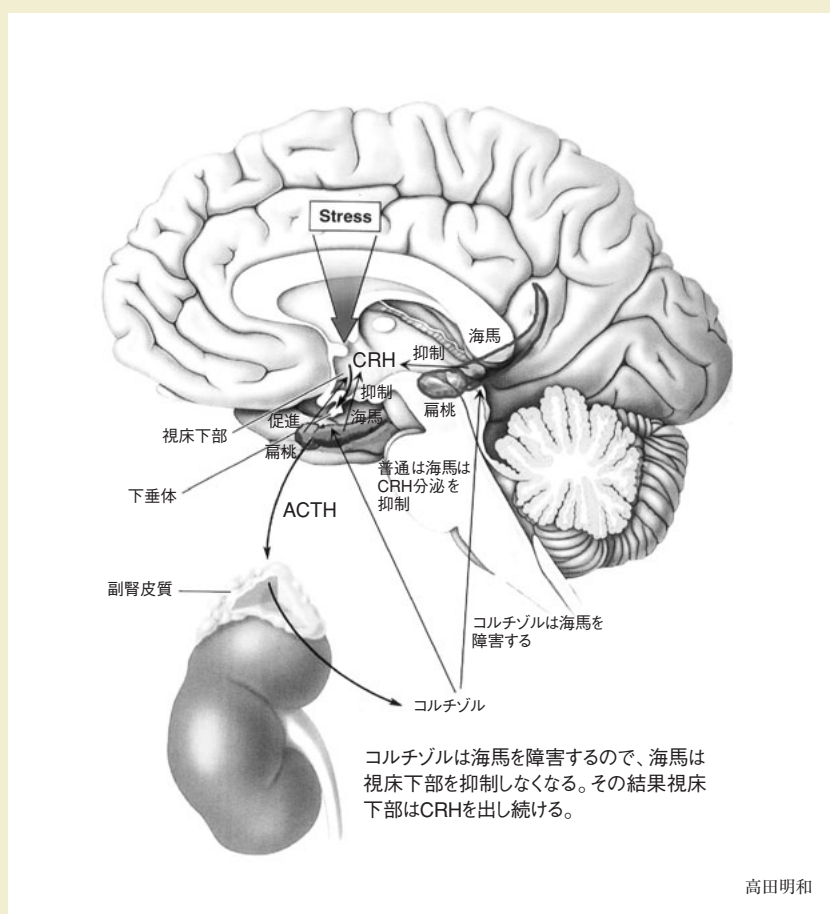
らコルチゾル（副腎皮質で産生されるグルココルチコイド）がある程度出っ放し状態になります。すると、海馬の細胞のレセプターと結合してアポトーシス（細胞死）を起こさせ、海馬の細胞が死滅します。そのため視床下部からのCRHの分泌の抑制がきかなくなり、コルチゾルが出続ける状態になってしまいます（図1）。

ストレスとうつの問題は、遺伝的な関係もありますが、うつの原因を一元化してとらえ

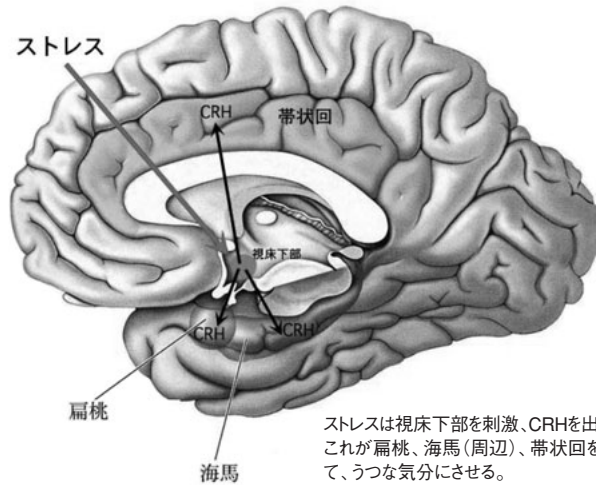
ようという考えが、現在主流をなしていると思われます。ストレスが視床下部を刺激してCRHを出させ、コルチゾルが分泌され、海馬、扁桃、あるいは帯状回に刺激を与えて、うつな気分をつくっている。このような考え方で説明しようという動きが強くなっていきます（図2）。

\*a：副腎皮質からコルチゾルの分泌を促すホルモン  
\*b：副腎皮質刺激ホルモン

●図1 ストレスとコルチゾル



●図2 ストレスによるCRHの分泌促進



ストレスは視床下部を刺激、CRHを出させる。これが扁桃、海馬(周辺)、帯状回を刺激して、うつな気分させる。

高田明和

## 2. ストレスと脳内神経伝達物質

ストレスが脳内の神経伝達物質を変化させることを明らかにする、有名なラットの実験があります。ラットをかごに入れて、かごの床に電気でショックを与え、レバーを押せばショックが防げるような状態にしておきます。レバーを押せばストレスを回避できますから、ラットのいわゆる報酬系の意欲を起こさせる神経伝達物質、ドーパミンは増えます。

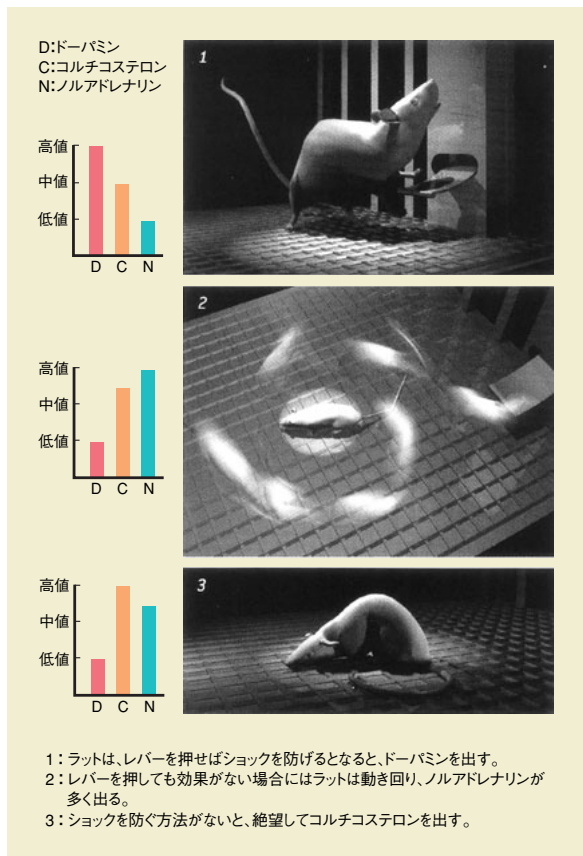
次に、レバーを押しても電気ショックを回避できない状態にすると、パニックに陥ったラットは動き回り、逃走の神経伝達物質ノルアドレナリンが増えます。しかし、いくらやってもストレスを回避できない状態が続くとラットは絶望してコルチコステロン(ヒトの場合ではコルチゾル)が出て、脳内の神経細胞に抑制が働き、疲弊状態になると考えられ

ています(図3)。

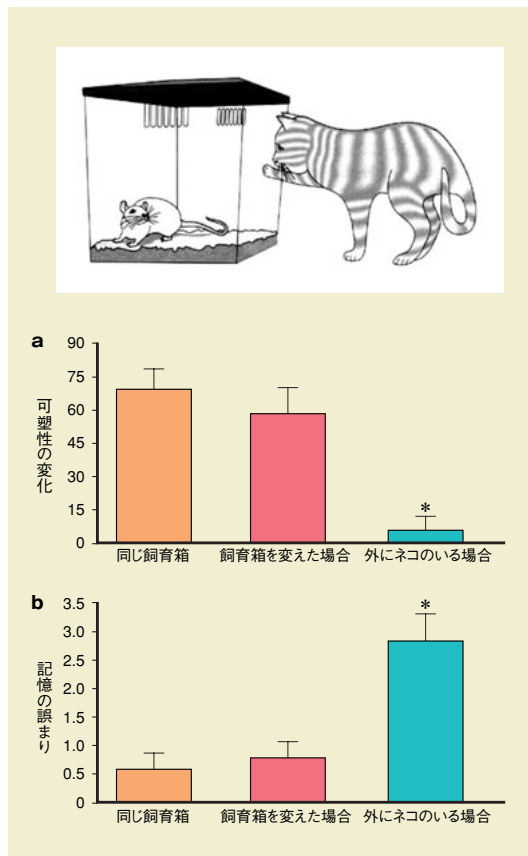
次に、『ネイチャー』で紹介されていた実験を紹介します。ラットをガラスのかごに入れます。この状態で海馬の可塑性、長期増強を調べても変化がありませんが、ガラスの外側にネコを配すると海馬の機能がとたんに抑制されます。これは、ストレスによって分泌されるCRHが直接海馬に作用して、海馬の機能を抑制するからだと考えられています。

海馬の機能には、方向性をさぐる能力があります。有名なwater mazeで検査すると、海馬に関係ない記憶はネコが外にいても影響されませんが、ネコが外にいてラットが衝撃を受けている場合には記憶の間違いが非常に多くなります(図4)。

● 図3 ストレスにより分泌される脳内神経伝達物質



● 図4 ストレスによる可塑性と記憶の変化



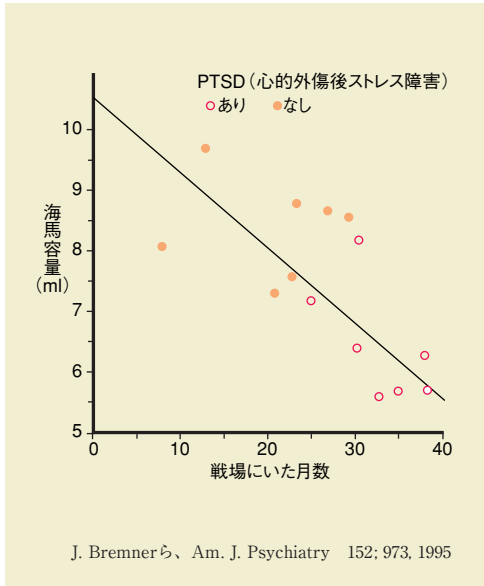
### 3. ストレスは脳を萎縮させる

ベトナム戦争の帰還兵のトラウマ現象から見つかったのが、ストレスは脳を萎縮させるということでした。エール大学のプレムナー神経科教授が三次元のMRIを使って調べたところ、戦場にいた期間が3年になると、兵士の海馬の容量がほとんど半分くらいに減少してしまうことが明らかになりました(図5)。ストレスが強度になると、コルチゾルの分泌が起り海馬の細胞と結合し、その機能を抑制し、さらに細胞を障害します。この現象は海馬だけでなく、前頭葉、側頭葉などにも同

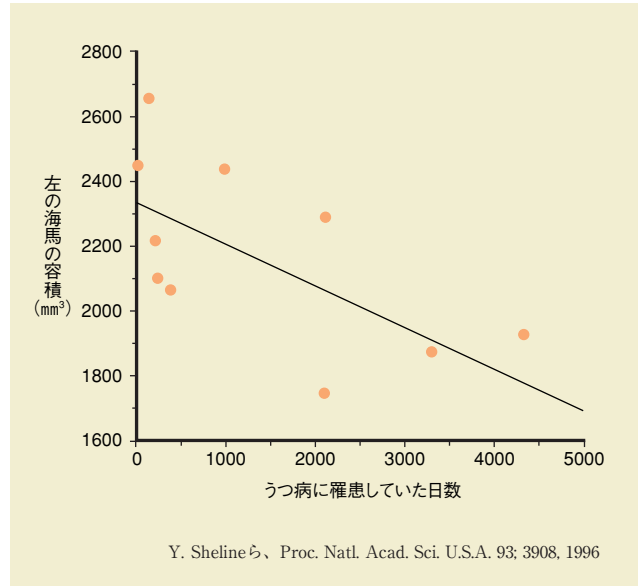
様に起り細胞が死滅します。

もうひとつ注目すべきことは、うつ病の人は絶え間なくコルチゾルが出ているような状態になっていますが、うつ病の罹患日数が多くなると、帰還兵のトラウマ現象と同様に海馬、脳が萎縮することです。このことから、うつ病が続くことは、痴呆になる危険因子の重要な一つだといわれています。うつは、われわれが健やかな日常生活、あるいは老後を送るために予防し、治療しなければならない因子だということです(図6)。

● 図5 PTSDによる海馬容量の減少



● 図6 うつ病と海馬容積との関係



## 4. うつ病の治療

1930年代、インドの内科医がインド蛇木の根に精神を鎮静させる物質があることを論文に発表し、それを讀んだスイスのチバ社の研究者が、インド蛇木からレゼルピンという物質の抽出に成功しました。レゼルピンは血圧を下げる働きがあることがわかり、チバ社は高血圧の薬として売り出しました。ところが処方された患者の中からうつ状態になる人が現れたため、レゼルピンの脳内作用の研究が行われました。その結果、レゼルピンを服用すると、脳内のノルアドレナリンやセロトニン、ドーパミンといった神経伝達物質、いわゆるモノアミンが極度に減少することが明らかになり、こうした物質が減少するとうつ状態になると推察されるようになりました。

レゼルピンを服用した時の脳内作用を簡単に説明します。神経には、細胞体と軸索があ

り、神経末端にシナプス小胞というものがあります。この中に神経伝達物質があり、興奮が伝わってくると、カルシウムが取り込まれ、神経伝達物質が放出されて受容体と結合し、輸送体で再取り込みをされて、次の神経に情報が伝わります。ドーパミンを例にとって見てみましょう。小胞の輸送体を通してドーパミンが小胞に取り込まれますが、レゼルピンは小胞の輸送体を障害するので、神経末端にモノアミンがなくなってしまいます。なぜモノアミンがなくなるかということ、モノアミンが小胞に入らないとミトコンドリアにあるモノアミンオキシダーゼ（モノアミン酸化酵素）によってモノアミンが分解されるからなのです。

その後、結核の化学療法剤イプロニアジドが、モノアミン酸化酵素を阻害してモノアミ



ンの分解を押さえ、モノアミンの量を増やすことがわかり、世界初のうつ病治療薬として使われるようになりました。ところがその後、血圧を高くする副作用があることが明らかになりました。

次に登場したのは、イミプラミンです。イミプラミンはモノアミンの再取り込みをブロックして、シナプス間隙にモノアミンが豊富にある状態にする働きがあり、うつ病に劇的な効果があることがわかりました。しかし、イミプラミンはモノアミンの輸送体をブロックするだけでなく、 $\alpha 2$ -アドレナリン神経、ヒスタミン神経、アセチルコリン神経もブロックすることがわかりました。そのため、口が渇く、発汗する、血圧が下がる、便秘をするなどの副作用があるのです。

そこで、副作用がないものをと開発されたのが、セロトニンの再取り込みだけをブロックしてシナプス間隙のセロトニン量を維持するSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）です。たいへん効き目があるため「うつ病にはセロトニンが有効」となり、うつ病の

セロトニン説が一世を風靡するようになりました。

現在使用されている抗うつ剤は、化学式に3つの亀の甲があるところから三環系抗うつ剤といわれるものです。イミプラミンもこれに該当し、副作用があります。また、ラットの実験で触れた逃走の神経伝達物質ノルアドレナリンを増やすことにも効果がある四環系抗うつ剤も、セロトニン対策のみで効果がない場合に使われていますが、これも同じような副作用があります。

また、選択的セロトニン再取り込み阻害剤SSRIにしても、かなり問題があることが最近わかってきました。男女ともにセックスに興味がなくなるという副作用や、チック（不随意的な運動）が起こり、疲れやすくなることもあげられています。

この他、セロトニン、ノルアドレナリンの両方の取り込みを阻害させようと開発されたSNRIもSSRIに似た副作用を持っています。

モノアミン酸化酵素阻害剤は、副作用が少ないものが開発されています。

## 5. うつと食べ物

うつ病になって医師にかかれば必ず使われるのがSSRIですが、SSRIはセロトニンの有効利用をしているだけで、セロトニンを増やしているわけではありません。セロトニンは、必須アミノ酸であるトリプトファンからのみ体内に摂取できます。トリプトファンは肉の中に多く含まれていますが、脳内への取り込みにはブドウ糖が必要です。

では、トリプトファンを摂取しないとどう

なるのか。ラットにトリプトファン欠乏食を与えると、海馬からのセロトニンの放出が、例えば3時間ほどで6割くらいになります（[図7](#)）。つまり、われわれは外からのトリプトファンの供給によってのみ、脳内のセロトニンが維持されており、トリプトファンの供給なしにはセロトニンの量を維持できない仕組みになっているのです。

[図8](#)は、トリプトファン欠乏食を続けた実

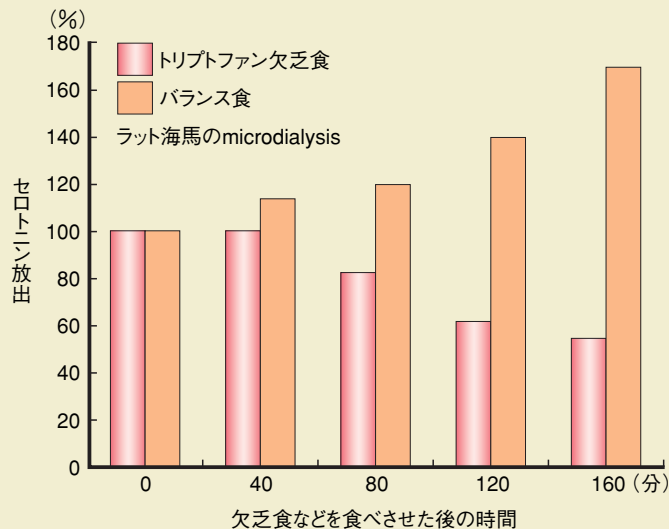
験です。コントロールのほうはグリア（膠細胞）などで透過性が悪くなるため数値は多少下がっていますが、トリプトファン欠乏食を与えたほうは5日ほど経過するとセロトニンが出てこなくなります。このことから、脳のセロトニンはトリプトファンに完全に依存していることが明らかです。

エール大学のデルガド精神科教授が、うつ病と診断された21名の男女を対象に研究した結果を示したのが図9です。実験前日は低トリプトファン食で、翌日はトリプトファン欠乏ドリンクを投与しました。血中のトリプトファン濃度は、7時間も経つと1/5程度になります。つまり、ヒトでも血中のトリプト

ファンは、食べ物から摂るトリプトファンにほとんど一時的に依存しているのがわかります。

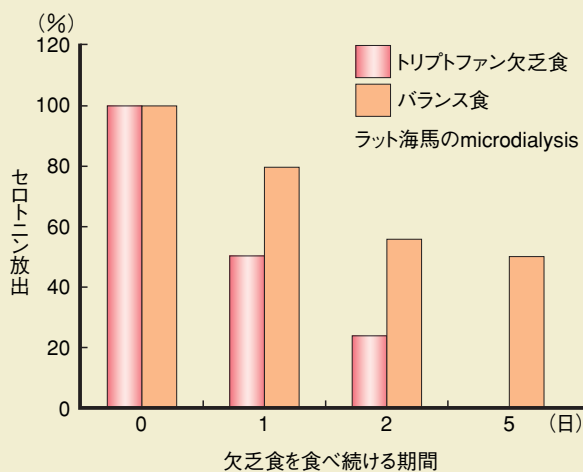
興味深いのは、トリプトファンとうつ病指数との関係です。ハミルトンのうつ病指数を用いて調べてみると、トリプトファン濃度が下がってくると、人に会いたくない、疲れやすい、やる気がしないなどの症状が出てきます。トリプトファンの量が多くなると、そうしたことが少なくなるようです。血漿トリプトファン濃度は脳内のセロトニンと関係するだけではなく、精神状態とも関係しているのです。

●図7 トリプトファン欠乏食と海馬におけるセロトニン放出の関係



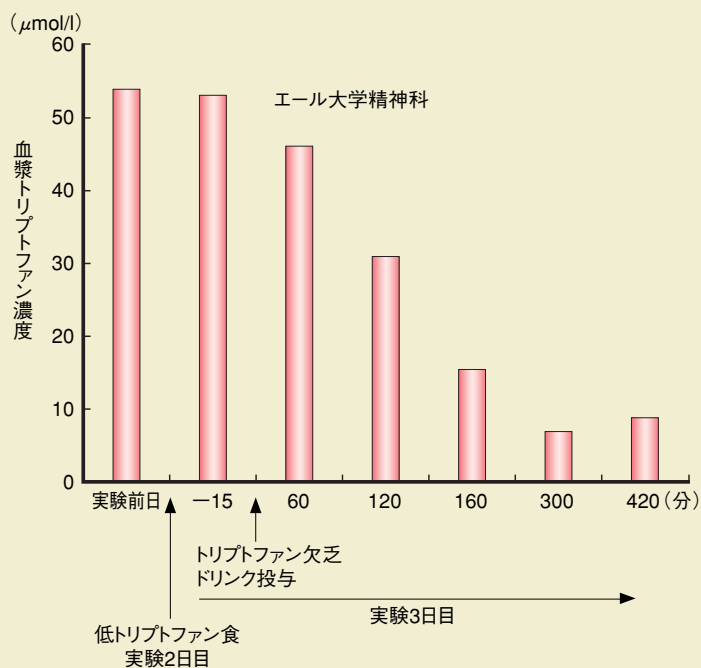
F. Fadda News Physiol. Sci. 15; 260, 2000

● 図8 トリプトファン欠乏食と海馬におけるセロトニン放出の関係



F. Fadda News Physiol. Sci. 15; 260, 2000

● 図9 トリプトファン摂取と血漿トリプトファン濃度の関係



低トリプトファン食  
実験2日目

第2日；低トリプトファン食

実験3日；トリプトファン欠乏アミノ酸ドリンク摂取

うつ病と診断された13名女性、8名男性 (39±11歳)

P. L. Delgadoら Arch. Gen. Psychiatry 47; 411, 1990

## 6. 呼吸の重要性

禅では、「ゆっくり呼吸をせよ」と言っています。天台宗の『摩訶止観』という本に呼吸は早くしては意味がない、そして「病は治る。精神は必ず明るくなる」と書かれています。また、大安般守意経と雑阿含経の中で、釈尊は口を極めて専念呼吸を凝らし、呼吸をゆっくりすれば必ず体も健康になり、悟りも開けると説いています。

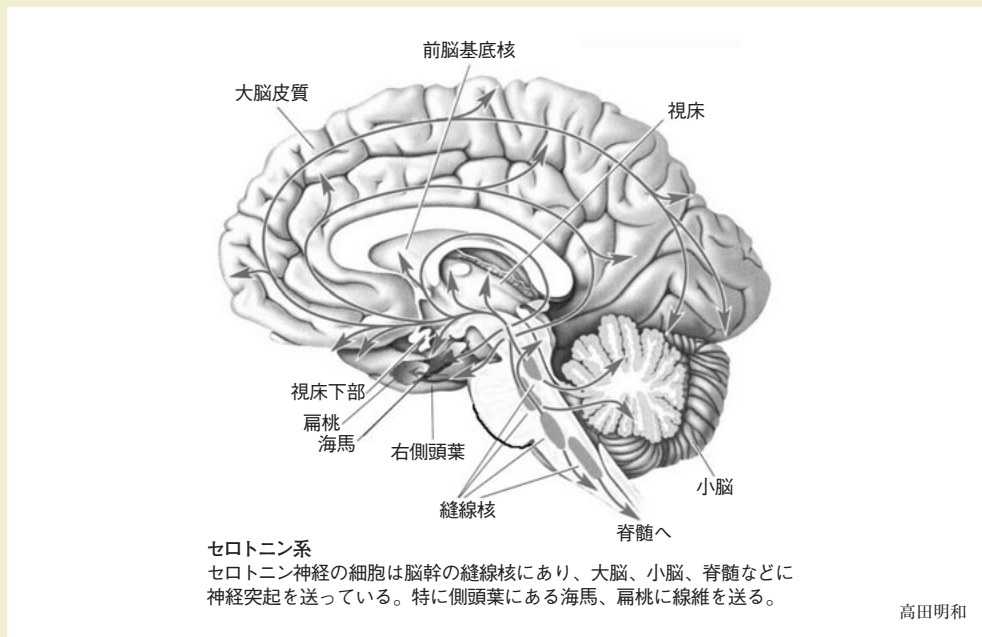
では、呼吸とうつはどのような関係があるのでしょうか。

セロトニン神経の細胞は、脳幹の（橋から延髄までにある）縫線核にあって、大脳、小脳、脊髄など、脳のあらゆるところに神経突起を送っています（図10）。このセロトニン

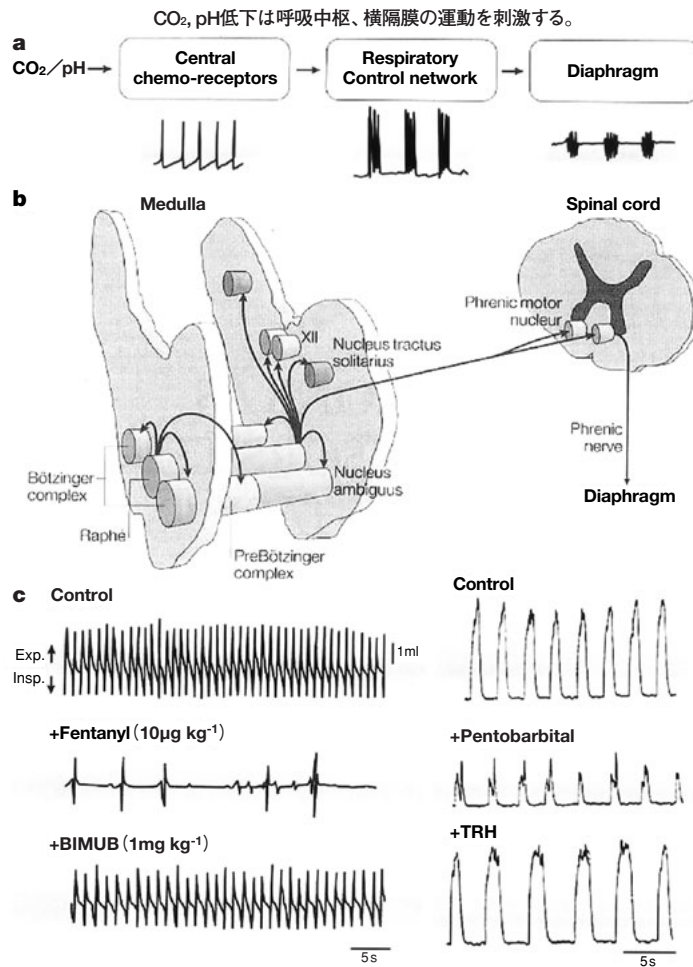
の細胞のある縫線核が、二酸化炭素、あるいはpHの低下を感じると脳の中枢のほうに働きかけ、セロトニンを出し、最終的には横隔膜を刺激します（図11）。

図12の写真は、前述の縫線核とセロトニン神経です。うつ病に対してSSRIを使うのは、縫線核から出た神経の軸索の末からセロトニンを多く出させるためです。ところが、アシドーシスの状態では、aの下部のグラフで示しているように、セロトニン神経が刺激されます。また、pHを下げて、CO<sub>2</sub>を増した場合もセロトニン神経が増えますが、CO<sub>2</sub>を増したただけでも増えるのです。

### ● 図10 セロトニン神経系

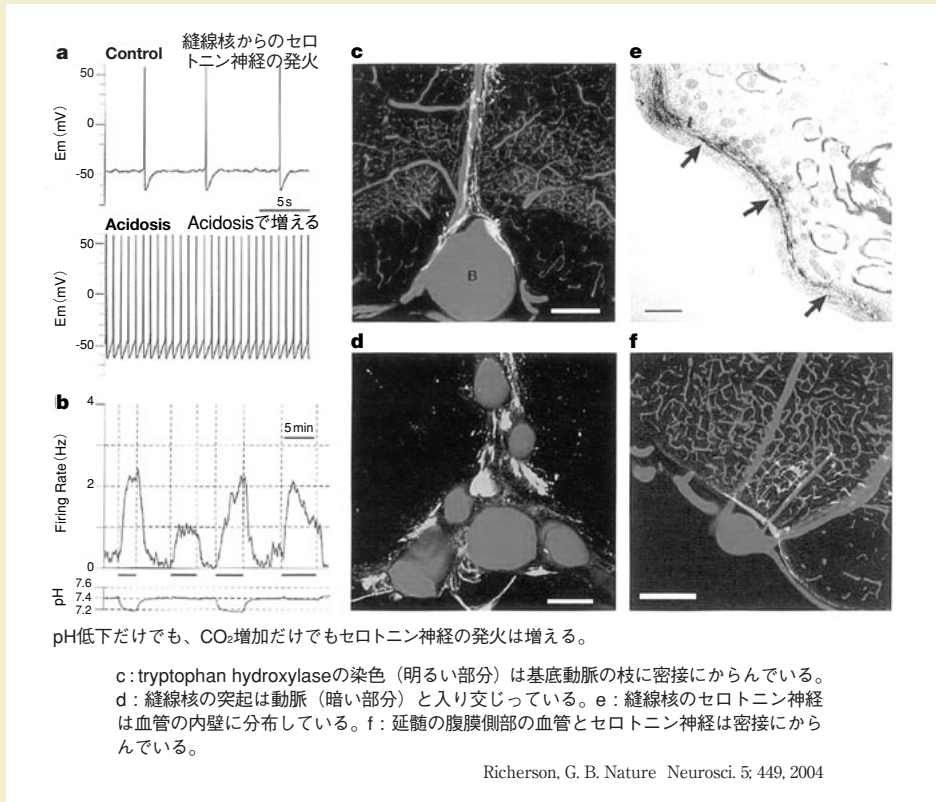


● 図11 セロトニンと呼吸中枢の関係



Fentanylは呼吸を抑制する。5-HT<sub>4</sub>Aのagonist、BIMUBはこの抑制に拮抗する。横隔膜の活動はpentobarbitalで抑制、thyrotropin-releasing hormone (TRH)はこの抑制に拮抗。縫線核は孤束核、Nucl. Ambiguus、Böetzinger complexなどに線維を送る。

Richardson, G. B. Neurosci. 5; 449. 2004

● 図12 pH低下、CO<sub>2</sub>上昇はセロトニン神経を刺激する

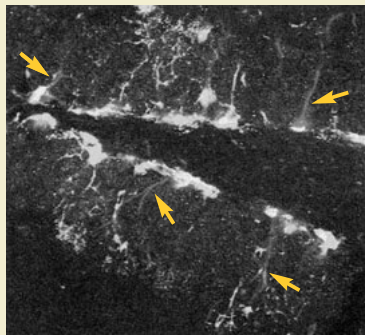
## 7. 治療薬と海馬の関係

うつ病の治療で一番の問題は、薬を使い出しても2週間くらいは効かないことです。薬を使った瞬間に、シナプス間隙のセロトニンは増えます。にもかかわらず効かないというのは長い間なぞでした。しかし、最近、海馬の細胞が増えてこないと薬は効かないことがわかってきました。SSRI (フルオキセチン) を投与した場合の海馬の細胞を調べてみると、海馬の神経幹細胞からの神経再生が増えてくると薬が効いてきました (図13)。前述

のように、呼吸をゆっくりさせると海馬の細胞が増えてくるのです。

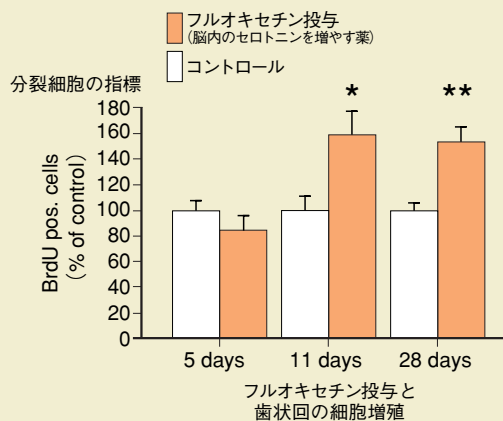
縫線核からのセロトニン神経は、海馬に突起を送って、セロトニンをたくさん出します。また、呼吸をゆっくりさせると海馬の神経細胞が増えて、神経幹細胞が刺激され、増えるのです。ゆっくりと呼吸することは、抗疲労物質よりもはるかにいいかもしれないといえるのではないのでしょうか。

## ● 図13 海馬の神経細胞の再生



海馬の神経細胞からの神経再生 (矢印)  
なしには抗うつ剤は効かない。

Science 301: 757, 2003, Vogel, G.



Santerelli, L. et al. Science 301: 805, 2003







5

*Chapter*

# 健康を維持する 食生活

# 運動／スポーツと栄養・食生活

筑波大学大学院  
人間総合科学研究科  
体育科学系運動栄養学講師

麻見直美



## S U M M A R Y

スポーツ栄養の領域で栄養学サイドの人間がかかえている問題を紹介します。運動の種類や時間によって、体内に蓄積されているエネルギーの利用状況がどう変わるのか。食事組成の違いによって筋肉中のグリコーゲン量がどう変化するのか。また、運動中の水分摂取がなぜ重要なのか、水分補給はどのような形が望ましいのか、このような問題を中心に考察します。さらに、運動と骨密度、そして食事との関係にも触れます。

スポーツ栄養の領域では食生活という概念が見落とされることが多いのですが、サイエンスとして明らかになってきたことをどう食生活に取り入れていくかの問題も含めて述べます。

### Key Words

- 運動栄養とスポーツ栄養
- 筋肉中のグリコーゲン量の変化
- 水分補給と糖質
- 骨密度と運動と食事

## 1. 運動栄養とスポーツ栄養

健康づくりのための三原則は「栄養・運動・休息」ですが、この三つは健康を支える要素であり、体づくりに必要な要素といえます。

現在、「運動栄養」と「スポーツ栄養」という言葉が混在して使われています。この分野にかかわっている方々とお話していると、“健康のために” 行う運動時の栄養補給などを考慮するのが「運動栄養」。一方、競技者の“パフォーマンス向上のため”、あるいは“勝つために” どう食べるかといった側

面を中心に考えているのがスポーツ栄養であると漠然と分けて使われているように思われます(表1)。

運動栄養のキーワードは、あくまでも健康であって、“勝つために” というのはあまり概念の中にはありませんでした。一方、スポーツ栄養は主に体育の領域で発展し、生化学や生理学の観点から“勝つために” を中心に研究が進められ、ときに“健康の維持” は二の次のような食べ方、栄養の摂り方がされているように感じられます。

## ●表1 運動栄養とスポーツ栄養

「健康のために行う運動」時の栄養について  
 ……………運動栄養?!

「競技者のパフォーマンス向上のためにどう食べるか?」の栄養について  
 「勝つためにどう食べるか?」の栄養について  
 ……………スポーツ栄養?!

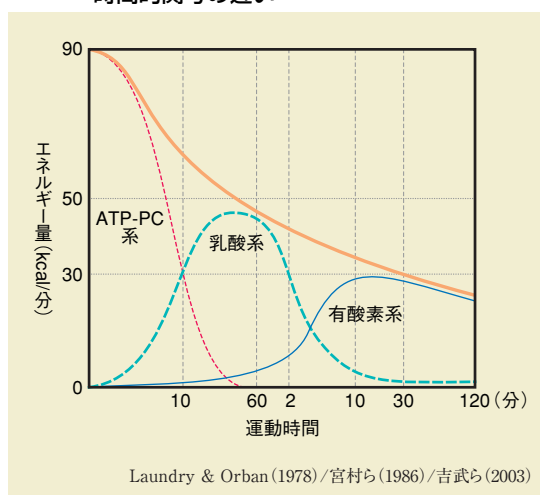
## 2. 運動／スポーツとエネルギー供給

運動によって体内に蓄積されているエネルギーのどの供給系を利用しているかを表したものが図1です。

体内では、いくつかの栄養素から、ATP（アデノシン三リン酸）がつくられます。これが分解するときにエネルギーが放出されるのですが、運動の初期はATPが分解されてエネルギーを得ますが、その後は筋肉のPC（クレアチンリン酸）を利用してエネルギーを得ます。ATP-PC系と呼ばれる無酸素系のエネルギー供給で、運動強度が高いために短時間しかできません。30秒以下で競技が終わってしまうような砲丸投げ、100m走などハイパワーの運動の場合などがこれに当たります。

クレアチンリン酸は運動中は補給されませんから運動が数分間続けられるような場合は、グルコースから嫌気的な反応で出てくる乳酸の発生を伴うエネルギー供給系によってエネルギーを得ます。このエネルギー系を乳酸系といいます。さらに2時間ぐらい続けることのできる運動（運動強度としては軽い運動）が有酸素系の運動で、有酸素的にエネルギー代謝が進んでエネルギーを得ます。

●図1 最大運動時の各種エネルギー供給系の時間的関与の違い



運動強度と運動中のエネルギー源の関係を示したのが図2です。

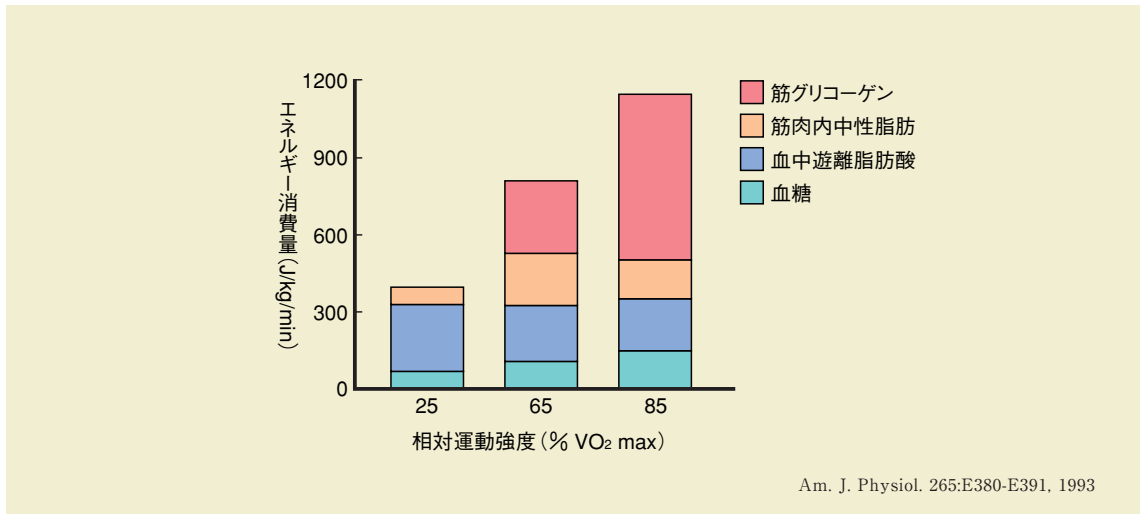
VO<sub>2</sub> max（最大酸素摂取量）で運動の強度を見た場合、最大酸素摂取量の25%に相当する強度では、血糖の利用と、血中の遊離脂肪酸の利用、筋肉中の中性脂肪が利用され、糖あるいは脂質が消費されます。このレベルの運動はゆっくりした歩行程度です。ウォーキングがダイエットに効果があることは、このデータからも裏づけられます。

65%の強度は、ジョギング程度の強度の

運動になります。この段階になると筋グリコーゲン（筋肉中に貯蔵されているグリコーゲン）の利用が始まります。85%になるとかなり高強度の運動で、筋グリコーゲンへの依存が高いことが知られています。数秒で疲れてしまう運動がこれに当たります。

エネルギー源的に見ると、 $VO_2 \text{ max}$  50～60%付近を境に、弱い運動では脂肪、いわゆる血中の遊離脂肪酸や筋肉中の中性脂肪の利用が多くなります。強度が60%を超える運動の場合は、筋グリコーゲンと血糖の利用が多くなります。

●図2 運動強度と運動中のエネルギー源との関連

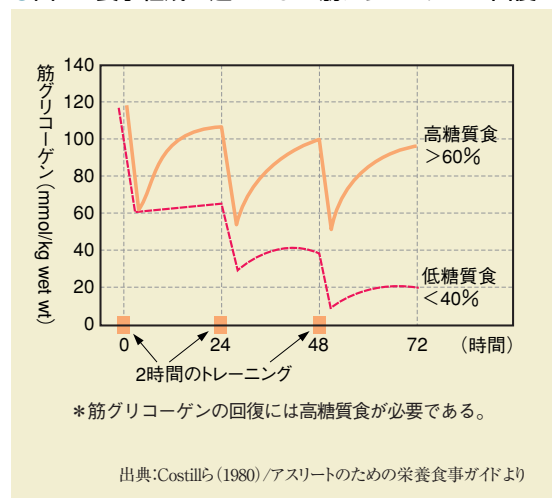


### 3. 食事組成と運動による筋肉中のグリコーゲン量の変化

食事組成の違いによって、筋肉中のグリコーゲン量がどう変化するかを示しているのが図3です。点線で示したのが40%未満の低糖質の場合、実線が60%以上の糖質を含んだ高糖質の食事をした場合で、1日2時間のトレーニングをしたあと、筋グリコーゲンがどう変化したかを調べています。

運動をすると当然、筋肉中のグリコーゲン量は減ります。高糖質食を摂取している場合にはその回復が約24時間後で、次の練習をするときには回復しています。ところが、低糖質食の場合は回復が十分に行われず、翌日

●図3 食事組成の違いによる筋グリコーゲンの回復



また練習をすればさらに筋肉中のグリコーゲンを減らすことになり、どんどんパワーを落としていくことになります。

また、運動前の筋肉中のグリコーゲン量と、高強度の運動をどのくらい持続できるかの関係を調べたところ、筋グリコーゲン量が少ない場合は、運動の継続時間が短いという結果

が出ています。そうした人たちの食事は40%前後の糖質（炭水化物）を含んだ食事だということがわかっています。高糖質の食事を摂取していると、グリコーゲンの回復が望ましい状態で起こるので、運動の継続時間も長くなります。

#### 4. 運動と水分摂取

水分摂取は、通常の生活で一日だいたい2500mlぐらいを摂取し、同量の2500ml程度を排泄しています。スポーツをした場合は、摂取量が同じだとすると発汗などが伴うために、多いときには6000ml以上の排泄が起こることがわかっています。

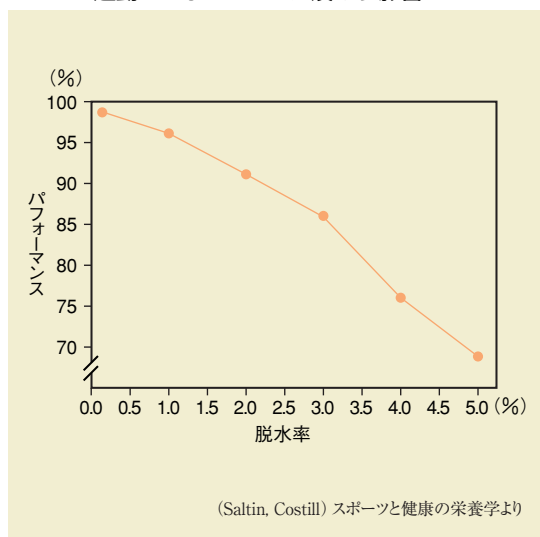
運動中の脱水が運動パフォーマンスにどの程度影響するかを見ると、スタート時のパフォーマンスを100とすると2%の脱水率で、すでにパフォーマンスは90%ぐらいに落ちてきます。2%の脱水率で体重は2%ぐらい減っていますが、この程度ではそんなに喉が渴いたという信号を感じないのが現状です。したがって、喉が渴いてからの水分補給ではパフォーマンスの低下を抑えられないこととなります（図4）。

水分摂取がなぜ重要かは、水分摂取をしないときと水分摂取をしたときでは、運動中の体温上昇が違うことからわかります（図5）。体温上昇が起これば、当然代謝も変わってくるので、体温上昇を抑えるために水分摂取は必須なのです。体温の調節と体水分の

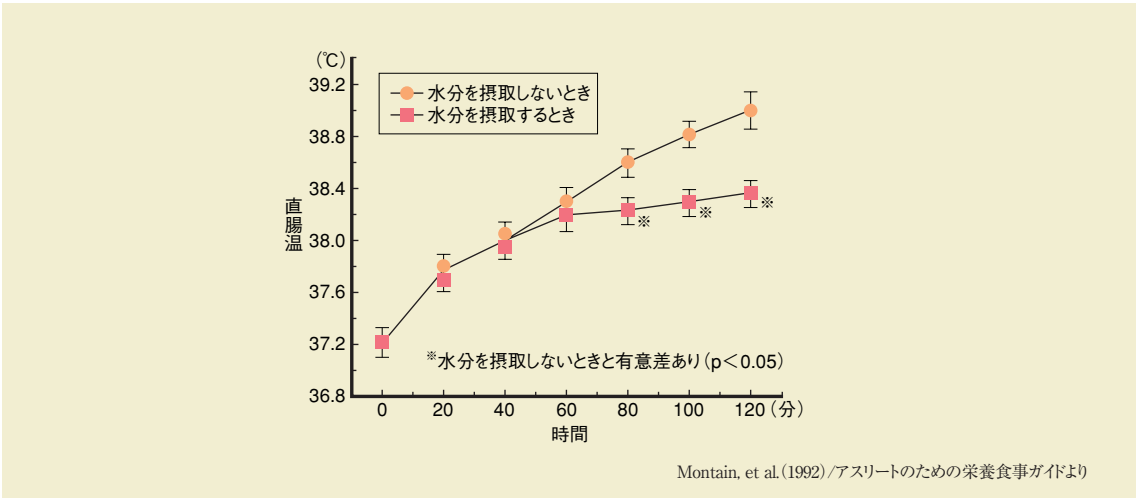
維持が、水分摂取の最大の理由です。スポーツでは、高温の環境下で行うことも数多くありますので、スポーツ中の最も有効なサプリメントが水の補給といえます。

寒冷の環境での水分補給は忘れられがちですが、水蒸気の損失量が大きいので、寒冷環境下でも同じぐらい水分補給が必要ながわかっています。

● 図4 運動中の脱水が運動パフォーマンスに及ぼす影響



●図5 水分摂取が体温に及ぼす影響

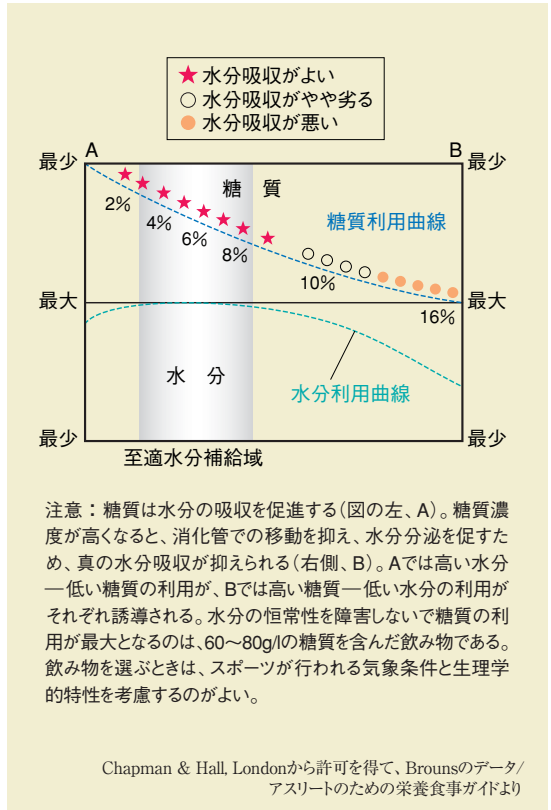


## 5. 運動時の水分補給と糖質

水分補給ということで、たくさんのスポーツドリンクが開発されていますが、胃内容の排出速度がひとつのキーポイントになります。水分吸収は主に腸で行われ、胃ではほとんど起こりません。したがって、腸に達するまでの速度が問題となります。腸での吸収の場合にはドリンクの浸透圧が影響します。浸透圧が高いと、むしろ脱水が起こって体重減少をより起こすので水分補給としては不適切です。糖質飲料の摂取と疲労との関係を見ると糖質を含んだ飲料を摂取したほうが、やはり疲労を感じるのが遅くなることが知られています。そのために、長い距離を走るマラソンなどの水分補給は、同時に糖質源の補給の意味もあるので、水分補給の際は糖濃度を注意する必要があります。

水分吸収がいいのは、糖質が4~8%含まれているもので、それ以上になるとむしろ水分吸収が阻害されることとなります (図6)。

●図6 水分組成による吸収の違い

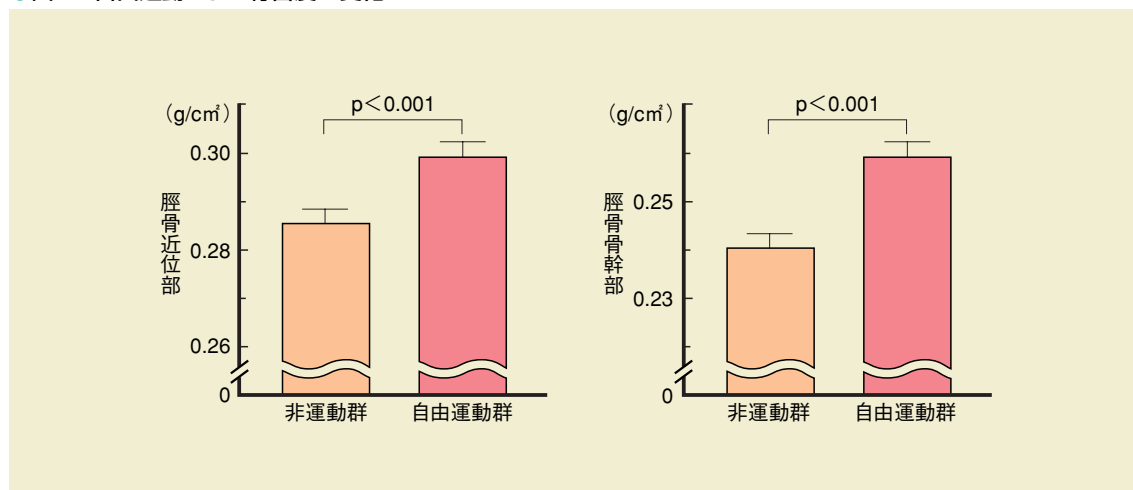


## 6. 骨密度と運動と食事

横断研究であれ、縦断研究であれ、運動は骨密度の増加に有効であることは、数多くの報告が出ており周知の事実になっています。動物実験のデータになりますが、回転車に好きなきに乘って好きなだけ走れるような環境で育ったラットのグループと運動できない狭い環境で育ったラットのグループをつくり

ました。平均的に雌のラットは1日1万mぐらい走ります。自発運動なので適切な運動量ということになります。この二つのグループを比較すると走っていたラットのグループの骨密度は有意に高くなっており、さらにカルシウムの吸収が高まっていることがわかりました (図7)。

● 図7 自由運動による骨密度の変化



次に、運動と食事の関係が骨密度にどのような影響を及ぼすのかを見ていきます。

餌の量は同じで運動をしないグループと運動をするグループ、そして運動をして運動で消費されるであろう分のエネルギーをプラスして食べられるようにしたグループの三つをつくりました。この三つのグループの骨密度を調べたのが図8です。

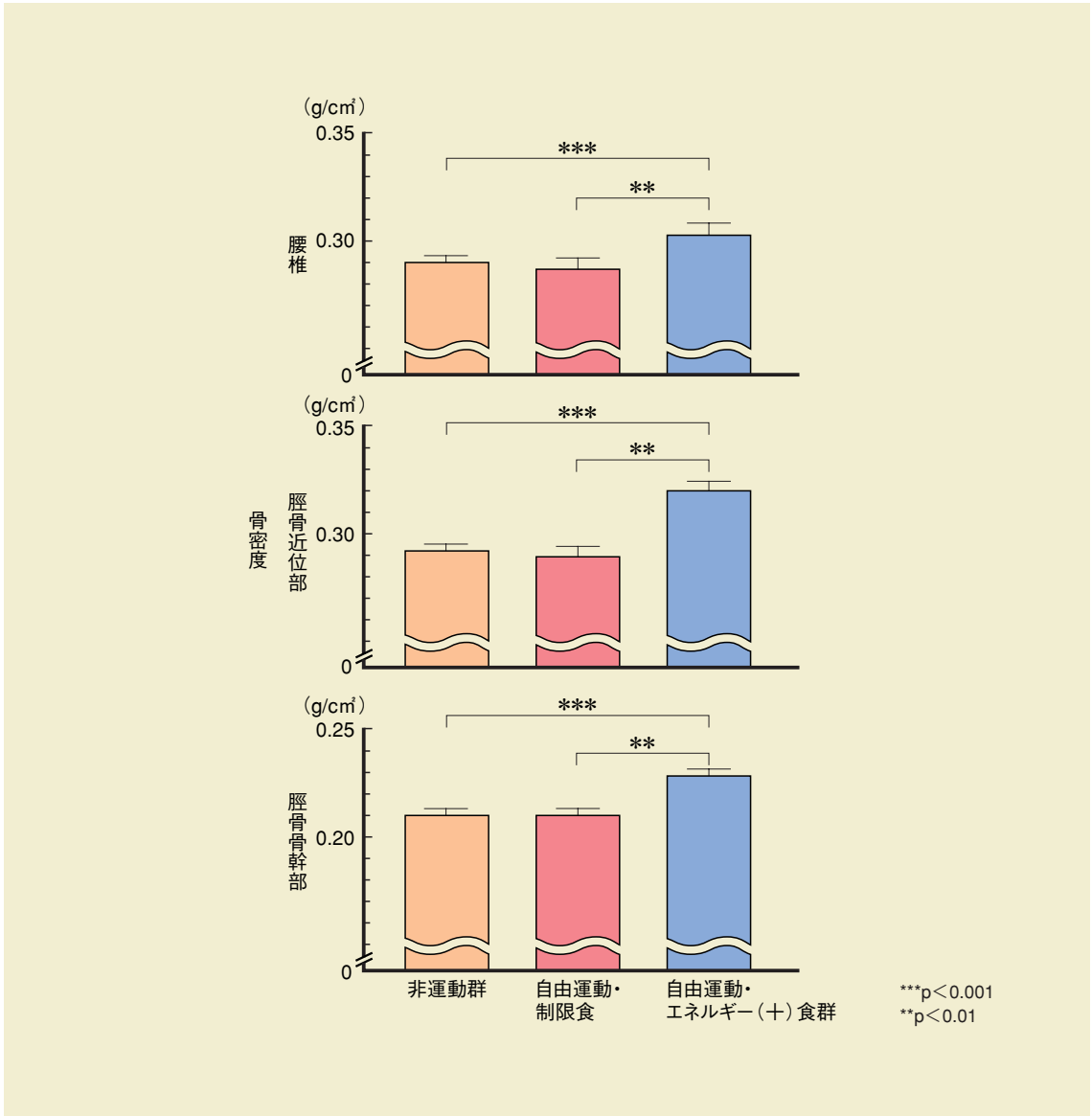
本来なら運動すれば骨密度が増加するはずですが、運動をしても消費したエネルギーが補給されないグループは骨密度が増加しません。しかし、運動した分のエネルギーがきちんと確保できているグループは骨密度が増え

ています。両者は、エネルギー摂取量こそ違っているものの、カルシウムやリン、タンパクといった骨代謝に影響する栄養素の摂取量は同じです。骨密度を増加させるには、運動とエネルギー供給が必要なのです。

骨密度を決定している因子はカルシウムが大きいわけですが、別の視点からの研究では体内の骨に蓄積されるカルシウムの量はある程度決まっており、運動をする人たちはその運動に必要な場所にカルシウムが移動しているのではないかという報告もあります。すなわち、頭蓋骨の骨密度はアスリートのほうが一般の人より低いのですが、その一方で全身

で見えた場合や、大腿骨の頸部（付け根部分）はアスリートのほうが高いというデータが報告されています。

●図8 自由運動および食餌制限が骨に及ぼす影響





## 7. スポーツ選手の栄養素摂取基準例

『アスリートのための栄養食事ガイド』という本に、スポーツ選手の栄養素等摂取基準例が示されています(表2)。しかし、まだ科学的根拠が十分ではありません。

栄養摂取の側面、あるいは食生活として成り立つものなのかといったことも含めて、ス

ポーツ栄養は課題が多い分野だと感じています。健康でかつパフォーマンス向上も可能な、単なる栄養補給ではなく、食事として好ましい形を今後示していけるように頑張っていきたいと思っています。

●表2 栄養素等摂取基準例

エネルギー(kcal)	4,500	3,500	2,500	1,600	備考
たんぱく質(g)	154	130	100	80	エネルギー比率:15~18%
脂質(g)	150	115	70	45	:25~30%
糖質(g)	640	480	370	270	:55~60%
カルシウム(mg)	1,000~1,500	1,000~1,500	1,000	800	
鉄(mg)	15~20	15~20	15	12	
ビタミンA( $\mu$ gRE)*	900~1,500	900~1,200	900	900	
ビタミンB <sub>1</sub> (mg)	2.7~3.6	2.1~2.8	1.5~2.0	1.0~1.3	0.6~0.8mg/1,000kcal
ビタミンB <sub>2</sub> (mg)	2.2~2.7	1.8~2.1	1.3~1.5	0.8~1.0	0.5~0.6mg/1,000kcal
ビタミンC(mg)	200	200	200	200	
食物繊維(g)	36~45	28~35	20~25	13~16	8~10g/1,000kcal

\*RE:レチノール当量

アスリートのための栄養食事ガイドより

# 抗疲労特定保健用食品と 新規健康強調表示

大阪外国語大学  
保険管理センター助教授  
大阪市立大学  
医学部客員助教授

梶本修身



## S U M M A R Y

現代の日本人の就労人口の約6割が疲れていると感じています。さらに、その37%の人が6カ月以上疲れたままの状態だといいます。疲労回復方法として、日本人の好きな栄養ドリンク・マッサージ・温泉・音楽・アロマテラピー・日本茶等がありますが、果たして、これらに疲労回復効果はあるのでしょうか。実は、データすら全くないのが現状です。

そこで、本当に疲労に効果があると実証される食品・薬品を開発しようと立ち上がったのが、産官学連携疲労定量化および抗疲労食薬開発プロジェクトです。プロジェクトでは有益な抗疲労物質を研究・開発しています。また、これからの高齢化社会に向けて、健康食品といわれる特定保健用食品（トクホ）が日本の医療を補っていくと考えられます。そのトクホの将来像について述べていきたいと思います。

※本原稿は、講演内容（平成16年9月3日、乃木会館）を編集部がテープ起こししたものです。

### Key Words

- 疲労の指標（バイオマーカー）の開発、定量化
- 疲労の定義
- 疲労感と慢性疲労症候群
- 疲労感を改善させるものは？
- これからの医療保険とトクホ

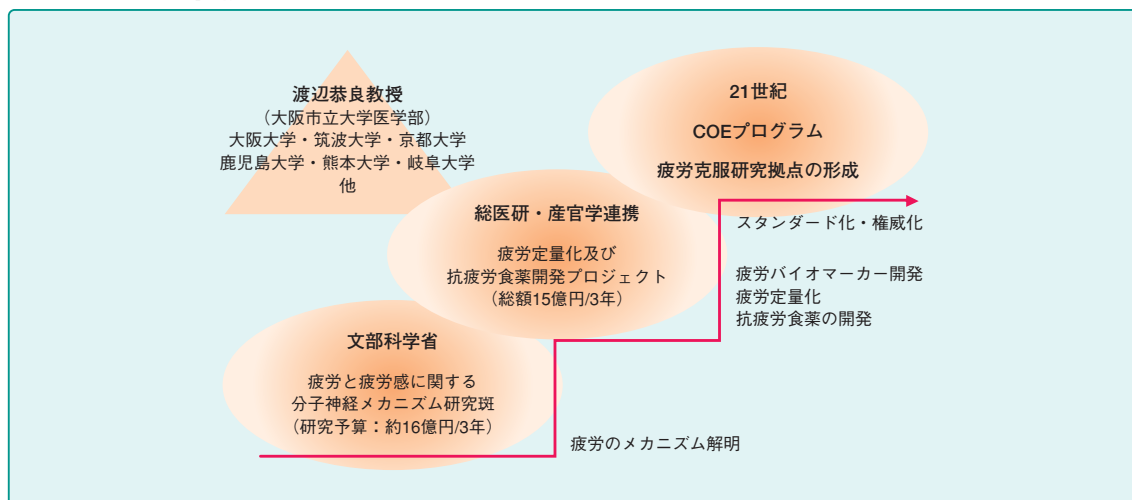
## 1. 疲労感を客観的に評価する

現代人は疲れているといわれており、いろいろな疲労回復方法が巷に氾濫しておりますが、疲労に対する効果を検証するためには、まず疲労感を客観的に測る疲労のバイオマーカー（指標）を見つけ、定量化することが重要なキーになります。

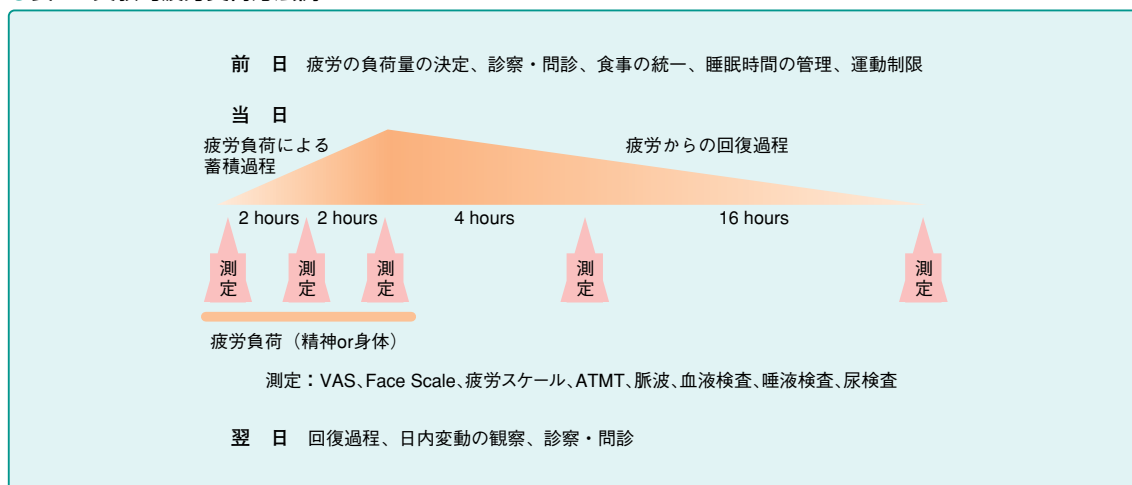
遺伝子、生体、病態の違い等ヒトによって変わる部分、個々の状態によって変わる部分がありますが、科学的事実に基づいた効果の

検証を、生体のバイオマーカーを用いて疲労に効果があるのかを判断しなくてはなりません。そこで、産官学連携で疲労のバイオマーカーを開発し、さらにその技術を応用して抗疲労食薬開発を目指しています。1年目はバイオマーカーの開発と定量化の確立、2年目は抗疲労成分の探索と検証を行い、3年目に抗疲労成分を用いたトクホの開発を実施する予定です（表1）。

●表1 日本の疲労研究



●表2 実験的疲労負荷方法例



疲労とは、過度の肉体的・精神的な活動により生じた、独特の病的不快感と休養を求める欲求を伴う身体・精神機能の減退状態と定義されています。本来は、疲労は非生理的で過激な筋肉運動や精神作業を禁ずる内部警告です。要するにアラームです。重要な生体防衛機能を意味します。

疲労感だけで疲労を評価するのは非常に危険です。疲労感というのは達成感や意欲でマスクされてしまうのです。緊張感や達成感の

あることをしているときには、あまり疲労感を感じません。達成感ややりがいを持っている人ほど過労死が多いのです。これが疲労感の一番の問題点です。

疲労感を客観的に測るため、表2のように数十名の被験者に負荷を与え、血中・尿中・唾液から疲労のバイオマーカーを探し出します。精神・身体疲労の負荷で変動するバイオマーカーすべてを多変量解析にかけます。精神的負荷を与える回・身体的負荷を与える

回・コントロールと、2泊3日で4週間の間隔を開け、3回行います。前日から睡眠や食事を整え、2日目の朝から4時間かけ3回、その

後回復過程を見るため4時間後、翌朝と5回測定します。その後、多変量解析にかけ測ります。

## 2. 疲労すると交通事故が増える

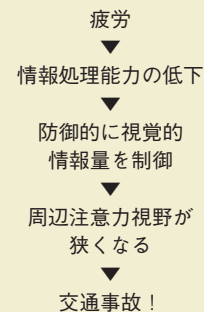
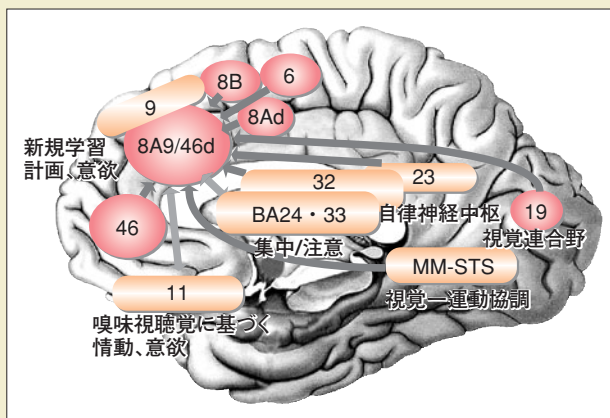
脈波というのは自律神経系ですが、自律神経系の変化は疲労ときれいに平行に動くということがわかっています。

実際に疲労すると、集中力の低下がまず起こります。それから自律神経のバランスが狂います。疲労を実際に起こさせ、PET（ポジトロン・エミッション・トモグラフィ）を用いて、脳の中のどこに疲労の中枢があるのかを探っていくと、前頭前野、前帯状回に疲労の中枢があることがわかりました。この前頭前野というのは集中力・情報処理能力の中枢で、前帯状回というのは自律神経の中枢とも呼ばれているところで、疲労の中枢と一

致しています。疲労すると情報処理能力が低下し、防衛的に視覚情報処理量を制御します。外部から得ている情報の90%以上が視覚から入ってきます。疲れて情報処理能力が落ちれば防衛的にアラームが働いて、視覚的情報処理量を減らそうとします。減らすことによって情報処理を楽にさせようとするのです。そのことが結果的に周辺注意力視野を狭くします。運動や仕事などの疲労で周辺注意力視野が落ち、横から飛び出してきた車に気がつかなかったりすることがあります。これが、スイミングやスキーの帰りに事故の多い理由です（図1）。

●図1 疲労すると事故が増える理由

疲労の中枢は、集中力・情報処理能力（前頭前野）と自律神経（前帯状回）の中枢と同じ

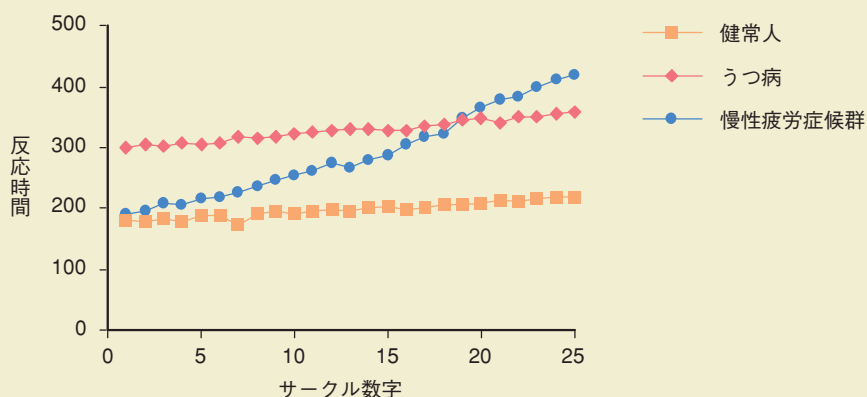


### 3. 慢性疲労症候群

慢性疲労症候群という病気がありますが、この病気の特徴というのは、医学的には疲れているというのではなく、疲れやすいというのが病態であることがわかってきました。パフォーマンステストを見ると、最初のうちはほぼ健常者と同じ能力を持っています。うつ

病等は最初から反応時間が遅く悪い。ところが、慢性疲労症候群というのは、課題を遂行すればするほど、どんどん悪化していきます。最初のころは能力的に健常人と同レベルですが、次第に悪化していきます。つまり、疲れやすいのが慢性疲労症候群の特徴です(図2)。

●図2 慢性疲労症候群の特徴



疲れているのではなく、疲れやすいことが特徴。

→疲れを蓄積しないようにすれば健常者とほぼ同じパフォーマンスが可能。

### 4. 疲労回復方法には効果があるのか

では、日本人の好きな疲労回復方法には、本当に疲労回復効果はあるのでしょうか。

まず、温泉ですが、温泉で疲労が回復するというデータはありません。炭酸は確かに血行をよくしますが、いわゆるラドンや他の物質に疲労回復効果は期待できません。

巷にあふれている栄養ドリンク製剤、これらがヒトの疲労に効果があるということは、いっさい証明されていません。何となく疲労

に効くようなイメージがあるだけです。

日本茶についてはカフェイン、アルギニン、テアニン等が関係しており、一時的に疲労を回復・改善しますが、まだそのメカニズムについてはわからない部分もあります。

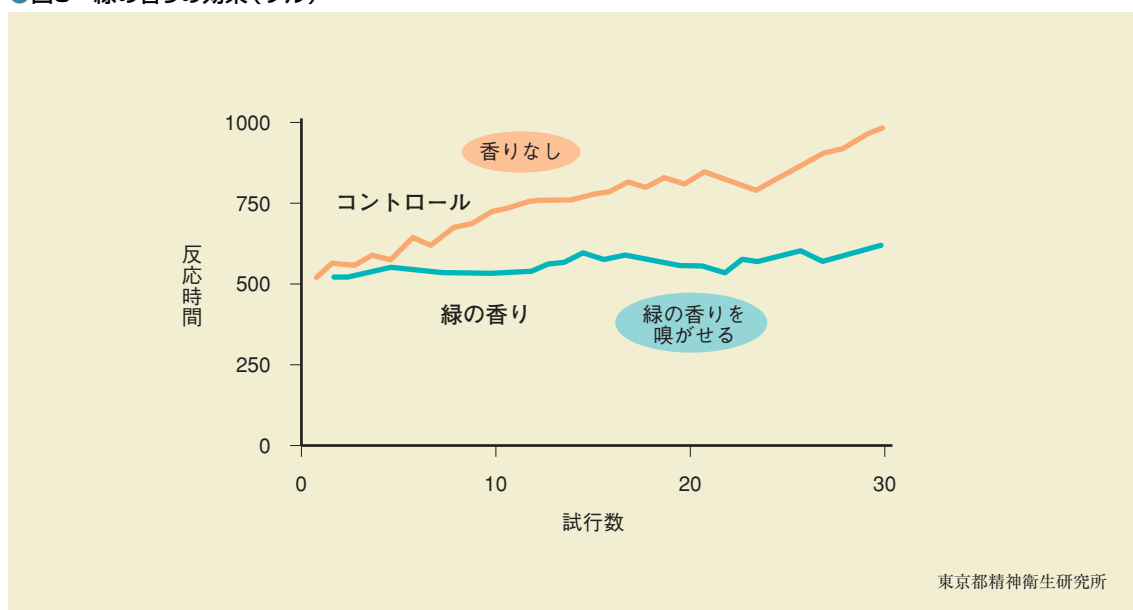
アロマセラピーについては、私はまったく信用していなかったのですが、サルに「緑の香り(青葉アルデヒド)」という物質を嗅がせながらある試行を行いました。すると、

「緑の香り」なしにしたときに比べ、「緑の香り」を嗅がせながらしたときは課題達成時間に悪化が見られませんでした。サルは山に住んでいるからかと思ったのですが、サルの好きな食物の香りを与えてもコントロールと同じようになりました。このことはサルだけではなく、ヒトに対しても同じ効果があることが、「緑の香り」に抗疲労効果、何らかの疲

勞を起こしにくくする効果があることがわかってきました(図3)。抗疲労効果を本人の随意的にコントロールできない加速度脈波で証明した価値は大きいと思われます。

今後、飛行機、自動車、電車等における疲労にも「緑の香り」が利用できるのではないかとということで、芳香剤、空調機器、自動車メーカーなどもこの研究に入っております。

●図3 緑の香りの効果(サル)



## 5. 21世紀の医療保険

20世紀は、病気(マイナス)からゼロになるという状態だったのに対し、21世紀は快適性(プラス)、あるいは疲労のない生活の実現になるだろうと思います。これからの医療は、患者さんが自ら医療機関を選ぶ、選択できる医療となり、患者さんに満足を与えなければ医療者の責務は果たせないのではないでしょうか。そこで、老化・痛み・疲労感

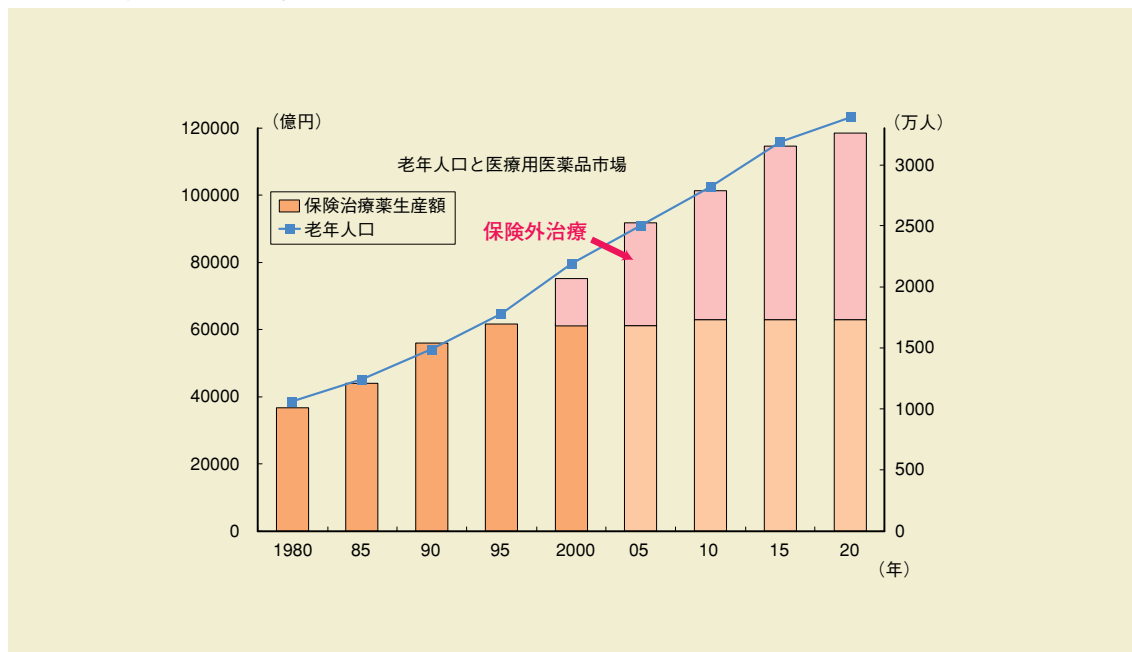
等の改善に医療者が関与していくことが重要だと思えます。

図4は老年人口と医薬品市場のグラフです。当然老年人口が増えれば、本来医薬品の生産額は上がっていくはずですが、実際には1995年以降頭打ちです。健康保険制度が破綻することを考えれば仕方のないことです。保険診療ができる部分以外の、保険外治療が相

当増えなければ今の医療保険は破綻します。そこで保険外の自己負担分を賄うもの、これがまさにトクホの寄与であろうと思います。

経済財政諮問会議でも保険診療、保険外診療を認めるという混合診療を解禁にしようという動きが出ています。

●図4 老年人口と医薬品市場



## 6. 医療機関における規制緩和

現在は一般の医療機関では、一部の特別医療法人という枠のなかでしか健康食品（トクホ）を販売することはできませんが、厚生労働省が規制緩和をしており、歯科医院が歯ブラシを売っているように、実際に医療機関で健康食品の販売が可能となりました。扱わないと逆に医療保険が破綻してしまいます。今回、一般の医療機関は医療法の規制から営利行為はできないが、特別医療法人であれば収益業務の枠を拡大し、総収入の2割までなら、原則自由になりました。今後の予防医療の一環で健康食品を販売する病医院が一気に増加

することが考えられます。

医療保険制度がますます危機的状況を迎えている今、遺伝子治療、再生医療、心臓移植等にかかる費用を考えたら、生活習慣病までは医療保険では面倒見られないということになるかもしれません。これからの方向性として、生活習慣病は個人の責任で賄うようになると思います。健康食品といわれるトクホが、さらにエビデンスを高め、医師が納得して使用できるものを作っていかなければならないと思います（表3）。

●表3 医療機関で健食販売

健康産業新聞 (第1236号(日曜日) 2004年1月21日 ● 第1059号) [19]

メディカルニュートリション・ニュースダイジェスト

この春から健康食品を販売する医療機関が増える見通しとなった。昨年、厚生労働省は、保険診療以外にも収益事業ができる「特別医療法人」制度の見直しを行い、その運用通知を3月中に発表する。これにより、医療法人格を持つ病院（5,533施設）と診療所（2万7,108施設）は、「院外処方箋の割合が30%以上」等の要件を満たせば、特別医療法人へ移行できる。一般の医療機関は、医療法の規制から営利事業はできないが、特別医療法人であれば可能になる。今後は予防医療の一環で健康食品を販売する病院が一気に増加することも予想される。

**圖検査債に基づくサブリースが可能に**

平成10年に創設された特別医療法人制度は、同業経営の制限や持分の放棄等を条件に、相続税が課税されず、補助金・助成金が優先的に交付されるなどの優遇措置が受けられる。最大のメリットは、一般の医療法人ではできない収益業務が可能になる点だ。総収入の2割までなら物品販売業や出版業等、厚生省が規定する12分野の事業が可能となる。

ただ、許可要件が厳しいなどの理由から同法人へ移行する病院は少なく、全国で30施設ほどしかない。

そこで厚生省は昨年11月、院外処方箋の割合が30%以上の病院・診療所や、デイクアを行う病院、通所リハビリテーシ

これを総収入の2割まで収益事業を行ったとして試算すると次のようになる。

改正前の計算では、年間の診療報酬額が1億円クリニックの場合、（社会保険収入：収益業務）の比率は、（8：2）なので、事業収入の上限額は年間2,500万円だった。

改正後は、この比率に変化はないものの、自費扱いの健診収入を社会保険診療に係わるものとして算入できるようになったので、年間2,000万円の健診収入がある場合は、診療報酬（1億円）と健診収入（2,000万円）を合わせた1億2,000万円が8/10とみなされ、事業収入は3,000万円（2/10）まで可能となる。

健診収入を社会保険診療に係わるものとして計算できるようなしたことについて、厚生省医政局指導課では、「健康増進法を踏まえ、健康づくり、疾病予防を推進するという観点（医療法人格）を強調する。

**■企業は販促支援を**

プライマリーケアを担う診療所は、①高度先進医療、②在宅医療・福祉、③予防医療・健康増進——をつなぐ中心軸であり、それぞれの機能と連携するゲート

**医療機関で健食販売**

既に特別医療法人になっている病院の例でも、収益業務が病院全体の収益体質の強化と資本の蓄積につながるケースが見られる。

石川県直野総合病院では、院内に法人直営の健康福祉ショップを開設し、福祉用具のほか万歩計や寝具、健康関連書籍、癒しグッズなど約500を販売している。カタログ販売を含めると品揃えの数は5,000品目を超える。収益業務に取り組むことは病院経営にとっては収入を得るばかりでなく、健康管理・健診サービスなど医療周辺サービスが可能となり、その分患者のニーズに幅広く対応することができるという。

医療との関連性、特に予防医療の一貫性という点では、疾病予防効果が期待できる特定保健用食品（トクホ）やエビデンスがある機能性食品が導入しやすくなった。検査の精度が高い人間ドックを行ったうえで、検査後のケアとして食事指導、運動指導、

さらにはストレス・マネジメントまでをアドバイスする。こうした流れの中で機能性食品販売を位置づければ社会的にも合意が得やすい。

特別医療法人制度に詳しい医療関係者も、「医療や福祉などに関連付けることが重要」と指摘する。一方、健康メーカーにとっても医療市場は魅力的だ。例えばメーカー出荷額4,000円（小売価格1万円）の健康食品を、全国3,000施設の医療機関が1日に1個販売しただけで、年間出荷額は30億円となる。

企業にとっては有効性のエビデンスを得るのももちろん、医療機関向けの販売ディスプレイを提供するなど、販促支援も必要となりそうだ。

**収益業務の範囲**

1. 農産
2. 林業
3. 漁業
4. 製造業
5. 情報通信業
6. 運輸業
7. 卸売・小売業
8. 不動産業（建物・土地売買を除く）
9. 飲食店、宿泊業
10. 医療、福祉（病院敷・介護老人施設に係るもの及び医療法42条に掲げるものを除く）
11. 教育、学習支援業
12. 複合サービス事業
13. サービス業

『健康産業新聞』2004.1.21付

7. これからのトクホ

トクホのなかで今一番注目しているのが、血管内皮機能です。

図5は混合医療解禁後ということですが、国立循環器病センターと佐賀医大他、複数の研究機関とすすめている共同プロジェクトで、血管内皮機能を改善すればインシュリン抵抗性が改善し、動脈硬化・高血圧等すべてにおいていい結果をもたらすであろうという視点から共同研究をすすめています。逆に言うと、これらの原因が、少なくともその一部は血管内皮機能障害に起因していることがわかって

います。

普通の健康な方のなかでも、注意領域にいる人が非常に多いということもわかってきました。

最近、コマーシャルで「血液サラサラ」みたいなあいまいな表現がされています。貧血になれば血液はメチャクチャサラサラになりますが、あのような非科学的な表示ではなく、医学の力で「血液サラサラ」を科学していきたいと思っています。血流改善、根本的などころでは血管内皮機能の改善が非常に重要で



はないかと考えております。

症状を止める、高血圧や動脈硬化、糖尿病等については薬が大事ですが、根本的にやはり血管内皮機能の改善が大事ではないでしょうか。それには、毎日の食生活が一番重要な

のではないかと思います。食品としての機能として、毎日食べるという意味ではこのようなところの中心を押さえていくことが、今後のトクホにおいて重要ではないかと考えております。

● 図5 混合診療がトクホ新市場を開拓





## おわりに

---

「食肉と健康に関するフォーラム」委員会の第17年度の成果が取りまとめられました。「日本のBSEのリスク分析とその課題」をはじめ、広範囲の話題が取り上げられています。「生活習慣病に関する新たな内分泌因子の固定と医学応用」、「ストレスとうつ」など、関心深い内容となっております。

本冊子が健康長寿の道標として一段とお役に立つことができれば、幸甚に思います。

終わりに、当「フォーラム」委員会の座長としてご尽力賜った藤巻先生はじめ諸先生、農林水産省畜産局、独立行政法人農畜産業振興機構、財団法人日本食肉消費総合センター関係各位に厚く御礼申し上げます。

---

「食肉と健康に関するフォーラム」委員会幹事  
九州大学名誉教授

**深澤 利行**



「食肉と健康に関するフォーラム」委員会会場風景

## 「食肉と健康に関するフォーラム」委員会出席者

---

五十嵐 脩	茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康科学科教授／ お茶の水女子大学名誉教授
板倉 弘重*	茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康科学科教授／ 国立健康・栄養研究所名誉所員
麻見 直美	筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学系運動栄養学講師
梶本 修身	大阪外国語大学保健管理センター助教授／ 大阪市立大学医学部客員助教授
上野川修一	日本大学生物資源科学部食品科学工学科教授／東京大学名誉教授
品川 邦汎	岩手大学農学部獣医学科教授
柴田 博*	桜美林大学大学院教授／東京都老人総合研究所名誉所員
清水 誠	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
下村伊一郎	大阪大学大学院生命機能研究科教授
高田 明和*	浜松医科大学名誉教授／昭和女子大学客員教授
寺本 民生	帝京大学医学部内科教授
畑江 敬子	お茶の水女子大学大学院人間文化研究科教授
浜崎 智仁	富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用分野教授
深澤 利行*	九州大学名誉教授
伏木 亨	京都大学大学院農学研究科教授
(座長)藤巻 正生*	東京大学名誉教授／お茶の水女子大学名誉教授
眞鍋 常秋*	社団法人日本食肉協議会副会長
家森 幸男	金城学院大学教授／京都大学名誉教授／WHO循環器疾患専門委員
吉川 泰弘	東京大学大学院農学生命科学研究科教授

(五十音順・敬称略 太字はフォーラム委員会委員 \*：幹事)

---

### 農林水産省 生産局

富田 育稔	畜産部食肉鶏卵課課長補佐(食肉流通班担当)
岡 睦	畜産部食肉鶏卵課畜産専門官

### 農畜産業振興機構

清水 義光	畜産振興部畜産振興第2課上席調査役
-------	-------------------

### (財)日本食肉消費総合センター

川合 淳二	理事長
吉田 和正	専務理事
古賀南加子	調査研究部長兼消費者相談室長
赤嶺 達彦	普及啓発部長
井口 朋子	調査資料係

---

## Health & Meat '04

「健康なからだづくりに食肉の栄養を」

—食肉と健康に関する最新のレポート—

**財団法人 日本食肉消費総合センター**

〒107-0052 東京都港区赤坂6-13-16 アジミックビル5F  
(<http://www.jmi.or.jp>)

---

後援／農林水産省生産局 独立行政法人 農畜産業振興機構  
平成16年度 国産食肉等消費拡大総合対策事業

制作／株式会社 北斗システムジャパン  
株式会社 文芸社

「食肉と健康に関するフォーラム」委員会

