

日本農芸化学会創立 100 周年に向けた シンポジウム

(Visionary 農芸化学 100 シンポジウム)

第 1 回「食、腸内細菌、健康」 講演要旨集

平成 28 年 10 月 2 日(日)

於 京都大学 益川ホール

(京都市左京区北白川追分町)

日本農芸化学会創立 100 周年に向けたシンポジウム

(Visionary 農芸化学 100 シンポジウム)

第 1 回「食、腸内細菌、健康」

日時：10月2日（日）13時00分より

会場：京都大学 北部総合教育研究棟 益川ホール

目次

開会挨拶 植田 和光（日本農芸化学会会長）

第 1 部「食」

○加藤 雅士、志水 元亨（名城大学農学部） p. 4
「麹菌ポストゲノム研究が食に与えるインパクト」

加藤 久典（東京大学総括プロジェクト機構） p. 8
「日本の食材の機能性研究における網羅的解析の活用」

招待講演 1

二宮 利治（九州大学医学研究院） p. 10
「食事と脳卒中および認知症の関係：久山町研究」

第 2 部「腸内細菌」

中山 二郎（九州大学農学研究院） p. 14
「アジア人の腸内細菌叢」

○小田巻 俊孝、加藤 久美子、蜜山 恵理、菅原 宏祐、清水 金忠 p. 18
（森永乳業株式会社）
「健常日本人の腸内菌叢構成 — 加齢と食事の影響に関する考察 —」

○吹谷 智、渡辺 真通、石塚 敏、横田 篤（北海道大学大学院農学研究院） p. 20
「西欧食による腸内細菌叢崩壊のメカニズム：胆汁酸仮説の検討」

○小川 順、岸野 重信（京都大学農学研究科） p. 24
「食事成分の腸内細菌代謝と健康」

第 3 部「健康」—世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証—

（革新的技術創造推進機構（異分野融合共同研究）平成 28 年度公開ワークショップを兼ねる）

招待講演 2

稲垣 暢也（京都大学医学研究科） p. 28
「世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証」

都築 毅（東北大学農学研究科） p. 32
「日本食の健康機能評価」

立花 宏文（九州大学農学研究院） p. 36
「食品因子センシングからみた日本型食事パターンの機能性」

第 4 部「食・腸内細菌・健康」

総合討論「食・腸内細菌・健康」研究の新展開

閉会挨拶 西山 真（日本農芸化学会副会長）

プログラム

13:00 開会挨拶 植田 和光（日本農芸化学会会長）

第1部「食」

13:05 加藤 雅士、志水 元亨（名城大学農学部）
「麹菌ポストゲノム研究が食に与えるインパクト」

13:20 加藤 久典（東京大学総括プロジェクト機構）
「日本の食材の機能性研究における網羅的解析の活用」

13:35 **招待講演1**
二宮 利治（九州大学医学研究院）
「食事と脳卒中および認知症の関係：久山町研究」

休憩（10分）

第2部「腸内細菌」

14:30 中山 二郎（九州大学農学研究院）
「アジア人の腸内細菌叢」

14:45 ○小田巻 俊孝、加藤 久美子、蜜山 恵理、菅原 宏祐、清水 金忠（森永乳業株式会社）
「健常日本人の腸内菌叢構成 —加齢と食事の影響に関する考察—」

15:00 ○吹谷 智、渡辺 真通、石塚 敏、横田 篤（北海道大学大学院農学研究院）
「西欧食による腸内細菌叢崩壊のメカニズム：胆汁酸仮説の検討」

15:15 ○小川 順、岸野 重信（京都大学農学研究科）
「食事成分の腸内細菌代謝と健康」

休憩（10分）

第3部「健康」—世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証—

（革新的技術創造推進機構（異分野融合共同研究）平成28年度公開ワークショップを兼ねる）

15:40 **招待講演2**
稲垣 暢也（京都大学医学研究科）
「世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証」

16:25 都築 毅（東北大学農学研究科）
「日本食の健康機能評価」

16:40 立花 宏文（九州大学農学研究院）
「食品因子センシングからみた日本型食事パターンの機能性」

休憩（10分）

第4部「食・腸内細菌・健康」

17:05 総合討論「食・腸内細菌・健康」研究の新展開

17:45 閉会挨拶 西山 真（日本農芸化学会副会長）

第 1 部「食」

麹菌ポストゲノム研究が食に与えるインパクト

○加藤雅士、志水元亨（名城大学農学部）

和食がユネスコの無形文化財に認定され、国内外で和食の良さが再認識されるようになった。西洋の料理では脂肪分が「おいしさ」の要であるのに対し、和食では低脂肪とおいしさの両立が特徴となっている。和食の味の根幹には「だし」と「発酵調味料」に由来する「うま味」の存在が大きいことはいうまでもない。我が国はこれまで、「うま味」の研究や産業に関して世界をリードしてきた。池田菊苗博士の昆布からのグルタミン酸ナトリウムの発見に続き、日本の研究者により、鰹節からイノシン酸、シイタケからグアニル酸が発見された。鶴高・木下らによるグルタミン酸生産菌の発見と、その後確立されたアミノ酸発酵は農芸化学の分野での大きな功績である。これらは日本のオリジナルなものではあるが、世界の食文化にも少なからず影響を与えている。

日本の伝統的な発酵調味料である味噌、醤油、酢の製造にも微生物が重要な役割を演じている。麹菌、酵母、乳酸菌、酢酸菌の関与である。その中でも麹菌は、我が国における発酵や醸造に不可欠な微生物であることから、日本醸造学会から「国菌」と認定されている。種麹を専門で扱う、いわゆる「もやしや」が麹菌の胞子を販売するようになって約600年の時が経過している。醸造に有利な性質を持ち、トキシン生産性の無い優良株が、現代的な微生物学の知識がない状況においても、経験と技術を頼りに選択されてきたことは、驚きであるとともに尊敬の念を抱かざるを得ない。産業的に重要な麹菌は、古くより学問的な研究対象となり、「麹学」と呼ばれる学問領域を生んだ¹⁾。

麹菌のゲノム解析結果が意味するもの

こうして長きにわたり伝承されてきた麹菌株に分子生物学のメスが入ったのは、1980年代に入ってからのことである。1980年代から、個々の現象に関して遺伝子レベルの解析が進んだ。ゲノム科学的なアプローチに関しては、1998年のEST (Expressed Sequence Tag; cDNAの末端塩基配列) 解析から始まる。2002年のドラフトシーケンス解析を経て、2005年に麹菌全ゲノム解析の完了²⁾に至った。

ゲノム解析の結果より、ゲノムサイズは37.9 Mb、推定ORFが12,084であり、同時に*Nature*誌に発表された同属の糸状菌に比べ、ゲノムサイズと推定遺伝子数がともに2割程度大きいことが分かっている。麹菌に特異的な遺伝子領域の配列を調べてみると、特にプロテアーゼや多糖分解酵素などの加水分解に関わる遺伝子群が顕著に増加しており、物質の分解や代謝に優れ、まさに発酵・醸造に適した微生物であることが裏付けられた。

さらに、転写因子の遺伝子に注目してみると、Zn₂(II)Cys₆ファミリーに分類される転写因子が特徴的であった。このファミリーの転写因子はカビや酵母などの菌類に特異的な転写因子であり、酵母のガラクトース資化に関与する転写因子Gal 4や、糸状菌におけるアミラーゼ遺伝子の発現制御因子AmyRやキシラン分解酵素遺伝子の制御因子XlnRもこのファミリーに属する。このファミリーに属する推定遺伝子の個数は、酵母 *S. cerevisiae*では55

個、アカパンカビ *N. crassa* では77個なのに対し、麹菌 *A. oryzae* では少なく見積もっても約200個あり、進化の段階で急速に転写因子の数が増えたことが示唆された。他の転写因子も併せると、約300個の転写因子が存在することになる。全体の遺伝子数が約10,000個であることや考えわせると、転写因子遺伝子が全遺伝子に占める割合が非常に高く、麹菌が極めて複雑な遺伝子発現調節を行っていることを想像させる。我々は麹菌およびその近縁種のモデル糸状菌 *A. nidulans* を用いて、先述の AmyR, XlnR や広域転写促進因子 Hap 複合体、鉄の恒常性維持に関与し、多くの代謝系を制御する転写因子 HapX など、広範に転写因子の研究を進めてきた³⁻⁶⁾。

こうした転写因子を中核とした転写制御機構を理解することを通じて、醸造に適する遺伝子群を適切かつ効率的に発現させるように育種する技術が、20年後あるいは50年後の発酵・醸造産業にとって重要な基盤技術となっている可能性は十分にある。これと関連して、染色体DNAを操作するセルフクロニング技術やゲノム編集技術が既に確立しているが、近い将来、突然変異に頼った従来の育種技術に取って代わることは間違いない。

ポストゲノム研究と食

麹菌の全ゲノム解析の完了を契機として、ゲノム情報を活用した麹菌研究が食の新たな可能性を広げている。最近、我々はβ-マンナンを培地に加えたときに誘導される分子量2万弱の機能未知のタンパク質を、プロテオーム解析から発見した。既存の酵素との相同性や推定しうるモチーフも存在していなかったが、解析の結果、新規のβ-マンナン分解酵素であることが分かった。この酵素は既知の酵素に比べ、耐熱性が高いという特徴とともに、さらに、マンノオリゴ糖を効率良く生産する性質を有していた。マンノオリゴ糖はビフィズス菌の増殖因子として腸内環境を整える作用が報告されている。本酵素をβ-マンナンを含む食品に添加することで、食品のテクスチャーや消化性を変えるのみでなく、マンノオリゴ糖に変換させることで、新たな機能性を付与することも可能であると考えられる。

この他、筋肉増強作用が報告されているロイシン酸の生合成遺伝子の発見と高生産麹菌の作出の例、ビフィズス菌増殖因子のイソマルトースを多く含む清酒醸造の例など、機能性を有する食品の開発につながる研究例を併せて紹介する。

- 1) 村上英也編著：麹学、日本醸造協会（1986）
- 2) M. Machida *et al.*, *Nature*, **438**, 1157-1161 (2005)
- 3) 加藤雅士、五味勝也、塚越規弘、小林哲夫：化学と生物 **39**, 40-46 (2001)
- 4) M. Kato, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 663-672 (2005)
- 5) P. Hortschansky *et al.*, *EMBO J.*, **26**, 3157-3168 (2007)
- 6) P. Hortschansky *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **290**, 6058-6070 (2015)
- 7) M. Shimizu *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **290**, 27914-27927 (2015).
- 8) M. Shimizu *et al.*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **100**, 3137-3145 (2016).

プロフィール

加藤 雅士 (かとう まさし)



略歴：

1964 年 愛知県知多市生まれ
1983 年 愛知県立横須賀高校 卒業
1987 年 名古屋大学農学部農芸化学科 卒業
1989 年 同大学大学院農学研究科修士課程 修了
1992 年 東京大学大学院農学系研究科博士課程 終了
(この間 1991~1992 年 日本学術振興会特別研究員)
1992 年 名古屋大学農学部 助手
1997, 1998 年 ノッティンガム大学 生命科学部 客員研究員 (科研費国際共同研究)
2004 年 名古屋大学大学院生命農学研究科 助教授
2007 年 名古屋大学大学院生命農学研究科 准教授 (呼称変更)
2010 年 名城大学農学部応用生物化学科 教授 (応用微生物学研究室)
現在に至る

研究テーマと抱負：

微生物の転写制御や酵素に関する基礎研究と発酵・醸造学などの応用研究の両方に興味を持っている。研究を通じて発酵・醸造産業の発展に貢献したい。

趣味：

レクバレー (名古屋オリジナルのスポーツです)

連絡先：

〒468-8502 名古屋市天白区塩釜口 1 丁目 501 番地
名城大学農学部 応用生物化学科 応用微生物学研究室
Tel & Fax: 052-838-2453
E-mail: mkato@meijo-u.ac.jp.

日本の食材の機能性研究における網羅的解析の活用

○加藤久典 （東京大学総括プロジェクト機構）

「栄養・食品の分野において、生体分子の動態に関する網羅的解析を活用すること」に対しニュートリゲノミクスの語が使われ始めてから 15 年ほど経過した。その間の実験技術やデータ解析技術の進歩はめざましく、ニュートリゲノミクスの手法は、特別なものから栄養学・食品学におけるごく一般的な選択肢に変化してきた。DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現 (mRNA 量) 解析は、その網羅性や信頼性の高さから、特に汎用されている。一方、プロテオミクスやメタボロミクス、あるいはその他の様々なオミクス解析も幅広く活用されている。演者らは、ニュートリゲノミクスの可能性を模索し評価するため、トランスクリプトームを中心にプロテオミクスやメタボロミクスも組み合わせた統合オミクス (マルチオミクス、トランスオミクスなどとも呼ぶ) を指向し、食品の機能性や安全性の評価におけるその有効性を明らかにすべく努力をしてきた。通常食品の機能のオミクス解析では、実験動物に対象となる食材を摂食させたり、培養細胞に含有成分を作用させるなどし、組織・細胞中の mRNA、タンパク質、代謝物などを解析する。

本日は、わが国において摂取量の多い大豆の機能に関して紹介する。大豆イソフラボンであるゲニステインが筋肉細胞において糖取り込みを促進する機構に関して、トランスクリプトミクスによるアプローチを行った。その結果、AMPK 等の関与を示唆する結果を得た。一方糖尿病モデルマウスにゲニステインを投与し、筋肉でのトランスクリプトーム解析を行ったところ、筋萎縮に関連する遺伝子の発現低下が認められた。そこで、筋萎縮モデルである坐骨神経切除ラットやマウスを用いて、筋萎縮に対するゲニステインの効果を検証することとした。10 週齢雄性 Wistar ラットを通常食群と 0.05%ゲニステイン添加食群に分け、14 日目に片肢の坐骨神経を切除し、筋萎縮を誘導し、さらに 10 日間飼育した。ゲニステインおよびケルセチンの摂取は坐骨神経切除によるヒラメ筋の萎縮を有意に抑制した。また、筋萎縮時に誘導されるユビキチンリガーゼである Atrogin1 や Murf1 の遺伝子発現もゲニステインおよびケルセチン摂取により抑制された。これら 2 つの遺伝子発現誘導を制御する因子を萎縮ヒラメ筋での網羅的遺伝子発現解析により探索した結果、ゲニステインでは Foxo1 が候補因子として挙げられた。また、ゲニステイン摂取によりエストロゲン受容体 (ER) の標的遺伝子が多数変動していた。筋萎縮の誘導によりエストロゲン受容体 α (ER α) は発現上昇を、ER β は発現減少を示すことが明らかとなり、萎縮筋においてゲニステインのエストロゲン受容体への結合能の変化が筋萎縮抑制作用に働いていることが示唆された。さらに、エストロゲンのアゴニストやアンタゴニストによる検討により、ゲニステインの筋萎縮抑制作用は ER α を介していることが確認された。

冒頭に述べたように、食品の機能性解析の一環として、ニュートリゲノミクス技術を抵抗なく取り入れることができる時代になった。最近では、エビジェニクな変化の網羅

的解析（エピゲノミクス）、腸内細菌叢の網羅的解析（メタゲノミクス）などもニュートリゲノミクスにおいて盛んに活用されており、ニュートリゲノミクスの裾野が広がっている。

プロフィール

加藤 久典 （かとう ひさのり）



略歴：

1980 年 私立函館ラサール高等学校卒業
1984 年 東京大学農学部農芸化学学科卒業
1988 年 東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻博士課程中退
同 東京大学農学部 助手
1990 年 農学博士（東京大学）
1991 年 アメリカ合衆国 NIH, 糖尿病部門 客員研究員（2年間）
1993 年 宇都宮大学農学部 助教授（生物生産科学科動物生産科学科）
1999 年 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授
2006 年 東京大学農学部食の研究センター 副センター長（兼任、2009年まで）
2009 年 東京大学総括プロジェクト機構 総括寄付講座「食と生命」 特任教授
現在に至る

研究テーマと抱負：

健康寿命の延伸に貢献すべく、分子栄養学からアプローチを行っている。妊娠期の栄養が次世代の健康に及ぼす影響に関しても分子レベルで解析を行っている。

趣味：

スキー、スカッシュ

連絡先：

〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1
東京大学総括プロジェクト機構 「食と生命」総括寄付講座
Tel: 03-5841-1607
Fax: 03-5841-1607
E-mail: akatoq@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

日本農芸化学会創立100周年に向けたシンポジウム

演題名：食事と脳卒中および認知症の関係：久山町研究

演者：○二宮利治（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野）

わが国は、4人に1人が高齢者という超高齢社会を迎え、脳卒中や認知症などの脳疾患の増加が医療・社会問題となっている。さらに、脳卒中や認知症など脳疾患と食事との関係について関心が高まっている。近年、タンパク質摂取量の増加により脳卒中の発症リスクが低下するとの報告が散見されるが、わが国における疫学研究の成績は少なく、未だ一貫した見解が得られていない。そこで、福岡県久山町で継続中の追跡調査（久山町研究）の成績をもとに、日本人の地域住民におけるタンパク質摂取量と脳卒中発症との関係について検討した。

1988年に久山町循環器健診と食餌調査を受けた40-79歳の住民から心血管病の既発症者およびエネルギー摂取量が対象集団の上下1%に相当する“外れ値”を呈した者を除いた2,400名を19年間前向きに追跡した。タンパク質摂取量により対象者を4分位に分類した（Q1:<50.0g, Q2:50.0-55.5g, Q3:55.6-61.4g, Q4:≥61.5g）。脳卒中発症の相対危険はCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

追跡期間中に254例の脳卒中発症を認めた。性・年齢調整後の脳卒中の相対危険は、Q1群と比べてQ2群0.76（95%信頼区間0.54-1.07）、Q3群0.60（0.42-0.86）、Q4群0.71（0.50-1.01）とタンパク質摂取量の増加に伴い有意に低下した（傾向性P=0.03）。さらに、性、年齢、高血圧、糖尿病、総コレステロール値、タンパク尿、心電図異常、BMI、喫煙、飲酒、運動、総エネルギー摂取量で多変量調整後もその関連は変わらなかった。脳卒中の病型別にみると、多変量調整後の脳出血の相対危険は、Q1群に比べてQ2群0.45（0.22-0.91）、Q3群0.48（0.24-0.96）、Q4群0.37（0.18-0.80）とタンパク質摂取量の増加に伴い有意に低下した（傾向性P=0.01）。一方、タンパク質摂取量と脳梗塞発症の間に有意な関連を認めなかった（傾向性P=0.22）。なお、蛋白質摂取量が多い人では、大豆製品と豆腐、野菜、藻類、牛乳・乳製品、卵、魚の摂取量が高く、米とアルコールの摂取が低いという傾向を認めた。さらに動物由来のタンパク質と植物由来のタンパク質に分けてタン

パク質摂取量と脳出血発症との関連を検討したところ、動物由来のタンパク質摂取量と脳出血の発症リスク（多変量調整後）の間に有意な負の関係（傾向性 $P=0.04$ ）を認めた。一方植物由来のタンパク質摂取量の増加に伴い、脳梗塞発症リスクは有意に低下した（傾向性 $P=0.046$ ）。

続いて、食事と認知症発症の関係を検討した。さらに、近年の海外の臨床・疫学研究の成績では、地中海式食事パターンが認知症の発症リスクを減少させるという報告が散見される。しかし、わが国には固有の食文化があり、海外の食習慣をそのまま国内に持ち込むことは容易ではない。そのため、認知症予防に有効なわが国固有の食事パターンを同定することが重要である。

1988 年の久山町循環器病健診に参加した 60-79 歳の認知症のない久山町住民 1006 人を 17 年間前向きに追跡し、食事パターンと認知症発症の関係を検討した。食物摂取頻度調査には、半定量式食物摂取頻度調査票を用いた。食事パターンは reduced rank regression 解析を用いて同定した。

対象集団において、7 つの食事パターンが同定された。このうちの第 1 食事パターン(DP1)には、大豆製品と豆腐、緑黄色野菜、淡色野菜、藻類、牛乳・乳製品、芋類、果実類、魚の摂取量が多く、米とアルコールの摂取が低いという特徴がみられた。この DP1 スコアの 4 分位別にみた認知症発症のハザード比(性年齢調整)は、スコアの最も低い第 1 分位群に比べ第 4 分位群で 0.66 (95%信頼区間[CI] 0.47-0.94)と有意に低かった。認知症の病型別にみると、第 4 分位群の第 1 分位群に対するハザード比は、アルツハイマー病では 0.62 (95% CI 0.39-0.99)、脳血管性認知症では 0.48 (95%CI 0.24-0.93)であった。多変量調整後も同様の傾向を認めた。

将来の脳卒中や認知症を予防する上で、高血圧や糖尿病、喫煙などの危険因子の予防・管理に加え、食習慣にも留意することが必要である。適切な食習慣と生活習慣を心がけることが、脳卒中や認知症予防対策において重要であると考えられる。

略 歴

2016 年 9 月 4 日現在

氏名：^{にのみや としはる}二宮 利治

所属：九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野・教授
九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター・教授(兼任)

生年月日：昭和44年(1969) 1月26日生

連絡先：812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

電話：092-642-6151, Fax：092-642-4854



略歴：

平成 5年(1993) 3月 九州大学医学部卒業
平成 5年(1993) 6月 九州大学医学部第二内科に入局(研修医)
平成 7年(1995) 6月 第二内科・腎臓研究室に入研
平成 12年(2000) 3月 九州大学医学博士取得(免疫学)
平成 15年(2003) 4月 久山町研究に入研(学術研究員)
平成 18年(2006) 10月 シドニー大学ジョージ国際保健研究所(海外学術研究員)
平成 23年(2011) 4月 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科(助教)
平成 25年(2013) 8月 シドニー大学ジョージ国際保健研究所(上席研究員)
平成 26年(2014) 5月 九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター(教授)
平成 28年(2016) 6月 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野 (教授)

現在に至る

所属学会：

- 日本内科学会(認定医、専門医)
- 日本疫学会(代議員)
- 日本老年医学会(代議員)
- 日本腎臓学会(専門医)
- 日本慢性疾患重症化予防学会 (理事)
- 日本臨床疫学会 (理事)
- 日本透析医学会
- 日本高血圧学会
- 日本公衆衛生学会
- 日本衛生学会
- 日本認知症学会
- 日本脳卒中学会
- 日本動脈硬化学会
- 日本未病システム学会
- 日本公衆衛生看護学会
- 日本循環器学会
- 日本口腔衛生学会
- American Society of Nephrology,
- International Society of Hypertension
- High Blood Pressure Research Council of Australia

社会貢献活動・委員等：

- The George Institute for Global Health Australia/Honorary Professorial Fellow
- 福岡市健康先進都市戦略策定会議委員
- 日本医療研究開発機構 「産学連携医療イノベーション創出プログラム」査読評価委員
- 医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)評価委員
- 日本腎臓学会/慢性腎臓病統合データベース(J-CKD-DB)企画・運営委員会
- 日本腎臓学会/臨床研究推進小委員会委員
- 平成27年度 「厚生労働省：大都市・若年性認知症調査等研究事業」委員会：委員
- 福岡県すこやか健康事業団/生活習慣病専門部会委員
- 尿酸と血糖/編集同人
- Clinical Journal of the American Society of Nephrology/編集委員
- iHOPE International/学術諮問委員

受賞歴：

平成 16年(2003) 第47回日本腎臓学会学術総会 Over Sea Presentation Course of Japan Society of Nephrology and Baxter Joint Scholarship Program
平成 18年(2006) Banyu Fellowship Program sponsored by Banyu Life Science Foundation International
平成 19年(2007) ISH Visiting Postdoctoral Award 2007 sponsored by Foundation for High Blood Pressure Research
平成 20年(2008) Visiting Postdoctoral Award 2007-2008 sponsored by Foundation for High Blood Pressure Research
平成 22年(2010) ISN Nexus Symposium Kyoto 2010 Young Investigator Award 2010
平成 22年(2010) 成人血管病研究振興財団 平成22年度井村臨床研究奨励賞

第 2 部 「腸内細菌」

アジア人の腸内細菌叢

○中山 二郎（九州大学大学院農学研究院・生物機能科学部門）

食習慣と腸内細菌叢との関係は、宿主の健康や疾病にも広く深く関係し、重要な研究課題である。その中で、世界各地の人々の腸内細菌叢を比較する研究は、生活習慣要因と腸内細菌叢との関係を知るための重要な情報源となる。例えば、肉類が多く取る欧米人の腸内細菌叢は、穀類・野菜を中心の食生活を送るアフリカ人と大きく異なり、短鎖脂肪酸生産能が低く、逆に二次胆汁酸生産量が多く、高い大腸ガン発症率の要因となっていると考えられている (O'Keefe et al., 2015)。しかし、アジア人に関しては、腸内細菌叢の情報は不足しているのが現状である。そこで、我々は、アジア諸外国・計 10 ヶ国の研究グループと共同で Asian Microbiome Project (AMP) を設立し、アジア各地域における食と腸内細菌叢についての情報収集を行っている。AMP は現在、第 3 期を迎えている。第 1 期は、各国の食習慣を反映した食生活を営んでいると期待される、小学児童を対象に調査を行った。第 2 期は、新生児から高齢者まですべての年齢層のデータを広く集めることを目標に調査を行っている。そして第 3 期では、特定地域を対象として、より詳細に食と腸内細菌叢の関連性を調査している。

第一期研究の結果として、①欧米人では準優占菌であるビフィズス菌がアジア人の腸内では優占菌の一つとなっていること、②アジア人には 2 つの腸内細菌型 (エンテロタイプ) が存在すること、③エンテロタイプに加えて各国特有の特徴が細菌叢に見られること、以上が見出された (Nakayama et al., Sci.Rep. 2015)。中でも、日本人の腸内細菌叢は非常に特徴的で、善玉菌であるビフィズス菌が非常に多く、逆に一般的に悪玉菌と言われる大腸菌群の細菌数が低い。一方、タイ人は日本人の 10 倍以上の大腸菌群を保有していた。また、各国内における地域比較コホート研究においても興味深いデータが得られている。例えば、タイの大都市バンコクと地方都市のコンケンの子どもは異なるエンテロタイプを有していた。両エンテロタイプの細菌叢コミュニティをショットガンメタゲノム解析によりゲノムレベルで比較解析すると、両者の関係は、アメリカ人とアフリカ人の関係 (Yatsunen et al., Nature 2012) に類似していた。つまり東南アジアにおいても欧米化の影響が腸内細菌叢に現れていると考えられる。

第二期研究の結果では、①第一期研究で見られた国ごとの特徴は成人でもある程度維持されていること、②各国にほぼ共通して、年齢とともに、ビフィズス菌の占有率が減少し、逆に大腸菌の占有率が増加する傾向が見られること、③しかし②で見られる年齢の傾向から逸脱する被験者も多く、これらの被験者の健康状態との関係に興味を持たれること、が報告されている。

第三期研究では、①タイ・バンコクと日本・福岡の比較コホート研究において。日本食を食するタイ人の腸内細菌叢が日本人の腸内細菌叢に近づいてきていること、②フィリピンレイテ島の都市部と農村部の小学児童の食と腸内細菌叢の調査研究において、都市部の児

童の一部は米国の子どもに匹敵する高脂肪食を摂取しており、腸内細菌叢も農村部の子どもと大きく異なっていること、などが示されている。

以上のように、アジア人の腸内細菌細菌叢は、欧米人と異なる特有の構造を有しながらも、食の欧米化の影響を受けながら、現在進行形で変動していることが示された。今後、この腸内細菌叢の変化が、宿主の健康に与える影響を注意深く追跡していくことが重要であると考えられる。

参考文献：

- 1) O’Keefe, S. J. D., et al. (2015). Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat. Commun.* 6, 6342.
- 2) Nakayama, J., et al. (2015). Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. *Sci. Rep.* 5, 8397.
- 3) Yatsunencko, T. et al. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486, 222–227.

プロフィール

中山 二郎 (なかやま じろう)



略歴：

1965 年 広島県大竹市生まれ
(4 歳から 18 歳まで神奈川県横浜市にて育つ)
1983 年 私立駒場東邦高校 卒業
1983 年 東京大学理科二類入学
1987 年 東京大学農学部農芸化学科卒業
1987 年 東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程入学
1989 年 同上修了
1989 年 東京大学農学部助手
1994 年 東京大学大学院農学生命科学研究科助手に配置換え
1994 年 博士(農学)(東京大学)の学位取得
1998 年～1999 年 オランダ王国ワグeningen大学微生物学研究室訪問研究員
2001 年 九州大学大学院農学研究院助教授
2007 年 九州大学大学院農学研究院准教授
現在に至る

研究テーマ：

1. アジア人の食と腸内フローラと健康に関する横断研究
2. 乳児期腸内細菌叢と後のアレルギー発症との関連性に関する研究
3. グラム陽性細菌のクォーラムセンシングを標的とした抗感染症剤の開発

趣味：

ジョギング

連絡先：

〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門システム生物工学講座

微生物工学講座

Tel: 092-642-3020

Fax: 092-642-3021

E-mail: nakayama@agr.kyushu-u.ac.jp

健常日本人の腸内菌叢構成 ―加齢と食事の影響に関する考察―

○小田巻俊孝、加藤久美子、蜜山恵理、菅原宏祐、清水金忠（森永乳業株式会社）

腸内細菌叢が宿主の健康維持と深い関連性を有していることは以前より知られていたが、次世代シーケンサーの登場によりその研究は一層の広がりを見せ、ライフサイエンス分野にて最も注目される一分野となっている。多くの研究から生活習慣病やアレルギーといった疾病の原因となりうる腸内細菌叢状態が明らかにされる一方、「健常な腸内細菌叢とは？」との質問に明確な回答は未だ得られていない。それは①前述したような特定の疾患に注目を当てた医学分野の研究が先行していること、②腸内菌叢の個人差が大きいこと、③健常な状態であっても加齢や食事、ストレス等によってそのバランスは変化してしまうこと、の3点が大きな理由ではないかと考えられる。そこで本研究ではまず加齢に伴う変化に着目し、0歳から100歳以上までの健常な日本人367名を対象に腸内細菌叢解析を行った。

次世代シーケンサーによる16Sメタゲノム解析の結果、加齢に伴うビフィズス菌の減少や大腸菌の増加といった以前より報告されていた内容に加え、Firmicutes群やBacteroidetes群に属する難培養性細菌の多くにも加齢に伴う変化が確認された。変化のパターンは大きく分けて①加齢に伴い増加、②加齢に伴い減少、③成人の間のみ増加、④成人の間のみ減少の4タイプが存在した。次に腸内細菌バランスに基づくクラスタリングを行うと、被験者は5群に分けることができ、各群の年齢は3 (0–35), 33 (24–45), 42 (32–62), 77 (36–84), 94 (86–98) 歳（いずれも中央値と四分位数）と年代に基づく分類がなされた。しかし中には高齢者クラスターに属する成人被験者などもおり、実年齢と必ずしも一致しているわけではなかった。我々は次に、何故加齢に伴う腸内細菌叢の変化が起きているのかを推測するために機能性遺伝子をPICLUSTにて予測したところ、細菌が保有する様々な輸送体バランスに違いが認められ、母乳に含まれる糖質を取り込む輸送体が乳児期に多く、離乳後は食物繊維に関する輸送体が変わって増加すること等を確認した。つまり、細菌群は腸内環境に存在する様々な栄養素の変化に従いそのバランスを変化させているのではないかと考えられた。ただし、加齢に伴い腸内にて口腔内細菌の割合も増加していたことから、消化器系を含む宿主の機能低下と複合的な要因にて腸内細菌叢は変化していると考えられる。

1) Odamaki, T. *et al.*, *BMC Microbiol.*, **16**:90 (2016)

プロフィール

小田 巻 俊孝（おだまき としたか）



略歴：

1974 年	静岡県静岡市生まれ
1993 年	県立静岡高校 卒業
1997 年	東京大学農学部農芸化学科 卒業
1999 年	同大学大学院農学生命科学研究科修士課程 修了 森永乳業株式会社 入社
2003 年	同 食品総合研究所 研究員
2004~2005 年	理化学研究所 委託研究生
2008 年	森永乳業株式会社 食品基盤研究所 副主任研究員
2011 年	同 主任研究員
2015 年	同 基礎研究所 腸内フローラ研究部 部長 現在に至る

研究テーマと抱負：

本当に良いプロバイオティクスとは何かを追求したい

趣味：

子供と遊ぶ（現在単身赴任のため家族との SKYPE）、熱帯魚観賞、ドライブ

連絡先：

〒252-8583

森永乳業株式会社 基礎研究所

腸内フローラ研究部

Tel: 046-252-3067

Fax: 046-252-3077

E-mail: t-odamak@morinagamilk.co.jp

西欧食による腸内細菌叢崩壊のメカニズム：胆汁酸仮説の検討

吹谷 智, 渡辺 真通, 石塚 敏, 横田 篤
(北海道大学大学院農学研究院 基盤研究部門)

高脂肪食に代表される西欧食の継続的な摂取は、肥満およびメタボリックシンドローム (MS) の発症の要因となることが知られている。我が国においてもこれらの患者数は増加しており、平成 20 年 (2008 年) からは「特定健診・特定保健指導」の中で、内臓脂肪蓄積を診断するための「ウエスト周囲径」の測定が検査項目に加わったことは、記憶に新しいところである。近年、この西欧食の摂取による肥満や MS の発症には、腸内細菌叢構成の変化が伴うことが明らかにされている。しかし、西欧食の摂取によってなぜ腸内細菌叢が変化するのか、そしてその変化と MS 発症の因果関係については、未だ十分に明らかにされていない。我々はこれらの解明を目的として、これまで胆汁酸に着目した検討を行ってきた。

1. 腸内細菌叢制御因子としての胆汁酸

胆汁酸は胆汁の主要成分であり、界面活性作用により食事の脂質とミセルを形成し、その消化吸收を補助する。胆汁酸のほとんどは回腸末端で再吸収され、門脈を経て肝臓に戻り、再利用されるが、一部は再吸収を逃れ、大腸に流入する。大腸に到達した胆汁酸は腸内細菌による変換反応を受け、二次胆汁酸となる。胆汁酸は腸内細菌の細胞膜にも作用することで殺菌作用を示し、特にデオキシコール酸 (DCA) に代表される疎水性の高い二次胆汁酸が強い殺菌作用を示すことが、我々の研究で明らかになっている¹⁾。これらのことから、胆汁酸は腸内細菌叢の構成を制御する因子であることが予想された。実際に基準食である AIN-93G にヒトの代表的な胆汁酸であるコール酸 (CA) を 0.05% (w/w) となるように添加した食餌を、ラットに短期間 (10 日間) 摂取させたところ、基準食摂取群に比べて、CA 添加食摂取群では腸内の胆汁酸濃度、特に DCA の濃度が上昇して腸内細菌叢が変化することを見出した。その変化は腸内細菌叢の主要な 2 つの門である Firmicutes 門細菌の増加と、Bacteroidetes 門細菌の大きな減少であり、高脂肪食摂取時の菌叢変化と類似していた²⁾。胆汁酸を含む胆汁の分泌量は、脂質の摂取の増加に伴い増大することが知られていることから、我々はこれらの結果に基づいて「胆汁酸が西欧食の摂取による腸内細菌叢の変化の要因の一つである」とする胆汁酸仮説 (Bile acid hypothesis) を提唱した³⁾。

2. 高脂肪食摂取ラットを用いた胆汁酸仮説の検討

胆汁酸仮説の検証に向けて、ラットを用いた高脂肪食摂取試験を行った。基準食として AIN-93G を用い、高脂肪食としてラードを 27% (w/w) の濃度となるように基準食に添加した食餌を調製した。これらの食餌を 4 週間または 8 週間ラットに摂取させ、腸内細菌叢構成および腸内胆汁酸組成を解析した。その結果、高脂肪食摂取群の盲腸内細菌叢は、1 の場合

と同様に基準食摂取群と比べて Firmicutes の増大・Bacteroidetes 門の減少を示した。また盲腸内の総胆汁酸濃度は高脂肪食摂取群で有意に増大し、さらに DCA 濃度の上昇が観察された。実際に盲腸内容物から腸内細菌を単離し、これらの 16S rRNA 遺伝子配列情報を用いて菌叢解析の結果と照合し、高脂肪食摂取により増加したと考えられる Firmicutes 門細菌 8 菌種、減少したと考えられる Bacteroidetes 門細菌 4 菌種を同定した。これらの細菌種について DCA に対する耐性試験を行ったところ、8 種の Firmicutes 門細菌の IC₅₀ 値 (0.6~1.5 mM) は、4 種の Bacteroidetes 門細菌の IC₅₀ 値 (0.3~0.5mM) に比べて有意に高い値を示したことから、高脂肪食による胆汁酸の増加、その中でも DCA の増加が、Firmicutes 優勢の腸内細菌叢の変化をもたらしたものと考えられ、胆汁酸仮説が有効な考え方であることが示された。

このような研究から、西欧食による MS 発症に関連する腸内細菌叢の変化に胆汁酸が寄与していることが明らかになった。高脂肪・高動物性タンパク質などの特徴を持つ西欧食に対して、和食は食物繊維が多く、多様な食品素材によって特徴づけられるため、西欧食とは対照的な位置づけにある。したがって和食を摂取することにより、腸内での胆汁酸量および分子組成がどのように制御されるのか、そしてどのような腸内細菌叢構成となるのかなど、西欧食の場合との比較により、腸内細菌叢の健全な維持に必要な多くの情報が得られると期待できる。

参考文献

- 1) Kurdi, P., Kawanishi, K., Mizutani, K. and Yokota, A. *J. Bacteriol.*, **188**(5): 1979–1986 (2006)
- 2) Islam, K.B.M.S., Fukiya, S., Hagio, M., Fujii, N., Ishizuka, S., Ooka, T., Ogura, Y., Hayashi, T., Yokota, A. *Gastroenterology*, **141**(5): 1773-1781 (2011).
- 3) Yokota, A., Fukiya, S., Islam, K.B.M.S., Ooka, T., Ogura, Y., Hayashi, T., Ishizuka, S. *Gut Microbes*, **3**: 455-459 (2012)

吹谷 智 (ふきや さとる)



略歴：

1971 年	秋田県秋田市生まれ
1995 年	北海道大学農学部農芸化学科 卒業
2001 年	北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士 後期課程 修了
2001 年	(財)日本バイオインダストリー協会研究員 (協和発酵工業東京研究所)
2003 年	(社)北里研究所基礎研究所 研究員
2004 年	千葉大学大学院薬学研究院 研究員
2005 年	北海道大学大学院農学研究院 助手
2013 年	北海道大学大学院農学研究院 講師, 現在に至る

研究テーマ：

- 1) 胆汁酸を責任分子とした腸内細菌叢の制御機構の解明
- 2) ビフィズス菌の遺伝子操作系の開発と腸内での活動に関わる遺伝子の機能解析

趣味：

卓球 (卓球歴 30 年), カラオケ

連絡先：

〒060-8589 札幌市北区北 9 条西 9 丁目
北海道大学大学院農学研究院 応用生命科学部門 微生物生理学研究室
Tel: 011-706-4115/Fax: 011-706-4961
E-mail: s-fukiya@chem.agr.hokudai.ac.jp

食事成分の腸内細菌代謝と健康

○小川 順、岸野重信（京都大学農学研究科・応用生命科学専攻）

食品に含まれる様々な成分は、私たちの体内で消化され、様々な化合物へと変換を受けたのち吸収される。最終的にどのような化合物として吸収されるかが、私たちの健康に様々な影響をあたえていると思われる。これらの化合物の生成には、私たち自身の代謝活性のみならず、腸内細菌による代謝が少なからず関わっている。腸内細菌の数は、ヒトの体細胞数 60 兆に対し 100 兆を超えるとされ、その種も 100 種を超えている。このことから、腸内細菌による食事成分の代謝を把握し、代謝産物が与える影響を評価することは、健康生活の維持にとって大切なことであろう。我々は、このような発想から、腸内細菌の一つであり食品産業にて広く利用されている乳酸菌を対象に、食事成分代謝の解明ならびに代謝産物の生理機能解析に取り組んでいる。本講演では、油脂と核酸の乳酸菌代謝を取り上げる。油脂代謝については、嫌気性細菌に特徴的な不飽和脂肪酸の飽和化代謝の解析と、その代謝中間体の生理機能解析に端を発する研究を、核酸代謝については、痛風などの要因となる高尿酸血症の予防を目的とした研究を紹介する。

乳酸菌脂肪酸代謝の解明と代謝産物の生理機能解析

食事脂質に由来する不飽和脂肪酸が、腸内細菌により飽和化される新規な代謝を見いだした¹⁾。この飽和化代謝系の解析を通して、水酸化脂肪酸、オキシ脂肪酸、部分飽和脂肪酸、共役脂肪酸を代謝中間体として同定し、これらの脂肪酸の宿主組織における存在を確認した¹⁾。これらの飽和化代謝中間体の生理機能を評価した結果、リノール酸由来の初期代謝産物である水酸化脂肪酸（HYA）がマウス腸細胞ならびに骨髄系樹状細胞を用いた *in vitro* 評価系において、炎症性サイトカインの産生を抑制することを見いだした²⁾。また、HYA が、リポ多糖が誘発する骨髄系樹状細胞の成熟化を抑制し、その際、抗酸化や解毒代謝を担う遺伝子群の転写を活性化することで細胞保護作用を示すことを見いだした²⁾。さらに、HYA が腸管上皮バリアの損傷を回復する機能を有することを見いだしたことから³⁾、HYA が腸管において抗炎症作用を示すことが期待された。一方、水酸化脂肪酸、オキシ脂肪酸が核内受容体 PPARs や LXR の制御を介して脂肪酸代謝を制御することを見いだした^{4,5)}。また、共役エノン構造を有するオキシ脂肪酸中間体が、Nrf2 の活性化を介して抗酸化酵素の発現を促進することで、細胞の酸化ストレス防御を亢進させることを見いだした⁶⁾。

以上のように、腸内細菌の脂肪酸代謝に依存して腸管内に特異的に生成する脂肪酸分子種が、宿主であるヒトの健康に何らかの影響を与えている可能性が示された。これらの知見は、腸内細菌叢制御と食事脂肪酸組成制御により、腸管内での新たな機能性脂肪酸の産

生を介して、生活習慣病予防・改善ならびに健康増進を図れる可能性を示している。

乳酸菌核酸代謝の高尿酸血症予防への応用

日本人成人男性の約 20 %が高尿酸血症であると言われ、痛風ばかりでなく、高血圧、糖尿病、高脂血症、動脈硬化の要因となっている。尿酸の前駆体となるプリン体は、肉、魚、卵、ビールなどに多く含まれ、高尿酸血症の対症療法としてプリン体を多く含む食品の制限が行われる。しかしながら、旨味成分であるプリンヌクレオチドも制限されることから、食品の美味しさが減ずることとなり、患者にとって苦痛となっている。

我々は、消化管内で乳酸菌がプリン体を分解することができれば、体内へのプリン体の吸収を抑制でき、血中尿酸値を低減できるのではないかと考えた。そこでプリン体を分解する乳酸菌を検索した。*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Enterococcus*、*Leuconostoc* および *Pediococcus* 属を含む様々な乳酸菌を対象に、腸管内での主要プリン体であるイノシンおよびグアノシンの分解能を解析した結果、数株の乳酸菌が高活性を示すことを確認した。次に、食餌性高尿酸血症モデルラットを用いて、これらの菌株による血清尿酸値の上昇抑制作用について検討した。RNA 負荷により対照群の血中尿酸値は経時的に上昇したが、乳酸菌投与群においては抑制傾向が見られ、特に、*L. brevis* や *L. fermentum* においては、有意な血中尿酸値の低下が観察された。これらの乳酸菌は、プリンヌクレオシドのプリン塩基への変換過程を主に促進していた。このような代謝活性を有する乳酸菌の摂取が、プリン体の過剰摂取による血中尿酸値の上昇を抑制する可能性が示された。さらに、プリン体代謝活性を維持したまま乳酸菌を腸管に届ける手法として、胃酸耐性向上が可能となる油脂コーティング技術を応用した。油脂素材としてカカオ油脂を豊富に含むチョコレートを使い、美味しさと機能を併せ持つ新しいプロバイオティクス素材を開発した⁷⁾。

乳酸菌に代表される腸内細菌の代謝研究から、様々な食品成分の変換化合物とその生理機能に関する知見が蓄積されつつある。これらの化合物の動態を腸内細菌の菌相推移、代謝、酵素活性、遺伝子発現を介して制御することが、健康増進をサポートする新たな方法論となることを期待したい。

- 1) S. Kishino *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 17808-17813 (2013)
- 2) Bergamo, P. *et al.*, *J. Funct. Foods*, **11**, 192-202 (2014)
- 3) J. Miyamoto *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **290**, 2902-2918 (2015).
- 4) T. Goto, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **459**, 597-603 (2015).
- 5) T. Nanthirudjanar, *et al.*, *Lipids*, **50**, 1093-1102 (2015).
- 6) H. Furumoto *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **296**, 1-9 (2016).
- 7) Y. Yonejima *et al.*, *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, **4**, 773-777 (2015).

プロフィール

小川 順 (おがわ じゅん)



略歴：

1967 年 滋賀県大津市生まれ
(8 歳から 18 歳まで徳島県徳島市にて育つ)
1985 年 徳島市立高校 卒業
1990 年 京都大学農学部農芸化学科 卒業
1992 年 同大学大学院農学研究科修士課程 修了
1994~1995 年 日本学術振興会特別研究員
1995 年 同博士課程 修了、同大学農学研究科 助手
2006~2007 年 フランス国立農業研究所 客員研究員
2008 年 京都大学微生物科学寄附研究部門 特定教授
2009 年 同大学農学研究科 教授 (応用生命科学専攻発酵生理及び醸造学分野)
現在に至る

研究テーマと抱負：

微生物に多様な機能を探索し、それを社会のために役立てる研究をしたい。

趣味：

酒悦食楽、クラシック音楽 (鑑賞、オーボエ演奏と指揮)

連絡先：

〒606-8502 京都市左京区北白川追分町
京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻応用微生物学講座
発酵生理及び醸造学分野
Tel: 075-753-6115
Fax: 085-753-6113
E-mail: ogawa@kais.kyoto-u.ac.jp.

第 3 部「健康」
－世界の健康に貢献する
日本食の科学的・多面的検証－

世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証

○稲垣暢也、池田香織 （京都大学医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学）

わが国において糖尿病が強く疑われる成人の割合は男性 15.5%、女性 9.8%と増え続けており、その背景には肥満の増加がある。現在、肥満の成人における割合は男性 28.7%、女性 21.3%である(平成 26 年国民健康・栄養調査)。糖尿病や肥満症をはじめとする生活習慣病の発症や進展において食事の影響は非常に大きく、食事療法を実施することで複数の薬物相当あるいはそれ以上の効果を得る例も多い。しかし、医療の中で食事・栄養療法の基盤となる研究が不足しているため、食事・栄養療法を必要とするすべての人に十分対応できているとは言えない状況である。我々は、基礎的研究として主に食餌が消化管ホルモンを介して全身の代謝に及ぼす影響に取り組んでおり、臨床では糖尿病や肥満症の治療を栄養学的側面も含めて行いながら、治療法の進歩につなげる研究に取り組んでいる。

一方、日本食は一般に健康食と認識されているが、その根拠となる研究成果が乏しく、日本食のどの要素が健康に貢献し得るのか明確に示されていない。我々は、「異分野融合研究 医学・栄養学との連携による日本食の評価プロジェクト」において、農学と医学・栄養学という異分野が融合して、「食」と「健康」の両面から研究を進めることで日本食の科学的・多面的検証を行っている。

まず、糖尿病、脂質異常症、高血圧、肥満症の診療で推奨される食事内容について、米国、欧州、日本の学会のガイドラインをレビューしたところ、脂質のエネルギー割合はいずれも 20~35%の範囲であり、日本のガイドラインは低め、欧米では高めとなっていた¹⁾。しかし、実際には、わが国における一日のエネルギー摂取量は現在戦後最低レベルにまで減少している一方で、三大栄養素の中で脂質の摂取量は増加し続け、戦後 4 倍近くに達している。そこで、健康への効果を検証するのに適した食餌として 1975 年の日本人の食事内容（国民栄養調査）を再現した組成の「日本食モデル飼料」（脂質エネルギー割合 20%）と 2010 年の米国人の食事内容（国民栄養調査）を再現した組成の「欧米食モデル飼料」（脂質 35%）をマウスに投与して比較したところ、欧米食モデル飼料ではエネルギーの過剰摂取から全身の脂肪蓄積が生じ、耐糖能が低下した。

それでは、なぜ高脂肪食は肥満をきたすのだろうか？栄養素を経口摂取すると腸管から様々なホルモンが分泌される。中でも、インクレチンはインスリン分泌を刺激するホルモンとして近年注目を浴び、糖尿病治療薬としてすでに臨床応用されている。主要なインクレチンとして GIP (gastric inhibitory polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) が知られるが、GIP は特に脂質の摂取により強力に分泌が刺激され²⁾、肥満を誘導する。実際、GIP が欠損したマウスや GIP 受容体が欠損したマウスでは、高脂肪食を摂取しても肥満は起こらない^{3, 4)}。我々は最近、GIP 遺伝子に GFP をノックインしたマウスを作製することにより、GIP 分泌 K 細胞の可視化や単離に成功し、GIP 分泌メカニズムの詳細な研究

を可能にした⁵⁾。その結果、高脂肪食の単回摂取による GIP 分泌刺激には K 細胞に発現している脂肪酸結合たんぱく質の一種である FABP⁵²⁾や G 蛋白質共役受容体の一つである GPR120 が関与し⁶⁾、かつ胆汁の共存が必須であること⁴⁾、また高脂肪食の長期摂取における GIP 遺伝子の発現誘導には、転写因子である Rfx6 や Pdx1 が重要な役割を果たしていることを明らかにした⁵⁾。さらに、脂質の割合のみならず種類の違いの影響について、マウスに魚油、オリーブ油、ラードを 45%含有する飼料を投与・比較検討を行った。その結果、魚油食投与群において特に肥満を誘導する消化管ホルモン GIP の過剰分泌が抑制され、長期投与実験では魚油食投与群において肥満が軽減されることを明らかになった。

また、日本食の特徴のひとつである「だし」について、京都の複数の老舗料亭の一番だしのアミノ酸成分分析結果から、グルタミン酸、ヒスチジン、アスパラギン酸が主成分であることを確認し、これら 3 種のアミノ酸と塩分の濃度を再現した合成だしを用いて、米飯とともに摂取した際の効果を検討したところ、既報の 1 割程度の濃度のアミノ酸であるにもかかわらず、白湯の場合に比して胃運動が有意に亢進した。本邦でも 10%以上の有病率と推定される機能性ディスペプシアでは胃運動の低下を含む機能的異常から慢性的な心窩部痛や胃もたれ症状が生じるとされており、だしの効果が期待される。京都大学医学研究科と滋賀県長浜市の協働事業であるながはま 0 次予防コホートのベースラインデータを解析したところ、糖尿病の発症の一因となり得るインスリン抵抗性がみそ汁・魚料理・野菜料理を毎日食べる習慣のある人で有意に低値であることが明らかとなり、これら日本食に特徴的な食習慣が耐糖能に好影響を及ぼしていることが示唆された。

本講演では、このように、「異分野融合研究 医学・栄養学との連携による日本食の評価プロジェクト」を中心に、我々が現在行っている研究を紹介したい。

- 1) 真能ら. 日本病態栄養学会誌. **19**, 99-109 (2016)
- 2) Shibue, K., *et al.* *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **308**, 583-591 (2015)
- 3) Nasteska, D., *et al.* *Diabetes*, **63**, 2332-2343 (2014)
- 4) Miyawaki, K., *et al.* *Nat Med.*, **8**, 738-42, 2002
- 5) Suzuki, K., *et al.* *J. Biol. Chem.*, **288**, 1929-1938 (2013)
- 6) Iwasaki, K., *et al.* *Endocrinology*, **156**, 837-846 (2015).

プロフィール

稲垣 暢也 (いながき のぶや)



略歴：

1984 年	京都大学医学部医学科 卒業
1984 年	京都大学医学部附属病院内科 研修医
1985 年	田附興風会北野病院内科 研修医・医員
1992 年	同大学大学院医学研究科博士課程 修了
1992 年	千葉大学医学部 助手
1995 年	同 講師
1996 年	同 助教授
1997 年	秋田大学医学部 教授（生理学第一講座）
2004 年	秋田大学バイオサイエンス教育・研究センター長
2005 年～	京都大学大学院医学研究科教授（糖尿病・栄養内科学、2013 年より糖尿病・内分泌・栄養内科学と改称） 現在に至る
2015 年～	京都大学医学部附属病院 病院長（併任）

学会活動など：

日本糖尿病学会（常務理事）、日本内分泌学会（理事）、日本病態栄養学会（理事）、日本糖尿病協会（理事）、日本糖尿病合併症学会（理事）、日本糖尿病・肥満動物学会（常務理事）、日本糖尿病対策推進会議（幹事）、日米医学協力委員会（栄養・代謝部会長）、アジア糖尿病学会（AASD）（Executive board）、日本脾・脾臓移植研究会（世話人）など

研究テーマと抱負：

糖尿病、代謝ならびに病態栄養学、特にインスリン分泌のメカニズムとその破綻による糖尿病発症機構の解明を一貫して行っている。糖尿病の新しい診断法や治療法を開発したい。

趣味：

歴史に思いを馳せながら旅すること。食べ歩き。

連絡先：

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

E-mail: inagaki@kuhp.kyoto-u.ac.jp.

日本食の健康機能評価

○都築 毅 （東北大学農学研究科）

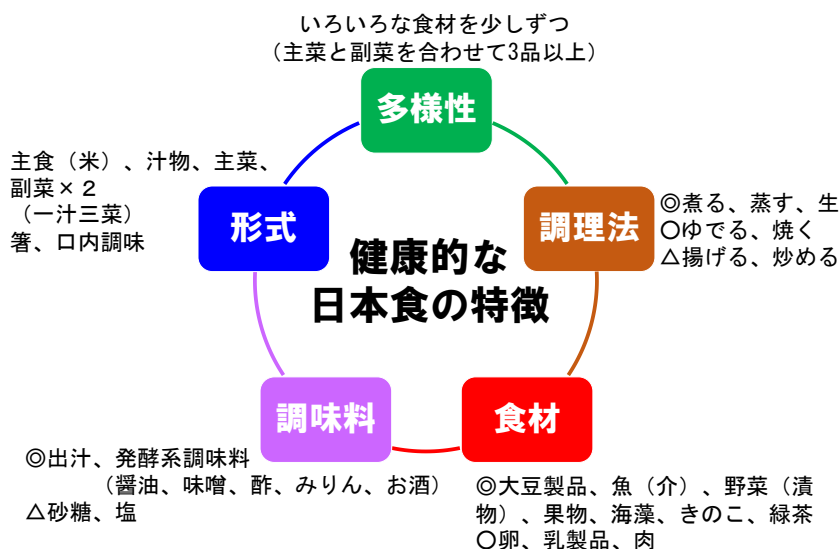
日本人の平均寿命は伸び続け、世界有数の長寿国として知られている。日本人は寿命が長いだけでなく、自立して生活できる期間を示す健康寿命も長い。日本人が健康長寿である理由は、欧米人と異なる特徴的な食生活に起因すると考えられている。日本人の食事「日本食」は、米を主食とし、魚、野菜、大豆などの食素材、味噌や醤油といった調味料が伝統的に使われ、近年では、肉、牛乳、油脂、果実も加わり、多様な食素材を使用し、健康維持に有効な成分を数多く含んでいると考えられている。本講演では、日本食の健康有益性について、我々の知見を中心に紹介する。

日本食中の特徴的な食品に含まれる個々の成分が生体に与える影響を検討した試験は、これまでも数多くあったが、食事のメニューまるごとを総合して検討した研究はなかった。日本食の健康有益性は、健康維持に有効な食素材を数多く摂取していることによると考えられる。そこで我々は、現在の日本食と米国食を再現し、ラットに一定期間これらの食事を与えた後、食事内容の違いによる生体への影響の差異を調べ、日本食はストレス性が低く、エネルギー消費を促進し、健康維持に有益であることを示した[1]。

現在の日本食は欧米の影響を受け「食の欧米化」が進行し、また、生活習慣病の罹患率が増加している。よって、どの時代の日本食が健康維持に有益かを詳細に検討した。様々な年代の食事献立を作成し、それらを試験飼料としマウスに4週間摂食させたところ、1975年の日本食摂取により、内臓脂肪が減少し、エネルギー消費が亢進することを示した[2]。長期摂食させた試験でも、1975年日本食は、肥満抑制効果を有し、さらに、老化による脂質・糖質代謝調節機能の低下を防いで脂肪肝や糖尿病の発症リスクを低減し、寿命も延伸することが示され、1975年頃の伝統的日本食は、高い健康有益性を持つことが明らかとなった[3, 4]。

この要因を探るべく様々な検討を行ったところ、何か1つの成分の効果で良い効果を得るのは難しく、複数成分の相互作用が重要であると示唆された。1975年の日本食は他の年代の日本食と比較して豆類、野菜類、果実類、藻類、魚介類、卵類、発酵調味料の使用量が多く、使用している食材の種類が豊富であった。そこで、1975年の日本食の特徴を、過去の研究結果をもとに明確にした。その特徴は、5つの要素に分類された（図参照）。第1として、「多様性」で、いろいろな食材を少しずつ摂取していた（主菜と副菜を合わせて3品以上）。第2として、「調理法」で、「煮る」、「蒸す」、「生」を優先し、次いで、「茹でる」、「焼く」を、「揚げる」、「炒める」は控えめであった。第3として、「食材」で、大豆製品や魚介類、野菜（漬物を含む）、果物、海藻、きのこ、緑茶を積極的に摂取し、卵、乳製品、肉も適度に（食べ過ぎにならないように）摂取していた。第4として、「調味料」で、出汁や発酵系調味料（醤油、味噌、酢、みりん、お酒）を上手く使用し、砂糖や塩の摂取量を

抑えていた。第 5 として、「形式」で、一汁三菜〔主食（米）、汁物、主菜、副菜×2〕を基本として、いろいろなものを摂取していた。これらの特徴を有した食事を 1975 年型日本食とし、ヒトにおいても有益な効果を発揮するかを証明するために、健常人や軽度肥満者に与える影響を現代食と比較・検討した。実験 1 として軽度肥満者に、実験 2 として健常人に与える影響を現代食（日本人の食事摂取基準に準じた食事）と比較しました。



実験 1 として、被験者（BMI が 24 以上 30 以下の軽度肥満者：年齢 20～70 歳）を現代食群（30 名）と 1975 年型日本食群（30 名）に割り当て、それぞれの食事を 1 日 3 食、28 日間摂取させた。試験期間前後に、各種パラメーターの測定を行った。その結果、現代食群と比べて、1975 年型日本食群において、BMI や体重が有意に減少し、血清 LDL コレステロールや血清ヘモグロビン A1c、腹囲周囲長が減少傾向、血清 HDL コレステロールが増加傾向を示した。

実験 2 として、被験者（BMI が 18.5 以上 25 未満の健常者：年齢 20～30 歳）を現代食群（16 名）と 1975 年型日本食群（16 名）に割り当て、それぞれの食事を 1 日 3 食、28 日間摂取させた。試験期間中に週 3 回、1 日 1 時間以上の中程度の運動を負荷し、試験期間前後に、各種パラメーターの測定を行った。その結果、現代食群と比べて、1975 年型日本食群において、ストレスの有意な軽減、運動能力の有意な増加が見られました。

以上より、1975 年型日本食はヒトの健康維持に有効であることが示された。1975 年の日本食の特徴を取り入れて食習慣を見直せば、健康長寿に役立つことが示唆された。

- [1]. 都築毅ら、日本栄養・食糧学会誌, 2008; 61: 255-264.
- [2]. Y. Kitano, T. Tsuduki, et al., J. Jpn. Soc. Nutr. Sci., 2014; 2: 73-85.
- [3]. 本間太郎, 都築 毅ら, 日本食品科学工学会誌. 2013; 60: 541-553.
- [4]. K. Yamamoto, T. Tsuduki, et al. Nutrition. 2016; 32: 122-128.

プロフィール

都築 毅（つづき つよし）



略歴：

1975 年	愛知県豊田市生まれ
2000 年	東北大学農学部 卒業
2002 年	東北大学大学院農学研究科博士前期課程 修了
2005 年	東北大学大学院農学研究科博士後期課程 修了 博士（農学）取得
2005 年	宮城大学食産業学部 助手
2007 年	宮城大学食産業学部 助教
2008 年	東北大学大学院農学研究科 准教授（現在に至る）

研究テーマと抱負：

健康長寿に有効な方法の確立をめざし、日本食（和食）に着目して研究しています。また、妊娠・授乳期の母親の栄養状態が子供に与える影響や老化や老化性疾患を制御する食品開発、パフォーマンス向上のための食品開発に関する研究も行っています。

趣味：

子育て、クラシック音楽（鑑賞、フルート演奏）

連絡先：

〒981-8555 宮城県仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1

東北大学大学院農学研究科

生物産業創成科学専攻 食品化学分野

Tel: 022-717-8803

Fax: 022-717-8803

E-mail: tsudukit@m.tohoku.ac.jp

食品因子センシングからみた日本型食事パターンの機能性

○立花宏文 (九州大学大学院農学研究院・生命機能科学部門)

ポリフェノールなどに代表される機能性食品因子の機能性発現において、生体が食品因子を感知すること、すなわち食品因子センシングが重要な役割を担っている。これまでに食品因子センシングに関与する生体分子が数多く同定されており、それらの発現量は食品因子センシングの強度（食品因子感知力）に深く関与することが明らかにされつつある。本講演では食品因子感知力を高める食品や多様な食品の組み合わせ機能について紹介する。**食品因子センシングに基づいた食品機能の増強—緑茶カテキンを例に—**

我々は緑茶の主要な成分である(−)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) と結合し、そのがん細胞増殖抑制作用を仲介する細胞膜上の緑茶カテキン感知レセプターとして 67kDa ラミニンレセプター (67LR) を発見するとともに⁽¹⁾、その活性化メカニズムを明らかにした⁽²⁾。その後今日までに、EGCG の抗がん作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、脂肪細胞機能調節作用、血管内皮細胞機能調節作用といった機能性に 67LR が関与することが報告されている⁽³⁻⁵⁾。

EGCG の 67LR を介した機能性(抗がん作用)発現を担う分子の解明をすすめた結果、EGCG は 67LR を介して内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) を活性化することで NO 産生を誘導すること、それに続いて可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 依存的に cGMP 産生を促進すること、さらに cGMP はプロテインキナーゼ Cδ (PKCδ) ならびに酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) を活性化することを明らかにした^(6, 7)。つまり、EGCG は 67LR/eNOS/NO/cGMP/PKCδ/ASM から構成される新規の細胞致死経路を活性化することを見出した。興味深いことに、生理的低濃度の EGCG は NO 産生を誘導するものの、cGMP 産生は促進できなかった。そこで、cGMP が本細胞致死経路の律速であると予想し、cGMP 分解酵素ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) の発現について検討したところ、PDE5 が胃がん、膵臓がん、前立腺がん、乳がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病細胞、慢性リンパ性白血病細胞において高発現しており、EGCG と PDE5 阻害剤の併用はこれらがん細胞に対して強力な致死作用を発揮することを明らかにした⁽⁷⁻⁹⁾。

EGCG によって活性化された ASM の下流におけるイベントとして注目すべき点は、脂質ラフトが崩壊し EGF 受容体や IGF 受容体をはじめとする様々なチロシンキナーゼレセプターの活性化が阻害されることである⁽¹⁰⁾。また、ASM によって産生されるセラミドを下方制御するスフィンゴシンキナーゼ (SphK1) が多発性骨髄腫において高発現しており、SphK1 を阻害することで EGCG の抗がん作用を増強できることを明らかにした^(10, 11)。

67LR の発現量を増加させることで EGCG の抗がん作用を増強できるのではないかと考え、67LR の発現増強因子の探索を行った結果、all-*trans*-retinoic acid (ATRA) が 67LR 発現量ならびに EGCG の細胞表面結合量を増加させることを見出した。また、ATRA を同時に摂取させることで EGCG の腫瘍成長抑制作用が増強されることを確認した⁽¹²⁾。また、EGCG の機能性

を高める茶成分をメタボリック・プロファイリング法により探索し、柑橘ポリフェノールとして知られるフラバノンが EGCG シグナリングを増強することで EGCG の機能性発現を高めることを見出した⁽¹³⁾。

食品因子センシング調節作用からみた日本型食事摂取パターンの優位性

日本型の食事パターンは機能性の側面からも我が国の健康長寿を支えてきたと考えられているが、その科学的エビデンスは乏しい状況にある。農林水産省・異分野融合研究として進められているプロジェクト「世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証」において、生体の食品因子感知力を増強する効果が期待できる食品素材や食品因子の組み合わせを明らかにする研究に取り組んでいる。ここでは日本型食事パターンの食品因子センシング調節作用について紹介する。

- 1) H. Tachibana *et al.*, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 11, 380-381 (2004)
- 2) S. Tsukamoto *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 289, 32671-32681 (2014)
- 3) H. Tachibana, *Scientific Evidence for the Health Benefits of Green Tea*, pp45-57 (2015)
- 4) 立花宏文, 実験医学, 34, No.16 (2016)
- 5) 藤村由紀, 立花宏文, 化学と生物, 54(9), 674-680 (2016)
- 6) S. Tsukamoto *et al.*, *Biochem. J.*, 443, 525-534 (2012)
- 7) M. Kumazoe, *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 123, 787-799 (2013)
- 8) M. Kumazoe, *et al.*, *FEBS Lett.*, 587, 3052-3057 (2013)
- 9) M. Kumazoe, *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 168, 610-613 (2014)
- 10) S. Tsukamoto *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 14, 2303 (2015)
- 11) S. Tsukamoto *et al.*, *Br. J. Haematol.*, doi: 10.1111/bjh.14119
- 12) J. Lee *et al.*, *PLoS ONE*, 5(6), e11051 (2010)
- 13) M. Kumazoe, *et al.*, *Sci. Rep.*, 5, 9474 (2015)

プロフィール

立花宏文 (たちばなひろふみ)



略歴：

1983 年	福岡県立筑紫丘高校 卒業
1987 年	九州大学農学部食糧化学工学科 卒業
1989 年	同大学大学院農学研究科修士課程 修了
1991 年	同博士課程退学、同大学農学研究科 助手
1994 年	同大学農学研究科 講師
1996 年	同大学農学部 助教授
2012 年	同大学農学部 教授、主幹教授（生命機能科学部門食糧化学分野） 現在に至る

研究テーマと抱負：

フードケミカルバイオロジー、食品因子の機能性に関する分子的基盤を明らかにし、食による疾病予防への応用展開をはかりたい。

趣味：温泉巡り

連絡先：

〒812-8581 福岡市東区箱崎6-10-1

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門食料化学工学講座食糧化学分野

Phone: 092-642-3008

Fax: 092-642-3008

E-mail: tatibana@agr.kyushu-u.ac.jp