

目指せ健康長寿！ 肉を食べて実現しよう



食肉情報等普及・啓発事業企画委員会

座長

- ・上野川修一 東京大学名誉教授

委員

- ・板倉弘重 茨城キリスト教大学名誉教授
- ・喜田 宏 日本学士院会員／北海道大学特別教授
- ・柴田 博 桜美林大学名誉教授・特任教授
- ・清水 誠 東京農業大学教授／東京大学名誉教授
- ・西村敏英 日本獣医生命科学大学応用生命科学部教授
- ・松川 正 元農林水産省畜産試験場長
- ・宮崎 昭 京都大学名誉教授
- ・吉川泰弘 千葉科学大学副学長／東京大学名誉教授

(五十音順／敬称略)

はじめに

公益財団法人日本食肉消費総合センターは、食肉に関する総合的な情報センターとして、消費者の皆様に、「食肉の栄養・機能に関する情報」を提供しています。

日本人の平均寿命が延びるに従い、多くの職場で、かつて60歳であった定年年齢を65歳に延長しています。高齢になっても働くためには、元気に活動できる期間、すなわち健康寿命を延ばさなくてはなりません。そのためには何を食べてらいいのでしょうか。バリバリ働くのに必要なスタミナ源として思い浮かぶのはやはり肉です。

しかし、食肉やハム、ソーセージなどの食肉加工品を食べると、脂肪やコレステロールが蓄積して悪さをするとか、最近では、がんの発生率が高まるような情報も耳にします。

今日では、あらゆる食品について安全性が検討されているので、食肉や食肉加工品についてもデータが発表されていることをもって、リスクがあるのではと疑心暗鬼になると、情報が氾濫している現代では、食べられるものが何もなくなくなってしまいます。

それでは何を指標として食品を選べばいいのでしょうか。

QOL (クオリティ・オブ・ライフ) という言葉をご存じでしょうか。医療用語で「生活の質」という意味で使われています。平均寿命が延びても「アルツハイマー病」にかかったり、「寝たきり老人」になればQOLは低下します。

高齢者に必要な栄養を補給してくれる食肉を十分にとらないと、免疫機能が低下し、生活習慣病にもかかりやすくなります。有史以前から人は食肉を食べてきており、そもそもおいしいもの、食べたいものを我慢すること自体がQOLを低下させると言えます。

高いQOLを目指すことは、健康寿命を延ばすだけではありません。各地で多くの肉料理が考案され、食文化を形成してきました。ハム、ソーセージなどの食肉加工品もその例です。おいしい食肉や肉製品を食べることは、人の生きていく目的の一つでもあるのです。

最後になりましたが、「食肉情報等普及・啓発事業企画委員会」にご参画いただいた諸先生方、ご指導いただいた農林水産省生産局および本誌の編集・出版に助成いただきました公益社団法人日本食肉協議会の関係各位に厚く御礼申し上げます。

2016年3月

公益財団法人 日本食肉消費総合センター

理事長 田家邦明

はじめに 公益財団法人 日本食肉消費総合センター理事長 田家邦明	1
Prologue プロローグ	4

Section. 1 食肉と老化を遅らせるメカニズム

- 1 たんぱく質のアンチエイジング機能**
東京農業大学応用生物科学部教授／東京大学名誉教授 清水 誠 6
食肉に含まれるペプチドやアミノ酸は血管内皮を改善します
- 2 加齢による免疫機能の低下と炎症の増大**
東京大学名誉教授 上野川修一 16
免疫機能の変調による慢性炎症はさまざまな生活習慣病の発症に関係しています
- 3 性差・年齢差とコレステロール**
大榎医学情報研究所所長／東海大学名誉教授 大榎陽一 24
日本でもコレステロールの摂取制限は撤廃されましたが世界的にはコレステロール低下治療の廃止が主流です

Section. 2 食と健康

1 糖質低減食について

茨城キリスト教大学名誉教授 板倉弘重 36

糖質を減らすことによるエネルギーの不足分を
良質のたんぱく質でいかに補うかが重要です

2 生活習慣病とエピジェネティクス — DOHaD の視点から —

早稲田大学教授 福岡秀興 44

低出生体重児頻度の高い日本では
糖尿病患者が増えていくことが危惧されます

Section. 3 おいしさの決め手

食肉のおいしさを決定づけるもの — 「食感」についての最新知見 —

日本獣医生命科学大学名誉教授 沖谷明紘 54

肉を熟成すると軟らかくおいしくなるのはなぜ？
うま味成分でもあるイノシン酸の働きがカギを握っています

Prologue. プロローグ

最近、「健康寿命」という言葉が当たり前のように使われます。“長く生きている”より、“いかに健康に生活できる期間を延ばすか”に、人々の関心が移ってきたことを物語っています。日本人の平均寿命と健康寿命の差は、男性 9.12 年、女性 12.68 年（平成 22 年）で、この差をいかに少なくするかが問われています。

健康寿命を延ばす、あるいは健康長寿を実現するためには、誰にも等しく起きる老化に伴って現れる体の変化を、どれだけ先送りできるかにかかっているのではないのでしょうか。健康長寿の実現に欠かせないのが免疫力です。重篤な生活習慣病につながる慢性の炎症など、老化による免疫機能の低下について、上野川修一先生が詳しく解説していただきます。もちろん、低下した生理機能の活性化に、いかに食肉が貢献しているかについても、です。

体の維持・強化にとりわけ大切なたんぱく質ですが、ダイエット志向の影響でしょうか、20～30 歳代の若い女性のたんぱく質摂取量が年々減り続けているそうです。母体が低栄養に陥り、その結果、日本では低出生体重児が増えています。そうした子どもたちは、福岡秀興先生によれば「将来の糖尿病予備軍になる」という衝撃的な予測ができるということです。

誤った情報に飛びつくと、大きなリスクを負うことになりそうです。糖尿病の患者が増え続けていますが、糖質制限と併せてたんぱく質制限を勧められるケースでは、筋肉障害や体力の消耗につながる高齢者が頻出しているという板倉弘重先生のレポートは聞き捨てなりません。

肉や卵がコレステロール値を上げると槍玉に上がったこともありましたが、むしろ血管を丈夫にし、動脈硬化の修復にこそ必要というのが世界の趨勢。大櫛陽一先生は「コレステロールは栄養の一部です」とまでおっしゃっています。

食肉の健康効果はとどまるところを知りません。食肉に含まれるペプチドやアミノ酸が血管内皮を改善して血圧を下げたり、腸内の善玉菌を増やすといううれしい機能について清水誠先生が明らかにしています。

ごく当たり前のことですが、「肉をはじめたんぱく質をしっかりとることの大切さはどの年代にも共通です」と、本誌に登場する先生方は異口同音におっしゃいます。食肉が持つはかり知れないパワーを、誰もが願う健康長寿を勝ち得るために、いま一度検証したいと思います。

Section.

1

食肉と
老化を遅らせる
メカニズム

1 たんぱく質のアンチエイジング機能

食肉に含まれるペプチドやアミノ酸は血管内皮を改善します



東京農業大学応用生物科学部教授／東京大学名誉教授 清水 誠

食肉に含まれるペプチドやアミノ酸が、血管を柔軟にして血圧を下げたり、血圧調節にかかわるNO（一酸化窒素）の産生を促すことがわかってきました。さらに、腸内の善玉菌を増やして腸内環境を整えるという報告も出されています。私たちの健康に欠かせない食肉の新たな機能について清水誠先生にうかがいました。

● たんぱく質の不足はあらゆる年代で体の不調をもたらします

たんぱく質は非常に重要な栄養素ですが、日本では摂取量が減っているという状況が起こっています。女性のたんぱく質摂取量が、1995年からの20年間で非常に下がってきているのです。厚生労働省が定めている摂取基準値より上回ってはいますが、特に20代から30代の減りが激しく、これはゆゆしき問題です。

たんぱく質の摂取不足は何をもたらすかですが、まず妊婦では胎盤や子宮、乳房の増大が抑制され、循環する血液量が低下します。

その結果、胎児の骨格や内臓の形成が阻害されるという、非常に重要な問題が引き起こされます。

授乳婦では、たんぱく質不足により産後の回復が遅れたり、母乳の分泌量が低下します。

また、成長期の子どもにおいては、体の急速な発育や基礎代謝量の増加に対応できませんし、女性では、月経によるたんぱく質などの損失をカバーできなくなります。

成人になると、たんぱく質不足は骨量の減

少や骨強度の低下につながります。これは閉経期を迎えると骨量が減少する女性にとって特に大きな問題です。さらに血管の老化が進行し、血圧上昇のリスクも高まります。

免疫細胞の機能が低下し、抗体量が減少するため、免疫力も低下します。高齢者で

は、心臓病の可能性が高まる、筋力が衰える、疾病からの回復が遅くなる、そして寝たきりになるリスクが高まります。

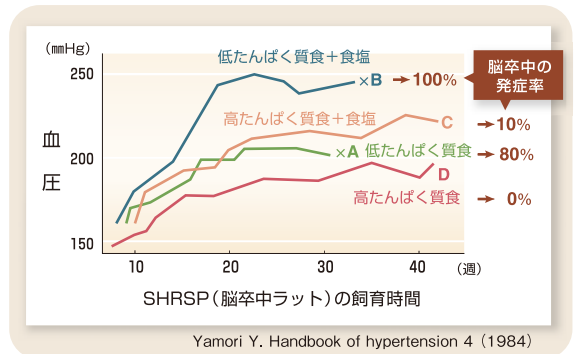
このように、すべてのジェネレーションで、たんぱく質は不足してはならない非常に重要な栄養素であることがわかります。

● たんぱく質は血管や血圧と密接なかかわりがあります

たんぱく質は血圧と密接な関係があります。図表1は家森幸男先生が開発された脳卒中ラットを使った実験ですが、ネズミにたんぱく質不足の餌を与えると、血圧が自然に上がっていきます。30週くらいで脳卒中発症率が80%ほどになり、それ以上実験が続けられない状況になります。しかし、このネズミに高たんぱく質食を与えると、血圧は徐々に上がりますが、40週経っても脳卒中の発生率はゼロでした。たんぱく質が明らかに状態を改善していることがわかります。

食塩を組み合わせると、もっと明確になります。低たんぱく質食に食塩をプラスした餌では、血圧が急激に上がり、やはり30週を過ぎたあたりで100%が脳卒中を発症してし

図表1 たんぱく質の摂取不足と血圧上昇



まいます。しかしこれを高たんぱく質食にすると、40週過ぎても10%しか脳卒中が起らなかったのです。

このように、たんぱく質が血管あるいは血圧と密接な関係にあることが、少なくとも動物実験では明らかになっています。

● 高血圧は血管内皮の機能不全によって起こります

高血圧がどのようにして起こるかを見ておきましょう。血圧は神経系や循環器系によって調節されますが、具体的には、細胞内カルシウム濃度や末梢血管抵抗 (PVR) が上昇することによって、血管内皮*1の機能不全が起

ることが高血圧の重要な原因とされています。

この血管内皮の機能不全を起こすファクターは非常に沢山あります。メイラード反応*2はたんぱく質と糖の間で起こる反応ですが、

この反応が血管内皮細胞や LDL のようなリポたんぱく質で起こり、AGE (糖化最終産物) が増加すると血管内皮の機能不全が起こります。

インスリン抵抗性が血圧に関係があることもよく知られています。腎機能の変化や、レニン-アンギオテンシン系のような血圧調節

系、そして酸化ストレスの亢進による NO (一酸化窒素) の減少などが高血圧を誘導する具体的な原因とされています。

これらを制御している要因の1つは遺伝的な因子ですが、食品のような環境因子も重要だといわれています。

*2 メイラード反応：1912年に LC Maillard がアミノ酸と還元糖を加熱すると褐色の色素が生成されることを発見したことから、メイラード反応として知られるようになった糖化反応 (グリケーション) のこと。従来知られている食品の色や香り生成への寄与や糖尿病の病態との関連などのほか、近年、老化、認知症、がん、高血圧、動脈硬化症などにも関与していることが明らかになっている。

● 血圧を上げる作用を持ったペプチド アンギオテンシンII に着目

血圧を調節する仕組みは非常に複雑です。脳神経系による心臓の心拍数の変化や、神経系を介した末梢血管の収縮などいろいろありますが、脳神経系の制御よりももう少し下流の腎臓が血圧調節に非常に重要な役割があることがわかってきています。

腎臓は、血液の濾過によって、体内の水分とナトリウム (塩分) のバランスが一定になるように調節しています。血圧が下がると、それを感知して腎臓からレニンという物質が放出され、血中のアンギオテンシンや副腎のアルドステロンというホルモンを活性化して血管を収縮させ、塩分の吸収を促します。逆に体内の塩分が多いと、レニンの分泌が抑制され、塩分は汗や尿として体外に排出されず。

これをもう少し詳しく説明したのが図表2です。レニンは肝臓でつくられ、アンギオテンシノーゲンというたんぱく質に作用してこれを分解し、アンギオテンシンI というペプ

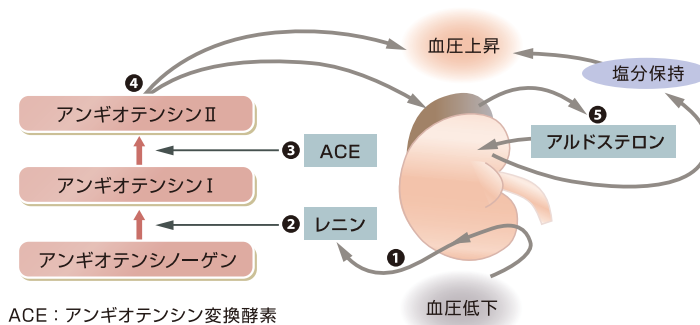
チド (複数のアミノ酸からなる分子) が出てきます。

このアンギオテンシンI が、血管内皮などにある ACE と呼ばれるアンギオテンシン変換酵素によってさらに分解され、アンギオテンシンII というペプチドが出てきます。

このアンギオテンシンII が血圧を上げる作用を持つペプチドです。平滑筋に作用して血管を収縮させて血圧を上げたり、副腎にも作用してアルドステロンの分泌を促進します。アルドステロンは腎臓内の塩分の再吸収を促進して、体内の塩分濃度を維持するため、血圧を上昇させるホルモンとして知られています。

これまで、食品で血圧を調節しようという研究や具体的な取り組みがされてきましたが、血圧を下げる効果を狙った機能的食品の一番のターゲットが、このレニン-アンギオテンシン系です。特に ACE は鍵になるエンザイム (酵素) で、これを制御できれば血圧の上昇を抑制できるだろうと以前から考えられ

図表 2 レニン－アンギオテンシン－アルドステロン系による血圧調節



てきました。

ACEは、血液中にあるブラジキニンという血圧を下げる作用があるペプチドを分解する役割も持つので、強力な昇圧酵素、つまり血圧を上げる方向に働く酵素といえます。そこで、ACEを阻害する物質が探索され、蛇の毒からカプトプリルというペプチド系の薬剤が開発されたことはよく知られています。

こうしたACEを阻害して血圧上昇を抑制するペプチド様のもは「食品の中にもあるだろう」と考えた食品の研究者たちは、35年ほど前から食品由来のACE阻害性ペプチドの研究を始め、その結果、阻害性ペプチドが次々に見つかるようになりました。それらを用いた血圧調節特定保健用食品*³は、現在トクホの1つのカテゴリーとなっています。

● 鶏のコラーゲン由来のペプチドに血圧調節作用が……

最初に見つかった食品由来の血圧調節ペプチドは牛乳由来のものでした。その後、魚肉などからも小さいけれども活性が高く、有効性が高いペプチドが見つっています。

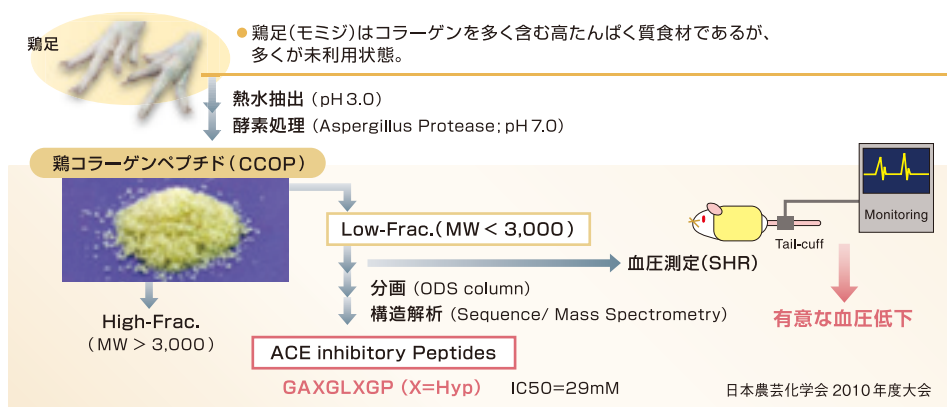
食肉に関しても同じような研究が行われ、これまでにたくさんの血圧調節ペプチドが見つっています。図表3にいくつかの例が挙げられています。クレアチンキナーゼやアルドラーゼのような酵素の分解ペプチドの中にも血圧を下げる作用を持ったペプチドが見つっていますし、筋肉系のアクチンやミオシンなどからもペプチドが見つっています。

図表 3 食肉たんぱく質に由来する血圧調節ペプチド

● クレアチンキナーゼ (鶏)	LKA FKGRYYP
● アルドラーゼ (鶏)	LKP
● アクチン (豚)	VWI
● アクチン (鶏)	IVGRPRHQG
● ミオシン (豚)	ITTNP MNPPK FOKPKR VFPMNPPK
● トロポニンC (豚)	RMLGOTPTK
● コラーゲン (鶏)	GFXGTXGLXGF (XはHydroxyPro)

齋藤忠夫ら編 「畜産物利用学」(2011)より改変

図表 4 鶏コラーゲンペプチド CCOP



VFPMNPPKというのは、豚肉を発酵させた微生物によって切り出されたペプチドです。実際にこれを高血圧ラットに経口投与すると、コントロール（対照群）はあまり変化しないのに対して、試験食群では血圧が顕著に下がりました。微量でも効くペプチドが肉製品の中から見いだされたというわけです。

もう1つ特徴的なのは、コラーゲン由来のペプチドに血圧調節作用を持つものが見つかったことです。6～7年前に、日本のハム会社の研究所が行った鶏コラーゲンのペプチド研究に携わったことがあります。図表4はその時のものです。鶏足（モミジ）はコラーゲンを多く含む高たんぱく質食材ですが、多くが廃棄されるため、これを利用しようと始められた研究だと聞いています。

鶏足を熱水抽出したものをカビの酵素で処理し、得られたのが鶏コラーゲンペプチドです。この中の分子量3000以上の比較的大きなペプチドと、3000以下の小さいフラクション（断片）を分離してきて、高血圧マウスで血圧測定してみると、有意な血圧低下が見られ

たのです。

この中の血圧を下げている成分を分離して構造解析したところ、メジャーな成分として、グリシン(G)とヒドロキシプロリン(X)に富むGAXGLXGPという配列のペプチドがACEを阻害することがわかったのです。これは8つのアミノ酸からなる鶏コラーゲン由来オクタペプチド(Chicken Collagen OctaPeptide)なので、略してCCOPと呼ばれています。

CCOPはACEを阻害しますが、阻害活性は29mMくらいで、それほど強いものではありません。摂取後の血液中の濃度も非常に低いので、どれだけ効果を発揮しているのかわかりませんでした。しかし、最近になって、血液の中に入ってきたペプチドは速やかに血管内皮に取り込まれてしまうので、血液中の検出濃度が低いからといって、十分に吸収されていないとは断定できないことがわかってきました。

いずれにしても、CCOPあるいはその分解物が血圧調整にかかわっている可能性が見えてきたということです。

● 鶏コラーゲンのオクタペプチドは血管内皮細胞に作用しNOを産生

ACEの阻害は血圧調節の有力な戦略ですが、血管内皮における一酸化窒素(NO)の産生の調節も重要であることが近年わかってきました。そこでこの研究グループは、CCOPはACEを阻害する以外にNOの産生にもかわるのではないかと考えて研究を行いました。イン・ビトロ^{*4}でウシ由来血管内皮細胞を使い、そこにCCOPを与えてみました。

血管内皮細胞のNO産生はeNOS(一酸化窒素合成酵素)によって起こります。実験では、ウシ由来の細胞にオクタペプチドを加えると、処理後1時間もしないうちに、NOが非常に増えてくるのを確認できました。ポジティブ・コントロールのブラジキニンを使用濃度がCCOPに比べてかなり低いので、CCOPのNO産生能力自体はそれほど強くないですが、NOを高めているらしいことがわかりました。

NOが増える時には、eNOSの活性化が起こると考えられますが、CCOPがeNOSの活性化、つまりeNOSのリン酸化を処理後数分で誘導していることもはっきりしました。

このペプチドは、血管内皮に直接作用してeNOSを活性化し、NO産生を高めているらしいということです。

オクタペプチドが本当に血管内皮まで到達する可能性を知るために、ヒトの腸管上皮細胞であるCaco-2細胞を使って腸管吸収性の実験も行っています。加える濃度を変えていくと、ほぼ直線的に透過量が増えてきます。それから、2時間ほど経つと急に増えるという時間依存的变化が見られました。これらの結果から、オクタペプチドでも腸管上皮細胞層を通して血液側に運ばれる可能性があるかと推測されます。

吸収経路については、細胞間の隙間を通ってある程度透過するらしいこともわかってきました。CCOPは分子量が数百というレベルなので、腸管上皮の細胞間隙が緩んでいる状況であればそれなりに透過すると考えられます。つまりオクタペプチドは血液中に入って血管内皮に作用し、そこでNO産生にかかわるらしいことが見えてきました。

*4 イン・ビトロ：試験管や培養器の中での試験のこと。ヒトや動物の組織・培養細胞などを用いて、薬物などに対する反応を検出する。

● ヒトでの実験でもオクタペプチドが血管の柔軟性に関与

その後もこの研究所は研究を進め、ヒトでコラーゲン分解物とNOの関係を解明しています。

この実験では58人の被験者に鶏コラーゲン分解物を3カ月食べてもらい、血管の硬さ

の指標となるbaPWV^{*5}と、血中NO量などを測定しています。

4週間後、8週間後、12週間後、プラセボ(偽薬)群ではbaPWV値が有意差をもって高

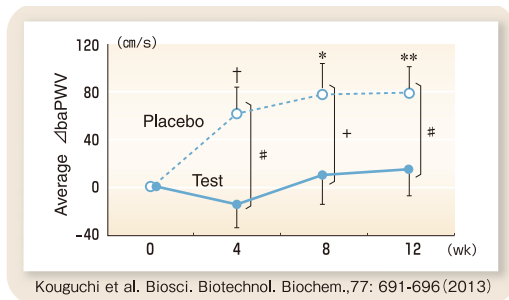
*5 baPWV：ヒトの肘と足首に測定器をつけて脈を見て、血管が硬くなってくると値が高くなるという測定法。

くなったのですが、コラーゲンペプチドを摂取した群は変化しませんでした。

プラセボ群の値が上がっていくのには理由があって、baPWV値は季節によってかなり変動があり、冬になると高くなっていくようです。これは秋から冬にかけて行った実験なので、プラセボ群は上がっていきます。しかし鶏コラーゲンペプチドを食べていると、この上昇が抑えられて、柔軟な血管が維持されていると解釈されます(図表5)。

同時に血液中のNO量を測っていますが、鶏コラーゲン分解物を食べた群では12週間後、有意にNOが上がっていました。

図表5 コラーゲン分解物摂取後の
血中NO量の変化—baPWVの変化



先にイン・ビトロの細胞を使った実験を紹介しましたが、ヒトでも証明ができたということで、食肉に含まれるコラーゲンのペプチドには、血管を柔軟にしたり、血圧調整作用を持つNOの産生につながる作用があるといえるでしょう。

● アミノ酸にも血管の改善に有効な機能が認められています

たんぱく質を構成しているアミノ酸の血管にかかわる機能についても多く報告されています。システインやグルタミン酸、アルギニンは、AGEを低下させ、インスリン抵抗性の改善、酸化ストレスの減少、NOの増加、腎機能の改善などを介して、血管の状態を良くするということです。

システインは糖化を抑制するというデータがあり、それによる効果です。システインとグルタミン酸はグルタチオン*6の原料になります。

グルタチオンが増えると酸化ストレスが減少し、それによって血管が改善されます。アルギニンはNOの原料になるので、アルギニンをきちんととるとNOが増えます。

必須アミノ酸であるロイシンも重要です。ロイシンはmTORと呼ばれるたんぱくキナーゼを介して細胞のインスリン感受性を向上させ、インスリン抵抗性を改善することで血圧を下げ、血管の状態を良くします。mTORは神経系を介して摂食量を調節し、血圧を下げるともいわれています。

● 腸内の善玉菌を増やし血管内皮の改善につながる食肉のペプチド

近年、腸内細菌が多様な作用をして健康に寄与していることが報告され、注目を浴びて

います。腸内細菌は腸管バリアを改善し、腸内でいろいろ有用な物質を産生して、それら

が最終的に血管内皮の改善に資することが明らかになってきたのです。

悪い腸内細菌叢では有害菌が増えます。発がん物質や発がん促進物質、毒素などが増え、これらが直接、腸管に障害を起こし、大腸がんなどを引き起こします。こうした有害な物質があると腸管のバリア機能が低下し、腸管内の有害物質が体の中に入りやすくなり、血液中を回って血管内皮の損傷につながります。さらに、内臓に障害を起こすことも明らかになっています。

これを良い腸内環境に変えると、善玉菌が増殖し、老廃物が減って有用物質が増えてきます。当然、腸管の細胞も元気になって大腸がんなどは起こりにくくなります。バリア機能が向上するので体内に有害物質が入りにくくなる。逆に腸内で産生された酪酸など短鎖

脂肪酸のような有用物質がどんどん血液中に入ってきて、血管内皮の改善を促します。

大変興味深いことに、食肉由来のプレバイオティクペプチドというものが見つかっています。

北里大学の有原圭三先生たちは、腸内細菌叢を改善する作用を持ったペプチドが食肉中にあることを見だし、これを同定してELM（グルタミル・ロイシル・メチオニン）というトリペプチドであることを明らかにしました。この食肉ペプチドはビフィズス菌の増殖効果を持っているとして、2007年に特許が取得されています。

最近も同様な論文がヨーロッパでいくつか出ており、食肉の中のペプチドには実は腸内細菌叢を改善するものがあるらしいことがわかってきました。

● 食肉に含まれるカルノシン、アンセリンが腸管の炎症を抑える

腸管は非常に炎症を起こしやすい組織です。いろいろな外来異物、過酸化物質や病原菌、内因性のストレス因子などの影響を受けやすいため、腸管には炎症システムが備わっています。

炎症のメカニズムを説明すると、刺激を受けた腸管上皮細胞は、ケモカイン類という炎症性のサイトカイン^{*7}を出します。ヒトの場合はIL-8などですが、これが出ると好中球やマクロファージなどの免疫細胞が集まってきます。これらの細胞がTNF- α やIL-1 β のような本当の炎症性サイトカインを出すと、

腸管を刺激して腸の炎症が起こることが知られています。

腸の炎症を抑制することは、体全体でのいろいろな炎症の抑制にかかわると考えられます。私たちは、腸の炎症を抑制する食品成分の研究を長年続けており、特に腸管細胞が出すケモカイン類を抑えると、下流の反応が抑えられて良い結果が出るのではないかと興味でモデル実験を行っています。

まず腸管細胞に酸化ストレスを与えると、IL-8（ケモカイン）が出てきますが、このケモカインが出るのを抑える食品成分について調

*7 サイトカイン：免疫システムの細胞から分泌されるたんぱく質で、特定の細胞に情報伝達するものをいう。多くの種類があるが、特に免疫、炎症に関係したものが多い。

べました。通常のアミノ酸やペプチドはあまり効きませんが、ヒスチジンのようなアミノ酸、そしてカルノシン、アンセリンのようなペプチドが非常に強くケモカインの分泌を抑制するというデータを得ることができたのです。

その作用機構についての研究も行っています。ケモカインが細胞の中で合成される際には、eIF4Eという翻訳開始因子のリン酸化が起こりますが、カルノシンを入れておくと見

事にリン酸化が抑制されます。翻訳の抑制という、ユニークなメカニズムが明らかになりました。

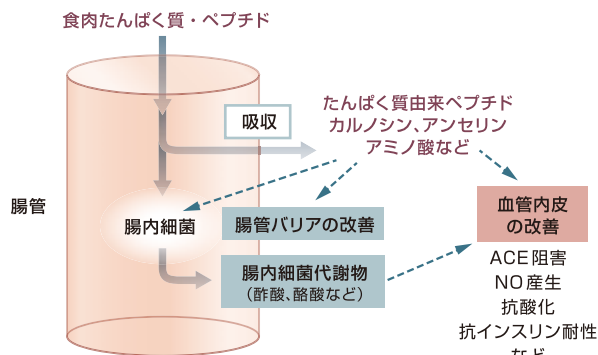
カルノシン、アンセリンは食肉成分であり、これで腸管の炎症などを適度に抑制すれば、それによって最終的には血管を含むいろいろな臓器での炎症を抑制していくことができます。血管の場合には、それによって血管内皮の機能が保全されて、血圧にもいい影響を与えると考えられます。

*

これまでお話しした結論をまとめたのが図表6です。食肉を食べると、食肉たんぱく質由来のペプチドやアミノ酸が吸収されて体に入り、血管内皮を改善します。また、ACEを阻害し、NOの産生や抗酸化、抗インスリン耐性などいろいろなメカニズムで血管内皮を健全にすることが期待できます。

それと同時に、食肉たんぱく質やペプチドの中には、腸管バリアを改善するカルノシンやアンセリンなどの機能成分もあります。さらに、腸内細菌叢のバランスを改善して酪酸などが増えれば、それも血管内皮の改善につながります。食肉は、こうしたポテンシャルを秘めた魅力的な食材ではないかと考えています。

図表6 食肉成分による血管内皮機能の改善—まとめ



[討議の抜粋]

(敬称略)

- 柴田** 最近大変進んだ研究領域は、アミノ酸やペプチドですよ。この働きが明確になってきた。アップデート的なデータを示していただき、今日は勉強になりました。最新の治験が示されたので、今後、疫学的なデータとの細かい突き合わせをこのフォーラムでもやっていく必要があるかなと、そういう感想を持ちました。
- 大櫛** 日本では男女とも、50年間で収縮血圧は20mmHg以上下がっていますが、高血圧患者は10倍に増えているというパラドックスがあります。なぜかという、高血圧の診断基準が無理に下げられた歴史があり、基準を下げればみんな高血圧になる。それで高血圧薬が売れるという仕組みです。欧米では2013年からガイドラインの基準を元へ戻していく流れになり、それによって高血圧患者は急激に減りました。だから、本当に高血圧かどうか、そこが一番大きな問題に今なっています。
- 柴田** 昭和41年に日本の10万世帯の食生活調査で、動物性たんぱく質摂取量の増加により脳卒中が減少したとの大きなデータが得られています。ですから肉は、血圧を下げることにもものすごく寄与していると思います。
- 上野川** 肉の血管系の病気に対する影響というのは間違いないわけですね。肉と炎症との関連についてはいかがでしょうか。
- 柴田** それはもう間違いない。国民全体の血圧が下がっているわけですから、肉の影響がすごくある。それから炎症という問題は再び大きな議論になると思います。
- 大櫛** 結局、炎症が根本的な原因で、それで動脈硬化はじめいろいろな疾患が発症する。肉はその炎症を抑えるということは事実だろうと思います。
- 清水** 非常に勉強になりました。私は今まで血圧を直接研究対象として取り扱ったことがなかったのですが、血管内皮の問題をさらに掘り下げて研究する必要があると思いました。

● しみず・まこと

1972年東京大学農学部農芸化学科卒業。1977年同大学大学院農学系研究科博士課程修了。農学博士。1993年東大農学部助教授。1996年東大大学院農学生命科学研究科教授。2013年定年退官。同年東大大学院農学生命科学研究科特任教授(食の安全研究センター)を経て現職。日本学会会議員、内閣府食品安全委員会専門委員(座長)、消費者委員会専門委員、IUFOST(国際食品科学工学連合) - Japan 理事長、日本酪農科学会常任幹事、日本食品免疫学会学術委員長など要職にある。日本酪農科学会賞(2007年)、日本農芸化学会功績賞(2008年)、飯島食品科学賞(2009年)、日本食品免疫学会特別賞(2014年)など受賞。

2 加齢による免疫機能の低下と炎症の増大

免疫機能の変調による慢性炎症は さまざまな生活習慣病の 発症に関係しています



東京大学名誉教授 上野川修一

免疫系という非常に精密な機械の機能が、加齢に伴って低下すると、感染症などにかかりやすくなります。また、慢性炎症も免疫系に起きる変調の1つで、体自体に生理的な変化を起こさせます。加齢・老化による免疫機能の低下や慢性炎症の増大について、その背景と最新の研究成果を上野川修一先生にうかがいました。

● 加齢による生理的変動の背景にある3つの原因

日本人の寿命は、1955年から2014年までの間に、男性の平均寿命は16.61歳延びて80.21歳、女性は18.86歳延びて86.61歳と、非常に長寿になりました。毎年の統計データを見ても、日本人は世界で最高クラスの長寿の国民と言えます。

その原因としては、一般には結核などの感染症や脳血管系疾患の減少などが、1つの要因として挙げられています。

「加齢」と「老化」を『広辞苑』で調べますと、

「新年または誕生日を迎えて年齢を増すこと」が加齢で、老化とは「年をとるにつれて生理機能が衰えること」とあります。今後はこの定義に従って話を進めていきたいと思えます。

加齢・老化については、年齢を加えることによって体にさまざまな変化が起きますが、その背景にはフリーラジカル説（活性酸素による傷害）、テロメア説、摂取カロリー説などがあり、この3つについては、比較的広く一般に認められているのではないかと思います。

フリーラジカル説は、主としてDNAに対して変化を与えるという説。テロメア説は、老化に関与すると言われるテロメアが、加齢に伴い短くなっていくという説です。摂取カロリー説というのは、摂取カロリーが老化と関係しているというものです。

加齢によって、体には生理的な変動が起こると考えられています。図表1は、加齢によって起こる体の変化についてまとめたものです。例えば免疫系では機能低下が見られて、胸腺などの重量がかなり減る、そして炎症が増える、そのような変化があります。

それから、脳神経系。神経伝達機能の低下など、いろいろな病気とも関係するかもしれません。そして循環器系は、動脈が硬化しやすい。感覚系は、味覚、嗅覚機能が低下する。消化器系は、便の排出能の低下、便秘です。皮膚は弾力が低下する、そのような変化が報告されています。

図表1 加齢によって起こる主な体の変化

- 免疫系 …………… 機能低下(胸腺などの重量減)、炎症増大など
- 脳神経系 …………… 神経伝達機能の低下など
- 循環器系 …………… 動脈が硬化しやすい
- 感覚系 …………… 味覚、嗅覚機能低下
- 消化器系 …………… 便の排出能の低下
- 皮膚 …………… 弾力の低下

↓

加齢・老化と病気

加齢とともに脳卒中、がん、肺炎、心筋梗塞などで死亡する確率が高まる。

このように、加齢・老化に伴って起こる病気には、例えば脳卒中、がん、肺炎、それから心筋梗塞などがあり、罹患し死亡する確率は増します。ゴンペルツの法則*1によって変化が起こると報告されています。

*1 ゴンペルツ(Gompertz)の法則：ヒトの年齢と死亡率との関係を表す法則。35～40歳以降では、年齢に対して死亡率は指数関数的に増大し、35歳以降8年ごとに2倍となるとされている

● ウイルスや病原菌を攻撃して排除するのが免疫反応

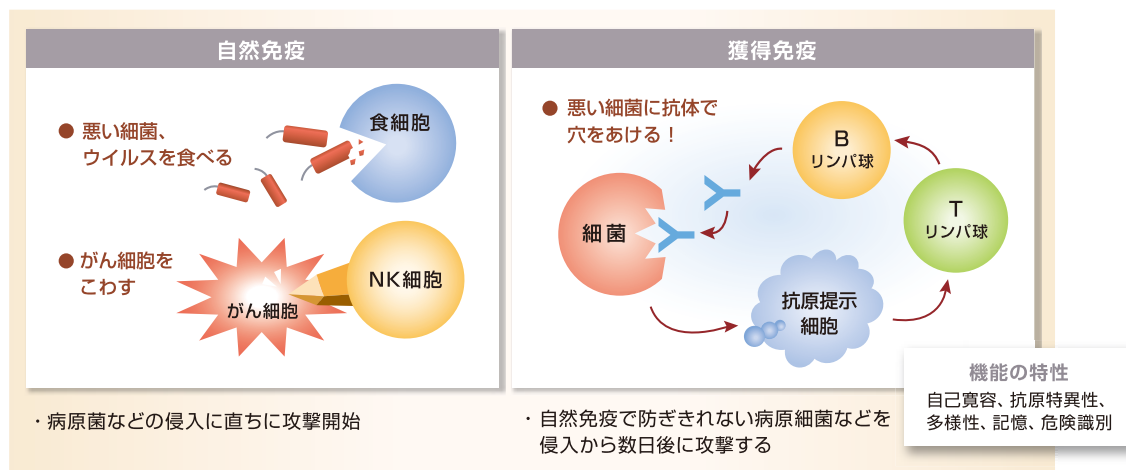
免疫反応とはどういうものかと言うと、ウイルスや病原菌が体に入ってきた場合に、免疫系が作動してこれらを攻撃して排除する反応です。それによって体の健全性が保たれ、恒常性が保たれるわけです。特にウイルス、病原菌、がん細胞などについて、体の中で繁殖させないように排除する効果が免疫系とし

て知られています。

免疫の機能が落ちると、体の健全性が保てなくなります。一時期、免疫系の機能の低下と寿命は関係があると言われましたが、今では、免疫系は加齢によって大きく変化しやすいものの1つと考えられています。

免疫系には自然免疫系と獲得免疫系があり

図表 2 自然免疫と獲得免疫



ます。自然免疫系は、病原菌などが侵入した時に直ちに攻撃を開始するという機能があり、悪い細菌、ウイルスを食べたり、がん細胞を壊したりします。食細胞やナチュラルキラー細胞（NK細胞）といった細胞があります。

それに対して、自然免疫系では防ぎきれないものに対抗するために獲得免疫系があります。細菌、ウイルスのような病原菌が入ってくると、抗原提示細胞、Tリンパ球の協力でBリンパ球が抗体を出して、数日後に攻撃します（図表2）。これらの免疫系が、加齢によって変化を受けるわけです。

この2つの免疫系は、以前は独立して働くと思われていましたが、現在の免疫学では協力した形で働いていると解釈されています。特に獲得免疫系は老化に伴って変動しやすいと言われています。なぜなら、もともと獲得免疫系は自分を攻撃せず、抗原特異性を持っていて、入ってきたものだけを攻撃するという自己寛容な免疫系です。いろいろなものに

対応できる多様性があり、そして侵入者を記憶できます。

危険を察知する能力があって、非常に精密で繊細な働きを持っているわけです。それだけに老化によって変化しやすいのです。従って、いろいろな病気にかかりやすくなる。だから、長寿のためには免疫系を大事にしないとされるわけです。

では、免疫系の機能低下に伴ってどのような反応が起こるのでしょうか。加齢に加えて栄養不足やストレスも変動要因となりますが、今日を中心課題である加齢については、2つの方向に変化が起こると言われています（図表3）。

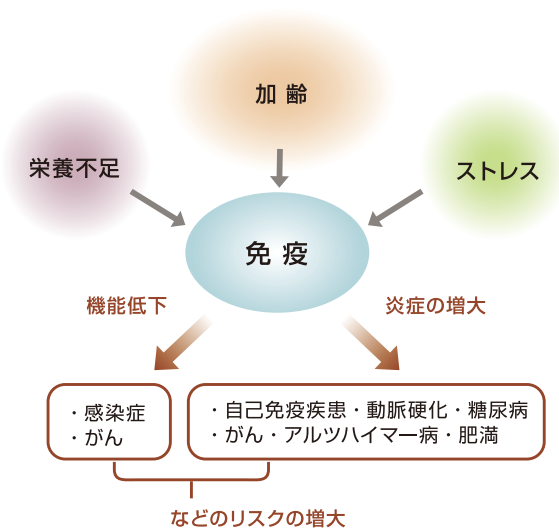
1つは、免疫系自体の機能、働きが弱まる。そのため感染症やがんになるリスクが高まります。もう1つ、免疫系自体の変質です。いろいろな細胞が持っている機能の変質に伴って炎症が起こります。特に慢性炎症が起こると、免疫系が変調して自分を攻撃するように

なり、自己免疫疾患の原因となります。

動脈硬化は、免疫系の食細胞の1つであるマクロファージが自分自身の血管などを攻撃して血管に炎症を起こし、そのために血管が詰まってしまうのが原因とされています。

それから、糖尿病に関しては、自己免疫疾患が起こると発症すると言われています。がんも同様に考えられています。最近ではアルツハイマー病、肥満も炎症の増大と密接に関係があると言われるようになりました。加齢に伴ってこのような変化が起こるのは、やはり病気になりやすくなっている、多くの病気のリスク要因になるということなのです。

図表 3 免疫機能の低下と炎症の増大



● 加齢・老化とともに免疫系の機能は低下します

2003年、中国南部広東省を起源とした非定型性肺炎 SARS の世界的規模の集団発生があった時に、加齢による免疫系の機能の低下が話題になりました。WHO（世界保健機関）で出された報告によると、中国、香港で特に多くの症例数と死亡数が報告されています。

その中で、年齢別に分けた推計死亡率を見ると、全年齢では14～15%がSARSに感染して死んだとされていますが、24歳以下だと1%未満、25～44歳は6%と非常に少なく、45～64歳が15%、65歳以上では50%以上と、年齢が上がるにつれて死亡率も上がっています。加齢・老化とともに免疫系の機能が低下することを示しています。

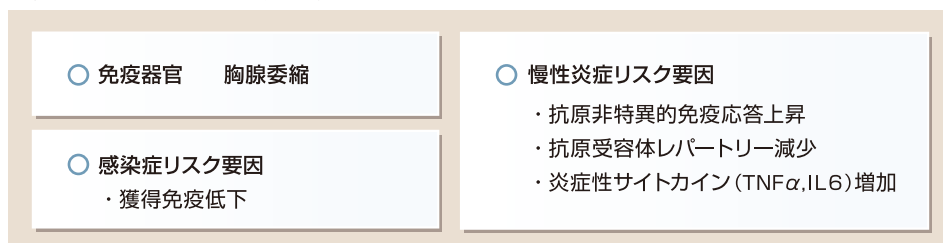
では、どういう免疫系の変化が起こってい

るか。まず加齢に伴って免疫系自体のレベルが下がってしまう、機能が低下してしまう。そして、細胞の機能が変動して自分自身を攻撃するようになってしまい、普通の炎症とは違った慢性的な炎症を誘導する。大きく分けてこの2つのことが考えられます(図表4)。

現象的には、免疫器官、胸腺が委縮します。人によっては10分の1くらいに落ちてしまう、非常に重要な問題です。また、感染症リスクの要因としては、獲得免疫系の抗体産生を助ける細胞やウイルスを攻撃するキラーT細胞などの機能が低下します。

一方では、加齢・老化と炎症についても、いろいろ議論されています。昔は、炎症と免疫は別現象とは言わないまでも、はっきりとした線引きはわかりませんでした。今日で

図表 4 加齢による免疫系の変化



は、炎症は免疫現象の一種、生体が傷害を受けた時に増す反応で、発赤、発熱、疼痛、腫脹、血管の拡張、血流増加などの臨床的症状を出す現象とされています。

例えばぶつかってできる傷や、いろいろな時にできる発赤は炎症の典型的なもので、こういったものは急性炎症と呼ばれていて、要するに早期に収まる種類のものです。これに対し、簡単には治らないものを慢性炎症と呼んでいて、生活習慣病などと関係するものが多いと言われています。

慢性炎症は次のようなものです。免疫系が本来持っている非常に優れた点は、体に入ってきたものに対して、それが悪いものだった場合には攻撃するという機能ですが、加齢に伴って相手を見分ける特異性の力が下がって、自分自身の血管や脳の一部を非特異的に攻撃する、これが慢性炎症を起こす要因になります。

炎症を起こすような T 細胞の数が相対的に増えると、本来病原体などが入った場合に発揮される排除する力が相対的に弱まってしまい、逆に炎症を起こして自分自身を攻撃する細胞が増えるという現象が観察されます。

また、抗原受容体レパトリーの減少とは、受容体の種類の範囲が狭まってしまい、入ってきたものを認識する力がなくなってしまうことです。このような細胞の変化と同時に、免疫系の細胞から分泌される炎症に関連するたんぱく質、サイトカインが増加することも知られています。

そして、動脈硬化や糖尿病、アルツハイマー病、がんなどは、これまで生活習慣病と言われているものも、今では慢性炎症が関係しているのではないかとされています。

加齢による免疫機能の低下に関しては、膨大な研究データが報告されていますが、加齢に伴うバイオマーカーの1つ、アルブミンや、T 細胞の機能を表すサイトカインの量の変化に注目すると、まず、T 細胞の機能低下が関係しています。T 細胞のシグナル伝達機能だけでなく、細胞中の他の機能もいろいろな形で低下していることが認められています。また、T 細胞の遺伝子、たんぱく質の変動も報告されています。それから、NK 細胞の機能低下、外来抗原特異的抗体減少、自己抗原認識抗体の増加についても免疫機能の低下に関係していると考えられています。

● 食品のある種の成分が免疫機能の低下や炎症を抑えます

食品と免疫について話したいと思います。食品のある種の成分が免疫機能の低下を抑え、炎症を抑えるという話です。

低下や炎症を抑えるといっても、ある種の成分を含む食品を食べると免疫が強くなるというのではなく、むしろ、いろいろな食品の成分の摂取不足、栄養不良、加齢、ストレスが炎症を引き起こすとされていて、そういった意味で、食品を適正に摂取すれば、免疫系だけでなく、神経系や内分泌系の機能を直接的・間接的に促進し、全身免疫系を上げて感染症、アレルギー、動脈硬化、糖尿病などの発症リスクを低減できるのではないかと考えられています。

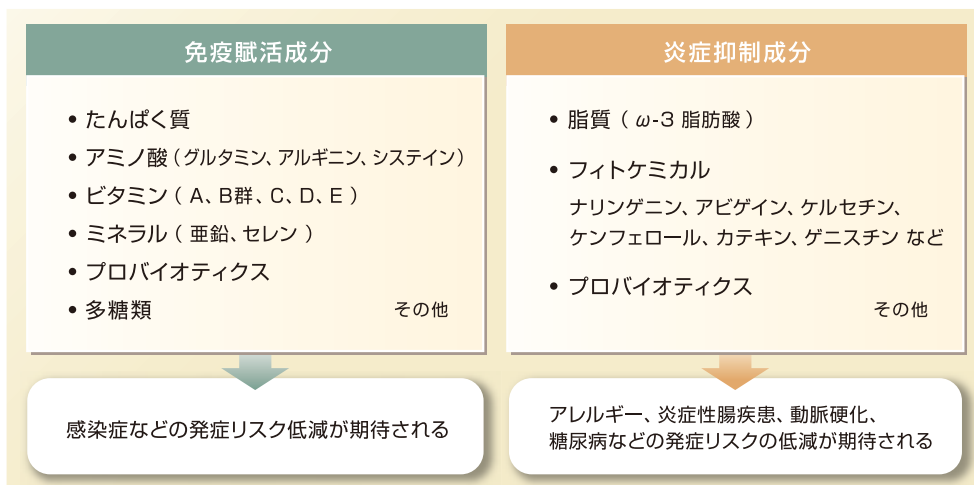
その代表的なものは、乳酸菌、ビタミン、

ミネラル、たんぱく質、フィトケミカル*²、アミノ酸などで、免疫賦活成分と炎症抑制成分についてリストアップしました（図表5）。ある特定のものを含め、感染症などの発症リスクを低減するという報告が、人間の臨床実験でも出されています。

炎症の抑制成分としては、脂質、 ω -3系の脂肪酸、植物性の有機化合物フィトケミカルなど、主として植物性の食品に含まれているものと、賦活成分にも含まれていますが、プロバイオティクスといったような乳酸菌由来の成分も認められています。これらは、アレルギー、炎症性腸疾患、動脈硬化などの病気のリスクを低減すると言われていて、いろいろ研究が進められています。

* 2 フィトケミカル：野菜、果物、豆類、お茶など植物の色素や香りなどの成分から見つかった化学物質。抗酸化作用などがあると期待されている。

図表 5 免疫機能食品成分



● 高齢者に朗報！低下した免疫機能の活性化に食肉が役立ちます

最後に、食肉は高齢者にとって、低下した免疫機能を活性化するのに非常に役に立つという話をします。肉や乳製品、卵などのたんぱく質が消化、吸収されると、アルギニンや含硫アミノ酸、グルタミンが遊離して免疫系を刺激し活性化させることは、少なくとも動物実験ではかなり確率の高い話として報告されています。

カルノシンは、アミノ酸が2個からなるジペプチドですが、肉に多く含まれています。この働きは、昔から抗酸化作用があることはわかっていましたが、各動物種の筋肉当たりの含有量が寿命と非常に相関があるという報告があります。特に最近では、免疫系に有用な作用をすることがわかってきていて、主として抗炎症作用があると言われています。

それからカルニチン。これも食肉中に含まれているアミノ酸からつくられる化合物で、脂肪の燃焼を促進しますが、免疫系を調整するという話も報告されています。以上のように、食肉の成分は高齢者の免疫の働きの維持に重要な役割を果たしています。

食品成分による免疫の働きの向上や炎症の抑制については、最近新しい知見が得られていますので紹介します。力の衰えた免疫細胞をもう少し元気にしてやるには、免疫細胞上のレセプターを通じて刺激を与えて機能させることなど、かなり詳しくわかってきています。一方で、炎症抑制作用についても随分新しい展開が見られますので、簡単に触れて

みます。

ω -3脂肪酸は、魚肉やシソに多く含まれていますが、体内に摂取されると新しい物質に変わって炎症を抑制すると言われています。

アレルギーに関しては、 ω -3脂肪酸と乳酸菌は、本来アレルギーの原因となる炎症物質を出すマスト細胞の機能を抑える形で、アレルギー抑制的に働いていると言われています。ただし、実際にそれが健康状態や寿命にどのように関係するかについてはまだ検討段階です。

もう一つ、植物由来の化合物、フィトケミカルです。昔からポリフェノールは抗酸化物質と言われていましたが、最近ではいろいろな細胞にある芳香族炭化水素受容体（Ahr = Aryl Hydrocarbon Receptor）は、抗酸化作用以外にも実際に細胞を動かして、いろいろな免疫系で炎症を抑える物質、例えば制御性T細胞などを誘導して、加齢による炎症などを抑える可能性があるという研究も進められています。

以上述べてきましたように、加齢によって私たちの免疫の働きが低下するのは、避けることのできない生物学的な現象です。しかし、原因を軽減することによって、必要以上の免疫の低下を抑えることも可能と考えられます。免疫の維持に必要な栄養成分を十分にとることもその対策の1つでしょう。食肉の成分をはじめ、さまざまな食品成分にその働きがあることを紹介させていただきました。

[討議の抜粋]

(敬称略)

- 清水** 胸腺は免疫の調節の中心にある組織だと思いますが、加齢に伴ってかなり早い時期に萎縮しますね。これはどういうことを意味しているのでしょうか。
- 上野川** 骨髄で作られた造血幹細胞は胸腺に行ってT細胞をつくります。従って胸腺を取ってしまうとT細胞ができないという、免疫機能にとっては極めて中心的な、重要な意味を持っています。免疫機能は、かなり若い時期から下がりはじめ、強いのは20歳くらいと言われますが、それと並行して生殖、子孫の繁殖時期がパラレルに変動していて、本来なら人間は20歳くらいで死んでいたかもしれないし、長生きになり過ぎたので、進化が追いついていけないのではと考えられなくもないでしょう。
- 清水** もう1つ、免疫系を大事にするとはどういうことを意味するのでしょうか。バランスを保つようにするのであれば、例えば食事ではどうすればいいのか。腸内細菌などを元気にするのも1つの答えでしょうか。
- 上野川** 免疫系を大事にするというのは、慢性的な炎症も起こさないで獲得免疫系も低下しない、させないというのが一番重要だと思います。では、一体どうすればいいか。非常に難しい問題だと思いますが、食べ物では、動物性の食品と植物性の食品ではそれぞれ含まれているものが違うので、肉とか動物性たんぱく質の摂取は非常に重要ですが、炎症を抑える場合はフィトケミカルや ω -3脂肪酸などをバランスよくとることが重要です。日本人の食事は、最近になって肉を食べることでバランスが取れてきて、健康になっていると思っています。
- 西村** 加齢によって自然免疫と獲得免疫の両方が下がっていくということでしたが、どちらかが低下しやすいということはあるのでしょうか。
- 上野川** 性差などさまざまな要因で異なりますが、今のところデータを見てみると、獲得免疫系のCD4や普通のヘルパー型のT細胞のほうが下がりやすく、NK細胞のほうは、比較的まだ下がりにくいという見方が多いような気がします。

● かみのがわ・しゅういち

昭和41年東京大学農学部卒業。昭和43年東京大学農学系研究科修士課程修了。同大学助手、助教授を経て、オーストラリア国立大学ジョンカートン医学研究所客員研究員を1年間兼任、平成元年東京大学農学部教授に就任。平成20年紫綬褒賞受賞。社団法人日本農芸化学会会長、公益財団法人日本ビフィズス菌センター（腸内細菌学会）理事長、内閣府食品安全委員会新開発食品専門調査部会座長などを歴任。現在、日本食品免疫学会会長。「腸のふしぎ」（講談社ブルーバックス）など、腸内細菌と免疫に関する著書多数。

3 性差・年齢差とコレステロール

日本でもコレステロールの 摂取制限は撤廃されましたが 世界的にはコレステロール低下治療の 廃止が主流です



大櫛医学情報研究所所長／東海大学名誉教授 大櫛陽一

コレステロールに関する議論は、実に150年続いています。いくつかある議論のうち、2015年4月には日米ともに「コレステロールの摂取制限を撤廃」と食事摂取ガイドラインに記載され、1つの問題が解決しました。とはいえ、血中コレステロールの問題やコレステロール低下薬については、いまだに議論が続いています。全国約70万人の健康診断結果から男女別・年齢別基準範囲を発表し、その後に住民追跡研究でその正当性を確認した大櫛陽一先生にコレステロールについてうかがいました。

● 年齢・性差で異なるデータの値

首都大学東京の研究グループが発表した、体力測定の男女別・年齢別平均値の1項目に垂直跳びがあります。男女ともピークは18歳となっていて、もしかすると20万年前に現れた現人類の寿命はこのあたりだったかもしれないという説があります。

垂直跳びの能力は18歳からだんだん下がっていきます。加齢が原因ですが、男女間にも差があります。女性の能力が劣っている

ということではなく、最近では「女性は獵などの必要性がなかったから」と分析されるほうが多いようです。

医学的な分野では肺機能のデータがあります。20歳を超えてくると、例えば肺活量などは、加齢に伴って直線的に低下するのは正常な変化であると考えられています。

健康診断の分野には、10年間に心筋梗塞を発症する率を調べた米国フラミンガム市の住

民追跡研究があります。その研究に関係した因子は、「年齢」「喫煙」「総コレステロール」「HDLコレステロール」「血圧」です。総コレステロールでは、同じ値でも女性のほうが男性より心筋梗塞の発症率が低いということが明らかになり、結果に性差のあることが知られています。年齢差では、コレステロールが高いことは若い人にとっては心筋梗塞の1つの因子でしたが、高齢者の場合はコレステロールが高くても心筋梗塞との関係は少ないとなっていました。

それについては、2015年に発表した私た

ちの論文でも説明しています。家族性高コレステロール血症 (FH) という、総コレステロール値が 350mg/dl、LDLコレステロール値が 250mg/dl を超える遺伝的にコレステロール値がとんでもなく高くなる病気があります。

その人たちはわりと若い年代、平均的には50歳で心筋梗塞を起こします。結局、フラミンガム研究などで、コレステロールが高くても心筋梗塞と関係しているように見えていた現象はこの遺伝病の人たちの影響で、一般集団ではコレステロール値の高いほうが長生きするというのが、私たちの結論です。

● 2004年に「男女別・年齢別の基準範囲」を発表

科学的な検査基準範囲の設定を決めるには、いくつかの方法があります。1つはアメリカの NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards = 米国臨床検査標準委員会) という検査関係のグループが出している方法です。まず一般集団から、病気での通院者、薬やサプリメントの服用者、喫煙や飲酒習慣のある人、ウイルス検査陽性者などを除いた、ピュア・ノーマルという群を抽出します。そして男女別、年齢別に分けます。日本だとこの2分別でいいのですが、海外では人種や民族や居住地で分ける必要もあります。

各検査値分布に正規分布を当てはめて、中央の95%の人が持つ検査値の範囲を基準範囲とします。これがよく知られた、いわゆる「検査正常値」といわれるものです。私たちもこの通りやろうとしたのですが、これだけ

の詳細な問診をしている施設はないし、しかも各施設でやり方がバラバラなのでなかなか難しいことがわかりました。

そこで私たちは、問診データを使わずに数学的に統計学的なピュア・ノーマルを抽出する方法を考案し、正規分布を数学的に抽出するという方法を採用しました。

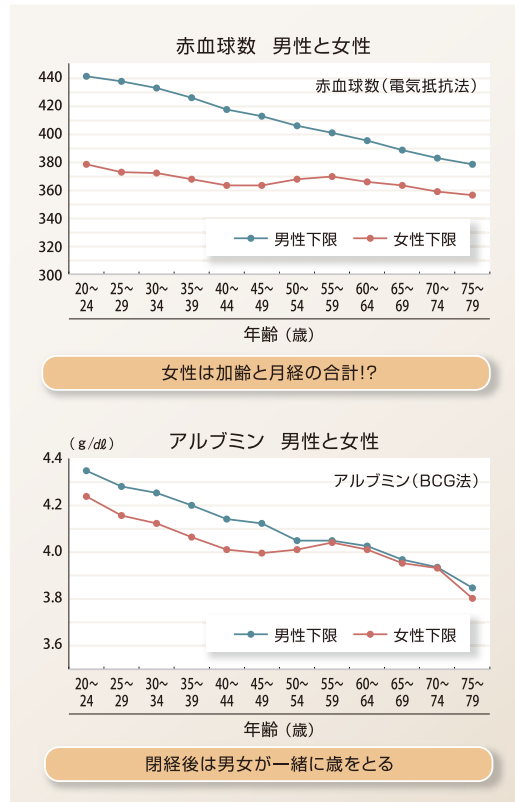
そうして導き出したのが、2004年に発表した日本総合健診医学会の「男女別、年齢別の基準範囲」です。これは日本で初めての男女別・年齢別の正常範囲ということになります。北海道から沖縄までの全国70万人のデータを使って分析しました。男女別・年齢別にして異常者を除いていくと、それくらいの人数がデータとして必要だったのです。24項目の検査値について、男女別・5歳ごとに基準範囲を設定しました。

例えば赤血球数です。男女別に20歳から79歳までを5歳刻みに分け、上限値・下限値、および欧米でよく使われる生活習慣改善目標値（正常者の中央の50%範囲の上と下）、その4つを計算しました。赤血球数はたまに上限値が問題になることがありますが、医学的には下限値のほうが大きな問題です。下限値を下回ると貧血と診断されるからです。

赤血球数は男性のほうが少し高めで、女性のほうがどの年齢層でも低めです。男性の値は年齢とともに直線的にきれいに下がっています。女性のほうは40歳代まで直線的に下がって、50歳代で少し上がって、60歳代からまた直線的に下がる。上がる時期はいわゆる閉経期です。同様に、アルブミン値も男性は直線的に下がり、女性は閉経期でいったん上がってまた下がります。

アルブミンと赤血球数は両方とも下限が問題になる検査項目です。男女とも加齢に伴い直線的に下がりますが、女性は閉経期に少し上昇します。女性の赤血球数は、常に男性よ

図表 1 性差と年齢依存典型例



りも低いのですが、アルブミン値は閉経後には男女が一致し、同じように年をとるとい現象になっています(図表1)。

● 動脈硬化学会の高すぎる総コレステロール基準

コレステロールではどうでしょう。総コレステロールでも、男女別にして5歳ごとに基準範囲を出しました。こちらは上限のほうが問題で、基準範囲を超えるといわゆる脂質異常症という病名がつけられるわけです。男女とも加齢とともに上がっていき、男性はピークが50歳の終わりから60歳前半くらいで、あとは下がっていきます。総コレステロール

値は下がっていくのに、心筋梗塞はここから増えていくという実態になっています。

女性のほうは、実は閉経で数値が上がるといわれていたのですが、実際にデータを取ってみるとそうではなく、もう20歳代から直線的に上がり、50歳、60歳でピークに達し、70歳代で少しは下がるものの男性よりも高い値を示しています。

一般的に、女性のほうが脂質の体内量が多いのですが、これは女性が狩猟生活の時代にエネルギー蓄積量を多くして耐える力をつけたことが理由と思われます。コレステロールも脂質の一部なので、男性より生理的に高くなっていると考えられます(図表2)。

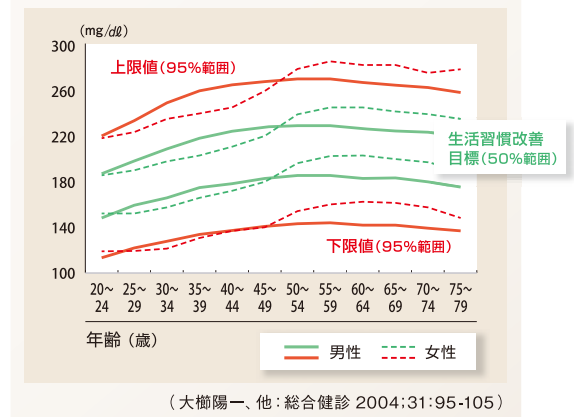
LDLコレステロールは総コレステロールの中の約60%を占めていて、両者はよく似た変化をしています。日本では不思議なことに、例えば厚労省が実施している特定健診では120mg/dLを超えると高いといわれ、病気の可能性があるとして診断されます。しかし私たちのデータでは120mg/dL以上は最も死亡率が低い適切な値です。一番いい人をつかまえて厚労省が病気の可能性があるというのはいかなものかと10年前から主張しておりますが、厚労省はいまだに改めません。

すでにアメリカのほうでは改まってきて、アメリカ心臓病学会のLDLコレステロール値の上限は2013年に190mg/dL(総コレステロール値では280mg/dL相当)と改訂されました。それまで、心筋梗塞リスクの高い糖尿病や心不全の人に対しては随分低い上限値が設定されていたのですが、それが撤廃されたのです。私たちのデータは厚労省とはまるで合いませんが、世界的な常識とはぴったり一致する、そういうデータになっています(図表3)。

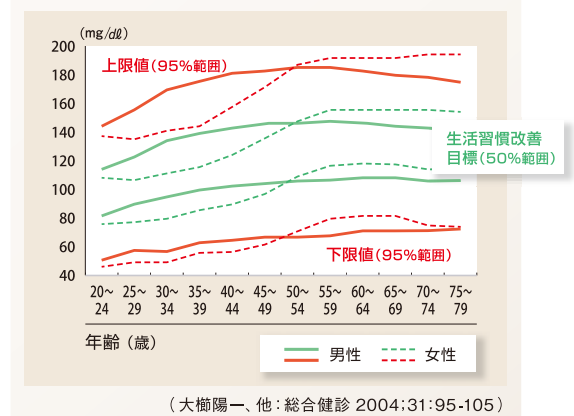
動脈硬化学会では総コレステロール値が220mg/dLを超えると病気という基準ですが、私たちのデータでは220mg/dLは正常値です。これは男性・女性ともに共通です。

異常率ではどうでしょう。動脈硬化学会の

図表2 総コレステロール値の男女別・年齢別基準範囲



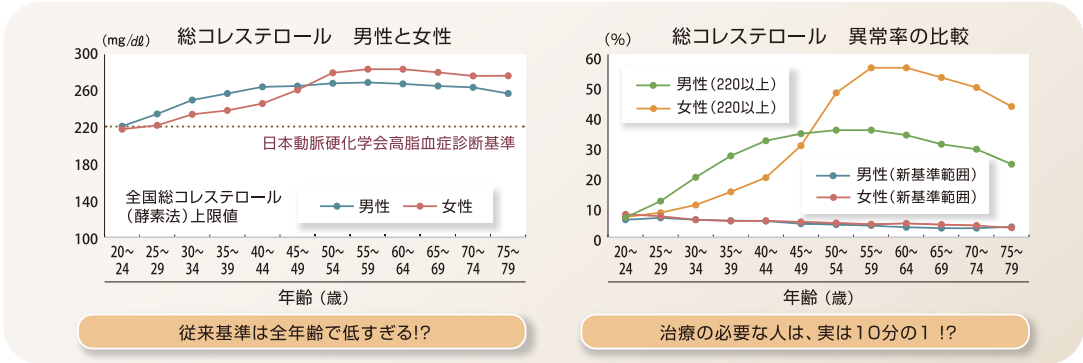
図表3 LDL-Cの男女別・年齢別基準範囲



基準では男性の異常率は50~60歳で約35%、女性は55%です。要するに、動脈硬化学会では中高年女性の55%が脂質異常症だと言っているわけです。しかし欧米のように男女別・年齢別の基準を使うと異常症が大幅に減ります(図表4)。

また、高齢者において、アルブミンと総コレステロールの関係では、バラツキはあるものの非常に強い正の相関関係があります。ですから、私は「コレステロールは栄養の一部」と結論づけています。

図表 4 総コレステロールの新旧基準と異常率の比較



● 2014年に人間ドック学会が発表した「新基準値」

人間ドック学会が2014年の4月に、NCCLS法という私たちが10年前に実施したのと同じ手法で行い、新基準値を発表しました(図表5)。

コレステロールだけを見ると、総コレステロール値の上限は、人間ドック学会の基準範囲は男性で254mg/dl、女性で280mg/dl、LDLコレステロール値の上限は男性で178mg/dl、女性で190mg/dlとなっており、私が十数年前に発表したデータとほぼ同じで、年齢層を合わせればピッタリ一致しています。特に、図表5では悪玉といわれているLDLコレステロール値が年齢とともに上がるのはむしろ正常な現象であることが明らかになっています。

人間ドック学会では男性の基準範囲が年齢別に設定されていないのは残念ですが、女性では年代が上がるにつれて152、183、190mg/dlとコレステロールも上がっていくのは正常な変化となっています。2年前のアメリカのガイドラインや、私たちが10年前に作

成した基準範囲とも一致していました。

このように、欧米では「コレステロールは体に必須な物質である」ことが常識となっており、コレステロールを下げる医療はもういらぬという流れになっています。

その始まりは2004年に発表された「女性にコレステロール低下薬は不要だ」という論文でした。これはJAMAというアメリカ医師会雑誌に掲載された論文で、それ以降、欧米では女性にコレステロール低下薬は使わないことになりました。

現在、私はさまざまな研究者と国際的なグループをつくり、「高齢者にコレステロール低下治療は不要」という論文を書いています。先ほどの例を挙げるまでもなく、高齢者はコレステロールが高くても疾患リスクにならないということが、ずいぶん前のフラミンガム市の追跡調査のころからわかっていました。

特に心血管系疾患のリスクにはならない。そうした考えを常識化し、さらにはコレステロールを下げるとむしろまずいことを主張し

図表5 人間ドック学会の新基準範囲（2014年4月4日）

新たな健診の基本検査の基準範囲 日本人間ドック学会と健保連による150万人のメガスタディ										
項目	単位	年齢差指数	年代	男性の基準範囲			女性の基準範囲			学会基準値*
				n	下限	上限	n	下限	上限	
総コレステロール (TC)	mg/dL	男:0.20 女:0.58	30-44	6,169	151	254	13,746	145	238	140-199
			45-64				13,710	163	237	
			65-80				3,214	175	280	
LDL-C	mg/dL	男:0.15 女:0.53	30-44	6,685	72	178	14,785	61	152	60-119
			45-64				14,517	73	183	
			65-80				3,381	84	190	

● スーパーノーマル者の選別

- 1) 約150万人の受診者の検査結果を収集
- 2) 検査値異常者を除いた34万人を抽出
- 3) 約1/7をランダムに抽出
- 4) さらに厳しく検査値異常者を除いた1万~1万5000人

● 基準範囲の計算

- 1) 男女別、年齢3階級のグループ別に計算
*年齢 30-44歳(壮年期)、45-64歳(中年期)、65-80歳(高齢者)
- 2) 年齢で有意差が認められない時は、30~64歳で再計算
- 3) 性別で有意差が認められない時は、男女を集計して再計算

た論文です。

2004年以降にさまざまなコレステロール低下薬の無作為化試験が実施されています。コレステロールを下げないと心筋梗塞になると思われていた糖尿病の方、家族性高コレス

テロール血症の方、心臓血管系のいろいろな疾患を持った方を対象としてコレステロールを下げる無作為化試験が行われました。スタチンやエゼチミブなどいろいろな薬剤がありますが、結果はすべて「有意差なし」でした。

● コレステロール低下薬の副作用

逆に発表されるようになったのがコレステロール低下薬の副作用です。以前からよく知られていたのが「筋肉が溶ける」という副作用です。最初は痛みがあり、その痛みを我慢していると横紋筋が溶けてしまうという現象で、よく知られていました。

最近問題になっている副作用は糖尿病を引き起こすことです。この副作用は無作為化試験でも報告されていますし、メタアナリシスでは約1.7倍に高まると報告されています。

この原因のメカニズムについてはまだ十分に解き明かされてはいませんが、私たちのグループの中では、ミトコンドリアが機能不全に陥るからではないかと考えられています。

ミトコンドリアが傷害を受けると、エネルギー源としてケトン体が使えなくなり、糖質依存体質になってしまいます。その結果、膵臓に負担がかかり糖尿病を引き起こすのだというのが私たちの提唱するメカニズムです。

また、一般的に薬剤は異物なので肝機能障害という副作用があるのですが、コレステロール低下薬はがんの発症率を著しく高めるということも知られています。コレステロール値が低くなるとがんになりやすくなるというわけです。その原因にはさまざまなメカニズムが考えられますが、日本各地域で行われた住民追跡調査でも低コレステロール値群でがんの発症率が高いという結果が出ています。

さらに、コレステロール低下薬は中枢や脳に非常に大きなダメージを与えるということも知られており、イギリスの医薬品庁からうつ・睡眠障害・記憶喪失・性機能障害などの中枢系の副作用があると注意が喚起されています。脳神経は電気を流して機能しており、脳神経の絶縁膜はコレステロールを多く含む脂質層なので、コレステロールが少なくなると絶縁膜が破壊されて漏電を起こす危険性があるのです。脳がコレステロール不足になるとうつ病や記憶消失などの症状を引き起こすのは、そうしたメカニズムが原因と考えられています。

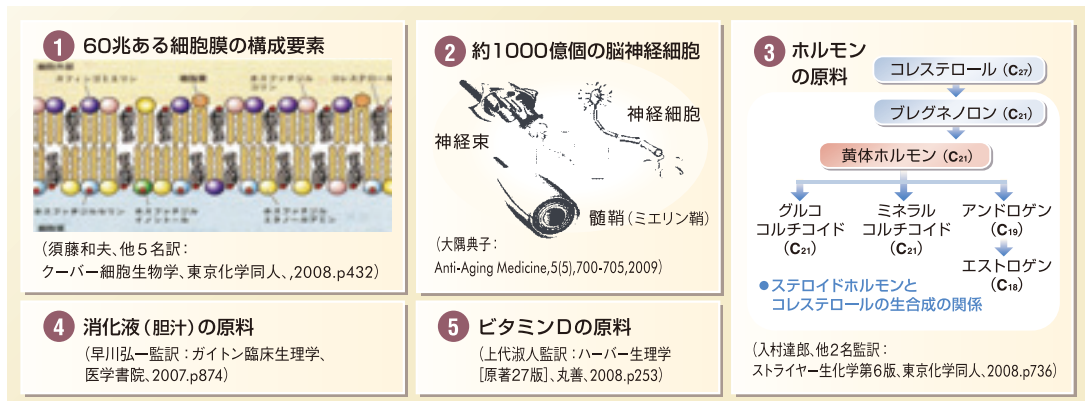
日本ではどうでしょう。先ほどお話したように、コレステロールは体に必須の物質であるということは私たち基礎分野の人間の間でよく知られています。図表6の①にあるように、60兆ある細胞膜の二重膜の中にあるのがコレステロールです。コレステロールがなくなると、いわゆる脂質ラフトといわれる部分が形成不全になり、ウイルスや細菌が入りやすくなり、感染症を起こしやすくなってし

まいます。

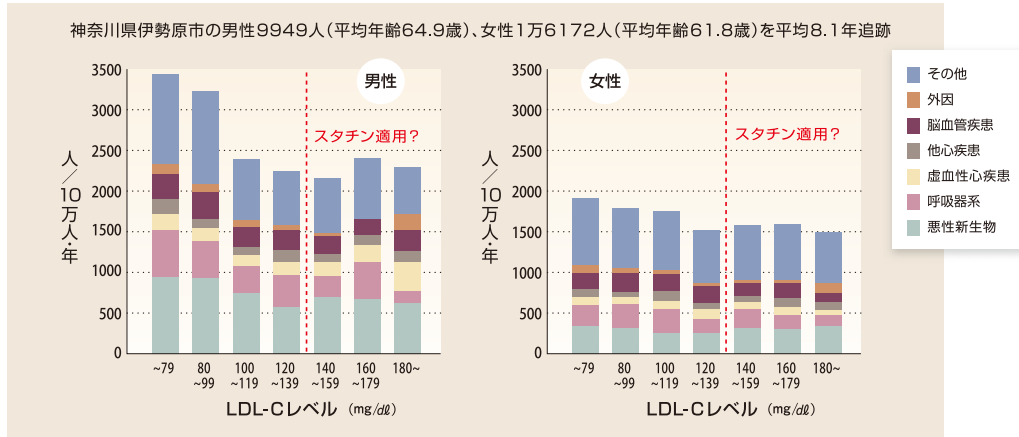
ホルモンにも異常をきたすことが考えられます。副腎皮質ホルモンがつかれなくなり、炎症に弱くなるからです。また、男性ホルモンも女性ホルモンもコレステロールが原料なのです。胆汁もコレステロールからつくられますから、コレステロールが不足すると消化機能も低下します。ビタミンDがつかれなくなり、骨がダメージを受けて骨粗しょう症を起こしやすくなることも、生理学的にはよく知られています。

私たちが疫学の分野で行ったのが、神奈川県伊勢原市の8年間におよぶ住民追跡調査です(図表7)。左が男性、右が女性です。横軸は悪玉といわれていたLDLコレステロール値、縦軸は死亡率で、LDLコレステロール値の高いほうが男女とも死亡率が低い。女性のほうはあまり変わりませんが、男性はLDLコレステロール値が100mg/dLより低いと死亡率が著しく上がる。そして、がんや肺炎が増える。実はうつ病などの精神関係疾患も増えるということが知られています。

図表6 コレステロールは体に必須の物質



図表 7 日本人は LDL-C 値が高いほど死亡率が低い



(大榎陽一ほか: 脂質栄養学 2009; 18: 21-32)

● 「コレステロール低下薬を使わない」のが世界的傾向

先ほど示したように、70歳代になるとコレステロール値が少し下がります。ところが心筋梗塞は70歳代から大きく増えるのです。今までの概念だとコレステロールが高いと心筋梗塞を起こすといわれていたのですが、これは明らかにデータと一致しません。

コレステロールが病気を予防するデータは昔からありました。筑波大学の小町喜男先生が昭和40~50年に調査した、日本人の生活習慣が大きく変わった高度成長期時代のデータで、これは海外でも非常に有名なデータです。血清総コレステロールについて見ると、肉を食べるようになってコレステロールは増えましたが、脳出血や脳梗塞は明らかに減ってきました。血管が丈夫になることで脳梗塞が減ったのです。

肉の脂を食べると血管が詰まるのではないといわれていますが、全くそういうことはないということは昔からデータがあります。

心筋梗塞が増えるのではないかという心配もあります、全く変わらなかった。結論として、コレステロールが増えると脳梗塞・脳卒中・脳出血は減り、心筋梗塞には関係ないというデータです。

米国でもデータが出てきました。心筋梗塞で入院した人のLDLコレステロール値の分布です。日本人のデータと比較すると、2009年ころのデータではアメリカ人のほうが日本人より明らかにコレステロールが下がっていました。その当時、アメリカでは「肉を食べるな」「スタチンを飲め」と、ものすごいテレビキャンペーンをやっていました。にもかかわらず、アメリカでは心筋梗塞が減りませんでした。逆に糖尿病や肥満が増えたのです。炭水化物の摂取量が増えたことが原因でした。

そういう事実があったので、アメリカ政府はコレステロール低下医療を放棄しました。2013年には臨床学会も「コレステロール低下

目標を廃止する」という治療ガイドラインを出しました。つまりコレステロールを下げて病気の予防や治療にはならないということが明らかになったのです。唯一残ったのはLDLコレステロール値の上限基準の190mg/dLです。これは、遺伝子異常病のスクリーニング用の基準として残されています。

世界中でもコレステロール低下療法の放棄は主流になっており、アメリカの内科医学会は政府と同様、若い時に遺伝病のあるなしを見極め、異常がなければ一生涯測らなくてい

いと述べています。

イギリスは、コレステロール低下薬が危ないということで、一般の低リスク者に対してはコレステロール低下薬を出してはならないと決定しました。その基準を日本人で適用すると、男性の95%、女性のなんと99.8%が低リスク者になってしまいます。

その他、フランス、スウェーデン、ドイツでも問題提起がされています。トルコでは一般医と家庭医でコレステロール低下薬の処方方法的に禁止されました。

● つくられた「高脂血症 / 脂質異常症」

ところが、日本の動脈硬化学会は基準を維持するどころかさらに下げてきたのです。現在、総コレステロール値は50~69歳の女性で全体の55%の人が220mg/dLを超えています。LDLコレステロール値は昔の基準の140mg/dLを超える人が約45%。基準が120mg/dLに引き下げられた現在では、特定健診を受けた中高年女性のなんと7割が脂質異常症の恐れありと診断されるようになりました。

男性の場合にはどの年代でも過半数の人がLDLコレステロールで「あなたは異常」といわれています。世界一健康度が高く、心筋梗塞の発症率が欧米の3分の1以下の日本国民が、こんな異常な状態になっているのです。

卵の摂取量とコレステロールの関係についてはどうでしょう。この件については、もう結論が出ています。これは私たちのデータで

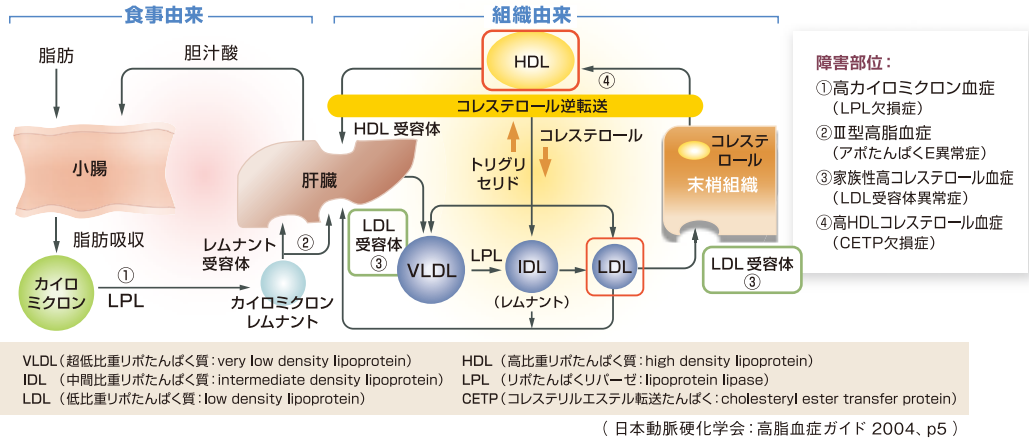
すが、新潟県上越保健所で8万8000人余のデータから、卵の摂取量とLDLコレステロール値の関係を解析したところ、全く関係のないことがわかりました。

卵はいくら食べても体の中にある受容体が働いて、肝臓でのコレステロール合成を抑えられるからです。従って、たくさん食べてもコレステロールは一時的には上がるけれども、しばらくすると元へ戻るのです。

動脈硬化学会も同じような見解で以前に図表8を発表しました。口から入るコレステロールは約2割で、それ以外は肝臓でリサイクルして作りだしていることを表した図です。図では口からの摂取量が増えると肝臓での合成が抑えられるので肝臓が休憩できるというのですが、2004年には使われていた図表8が、次のガイドラインではなぜか消されていました。

図表 8 体内コレステロールは食品から 2 割、肝臓で 8 割

● 食品からコレステロールの摂取量が3倍になると、肝臓は半分休憩できます。



アメリカでも 2000年以前は政府のガイドラインで卵の摂取制限は週 4 個以下、できれば週 2 個以下といていたのがだんだん緩んできて、今年の 4 月にはとうとう卵および肉も含め、コレステロールの摂取制限は撤廃さ

れました。日本も厚労省が摂取制限の撤廃案を出し、今年のガイドラインから外しました。動脈硬化学会も仕方なく、5月に賛同の声明を出しましたが、いまだに治療ガイドラインは変更されていません。

● コレステロール仮説の誤り

コレステロールは体に悪いという仮説がなぜ生まれたのでしょうか。歴史を振り返ってみると、1843年に動脈硬化を起こした血管内壁についたアテローム(粥状)にコレステロールが存在していたという説にさかのぼります。しかし血管の修復にはコレステロールが必要です。だからその部分にコレステロールが集まっていたということが、最近の研究で明らかになっています。しかも、その割合は最近の分析でわずか 1% でした。

1913年にはウサギに脂肪が豊富な餌を与えると動脈壁にコレステロールが沈着したという実験結果が発表されました。しかし草食

動物に動物性食品を与えること自体が異常で、そもそも草食動物は大量の脂肪を消化できません。しかも、沈着場所は血管内壁ではなく、血液側でした。1961年以降はフラミンガム研究で、コレステロールが高い群で心筋梗塞の発症率が高いという報告がなされました。しかし冒頭でいったとおり、実は家族性高コレステロール血症という遺伝病の方だけが原因でした。

1995年からは、コレステロールを下げる薬が開発されました。これらは家族性高コレステロール血症に対して使われ、この現象の解明者にノーベル賞が授与されました。とこ

ろが2004年以降の臨床治験では先ほど説明したように全部は否定的でした。

2004年に何が起きたかといえば、アメリカで製薬会社と医者が莫大な金で結び付いているという内部告発があり、政府の委員会の委員のほとんどがその製薬企業から億単位のお金をもらっていたことが明らかになりました。今後はそういうことはやめて、もらっていた人は委員会の委員には出さないというこ

とが2004年に決まりました。

その後、2010年にオバマケアで製薬会社から医者に10ドル以上提供した場合はすべて国に報告し、国が集計してインターネットで公表することになりました。2004年にはEUで治験の厳格化条例が制定されたこともあり、コレステロール低下薬に対する無作為化試験はすべてネガティブという結果になったわけです。

[討議の抜粋]

(敬称略)

- 松川** アメリカをはじめ世界的にコレステロール低下医療の廃止が主流になっているというのに、日本がそれに対して慎重なのはどういう理由からでしょうか。
- 大櫛** 柴田先生どうですか。
- 柴田** 正直言って、儲けが絡んでいるからだと思います。
- 大櫛** 確かに、世界的にはもうスタチンの特許が切れたので、製薬企業のうまみは減ってきました。ところが日本では特許が遅れて認可されたので、もうしばらく続く。多分、そういう絡みもあるのではないかと思います。
- 柴田** 実は私は、“コレステロール黴菌説”と勝手に銘打っているのですが、それと闘って、大櫛先生は20年とおっしゃったけど、半世紀経っているんです。
- 大櫛** 日本で初めて柴田先生が問題提起をされたんですね。
- 柴田** 1965年に医学部を卒業して以来、高齢者を対象とした疫学調査で、高齢になるほどコレステロールのリスク性は低下し、死亡率だけではなく認知機能やいわゆる生活機能全体からみて、高いほうがいいというデータをずっと出し続けてきました。
- 板倉** 人間ドック学会の基準値は、検査値異常者を除いていますが、それは適正な設定方法なのでしょうか。
- 大櫛** NCCLSは、問診で入院歴がある、サプリメントを飲んでいるなどの条件で除いていますが、人間ドック学会は、先生のおっしゃる通り検査値の異常で除いています。私はそれは矛盾であると指摘しています。

● おおぐし・よういち

1971年大阪大学大学院工学研究科修了。大阪府羽曳野病院、大阪府立成人病センター、大阪府立母子センター、大阪府立病院などを経て、88年より東海大学医学部教授。2012年より東海大学名誉教授。2006年、日本総合健診医学会シンポジウムで、全国約70万人の健康診断結果から、日本初の男女別・年齢別基準範囲を発表。現在、大櫛医学情報研究所所長。著書に『コレステロールと中性脂肪で、薬は飲むな』(祥伝社新書)、『コレステロール・血圧・血糖値 薬があなたの体をダメにする』(永岡書店)、『間違っていた糖尿病治療』(医学芸術社)など多数。

Section.

2

食と健康

1 糖質低減食について

糖質を減らすことによるエネルギーの不足分を良質のたんぱく質でいかに補うかが重要です



茨城キリスト教大学名誉教授 板倉弘重

ケトジェニック・ダイエットやアトキンス・ダイエットに代表される糖質低減食が、昨今テレビなどのメディアで話題になっています。糖質低減食は、人びとの健康にとって本当にいいのでしょうか。マイナス面はないのでしょうか。考慮すべき問題点について、板倉弘重先生にうかがいました。

● 食事摂取基準に定められたエネルギーの栄養バランス

現在、われわれ日本人がバランスのいい食事を考える上で、総エネルギー摂取量や糖質・たんぱく質・脂質をどういう割合でとったらいいかなどが食事摂取基準で定められています。糖質低減食や糖質制限食とは、一定のエネルギー摂取量の中から糖質を著しく減らすという考え方です。

国あるいは専門の栄養学者が推奨するバランスのとれた食事を2015年のエネルギー摂取基準で見ると、BMIの範囲は18～49歳で18.5～24.9、50～69歳で20.0～24.9、70歳以上では21.5～24.9となっています。この範囲内を目標としたエネルギーをとるようにしようというわけです。

エネルギーの栄養バランスはたんぱく質が13～20%、脂質は20～30%、炭水化物は50～65%で、各年齢とも全部同じバランスが示されています。また現在さまざまな学会での食事基準のガイドラインも、この基準に沿って示されています(図表1)。

図表1には、欧米諸国における栄養バランスも追記しました。欧米諸国で推奨されている栄養バランスは、たんぱく質が10～35%、脂質が20～35%、炭水化物は45～65%という幅広い範囲になっています。

欧米と日本がわずかに異なる点は、たんぱく質の上限が日本よりかなり多くなっていることと、脂質が若干多くなっていること、炭

図表 1 エネルギー産生栄養素バランス (%エネルギー)

年齢等	たんぱく質	脂質		炭水化物
		脂質	飽和脂肪酸	
0～11(月)	—	—	—	—
1～17(歳)	13～20 (16.5)	20～30 (25)	—	50～65 (57.5)
18～69(歳)	13～20 (16.5)	20～30 (25)	7以下	50～65 (57.5)
70以上(歳)	13～20 (16.5)	20～30 (25)	7以下	50～65 (57.5)
欧米諸国	10～35	20～35		45～65

水化物の下限が45と示されていることです。今回のテーマである糖質制限食あるいは糖質低減食になると、炭水化物の下限目標は40%以下になっています。

それが果たして健康にいいものか、体にどういう影響を与えるのかなど、考えなければならぬ問題です。当然のことながら、摂取総エネルギーが一定であれば、炭水化物が少なくなったその分を脂質やたんぱく質で補わなければなりません。脂質を増やすのかたん

ぱく質を増やすのか、あるいはその両方で補うのか、これは大きな問題です。

これまで、動脈硬化や肥満、あるいは糖尿病を対象とした治療法としてよく挙げたのが「低炭水化物食」と「低脂肪食」です。特に脂質の量を減らす低脂肪食が初期にはよく推奨されていました。しかし最近では低炭水化物食のほうがいいのではないかという考えも出てきて、その両方の議論が行われるようになりました。

● 糖質低減食の歴史

糖質低減食は、いつごろどのようにして出てきたのでしょうか。糖質低減食の代表的な例としてケトジェニック・ダイエットとアトキンス・ダイエットを取り上げます。

ケトジェニック・ダイエットは、1920年ごろから小児のてんかん治療食として広まりはじめました。1951年にはラッセル・ワイルダー博士がケトジェニック・ダイエットで治療を行い、大変いい成績を収めました。てんかんの患者さんが食事療法だけで80～90%改善したとレポートし、注目されたのです。

1日当たりのたんぱく質は体重kg当たり1g、糖質は10～15gと糖質量は極端に少

ないものでした。その他のエネルギーは脂質から摂取する方法で、1年間の治療で55%有効です。副作用としては、発育障害、体重減少、骨折、腎結石、便秘、尿pHの低下、軽度のアシドーシス*1など、小児ならではの疾患も含め、さまざまなものが見られました。しかしそれぞれの疾患比率は比較的小さく、8割以上の患者に効果が見られたそうです。

また、ポルフィリン症*2の患者や一部の脂肪酸代謝障害の遺伝性の疾患、こういう方々にとってケトジェニック・ダイエットは非常に危険であるから行わないようにという報告が以前からありました。

一方のアトキンス・ダイエットも低糖質食の代表的方法の1つです。1972年にロバート・アトキンスにより提唱された体重減量を目指した低糖質食で、2002年と2010年に若干の修正がされています。アトキンス・ダイエットはケトジェニック・ダイエットの1つで、4つの段階から構成されています。

第1段階は導入期です。糖質 20g、脂質 100g、たんぱく質 150gの摂取を2週間続けます。糖質は低糖質野菜から摂取し、豆類やお酒は禁止。水は1日8杯を十分にとります。150g前後の肉類、魚、卵、100gくらいのチーズをとるように心がけます。

第2段階は体重減量継続期の段階です。1週間に5gの糖質を、少しずつ増やします。そしてナッツ、牛乳をこれに加えて摂取しま

す。低糖質アルコールもこの段階では認められます。ここまでがケトーシス*3を起こし得る段階の食事で、それ以降になると少し糖質が増えてくるので、ケトジェニック・ダイエットとは必ずしもいえない段階での低糖質食になってきます。

第3段階は前維持期の段階です。1週間に10gの糖質を徐々に増やしていきます。ここで段階的に豆類、果物が入ってきます。糖質の多い野菜を食べることが許可され、全粒穀物の摂取もこの段階から許されます。

そして第4段階が、これまでのプロセスでできた体を維持する生涯維持期の段階です。これまでの食習慣をできるだけ継続し体重を持続するように、というのがアトキンス・ダイエットなのです。

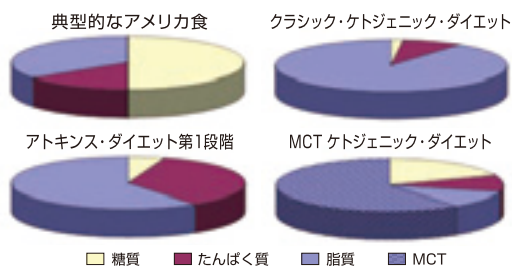
* 1 アシドーシス：血液の酸性度が高くなりすぎた状態で、血液中の酸の過剰や重炭酸塩の減少によって発生する代謝性アシドーシスと、肺機能や呼吸速度が低下し、血液中に二酸化炭素が蓄積して生じる呼吸性アシドーシスがある。
 * 2 ボルフィリン症：ヘモグロビンをつくるヘムという物質の合成経路に異常があり、日光誘導性皮膚障害が起こる疾患。
 * 3 ケトーシス：糖質および脂質の代謝障害により、体内のケトン体が異常に増えた状態のこと。

● ケトジェニック・ダイエットを長期に続ける場合のリスク

ここでアメリカにおける3大栄養素比率を、①典型的なアメリカ食、②アトキンス・ダイエット第1段階、③クラシック・ケトジェニック・ダイエット、④MCT ケトジェニック・ダイエットの4タイプに分けて見てみましょう(図表2)。

典型的なアメリカの食事とは、糖質が約50%、たんぱく質と脂質が図表2のような分布です。アトキンス・ダイエットでは脂質の量が大きく、たんぱく質が若干増え、糖質が極

図表2 アトキンス食などの三大栄養素比較



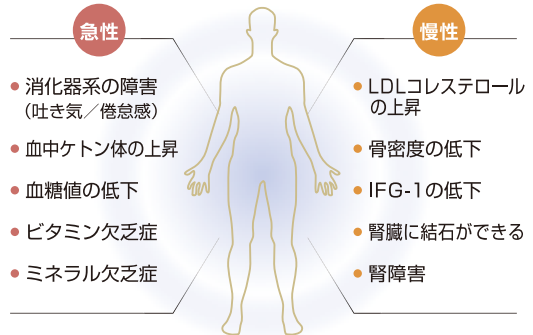
端に減っています。ケトジェニック・ダイエットになると、特に糖は非常に少なくなります。ケトジェニック・ダイエットとは糖質

を40g以下に減らした状態をいいます。いわゆるクラシック・ケトジェニック・ダイエットでは糖質と同様にたんぱく質も減らし、圧倒的に脂質が多い状態にします。

その後、脂肪の成分をどういう食品からとるかによって、疫学的あるいは臨床試験に大きな差が出てくることがわかりました。そして脂質をココナッツ油のようなMCT（中鎖脂肪酸油：Medium Chain Triglyceride）でとるMCTケトジェニック・ダイエットが考案されました。MCTはケトン体をつくりやすいので、脂質をMCTに置き換えることにより、糖質やたんぱく質をある程度増やしてもケトン体をつくることができるというわけです。

ケトジェニック・ダイエットではケトアシドーシス^{*4}のような酸性化という重篤な状態が起こるのではないかとということで問題になることもありました。しかしケトジェニック・ダイエットでケトン体が正常の食事よりも増えるといっても、その量はせいぜい7~8mM/ℓくらいです。血中のpHもケトジェニック・ダイエットでは7.4に保たれており、ケトアシドーシスのような酸性化は見られないし、十分平衡状態の中で保たれています。ケトジェニック・ダイエットに

図表3 ケトジェニック・ダイエットの潜在的リスク



おけるケトーシスとケトアシドーシスは十分区別して考えておかないといけない状態です。

ケトジェニック・ダイエットはすでに臨床で多く行われており、これまでにいろいろなリスクが報告されています。急性のリスクとしては吐き気や倦怠感といった消化器系の障害、あるいは血中ケトン体の上昇という状態もありました。血糖値の低下やビタミン欠乏症、ミネラル欠乏症が現れるケースも報告されています。

慢性的なリスクとしてはLDLコレステロールの上昇、骨密度の低下、IFG-1（インスリン様成長因子-1）の低下、腎臓に結石ができる、腎障害が見られる、などが報告されています。ケトジェニック・ダイエットを長期に続ける場合には、これらのリスクに配慮しなければなりません（図表3）。

● ケトジェニック・ダイエットに関するレポートから

以上のようにケトジェニック・ダイエットは小児てんかんの治療から、現在は肥満や糖尿病の治療に効果のあることが立証されています。さらに最近注目されているのが悪性腫瘍、特にグリオーマ（神経膠腫）やアルツハイ

マー病など脳神経系疾患の治療です。ケトジェニック・ダイエットがこれらの症状に非常に有効であるということが報告され、最近では積極的な治療法の1つとして注目されるようになってきました。

*4 ケトアシドーシス：ケト酸性症ともいう。血中にケトン体が増加して血液が酸性に傾く症状。飢餓や糖尿病などで起こる。 39

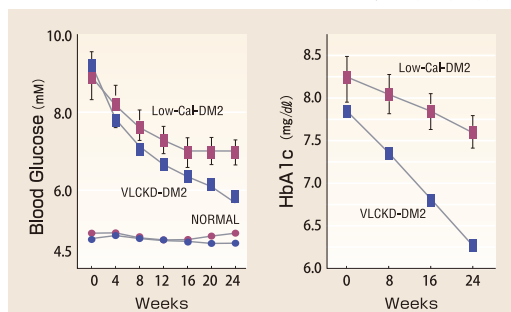
低炭水化物食を使った臨床例としては非常に多くの報告がありますが、ここでは148人の方に無作為化試験で行われたレポートをご紹介します。低炭水化物食として1日40gの炭水化物で行ったケトジェニック・ダイエットです。

脂肪30%未満のうち飽和脂肪酸を7%未満、その他たんぱく質という形で行いました。低脂肪食に対して低炭水化物食では有意に体重が低下しています。総コレステロールとHDLコレステロールの比率でも低糖質食のほうが低下しました。動脈硬化やその他の危険因子なども低糖質食のほうが好結果で、低脂肪食より低糖質食のほうが優れているという結果が表れたレポートです。

この試験では、最初は炭水化物の摂取量を40g以下で始めましたが、続けている間に糖質の量が若干増えていき、最終的には120～130gまで増えています。しかし、体重の低下は若干戻るものの、観察期間の12カ月間(約1年間)の間では体重減少が維持されていたので、肥満に対する効果として低炭水化物食の有効性は十分に示されたと考えられます。また、この試験では特に大きな臨床的副作用や問題点は見られませんでした。

図表4のレポートでは糖質量を大きく下げたほうが血糖値も下がり、加えてヘモグロビンA1cも大幅に下がることがわかりました。糖尿病患者を対象にした食事療法の1つとしては、低カロリーで低糖質食のケトジェニック・ダイエットの有効性が臨床的に報告されています。

図表4 低カロリー食と低炭水化物ケトジェニック・ダイエットの2型糖尿病に対する効果比較



Feinman RD et al. Nutrition 2015 31, 1-13DOI: (10.1016/j.nut.2014.06.011)

多くの臨床試験の中には、さまざまなメタ解析も行われています。低糖質食にした場合、はっきりしているのは中性脂肪や血圧が下がっていることです。しかし、LDLコレステロールについての差異はありませんでした。

よく、糖質制限食にすると満足感が得られない、あるいは空腹感が強く感じられると考えられがちです。しかし、食欲に関する調査では満足感はむしろ増加し、空腹感や食欲が抑えられたという報告もあるようです。ケトジェニック・ダイエットにすると食事のたびに辛い気持ちになるという懸念は、必ずしも正しくないことが明らかになりました。

ケトジェニック・ダイエットの臨床効果としてはほかにも心血管系へのリスクや負担への影響、糖尿病を対象にしたもの、体重減少、てんかんなどに関する試験が行われ、現在ではそれらに関するエビデンスがかなり明らかになってきました。

さらに、エビデンスという点ではまだ不十分ですが、脳の変性疾患やアルツハイマー病のような症状に対する効果もある程度レポートされるようになりましたし、がんに対する効果も認められたという報告がなされています。

● 糖質低減食におけるたんぱく質摂取の重要性

そこで問題になるのが、たんぱく質をどの程度とったかで効果に違いがあるということです。カロリーを同じにし、たんぱく質は標準の状態。そういう状態で短期間、長期間の変化で比較してみました。ここでは低糖質食に加えたたんぱく質を多い少ないで分け、分析をしています。その結果、有意差としてはあまり強くないものの、低糖質食の中でもどちらかというたんぱく質の割合が多いほうが比較的効果的な結果が見られ、望ましい傾向のレポートが出ているようです。

ファットフリーマウスに対する影響を脂肪組織での変化で見たレポートでは、やはり高たんぱく食のほうがファットフリーマウスは増える傾向があるということです。

また、糖質制限食にたんぱく質あるいは脂質の割合などをさまざまに変えたレポートもあります。その中の1つに、たんぱく質の量をノーマル、中間型、高たんぱく質食の3段階に区別すると、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1: Glucagon like Peptide-1) に対する分泌が高たんぱく質食のほうが多く、こうしたことが代謝にも影響するだろうということがレポートされています。腸管の運動に影響を与えるPYY(ペプチドYY)の分泌量も、たんぱく質の量によって影響を受けるとこともわかっています。

そこで、たんぱく質をもう一度見直してみると、食事摂取基準でいわれている推奨量が、1日当たり男性は60g、女性は50gで、

たんぱく質の欠乏はカシオコア(栄養失調の一形態)を起こすけれども、過剰症は報告されていません。そして良質(動物性)たんぱく質の維持必要量は平均0.65g/kg体重/日。これが食事摂取基準で示されています。

そこで問題になるのは糖尿病腎症やCKD(慢性腎臓病)です。現在、糖尿病の患者さんが非常に増えており、腎症の予防、進行抑制のための標準治療としてたんぱく質制限を勧められる人が多くなっているからです。ガイドラインには「0.6から0.8gのたんぱく質量とすることを推奨する」と書かれていますが、これが果たして適切かどうかは不明です。

先ほど一部紹介した医学的調査その他でも、むしろたんぱく質をもっとたくさんとったほうが、多くのリスクファクターに対して効果的な傾向が出ているからです。

たんぱく質の過剰摂取は腎症に対して本当に問題なのでしょうか。食事摂取基準においても、たんぱく質の過剰摂取は中期的には腎機能に与える影響はほとんどないと記されています。糖尿病腎症のない糖尿病でたんぱく質が腎症発症リスクになるという根拠はありません。

さらに、軽度CKDで過剰のたんぱく質摂取が腎機能に悪影響を及ぼすかどうかは報告により一定ではありません。また、小児および高齢者のCKDではたんぱく質制限は推奨されていません。たんぱく質制限による腎機能障害進行の抑制効果は明らかでないとい

うことが明らかになり、食事摂取基準に記載されたと思われます。

現在、CKDがあるとたんぱく質制限を推奨していることが多いようですが、糖質制限

と併せてたんぱく質制限を行った結果、筋肉障害や体力を消耗する高齢者がかなり増えてきています。ですから、たんぱく質を十分とることが非常に大事だろうと思います。

● ケトン体代謝

最後に、ケトン体についてお話しします。ケトン体はミトコンドリア機能の維持に非常に重要な働きを担っています。現在は神経細胞に関連するアルツハイマー病や悪性腫瘍に対してケトン体の働きが非常に注目されています。

マウスの膵臓に腫瘍細胞を移植した後、2週間ほど経過を見てさらに1週間修復し、その後2週間、正常の食事とケトジェニック・ダイエットを与えて比較してみました。するとケトジェニック・ダイエットを与えたほうのマウスの腫瘍が有意に小さくなり、その容積も減ったということがレポートされています。

さらにケトン体がケトジェニック・ダイエットで増加しており、血糖値も下がりました。ほかにも、筋肉量の増加や脂肪組織以外の組織の増加が見られました。腫瘍を持った動物でもケトジェニック・ダイエットを与えた結果、体の状態を非常によくしてくれたということが観察されたわけです。

ケトジェニック・ダイエットが腫瘍細胞に及ぼす影響も調べられています。特に注目されているのが活性酸素の産生に対する効果です。腫瘍細胞では活性酸素の増加が見られますが、ケトジェニック・ダイエットにしているとそれが抑えられていくのです。

腫瘍細胞では糖質代謝系が非常に活発ですが、ケトジェニック・ダイエットにしていくと、今度はケトン体代謝系が活発になり細胞内のミトコンドリア活性が高まるという、主に代謝系の変化が起こります。これが腫瘍の抑制に有意に働き、同時にミトコンドリア機能の維持がなされるというわけです。

ケトジェニック・ダイエットも最初の1日、2日はマイルドな酸化が行われ、 H_2O_2 が増えます。それが1週間以上継続するとターゲットゾーンに影響し、3週間以上になると酸化反応がだんだん強まり、例えばグルタチオン（3つのアミノ酸からなるトリペプチドで、抗酸化物質の1つ）の活性が高まります。グルタチオンが増えれば活性酸素が低下し、それがさまざまな炎症反応に伴う慢性疾患の抑制に働き始めます。ケトジェニック・ダイエットによりある程度のケトン体が体に存在することは、非常に健康的でいい状態を維持できるということを意味します。

アルツハイマー病にも効果的です。脳神経系はエネルギー源として多くはグルコースを利用しています。ミトコンドリアには代償的にケトン体を利用する層があり、そしてさらに脂肪酸の酸化系が活性化されるものがあ

りますが、ノーマルエイジングで徐々にミトコンドリア機能が低下して糖代謝が不十分になると、病気にならないで済むようケトン体をうまく利用するようになります。

従って、ケトン体がアルツハイマー病の発症をある程度遅らせるのではないかと考えら

れます。これはアルツハイマー病のみならず、脳神経系の変性疾患においても、ミトコンドリア機能のある程度ケトン体が補い、そしてその機能を維持させることによって発症を遅らせてくれるのではないかと最近注目され、研究が進んでいます。

[討議の抜粋]

(敬称略)

- 大櫛** 食事摂取基準の日米比較ですが、アメリカは RDA (推奨量) に基づいて基準量を出していて、例えば炭水化物は 1 日 130g です。一方日本では、炭水化物は全エネルギーの 60% 前後と比率で表記されています。ちょっと非科学的かなと思いますが、どう思われますか。
- 板倉** 確かに何をどのくらい食べるかを示さないとわかりにくいので、% 表記よりも g 表記のほうが適切だと思います。実際に例えば動脈硬化学会が糖質制限食について論じる時も、糖質は大体 150g はとるようにと、その量で会話することが多いです。
- 西村** ケトジェニック・ダイエットをした時に、エネルギー源としてはアミノ酸からグルコースができると思います。その時にアンモニアがたくさんできて、特に腎臓など体のほかの部分に負担になるかと思われそうですが、いかがでしょうか。
- 板倉** これまでもアンモニアや尿素窒素が、腎臓に負担になるのではないかとという問題はよく提起されましたが、臨床的な試験を含めてほとんど問題になっていません。そういう意味ではたんぱく質の摂取が増えても、特別腎臓には負担にならないと思われそうです。
- 上野川** てんかんやアルツハイマー病など脳の神経系疾患と、糖質の代謝との関連については、どう理解されているのでしょうか。
- 板倉** その辺非常に注目されて、ニューロファーマコロジーとケトン体に関する文献はだいぶ増えてきています。アルツハイマー病など脳の変性疾患ではさまざまな炎症マーカーが上昇しますが、糖を減らしケトン体を入れることによって、ある程度炎症を抑えられるのではないかとというレポートがあります。
- 福岡** 今、妊娠糖尿病がずいぶん増えています。妊娠糖尿病の治療はやはり食事療法がまず最初に選択されると思いますが、妊娠時の低炭水化物食は、非常に怖いのではないかと気がしているのですけれども、どう思われますか。
- 板倉** 妊娠糖尿病で低糖質食にしてよかったというレポートはごく希にありますが、やっぱりリスクが高い、非常に危険だったという報告のほうが多いです。だから妊娠糖尿病の場合には、ケトジェニック・ダイエットは勧められません。低糖質食はあまり勧めないほうが今のところは正しいと思います。

● いたくら・ひろしげ

昭和 36 年東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部第三内科講師、国立健康・栄養研究所臨床栄養部長に就任。米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校に心臓血管研究所研究員として留学。平成 8 年、国立健康・栄養研究所名誉所員。平成 12 年、茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康学科教授。日本動脈硬化学会の会長、日本老年医学会、臨床代謝学会、肥満学会、栄養食糧学会、臨床栄養学会の評議員を歴任。著書に『コレステロールの医学』『食べるクスリの本』など多数がある。

2 生活習慣病とエピジェネティクス — DOHaDの視点から —

低出生体重児頻度の高い日本では 糖尿病患者が増えていくことが 危惧されます



早稲田大学教授 福岡秀興

「DOHaD」とは Developmental Origins of Health and Disease の略語で、健康や疾病は、受精から乳幼児期の非常に早い時期 (Developmental stage) に起源があるという考え方です。受精した時点・胎芽期・胎児期・乳幼児期という期間に、環境と遺伝子との相互関連で、健康や疾病リスクの多くは決定されるという DOHaD の考え方に基づく疾病発症のメカニズムを福岡秀興先生にうかがいました。

● 「小さく生んで大きく育てる」は生活習慣病をつくりやすい

私は産婦人科医として、DOHaDの視点から多くの疾病の起源について考えてきました。それは DOHaD (日本語では適切な訳語はなく、現在日本 DOHaD 研究会で検討中) という、健康や疾病の起源は Developmental stage、いわゆる受精時から新生児期という人生の極めて早期の短期間に形成されるという考え方です。この考え方は新しく、日本ではあまり知られていませんが、世界的には広く認知されてきています。

国立国際医療研究センター糖尿病研究部長の野田光彦先生は、2014年2月9日付日本経済新聞の「糖尿病を知る」というコラムで、「出生時の体重が低いと大人になって2型糖尿病になりやすい結果がほぼまとまってきており、留意すべきだ」さらに、子宮内の環境がすべてではありませんが、「小さく生んで大きく育てる」は成年期の糖尿病や高血圧、心筋梗塞も多く、循環器系に大きな影響を及ぼすため、こと生活習慣病に関してはお勧め

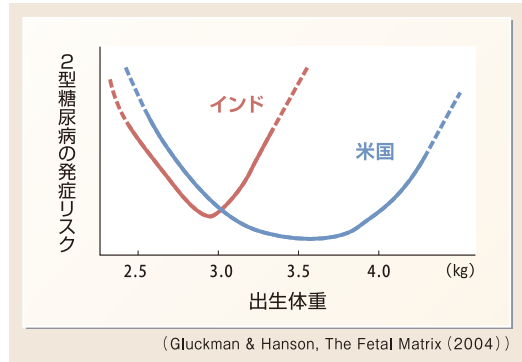
できない」と述べておられます。

このように出生体重の低下は、生活習慣病の発症と強い関連性のあることが明らかになってきました。翻って今、日本では著しく低出生体重児の頻度が増えています（2013年：9.6%）。この状況が続くと日本で今後糖尿病が著しく増える可能性があると考えられるのです。

出生体重と2型糖尿病の発症リスクに関する疫学調査の結果をお示しします。図表1はインドとアメリカの疫学研究結果を簡略化した図です。両国で少しパターンが違いますが、出生体重が小さくなると2型糖尿病のリスクが高くなり、また出生体重が大きくなると、そのリスクが高くなるというU字型のパターンを示しています。出生体重と糖尿病発症リスクの関連性についてこのような結果がわかってきました。

この研究結果から、糖尿病リスクの少ない理想的な出生体重はインドでは約2800gと考えられます。インドの田舎では栄養状態が悪く、低出生体重児の割合は22～25%と報

図表1 出生体重と2型糖尿病の発症リスク



告されており、インドでは母体栄養が著しく劣悪であると考えられます。また肥満でないにもかかわらず、インシュリンを必要とする糖尿病患者が都会部では急激に増えています。

これらの社会現象は、低栄養で小さく生まれた（糖尿病の素因を持って生まれた）人が都市部に移動して高カロリーの食事をとることで、肥満でないにもかかわらず糖尿病が多くの人々に発症していることを示しています。インドは中国に次いで経済的発展が起こる国と予想されていますが、この糖尿病の急激な増加が、インド経済の発展に大きく影を落としていると言われています。

● 母親の栄養状態と父親のエイジングが疾病リスクを上げる

DOHaDの考え方をもう少し説明します。成人病、生活習慣病の素因は、受精した時点、胎芽期（妊娠2カ月ころまで）、胎児期、乳幼児期に遺伝子と環境との相互関連で形成されます。そしてその素因を持った状態に、出生後のマイナスの生活習慣、いわゆるエネルギーの多い食生活や、運動量が少ない、あ

るいは過剰な精神的ストレスに暴露され続けると、成人病が発症していくのです。いわゆる成人病はこのような2段階を経て発症していきます。しかもその素因はエピジェネティクス*1な変異であると考えられるのです。

それに加えて、世代を超えた伝達現象（transgenerational effect）が存在していま

す。これは、1度、胎児あるいは新生児期にエピゲノム^{*2}の変化が起こった場合、それがほぼ3世代にわたって継続するという現象です。その結果、低出生体重児が生まれた家系では、健康な子孫は、3世代にわたり理想的なライフスタイルを続けることでやっつけられるというリスクがあるのです。

Developmental Stage とは、受精時、胎芽時、胎児期、乳幼児期の期間を言います。受精した時点では、妊娠前の母親の栄養状態が受精卵に直接影響します。それから父親の影響もあることがわかってきました。父親が高齢の場合、発達障害児の発症リスクが高い

ことや、糖尿病素因を持っている場合には、子に糖尿病発症リスクが高くなるという、父親の精子を介するエピジェネティックな影響があることも明らかになってきました。

また、今までは胎児期が疾病素因の形成に重要であると考えられてきましたが、最近はそのに加えて乳幼児期の影響も大きいことがわかってきています。

このような人の疾病の形成過程を見ますと、品種改良を目的とする畜産関係で、良質な肉質や体格の大きい動物をつくるためのヒントがここにあるとも思います。それは後で少し追加説明させていただきます。

* 1 エピジェネティクス (epigenetics) : 後天的に作られる遺伝子発現を調節する機構 (epigenesis と遺伝 genetics を組み合わせた造語)。遺伝子 DNA 塩基配列の変化を伴わず、細胞分裂後も継承されていく、遺伝子発現の制御系あるいは細胞表現型を言い、主に DNA の修飾 (CpG のメチル化)、DNA を囲むヒストンたんぱく質の修飾、siRNA などにより遺伝子の発現が変化する。2型糖尿病の場合、遺伝子の配列に特殊な変化があって、糖尿病を発症するのはせいぜい 30% 以下。あとの 80~70% は、遺伝子の配列が同じであったとしても、遺伝子の働きを調節するメカニズム (エピジェネティクス) の異常が大きな原因と言われている。

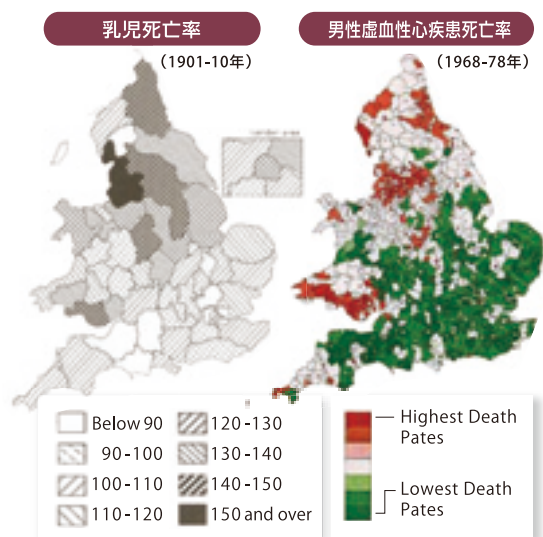
* 2 エピゲノム : DNA の塩基配列 (ゲノム) を変えることなく、遺伝子の働きを決める仕組みであるエピジェネティクスの情報の集まり。

● 出生体重が将来的な疾病をある程度予想する要因になる

これらの研究のスタートとなるイギリスの疫学者デイビッド・バーカー (David Barker) が、最初に胎生期低栄養環境と虚血性心疾患の発症に強い関連があることを発見した経過をお話します。

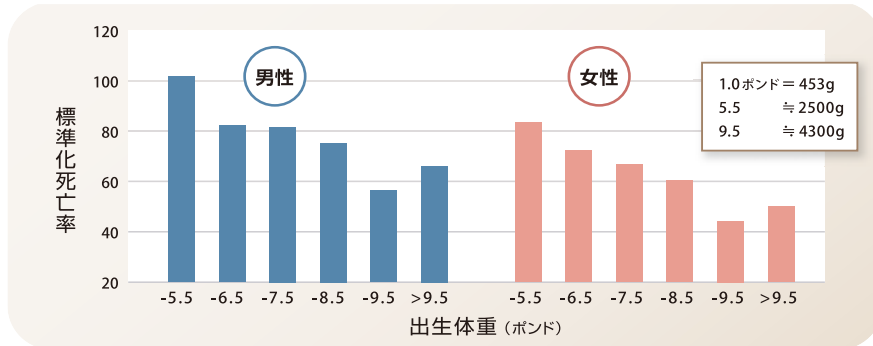
図表 2 は、英国ウェールズの 1901~1910 年の乳児死亡率を地域ごとに見た地図 (左図) と、その約 70 年後の男性の虚血性心疾患の死亡率の地域地図 (右図) を対比したものです。2つの地図は年代が離れていますが、極めて類似しています。すなわち、乳児死亡率が高い地域は、70 年後の虚血性心疾患の発

図表 2 乳児死亡率と男性虚血性心疾患死亡率



(Redrawn figure by DJ Barker from Review of England and Wales Atlas of Mortality from selected Diseases in England and Wales 1968-78)

図表 3 出生体重と虚血性心疾患死亡率の相関性



(Osmond C. D. Barker, BMJ 307: 1519, 1993)

症率が高いのです。乳児死亡率と虚血性心疾患発症率は非常に強い、密接な関係があることが想像されます。

バーカー先生はこの両者の相似していることから、胎内環境が劣悪な場合、乳児死亡のリスクは高くなり、乳児死亡に至らず生き続けたとしても、その人々はやがて虚血性心疾患を発症していく。すなわち、虚血性心疾患の原因は胎児期あるいは乳幼児期に形成されているのではないかと考えました。

それを証明するために、生まれた時の体重、身長、経済状態、栄養状態などを調査したデータがないかを英国全土で調査しました。その結果、ハートフォードシャー地域で、1901年から1945年までに生まれた子どもすべてについて、それを調べ保存されていたデータを見つけたのです。これを元に心筋梗塞による死亡率と出生体重との関連を調

べました。

その結果、出生体重が低下すると心筋梗塞のリスクが明らかに高くなり、男性女性ともに同じ傾向があることを発見しました。さらに、出生体重が大きくなり過ぎると、逆にまた死亡率が高くなる。これは、胎内環境が悪くなるためです。すなわち、出生体重が小さくなると、将来の心筋梗塞のリスクが高くなる。すなわち、心筋梗塞のリスクはすでに胎児期に形成される可能性を見事に導き出した成果と言えます(図表3)。

同様にメタボリック症候群と出生体重との関係を見ていくと、出生体重が小さくなるとともにメタボリック症候群の発生オッズ比が大きくなることも明らかにされました。これらの結果から、出生体重が将来的な疾病をある程度予想する要因になるということが想定されたのです。

● バーカー説を証明する歴史的な飢餓事件

歴史的には、胎内環境が劣悪であると、将来的に疾病リスクが高くなるという現象を直接証明するような飢餓事件は数多くありま

す。その中で、胎生期の低栄養暴露による成人病が多発した有名な飢餓事件を2件紹介します。

1つは「オランダの冬の飢餓事件」で、第二次世界大戦末期、オランダ西部のある地域がナチスドイツによって食糧を遮断されたことで発生しました。短期間で解除されたのですが、その年の冬は異常寒波で食糧の供給が途絶え、半年間で約2万人が餓死したという事件です。その時に妊娠あるいは生まれた子どもの予後を調べたコホート研究の結果を見ると、妊娠中の低栄養は、子どもに成人病、糖尿病、本態性高血圧症などの生活習慣病を発生させるリスクを高めることを見事に証明しています。

もう1つの有名な事件が「中国の大躍進事件」です。経済政策の失敗により、2年間で4000～6000万人（実数は不明で想定された人数）が餓死した事件です。この飢餓事件の時も、妊娠して生まれた子どもには精神疾患、統合失調症が多く発症していることが明らかになりました。そしてその後調べていくうちに、生活習慣病も多発していることがわかってきました。そういう意味で、私たちは

バーカー説を証明する人体実験とも言える歴史的な飢餓事件を数多く経験してきました。

また、アメリカでも、低出生体重児という生活習慣病発症との関係を見たデータがあります。東海岸では低出生体重児の頻度が高く、この地域では糖尿病患者が多発しています。よく見ますと両者は重なります。脳梗塞の発症頻度も糖尿病と同じパターンが見られています。古くより脳梗塞が多発していて「脳梗塞ベルト地帯」として知られている地域では糖尿病が多発しているのです。

両者を発症頻度別に見ますと、ほぼ一致しています。さらにこの地域は低出生体重児頻度の高い地域と一致しているという結果です。出生体重の低下すなわち胎内低栄養環境への暴露は、次世代の疾病リスクが高くなる可能性をこの結果が示しています。

以上、これらの疫学的な調査が示すものは、小さく生まれた場合、将来的な疾病リスクが高くなるということです。バーカー先生の慧眼に驚くばかりです。

● 出生体重の低下と密接な関係がある7つの疾患

その後、数多くの疫学調査がなされてきました。その結果、出生体重の低下によって明らかに発症リスクが高くなる疾患として、虚血性心疾患、2型糖尿病、本態性高血圧、メタボリック症候群、脳梗塞、脂質異常症、神経発達異常、少なくともこれら7つの疾患に関しては、出生体重の低下と密接な関係があることが明らかになっています。

注意しなければいけない点は、このような代謝性疾患と精神疾患は、決して別々に発症するものではないことです。精神疾患と代謝性疾患との合併頻度は高いことが明らかになってきており、これらの疾患の起源は別のものではない可能性が出てきています。すなわち胎生期にこれら疾患の共通した起源があることが強く示唆されます。

● 女児低出生体重児頻度が10%超の県は42県にまで達している(2006年)

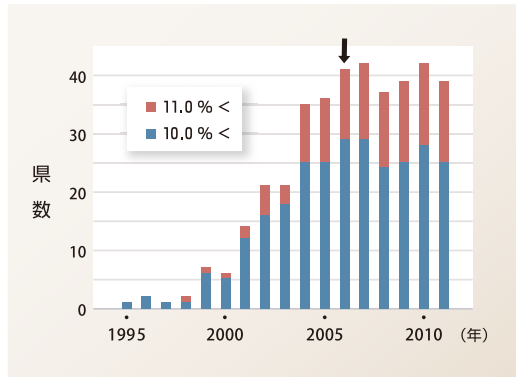
そこで問題になるのは、現在の日本の状況です。低出生体重児とは2500g未満の子どもを言いますが、1951年(昭和26年)から2006年(平成18年)までの低出生体重児の頻度を見ました。1951年から1978年(昭和53年)までは低下しています。これは日本の経済的な発展、食料事情の改善があり、妊婦栄養が改善していった結果と言えます。

ところが1978年を境にして以降は継続的に増加しています。2006年には、1951年と比較すると約30%の増加があります。これは2006年の妊婦の栄養状態が昭和20年代後半に比べてより望ましくない状態にあり、1951年に比べてむしろ劣化していることを示すものと言えます。ちなみに2008年(平成20年)では9.6%。現在も9.6%前後を推移していて、低下傾向は認められません。

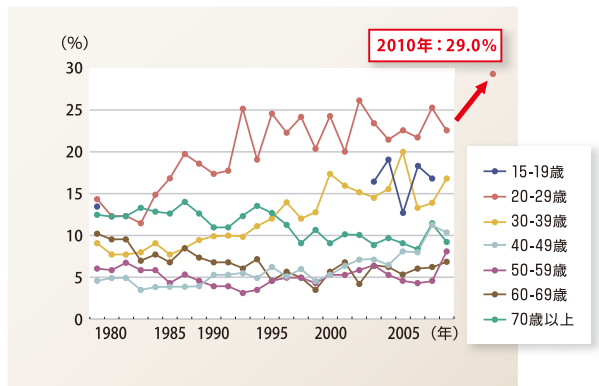
図表4は、女児低出生体重児10.0%超過県の推移です。10年の間に日本は大きく違った国に変化したと言えます。ちなみに2006年は10%を超えている県が男女平均では47都道府県のうち8県です。女子は男子よりも当然出生体重が小さいですから、女子に限って2006年で10%を超えている県を抽出したところ、47都道府県のうち42県にまで達しています。ほとんどの県が10%を超えたというべきでしょう。

1994年、女児では、低出生体重児の10%を超える県はありませんでした。2000年で5県です。ところがそこから2006年までの

図表4 女児低出生体重児10.0%超過県の推移



図表5 「やせ女性」頻度の推移



わずか6年の間に42県まで急増しています。短期間で日本が大きく変わってしまったと言わべきです。

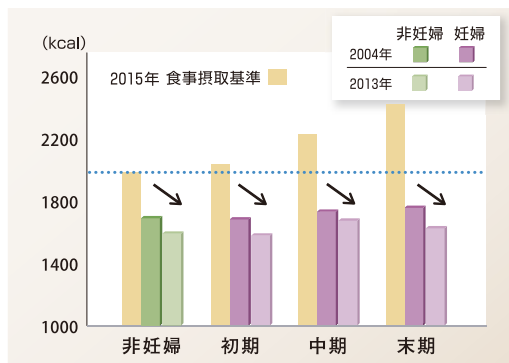
その背景として、エネルギー摂取量が、特に20代の女性では減少していることが挙げられます。そしてその傾向は今も続いています。また、やせている女性の頻度も増えています。20代の女性は、4人か5人のうち1人はやせ(BMI 18.5以下)であり、この人たちは栄養状態が必ずしも良いとは言えません(図表5)。

妊娠中のお母さん、妊娠していない女性および妊娠初期、中期、末期の妊婦で、エネルギー摂取量について2004年と2013年を比較しました(図表6)。

ピンクがエネルギー推定必要摂取量です。当然ながら妊娠の経過とともに必要エネルギーは増えるべきです。ところが2004年では、初期、中期、末期でほとんど変化がなく、さらに驚くべきことは、非妊婦の人たちとエネルギー摂取量がほとんど同じです。そして10年後の現在、その摂取量は各妊娠期間でさらに低下してきています。1000 kcal 以下の人たちも存在しています。

Developmental stage に低栄養、あるいは過量栄養の子宮内環境に暴露されると、成長後の長年月を経て、心血管疾患発症やメタボリック症候群の発症に影響するという現象については、時間の隔たりがあり過ぎて、その関連性が不明であると一般的には考えられてきました。乳幼児期あるいは胎児期という

図表6 妊娠中の平均摂取カロリー推移



人生の極めて早期の環境の影響が、60代、70代になって疾病を発症させるのは、一見不可思議な現象に思えるかもしれません。

それはエピジェネティクスの変化が疾病発症に関連しているからなのです。すなわち developmental stage に劣悪な環境であると、遺伝子発現を制御するエピジェネティクスが変化し、その一部の変化はそのまま存続します。この存続しているエピジェネティクス変化にマイナスの生活環境が作用する結果、疾病が発症してくると考えると理解しやすいと思います。

● 畜産分野にも生かされるべきエピジェネティクスの視点

胎生期に生じたエピゲノムの変化が、成長後も持続していることを示したデータを紹介いたします。人を対象とした研究で、小さく生まれた人とそうでない人で、22歳の時に腹部の皮下脂肪を採取して、脂肪幹細胞を分離抽出します。そして細胞培養を行い、レプチン*³ 産生能を見た研究です。出生体重の差がレプチン産生能に影響するか否か、すなわち、エピジェネティクス変化が存在するか否かを

検討したものです。

対象群は、出生体重では差がありますが、LDL、HDL、中性脂肪、空腹時のインシュリン血中濃度では両者に全く差がありません。しかし、負荷試験ともいえる脂肪細胞の培養によるレプチン産生能を見ると、対象群では培養開始とともにメッセンジャーRNAの分泌量が低下しており、レプチン産生量が低下していることが示されています。

これは、出生時にすでにエピゲノムの変化が生じていたのですが、細胞培養によってレプチンの産生能の差が顕在化した結果を示したとも言えます。この結果は、22歳以降年齢を経て、脂質代謝に異常が顕在化することを予測させるものとも言えます。

このように、胎児期、新生児期の望ましくない環境がエピジェネティクス変化を生じ、その変化がそのまま存続して、やがて疾病が発症していくものと理解されます。

視点を変えて、畜産領域において九州大学農学部で行われている、生後短期間のみ、極めて良質な飼料を与えることでエピジェネティクス変化が生じて、それが良質な肉牛を育てるという研究を紹介します。肉牛が生ま

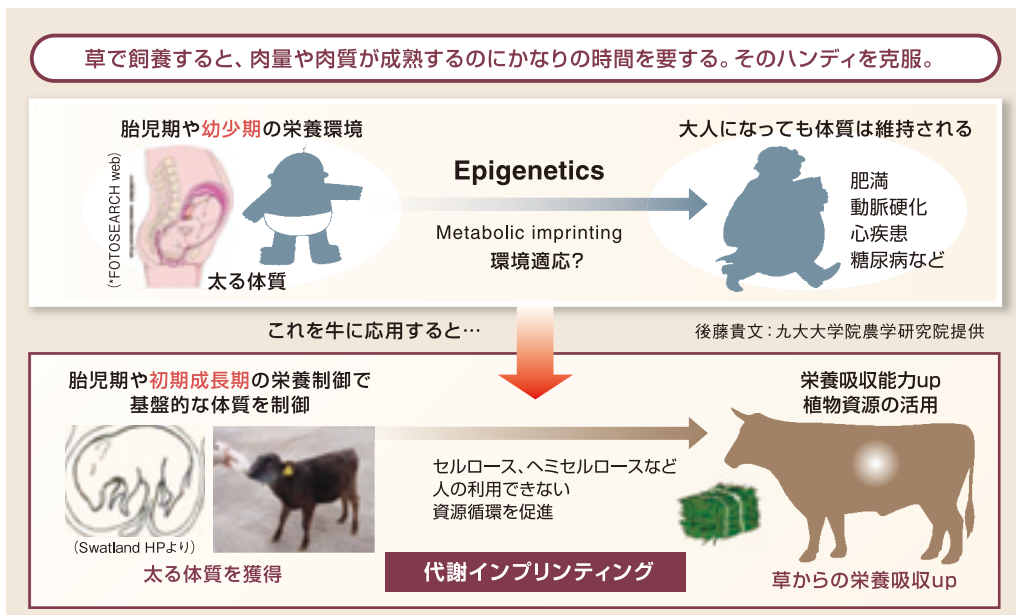
れてから約10カ月だけ、極めて栄養価の高い食事を与えます。この栄養環境がエピゲノムの変化(代謝インプリンティング)を引き起こします。それ以降は全くの普通食を与えます。高栄養飼料を与える期間は短いのですが、対象牛は大きく育ち、良質な肉を生産するという結果でした(図表7)。

妊娠中は特別な飼料を与えないのですが、生まれた新生子牛に対し短時間(生後10カ月間)、栄養価の高い飼料を与え、その後は普通の牧草のみで飼育します。

その結果、この新生子牛期に形成されたインプリント現象によって、その後は放置しても、体格は大きくなり、良質の肉が確保できることがわかりました。

* 3 レプチン：脂肪細胞によって作り出されるたんぱく質ホルモンで、大脳の視床下部に作用し、食欲抑制、交感神経活動亢進によるエネルギー代謝の増大をもたらす。肥満の抑制や体重増加の制御の役割を果たすホルモン。しかし肥満が続くとやがてレプチン抵抗性が出現し、血中濃度は高値を示す。

図表7 エピジェネティクスを応用し、良質な肉牛を育てる



DOHaDの視点から見ると、新生子牛の時期は永続性の高いエピジェネティクス変化が生ずる時期であり、この時期に望ましい代謝インプリンティングを形成する条件を整えれば、良質な肉牛を生産できることを示す例と言えます。

以上述べましたように、新生児期、あるいは胎児期の代謝変化に対する環境（特に栄養）の

影響は長期間持続して、それが望ましくない場合は、長期間を経た後には疾病を引き起こすことになるのです。小さく生まれる子どもが増えている日本では、Developmental stageの重要性を特に強調して、出生体重が大きくなる母体環境を個人はもとより、社会全体で形成していくことが、次世代の健康を確保するためには大事であると思います。

〔討議の抜粋〕

（敬称略）

- 大櫛** 低体重児問題の原因の1つは、ダイエット志向が非常に強く母体が低体重になっていること。もう1つは、産婦人科の先生にも、小さく産んだほうがより出生リスクが少ないという考えがあって、その影響もあるかと思います。いかがでしょうか。
- 福岡** 厚生労働省は『妊産婦のための食事摂取基準』を2006年に出しました。それはまさに妊娠中の栄養が重要で、小さく生まれることは望ましくないというメッセージを示す指針です。それが多くの人々に認められるまでにはずいぶん時間がかかりました。小さく生まれるほうがいいとの考え方の先生方は随分少なくなってきたと思います。
- 柴田** 世間では肥満ばかりを気にしていますが、現在のカロリー摂取量1867kcal/日は、終戦直後の1946年の1903kcal/日よりも低いのです。カロリー摂取量もBMIもコレステロール値も低ければ低いほどいいというのは一種の脅迫ですよ。こういう時代風潮の中で低体重児の問題もある。今後ともフォーラムで改善策を検討していく必要があると思います。
- 松川** エピジェネティクスとその生産技術の関係について、現役の畜産研究者に問い合わせたところ、今のところそういう情報には接していないとのことでした。ただ本日、これは畜産の生産技術にかなり応用できる面があるなと思って先生のお話を聞いておりました。

● ふくおか・ひでおき

1973年東京大学医学部医学科卒業。米国ワシントン大学医学部薬理学教室などでの研究を経て、1992年東大医学部助教授（母子保健学）、医学系研究科（発達医学）助教授を経て、2007年4月より早稲田大学胎生期エピジェネティクス制御研究所・総合研究機構研究院教授を務める。現在、早稲田大学理工学術院理工学研究所教授。米国内分泌学会会員、日本内分泌学功労代議員、日本DOHaD研究会など代表幹事、日本母性衛生学会監事、産婦人科専門医、千葉大学、お茶の水女子大学客員教授。

Section.

3

おいしさの
決め手

肉を熟成すると軟らかくおいしくなるのはなぜ？ うま味成分でもあるイノシン酸の働きが カギを握っています



日本獣医生命科学大学名誉教授 沖谷明紘

肉を食べるとは、牛や豚など動物の筋肉を食することです。と畜後の硬くなった筋肉が、時間を経て軟らかくなる熟成のメカニズムや、筋たんぱく質中にあるイノシン酸が、肉の軟化や解硬という現象に大きくかかわっていることを突き止めた沖谷明紘先生に、グループ研究の成果をうかがいました。

● 私たちが肉を好きなのは生命維持に必要でしかもおいしいから

人はなぜ食肉を好むのか。生命維持に必須のたんぱく質の供給源であり、なおかつおいしいからです。おいしさの主因はうま味が強いこと。たんぱく質が多い食品の中でも特にうま味が強いものは、鶏や牛、豚をはじめ鳥獣類、魚介類の筋肉と、乳製品であるチーズです。植物はわずかしかありません。枝豆です。完熟大豆ではなくて成長途中の枝豆です。

鳥獣魚介類のおいしさはアミノ酸、特にグルタミン酸と、後述するヌクレオチドであるイノシン酸 (IMP) が相乗効果で強いうま味を持っているからです。チーズはアミノ酸、ペプチドです。枝豆はグルタミン酸が関係して

います。完熟大豆になるとグルタミン酸がたんぱく質に変わってうま味がなくなるのです。

牛肉のおいしさは、口に入れる前と入れた後で知覚される要素で成り立っています。口に入れる前は色、きめ・さしなどの形状、香りがおいしさの構成要素です。これらは、実際に食べておいしかったものが、どういう形をしていたか、どんな色をしていたか、いわば学習で決まります。これに対して、口に入れて噛んでわかる牛肉のおいしさは、食感、味、香りの3つが主な要素といえるでしょう。

香りについては、鼻先でかいだ香りは口に入れる前の香りですが、口に入れて噛んで出

てくる香りは同じものではない場合があります。特に和牛の場合は、口中香という噛むと甘い良い香りが出てきます。味と香りについて

てお話しすると膨大なものになるので、ここでは食肉の「食感」にテーマを絞ってお話しします。

● 私たちが食している肉は筋肉(骨格筋)のたんぱく質なのです

私たちが肉を食べるといふ時、実際には鳥獣魚介などの筋肉のたんぱく質やその周辺の脂肪を食べていることになります。この骨格筋(生肉)の構造をまず知ってください。

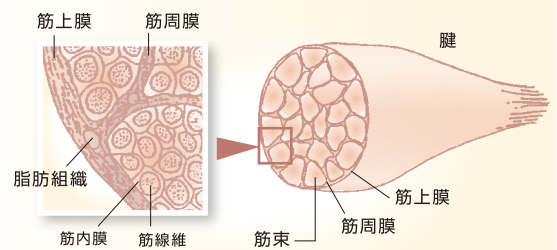
筋肉は、1本1本の繊維状の細胞である筋線維が集まって筋周膜で包まれている筋束の集合体です(図表1)。筋線維は、ミオフィブリルという細い線である筋原線維が集まったものです。

筋原線維を構成するたんぱく質のうち、筋収縮時に力を発揮するのが収縮たんぱく質で、ミオシンとアクチンの2種類があります。筋肉はこのミオシンとアクチンの相互作用によって、ATP*1に蓄えられた化学エネルギーを力に変換することで収縮します。

図表2は筋原線維を拡大したもので、ミオシンからなる太いフィラメントと、アクチンからなる細いフィラメントが、Z線と呼ばれる円盤状の隔膜で仕切られながら連結しています。さらに細かくいうと、図表3のように、アクチンは数珠玉のようにつながることができる、2本の集合体が縄状になっています。Iフィラメントともいいます。そこにトロポミオシン*2、トロポニン*3などがくっついています。

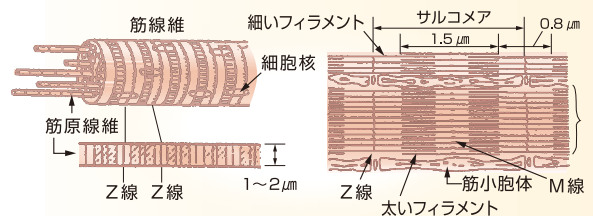
太いフィラメントはミオシンの集合体です

図表1 骨格筋の構造



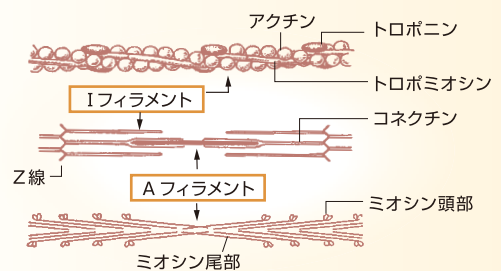
(R.D.Frandson:Anatomy and Physiology of Farm Animals,1974)

図表2 筋原線維の構造



(丸山工作:現代化学,1986)

図表3 筋原線維の微細構造



(丸山工作:現代化学,1986)

*1 ATP: アデノシン5'-三リン酸。細胞のエネルギーとなり、細胞活動に不可欠な物質。分解する時に1モル当たり7.3kcalもの大きなエネルギーを放出し、細胞がエネルギーを必要とする時は燃料として働く。

*2 トロポミオシン: アクチンの働きを調節する繊維状のアクチン結合たんぱく質。

*3 トロポニン: トロポミオシン同様、筋肉の細いフィラメントにあるたんぱく質複合体。

が、ミオシンはカイワレ大根のような形をしていて、カイワレの葉っぱのところは頭部で、長い根の部分が尾部にあたります。それが尾部の部分で束ねられたのがAフィラメン

トです。このフィラメントは宙ぶらりんではなく、コネクチンという弾性たんぱく質でZ線につながれていることが明らかになっています。

● 熟成するとなぜ肉は軟らかくなるのか——死後硬直と解硬のメカニズム

実際の生筋(筋肉)は軟らかいです。と畜直後も筋肉は軟らかいのですが、放置しておくとう死後硬直で硬くなります。それをさらに放置しておくとう、熟成といっていますが、硬直が解けて、解硬筋になって軟らかくなります。ここでようやく食肉といえます。完全熟成筋というさらに長期に熟成することが最近はやっていますが、いろいろ好みがあって、解硬筋くらいがちょうどいいという人など、さまざまです(図表4)。

死後硬直の発生のメカニズムは、すでに明らかにされています。と畜後、筋肉中のATPの減少がまず起こります。細胞内のATP濃度が下がると、筋小胞体という筋原線維を包んでいる膜状のものからカルシウムイオン(Ca²⁺)が放出されます。

Ca²⁺は、カルシウムポンプで筋小胞体に保持されているのですが、カルシウムポンプの

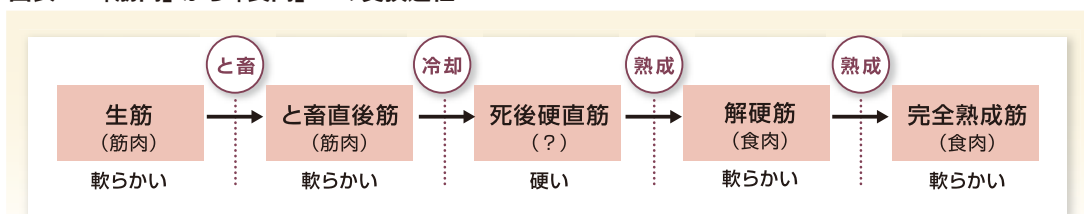
エネルギーであるATPがなくなってくると漏れ出てくるのです。

ATPが存在している時は離れているのですが、Ca²⁺が出てくると、先ほどの収縮たんぱく質アクチンとミオシンが結合して、スライドインといって細いフィラメントが太いフィラメント間に滑り込んで収縮するわけです。収縮すると、ATPが消失してしまいます。もうATPが供給されないので、アクトミオシン*4が形成され硬い筋肉になります。これが死後硬直です。

実際の牛の筋肉のとう畜後の変化を見ていくと、ATPがぐっと下がって24時間後にはゼロになります。pHもちょっと遅れて下がっていきます。これは乳酸の生成によります。ATPは死後硬直の収縮に消費されているということです(図表5)。

硬さですが、せん断値というのは挟み切る

図表4 「筋肉」から「食肉」への変換過程



時に要する力ですが、これが徐々に上がっていき、48時間くらいで一番高くなり、その後は下がっていき312時間(13日)で著しく下がっています。この下がった時の値が、と畜直後の値よりもさらに低くなっているのは、生きていた時、と畜直後よりも軟らかくなっているということです。せん断値が1回上がって下がっているのは、死後硬直が解除されていることを如実に示しています。

熟成した時に肉が軟らかくなる、あるいは解硬に関与していると見られる現象は、以下の4つがあります。

- ①筋原線維のZ線の脆弱化。②アクトミオシン中のアクチンとミオシンの結合力の弱体化、もしくは解離。③太いフィラメントをZ線にくっつけていた α -コネクチンが切れる。
- ④トロポニンT*5が分解する。

こうした現象の原因についてはいろいろな説があります。カルシウムイオン単独の説。カルシウムで活性化される中性プロテアーゼ*6が原因とするカルパイン説。酸性で働

*4 アクトミオシン：筋肉の主要構成たんぱく質であるアクチンとミオシンの複合物。

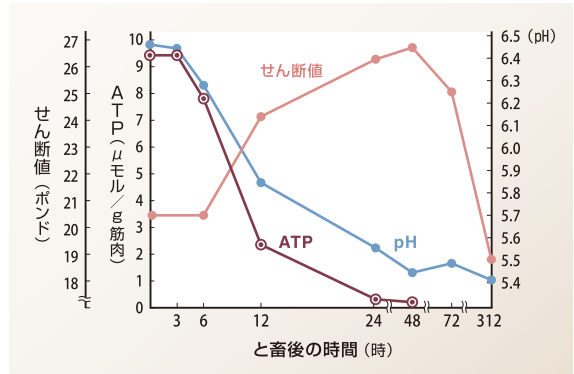
*5 トロポニンT：トロポニンI、Cとともにトロポニン複合体を形成し、筋収縮の調節に関与しているたんぱく質。

*6 プロテアーゼ：カルパインやカテプシンなど、アミノ酸がペプチド結合によって鎖状に連結したペプチドやたんぱく質のペプチド結合を加水分解する酵素。

● 硬直が解けて軟らかくなるのにイノシン酸がかかっています

先に説明したように、筋肉の収縮にかかわるのがATPです。ATPはアデニンという塩基*7、五炭糖のリボース*8、それにリン酸が3つ結合したものです。アデニンとリボースの化合物はアデノシン、これにリン酸が1つ

図表5 牛の半腱様筋を2°Cに置いた時のATP、pH、硬さ(せん断値)の変化



(W.A.Buschら: Journal of Food Science, 1967)

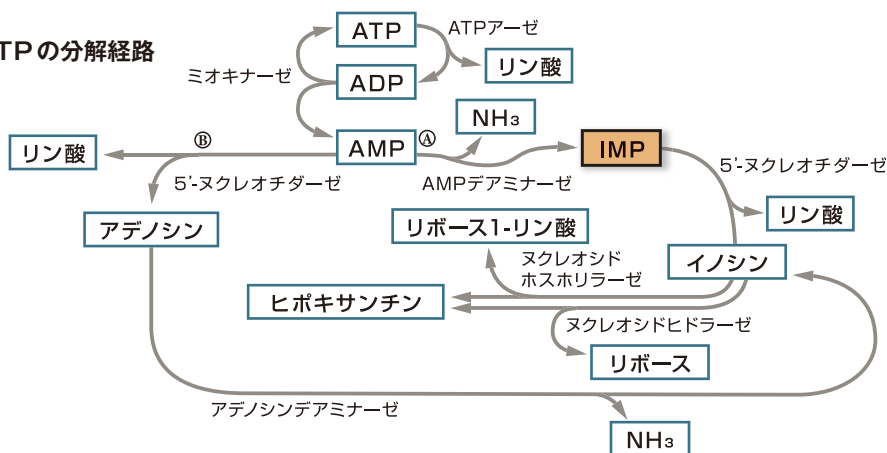
くプロテアーゼ群が原因とするカテプシン説などですが、私たちが提案するのが、イノシン酸が軟化あるいは解硬の因子であるというイノシン酸説です。

イノシン酸(イノシン酸5'-リン酸、IMPと略記)は、アクトミオシンをアクチンとミオシンに完全に解離させます。その結果、スライドインして収縮した細いフィラメントと太いフィラメントがまた元に戻ります。収縮が解除され、と畜した直後のような弛緩した状態に戻るのです。その現象にイノシン酸-IMPが非常に関与していることを次にお話しします。

結合したものがAMP(アデノシン5'-リン酸=アデニル酸)です。リン酸が2つ結合したものはADP(アデノシン5'-二リン酸)と呼ばれています。

ATPは死後、ミオシンとアクチンがくっつ

図表 6 ATPの分解経路



(B.O.Kassemssarnら：Journal of Food Science,1963)

くためのエネルギーに使われ、ADPに分解されます。そのADPは、死んだ後に働くミオキナーゼ（アデニル酸キナーゼ）という酵素によってATPとAMPに分かれ、ATPは再利用され、AMPは鳥獣肉ではデアミナーゼ*⁹の作用を受けて脱アミノします。つまり、ヌクレオシド*¹⁰の塩基のところのアミノ基が1つ外されたものがIMP（イノシン酸）です。

それがさらにリン酸が外されてイノシンになり、イノシンはさらにリボースが外されてヒポキサンチン*¹¹になります。これは明らかになっているルートです（図表6）。

豚の胸最長筋を4℃で熟成し、ATPとその分解物の消長を測定すると、ATPは素早く減少していきます。ADPは溜まりません。AMPも溜まりません。IMPがすごく溜まります。IMPからイノシンにいく酵素が律速*¹²になっていて、IMPが一次貯留するということです。熟成期間が6～10日でもIMPはまだゼロにはなりません。いろいろな動物の筋肉で同じ現象が起こります。このIMPが仕事をするとということがわかったのです。

食肉は、熟成によって死後硬直が解除されて軟らかくなります。この解除には、筋原線維中のアクチンとミオシンの解離が必須です。これまで60年くらい、硬直解除のメカニズムをいろいろな人が研究してきましたが、ミオシンとアクチンを完全に分かれさせる因子が見つかっていませんでした。

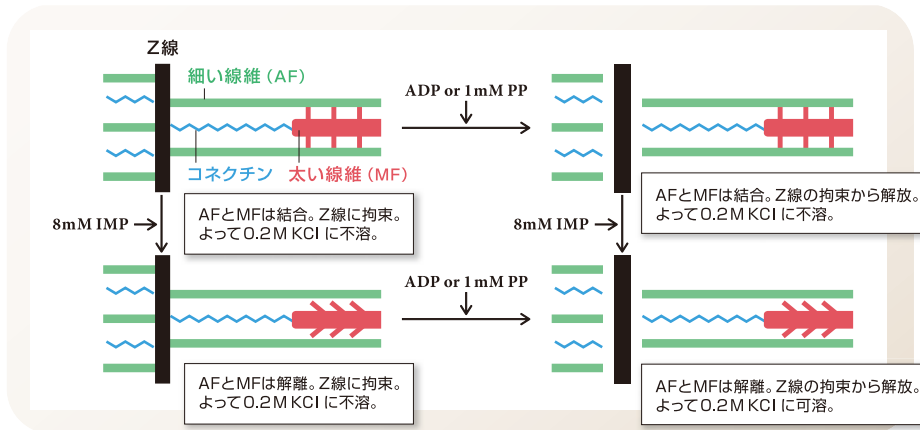
われわれはIMPが、筋原線維構造を持っていないアクトミオシン、高塩濃度の溶液で筋肉から抽出したアクトミオシンを、アクチンとミオシンに解離させることをすでに見いだしていました。

実際に筋構造を持った筋原線維ではどうかを調べたところ、IMPが非常に有力な解硬因子であることが初めてわかったのです。何と収縮のもとであったATPの分解産物である、すぐ近くにあったIMPがその仕事をしているという意外な結論でした。

今までに得た結果をまとめるとこういう推定になりました（図表7）。

図の左上では、細い線維（AF）と太い線維（MF）がZ線にくっついています。そこに

図表 7 筋原線維へのIMPとピロリン酸 (PP) の推定作用機序



ADP あるいはピロリン酸 (PP) を入れると、AFとMFがZ線から外されます(右上)。しかしAFとMFの結合は維持されています。この状態ではまだ0.2MKClの抽出液には溶けてきません。

8mMのIMPを入れて初めて、アクチンとミオシンの結合が切れて、それぞれ遊離した状態になって、0.2MKClで溶けてくること

がわかりました(右下)。

左側のラインですが、IMPを入れるとAFとMFは切れますが、Z線との結合は切れない(左下)。さらにADPもしくはピロリン酸(PP)を入れると、AFとMFはZ線の拘束から解放されます(右下)。実際の肉では、熟成の時に図の左下のような現象が起こっていると考えています。

- * 7 塩基：核酸などの構成成分である窒素を含む環状の有機化合物。プリン塩基とピリミジン塩基に大別され、前者にはアデニン・グアニンなど、後者にはシトシン・チミン・ウラシルなどがある。
- * 8 リボース：糖の一種で、5個の炭素を持つ単糖類の1つ。核酸塩基と結合してヌクレオシドを形づくっており、塩基・リン酸と結合してリボ核酸(RNA)に含まれるほか、ATPや各種の補酵素の糖成分としても広く生体に分布している。
- * 9 デアミナーゼ：化合物のアミノ基を除いてアンモニアにする反応を触媒する酵素の総称。
- * 10 ヌクレオシド：塩基と糖が結合した化合物の一種。
- * 11 ヒポキサンチン：天然に存在するプリン誘導体の1つ。アデニン、グアニンの代謝生成物。
- * 12 律速：化学反応がいくつかの段階を経て進む時、そのうちで変化速度が最も遅い反応段階のこと。この反応速度で全体の反応速度が支配される。

● イノシン酸がハムやソーセージの食感を良くする救世主に!?

食肉製品の中でも人気の高いハム・ソーセージの製造工程で、現在多く使われているのは重合リン酸塩(ポリリン酸塩)*13ですが、それに代わる食感改良材としてIMP(イノシン酸)が使えることを私たちは提案しています。

IMPはうま味成分であると同時に食感を変える性質を持っていることが明らかになったからです。

食肉ソーセージやハムなどの製造で、今の日本の肉製品の食塩濃度は2%くらいです。

* 13 重合リン酸塩：ポリリン酸塩ともいう。正リン酸が脱水縮合した化合物。ピロリン酸塩やトリポリリン酸塩などがある。 59

この濃度では筋肉たんぱく質の溶解度が非常に悪いので、ピロリン酸塩 (KPP) などの重合リン酸塩を多用しています。しかし重合リン酸塩は、人体のカルシウムの吸収を抑え、あるいは鉄の吸収を抑えます。最近では亜鉛の吸収を抑えるというマイナス面が指摘されています。

ソーセージの品質特性として大事なものは保水性、つまりジューシーであること、そして結着性です。ハンバーグのようになっていては駄目で、プリプリとした適度な弾力性が好まれます。これらを生み出すためには、主原料となる食肉に含まれる筋原線維たんぱく質、特にミオシンが不可欠です。

ソーセージは、原料肉を塩漬^{えんせき}とって亜硝酸塩の入った食塩に漬け込み、細切・混和してケーシングに充填して加熱します。この時の品質を左右するのが筋原線維たんぱく質と塩漬と加熱だといわれています。

塩漬の工程では、食塩に亜硝酸塩を入れたものに漬け込むと、これまではミオシンが筋原線維から溶出されるとされてきました。しかし私たちの研究ではほとんど溶出されていないことがわかりました。アクチン-ミオシンの硬直結合体、アクトミオシンのアクチンとミオシンへの解離を起こさせて初めてミオシンの溶出度が向上します。そのためピロリン酸塩がアクトミオシンを解離させる添加物として、現在、ほとんどの肉製品に使われているのです。

塩漬によって太いフィラメント間の距離が増加します。ピロリン酸塩を入れるとアクチ

ンとミオシンが離れますが、フィラメント状で離れているので、その間に水が抱え込まれ、筋原線維が膨潤するため保水性が増すのです。

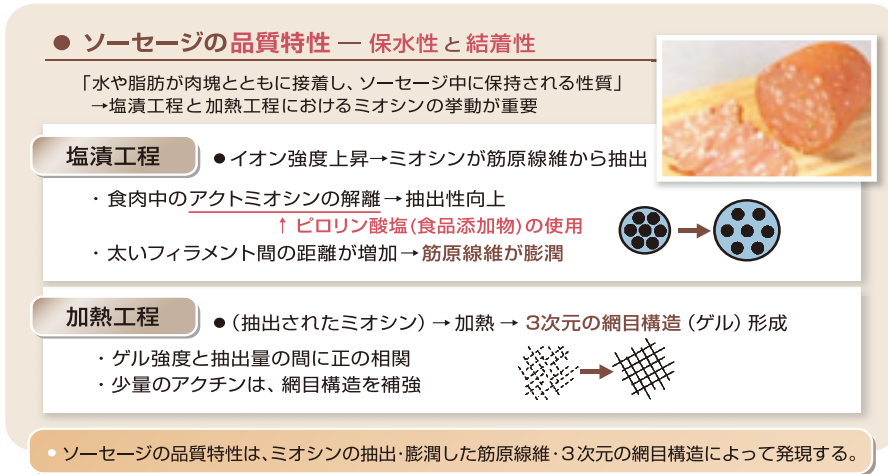
溶出されたミオシンは、加熱すると3次元の網目構造、水を抱え込んだゲル構造を形成します。ゲル強度とたんぱく質の溶出量の間には正の相関があり、とにかくミオシンとアクチンを可溶化して、0.3MKClくらいの食塩濃度に溶けた状態で加熱することが、ソーセージに結着性をもたらします (図表8)。

AMPとIMPがピロリン酸塩と同様に、アクトミオシンをアクチンとミオシンに解離させることをわれわれはすでに見いだしていたので、これらと同様の作用をする物質がほかにもあるか調べました。IMPは食品添加物として認可されており、調味料としては非常に安いのですぐ使えます。AMPは高価で話になりません。AMPを使っても肉の中ですぐにIMPに変わってしまいます。

そこで、IMP、AMPとは塩基部分が異なるヌクレオシド5'-リン酸を用いてアクトミオシン解離機構を調べました。塩基部分がグアニン、シトシン、チミン、ウラシルであるもののうち、グアニンであるグアニル酸 (グアノシン5'-リン酸、GMPと略記) が食品添加物として認められています。

0.2MKCl中でアクトミオシンに作用させ、遠心して上清に溶けてきたものを測ったところ、アクチンとミオシンが溶けてきているのはGMPだけでした。ちなみに、アクトミオシンは0.2MKClでは沈殿します。

図表8 ソーセージの品質特性と製造工程について



これらの結果から、塩基のところはプリン骨格を持ったもののみが効いて、ピリミジン骨格を持っているものは効かないことがわか

ります。アクトミオシンの解離作用が、GMPを含めたプリンヌクレオシド5'-リン酸によってもたらされることを明らかにしました。

● イノシン酸を添加するとソーセージの保水性や弾力性が増し風味や食感が向上する

IMPとピロリン酸塩の単独使用によるアクチンとミオシンの溶出量や、IMPとピロリン酸塩の併用による溶出量を調べました。これらからわかったのは、ミオシンでは併用することによって、単独使用での値をはるかに超える高い溶出量をもたらされることでした。時間依存性も低くなって、短時間で抽出されました。

結論は、低い濃度のピロリン酸塩が太いフィラメントと細いフィラメントのZ線からの束縛を切って、IMPがアクチンとミオシンの結合を切るという現象の2つが併存で起こり、高い抽出性をもたらしたと考えられます。ですから、IMPを使用する場合、ピロリン酸塩を全く使わない方法と、少量を使う方法と

が可能であることがわかりました。

IMPを添加した豚肉加熱ゲルの保水性については、IMPの添加によって保水性は向上しました。ミオシンの溶出率はピロリン酸塩に比べて低いです、保水量はすごく高いです。ですから、Z線に太いフィラメントと細いフィラメントが束縛されていても、アクチンとミオシンが解離した状態では高い保水性をもたらすということです。

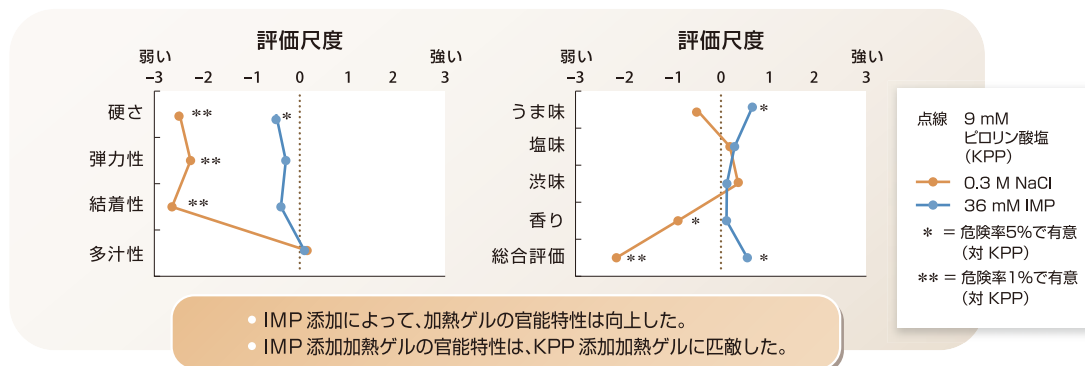
実際にソーセージをつくってみました。市販のものと同じたんぱく質濃度になるよう豚肉と溶液を2対1の割合で混ぜたものです。63°C 35分で加熱したゲルで、硬さ、凝集性、弾力性という物性に対するIMPの効果を検証しました。36mMのIMPを入れる

と、9mM ピロリン酸塩を使った市販品相当のもの比べ、0.3Mの食塩でつくったソーセージは遜色ありませんでした。

その後、パネリストによる官能試験を行いました。9mMピロリン酸塩を使ったもの、食塩だけのもの、36mMのIMPを加えてつくったソーセージで比較しました。ピロリン酸塩を使ったものに比べて、食塩だけのもの

は硬さ、弾力性、結着性で劣っていました。ところがIMPでつくったものはピロリン酸塩でつくったものとほとんど同じでした。味と香りについては、食塩だけのものは香りと総合評価で劣っていますが、IMPとピロリン酸塩添加のものではほとんど差がありませんでした。IMPのほうがちょっと味が強いというくらいです(図表9)。

図表9 IMPを添加した豚肉加熱ゲルの官能特性



● 低温でゆっくり加熱 (真空調理) すると肉はぐっと柔らかくなる

通常よりも低い温度で長時間、肉を加熱すると、非常に軟らかい食感になります。ゆっくり加熱するローストビーフが典型ですが、その時の軟化機構について調べました。恐らくIMPが関与していると思ったのですが、低温で加熱した時にアクチンが不可逆的に遊離して肉が軟らかくなるという機構にIMP以外の成分も働いていることがわかりました。

これまでも、肉類の真空調理 (真空パックでの低温長時間調理) では、68℃以下の低温で長時間加熱すると、非常に軟らかいものができ

ていました。そのメカニズムについては、コラーゲンの可溶化とか、加熱による筋線維の収縮度合いが低いなどが提案されていただけです。しかし、われわれはIMPがアクチンとミオシンをアクチンとミオシンに解離させることを知ったので、恐らくそれが関係しているのではないかと、さらに詳しく調べました。

アクチンとミオシンの加熱変性速度を筋原線維 ATPase^{*14} 活性を測定して調べます。50℃という低温で1時間加熱するという変化がゆっくり起きるところを選んで、ミオシン

とアクチンの変性速度を調べます。

試料の調製は、鶏浅胸筋（むね肉）の挽肉ホモジネート*15から筋原線維画分を遠心分離で沈殿として取り出します。上清の部分を筋漿画分として取り出します。筋漿画分を限外濾過膜にかけて、分子量1万以下と以上の低分子画分と高分子画分に分けました。これらの画分を筋原線維画分と混ぜて加熱した時のアクチンとミオシンの変性速度を測定しました。

その結果は——鶏肉を50℃で加熱すると、ミオシンよりアクチンのほうが速く変性し、アクチンの変性を促進する物質が筋漿画分（主に低分子画分）にあるが、それはIMPではないことがわかりました。アクチンとミオシンの間に複数あると推定される結合のうち、少なくとも1つが、熱をかけると直ちに解除されて、ミオシンの保護を受けなくなったアクチンが、筋漿中の物質によって変性されると推定しています。

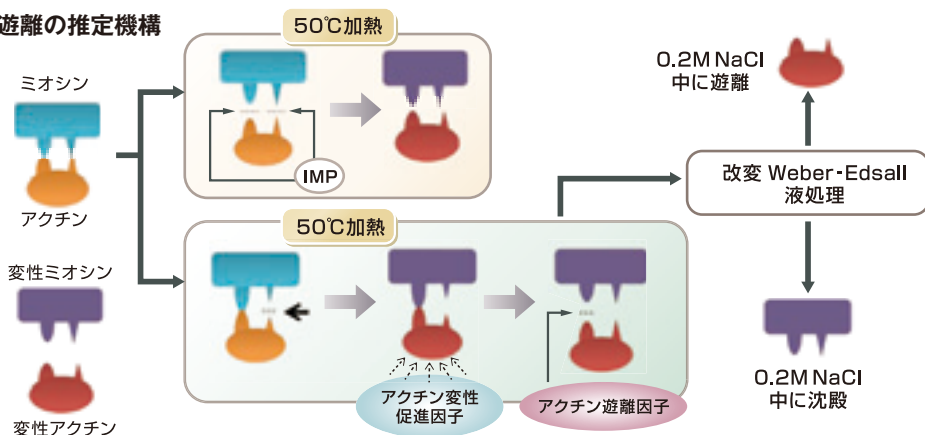
アクチンとミオシンは、熱をかけただけでは離れないと思われていました。生体の体温に近い40℃では起きません。生きている時に起こっては困るのですが、50℃ではこういうことが起こるということです。

筋原線維画分に添加する画分によって、アクチンの変性速度が異なることがわかったので、低温加熱でのアクチンの不可逆的遊離がどのようにして起こるのか、ゲル電気泳動法を用いて調べました。図表10にその結果をまとめました。

アクチンの遊離現象の推定ですが、左端上はミオシンとアクチンが変性していないアクトミオシンです。50℃に加熱すると、IMPを添加した場合はアクチンとミオシン間に2カ所の結合部位があるとすると、両方とも離れてアクチンとミオシンは遊離してくるわけです。その離れた状態で熱をかけられているので、両方が、熱変性して不可逆的なアクチンの遊離がもたらされます（中央上）。

*15 ホモジネート：たんぱく質や核酸などを細胞から抽出する時に、組織をすり潰し、細胞を破壊して得られた懸濁液をいう。細胞内酵素のすべてが含まれているものと見られ、代謝の研究や酵素の抽出に用いられている。

図表 10
アクチン遊離の推定機構



ところが、中央下のほうですが、IMPを入れていない状態でもアクチンが遊離してくる。この場合は、2カ所アクチンとミオシンの結合場所があって、1カ所が50°Cの加熱で離れ、そこをアクチン変性促進因子が傷めて、それでアクチンが変性する。その変性し

たアクチン、つまり片一方の結合が外れたものにアクチン遊離因子という、また別な成分が働いて、もう一方の結合を切って両たんぱく質を不可逆的に解離させる。そうしたメカニズムがあるのではないかと、現在のところ考えています。

[討議の抜粋]

(敬称略)

柴田 「医食同源」や「良薬は口に苦し」ということわざがありますが、われわれはおいしいものは体に悪いという教育を受けて育ちました。ところが食品の機能においしさが加わりました。おいしさの研究について教えていただければと思います。

冲谷 私の指導教授の桜井芳人先生は食品加工学の大家でしたが、おいしくないものは食品ではないという定義をされていました。おいしくないものや苦いものは薬であって、たくさん食べるものではない。ただ、おいしさだけでは過食してしまうので、機能性という視点が加えられて今日の状態になっているのではないかと思います。

板倉 おいしさという点で、熟成の過程で遊離のアミノ酸が出てきて、それがおいしさに影響するということはないですか。

冲谷 はい、あります。ただ、と畜した直後から遊離のアミノ酸がアミノ酸プールにあるので、それで十分おいしいのです。さらに熟成させると、アミノ酸の増加でおいしさが増します。魚もアミノ酸プールを持っていますから、魚は殺したてが一番プリプリしてうま味もあっておいしいです。

品川 今日の熟成ブームに対して、先生はどう考えられますか。

冲谷 ドライエイジング(含気熟成)で最も成功しているのは黒毛和牛の熟成です。和牛を空気中で熟成すると、あの甘い香りが出てきます。実は今までは黒毛和牛を真空熟成しているところもありましたが、今はほとんどがドライエイジングに替わっています。また、乳牛の雄や赤身が主体の格付の低い牛肉の価値を高める目的のドライエイジングも多いです。しかし交雑脂肪(サシ)があまり入っていない肉を1~2カ月も熟成すると、発酵してしまって味噌臭い匂いになってしまいます。それが好きだという人もいますが、万人向きではないと思います。ともかくマスコミが熟成、熟成とはやし立てていますが、肉は昔から全部熟成しているのです。いろんな条件でドライエイジングをやっている業者が多いので、今、研究会を開いてそれらを規格化できるかどうか、検討しているところです。

● おきたに・あきひろ

昭和43年東京大学大学院農学系研究科卒業、農学博士。東京大学農学部助手、日本獣医畜産大学(現日本獣医生命科学大学)助教授、同教授(食品科学科食品化学研究室)を経て、現在は同大学名誉教授。平成12年日本食肉研究会会長、一般社団法人日本食肉加工協会理事(現在に至る)、平成15年農林水産省農林物資規格調査会会長(平成21年まで)、平成16年農林水産省牛の月齢判別に関する検討会座長。平成17年「食肉の風味形成に関する研究」で日本栄養・食糧学会賞を受賞

公益財団法人 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
ホームページ: <http://www.jmi.or.jp>

ご相談・お問い合わせ

e-mail: consumer@jmi.or.jp

FAX: 03-3584-6865

資料請求: info@jmi.or.jp



畜産情報ネットワーク: <http://www.lin.gr.jp>

平成27年度 食肉情報等普及・啓発事業

後援／公益財団法人 日本食肉協議会

制作／株式会社 エディターハウス