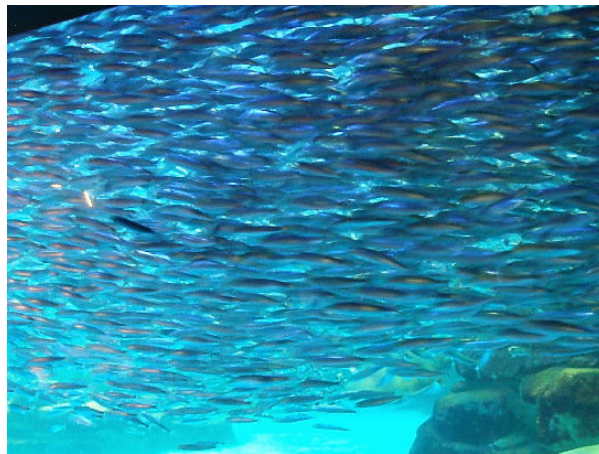




2011.10.1 (霧島)

機能的食品の今後： 水産有効成分に着目して

宮下和夫
(北海道大学大学院水産科学研究所)



ニュートラシューティカル (Nutraceutical)

・機能性食品あるいは特定保健用食品中の機能性化合物:

→ Nutraceutical

・食物繊維:物理化学的性質による腸内環境改善、整腸作用、グルコース・コレステロール吸収阻害

■問題点:

- 化学構造的に吸収され難い、あるいは吸収されてもすぐ排出される(ポリフェノールなど)
- 分解されて吸収されるにもかかわらず、その活性が高分子状態でないと発現できない(コラーゲンなどのタンパク質やフコイダンなどの多糖類)
- 微量でも強い生理活性を示す:対象成分の消化吸収、代謝、体内動態などのほか、細胞レベルや遺伝子レベルでの分子機構が不明

ニュートラシューティカル (Nutraceutical)

- 吸収機構、代謝物の動態、排泄機構が明らかでないこと
- 科学的根拠 (Nutrogenomics) により機能が明らかでないこと
- 安全性が証明されていること
- 摂取上限の高いこと
- 食品由来であること (食経験があること)

ニュートラシューティカルと薬剤

■ニュートラシューティカルの望むべき姿

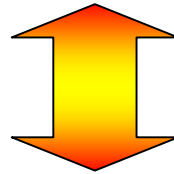
➤分子機構が薬剤と同等またはそれ以上に明確

➤例1

- ✓多量の摂取による生体の調節
- ✓安全性が高い
- ✓病態改善作用
- ✓健常人に悪影響がない

➤例2

- ✓少量でも効果あり
- ✓多量に摂取しても
- ✓健常人に悪影響がない



■薬剤:

➤少量で効果あり

➤分子機構が明確(リガンド活性)

➤副作用あり

➤健常人に対しても作用

主な水産機能性食品成分とその原材料及び機能性

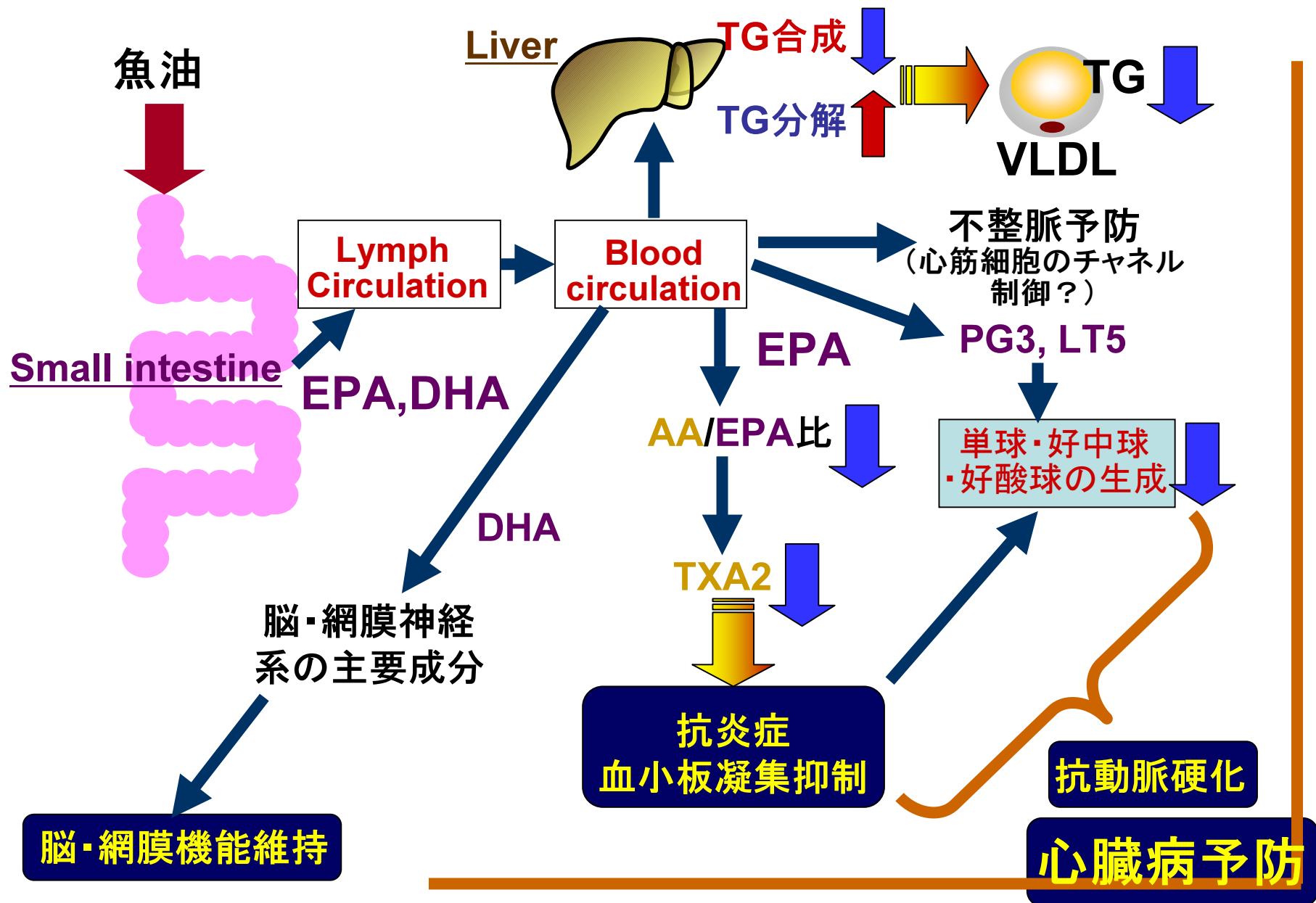
(分子栄養学的な証明がある程度なされているのは赤の部分)

機能性食品成分	原材料	機能性
Omega-3 (EPA / DHA)	魚類(イワシ、マグロ、カツオなど)とその加工廃棄物	アテローム性動脈硬化症予防、心臓病予防、抗コレステロール血症、抗高血圧、抗腫瘍、脳機能改善、視覚改善、骨異常改善、抗糖尿病
キチン/キトサン/グルコサミン	甲殻類の殻	関節炎予防、骨関節症予防、抗腫瘍、抗菌
コラーゲン/コラーゲンペプチド	魚類とその加工廃棄物	皮膚の老化防止、抗高血圧
コンドロイチン硫酸	魚類とその加工廃棄物	関節炎予防、骨関節症予防、抗高血圧

イワシ油などの魚油に含まれるオメガ3脂肪酸 (DHAやEPA)の機能

- 欧米でのオメガ6/オメガ3の比率は16:1であるとされている。
[Exp Biol Med 233:674 (2008)]
- これはFAOやWHOの推奨値よりも高い。
[Am J Clin Nutr 71:S176 (2000)]
- 理想的なオメガ6/オメガ3比率を断定はナンセンスであるが、少なくとも欧米ではオメガ3比は低すぎる。
[Biochem Pharmacol 235:785 (2010)]
- 米国とヨーロッパでは1日あたり1gのEPA・DHA摂取が勧めている。
[2003. Eur Heart J 24:1601 (2003); Circulation 113:2363 (2006)]
- 疫学調査によればEPA・DHA摂取により心臓病のリスクは減少する。
Clin Sci 107:1 (2004); Circulation 106:2747 (2002); Curr Vasc Pharmacol 6:1 (2008); Am J Clin Nutr 84:5 (2006)]
- このことは医学的な観点 [Biochem Pharmacol 235:785 (2010)]からと栄養遺伝学的な観点[J Nutrigenet Nutrigenomics 2:140 (2009)]から確認されている。

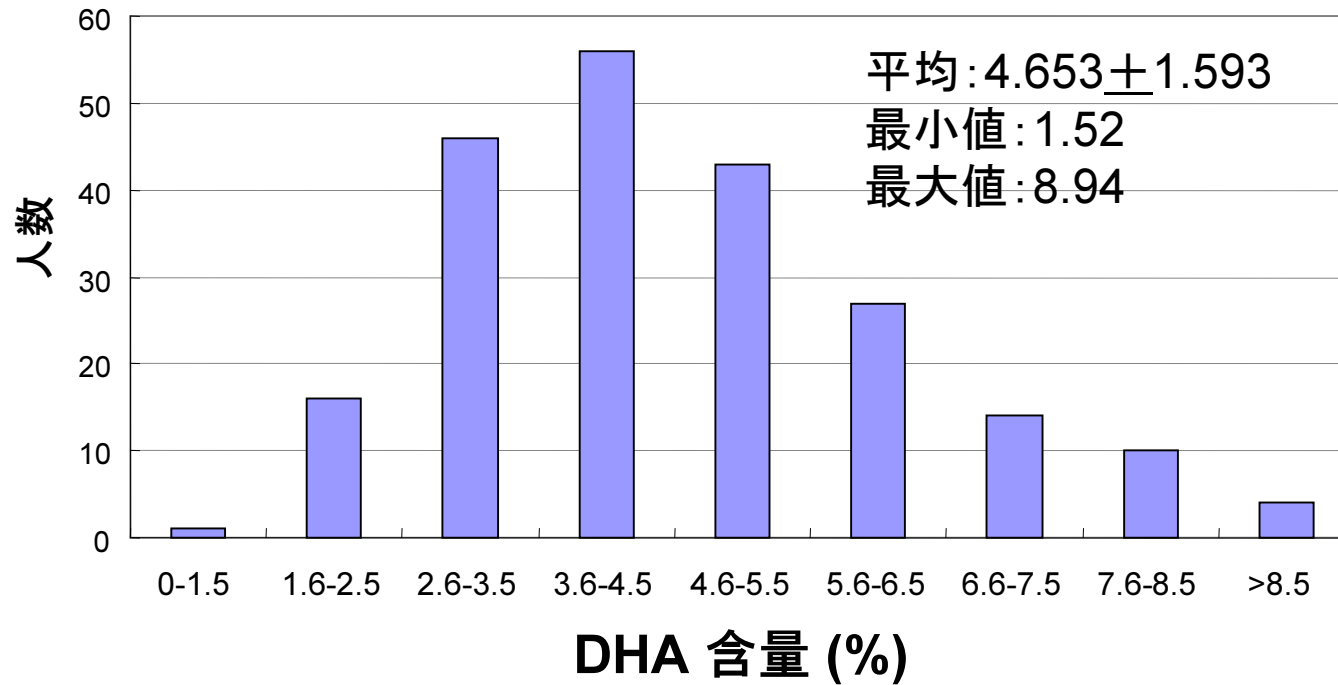
EPA・DHA摂取による心臓病予防のメカニズム



血中の高度不飽和脂肪酸含量とメタボリックシンドロームとの関係

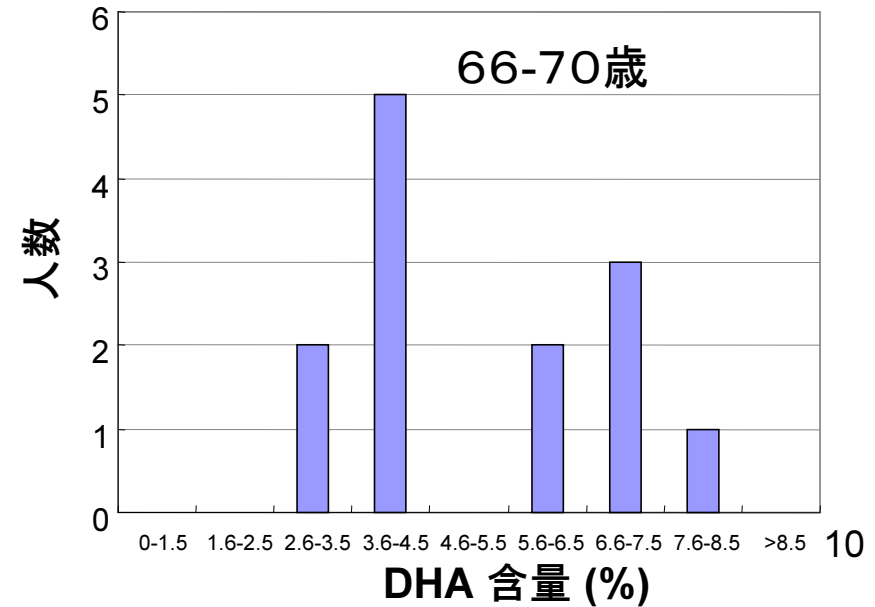
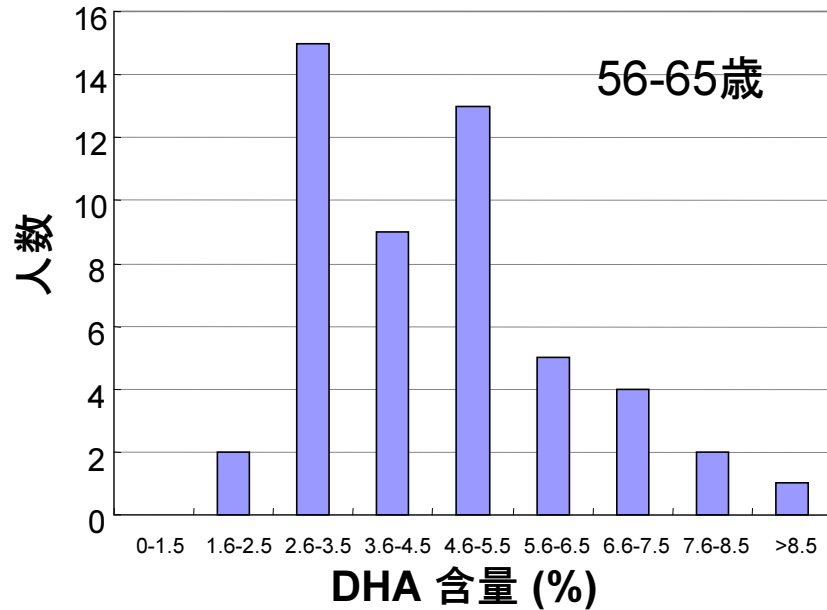
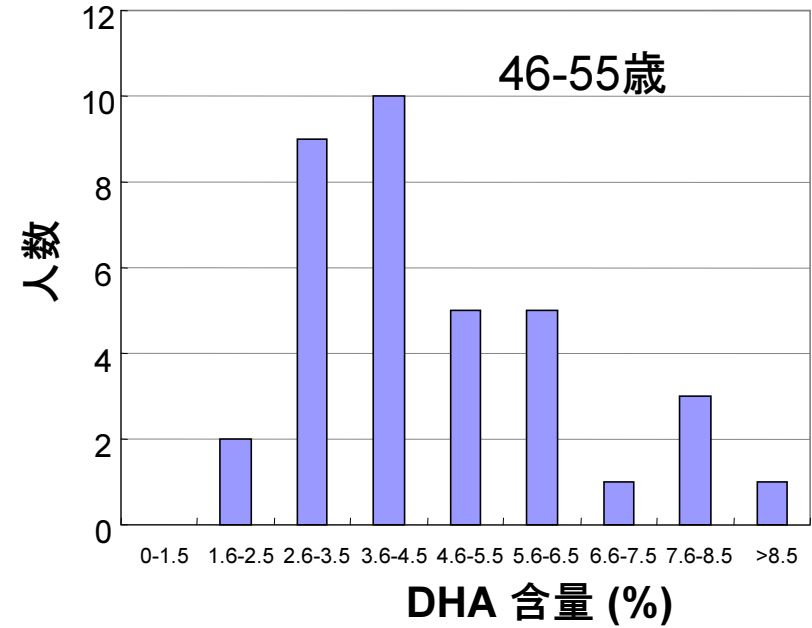
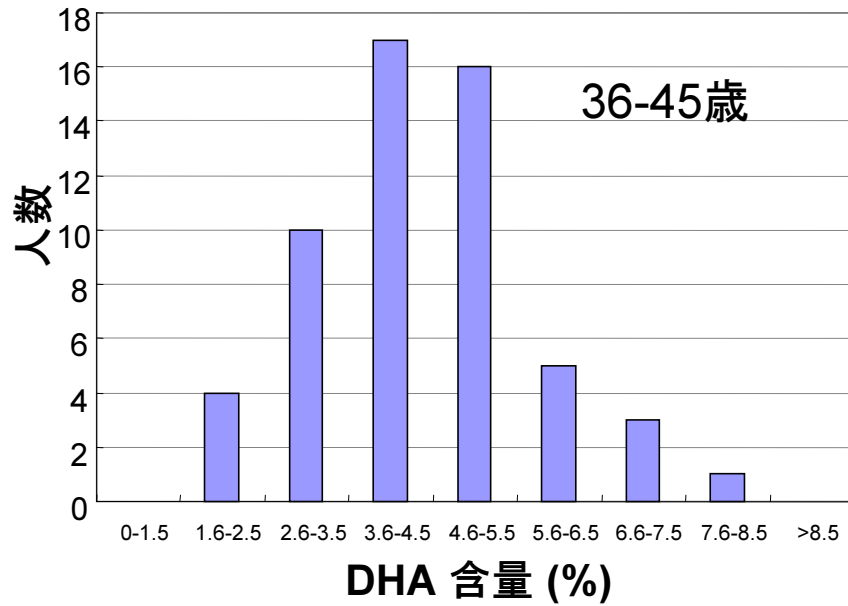
- 対象者: 札幌在住の肥満傾向を有する市民(189名)
下記のいずれかの肥満傾向を示す35歳~69歳までの
健全男女
 - ①BMI \geq 24.5、
 - ②腹囲 $>$ 85cm(男), 80cm(女)もしくは
 - ③内臓脂肪面積(BIA法) \geq 100cm²
- 対象者の赤血球脂肪酸を分析
- 対象者の検診結果と脂肪酸組成との関係を解析

血中のDHA含量



札幌市民(217名;36-71歳)の血中脂質に含まれるDHA含量

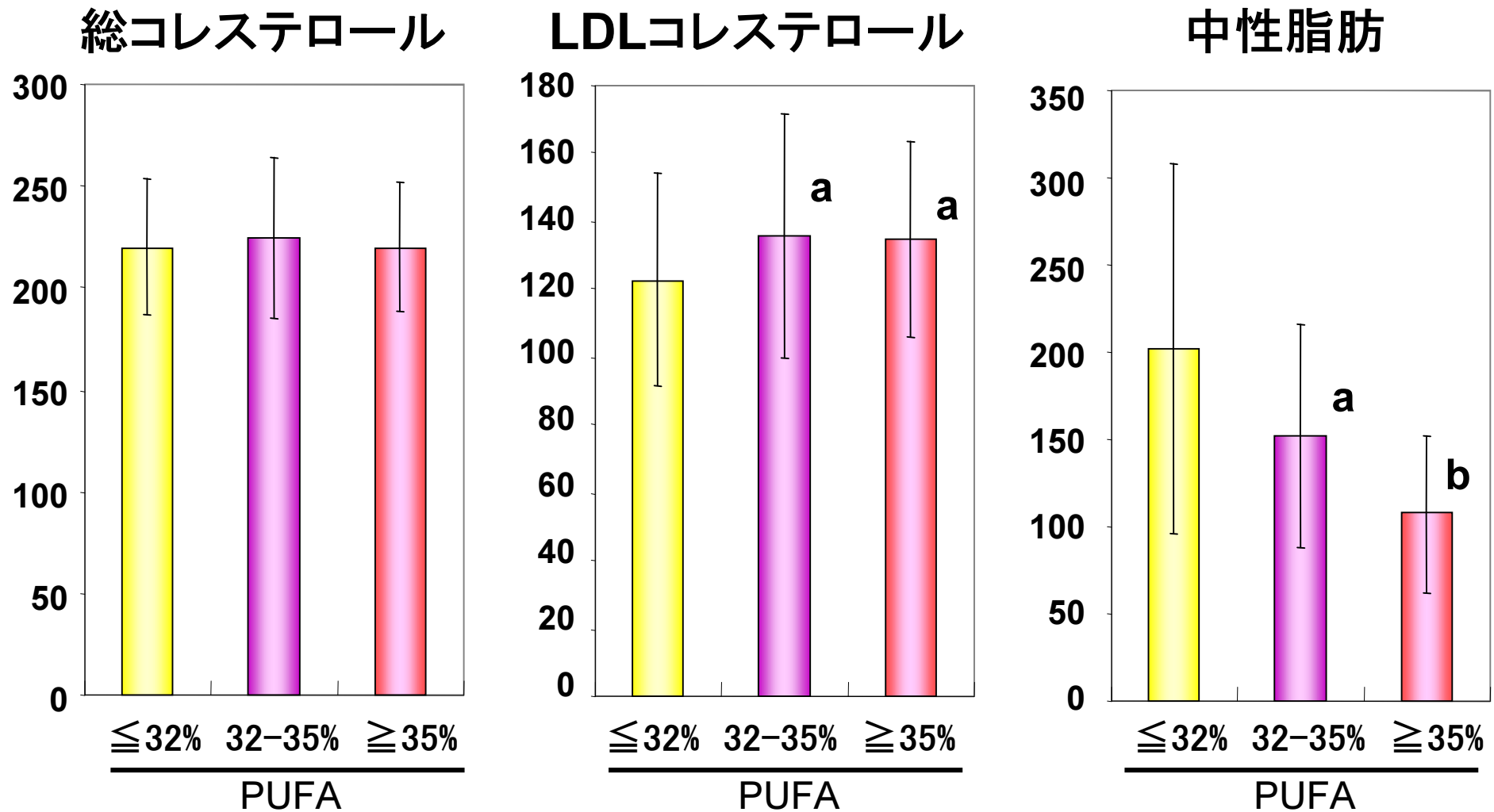
血中のDHA含量と年齢



赤血球膜脂肪酸分布

群別 (% PUFA)	PUFA低値群 ($\leq 32\%$)	PUFA中間群 (32-35%)	PUFA高値群 ($\geq 35\%$)
No (M/F)	71 (28/43)	47 (18/29)	71 (20/51)
年齢(歳)	56.6 \pm 9.6	55.4 \pm 7.9	57.3 \pm 9.1
BMI(kg/m ²)	27.6 \pm 3.5	26.6 \pm 3.6	26.4 \pm 3.4
飽和脂肪酸(%)	42.5 \pm 3.5	40.4 \pm 2.2	37.9 \pm 2.7
一価不飽和脂肪酸(%)	24.8 \pm 3.0	23.3 \pm 1.8	21.0 \pm 2.2
リノレン酸 C18:3n-3	0.55 \pm 0.2	0.57 \pm 0.24	0.63 \pm 0.47
EPA C20:5n-3	1.76 \pm 0.79	2.28 \pm 0.95	3.28 \pm 1.69
DPA C22:5n-3	1.03 \pm 0.26	1.31 \pm 0.27	1.53 \pm 0.37
DHA C22:6n-3	3.52 \pm 0.94	4.75 \pm 1.17	5.60 \pm 1.60
リノール酸 C18:2n-6	15.1 \pm 2.2	16.1 \pm 2.3	17.1 \pm 2.6
C20:3n-6	1.07 \pm 0.39	1.17 \pm 0.35	1.09 \pm 0.29
AA C20:4n-6	5.79 \pm 1.25	6.91 \pm 1.18	7.73 \pm 1.22

赤血球膜脂質中の高度不飽和脂肪(PUFA)含量と血中脂質(mg/dL)



a,b $\leq 32\%$ と比較して有意差あり。(a: $P < 0.05$; b: $P < 0.005$)

メタボリック・シンドローム因子の合併率

臨床的基準を充たしている症例の占める割合(%)

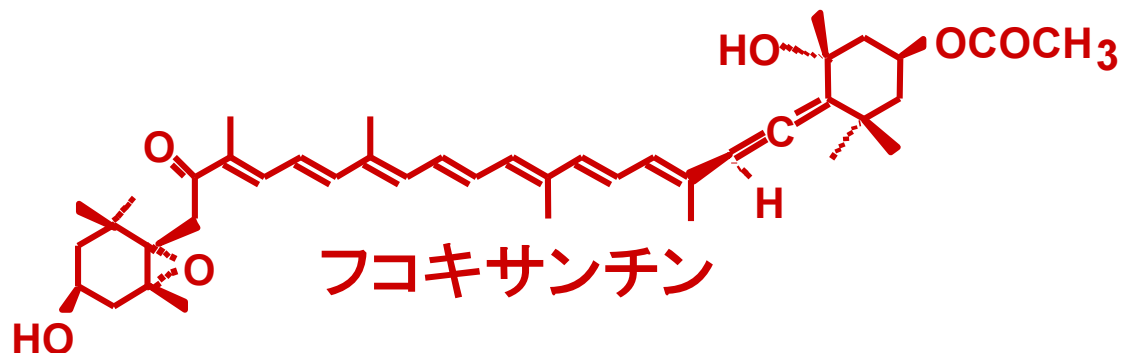
群別 (% PUFA)	低値群 ($\leq 32\%$)	中間群 (32-35%)	高値群 ($\geq 35\%$)
腹囲基準(%) (1)	98.5	93.6	100
血圧基準(%) (2)	77.5	81.8	76.1
脂質基準(%) (3)	70.4	55.3	25.3
血糖基準(%) (4)	31.0	42.6	31.0
MS基準 (1)+(2,3,4)	64.8	55.3	33.8
TG/HDL-C *	3.95 \pm 2.75	2.82 \pm 1.42	1.87 \pm 1.20

(1) 男性 ≥ 85 cm, 女性 ≥ 90 cm, (2) 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg and/or 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg,

(3) TG ≥ 150 mg/d/ and/or HDL-C < 40 mg/dl, (4) HbA1c $\geq 5.6\%$, chi-square test

* 対数変換後分析, One-way ANOVA

海藻カロテノイド、フコキサンチンの構造と分布

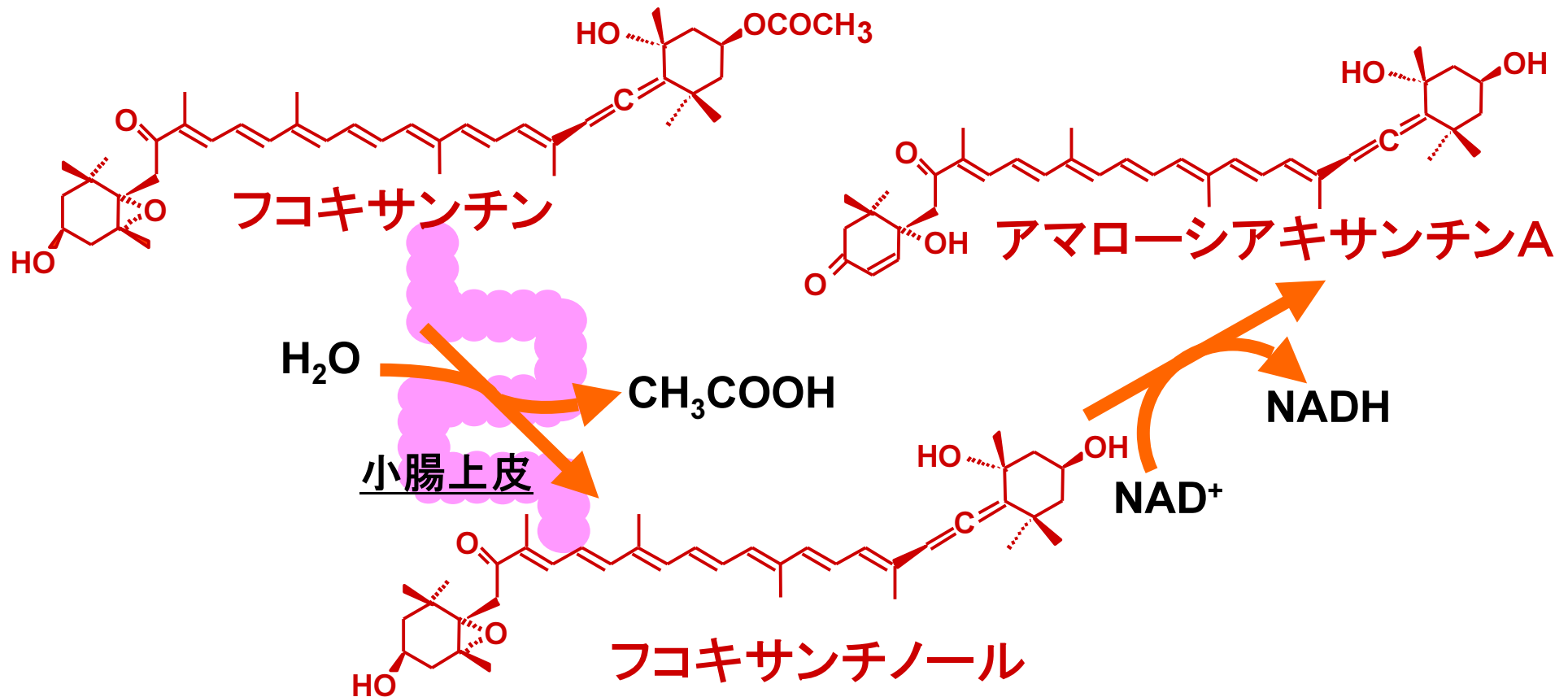


- フコキサンチンは生物が生産するカロテノイドのうち、最も生産量の多いカロテノイド。700種以上あるカロテノイドの中で、10%以上を占めるとの報告がある。
- フコキサンチンは、褐藻類に特異的なカロテノイドである。
- 褐藻類中のカロテノイドのほぼ100%がフコキサンチン。
- 野菜や果物にもカロテノイドは含まれるが、種類は単一ではない。含量も多くて、0.1%程度。

褐藻色素フコキサンチンの特徴

- 他のカロテノイドにはない機能性があること。(抗肥満、抗糖尿病など)
- 消化吸収と体内の代謝物が明確にされたこと。
- 機能(抗肥満・抗糖尿病)の分子機構が明らかになったこと。(こうした食品成分はほとんどない)
- 化学合成、遺伝子組み換えなどによるフコキサンチンの供給が現状では不可能であり、その資源を褐藻類に求めることが最適であること。

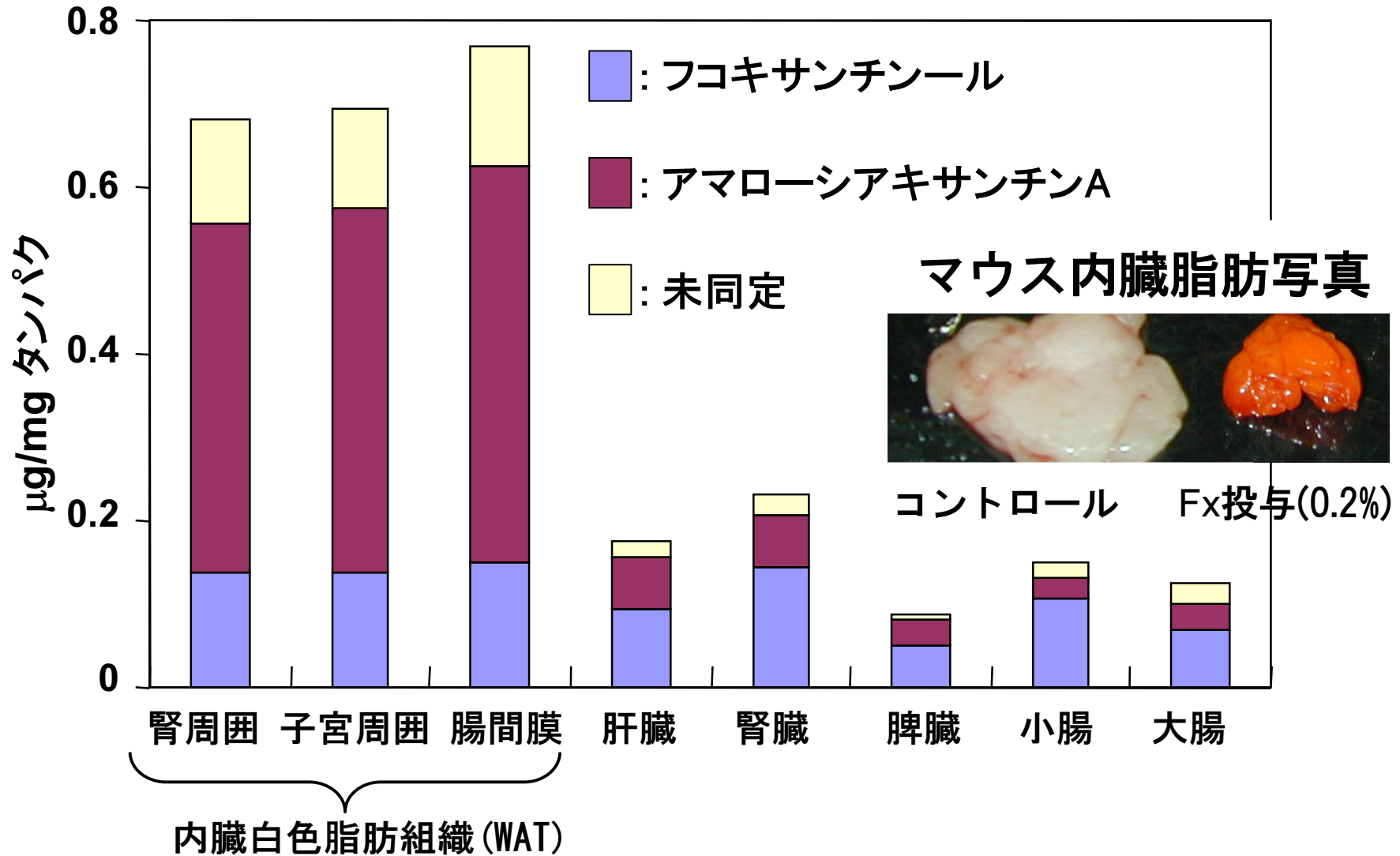
フコキサンチンの吸収と代謝



- リンパ中にフコキサンチンは見出されず、フコキサンチノールが検出された。
- 肝臓などの組織中にはフコキサンチノールの他、アマロウシアキサンチンAも検出された。

[Drug Metab. Dispos. 32:205-211, 2004; Br. J. Nutr. 100:273-277, 2008; Eur. J. Nutr. 49:243-249, 2010].

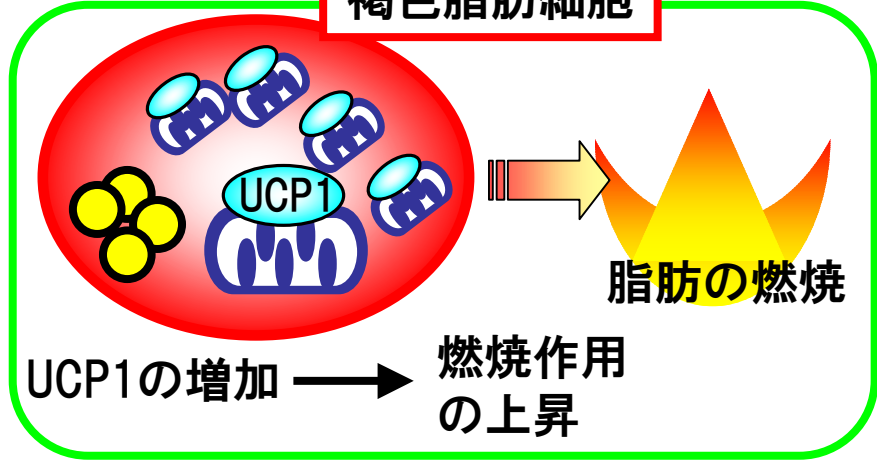
フコキサンチン代謝物は内臓脂肪に集中的に蓄積



フコキサンチン(0.1%)を投与したマウス中のフコキサンチン代謝物含量

[Fisheries Sci. 75:261-263, 2009; J. Agric. Food Chem. 59:4156-4163, 2011]

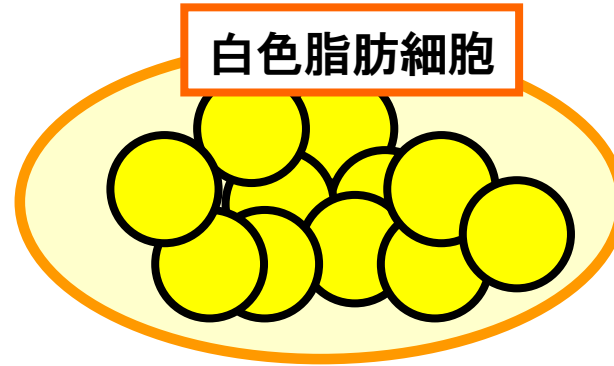
褐色脂肪細胞



薬剤や食品成分UCP1の発現促進

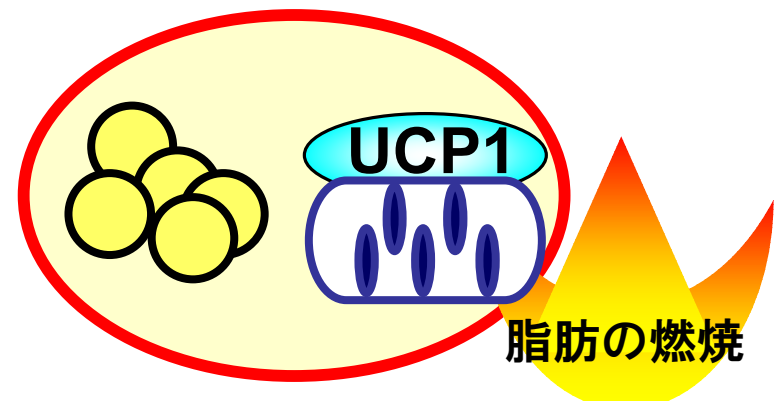
- 活性の高い成分が見つからない
- ヒトでは褐色脂肪は年齢と共に少なくなる

白色脂肪細胞

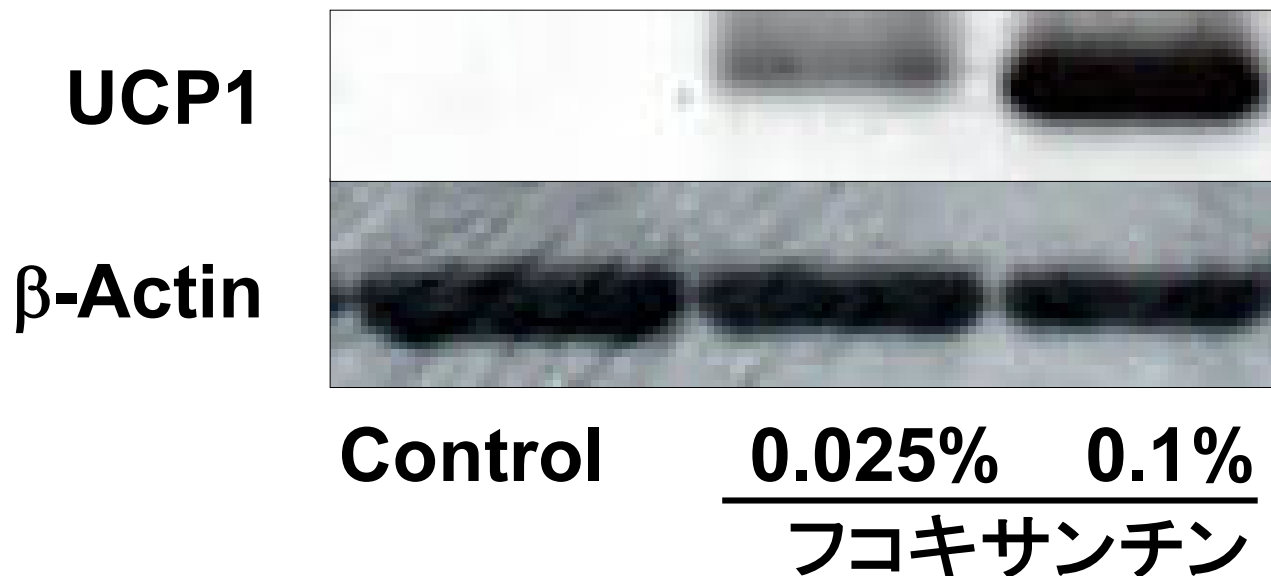


食品成分による白色脂肪組織でのUCP1の発現の可能性は？
 もともと褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞は同じ起源の細胞から生まれたもの。

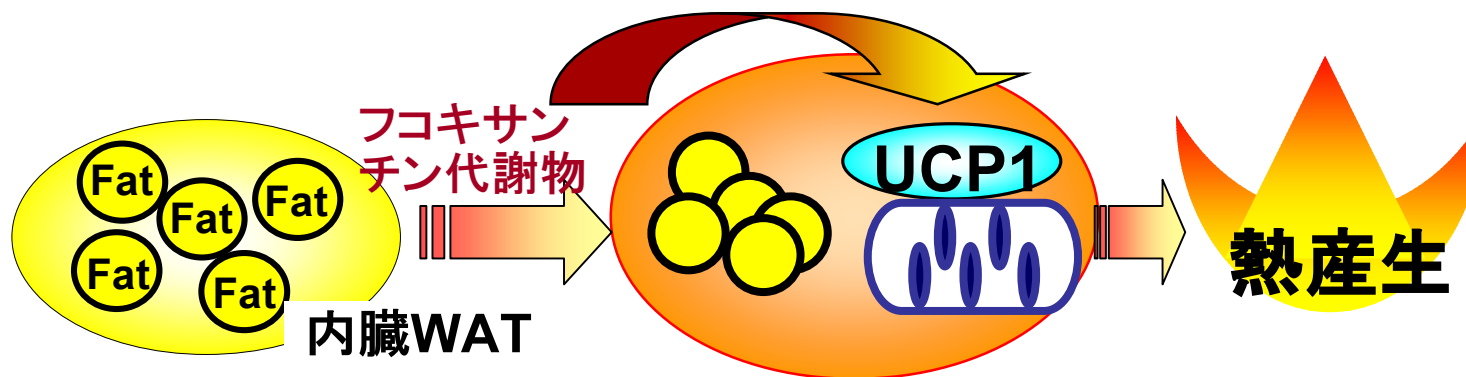
それならば



食品成分による白色脂肪組織中でのUCP1の 発現誘導を発見

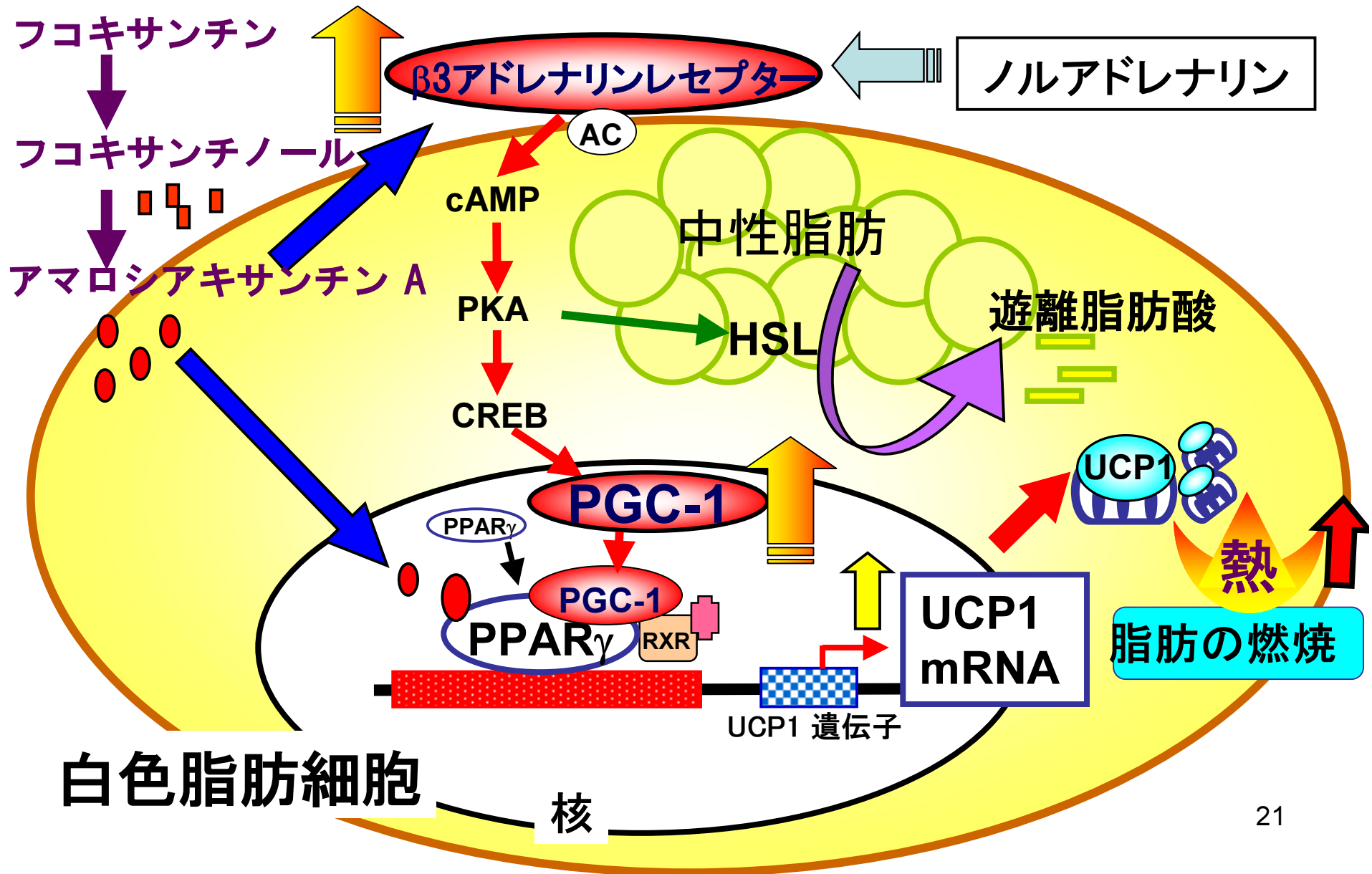


内臓WAT中UCP1の発現誘導



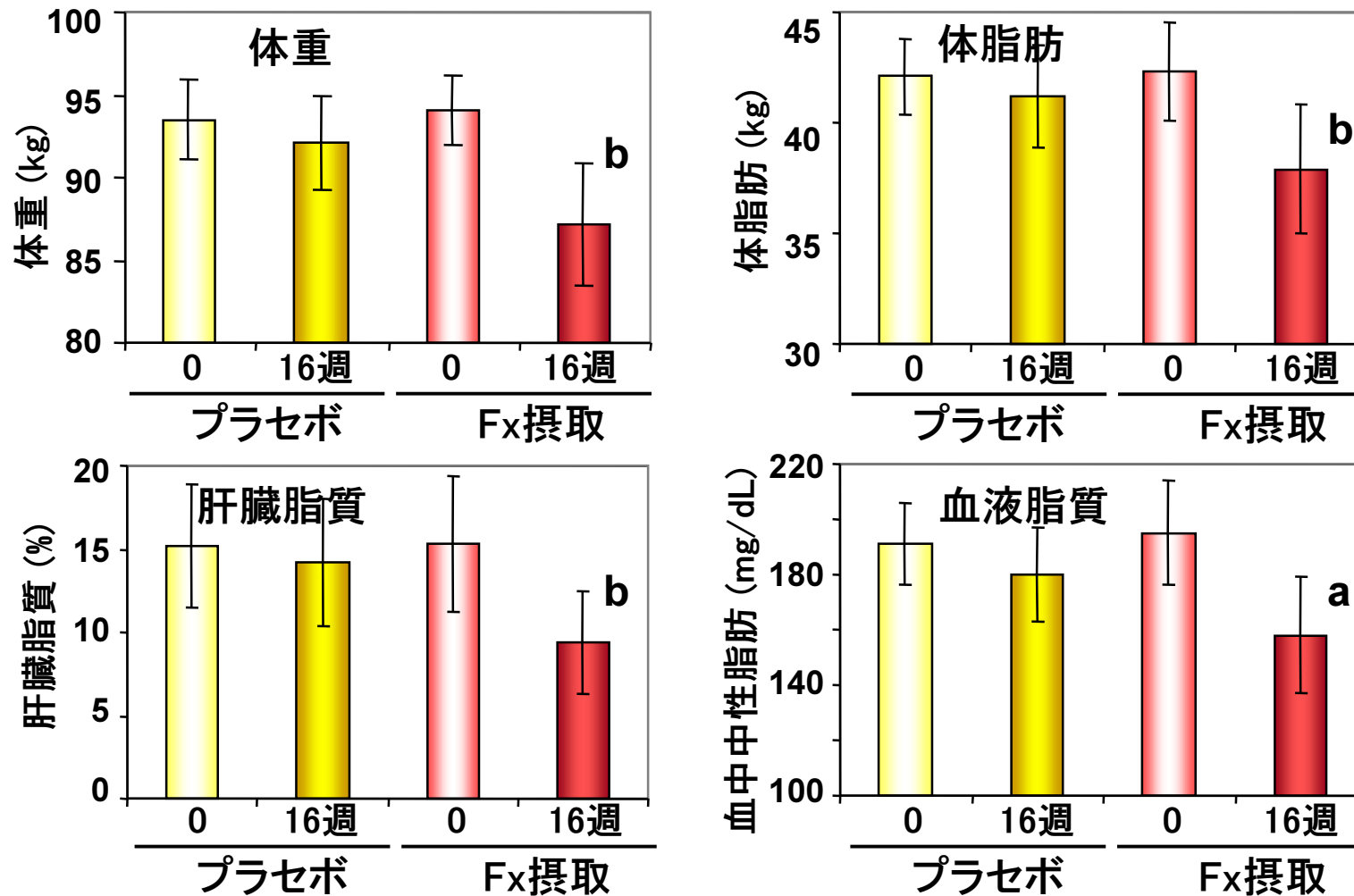
[Biochem. Biophys. Res. Comm. 332:392-397, 2005]

フコキサンチンの抗肥満作用の分子機構



ヒトでのフコキサンチンの効果:

ヒト(白人女性:肥満)がフコキサンチン(Fx)を一人一日2.4mg
摂取した場合

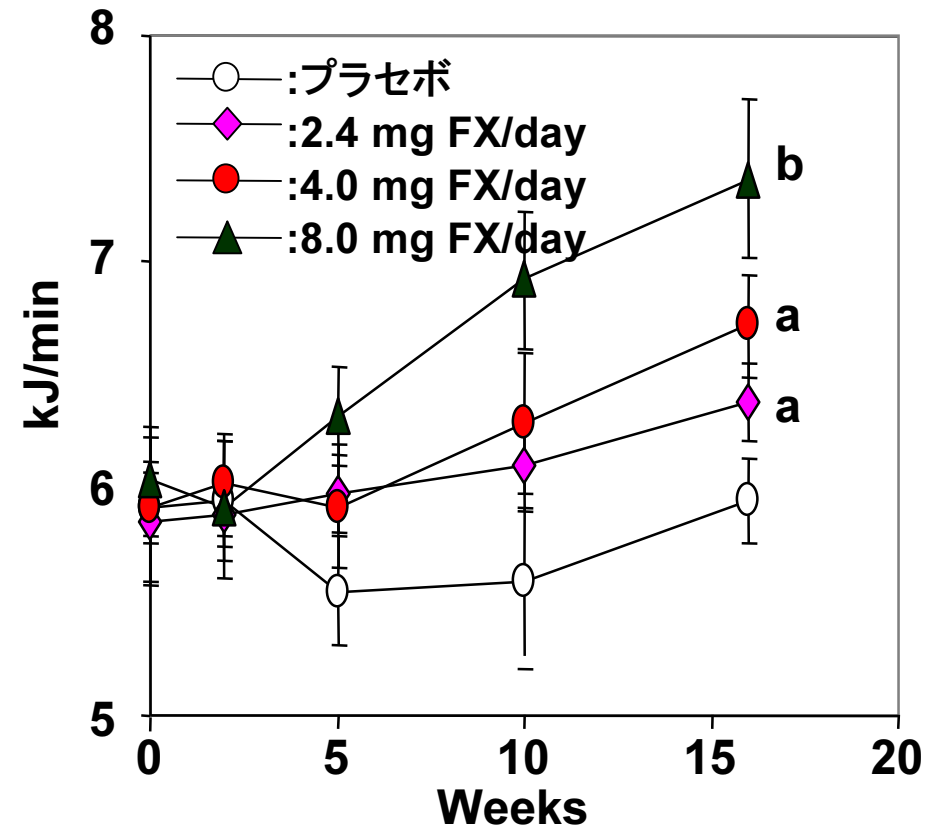
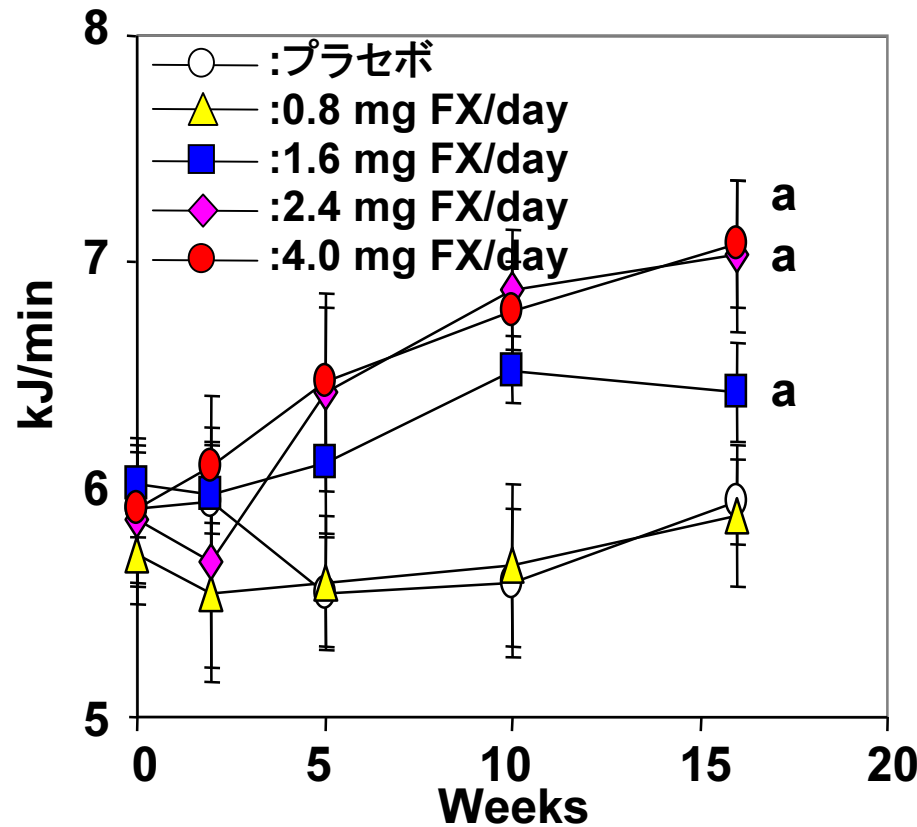


a,b プラセボ(対照)と比較して有意差あり。(^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$)

[Diabetes, Obesity and Metabolism 12:72–81, 2010]

ヒトでのフコキサンチンの効果: エネルギー代謝向上

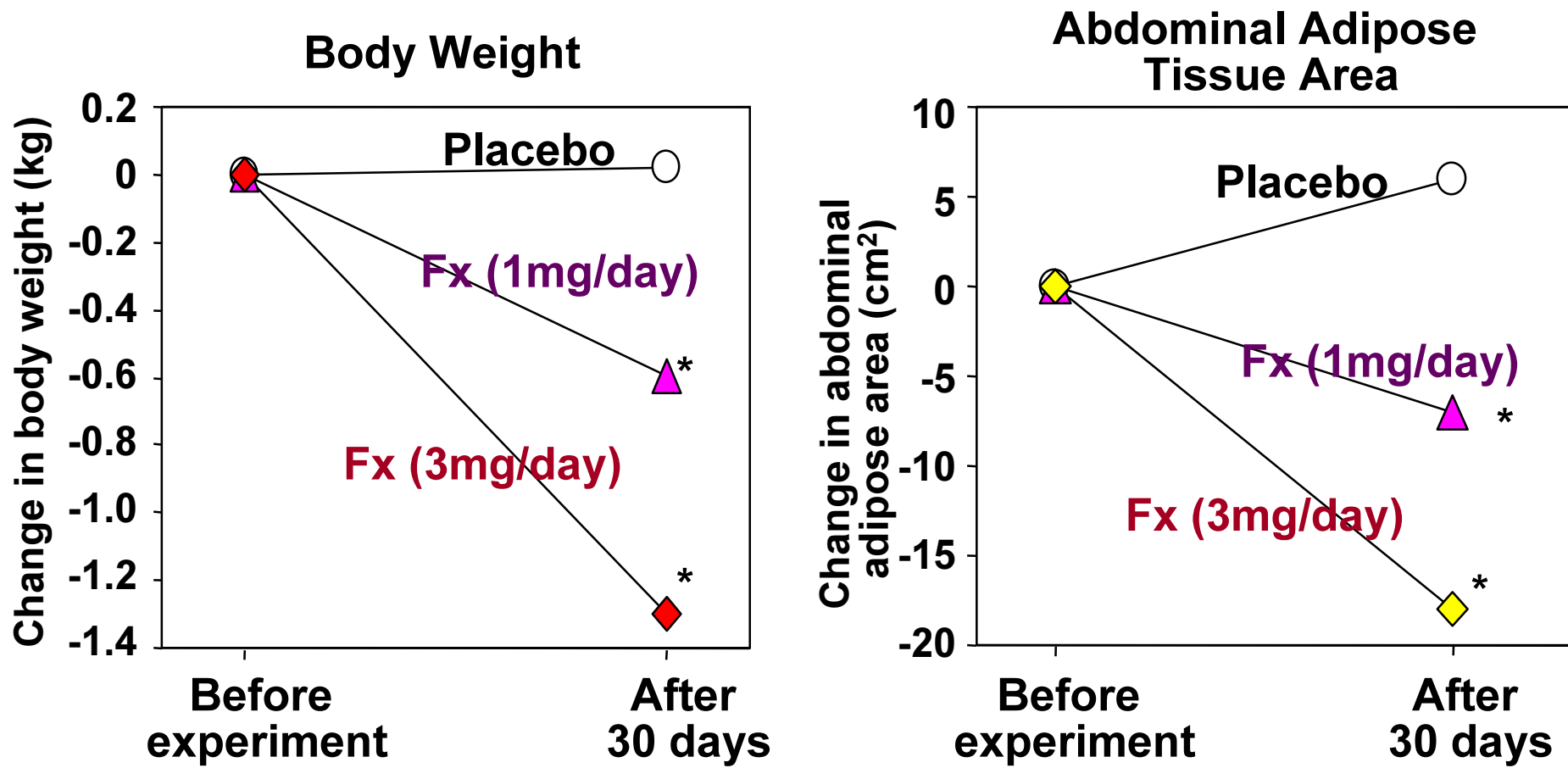
■我々が発見した分子機構(内臓脂肪でのUCP1タンパク質の発現誘導によるエネルギー代謝の向上)がヒトでも起こっている可能性を示唆



a,b プラセボ(対照)と比較して有意差あり。(^aP<0.05; ^bP<0.01)

16週後の総エネルギー消費(EE/kJ/1日)				
プラセボ	0.8mg	1.6mg	2.4mg	4.0mg
8568	8467	9259	10123	10210

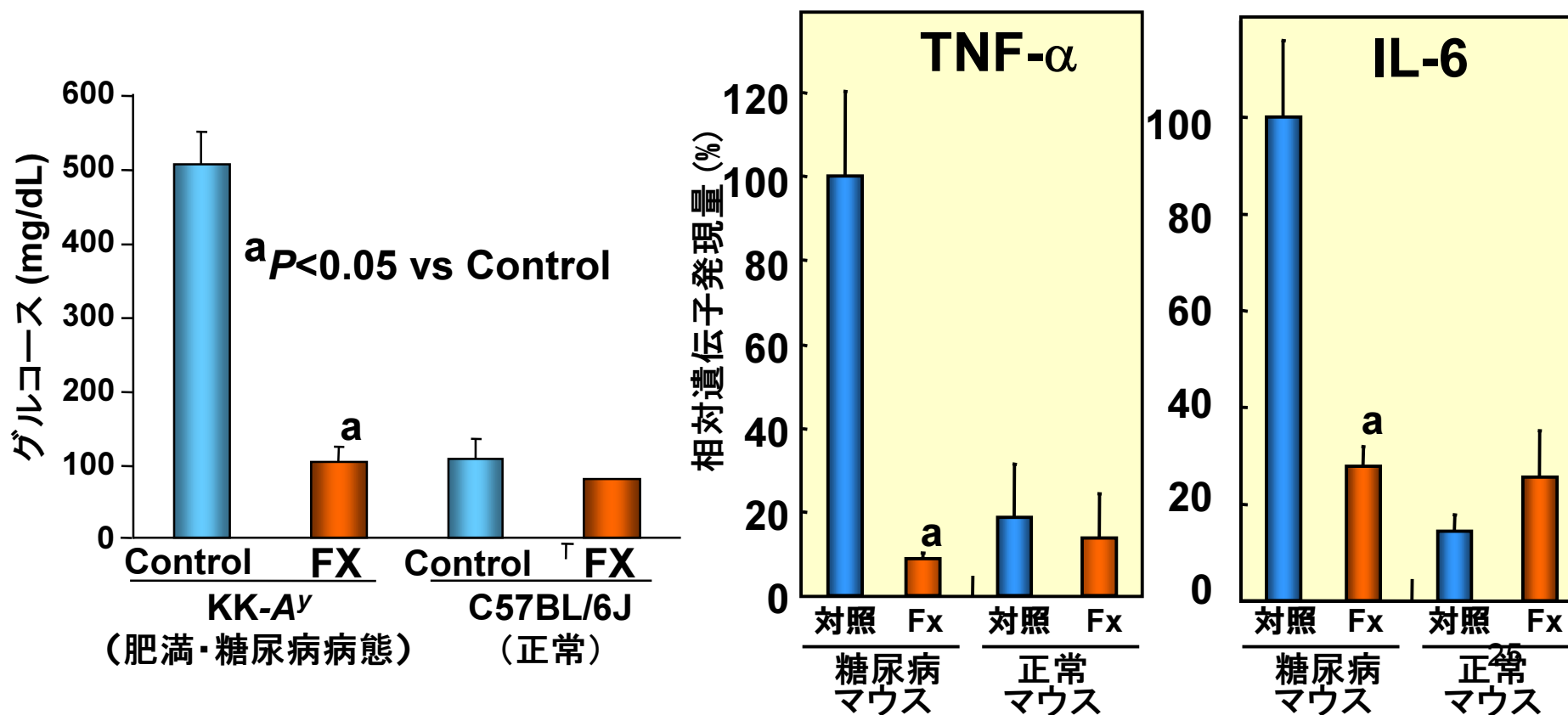
Effect of Fucoxanthin Intake on Changes in Body Weight and Abdominal Adipose Tissue of Japanese Volunteers With or Without Fucoxanthin (Fx) Intake



健常人では多量のフコキサンチンを摂取しても変化なし

フコキサンチンの抗肥満効果と血糖値減少作用

- 肥満病態動物 (KK- A^y や ob/ob マウス など) の内臓脂肪組織への過度の脂肪蓄積を抑制
- 高脂肪食を投与した正常動物の内臓脂肪組織への過度の脂肪蓄積を抑制
- しかし正常食を投与した正常動物の内臓脂肪組織への脂肪蓄積には多量に摂取させても (1g/1kg 体重) 影響を及ぼさない



我が国の健康食品の現状

- 健康食品に関する質疑問答集(平成17年2月28日付け厚生労働省通知)により健康食品を「法令上に規定された保険機能食品(特定保健用食品と栄養機能食品)」+「いわゆる健康食品」と定義
- 「いわゆる健康食品」:健康に関する効果や食品の機能等を表示して販売されている食品であって、保健機能食品でないもの(平成17年2月28日:食案発0228001)
- 日本では薬事法が健康食品の存在の基盤となり、健康増進法、食品衛生法、食品安全基本法、景品表示法など複数の法律が関与
- 一方、EU、米国などではもっと明確で単純、かつ、状況に応じて改善できる

科学的根拠のレベルの実例-1

WHO	QHC*	疾病リスク低減
確実な根拠 (Convincing)	第1レベル (High level of comfort)	カルシウムと骨粗鬆症 葉酸と神経管欠損 大豆タンパク質と冠状動脈疾患 魚油(EPA、DHA)と心疾患 野菜・果物と心疾患 カリウムと心疾患
おそらく確実な根拠 (Probable)	第2レベル (Moderate/good level of comfort)	ビタミンB群と血管疾患 魚油(EPA、DHA)と冠状動脈疾患
可能性がある根拠 (Possible)	第3レベル (Low level of comfort)	セレンとある種の癌 抗酸化ビタミンとある種の癌 ナッツ類と心疾患 オリーブ油と冠状動脈疾患 キャノーラ油と冠状動脈疾患
不十分な根拠 (Insufficient)	第4レベル (Extremely low level of comfort)	ホスファチジルコリンと認知症 緑茶と乳癌 トマトソース/リコペンとある種の癌

* QHC: 米国の条件付ヘルスクレーム

科学的根拠のレベルの実例-2

NMCD * 1	NSHSR * 2	疾病リスク低減
効きます (Effective)	科学的な根拠 (Strong scientific evidence)	グルコサミンと変形性関節症(軽症・中程度) 魚油(EPA、DHA)と中性脂肪低下、心疾患発病、高血圧 イチョウ葉と認知症 大豆イソフラボンと高コレステロール
おそらく効きます (Likely Effective)	十分な科学的根拠 (Good scientific evidence)	グルコサミンと変形性関節症(全身) にんにくと高脂血症 イチョウ葉と大脳機能不全 大豆イソフラボンと更年期顔面紅潮
効くと断言できませんが効能の可能性が科学的に示唆されています (Possibly effective)	不確かなあるいは相反する科学的根拠 (Unclear or conflicting scientific evidence)	ビルベリーとアテローム性動脈硬化症 にんにくと抗血小板作用 CoQ10とうっ血性心不全 ウコンと胃の不調(消化不良) 大豆イソフラボンと乳癌
効かないかもしれません (Possibly ineffective)	否定的な科学的根拠 (Conflicting scientific evidence)	魚油(EPA、DHA)とII型糖尿病
おそらく効きません (Likely ineffective)	-	プロポリスと炎症治癒

* 1 NMCD: Natural Medicine Data Base

* 2 Natural Standard Herb & Supplement Reference

日本と欧米

■日本の制度上の問題点:

- ヘルスクレームが明確にできない
- 必ずしも健康食品の安全性が確保されていない
- 進歩する科学(分子栄養学、臨床栄養学)に対応できない
- 特定保健用食品の安全性と機能表示の厳格性は評価できるが時代に即応した改善ができない
- 統一した理念で管理しているとはいえない

■欧米:

- 制度はクリアーであり、ヘルスクレームの定義もしっかりとしているが、本質的な問題点は日本と同じ
- 消費者の教育レベルが低い
- 基になる食生活の問題

■両者が抱える根本的な問題点:

- 対象が不特定多数
- 業界の圧力
- 医学界との連携不足

現状と今後

■現状の課題

- 食品の病気予防に対する重要性の共通認識
- 科学的なエビデンス(吸収性、代謝動態、ニュートリゲノミクス解析)に基づく機能性食品成分は少ない
 - ➔ 食品成分の分子レベルでの吸収機構と機能解析
- 個人のゲノム情報に基づく病気予防の実用化
 - ➔ 個人に合わせた機能性食品の活用

■今後の方向性:2つある

- 疾病リスクの高い方(医者との連携;ドクターサプリ)に対するケア(ヒト臨床試験データの蓄積と医療との連携)
- 一般食品の栄養的な質の向上

御清聴ありがとうございます。

