こだわり食業人の備忘録 vol.2

完結編

機能性食品科学の周辺

村上 明

はじめに

こんにちは！この巨大なファイル(541頁、約 59万字)に興味を持って頂き有難うございます。

自己紹介(略歴)

私は大学で食品成分の健康効果について 30 年ほど研究しています。ですが、学生時代に「将来は研究者になりたい」という気持ちはなく、やや後ろ向きな気持ちで大学院へ進学しました。しかし、人生わからないもの。研究室の環境が良かったこともあり、研究の面白さにハマりました。博士号取得後、1 年半の浪人生活を経て何とか大学教員として就職。その後、約 20 年間という、異例に長い助手・助教時代を送り、研究に没頭しました。しかし、その分、講義経験が乏しかったため、51 歳で教授になってから苦戦もしましたが、全体的に振り返れば、幸せな研究・教育人生だったと感じています(大感謝)。プライベートでも、子供の頃から食への関心は強く、B 級グルメを漁ったり、週末はキッチンドリンカーとして食や酒を愉しんでいます。

公開理由

月刊誌「FOOD style 21」(食品化学新聞社)のコラム「機能性食品科学の周辺」で、自分の教育・研究経験などを約 10 年間、150 編にわたって連載しました。そのうちの 25 編については、単行本「こだわり食業人の備忘録」(2022 年)として出版しています。この拙書を手に取って頂いた方々からは、「村上の意外な一面がわかって面白かった」という感想や、学生からは「この本を読んで私もがんばろうと思いました」などの嬉しいコメントをもらったこともあります。こうしたことから、単行本に収載できなかった残りの 125 編を「こだわり食業人の備忘録 vol.2 完結編」として無料公開することにしました。

内容

「こだわり食業人の備忘録」と同じく、本ファイルの内容は以下の3カテゴリーに粗分類しています。

① **「考える」**(50 編)

大学生活や研究室生活を送る上でのアドバイスや私自身の教育・研究活動などを書いています。大学や大学院に在籍している方、あるいは大学教員や大学に興味がある方には少し面白い内容かも知れません。

「研究室配属、どうしよう？」、「研究を進めたいけど上手くいかない。どうすればいい？」、「大学の先生って、普段は何をしているの？ 何を考えてるの？」、などに興味がある方はぜひご覧ください。

② **「知る」**(40 編)

食と健康に関する最新(※執筆当時)の研究トピックスや自分の研究内容などについて主に書いており、専門的な内容が含まれています。

③ **「食す」**(35 編)

食と健康に関するコラムや雑談が中心です。一般の方でも気軽に読んで頂ける内容が多いと思います。

トリセツ

・誤字などの修正以外はオリジナルの原稿に変更を加えてません(英語タイトルについては適宜修正)。

・各コラムに対する私自身のコメントを新たに加筆しました(いわば「時差セルフツッコミ」)。

・「考える」、「知る」、「食す」の各カテゴリーについて各 1 編の新しいコラムを書き下ろしました。

・原版と違い、カラー写真を掲載しています(電子版のメリットですね)。

・文献情報に関して執筆当時に「in press」であったものはそのままにしています(更新の気力なし…)。

・文章中のリンク先について、未だ有効かどうかは確認していません(確認の気力なし…)。

ご注意とお願い

著作権は放棄していません。また、(まずないとは思いますが)無許可での転載はお断りします。ですが、このファイル URL の拡散やファイルの転送・共有は全く自由です(むしろ、拡散してくださると有難いです)。

もし、感想を送ってくだされば飛び上がって喜びますし、質問や意見などがあればメールで大歓迎です(Email: sftnetts@gmail.com)。

謝辞

「こだわり食業人の備忘録」に続いて、今回も素敵で心に沁みる表紙イラストと小太郎君の挿絵を描いて頂きました河田大和氏に心より御礼申し上げます。また、本ファイルの無料公開化を快く了承して頂いた食品化学新聞社に深謝します。↓恩師を含めた写真を少し並べてみました。懐かしいなあ。

考える

（本ファイルでは、各コラムを「FOOD style 21」の掲載順に並べていますが、ここではカテゴリー別にまとめており、タイトルをクリックすれば原稿へ飛べます）

・研究手法を考える、FOOD Style 21、10(5): 82-84 (2006)

・研究の次元、FOOD Style 21、10(7): 81-83 (2006)

・教えること、教わること、FOOD Style 21、10(12): 97-99 (2006)

・誰の責任か？、FOOD Style 21、11(4): 93-95 (2007)

・ICoFF における「Cancer Prevention II」、FOOD Style 21, 11(10): 106-108 (2007)

・研究発表のノウハウ、FOOD Style 21, 12(1): 78-80 (2008)

・国際学会 ABC、FOOD Style 21, 12(2): 83-85 (2008)

・動物実験　－善悪と要不要－、FOOD Style 21, 12(5): 99-101 (2008)

・英語という難物、FOOD Style 21, 12(7): 76-77 (2008)

・研究の進め方、FOOD Style 21, 12(9): 116-117 (2008)

・留学生体験、FOOD Style 21, 12(12): 76-77 (2008)

・セミナーバトル、FOOD Style 21, 13(2): 64-65 (2009)

・体育会系研究者、FOOD Style 21, 13(4): 72-72 (2009)

・プロジェクト研究、FOOD Style 21, 13(5): 68-69 (2009)

・グュエン先生へ、FOOD Style 21, 13(11): 94-95(2009)

・JSoFF2009@KOBE、FOOD Style 21, 14(1): 68-69(2010)

・「事業仕分問題」を契機に、FOOD Style 21, 14(2): 55-57 (2010)

・仕事の流儀、FOOD Style 21、14(4): 54-55 (2010)

・科学情報とツイッター、FOOD Style 21、14(7): 70-71 (2010)

・実験をする（久しぶりに）、FOOD Style 21、14(11): 80-81 (2010)

・シューカツ、FOOD Style 21、14(12): 66-67 (2010)

・日本農芸化学会 2011@京都シンポ予告編、FOOD Style 21、15(2): 64-65 (2011)

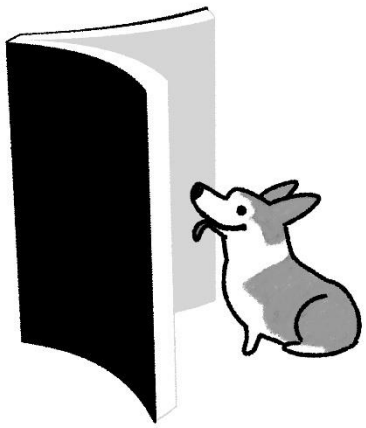
・食品添加物の安全性、FOOD Style 21、15(5): 92-93 (2011)

・別れと出会い、FOOD Style 21、15(7): 80-81 (2011)

・研究室を選ぶ、FOOD Style 21、16(3): 78-79 (2012)
・研究のアウトリーチ活動、FOOD Style 21、16(5): 120-121 (2012)
・韓国弾丸出張、FOOD Style 21、16(8): 86-87 (2012)
・GM トウモロコシ騒動、FOOD Style 21、16(12): 96-97 (2012)
・予想外のデータが出たらどうする？、FOOD Style 21、17(2): 104-106 (2013)
・想定外の薬効、FOOD Style 21、17(10): 102-103 (2013)
・科学情報を正しく読み取る、FOOD Style 21、18(2): 95-97 (2014)
・連載 100 号に寄せて、FOOD Style 21、18(7): 91-92 (2014)
・人工化学物質にまつわる誤解、FOOD Style 21、18(8): 98-99 (2014)
・情報を正しく流す、正しく理解する、FOOD Style 21、18(10): 114-115 (2014)
・初心いろいろ、FOOD Style 21、18(11): 108-109 (2014)
・研究テーマの設定、FOOD Style 21、18(12): 116-117 (2014)
・顧みる、FOOD Style 21、19(4): 1-2 (2015)
・学生への頻発メッセージ、FOOD Style 21、19(7): 68-69 (2015)
・食と健康に関する最近の話題、FOOD Style 21、19(8): 66-67 (2015)
・ICoFF2015@Seoul、FOOD Style 21、20(1): 89-91 (2016)
・講義と講演、FOOD Style 21、20(2): 70-71 (2016)
・科学情報の受け止め方、FOOD Style 21、20(4): 81-83 (2016)
・学生の質問やコメント：その1、FOOD Style 21, 20(7): 72-73 (2016)
・学生の質問やコメント：その2、FOOD Style 21, 20(8): 92-93 (2016)
・学生の質問やコメント：その3、FOOD Style 21, 20(9): 85-87 (2016)
・高校生の偉業、FOOD Style 21, 20(1): 79-81 (2017)
・急いてはことを仕損じる、FOOD Style 21, 21 (6): 75-77 (2017)
・空気は読むのか、読まないのか、吸うものか、FOOD Style 21, 21 (8): 92-93 (2017)
・JSoFF2017 in 湘南、FOOD Style 21, 22(1): 83-85 (2018)
・動物実験に関する最近の話題、FOOD Style 21, 22(4): 98-100 (2018)

【書き下ろし】
・サプリメントによる過去最悪の健康被害 (2024 年 5 月30日)

知る

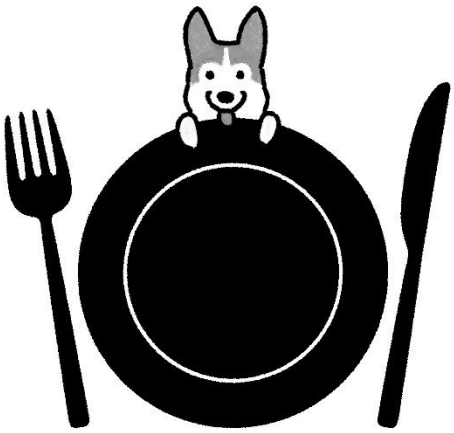


・機能性成分の光と陰、FOOD Style 21、10(4): 96-97 (2006)
・ポリフェノール研究を見つめ直す、FOOD Style 21、10(8): 98-99 (2006)
・今が旬！ポリメトキシフラボノイド、FOOD Style 21、10(9): 93-95 (2006)
・食品因子の標的分子、FOOD Style 21、11(1): 94-96 (2007)
・ストレスと鎧(よろい)、FOOD Style 21、11(2): 90-92 (2007)
・食品因子5人衆:前編、FOOD Style 21、11(5): 84-86 (2007)
・食品因子5人衆:中編、FOOD Style 21、11(6): 84-86 (2007)
・食品因子5人衆:後編(その1)、FOOD Style 21, 11(7): 90-92 (2007)
・食品因子5人衆:後編(その2)、FOOD Style 21, 11(8): 85-87 (2007)
・ヒトに潜んでいた植物ホルモン、FOOD Style 21, 11(9): 81-83 (2007)
・COMT の意図、FOOD Style 21, 12(3): 96-98 (2008)
・メタボがもたらすもの、FOOD Style 21, 12(11): 72-73 (2008)
・気になる研究(その1)、FOOD Style 21, 13(1): 99-101 (2009)
・フードケミカルバイオロジー、FOOD Style 21, 13(7): 80-81(2009)
・Xenohormesis、FOOD Style 21, 13(12): 58-59(2009)
・ハダカデバネズミ、FOOD Style 21、14(5): 72-73 (2010)
・不要なものを処分する、FOOD Style 21、14(6): 58-59 (2010)
・GAPDH に垣間見る生物の神秘、FOOD Style 21、14(8): 84-85 (2010)
・サリドマイドの標的分子、FOOD Style 21、14(9): 66-67 (2010)
・緑茶の副作用研究、FOOD Style 21、15(1): 80-81 (2011)
・植物をいじめて創る機能性食品、FOOD Style 21、15(6): 63-65 (2011)
・ロイヤラクチンの発見、FOOD Style 21、15(9): 80-71 (2011)
・未体験ゾーンの摂取量へ、FOOD Style 21、15(10): 80-81 (2011)
・植物 miRNA が動物で見つかった？、FOOD Style 21、15(12): 90-91 (2011)
・健康に関わる hormesis、FOOD Style 21、16(1): 68-70 (2012)

・レスベラトロールの実績と可能性、FOOD Style 21、16(4): 89-91 (2012)
・気になる研究(その2)、FOOD Style 21、16(6): 80-81 (2012)
・ピロリ菌の新しい制御法、FOOD Style 21、16(10): 64-65 (2012)
・健康に関わる hormesis その2、FOOD Style 21、17(1):106-107 (2013)
・ターメリックのターメロン、FOOD Style 21、17(3): 105-107 (2013)
・食品成分のプロテオホルミシス効果(その1)、FOOD Style 21、17(5): 104-105 (2013)
・食品成分のプロテオホルミシス効果(その2)、FOOD Style 21、17(6): 88-89 (2013)
・ファイトケミカルの活性本体、FOOD Style 21、18(1): 99-101 (2014)
・植物におけるフラボノイドの存在意義、FOOD Style 21、18(4): 88-89 (2014)
・食べるものを腸内細菌に指示される？、FOOD Style 21、19(3): 84-85 (2015)
・運動ホルモンは幻に終わるのか、FOOD Style 21、19(5): 94-95 (2015)
・食品の味と機能性　～自己と非自己の観点から～、FOOD Style 21, 21 (4): 75-77 (2017)
・酒呑みの進化？、FOOD Style 21, 21 (7): 89-91 (2017)
・カロリー制限と健康長寿：二転三転、FOOD Style 21, 21 (11): 78-80 (2017)
・気になった身近な科学の話題、F00D Style 21, 22(3): 89-91 (2018)

【書き下ろし】
・母乳ポリフェノールの不思議 (2024 年 6 月 6 日)

食す



・身をもって知った食のパワー、FOOD Style 21、10(10): 110-112 (2006)
・食べ残し、FOOD Style 21, 13(6): 76-77(2009)
・好きな食べもの(その1)、FOOD Style 21, 13(10): 68-69(2009)
・食に関することわざ、FOOD Style 21、16(7): 74-75 (2012)
・中国の食事情、FOOD Style 21、17(8): 90-91 (2013)
・食に関する新しい職業や資格、FOOD Style 21、17(9): 96-97 (2013)
・3,000 万円のハンバーガー、FOOD Style 21、17(11): 87-89 (2013)
・ブラジルの食や酒、FOOD Style 21、17(12): 97-99 (2013)
・春の美味しい食べもの、FOOD Style 21、18(5): 101-103 (2014)
・鰻、FOOD Style 21、18(9): 100-101 (2014)
・お酒を嗜む、FOOD Style 21、19(1): 94-95 (2015)
・年末年始の食、FOOD Style 21、19(2): 76-77 (2015)
・ビールもろもろ、FOOD Style 21、19(6): 86-87 (2015)
・東北の食べもの、FOOD Style 21、19(9): 86-87 (2015)
・ベトナムの食、FOOD Style 21、19(10): 64-67 (2015)
・あり得ないダイエット法、FOOD Style 21、19(11): 81-83 (2015)
・臭い食べ物、FOOD Style 21、19(12): 70-71 (2015)
・清酒造り体験、FOOD Style 21、20(3): 73-75 (2016)
・食感と美味しさ、FOOD Style 21、20(5): 71-73 (2016)
・奥深い保存食、FOOD Style 21, 20(6): 77-79 (2016)
・カレーという奥深い料理:その1、FOOD Style 21, 20(10): 78-79 (2016)
・カレーという奥深い料理:その2、FOOD Style 21, 20(11): 80-81 (2016)
・ハワイの食、FOOD Style 21, 20(12): 92-93 (2016)
・米麹を造る、FOOD Style 21, 20(2): 84-85 (2017)

・アルコールと健康・食欲、FOOD Style 21, 20(3): 75-77 (2017)
・食べものを包む、FOOD Style 21, 21 (5): 98-99 (2017)
・ウナギをめぐる諸問題、FOOD Style 21, 21 (9): 83-85 (2017)
・食品の表示 ～栄養成分編～、FOOD Style 21, 21 (10): 110-111 (2017)
・空前のパクチーブーム、FOOD Style 21, 21 (12): 99-101 (2017)
・卵の魅力、FOOD Style 21, 22(2): 85-87 (2018)
・アスリートの食、FOOD Style 21, 22(6): 71-73 (2018)
・「ヘンな食べもの」その1、FOOD Style 21, 22(7): 67-69 (2018)
・ワールドカップと食文化、FOOD Style 21, 22(8): 105-107 (2018)
・身近なアレルギー、意外なアレルギー、FOOD Style 21, 22(10): 80-82 (2018)
・虫の時代が来るか？、FOOD Style 21, 22(11): 80-82 (2018)

【書き下ろし】
・アルコールの味の秘密 (2024 年 6 月 27日)

おわりに

機能性成分の光と陰

The light and shade of functional ingredients

はじめに

このコラムでは、食品機能研究を行っていく中で日頃から感じていることや自ら記憶しておきたいことを思いつくままに綴ってみたい。決して情報的価値が高いわけでもなく、私自身の備忘録的な要素が強いので息抜き感覚で読んで頂ければ有り難い。

無知の知

本連載最初のトピックとして、食品因子の陰の部分を取りあげるのは少し気が引けるが、最近、関心のある研究課題の一つなので許して頂きたい。

今日の日本における健康食品ブームは、まるで砂上の楼閣であり、「健食バブル」とでも表現できようか。食品機能研究に従事している私にとって、次々に注目食品が登場し淘汰されていく有様は「疎ましい」の一言である。なぜなら、科学的根拠に乏しい健康食品が刹那的に普及している状況は、本研究分野の失墜にもつながる可能性があるからである。すなわち、他分野の研究者から「(健康情報でおなじみの TV タレント)と同じ」という屈辱的なレッテルを貼られることを私は常に恐れている。

また、これとは対照的に、いつぞやの「食べるなキケン」ブームのように、潜在的な陰の部分だけを増幅し、大衆の恐怖感を無責任に煽る戦略も極めて不快である(ここまで記したことは、森光の指摘[1)]の盗作のようであるが、全くの偶然である)。

これらの両翼には、「わらかない」という表現を決して使わないという意固地な共通点があり、それが原因で確固たる事実と推論の境界線が不透明な場合が多い。かくも表面的に食の機能や毒性が語られている状況に対して何とも言えない脱力感を感じているのは私だけだろうか。

「わらかない」という表現が無責任で無力なイメージをもたらすことは事実であるが、科学者はこれを出発点として結論を得るまで努力を継続するべきである。

ネガティブデータ

ある程度の経験を積んだ研究者であれば、いくつかのネガティブデータを持っているのが普通である。例えば何かの試料に期待したような作用がなかった、逆に悪化してしまった、などの経験である。このような状況下、読者の皆様はどんな行動をとられるであろうか。例えば、(1)実験条件を再検討して効果が出るまで努力する、(2)何もせず次のプロジェクトへ向かう、(3)なぜ効果がないのか、悪化したのかを解析する、などであろう。多くの場合は(1)や(2)であろうし、私自身も(1)で踏ん張ることが基本である。(3)の対応は何とも空しく建設的ではないが、場合によっては研究のネタになることもある。その例を紹介しよう。

今から数年前に、私の研究室の大学院生は、がん転移酵素であるマトリックスメタロプロテイナーゼ-7(MMP-7) の産生を抑制する物質を ELISA 法で探索していたが、ある食品因子が逆に 20 倍も増強する

ことを見つけた。ウエスタンブロットで確認したところ、MMP-7 に相当するバンドはコントロールに比べてピカピカに光っていた(日々、記憶力が減弱している私だが、この画像は今でも脳内で再現できる)。

その因子とは緑茶カテキンであり、培地中でカテキンから自発的に発生する活性酸素が MMP-7 の産生を増強することがわかった[2、3)]。これは培養細胞系の現象であるが、その後、実験条件によってはマウスの大腸炎や大腸発がんを増強することも明らかとなった(未発表)。しかし、ここで強調しておきたいことは、正常な大腸に対して緑茶カテキンは検知できる副作用を全く示さなかったという点である。

このような実験結果を得て短絡的に「緑茶カテキンは危ない」との立場を表明することは、「食べるなキケン」派と全く同じ路線であり、そうするつもりは毛頭ない。その一方で、実際に大腸炎患者さんや大腸がんの術後患者さんが「抗酸化性があり体にいいと聞いたから」という単純な理由でカテキンのサプリメントなどを無節操に摂取しているとすれば私はドクターに相談することを勧めた上で、自分の実験例を紹介し、「危険性は断言できませんが、自分ならカテキンは控えますよ。最終的にはご自分でご判断下さい」とアドバイスするであろう。

この時点において、私は正に「わからない」というポイントに位置しており、カテキンが炎症を起こしている大腸に対してだけ特異的に毒性を発現するメカニズムを解明するための努力を始めるであろう(始めている)。それが解明できたとき、ある程度の科学的根拠をもってヒトへのリスクが示唆できると信じている。

展望

こうした逆作用のデータを学会などで発表すると、いろんなコメントを研究者仲間からもらう。面と向かって「逆行している、意味がない」とは言いづらいだろうが、それを差し引いても評判は概ね良好であり、お世辞かも知れないが「面白い、大切だ」と言われることが多いのは救いである。

再度、強調しておきたいが、私は無節操に大衆の恐怖心を煽ったり、逆に自分の研究している食品因子がマジックピルであるかのような宣伝をするつもりはなく、「○○を△mg 配合!」といった戦略で消費者を揺動し思考を停止させるようとする一部のメーカーやマスコミに対して楔を打ち続けることが自分の役割の一つだと思っている(手前味噌で恐縮だが、こうしたコンセプトを重視した本の編集にも携わった[4)])。食の機能性と安全性についての正しい知識が欠落していれば、上の○○がダイオキシンであっても人々はそれを競って購入するであろう。

以前に、食品添加物などの問題で食の安全性が熱く議論された時期があったが、その後、多様な機能性食品が登場してきたことによって、偏向摂取・過剰摂取などの新たな側面に由来する安全性研究の必要性が浮上してきている。そのような状況において、食品安全委員会が食品以外のサプリメントなどからのイソフラボン摂取量の目安(上限)を発表したことは注目に値する[5)]。

ソクラテスを気取るつもりはないが、食の機能性と安全性に関する新時代とも言える今こそ、厳密には何もわからない、という地点にまで立ち戻り、可能な限りのゴールを目指し続けることが食品機能科学者としての責務の一つではないだろうか。

参考文献

1) http://www.geocities.co.jp/Technopolis-Jupiter/2626/colm-root.html
2) Kim M, et al., Carcinogenesis, **26**(9):1553-62, 2005
3) 村上　明、大東　肇、緑茶カテキンの2つの顔、日本生物工学会誌, **82** (10):472-488, 2004
4) http://pub.maruzen.co.jp/book_magazine/book_data/search/4621071211.html
5) http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20060131-00000118-mai-soci

2006 年 4 月号

【18 年後の雑感】

これが記念すべき第一号の原稿ですが文体がカチンカチンすぎて冷や汗が出ますね。主張内容はいまでも基本的には変わっていませんが、コラムとしては表現が固いし、あまり読み返す気にはならないなあ…。

研究手法を考える

Think about research methods

はじめに

オームの時代が到来した。もちろん宗教の話ではなく、ゲノム（genome）、トランスクリプトーム（transcriptome）、プロテオーム（proteome）、およびメタボローム（metabolome）を標的とした、一連の新しい解析技術のことである（これらは「genomics」などのように、「Omics テクノロジー」と総称されている）。

最初に断っておきたいが、今のところ私自身はこういった華やかな世界には全く縁がなく、リアルタイム PCR 装置すら持っていない。だから論文を投稿しても「RT-PCR では定量性がないからダメ」という審査員の悲しいコメントに今まで何度か泣かされてきた。

こうした古典的な研究環境に身を置いている分際で今日のテクノロジーについて語ろうとしている危うさには目をつぶって頂くとして、それらの紹介に関連づけて研究手法そのものに関する小意見も述べてみたい。

どれにする？

mRNA（transcriptome）、タンパク質（proteome）、代謝産物（metabolome）…果たしてどの標的を解析して食品機能研究に活かしてみたいかと問われたとして、「そうだなあ…」と考えた込んだ段階で腑に落ちない部分がある。なぜなら、この場合は研究目的の延長上に解析ツールがあるのでなく「まず解析ツールありき」だからである。もちろん、現実的には「こんな予算があるからプロテオーム解析セット一式を買って、新たにあんな研究をやってみよう」という状況は私にもあり得る（いや、あって欲しい！）。

しかし忘れてならないことは、「道具ありき」ではなく「研究ありき」という原則である。言い換えれば、道具を利用するために研究を始めるのではなく、ある研究目的を達成するために必要な一つの道具として活用するというスタンスをとることが重要ではないだろうか。

また、最新のテクノロジーを享受するためは費用が莫大にかかる、という要素に加え、本当にそれを導入する必要があるのか否かを今一度、検証することも必要であろう。既存の研究手法で解決できるならば、浮いた分の研究費は他へも有効利用できるわけだから。

どんな手を使う？

ところで、研究手法に関する私のバックグランドは天然物有機化学、すなわち低分子化合物の精製や MS や NMR などのよる構造解析である。卒業研究を始めた当初は、研究室には CW（continuous wave）の 90 MHz NMR（nuclear magnetic resonance、核磁気共鳴）装置しか設置されていなかった（この装置がどれだけ古典的なものなのかは NMR を知っている周辺の人に聞いてください）。当時の指導教官であり、現在の部屋の教授である大東肇先生に測定法を教えて頂き、ロットリングのペンが自分の試料のスペクトルを描き出す様子を興味深く眺めていた時代が実に懐かしい。

博士課程の頃は、西アフリカ産薬用植物に含まれるフラボノイド四量体などの構造解析をしていたが、FT(Fourier transform)-NMR の測定はもっぱら外部へ委託しており、廣田満先生(信州大学農学部)を始め、様々な先生方にお世話になった。

一方、精製したフラボノイドの生理機能性として、抗発がんプロモーション活性に着目し、マウス皮膚発がん二段階試験では、徳田春邦先生(当時京大医学部)、培養細胞を用いた EB ウイルス活性化抑制試験では、故大里外譽郎先生と木下俊郎先生(当時北大医学部)にご指導頂き、その当時の異分野での斬新な研究体験が後々の研究指針に多大な影響を与えている。

この時期に習得した機能評価系で自分の試料は様々な作用を示し、それはそれで満足していたが、結局はどういった分子機構で活性が発現しているのか全くわからない状態であった。このような研究環境を経た後、中村宜督君(現岡山大院自然科学研究科)らの活躍によって現在では細胞や組織における作用機構が解析できる研究体制が整備されつつある。こうして、一介の天然物化学屋は、食品機能科学という暖簾を掲げた万屋(よろずや)へと変貌した。

以上、自らの研究史のようになってしまったが、自分が大切にしている一つの研究方針は、研究のバックグランドに囚われず、必然性と可能性があれば未知の分野にも踏み込んでいく意欲を失わないことである。もちろん、一つの研究分野に傾倒してそれを極めることが王道であることも承知しているが、食品機能学のような分野では研究手法の多様性がおのずと必要とされてくるのが現実である。

全く次元の違う話で恐縮だが、敬愛する音楽家のアンディ・パートリッジは、とてもライブでは再現できないような音源をスタジオ録音で極めることの意味について問われたとき、「だって、画家が絵の具の色に自己規制をかけるのはおかしいだろ」と答えており、私はこのコメントにしびれている。

わかってる?(自戒を込めて)

こうした経緯で研究手法に関するバラエティーも広がり、ある程度の研究成果も収められてきているが問題点もある。当然のことであるが、素人が異分野へ乗り込み、さらに必要に応じてその範囲を広げようとすることが原因で研究の底が浅くなることが危惧されるのである。

今日では、生化学・分子生物学的実験手法のかなりの部分がキット化され、サンプルの発色を測定するだけでかなりの情報が得られる。しかし、例えば、学生のデータがどう考えてもおかしいので生データをみせてもらうと、吸光度が異常な高値を示していたりすることもある。「これはな、ランバルトベアーの法則[1]というのがあってな…」と密かにため息つきながら説明するが、もちろんこうした事態を招いた責任は教育者である私にある。「試薬を放り込んでハイ測定!」といったキットの便利さに麻痺してくると、私自身を含めて実験の原理を深く理解しようとしない傾向が露呈してくるが、ツールに使われずに、使いこなすという姿勢を忘れたくないものである。

[1] Lambert-Beer's law。溶液の吸光度は溶質の濃度とセルの光路長の積に比例するが、濃度が一定の値を超えるとこの比例関係は崩れる。

興味ある成果

オームに戻ろう。食品機能性を研究する上で、最新のテクノロジーはどのような威力を発揮するのかだろうか。根幹をなすと思われる研究課題は、生活習慣病の罹患リスクに関わる遺伝子多型（genetic polymorphism）の解析、発症メカニズムの解明や新しい標的分子の同定、さらには機能性食品因子の作用メカニズムに関するものであろう。

ここで、近年、日本でも増加傾向にある大腸がんとその予防食品因子に関する、Omics テクノロジーを用いた研究例を少し紹介してみよう。まず、genomics に関しては、やはり遺伝子多型に関するものが多い。例えば、葉酸代謝酵素遺伝子である MTHFR の 677 番目の塩基が C→T となった genotype の保有者は世界的に 5-20%の割合で存在するが、T/T 型は C/C や C/T 型に比べ、血中葉酸濃度が低い場合に大腸がん罹患率が約 2 倍に上昇する[1)]。しかし興味深いことに、それが高い場合は逆にリスクは約 1/2 となることから、T/T 型の人々は大腸がんのリスクに対する血中葉酸濃度の影響が非常に大きいことがわかる。従って、このような genotype の保有が明らかになった場合には、血中葉酸濃度をより適切にコントロールすることが重要であり、その目的において食生活の改善が果たす役割は大きい。

次に、同じく葉酸に関する transcriptomics の研究例を挙げる[2)]。葉酸欠乏食をラットに与えた場合の大腸粘膜における遺伝子発現がプロファイリングされた結果、免疫や炎症反応に関わるウロキナーゼや誘導型 NO 合成酵素の発現は上昇し、その一方で、加齢に従って p53（代表的ながん抑制遺伝子）の発現は低下することが明らかにされた。これらの結果からも、葉酸摂取量を適切に制御することで大腸がんのリスクが低減できる可能性が支持される。

また、proteomics を用いた研究では、配糖体としてタマネギなどに含まれるケルセチン[3)]や大腸における食物繊維の分解物である *n*-酪酸[4)]をヒト大腸がん細胞 HT-29 に添加した場合のタンパク質発現プロファイルが解析されている。前者の場合ではアポトーシスに関わる熱ショックタンパク質とアネキシンの発現、後者では従来から知られているヒストン脱アセチル化経路に関わる分子の変動に加え、新しい機構としてユビキチン/プロテアソーム経路の重要性も見出され、網羅的アプローチの有効性を示している。

最後に、metabolomics について先駆的な研究例を挙げよう。他の Omics テクノロジーとは異なり、metabolomics では解析する代謝産物の物理化学的特性が多様であることから、分析方法自体にも様々なものがあり、例えば、FIE-MS、FT-ICR-MS（質量分析）、FT-IR（赤外分光）などに加え NMR が用いられることもある。

Solansky らは、60 g/日の大豆食（45 mg のイソフラボンを含む）を7ヶ月もの期間、ボランティアへ投与し、介入前後での血漿を ^{1}H-NMR で解析した[5)]。その結果、リポタンパク質、アミノ酸、炭水化物に由来すると帰属されたピークの有意な変動を認め、本法を導入することで食事介入による血漿マーカーの挙動が網羅的に解析できる可能性を提唱している。個々のマーカーの解析精度は既存の生化学的分析法の方がむしろ優れているが、metabolomics を用いたアプローチは新しいバイオマーカーの発見などの目的のためには極めて有用であろう。

また、機能性研究に加え、近年、強い関心が寄せられている食の安全性研究にもこうした新技術が適用されつつある。例えば、病原菌による食品汚染や遺伝子組み替え食品の安全性評価のために

transcriptomics[6]や metabolomics[7]を活用しようという傾向である。

おわりに

今月は、食品機能性研究に関わる革新的解析技術の一端について簡単に紹介した。もちろん、個々のテクノロジー自体の開発や改良も重要であるが、最近の研究例を調査していてよくわかったのは、それらをツールとして使いこなし、その後の研究の方向性を着実に見据えておくことが肝要だ、という点である。

一連の解析技術で多用される「網羅(的)」という言葉の意味を辞書で調べると、「網は魚を、羅は鳥を捕獲するあみを意味し、そのことに関するすべてを残らず集めること」とあった。なるほど！単に魚や鳥を捕らえるだけでなく、どのように料理するのかが問題なのだという、偶然なる解釈の符合に私は思わず膝を打ったのである。

参考文献

1) Marugame T, et al., Int J Epidemiol., **32**:64-6 (2003)
2) Crott JW, et al., Carcinogenesis., **25**:69-76 (2004)
3) Wenzel U, et al., Proteomics., **4**:2160-74 (2004)
4) Tan S, et al., Int J Cancer., **98**:523-31 (2004)
5) Solanky KS, et al., Anal Biochem., **323**:197-204 (2003)
6) Roy S, Sen CK. Toxicology. 2006 Feb 6, in press
7) Rischer H, Oksman-Caldentey KM. Trends Biotechnol. 2006 Feb 3, in press

2006 年 5 月号

【18 年後の雑感】

Andy Partridge（XTC）が出てくるのでこの原稿は無条件に OK です。また、この当時は持っていなかったリアルタイム PCR 装置もこの何年後かに購入でき、安堵した覚えがあります。あと、「Omics アプローチ」は手段の一つに過ぎず、研究の根幹となるのはコンセプトだとつくづく思います（以下、自粛）。

研究の次元

Dimensions of research

はじめに

本稿は本誌5月号「研究手法を考える」の続編である。続編といっても、最先端の研究手法に焦点を当てた先の内容を同じ路線では展開できない。また、「研究の次元」というタイトルから誤解を受けるかも知れないが、研究の質が云々という話をするつもりもない。食品の機能性を評価するために用いる実験系には様々なものがあり、それぞれの特徴は多様であり一長一短がある。今月は、より安価で簡便な、そして、より信憑性の高いデータが得られる実験系の構築を目的として著者らが行っている試みを中心に、研究手法に関する話題を再び述べてみたい。

レベルを読む

学会が近づくと、いくつかのトピックスが新聞紙上などに掲載されることがある。読者に馴染みが深く理解されやすいためか、食品機能性研究に関する記事は多い。記事の多くは、「ある食品に○○作用があることが今度の××学会で報告される」というものである。

記事で書かれた実験が試験管、細胞、実験動物、ヒトのいずれの次元で行われたものなのかを明記してあることは多いが、一般読者がその次元には全く気もかけずに、「そんな効果があるのか！」と実験結果だけを鵜呑みにすることも多い。

実際に研究に携わっている身であるからこそ、記事を見て「ふーん、細胞のデータか。。。実際にその成分は吸収されるのかな？」、「マウスのデータか。。。ヒトでも同じとは限らないぞ」などと反応するが、全く違う職業に就いていたら、もちろん私も「鵜呑み組」に入っていることだろう。

また、実験で取り扱う生物種の次元が高ければデータの信憑性や妥当性が高いかと問われれば、そうも断言できない。例えば、異物代謝酵素の研究をする場合に、ヒトから調製した肝臓ミクロソームを用いた *in vitro* の実験と、マウスを用いた *in vivo* 実験ではどちらのデータがヒトでの結果をより正確に反映していると言えるだろうか。ヒトとマウスではチトクローム P450（第一相異物代謝酵素群）の発現プロファイルが異なるので一義的な解釈は危険である。

このように、研究者間においても実験データの読み方や解釈に個人差があり得ることは見逃してはならない。食品機能性の場合は、「健康情報をどう読むか」という問題に言い換えることができるが、そのものズバリがサブタイトルの好著がある[1)]。著者の坪野吉孝先生（東北大学）は、がん疫学研究の専門家であり、本書では、メディアにあふれる健康情報に対して、どのような解釈をするべきなのか、という問題に対してフローチャートを使ってわかりやすく解説されている。また、医学論文の解釈や位置づけ・意義を取りまとめたサイト[2)]も公開されており、情報の読みとり方を習得するには極めて有用である。

In vivo に迫る

改めて指摘する必要はないかも知れないが、ここで、*in vitro*（試験管や細胞）実験と動物実験の長所と短所を確認しておこう。全般的に前者は簡便で再現性がよく、比較的少ない労力でデータが得られる。しかし、その反面、データの信憑性は低い。例えば、試験管の中でいかに優れた抗酸化性が確認できたとしても、生体利用性（bioavailability）が低ければ実際に生理機能性を発現することは期待できない。これらの裏返しで、動物実験はデータの信憑性は高いが個体差が大きいので誤差も生じやすい。さらに、実験動物を維持し、生体試料を解析することには相当なエネルギーが必要である。

では、より *in vivo* に近い *in vitro* 実験系とはどのようなものであろうか。この問いに答えるために私たちは近年、ある試みを行っている。それを紹介したい。

Caco-2 はヒト結腸がん組織より樹立された細胞株であるが、コンフルエント培養を継続することにより種々のトランスポーターや代謝酵素を発現し、ヒト小腸上皮細胞様の特性を発現することが知られている。また、重要なことに、分化した Caco-2 は極性を持ち、管腔側（apical）と門脈側（basolateral）が区別される（図1）。こうした特長を利用して、物質移動は可能だが細胞は移動できないメンブレンカルチャーインサート上に分化した Caco-2 を培養することによって、薬物や食品因子の代謝研究が盛んに展開されている。

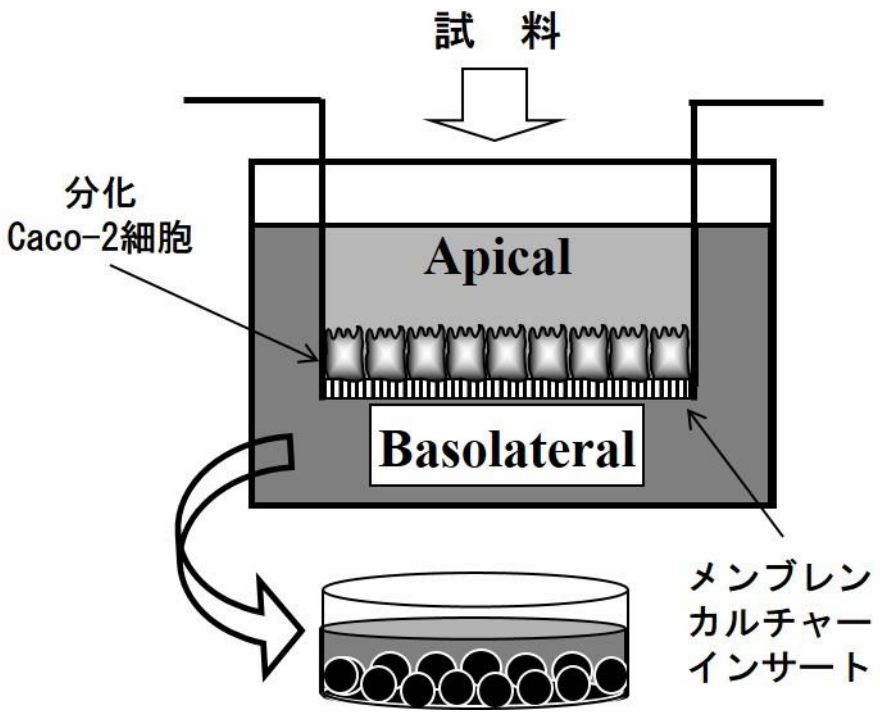


図1　分化 Caco-2 細胞を用いた新規機能性評価試験系の概要

物質移動のみが可能なメンブレンカルチャーインサート上で Caco-2 細胞を分化させ、機能評価試料を apical 側（管腔側）から添加し、一定時間培養する。その後に得られた basolateral 側培地（門脈側）を機能評価細胞試験系へ添加する。添加濃度は自由に調節できるが私たちは通常、100%置換している。また、機能評価試料自体や培養後の apical 培地を同時に評価すれば、Caco-2 を通すことによる活性の変動や両側培地間での活性比較を行うことができる。

Apical 側から食品因子を添加すると何が起こるのだろうか。添加された食品因子は、Caco-2 単層という物理的・生物的ふるいにかけられ、また、抱合反応などの代謝を受ける場合も考えられる。従って、食品因子添加後、一定時間培養した後で得られる basolateral 側培地には、(1)未変化体のままで細胞を透過した食品因子、(2)その代謝産物、(3)添加した食品因子の刺激によって Caco-2 細胞から分泌される物質、(4)その他未知の物質、が混在していると想定できる。もちろん、apical 側培地でも同様な組成が考えられるが、吸収効率の悪い試料は basolateral 側培地へはほとんど透過しない点が決定的に異なる。

このような想定が正しいと仮定すると、この basolateral 側培地は被検試料を実験動物へ投与した場合の血液を模倣できる情報を含んでいるのかも知れない。いずれにしても、私たちはこの basolateral 側培地を別の培養細胞系へ添加して(通常、100%置換する)機能性を評価している(図1)。腸管での代謝過程や吸収効率がある程度考慮されているという点を考慮すると、basolateral 側培地を活用する本手法は、食品因子自体の機能性をダイレクトに評価する方法よりも *in vivo* での結果をより正確に反映できると言えるのかも知れない。

現状では、既存の試験系に対する本実験系の優位性はまだ証明できていないが、具体的な実験例を挙げよう。最近、私たちは食品素材を添加して得られる basolateral 側培地をフリーラジカル産生細胞系[2]へ添加した場合の結果を報告した[3)]。すなわち、新鮮な食品素材(ショウガ、ニンニク、シメジ、タマネギ、ニンジン)を小さく刻んだ後、1 g あたり 1 mL の PBS を加えホモジナイズし、濾過して得られる濾液を試料とした。次に apical 側から 5%あるいは 25%の濃度で試料を添加し、24 時間培養後、apical および basolateral 側培地をそれぞれ回収し、試料自体および両側培地のフリーラジカル産生抑制活性を培養細胞系で比較検討した。その結果、basolateral 培地に関してニンジン試料を添加した場合が細胞毒性も低く最も顕著な抑制活性を示した。

周知のように、ニンジンにはベータカロテンなどの抗酸化成分が含まれているが、この basolateral 側培地は無色であり、カロテノイドの存在は無視できる。また、分子量 5,000 で高分子および低分子画分に分画したところ、活性は高分子画分に集中し、本画分は熱に不安定であったことから、活性本体はたんぱく質様の物質であると思われるが、その同定は今後の課題として残されている。さらに、それがニンジン自体の成分なのか(本細胞間にはタイトジャンクションが存在し高分子物質の透過は場合によっては可能である)、ニンジン試料の刺激によって Caco-2 細胞から basolateral 側へ分泌された物質なのか否かも不明であるが、旧来の抗酸化試験系では容易には見出せなかった知見だと捉えている。

また、最近では、酸化 LDL 受容体をヒト単球 THP-1 に発現させる細胞試験系[4)]において、沖縄産食素材を basolateral 側培地へ添加し、それらの発現抑制作用を評価することで抗動脈硬化活性のスクリーニングを行い、新たな機能性成分の検索も行っている。

[2] TPA 刺激によるスーパーオキシド産生系(分化 HL-60 細胞における)と LPS 刺激による一酸化窒素産生系(RAW264.7 マクロファージ)。

血清を利用した新研究分野

上で述べた機能性評価試験系が私たち独自のアイデアなのかどうかは定かでないが、同様な発想に基づいた研究体系がすでに存在していることは指摘しておくべきであろう。

田代眞一先生（昭和薬科大学）らは、漢方薬などを研究対象として、「血清薬理学（serum pharmacology）[5, 6]」や「血清薬化学（serum pharmacochemistry）」という新規研究分野を確立され、精力的に研究を行っている。

一般に漢方薬の活性成分は複数、あるいは不明なこともあり、活性成分の同定や経口投与後の活性成分の代謝吸収を解析することは非常に困難である。そこで、漢方薬の構成成分そのものでなく、漢方薬服用後に回収される血液の薬効を評価しようという考え方が血清薬理学である。また、植物抽出物から有効成分を単離するという天然物化学的アプローチと同様に、漢方薬服用後の血液から真の活性成分を同定する考え方が血清薬化学である。

言うまでなく、血清薬理学や血清薬化学の考え方は食品機能性研究にも応用でき、「血清食品機能学」とも表現できようか。実際に私たちは食品因子を投与した後に回収したマウス血清を利用していくつかの実験を行っているが、その内容については別の機会に紹介したい。

おわりに

研究いろいろ、手法もいろいろである。仮に未来においてクローン人間が実験に使われるような時代が到来するとしても、「どの手法を使うか」という問題は永遠に研究者の頭を悩ませると思われる。また、悩まなくては真の研究者とは言えないであろう。

謝辞

ここで示した著者に関連する研究は、大東肇教授、江口愛さん、金子友紀さん（共に大学院生）との共同研究であり、ダノン健康・栄養普及協会の補助を受けました。併せて御礼申し上げます。

参考文献・資料

1）坪野 吉孝、食べ物とがん予防―健康情報をどう読むか、文藝春秋、2002 年
2）http://www.metamedica.com/
3）Eguchi A, et al., Free Radic Res., **39**:1367-75 (2005)
4）Eguchi A, et al., FEBS Lett., in press
5）http://www.tsumura.co.jp/password/m_square/products/tqt/16.htm
6）http://www.tsumura.co.jp/password/m_square/products/tqt/17.htm

2006 年 7 月号

【18 年後の雑感】

ここで紹介している新しい実験方法はそれなりに新規性や独自性があったので（少なくとも当時は）、もう少し進展させてユニークな成果を積み上げたかったと思っています。動物実験がますます実施しにくくなっている今日にはなおさら有用ではないでしょうか。

ポリフェノール研究を見つめ直す

Reconsidering polyphenol research

はじめに

いつの時代もポリフェノールの研究分野はホットである。来年11月にも第3回国際ポリフェノール学会（http://ICPH2007.umin.jp/）が京都で開催される予定だが（会長・寺尾純二、徳島大学）、食品因子の名前が刻まれた国際会議は他にいくつあるだろうか。ポリフェノールは天然に普遍的に存在する化学物質として重要であるだけでなく、今日では、一般大衆も機能性成分として認知していることはいまさら言うまでもないことである。

植物二次代謝産物としてのポリフェノールの作用が多様であるのと同様に、ヒトが日常的にそれらを摂取した場合の体内での作用やその機構も予想以上に複雑であることが次々と明らかにされている。この大きなテーマをここで包括的に取り扱うことは不可能であるが、卒論～博士論文まで主に天然物化学の立場からポリフェノールを眺めてきた自分なりの切り口で興味ある点を簡単に整理してみたい。

植物とヒトにおいて

いうまでもなく、ポリフェノールの多くは植物由来である。では、何の目的で植物はポリフェノールを生合成するのだろうか。もちろん理由は様々であるが、紫外線に対する抗酸化作用や昆虫や植物病原菌から身を守るためなどが含まれるであろう。これらは低分子の防御化学物質である場合やリグニンなど高分子の物理的防御物質の場合もある。

興味深いのは、生物活性を示すこれら成分の多くは平素、配糖体として不活性化されていることである。強力な生物活性を示すイソチオシアネートがグルコシノレートとして普段は活性がマスクされていることも同様である。そして、植物に何らかのストレスがかかったとき、糖が加水分解されストレスに対抗するための化学兵器が早急に準備される、という仕組みである。他方、ストレスに呼応して防御物質が de novo 合成されるケースもある。

このようなシステムの影響で、調理法にもよるが我々が普段の食事から摂取するポリフェノールの多くは配糖体であることが多い。植物体内における配糖体自身の活性が低いのと同様にヒトに対する影響も一般的には低いと考えられる。これは、配糖体化されていることによる、著しい水溶性の付与によって、組織や細胞内への浸透性が低下することや抗酸化性の鍵を握る重要な水酸基が保護されていることなどに起因する（後述）。

もちろんフラボノイド配糖体はそのままの構造でヒトでの一生を終えるわけではない。古くには、腸内細菌のβ-グルコシダーゼによる加水分解機構が解明され、また最近では、腸管において LPH（lactase phloridzin hydrolase）によって糖が切断され[1)]、続いて生じた抱合体が門脈だけでなくリンパ系へ輸送される[2)]という新しい代謝吸収機構も見出されている。

また、下位先生（静岡県立大）らは、抱合化されたフラボノイドが炎症部位で活性化している白血球のβ-グ

ルクロニダーゼの作用によってアグリコンへ戻るという興味深いメカニズムを提唱している[3)]。この実験事実は何を物語っているのだろうか。ヒトは永きに渡って受動的にフラボノイドを摂取してきたのではなく、恒常性維持のため植物フラボノイドの活性を積極的にコントロールする術を学んできたのか。現段階で明確なことはわからないが、ヒトが抗炎症作用の増強のためにフラボノイドを活性化するメカニズムを獲得してきたのだとすれば、これはもう壮大な進化のストーリーだと言わざるを得ない。

作用機構の分類

ポリフェノール類の作用機構は少なくとも、たん白質相互作用（特異的・非特異的）、受容体経由（後述）、および抗酸化・酸化促進（レドックス制御）に分類できるではないだろうか[4)]。

ポリフェノールの構造上の特徴は、その名が示すようにフェノール性水酸基の数の多さである。水酸基は水素結合を介して種々のアミノ酸残基と相互作用しうる。従って、観察系おける濃度にもよるが、たん白質との結合の特異性は乏しいはずであるし、実際にその非特異的な性質を通してポリフェノールの多くの機能性が発揮されていると思われる。

しかし、この例外の一つが緑茶カテキンのエピガロカテキンガレート（EGCG）と受容体との結合であることが最近、発見された[5)]。すなわち、立花先生（九州大）らはシグナル伝達物質が密集するラフト構造に着目し、EGCG が 67 KDa ラミニン受容体（67LR）に特異的に結合することを見事に証明したのである。EGCG と 67LR が結合するという事実が偶然なのか必然性があるのかという問題についても非常に興味が湧くが、いずれにしても他の食品因子にもそれぞれ特異的な標的分子が存在することが強く示唆され、当該分野での今後の研究展開が楽しみである。

ところで、ポリフェノールの強い抗酸化作用の発現には、カテコール構造（一つのベンゼン環上に水酸基二個が並んだ構造）が重要であることはよく知られているが、事実、糖の存在位置や抱合を受ける部位がカテコール構造を消滅させる場合とそうでない場合では、抗酸化性にはかなりの差異が生じる。また、その一方でカテコール構造における一つの水酸基がメチル化を受ける場合がある。生体異物の排除機構は水溶性の付与や増強が原則であるが、メチル化のような脂溶性の付与はいったい何を意味するのだろうか。後述するように、カテコール構造は酸化促進作用にも関与しうるので、生物活性の強すぎるカテコール構造を無毒化するためのメカニズムのようにも思える。

さらに一つ述べておきたいのは、カテコール構造だけが抗酸化性を左右する因子ではないということである。すなわち、細胞膜へのカテキン類の親和性がガレート構造の立体配置に左右されるということが中山先生ら（静岡県立大）によって明らかにされている[6)]。EGCG の構造の中で比較的脂溶性なガレートエステル部分が細胞膜と相互作用しうる（-）体（B 環とガレート基がシス配置）では細胞膜と相互作用できるが、（+）体ではそのような構造がとり難く、実際に膜への親和性は低い。天然の EGCG が膜への親和性の高い（-）体であるという事実も興味深いが、熱エネルギー的には親和性の低い（+）体の方が安定であり、培地へ（-）体を添加すると時間依存的に（+）体が生成してくる現象[7)]も EGCG の活性や作用機構を解析する上で見逃せない。簡単にまとめると、カテコール構造が、培地（血液）と細胞（組織）の間でどのように分配されるかがレドックス制御に深く関わると推察される。

さらに、培養細胞系においてSOD(スーパーオキシドジスムターゼ)を添加することによって *in vivo* におけるEGCGの作用性が予測できるのはないかというCS Yang先生(ラトガース大)らの説にも注目したい[7]。これは、培地中と生体系における分子状酸素濃度の差に着眼した考え方である。たとえば、培地中ではEGCG は速やかに酸化されると同時に活性酸素を発生し、それが引き金となって様々な作用を示すが、SODを添加しておくことで酸化反応が抑制され、酸素濃度の低い *in vivo* での作用がより正確に再現できるのではないかという考え方であり検討に値する。

その他の作用機構で意外と注目されていないと感じられるのは、ATP との競合作用である[8, 9]。ATP は細胞内情報伝達に関する種々のたん白質リン酸化酵素やP−糖たん白質などに結合することでそれぞれの活性発現に関与する。細胞内には ATP 結合性タンパク質は無数にあると考えられるので、結合性の強弱の問題はあるが、細胞へ投与したフラボノイドが ATP と拮抗することによる作用の発現は無視できない要素であろう。

おそらく多くの場合、上で述べた作用機構が様々な割合で相加的に発現し、その総和が生物活性や生理作用となって現れているのであろう。

おわりに

「国際ポリフェノール学会」が開催されるほどであるから、それに従事する研究者が世界的にいかに多いかがよくわかる。研究者数が多いイコール新規の知見が絶えない、ということは魅力的であると同時に競争が激しいことも意味する。フラボノイドの代謝吸収機構やカテキン受容体の発見など、インパクトの高い研究が継続して発表されており、その中で日本人研究者の貢献が大きなことは胸を張って良いであろう(私は何も貢献していませんが)。

植物はヒトのためにポリフェノールを生合成しているのではないが、結果的にそうなっている部分もある事実は何を示唆しているのだろうか。植物における活性発現機構とヒトが摂取した後で現れる生理活性の分子レベルでのメカニズムにはどの程度の共通点があるのであろうか。ポリフェノールを含む植物二次代謝産物に関する研究は、単なる天然物化学や食品機能学などと一括り出来る性質のものでなく、分野横断的なアプローチによるブレークスルーが期待される。

参考文献

1) Day AJ, et al., FEBS Lett., **468**:166-70 (2000)
2) Murota K, Terao J. FEBS Lett., **579**:5343-6 (2005)
3) Shimoi K, et al., Drug Metab Dispos., **29**:1521-4 (2001)
4) 村上 明、大東 肇、緑茶カテキンの2つの顔、生物工学会誌、**82**、472-488、2004
5) Tachibana H, et al., Nat Struct Mol Biol., **11**:380-1 (2004)
6) Kajiya K, et al., Biosci Biotechnol Biochem., **65**:2638-43 (2001)
7) Hou Z, et al., Cancer Res., **65**:8049-56 (2005)
8) Matter WF, et al., Biochem Biophys Res Commun., **186**:624-31 (1992)

9） Conseil G, et al., Proc Natl Acad Sci U S A., **95**:9831-6（1998）

2006 年 8 月号

【18 年後の雑感】

この頃はポリフェノールの研究はあまりしていなかったのですが、数年後から再開し（博士課程では薬用植物のフラボノイド4量体について研究していました）、いまではメインの研究対象となっています。いくつかの重要な知見も報告されていますがポリフェノールの作用機構の全容が定かでないという状況に大きな変化はないように思えます。やはり「多機能」ということが大きな要因なのでしょうね。

今が旬！ポリメトキシフラボノイド

Now is the season of ‘Polymethoxyflavonoids’!

はじめに

先月のポリフェノールに引き続き、今月はその兄弟(？)に光を当ててみたい。フラボノイドの構造上の特徴はフェノール性水酸基であるが、ポリメトキシフラボノイド（PMF）では、その多くがメチル化を受けている(図1)。PMF は柑橘類に特徴的な成分であるが、一部の東南アジア産ショウガ科植物などにも含まれている。

一般的に、生物活性の発現に必要と考えられる水酸基がマスクされた PMF の活性はいかなるものなのか？また、代謝や吸収経路において通常のフラボノイドと異なる点は何なのか？比較を交えて PMF の特長を考察し、その独自性を強調してみたい。

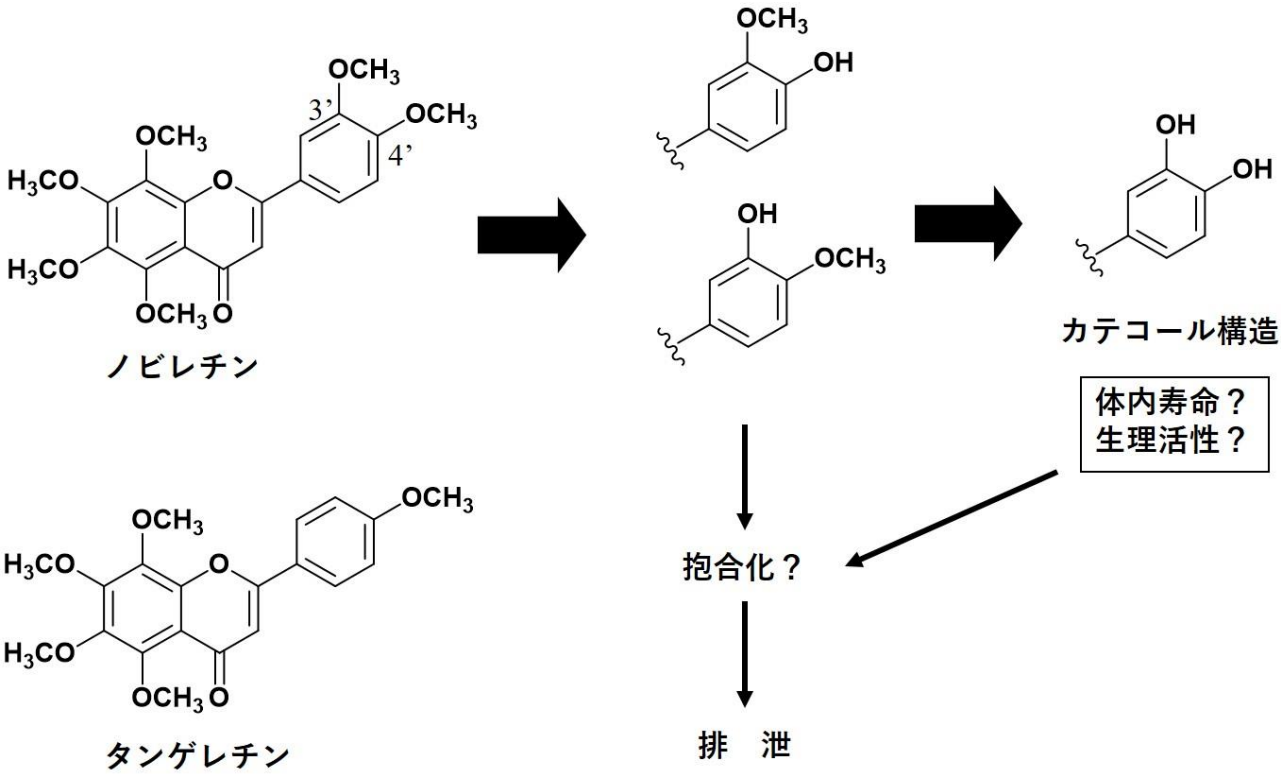


図1　ノビレチンの推定代謝経路とタンゲレチンの構造

活性比較

PMF ではフェノール性水酸基が存在しない、あるいは少ないために、通常のフラボノイドが持つようなラジカル消去作用に基づく抗酸化性は著しく低い場合が多いと考えてよい。しかしながら、後述するように、代謝過程において抗酸化性が高いカテコール構造が新たに現れるケースもある。

たいていの場合、抗酸化性が低いということで、PMF の生理活性が見劣りするかと思いきや実はそんなことはない。その弱点を補って余りある生理活性を示すのである。通常のフラボノイドに対する PMF の活性の優位性が初めて報告されたのは、おそらく細胞 DNA に対するアフラトキシン B_1 の結合抑制作用を示した例であろう[1)]。この論文では、代表的な PMF であるノビレチンとタンゲレチンがケルセチンなどよりも高い阻害活性を示すことが報告されている。しかし、ベンツ[*a*]ピレンやアフラトキシン B_1 の代謝活性化（究極発がん物質の生成）に対しては、通常のフラボノイドが抑制する一方で逆に PMF は増強した[2)]という事例もあり実験条件により作用性が逆転することを示唆している。いずれにしても、その後も、がん細胞の増殖[3)]や分化 HL-60 細胞からのスーパーオキシド産生[4)]に関して PMF が通常のフラボノイドに比べ有意に高い抑制作用を示すことが明らかにされている。

もちろん、試験系によっては両者の作用の強さが逆転する場合もあると思われるが、PMF がおしなべて高い活性を示す場合の主要な原因の一つは、疎水性の高さに起因する、細胞内への取り込み効率の高さであろう。私たちは実際に、上記の分化 HL-60 細胞を用いてノビレチンとルテオリン（水酸基4個）の細胞内外局在性を定量したが、予想通り、ノビレチンの取り込みはルテオリンのそれを有意に上回るものであった[4)]。この結果は、ノビレチンが高いスーパーオキシド産生抑制作用を示す理由の一つと考えて良いであろう。

その他にも、通常のフラボノイドとの直接的な活性比較の例はないが PMF には白血病細胞の分化促進[5)]、がん転移酵素 MMP-7[6)]と MMP-9[7)]の発現抑制作用、発がん予防作用[4, 8)]、なども知られている。

代謝比較

ポリフェノール類の代謝吸収研究が盛んに行われていることは先月述べた。フラボノイドは、天然では主に配糖体として存在するが、その多くは腸管で加水分解されアグリコンとなった後に、グルクロン酸・硫酸抱合、さらにはメチル化などを受ける。こうした代謝反応の多くはフェノール性水酸基の修飾であり、フラボノイドをスムーズに血中へ循環させるための水溶性の増強であることは容易に理解である。

それでは、天然において配糖体化されておらず、水酸基の多くがメチル化され、極めて疎水性が高い PMF は通常のフラボノイドに比べどのような代謝経路をとるのであろうか。私たちは今から約5年前に、分化 Caco-2 細胞（ヒト小腸モデル）を用いて、再びルテオリンを対照フラボノイドとして、PMF の代謝吸収特性に関して初めて報告した[9)]。予想通り、ノビレチンはルテオリンに比べ、Caco-2 細胞への蓄積性が高く、basolateral 側（門脈側）への浸透性も高かった。一方、ラット肝臓 S-9 mixture 中でノビレチンを処理すると 3’-モノ脱メチル体へ変換されることが判明した（図1）。次に、ラットに経口投与した実験でも、やはりノビレチンはルテオリンよりも消化管粘膜に対する蓄積性が高く、さらに血清中には 3’-モノ脱メチル体と未同定の他のモノ脱メチル体、そしてジ脱メチル体などが検出できた[10)]。

以上の私たちの研究結果と同様な報告も多い。例えば、指田先生ら（東京薬科大学）は[11)]、ノビレチンをラットに経口投与すると尿中に 4’-モノ脱メチル体が検出されること、C.-T. Ho 先生ら（ラトガース大）は、マウスにノビレチンを投与すると尿中に 3’-モノ脱メチル体[12)]や 4’-モノ脱メチル体、さらにはカテコール構造を含む 3’, 4’-ジ脱メチル体が検出されることを見出している。

これらの研究結果を総合して考えると、ノビレチンなどの PMF は、B環を中心として、1個ないし2個のメ

トキシ基の脱メチル化を受け、生じた遊離水酸基にグルクロン酸や硫酸が抱合され、体内を循環する経路が推定される(図1)が、著者が知る限り実際に PMF の抱合体を検出した例はない。

ここで特に興味深い代謝産物と思われるのは、カテコール構造を含む PMF である。上で述べたように、本来、PMF の生理活性の強さは細胞内への高い取り込み効率が関係していると思われる。その一方で、先月号でも述べたが、フェノール性水酸基が2個並ぶカテコール構造は、抗酸化性に富み生理活性が期待される。従って、カテコール構造を含む PMF は、両者の特性が維持されているという点で非常にユニークである。今後、その活性が広く精査され、未変化体の PMF よりも高活性を示すことが明らかとなれば、PMF の活性本体としてさらに注目されるであろう。

一方で、私たちはノビレチンをラットに投与すると、胃、小腸、大腸の各粘膜、血清、肝臓、腎臓、尿中で未変化体でも検出できることを確認している[11]。また、ノビレチンと同族のタンゲレチン(図1)はラット血液脳関門を通るという論文もあり、かなりの幅広い臓器へ到達することは注目される[13]。

薬物代謝系に対する影響

PMF の生理活性で見逃せないのが薬物代謝酵素に対する作用である。この現象は古くから注目されてきたが、それが分子レベルで明らかにされた最初の例の一つは、Caco-2 細胞における P-糖たんぱく質や多剤耐性たんぱく質 (multidrug resistance protein 2、MRP2)の阻害作用である[14]。グレープフルーツなどに含まれるクマリン系の化合物がシトクローム P450 (CYP) 3A4 を阻害し、薬物の吸収量を上げすぎることはよく知られているが、同じカンキツ成分が薬物の吸収や代謝に関わるたんぱく質・酵素に対して様々な性質を持つことは興味深い。

また、乳がん治療薬であるタモキシフェンの効果はタンゲレチンの同時投与で顕著に減衰する事実が示されている[15]ことから、薬剤と食品因子の相互作用に関する研究は非常に重要である。上述したように、PMF はその高い疎水性から第一相解毒酵素の基質となることが予想され、脱メチル化に関わる CYPs の同定も今後重要になってくるであろう。

本命の生理活性?

カナダの Kurowska らは、PMF の投与が血清トリグリセリドや悪玉コレステロール(VLDL+LDL)などを有意に減少させることを高脂血症ハムスターで報告している[16]。その作用機構は未だ不明な点が多いが、同グループはマウスマクロファージ J774A.1 株を用いて、PMF が修飾 LDL の取り込みを抑えることを報告している[17]。マクロファージによる修飾 LDL の取り込みは、細胞泡沫化を経て動脈硬化の進展に関与しており、PMF のこの作用性は非常に重要である。しかし、ノビレチンは修飾 LDL の取り込みに関わる SR-A の発現を抑制しなかった[17]ことから、修飾 LDL の取り込みが低下した理由は不明である。

私たちは最近、ヒト単球様細胞 THP-1 にホルボールエステルを添加し、一連の SR を発現させる実験系において、ノビレチンが非常に強い抑制作用を示すことを見出した[18]。その抑制作用は、SR である SR-A、LOX-1、CD36、SR-PSOX (CXCL16)や接着分子の CD11b や CD18 にも及んだが、その一方で CLA-1 や CD68 などの SR の発現レベルには影響を与えず、ある種の選択性を示した[18]。SR-A の発現

に対して、Kurowska らのデータと私たちのデータは相反しているが、これは細胞系の差異や刺激剤の有無などの実験条件による違いであろう。上述したように、PMF は生体利用性も高いことから、経口投与した際の末梢血単球の SR や接着分子の発現変動を解析することは非常に重要であり、*in vivo* でのデータの蓄積が待たれる。

おわりに

私たちの研究室では、これまで主に発がん予防物質の検索を行ってきたが、見出した食品成分が他の生活習慣病に効果があることも多く、ノビレチンもその一例である。こうしたことは決して偶然ではなく、ノビレチンが炎症細胞の制御を通して発がんや動脈硬化を抑制する(ことが期待される)ことは驚きに値しない。ところで、食品素材を用いた介入試験の場合は安全性が第一であるが、カンキツ類から調製した PMF 混合物には変異原性はなく[19]、さらにタンゲレチンはマウスに対する毒性実験で全く毒性を示さずヒトでの安全性試験へ供与しうるとされている[20]。実際に、アークレイ社は、PMF を豊富に含むシークワサー粉末を高肥満度群に投与し、メタボリックシンドロームに関わる種々のマーカーの変動を解析するダブルブラインドの介入試験を行っており、私たちも少しお手伝いをしている。

ちょっと変わったフラボノイドの今後の研究展開を熱く見守り、また自らも深く関わって行きたい。

参考文献

1) Schwartz AG, et al., J Environ Pathol Toxicol., **2**:1021-8 (1979)
2) Buening MK, et al., Cancer Res., **41**:67-72 (1981)
3) Kandaswami C, et al., Cancer Lett., **56**:147-52 (1991)
4) Murakami A, et al., Cancer Res., **60**:5059-66 (2000)
5) Kawaii S, et al., Anticancer Res., **19**:1261-9 (1999)
6) Kawabata K, et al., Biosci Biotechnol Biochem., **69**:307-14 (2005)
7) Ishiwa J, et al., J Rheumatol., **27**:20-5 (2000)
8) Suzuki R, et al., Biofactors., **22**:111-4 (2004)
9)Murakami A, et al., Biosci Biotechnol Biochem., **65**:194-7 (2001)
10)Murakami A, et al. Biofactors., **16**:73-82 (2002)
11)Yasuda T, et al., Chem Pharm Bull, **51**:1426-8 (2003)
12)Li S, et al., Mol Nutr Food Res., **50**:291-9 (2006)
13)Datla KP, et al., Neuroreport., **12**:3871-5 (2001)
14)Honda Y, et al., Br J Pharmacol., **43**:856-64 (2004)
15)Bracke ME, et al., J Natl Cancer Inst., **91**:354-9 (1999)
16)Kurowska EM, Manthey JA., J Agric Food Chem., **52**:2879-86 (2004)
17)Whitman SC, et al. Atherosclerosis, **178**:25-32 (2005)
18)Eguchi A, et al., FEBS Lett., **580**:3321-8 (2006)

19)Delaney B, et al., Food Chem Toxicol., **40**:617-24 (2002)
20)Vanhoecke BW, et al., In Vivo, **19**:103-7 (2005)

2006 年 9 月号

【18 年後の雑感】

ポリメトキシフラボノイドは、食品機能学分野を中心にその後も活発に研究が進められ、PubMed で「polymethoxyflavone」で検索すると 325 件のヒットがあった（2024 年 2 月現在）。2005 年までのヒット数はたったの 8 件であることから、私たちの研究[文献4)、2000 年公表]はある程度は先駆的であったようで、少し誇らしく感じます。

身をもって知った食のパワー

The power of food that I learnt firsthand

はじめに

ここ数回、少しお堅い話題が続いたと思うので、今回は軽く読み流せる話を書いてみようと思う。今年の1月、私は軽い気持ちで初めて人間ドックに入り、検査結果を見て冷や汗が出る思いをした。その時から現在までの経過を振り返り、ある体験談として紹介したい。

人間ドック概要

日本で初めて人間ドックを行ったのは保健同人診療所(東京都千代田区)で、1954 年のこととされている[1)]。余分な話かも知れないが、人間ドックのドック(dock)とは、もともと「船だまり」などの意味で用いられ、船が修繕のためなどに停泊する場所を示す。従って、日頃、仕事などで忙しくしている人間がしばしエンジンを休め、悪いところはないか包括的にチェックするという意味合いがあるのだろう。20 才以上であれば人間ドックで検査を受けることができ、そのメニューも多様で日帰りコースから3日以上コースまである。日本には、1959 年発足の人間ドック学会があり、そのサイト[2)]では検査結果の読みとり方など、様々な有益情報が掲載されているのでぜひ参照して頂きたい。

初ドック

大学では年に一回の健康診断があるが、35 歳と 40 歳を越えると毎年、通常の健康診断に加えオプションとして特殊検診をいくつか受けることができる。私はその特殊検診で肺の X 線検査のため初めてバリウムを飲んだ。その味は噂に聞くほど悪くはなかったが(ほぼ無味であった)、事前に飲む発泡剤が苦痛であった。胃を膨らませるために発泡剤飲むのだが、その状態を維持するためにゲップをするなとの指示があったからである。しかし私の場合、パンパンに膨らんだ風船の口を幼児が持っているかのように、思わぬタイミングでガスは何度か逃げていった。ゲップをするなという指令に反してゲップをするという行為がどの程度の落ち度なのかが判断できず、今度はいつゲップが来るのかという恐怖と密かに戦っていたのである。おまけに、仰向けになったり、クルクル回らされたりと検査台の上でいろんなポーズをとらされる。まあ、隣室でいろいろ指示を出すドクターに醜態を見せるのはしょうがないが、大学の検診環境では、ゲップを我慢しながらパンツ一丁で検査台に必死にしがみつく様子はガラス一枚隔てた次の受診者にも丸見えなのである。そんな私の姿は誰も興味ないだろうが気分が良いはずがない。

そして初ドックへ。これは大学でなく市内のある病院で受けた。大腸がん検査のための便潜血検査用の試料(便を2回サンプリング)を持参し受付をすませた後、アイロンの良く効いた専用のパジャマに着替える。この段階で、パンツ一丁でクルクル回らされる可能性はなくなったと思い、さすがは非大学と感じた。受付などの対応も十分すぎるほど懇切丁寧である。

ここで自己紹介を。以前から血圧はやや高めだが、今まで風邪など以外では病院でお世話になったことは

ほとんどなく健康自慢である。身長は 182.7 ㎝だが、初ドック時の体重は 75 ㎏であり BMI 的には問題ない範囲だ（基準値は 18.5-24.9 で私は 22.5）。しかし最近、子供から「腹が出てきた」と指で突っつかれることが増えてきており、実際に数年前までは体重は 70 ㎏前後で微妙に変化していた。

この日、初体験だったことの一つは肺機能検査である。方法は簡単で、口に筒を加え、大きく息を吸って大きく吐き続けるだけのもので、これで肺の機能が正常かどうかわかるらしい。この試験では、本当に一生懸命息を出し入れしているかどうかが結果の正確さに関わってくるらしく、検査員の方もまるでエンターテイナーのように、「はーい、思いっきり息を吐いて～。いいいですよ～！全部息を出し切ってー、まだ出ますよ～！最後までがんばって～！ふーっ！！」と盛り上げてくれるのである。試験が終わるとスペクトルデータが表示され、その形や数値の大きさで正常・異常を判断するらしい。

また、肝臓や胆のうの異常を検査する腹部超音波エコーも初めてであった。これは妊娠時に胎児の様子を観察する方法と同じであると思われ、オイルを塗ったお腹にマイクの様なものを当てることで中の様子がモニターできるのであるが、これも数々の体勢を取らされながらの検査である。

衝撃の結果

ドックの結果を知らされたのは数週間後のことであった。封筒を開けるときは多少ドキドキしたが、それでも心の奥底では絶対に異常はないものと妙な確信を持っていた。しかし悲しいかな、封筒を開けたとたんにその自信はもろくも崩れ去ったのである。まず血圧が 140/90（基準値 129/84 以下）で、これはまあ以前にも経験した範囲であるが、胸部Ｘ線検査では「安定している病変。要観察1年後」、腹部超音波検査では「胆のうポリープ。要観察3ヶ月後」との診断、さらに血清γ-GTP は 193 U/l（男性の基準値 70 以下）に跳ね上がっていた。総コレステロールも上限一杯（194 mg/dl、基準値 150-219、その一年前は 168 mg/dl だったのに！）という有様で、総合判定はC＝要経過観察という成績表を頂いた。

特に落ち込んだのは「ポリープ」という響きである。私はがんの研究をしているので、「大腸ポリープ→大腸がん」＝「胆のうポリープ→胆のうがん？」という図式が頭に浮かんだ。

このように、今までにない数値や病変を同時に経験したことで、ちっぽけな健康神話は一気に崩れ落ちた。

慎み深い生活へ

しかし同時に、このショッキングな結果は、今までの自分の生活様式を振り返る機会を与えてくれたのである。ドック前では、パリパリの揚げ物に目がなかったし、週末には MLB を楽しみながら午前中からビールにポテチということも一度や二度ではない。手巻き寿司やお好み焼きにはマヨネーズが必携であり、量は少ないがほぼ毎晩ビールを飲んでいた（タバコは吸わない）。また、「もったいない」という正当な理由から、知らず知らずのうちにご飯を残さず、結果的に満腹以上食べていたように思う。

さらに運動面でも不十分だったに違いない。従来、体を動かすのは大好きで体力にも自信があるが、日頃の忙しさや疲れもあり、体をわざわざ動かすことはほとんどできていなかった。

このどん底状態から抜け出すためには何ができるのか。やはりその答えは、無理ない範囲で食を改め運動を課することであった。具体的には、まずこれまでの不適切な食生活を可能な限り改め、一般的に体に良い

とされている（なんと抽象的な表現）、野菜果実全般、納豆、ヨーグルト、さらに野菜ジュースなどを積極的に摂る一方で過食は避け、飲酒は週末とイベント時のみにした（呑み会などで我慢するのはかえって悪影響と思い、特に縛りはかけていない）。また、好物のカツカレーなどは封印し、大学の近所に鯖の味噌煮が絶品な店を見つけたのでそこをひいきにするに加え、週末には子供と一緒にプールに行きハードに泳いだ。

この「修正生活」は、きめ細かな泡をたっぷり含んだビールをプハーッと飲み干す機会が減って悲しかったこと以外は苦痛もほとんどなく、容易に受け入れられたので継続可能であった。

4ヶ月後の再ドック

こうした生活を約4ヶ月続け、検査結果の指示に従ってすぐさま再ドックを受けることにした。1回目とは違い、2回目の申し込み時には自分の健康にすっかり自信をなくしていたので、この際、徹底的にチェックアップしてやろうと思い、血圧脈波（動脈の硬さや血管の通り具合がわかる）や頸動脈超音波（頸動脈の動脈硬化巣が検出できる）、さらには CT スキャンによる内臓脂肪測定などを追加した（余談だが再ドックでもゲップは我慢できなかった）。

そして再び結果の通知である。体重は 75→71.3 ㎏で BMI は 22.5→21.3 となっていた。これは微々たる変化かも知れないが、以前の体重に近いということで、やはり自分には（も）適正体重があるのだと理解している。そして驚いたことに、血圧は 140/90→119/73 と劇的に改善されていた。こんなに優秀な血圧値はここ 20 年で初めてである。また、血清γ-GTP も 193 → 44 U/l と正常値に復活し、総コレステロールも 194 → 158 mg/dl と安心できるレンジにまで戻った。

しかし、その一方で、胸部 X 線検査の「安定している病変」と腹部超音波検査での「胆のうポリープ」には変化なかった。また、今回は心電図で「QS 型」という診断で「要観察一年後」という新たな心配の種が生まれている。結局、総合判定はC＝要経過観察ということで「全く問題なし」とまではいかないが、この4ヶ月間の生活スタイルの改変で目に見える改善効果あったと実感している。

ちなみに、後日、今回のドックの内容を聞きがてら病院を訪ねると、胆のうポリープの大きさは 6 mm で、この大きさで安定していれば心配いらないとのことであった（1 ㎝以上でひっかかるらしい）。また、その他の検査項目も特に心配はなく、1年後にドックを受ければ十分ですよという診断を聞き、ほっと胸をなで下ろした次第である。

おわりに

「健康のためなら死んでもいい」という迷言があるくらい、人は誰でも健康を望む。

人間ドックや他の方法で自分の健康に翳りが差していることを知り、手術や投薬以外が適切である場合、人はどのような手段をとるのだろうか。臆病な私は、単一の食品（成分）やある特定の手法だけに頼って健康状態を改善させようとは微塵も思わなかった。無理なくできる範囲のことを最大限に活用し、総合的な対策を取るのがベストであることは本能が知らせてくれたからである。

しかし、もっともこれはサイエンスの立場からは完全にマイナスである。何しろ、結局のところ何が改善効果を示し、そのメカニズムはおろか、いつの時点から効果が現れたのかさえも完全にブラックボックスなのだ

から！また、ここに記した内容は、あくまで「体験談」であり、たかが n＝1 のデータ（？）ということも留意しておきたい。

それにしても、こんなにもごく普通の方法で目に見えて体質が変わるのなら、極端な話、自分の研究は不要ではないかとさえ思ったが、この想いはがん化学予防研究のあるジレンマに似ている。すなわち、発がんを予防する成分の研究も重要だが、実際にがんによる死亡率を減らそうと思えば、禁煙対策に従事した方が貢献度は高いという考え方である。

食品機能科学は実用的な面だけなく、文字通り食品の機能性を科学的に解き明かし理解を深めること自体も重要な目的の一つであるから、基礎研究の必要性は揺るがない。しかし、幸か不幸か、この半年にいろんな初体験をしたことで自分の研究についても見つめ直す機会が増えたことは事実である。

いずれにしても、これから毎年一回エンジンを休め、死ぬまでドックにお世話になることだけは間違いないであろう。今回の一連の出来事は、まさに「We are what we eat.（体は食で作られる）」という原則を示すものであった。

参考資料

1）http://www.hokendohjin.or.jp/medicalExamination/hiwa.htm
2）http://www.ningen-dock.jp/public/index.html

2006 年 10 月号

【18 年後の雑感】

まず、こんな原稿をよく書いたもんだと…。まあ、運動によって検診の数値が改善したからなんですが。まず目に留まったのは今の私はこのときより身長が 1 センチほど低いこと（知ってた…）。老化して背が縮むのは知ってましたがリアルですね。また、今では血圧も運動では改善できず、去年から薬に依存するようになっており、これまた順調に老化が進んでおります。

教えること、教わること

Teaching and learning

はじめに

大学は教育と研究の機関である、と言われて久しい（最近では起業機関であることも要請されつつあるが…）。これまで主に研究に関わることを中心に述べてきたので今回は教育について考えてみたい。

学生時代を振り返って

当たり前の話だが、大学生は「学ぶこと」や「教わること」が本業である。中でも、講義が中心の1、2回生のときは一般知識や専門知識を学ぶ機会が多い。最近でこそ、インターアクティブな講義も多いと思うが、おそらく今でも、一方的に「学ばせる」という方向性のものが多いのではないだろうか。

学生時代の私は基礎知識が乏しく、おまけに大学以外の興味の対象が豊富だったので（要はサボり）、椅子にチンと座って難解な講義を聞くのは実に苦痛であった。かといって、教授と質疑応答出来るほどの力量もなかったので、仮に講義がインターアクティブなものであったとしても「頼むから指名してくれるな」とドキドキしていただけであろう。

しかし、いまさらではあるが「あの先生の講義をもう一度聴いて、いろいろ質問してみたい」と、ときおり渇望することがある。授業をサボりがちだった私が指摘するのは問題かも知れないが、いまから思い起こすと、特に私が食品工学科（現食品生物科学科）で受けてきた講義の多くは「名物講義」の名に値するほどの迫力があり、教授自身も強烈な個性を放っていたと回想する。少しは知識の詰まった今だからこそ、その当時では難解であった話に耳を傾け議論してみたくなるのは私だけであろうか。いやはや講義というものは、学生時代の未熟な自分にはもったいなき存在だったようである。

理科系の場合、学年も進み3、4回生になると実験や演習などが本格化し、「学ぶ」に加え「教わる」機会が急に増してくる。研究の指導教官から見て自分がどんな学生だったかということは怖くて尋ねることはできない。しかし、自分なりに振り返ってみると、何でも意欲的に吸収しようというよりは、目の前の対象を、興味があるものとないものに寸時に区別して、前者の場合は積極的に教わっていたように思う。

ところで、物事を教わる場合に自分にとって原則だったことは必ずメモを取る、ということである。脳内のメモリー機能が著しく劣化している現在よりはるかに記憶力がよかった学生時代でも、メモを取らずにたとえば実験機器の操作を一度の説明でマスターできるほどの頭脳は持ち合わせていなかったからである。

メモもとらずに操作手順を覚えなかったということは、当然、再度、教えを請うはめに陥る。ただでさえ忙しそうな先生を前に「ええっと、まず何からやるんでしたっけ？」と問い直すことがどれだけの恥であり迷惑であるかくらいの感性は持っていたように思う。

これはまさに家庭教育の範疇だ。

相手の身になれる？

これまでに数多くの方々に様々なことを教わってきたが、自分の知識を機械的に伝達される場合は苦戦した。「教える側」は「教わる側」に比べ圧倒的に知識や経験が豊富だ。また、前者は後者より圧倒的に忙しいので、一般的に物事を早く終わらせようとする。従って、教える立場の人々は相手のレベルなど考えようもしないまま、あるいは相手のレベルが自分に近いという大きな誤解のもとに知識の伝達を始めてしまう場合がある（自戒を込めて指摘しています）。

そうなると教わる側の立場はたまったものではない。指導者が「それはどういう意味ですか？」などと気さくに問い返せる関係でもない限り、時間はどんどん過ぎて行き機械的にメモをとるのが精一杯である。そして結局、十分な知識が身に付かない状態へ陥ってしまうのである。さらに、「こんなことも知らないのか！」とでも言われればもちろん、また言われなくてもそんな雰囲気が醸し出されると臆してしまうのは自分だけではないであろう。

本来は、疑問に感じたことをいろいろ質問し、その答えを得ることで知識がより根付いていくのであるが、意志疎通が乏しい人間関係の場合は不幸である。

一方、教える側に立って考えてみると、単に経験や年数を積んでいるというだけで、仮に無意識であっても教える相手に対して優位に立つべきではない。しかし、指導する側には大なり小なりそういった傾向が現れることが多いのではないだろうか。

また、教わる側にストックされている知識やセンスなども千差万別なので、毎年、同じことを同じように教えていても、その結末に大きな差異が生まれる事実に驚くことは少なくない。

だから完全な指導法というものは存在しないのである。

多種多様

今までに教官として相手をしてきた学生の数は 50 人を越えるであろうか。それらの学生が様々な個性を持っていたことは言うまでもない。彼ら、彼女から顔を思い出しながらランダムに挙げてみた。

まじめだが要領が悪く苦戦するタイプ、一見、遊び人に見えるが最低限のことは無難にこなすタイプ、アイデアや知識は豊富だがそれを形にするのは苦手なタイプ、協調性が悪くとことん孤立するタイプ、コツコツとマイペースのタイプ、失敗が多いが明るく乗り越えていくタイプ、非の打ち所が少ないタイプ、など学生いろいろ研究成果もいろいろである。

より丁寧に指導しようと思えば、当然、相手によってその内容や方法を考慮する必要がある。反抗心が強い相手に高圧的な態度で迫っても逆襲にあうだけかも知れないし、こちらの言葉は届かないであろう。また、おとなしすぎる性格の学生には必要以上のプレッシャーは与えず、相手がこちらを向き、自発的な行動や言動が出るのを待つのがいいのかも知れない。

ある意味で、研究室は小さな社会であり運命共同体でもある。従って、その士気を高め部屋全体を盛り上げようとすれば、お互いの個性を尊重し、プロ野球チームのように、キャプテン、怒られ役、さらにはムードメーカーがいて、役割分担が自然に果たされているのが望ましい。

このように書くとまるで自分は理想的な教育をしているように思われるかも知れないが、決してそのよう

なことはない。理想とは大きなギャップがあるのが現状だが、これはもちろん師弟双方に問題があることによる。

豹変

それでも、研究室へ配属した後で学生に変化が現れるのを見るのは胸躍る気分である。当初はさほど目立たなかった学生でも年月が経つに連れ、これほどの変わるものか、と驚きを感じることもある。もちろん、このことも教官としての自分の指導内容だけが要因でなく、本人の努力や研究室仲間や学会などで受ける刺激などによって、元来持ち合わせていた素養や潜在能力が顕在化しただけなのかも知れない。

強く感じるのは、クラブ活動など一つのことに打ち込んできた経験を有している学生は、見事に豹変する場合が多いということだ。京大はアメリカンフットボールが比較的強く私の同級生にも部員がいた。彼は他の多くの部員と同様、講義にはほとんど出席せず留年し、多少の負の勲章を背負っていたが、クラブ引退後は博士の学位まで取得し今では大手製薬会社の研究員をしている。

クラブに在籍していたときの様子を彼に詳細に聞いたわけではないが、強豪を相手にして、どのような練習をすれば効果的なのか、いかにしてチームの結束力を高めるのか、など勝利のためにおそらく多方面で苦悩し、それらを乗り越えてきたに違いない。また、集中力を保ち方など研究と直接的に関係する面でも多くの経験を積んだことだろう。彼が一人前のフットボーラーとして成長して行く過程で、指導者や先輩による優れた教育が施され、それが多大な貢献を果たしてきたと想像する。

一つの分野で一通りの経験を積むということは、他の分野においても必ず役に立つであろうし、研究室で充実した生活を体験できれば、卒業した後もそこで培った経験が次の環境で効率よく活かされるであろう。

報われる？

繰り返しになるが、大学教官の務めは研究と教育である。しかし、それらの任務をきちんと行っているのかという点に関して、これまではあまりにも社会から放任されてきたように思う。よく大学教授は中小企業の社長に例えられるが、おなじようにワンマンに振る舞っていても売り上げが落ちれば会社自体が倒産してしまう立場とは違って、よほどの悪評を受けるあるいは事件でも起こさない限り教授の社会的地位は揺るがないものであった（ある）。

大学の独立法人化にも関係してか、最近になってようやく大学の自己点検・自己評価が行われ、私も業績などを整理し提出したことがある。しかし、その後、かなり時間が経ったあとに書面で簡単なコメントを受けただけで今のところ特に何が変わったということはない。

また、講義を持っている教官は授業アンケートなどで評価が行われ、今後の授業計画に活かされる機会が設けられている。しかし、助手の身分である私は実験と論文や学会発表などの機会で学生を教育しているだけで、それらを直接的に評価される機会はない。

数年に渡って毎日のように顔をつき合わせ、密なつきあいをしている研究室の学生こそ、自分の評価をする価値のある相手だと思う。しかし、そのような制度は今のところなく、たとえその制度があっても、大学からのわずかな研究費や給与などに反映することは期待できないのではないであろう。

もちろん、私は拘束力や義務感からでなく、一つの生き甲斐として教育研究活動を行っているつもりであるが、それに対する評価システムが機能していないことは不満でもあるし、一般社会の現状を鑑みるとどう考えても異常としか感じられない。

誰のため？

何かを学生に教えて、「教わった！」と得をするのはもちろん学生である。教える側としては、「毎年同じことをまたか」という面があるのも確かだ。これがロボット相手なら、義務感でしか教育をできないであろうが、幸いなことに相手は生身の人間でしかも毎年いろんな個性が入れ替わり立ち替わりする。

自分はもうずいぶん歳をとって、また、根っからの偏屈な性格から他人に影響を受けることは少なくなってきている。しかし、ときおり印象的な学生の考え方や感じ方に影響を受けることもあり、その場合は素直に得したと感じる。

また、「教える身」とは言っても、その方法に正解があるわけでもなく、試行錯誤しながら最適化しようとしているので、結局は自分が「教え方を教わっている」状況になっているとも表現できる。

たとえば、学生にいろいろと指示を出して研究の方向性を明確にさせることは短期的には効率が良いが、結局は学生の思考力や展開力を伸ばす機会をつみ取っていることになるので長期的視野に立てばマイナスである。従って、「こうしたら良い」と即決できるような指示を出すよりは「どうしたらいいと思う？」と問題を投げつけて、それと格闘させる機会も大切なのである。

学生に直ちに正解を明かさず、それが出るまで我慢して待つということは、せっかちな自分にとってはかなりの苦行であり、できていないことの方が多い。しかし、「教える」という目的のためには我慢することも必要だということは十分に「教わって」いるつもりである。

おわりに

私事で恐縮だが、学生には私を「村上先生」でなく「村上さん」と呼ぶように頼んでいる。それは、先生と呼ばれるには未だ様々な面で力不足だと思っていることや、「先生」と呼ばれることでいい気にならないように、また、「教わること」がおろそかにならないようにと自分で釘をさしておくためである。

ときおり、教官が自分より後輩の教官にも「〇〇先生」と呼んでいる光景を見かける。その場合は、その後輩教官と学生との関係を意識してそう呼んでいるのであろう。けれど、先輩から見てその後輩は決して自分の先生ではないので違和感を覚えるし、「先生」という敬称を軽んじているようにさえ感じる。

教育や研究の世界には卒業試験もなければ免許皆伝もないのだから、「教えること」や「教わる」ことに終わりはない。少なくとも、「教えを通して教わることもある」という意識は持ち続けていたいものである。

2006 年 12 月号

【18 年後の雑感】

この原稿の内容についても今でもあまり心情や認識に変化はないですね。まず、教育は恐ろしく難しい、そして大学において教育や研究が正当に評価されているとはとても言い難い。なので、正に自分自身の修行のような行為であるという捉え方は今でも同じです。学生への奉仕、自己研鑽。本格手に講義を始めて約 10 年。自己満足や惰性にならないように気をつけているつもりですが、どうでしょう（でも大学から優秀教育賞を頂いたこともあるのである程度はちゃんとできているはずです）。

食品因子の標的分子

Target molecules of food factors

はじめに

大胆なことを言うと、「食の科学」は「薬の科学」よりも世間的な扱いが低い。薬剤は特定の標的分子に対して特異的に作用する一方で、食品因子は多様な現象を示すことは事実だとしても、「なぜ効くのか？」という問いに対して理路整然と説明できないケースが多いことがその最たる理由であろう。

食品成分は薬剤に比べ作用スペクトルが広いという側面には一長一短があると思うが、食品機能科学を現状より一歩進んだ科学に昇格させるためには、分子レベルでの相互作用を理解することは必須である。

メカニズムの重要性

まず、私の恥ずかしい話から始めよう。20 年ほど前に、ある食品因子を用いて発がん抑制実験を行い非常に強い抑制効果があったので、発がん関係の雑誌に投稿した。その効果自体はこれまでになく強いものだったので、採択されるのでは、と漠然と期待していたが結果は不採択で、その理由は「発がん抑制効果が強く、面白い物質ではあるが作用メカニズムに関する知見がないのでダメ」というものであった。

その当時はメカニズムを解析できる研究環境もなかったので仕方がなかったとも言えるが、私は「This paper lacks mechanistic viewpoint.」との指摘に対して「mechanistic」とはどういう意味だろうと辞書を引くほど研究者としての力がなかった。しかし、その後は、これを教訓として少しずつでも作用機構に関するデータを集めて投稿するようにしている。

いまさら指摘する必要もないが、メカニズムに関する知見が必要な理由の一つは、「なぜ効くのか」に対する解答あるいは仮説を提示することで、その物質の将来的な可能性が支持できるからである。つまり、例えばある成分が特定の酵素を阻害することで動物発がんを抑制した場合、その酵素がヒトで発現していなければヒトでの効果は期待できず、効果があったとしても別の理由で効いたか、あるいは偶然ということになる。

私が研究している発がん予防の分野では「分子標的（Molecular targeting）」というフレーズを含まない学会・研究会を探すのが困難なほど標的分子は重視されており、革新的解析技術が普及してきた現在ではその傾向はますます顕著である。

薬剤は本当に特異的か？

上述したように、食品因子の作用機構や標的分子に関しては曖昧な点が多く、「効果があるのはわかるが、なぜ効果があるのかは不明確」である例が非常に多い。

では逆に、いわゆる酵素阻害剤のような合成化学物質は本当に特異的に作用しているのだろうか。もちろん、薬剤のデザイン段階で標的分子への結合性が最適化され、体内動態に関する知見も集積されてから市場へ出されるので多くの場合は問題がない。

しかし、次のような例もある。誘導型シクロオキシゲナーゼ（COX-2）は、様々な実験データや疫学調査か

ら、がんの予防・治療の標的分子として注目されている（最近では副作用が見つかり米国 FDA から警告も出ているが[1)]）。

COX-2 は炎症部位や前がん病変において高発現している酵素で、プロスタグランジン E_2 の産生を介して、細胞増殖、アポトーシスの抑制、さらには血管新生などを通して発がんへと寄与する。これに対して COX-2 阻害剤であるセレコキシブは、様々ながん細胞で COX-2 を阻害し、実験動物ではもちろんのこと家族性大腸腺腫症患者のポリープ形成を抑制したことで非常に注目されている[2—4)]。

では、セレコキシブは本当に COX-2 だけに作用して抗がん作用を示すのか。Grosch らは、COX-2 が欠損しているヒト大腸がん細胞株 HCT-15 にセレコキシブを投与しても細胞周期の停止やアポトーシス誘導が見られたため、必ずしも COX-2 の阻害作用だけを介して抗がん作用を示すのではないことを発見した[5)]。その後の研究で、COX-2 非依存的なセレコキシブの作用点として PDK1/Akt 経路などが指摘されている[6、7)]が、真の標的分子の同定には至っていない。

セレコキシブが細胞、動物、さらにヒトレベルで COX-2 を阻害することは事実であっても、必ずしもそれだけでは抗がん作用が説明できない事実は、作用機構解析の難しさや面白さを私たちに突きつけている。

ついに見つかった EGCG の標的分子

機能性食品成分の標的分子は数えるほどしか見出されていない。

例えば、カラシ油成分であるアリルイソチオシアネートや唐辛子成分のカプサイシンは、TRP イオンチャネルスーパーファミリーに結合する[8)]。さらに、親和性は低いがイソフラボンがエストロゲン受容体に結合することはよく知られているし、核内受容体 PPAR のリガンドには食品因子も多い。

さらに、九州大の立花らは緑茶カテキン EGCG の受容体が 67 KDa ラミニン受容体（67LR）であることを発見した。詳細は原著や総説[9、10)]を参照して頂きたいが、67LR をノックダウンすると EGCG のがん細胞増殖能が消失することや逆に強制発現させると EGCG に対する感受性が増加したことから、単に結合しているだけでなく、EGCG の機能発現に必須である点は特筆に値する。

この発見に続いて、ミネソタ大の Dong らは、EGCG のアフィニティーカラムを作成し、特異的結合たんぱく質の二次元電気泳動と MALDI-TOF-MS によって、EGCG の細胞内標的分子として中間経フィラメントのビメンチンを同定している[11)]。どうやら EGCG は、ビメンチンに結合し cdk2 や PKA によるリン酸化を抑制することでがん細胞の増殖を阻害するようである。

これらどちらの研究も素晴らしく画期的であるが、セレコキシブの例にも見られるように、EGCG などの食品因子が必ずしも既知の標的分子だけに作用しているのではなく、レドックス制御など他の可能性[12)]を常に想定しておくことは必要であろう。

森で迷わないためには一本の木だけを見つめるのではなく視野を広く持つことが大切である。

ウルソール酸

私が学部4回生で卒業研究を始めたとき、研究室の一つのテーマはトリテルペン化合物であるウルソール酸（UA）やオレアノール酸（OA）の発がんプロモーション抑制作用の解明であった。これらのトリテルペンは、

発がんプロモーターによる EB ウイルス活性化やマウス皮膚発がんプロモーションを抑制しており有望な発がん予防成分と考えられていた。さらに他の研究グループも、マクロファージを LPS(リポ多糖)で刺激して誘導される炎症関連因子、iNOS(誘導型一酸化窒素合成酵素) や COX-2 の発現に対する UA の抑制作用を報告している[13)]。

しかし、詳しい実験条件は忘れてしまったのであるが、当時、私の同級生が UA を用いてマウス皮膚発がん抑制試験をすると高用量の UA は明らかに発がんを促進した(未発表)。その後 10 年以上経ち、UA は無刺激のマクロファージに対して炎症や発がんに関連する転写因子 NFκB を活性化し TNF-α や iNOS の発現を亢進したという You らの論文[14)]を知り、当時の UA の奇妙な実験結果のことを思い出したのである。

刺激剤の有無によって UA の作用が逆転する[13, 14)]という現象に興味を持ち、私の研究室の大学院生、池田泰隆は同じ細胞を UA で刺激し、放出されるサイトカインを解析した。その結果、炎症と発がんをリンクさせる因子として注目されている MIF(マクロファージ遊走阻止因子)の放出が亢進していること[15)]やマウス皮膚に塗布する短期試験系では、COX-2 や TNF-α の mRNA 発現を増強させることも判明した[16)]。

では UA の標的分子は何か？その後、マウス腹腔マクロファージの細胞膜で構成的に発現する CD36 に UA が結合することが立花ら(九州大)と平野ら(大阪大)との共同研究で明らかとなった(投稿中)。CD36 はスカベンジャー受容体(SR)の一種である。SR は現在、10 種類以上がクローニングされ、酸化 LDL やアポトーシス細胞など、体内で生じた不要な物質の排除機構において重要な役割を果たしている。

UA は CD36 に対して1:1の比で結合するのではなく、培地中で凝集した UA が結合すると考えられ、活性酸素の生成、ERK1/2 や p38 MAPK の活性化を引き起こし、これらのシグナル伝達経路は炎症性サイトカイン(IL-1β、IL-6、MIF)の分泌へと繋がる。さらに興味深いことに、IL-1β の分泌は構造異性体の OA などではほとんど起こらず、UA に特有な現象である。

おわりに

食品因子の標的分子を発見することは、その作用機構研究におけるブレークスルーとなる可能性があり、食品機能科学が薬学分野に追従することをも期待させる。もはや、「ラットに○○を投与したらこんな効果がありました」ですむ時代ではなく、分子間の相互作用を解析することでアウトプットを理解すべき時が来ている。

また、薬剤と違い、食品因子が相互作用する分子は非常に多岐に渡る可能性があるので、それらを広範に同定し、見つかったものの中から機能性に関わるものを正確に絞り込む必要があることを忘れてはならない。

そもそも、ほとんどが生体異物とも言える機能性食品因子に対して特異的に結合する分子がすでに体内に存在している事実は何を意味しているのだろうか。自然免疫系のような異物排除機構の一環、すなわち生物―生物間の永い生存競争の歴史において培われてきたメカニズムなのか、あるいは単なる偶然で私たちは親和性のある標的分子を保有しているのだろうか。

食品因子の標的探しの研究には無限の可能性や夢がある。

参考文献

1)http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/5050310.pdf
2)Koehne CH, et al., Semin Oncol., **31**:12-21 (2004)
3)Grosch S, et al., J Natl Cancer Inst., **98**:736-47 (2006)
4)Thun MJ, et al., J Natl Cancer Inst., **94**:252-66 (2002)
5)Grosch S, et al., FASEB J., **15**: 2742-2744 (2001)
6)Kulp SK, et al., Cancer Res., **64**:1444-51 (2004)
7)Grosch S, et al., J Natl Cancer Inst., **98**:736-47 (2006)
8)Jordt SE, et al., Nature, **427**:260-5 (2004)
9)Tachibana H, et al., Nat Struct Mol Biol., **11**:380-1 (2004)
10)立花宏史、緑茶カテキン受容体の発見、化学と生物、**44** (7), pp.432-433, 2006、学会出版センター
11)Ermakova S, et al., J Biol Chem., **280**:16882-90 (2005)
12) 村上　明、大東　肇、緑茶カテキンの2つの顔、生物工学会誌、**82** (10), pp.472-488, 2004、日本生物工学会
13)Suh N, et al., Cancer Res., **58**:717-23 (1998)
14)You HJ, et al., FEBS Lett., **509**:156-60 (2001)
15)Ikeda Y, et al., Biochem Pharmacol., **70**:1497-505 (2005)
16)Ikeda Y, et al., Biosci Biotechnol Biochem., **70**:1033-7 (2006)

2007 年 1 月号

【17 年後の雑感】

食品機能性成分の標的分子はその後、多くの研究者によって報告され、改めて立花君の偉業のインパクトについて感嘆しています。ただその一方で、上拙稿でも書いていますが、やはり薬剤とは違って多機能であることが「作用機構の全容」を解明する上での大きなボトルネックになっている状況には変わりはないように感じています。追記になりますが文章中「投稿中」としていた論文は J. Immunol.(私たちには高レベルな雑誌)に掲載され嬉しい思い出です。

Ikeda Y, Murakami A, Fujimura Y, Tachibana H, Yamada K, Masuda D, Hirano K, Yamashita S, Ohigashi H. Aggregated ursolic acid, a natural triterpenoid, induces IL-1beta release from murine peritoneal macrophages: role of CD36. J Immunol. 2007 Apr 15;178(8):4854-64. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4854. PMID: 17404266.

ストレスと鎧(よろい)

Stress and armor

はじめに

「ストレス社会」という言葉はいつ頃から使われるようになったのだろうか。もちろん、太古の昔からストレスは人類を苦しめていたと想像できるし、人類どころか生物であれば全てストレスに曝されているとさえ言えよう。

従って、ストレスに苦しむ運命から逃れることは難しく、限界を超えた場合は死に至ることもある。自らの意志で死を選ぶヒトの自殺は、不要となった生体の一部を積極的に死に至らしめる自然界のメカニズム「アポトーシス[3]」を想起させる。

ヒトが受けるストレスには、少なくとも物理的、化学的、生物的、および精神的なものがあり、それらに対して生体は様々な反応を示す。ストレスに屈することはある種の破滅を意味するが、それに抵抗し順応する術を獲得すれば防御の鎧は一枚厚くなる。

さて、ストレスは良いモノか悪いモノか？

それぞれ耐えている

例えばあなたが砂漠を歩いているとしよう。厳しい日差しを受け、生命の危機を感じたとき、あなたは木陰やオアシスを求め必死でさまよい続けるだろう。

では、現地で生育している植物はどうだろうか。許容量を超えた強い紫外線を浴び、また例年より乾期が長引けば死滅し子孫を残せなくなる可能性がある。しかし、植物はあなたと違ってストレスを受けている場所から移動することはできない。そこで例えば、抗酸化活性を持つポリフェノールなどを生合成することで生体の酸化損傷を緩和し、また、植物ホルモンのアブシジン酸によって気孔を閉鎖し乾燥から身を守ろうとする。

さらに、植物―微生物や植物―昆虫などの生物間では、侵入機構と防御機構のせめぎ合いが繰り広げられ勝者が生存権を獲得することもある。この戦いに勝つために植物は、リグニンなどの細胞壁成分の生合成機構を強化し鎧を堅固にすることで外敵の侵入を阻もうとする。さらによく知られているのは二次代謝産物による化学的防御であり、これらの物質群はファイトアレキシン(phytoalexin)と総称される。

ファイトアレキシンは単に外敵に対する植物の防御成分であるだけでなく、私たちが機能性成分と呼んでいる物質にファイトアレキシンが多いことはあまり知られていない。例えば赤ワインの機能性成分として知られるリスベラトロール(resveratrol)も、元来、ファイトアレキシンとして研究されてきた物質である。

---

[3] 胎児の水掻きが成長につれてなくなる、あるいは生体が体内で発生したがん細胞を自ら殺す例に見られるような、生体の恒常性維持を図るための死の機構。ギリシア語の「apo-（離れて）」と「ptosis（下降）」がら成り、元来は「(枯れ葉などが木から)落ちる」という意味である。

一方、魚類以上の脊椎動物の場合は、特異的抗体産生によって外敵の排除が速やかに行われるが、この機構は獲得免疫(adaptive immunity あるいは acquired immunity)と呼ばれている。

これに対して、線虫などの下等生物では侵入生物のセンサーとして toll-like receptor (TLR)あるいはそのホモローグを保有しており、抗菌ペプチドなどを合成して対抗する[1、2)]。このような機構は自然免疫(innate immunity)と呼ばれ、抗原抗体反応のように高度な特異性はないが、その代わりに獲得免疫に比べ免疫機構の発動には時間がかからない。

ヒトを含む脊椎動物には自然および獲得免疫系の双方が備わっており、感染時早期では前者で応急処置をし、その間に抗体産生の時間を稼ぎながら後期には完璧な鎧を手にするという仕組みである。

鎧職人 Nrf2

上述した免疫系以外にも、少なくとも魚類以上の脊椎動物には「Nrf2-Keap1」と呼ばれる防御システムが存在する。

遺伝子転写因子である Nrf2 は、通常の状態では抑制因子 Keap1 と複合体を形成することで不活性化されている。しかし、外界からのストレスを受けると Keap1 は解離し、自由となった Nrf2 は標的遺伝子の発現を誘導する[3)]。Nrf2 の標的遺伝子には抗酸化酵素や解毒酵素などがあり[4)]、これらはもっぱらストレスから身を守るための鎧の材料となる。

このように、致死量を超えないレベルのストレスは生体防御システムを活性化させるが、それを超えた場合は正に「致命的な」ダメージを受け「不要分子」との烙印を押された後、多くはアポトーシスという形で生体から排除される。

では、鎧を作れなくなった場合、生体防御システムはどのように脆くなるのか。Nrf2 欠損マウスでは、予想通り発がん物質に対する感受性が高くなった結果、がんが多発し[5)]、また自己免疫疾患で多臓器不全となった[6)]。従って、生体防御機構において Nrf2 は不可欠であり、「適度な」ストレスを与えることで Nrf2 を活性化することは重要だと推測できる。

具体的には、Nrf2 の活性を強化することで神経変性疾患[7)]や発がん[8)]の予防に役立てようという考え方もある。ブロッコリーに含まれるスルフォラファンのように Nrf2 を活性化する植物成分は数多く知られており、注目されている機能性成分の一群となっている[9)]。

では、Nrf2 が作る鎧は分厚いほどいいのだろうか。意外なことに、Keap1 を欠損させることでストレスの有無と関係なく Nrf2 を常に活性化させたマウスでは、食道や前胃の過角化(hyperkeratosis)が起こり生後三週間以内に死亡したという[10)]。

また、正常細胞が鎧をまとうことはストレスとの戦(いくさ)の勝利に結びつくかも知れないが、がん細胞の場合は事情が異なる。体内でがん細胞が発生すると、自然免疫機構の一環として炎症細胞による酸化ストレスを受け死滅することもある。しかし、がん細胞において Nrf2 が活性化し抗酸化酵素活性が高くなっていると、がん細胞は延命するチャンスを得るかも知れない。

さらに、臨床的に検出されるまでに成長したがん細胞は抗がん剤と戦うことになるが、Nrf2 の作用によってがん細胞に解毒酵素や薬物排泄たんぱく質が十分に備わっていれば、皮肉なことに抗がん剤の効果は

減弱する。

事実、がん細胞は頑丈な鎧をまとっていることが多く、たとえば、Nrf2 によって誘導される GST-P は肝臓がんの腫瘍マーカーとなっている。

以上述べたように、健康維持や疾病の予防に対して Nrf2 の活性化が一義的に役立つとも限らず、Nrf2 に関する世界的な研究グループも、それを「諸刃の剣」であると表現している[3)]。

誰のためのゼルンボン？

ここで一つの食品因子を紹介しよう。ゼルンボン（zerumbone）は、セスキテルペンの一種で東南アジア産ショウガ科植物ハナショウガ（*Zingiber zerumbet* Smith）の根茎に大量に含まれている。その機能性は多岐に渡るが、特徴的なものの一つは Nrf2 の活性化による生体防御因子の誘導である。

例えば、私たちのグループでは、ラット肝臓細胞における Nrf2 の活性化と標的遺伝子の発現[11)]、マウス皮膚では標的遺伝子の発現増強作用[12)]を確認している。

また、その抗炎症作用も顕著であり、炎症細胞からのサイトカインやプロスタノイドの産生を強く抑制するが[13)]、これは現地においてハナショウガの根茎が抗炎症薬として利用されている事実と合致する。

では、ハナショウガは現地の人々のためにせっせとゼルンボンを生合成しているのか。もちろん、そうではなく、ゼルンボンはハナショウガの鎧と捉えるべきであろう。土壌は微生物が多いため、特に生存競争が熾烈だと想像できるが、ゼルンボンが根茎に多いという点は興味深い。事実、この物質は抗バクテリア剤のリードとしても研究されている[14)]。

また、ハナショウガが侵入微生物に対してゼルンボンを合成することで対抗する図式はわかりやすいが、それに止まらない可能性もある。動物細胞にゼルンボンを投与すると、細菌の細胞壁成分である LPS などによって誘導される炎症関連遺伝子の発現が低下する[15)]。この分子機構は未だ完全には解明されていないが、LPS によるストレスシグナル伝達機構における p38 MAP キナーゼ経路の抑制が関係していると私たちは考えている[15)]。従って、この物質は MAP キナーゼ経路のいずれかを遮断することで動物細胞における細菌ストレスシグナルを抑制しているとの考え方が成立する。

一方、非常に興味深いことに、植物細胞における細菌ストレスシグナルにも MAP キナーゼ経路が関与することが明らかにされつつある[16, 17)]。つまり、ハナショウガにおいて合成されたゼルンボンは抗菌作用によって侵入細菌を駆逐しつつ、体内では MAP キナーゼ経路を抑制することで細菌ストレスを緩和しているという壮大な（短絡的な？）考え方が浮上する。

この仮説を証明するためには、1）ゼルンボンが細菌感染などに応じて合成されることを証明し、2）動物細胞におけるゼルンボンの標的分子を同定した上で、3）植物におけるそのホモローグを探索し、さらに4）その植物体内での機能を解明することが少なくとも必要であろう。

ゼルンボンがヒトと植物という次元の異なる生物間にまたがって同じようなメカニズムで抗ストレス作用を発揮しているとすれば、かなり興味深いことである。

おわりに

何事も「さじかげん」が重要であることは機能性食品科学における原則であるように思えるし、「適度なストレスは体に良い」とでもまとめ上げれば良いであろうか。

永い生存競争の歴史の中で生物はストレスに対抗するメカニズムを獲得してきており、言い換えると獲得できた生物だけが生存してきたのである。

自らの短い人生を振り返っても、襲いかかってくるストレスから逃げることなく(いや実際は、ときには逃避しながら)、それに立ち向かい自分なりの策を講じてきたことで少しは鎧が厚くなったのかと感じている。ストレスのない人生は快適なのかもしれないが、おそらく味気なく無機質なものであろう。

さて、ストレスは良いモノか悪いモノか？

参考文献

1) Kim DH, Ausubel FM., Curr Opin Immunol., **17**:4-10 (2005)
2) Couillault C, et al., Nat Immunol., **5**:488-94 (2004)
3) http://mol-devserver.tara.tsukuba.ac.jp/official/Project_Introduction/Nrf2_project.html
4) Hu R, et al., Life Sci., **79**:1944-55 (2006)
5) Ramos-Gomez M, et al., Proc Natl Acad Sci U S A., **9**:3410-5 (2001)
6) Ma Q, et al., Am J Pathol., **168**:1960-74 (2006)
7) van Muiswinkel FL, Kuiperij HB. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, **4**:267-81 (2005)
8) Yu X, Kensler T. Mutat Res., **591**:93-102 (2005)
9) Surh YJ, et al., J Nutr., **135**:2993S-3001S (2005)
10) Wakabayashi N, et al., Nat Genet., **35**:238-45 (2003)
11) Nakamura Y, et al., FEBS Lett., **572**:245-50 (2004)
12) Murakami A, et al., Int J Cancer., **110**:481-90 (2004)
13) Murakami A, et al., Carcinogenesis., **23**:795-802 (2002)
14) Yamamoto K, et al., Biosci Biotechnol Biochem., **65**:2306-10 (2001)
15) Murakami A, et al., J Nutr., **135**:2987S-2992S (2005)
16) Wrzaczek M, Hirt H., Biol Cell., **93**:81-7 (2001)
17) Pedley KF, Martin GB. Curr Opin Plant Biol., **8**:541-7 (2005)

2007年2月号

【17 年後の雑感】

この原稿は好きですね。「ストレス」なしに読めました。内容自体がいまでも関心のあるものであり、また、最後に触れている「ファイトケミカルは動物細胞における MAP キナーゼ活性に影響を与えるので、植物における同様なシグナル伝達経路にも作用しているのか？」という視点は我ながらユニークだと思います（が、勉強不足でこの辺りの知見が現在、どうなっているのかフォローできていません）。

誰の責任か？

Who is responsible ?

はじめに

この原稿を書いている今、毎日のように「発掘！あるある大事典 II」(以下「あるある」、関西テレビ)の捏造問題が報道されている。番組の内容を知るにつれ、なぜあのように虚ろな情報があれほど多くの支持を得ていたのか不思議でならない。熱しやすく冷めやすい日本人のこと、読者の皆様がこの拙稿をご覧になっているときには、もう「そんな事件もあったなあ」と忘れられているかも知れないが、単に番組側の問題とも片づけたくないと思い私見を述べてみた。

事件の概要

本誌の読者のほとんどの方はご存じだと思うが、再度、本事件の流れを簡単に整理しておきたい。今年の1月7日、「あるある」は、納豆を食べるとダイエットできるというセンセーショナルな内容を正当化するために研究者のコメントを意図的に改変し、また、実際に測定を行っていない検体のデータを番組の意向に沿うように捏造した。

この放送内容に疑問をもった週刊朝日は番組に質問状を出し、それがきっかけとなって、関西テレビは基本的に捏造を認める記者会見を行った(1月20日)。それに対して、視聴者は蜂の巣をつついた状態になり、1万件を越える抗議がテレビ局へ寄せられたのである。

その後、古くは雪印、最近では不二家の事件と同様に、くまなく余罪が追及され「みそ汁でダイエット」や「レタスで快眠」などの放送でも同様な情報操作が行われたことが発覚し、10 年間続いた人気番組は放送打ち切りを余儀なくされた。

今回の事件によって、ビクビクしている或いは襟を正した同列番組や健康雑誌関係者は少なくないはずだ。

誰が悪い？

番組のインパクトを上げるためにタレントの存在は不可欠で、その言動や派手なリアクションによって、視聴者が軽い洗脳を受けることは間違いない。しかし、タレントは番組の意向を効率よく伝達するための特殊ツールにすぎないのだから全く罪はない。幸いにして、「あるある」に出ていたタレントに対するバッシングはほとんどないようである。彼らはむしろ被害者と言っていいし、責任を負う立場にないタレントをバッシングする人々は、北朝鮮問題が浮上するたびに在日朝鮮人の子供を迫害する人々と同類だ。

ではこの問題、誰が責任者なのだろうか。もちろん、テレビ局とその関連会社(なんと孫請けまでしていたらしい)や現場スタッフに直接的な責任があることは言うまでもない。

しかし、その人々が責任をとればこの問題は解決されるのだろうか。

マスコミ

上で述べたように、今回の捏造事件はマスコミによって発覚した。怪しげな情報を糾弾するという目的で、個人のブログやホームページもある程度有効であるが、未だそのインパクトは新聞や週刊誌の方が高い。

事件をスクープし、それを世間に知らしめるのがマスコミである一方で、マスコミ自身が情報の流し手であり、またその増幅器でもあることも事実だ。

以前、私はある学会で発表したときに新聞記者の取材を受けたことがある。その記者は実験データもよく理解できているように感じた。しかし、実際の記事内容が自分の意図に反するものになれば困るので、ゲラを見せるように頼んだが機密保持の規定から無理だと断られたのである。結果的に、その記事には微妙な点で読者に誤解を招く恐れがあり後味の悪い取材体験となった。

私は別に取材した記者や新聞社のテリトリーを無神経に侵す気は毛頭ない。しかし、自分の名前が掲載されるわけだから、研究内容が一人歩きし、おかしなニュアンスで伝達されることには耐えられない。自分の感覚としては、研究者と記者がそれぞれ理解し合い譲歩しあうことで信憑性が高く読者に有益な記事が提供できるものだと思っていたが、少々考えが甘かったようである。

人は基本的に矛盾を嫌う。テレビ番組の制作者も新聞記者も一定のシナリオを伝えるために、ときには矛盾した内容には目をつぶりながら、そのシナリオを支えてくれる情報だけを重視するだろう。これは捏造ではないが、情報操作の側面があるとも言えないだろうか。

確かに番組や記事についての「わかりやすさ」も重要だろうし、矛盾は気持ちの悪いものであるが、ありのままの真実を見つめ、それを正確に伝えることが基本原則のはずである。世の中、わかりやすく整然とした話だけで成り立っているわけではないのだから、「まず結論ありき」でそれを説明するピース集めばかりに奔走してはいけない。

また、不祥事を起こした団体の汚点だけを取りあげるだけに止まる傾向も情報の受け手の画一的な考え方を助長していると感じる。不二家の不祥事が発覚するとその後は不二家の余罪に関する記事に偏向して行くが、ずさんな商品管理をしているのは不二家だけなのか。怪しい情報を流しているのは「あるある」だけなのか。重箱の隅をつついているとまではいわないが、不祥事が起きる構造自体にメスを入れる記事の割合をもっと増やすべきであろう。

もちろん、今回の「あるある」事件に関してマスコミには直接的な責任はないのだが、こうした問題の検証や批判について一時的な取り扱いで終わらせてしまうことも危惧される。食べることは生きることの基盤であるから、「あるある」のような問題がなくならない限り継続的に議論し続けて欲しいし、自ら問題点を発掘するくらいの姿勢が欲しい。

マスコミは、国民の「思考停止」を改善する役割や責任も担っているはずである。

視聴者

一連の報道を見ていて印象深かったことの一つは、納豆のダイエット効果を信じてそれを実行した人々の過剰な反応だった（これもマスコミが誇張しているだけなのかも知れないが）。「だまされた！」や「お金を返して欲しい！」などの抗議の数は1万を越えた。ということは、抗議はしなかったがブラウン管（いやいまでは

液晶か）の向こうでタレントが紹介した情報を鵜呑みにしていた視聴者の数はどれほどだったのだろうか。10 年も続いたこの人気番組の影響力は余りに大きかったようである。

想像するに、「あるある」の視聴者の多くは過去に紹介されたダイエット法なども試みたに違いない。番組を見た直後は興奮してすぐにやってみたが、結局は三日坊主、というサイクルを何度となく繰り返しているのだろうか。今回の事件ように大きく取りあげられて初めて「ええっ、ウソだったのか！信じられない！」と憤っているようであれば、再び同じような罠に落ちる可能性は高い。

食の専門家でなくても、「納豆を朝晩食べればダイエットできる」と聞いたとき、「そんなうまい話、本当だろうか？」と思うのが普通の感覚だ。「あるある」の番組の中で、いくら納豆ダイエット前後の写真が劇的でも（これも捏造だったらしい）、いや劇的だからこそ疑ってかかるべきであったと感じるのは私だけではないであろう。

オレオレ詐欺にひっかかる人数は想像以上に多い。これと同様に、普通の感覚の持ち主であれば相手にしないインチキ番組にだまされる数が恐ろしく多いことは社会問題としてもっと議論されるべきだ。

食の問題に限らず、ちまたにあふれる情報に支配されず、理性や知性、さらに直感というフィルターを通した行動をとれるようになるために何らかのトレーニングが必要ではないがとさえ私は思ってしまう。

役人・研究者

現在、「あるある」事件は、総務省近畿総合通信局が放送法違反容疑で調査中であり、今後は法的な責任も問われる可能性があるという。放送倫理に反したという意味でこれは当然であるが、厚生労働省は何も動かないのだろうか。白インゲンダイエット事件のような実害があったわけではないが、根拠のない情報を流すことで消費者を混乱させたという点においては、薬事法に触れた健康食品の事例と変わらないように感じるのだが。

さて、最後に研究者である。いうまでもなく、研究者は番組のハクをつけるための必須アイテムになっている。今回の事件に関わる研究者のコメントを読んでいると、完全に被害者の立場にあるかのようなニュアンスを感じるが、これにはちょっと待ってくれと言いたくなる。事件が発覚後の「捏造事件に自分の話が利用されて心外」や「こんなデタラメな番組だと知っていたら出演しなかった」などの発言に対しては責任感の希薄さを感じざるを得ない。

テレビという影響力の大きなメディアに出演するにあたって、それがどのような性質の番組なのかは出演を承諾する前に知っておくべきである。また、自分の意図に反するように編集された内容が本当に不当であれば事件発覚後ではなく、放送直後に強く抗議するなり名誉毀損で訴えるべきだったと言われても仕方ないと私は感じる。

『「あるある」で紹介されました！』というフレーズは、健康食品の小売店など様々なところで繰り返されこれまで売り上げ増に貢献してきたが、いつの間にか虚無の権威を産みだし、研究者でさえもそれに飲み込まれることがあったということなのか。

それにしても、「あるある大事典」という変わったタイトルはどんな意図でつけられたのだろう。単純に「こんな情報もある、あんな話題もある」ということであるなら、現場の研究者から見た食の世界はむしろ「ないな

い」、つまり「そうだと思うけど、正確なところはわからない」とか「実験動物ではそうかもしれないけど、ヒトではわからない」などの方が真実に近い。

おわりに

これまでに「あるある」は 520 回も放送されたのだが、その放送内容が知りたくて関連本を買うために書店に立ち寄った。しかし驚いたことに、「あるある」関連本はすでに撤去されていたのである。また、番組のホームページも閉鎖したが、これらはある意味残念なことだ。なぜなら、どのようにインチキな内容が流れていたのかを検証する機会が失われてしまうかも知れないからである。臭いモノにフタするだけでは、また他から新たな悪臭が湧いてくるだけだし、なぜ臭くなってしまったのかを検証することこそが大切なのである。

番組本が手に入らないので、結局、ウィキペディア(http://ja.wikipedia.org)で番組タイトルをすべて眺めてみることにした。食べ物の効果などに対して、「！」、「？」、「！？」などの符号が微妙に使い分けられていたのは笑えたし、第 37 回「300 円で弱った肝臓をリセット」(お安いでんなー！*)、第 50 回「細胞から若返るスペシャル」(どっ、どっ、どうやって？しかもスペシャル！？*)、第 91 回「カゼのウイルスを倒す最強鍋」(ノーベル賞まちがいなし！*)、第 100 回「ワサビで 10 才若返る！」(ホントにそうなりゃいいね…*)などの詐欺タイトルのデキも秀逸である。

中でも目を惹いたのが、第 4 回のタイトル『こんな人がダマされる』―どんな内容だったんだろう！！

2007 年 4 月号

【17 年後の雑感】

最後の一文が自分らしくて好きですね。ご存じのように、こうした健康情報番組はテレビという媒体ではかなり減った印象(根強くまだありますが)ですが、それを補って余りある YouTube など SNS での乱立ぶりは目に余るものがあります。テレビより制限や自制力がなく、正に「素人が好き放題に誤情報を垂れ流しており、妄信者がそれを受け入れている状態」であり、強い危機感を覚えています。

* 私のツッコミ

食品因子5人衆：前編

A food factor quintet: Part 1

はじめに

今回は久々に自分の研究のことをダイレクトに紹介したい。以前にもこのコラムのどこかで書いたが私は発がんを抑制する食品成分について長年研究してきた。その内容は、機能性評価系の開発、食素材のスクリーニング、活性成分の構造決定、動物実験、作用機構解析、代謝吸収経路の検討、逆作用や安全性評価、組み合わせ効果の解析などであり、底は浅いが幅広くやってきたと自己分析している。いまだにヒトで有効な成分を提示することはできていないが、さすがに 20 年近くも研究を続けるといろんな面白い（と少なくとも私は考える）結果に遭遇する。今月と来月でその一端が紹介できれば嬉しい。

投網の種類

有望な機能性成分を見つけるには、その機能がどのようなものであっても、できるだけ数多くの試料を信頼できる評価試験系でスクリーニングすることが重要である。つまり、いかに効率よく魚を網の中に入れるのかが勝負だ。

私たちが用いた評価系は、発がんプロモーターによる EB ウイルス（EBV）の活性化に対する抑制試験でヒト由来Bリンパ芽球様細胞を用いたものである。この試験法は故伊藤洋平教授（京都大学医学部）らによって確立されたものであり、環境中の発がんプロモーターの同定などにも大きな貢献を果たしてきた。EBV はバーキットリンパ腫（アフリカ）や上咽頭がん（中国南部）の主原因と言われている、がんウイルスの1種である。私たち日本人も9割以上が感染しているが、伝染性単核球症やごく一部の胃がんに関与している程度である。この理由について、ここでは深くは触れないが環境要因が関係していると考えられている。

衝撃の出会い

研究の開始当初は主に日本で食べられている野菜や果物類、さらには海藻類などが扱われていたが、その当時、私は少し違う実験をやっていた。その後、私もこのプロジェクトに参画する幸運に恵まれ、研究対象は東南アジア諸国（タイ、インドネシア、マレーシア）で生育する独特な野菜類にシフトしてった。

この発想の転換がその後の研究展開に大きな影響を与えたが、それはもちろん未熟者である私のアイデアではなく、当時の研究室の教授であった小清水弘一先生（京都大学名誉教授）のものである。先生は、JICAの仕事でタイに滞在した際に地元の市場を見学し、そこで売買されている野菜類の独自性に大変興味を持たれた。私もその後、先生のお供をする機会に恵まれ、上記三国でそれぞれ 100 種類以上の素材をサンプリングした。

その体験はまさにカルチャーショックであり、記憶に深く刻まれている。というのも、まず素材の種類が想像以上に多く、また、今まで見たこともないような色や形をした野菜類が市場でところ狭しと陳列されていたのである。東南アジア諸国を巡るまでは、外国の野菜といっても、新しいものはどれくらいあるだろうかと

いうくらいに思っていたが、大げさに表現すると逆に大多数が自分にとって未知のものだったのである。

試験をするためにはごく少量の野菜で十分で、むしろ数を多く集めた方がいいのであるが、もちろん現地語でそんなことは交渉できない。そういった意味で、現地で案内してくれる人々の協力が不可欠であるが、幸いにして過去に在籍した留学生や現地の共同研究者が、それぞれの野菜の現地名や利用法などについての情報も集めてくれた。

また、それぞれの国の一地域だけでサンプルを集めたのでは不十分なので、例えばインドネシアであれば、ジャカルタ、ボゴール、そしてバンドンを訪れ、それぞれの都市で数カ所の市場に行き、できるだけ幅広く試料を集めるように努めた。

ホテルに戻り野菜の写真をとったあと、少量を刻んで小さなバイアルに詰め、アルコールを入れ試料番号を記したラベルを貼った。フルーツなどはそのまま食べられるので余った分を試食してみたがどれも実に美味であったのを覚えている。また、刻んでいるときにすぐに感じたのは香りが強いものが非常に多いということであった。購入したときは屋外ということもあり、あまり気がつかなかったが密室で刻んでいくうちにたちまちいろんな匂いのオンパレードとなったのは懐かしい思い出である。強烈な匂いがするということは、ヒトに対して何らかの生理作用を持つということを強く示唆する。

味も良し

現地の人々にとって野菜というものがどれだけ根付いているのかはその調理法の多様性や創造性に垣間見ることができる。もう 10 年以上前のことなので詳細は覚えていないが、例えば、チェンマイの田舎レストランでナマズの唐揚げ料理があり、その付け添えとして（本当に）雑草のようなものがお皿に2、3種類乗せてあった。

「人相（いや魚相）の悪いナマズの雑草添え」ということなので見た目がよろしくないことはもちろんである。しかし、実際に口にしてみるとカラっと香ばしく揚がったナマズの味は基本的には淡泊なのであるがスパイスのためなのか非常に複雑で重厚な味わいを醸し出していた。そして何より驚いたのは、雑草のように見えたハーブが実はうっとりするような芳香を呈しており、揚げ物の油っぽさを爽やかに中和してくれることであった。

また、タイの東北部ではパパイヤを千切りにし、ピーナッツや干しエビなどを加えるソムタムという有名な料理がある。ライム、唐辛子、そしてニンニクなどで味付けをしたものであるが、食感も心地よく、口に入れた瞬間、酸味・うま味、そして少し遅れて辛みが一気に広がって味覚神経総動員といったところだ。かの有名な世界三大スープのトクヤムクンも同様な感動をもたらしてくれる。

あと、シカクマメ（学名 *Psophocarpus tetragonolobus* DC.）の莢（さや）の炒め物があったのだが、心地よい歯ごたえと適度な苦みが最高で野菜の価値観が変わるほどのインパクトだったと記憶している。この野菜は沖縄伝統的農産物データベース[1)]にも掲載されており石垣島でも生産されているようだ。

上であげたいくつかの料理は日本でも何回か食べたことがあるが迫力不足であることは残念である。これには少なくとも2つの原因があるだろう。一つは、日本では良い材料やスパイス類が手に入りにくいこと、もう一つは、汗を拭き拭き食べることが最適な亜熱帯地域の料理を温帯地域で食べてもさほどうまくない、

ということだ。ウオッカや泡盛を温暖な地域で飲むのはベストではないとの同じ理由であろう。当たり前のことであるが、その地域に適した料理だけが、永年、現地の人々に受け継がれて行くのである。

いずれにしても、一般的に外国、特に日本以外のアジア地域の野菜はとてもおいしいことを強調しておきたい（中国、韓国、シンガポール、タイ、インドネシア、マレーシアで食べました）。この理由はよくわからないが、やはり日本の場合は見た目の良さなどの余計な品種改良がエスカレートしすぎているからではないだろうか。おまけに日本における食材の値段の高さを考えると私たちは不幸であると言わざるを得ない。

ということでかなりの脇道にそれてしまったが、現地の野菜類は多くの日本人が想像している以上に豊かであり、それを活かした伝統的料理が素晴らしいということを言いたかったのである。

さらにこれらが機能性にも優れているとしたら凄いことである。

結果も良し

話をスクリーニングに戻そう。帰国したあと、研究室でアッセイ用のサンプルを作るために抽出物を濾紙濾過しエバポレーターで濃縮したが、その濃縮物の香りはやはり強烈なものであった。

さて、試験結果である。詳細は原著論文[2–4]や総説[5—8]を参照して頂くとして、ここでは概略だけを紹介したい。東南アジア三国の野菜類の成績を私たちが平素食べている国内のそれを比較すると、活性の強さと頻度という点において、かなり明確に EBV 活性化抑制活性が高いことがわかった。それと同時に細胞毒性も高く、スクリーニングで用いた 200 μg/mL の濃度では細胞が全滅する試料も多かったが、これも生理活性の高さと関連しているものと考えている。

さて、なぜこのように高い活性があるのか。現在のところ、何もデータはないが本誌2月号の拙稿「ストレスと鎧（よろい）」でも触れたように、東南アジアという高温多湿な環境で生育している植物群が自らの生存を勝ち取るために様々な生理活性物質を生合成していると考えが妥当であろう。たとえば、植物を食害する昆虫やバクテリアから身を守るためには様々な防御化学物質が必要である。

植物の二次代謝産物は環境要因によって、その量や質が臨機応変に調節される。事実、同じ野菜でも日本とタイではその活性が明らかに異なることも数多く体験したが、全体的にはやはり和産よりも亜熱帯産の方が高い活性を示す傾向にある。

「生理活性物質」といっても、もちろんそれは機能性成分だけを指すのではなく、害物質も含まれるであろうから、これらの摂取が果たして現地の人々の健康に対してどのように影響しているのかは定かではない。現地では疫学調査もあまりなされておらず、こういったユニークな食材の機能性が科学的に解明されることを切に願っている。

精鋭5人衆とドロップアウト

論文としては発表していないが、活性の高かった一部の植物サンプルはさらに低濃度で評価し、実際に活性成分を探索する対象を絞り込んだ。ここから先は、いわゆる天然物化学的な方法、すなわち抽出物から得られる画分を EBV の試験で効果を検討、活性成分を追跡し、さらに精製できたら NMR などの機器分析による構造決定、というプロセスを踏んだ。この繰り返しにより、結果として総計 50 種類以上の EBV 活性化

抑制成分を同定することができたのである(もちろん、多くの指導者・共同研究者・学生さんのご指導・ご協力あってのことです！)。

しかしここから先がまた難関だ。発がん予防効果を主張するためには当然、動物実験のデータが必要である。しかし、発がん実験では一般的に数ヶ月から1年、あるいはそれ以上動物を飼育する必要があり、その間、サンプルも投与され続けることが多い――要するに試料が大量に必要なのである。見つけた活性成分の中には市販されているものもあり、その場合はお金さえあればいくらでも試験できる。しかし、そんな試料は他の研究者でも買えるわけだから独自性に欠ける。

そうした理由から、(1)EBV 活性化抑制活性が高い、(2)市販されていない、(3)大量に精製・あるいは合成できる、という三拍子全てを満たすものを次のステップへ進めることにした。この段階で消えていった活性成分の中にはかなり有望なものもあったが、泣く泣くお蔵入りとなっている。

晴れて動物試験へと展開できたのは、1'－アセトキシチャビコールアセテート(ACA、ショウガ科植物ナンキョウに含まれる)、ゼルンボン(同じくショウガ科ハナショウガ成分)、オーラプテンとノビレチン(それぞれ柑橘類に分布する)、およびリノール酸代謝産物の 13-HOA(米糠やデントコーンで生合成される)の5種である。

研究対象とした植物はすでに 500 種を越えているが、ごく一部の食材にしか手をつけていないので、有望成分はまだまだ存在するはずであるが、一つの研究室でできる仕事量には限界がある。

とにかく、こうして5人の役者は揃ったのである。

おわりに

今月は偽グルメ本のようにもなってしまった。後編の来月はマニアックな研究内容になるかも知れないので乞うご期待！？

参考文献

1)http://traddb.pref.okinawa.jp/dentou/
2)Murakami A, et al., Cancer Lett., **95**:139-46 (1995)
3)Murakami A, et al., Cancer Detect Prev., **22**:516-25 (1998)
4)Murakami A, et al., Biosci Biotechnol Biochem., **64**:9-16 (2000)
5)Murakami A, et al., J. Med. Food, **1**:29-38, (1998)
6)村上 明、大東 肇、発がん予防物質の新しい検索対象 ―東南アジア産野菜類―」、成人病予防食品の開発、シーエムシー出版社、pp.142-148 (1998)
7)村上 明、大東 肇、亜熱帯産野菜類の生理機能-その発がん抑制作用に注目」、FOOD Style 21、vol. III、No. 7、pp.35-39 (1999)
8)村上 明、大東 肇、「発がん予防食品成分の新しい探索源」、食と生活習慣病、昭和堂、pp. 200-208 (2003)

2007年5月号

【17年後の雑感】

自分のための回顧録ですね。すいません。ただ、ここで書いている東南アジア産の野菜類を用いた活性評価（培養細胞系による発がんプロモーション抑制活性）は、その後、長きに亘って私の研究についての根幹となったものであり思い入れが強い内容です。

食品因子5人衆：中編

A food factor quintet: Part 2

はじめに

今月は前月の続編である。東南アジアで伝統的に食されている野菜や果実類など、総計 500 以上の食材の発がん抑制活性を培養細胞系でスクリーニングした結果、50 種類以上の活性成分が同定できたが、動物実験にまで進めたのはその中で5種であった、というところまで紹介した。今回は、それらの動物試験での結果などを簡単にまとめてみたい。

動物だのみ

私たちの体には肝臓や腎臓など多数の臓器があるが、それらはもちろんのこと血液や骨に至るまで体のほとんどの部位でがんは発生する。ということは、当たり前の話であるが、一口に発がんを抑えるといっても、「どの臓器で？」という問題がつねにつきまとう。従って、幅広い臓器で効果を検討することは重要である。

いま、私の研究室で行える動物発がん抑制実験は皮膚がんと大腸がんに限られているが、幸いなことに、我が国には動物発がんの達人が数多くおられる。国立がんセンター研究所の山極博士がウサギの耳にコールタールを塗布することによって世界で初めて人工的にがんを発生させた画期的な業績に代表されるように、動物発がん実験の分野では日本は世界にリードしているといえよう。

そのような多数の先生方との共同研究によって、先月号で紹介した食品因子5人衆の発がん予防効果がこれまでに評価されてきた。共同研究するきっかけは、学会で声をかけて頂いたり、他の先生の紹介であったりと様々である。ときには学会の懇親会で酔った勢いで、ということもあったが、いずれにしてもこうした機会はまさに一期一会であり、研究を行っていく上で師とも仰ぐべき先生達と知り合うことができたのは実に貴重な経験であった。

1’－アセトキシチャビコールアセテート（ACA）とオーラプテンは精製や化学合成で、ゼルンボン、ノビレチン、および13-HOA（図1）は主に精製によってこれまで大量調製してきた。精製にしても合成にしても、これは大変な重労働・肉体労働で研究や実験というよりは単純作業である。こうした作業は、前途ある学生にはさせたくないのでこれまでほとんど自分でやってきた。

大量の食材から抽出物を作り、あるいはリッタースケールのガラス器具で化学反応させたあと、かなり巨大なカラムクロマトグラフィーを組み、有機溶媒をひたすら流して精製を進める。目的の物質が出てきているかどうかは薄層クロマトグラフィーでチェックするが、あまりに何回もこなしてきたルーチンであるために、濃縮物の色や微妙な物性で精製の度合いが判断できるようになったことはちょっぴり誇りでもある。それでも、予想より回収率が低かったり純度が悪かった場合は、もう一度最初の工程から始める必要があり意気消沈する。また、共同研究者には「〇日までに送ります」と伝えていることや逆に「できれば〇日ごろまでに下さい」とリクエストされることも多いので、そういった意味での神経を使う。

いずれにしても苦労して準備したサンプルなので、宅急便で共同研究先へ発送するときはすがすがしい気

持ちになる。出入りの宅配業者にサンプルを託した後は、もうこちらでやることは何もないので、まさに後は運を天に任せる心境だ。事実、苦労して作った試料が効くか効かないのかは他人頼みで、自分の力は全く及ばない。そういった意味で、結果的に効果がなくても案外、サバサバした気分なのである。

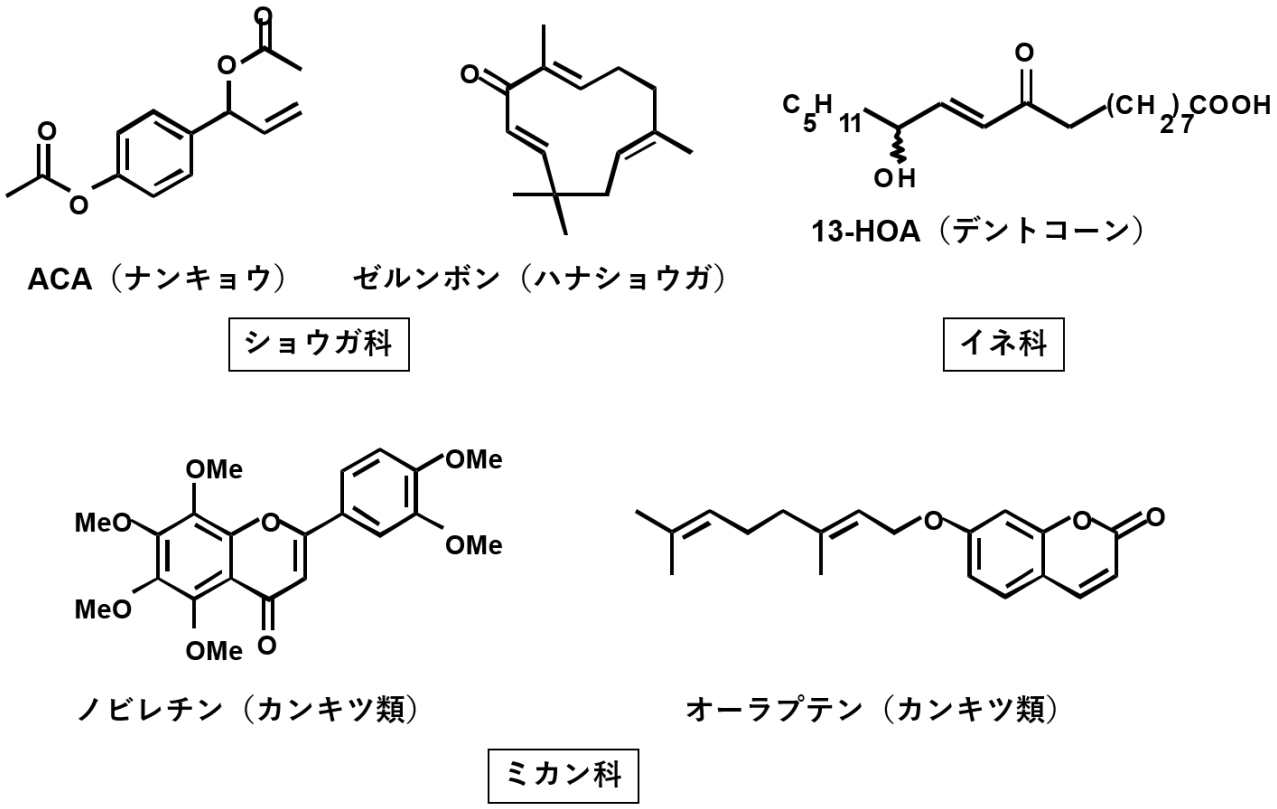


図1　著者らが見出した発がん予防（候補）物質（括弧内は起源植物を示す）

表1　動物発がん抑制実験のまとめ

	ACA	オーラプテン	ノビレチン	ゼルンボン	13-HOA
皮膚（マウス）	↓	↓	↓	↓	↓
小腸（マウス）	±	±	±	NT	NT
口腔（ラット）	↓	↓	NT	NT	NT
食道（ラット）	↓	↓	NT	NT	NT
胃（ラット）	↓	NT	NT	NT	NT
大腸（ラット、短期）	↓	↓	↓	↓	±
大腸（ラット、長期）	↓	↓	↓	NT	NT
肝臓（ラット）	↓	↓ ↑	↓ ↑	NT	NT
肝臓（ハムスター）	↓	NT	NT	NT	NT
腎臓（ラット）	±	NT	NT	NT	NT
膵臓（ハムスター）	↓	↓	NT	NT	NT

↓抑制、±抑制も増強もしない、↓ ↑試験系によって抑制あるいは増強、NT 未試験

成績

また余計な話が長くなったが、これまでの動物実験の結果をまとめてみた(表1)。

表の右側へいくにつれて「未試験」が多いのは、左から順に古くから研究している食品因子を並べているためである。ご覧のように、多くの実験系で発がん抑制作用を発揮してくれたのは素直に嬉しく思うが、それは主に共同研究者と実験動物のおかげであるという気持ちの方が強い。これは本当に正直な気持ちで、細胞実験系で候補物質を探索し精製したことは事実であるが、後は祈ることしかできないためである(裏を返すと、効かなくても自分のせいじゃないという責任転嫁的な気持ちも…)。

一般に、食品成分は合成薬剤に比べて効果が低い、あるいは高用量で投与しなければ機能性がでないと考えられている。この原則は、おそらく多くの機能性評価系で真実であろうが、少なくとも発がん予防実験に関してはそうでもないと感じる。

たとえば、ラット口腔発がん試験系における ACA の効果を紹介しよう。これは金沢医科大学の田中卓二先生(当時岐阜大学医学部)のグループで試験を行って頂いたのであるが、4-NQO という発がん剤で口腔がんを作る実験系において、餌中 100 および 500 ppm の ACA は腫瘍形成の初期段階(イニシエーション期)でも後期段階(プロモーション期)のどちらで投与してもがんの発生をほぼ完全に阻害した[1)]。このような高い作用は、米国でがんの臨床試験で用いられたことのある合成化合物 DFMO よりも優れたものである[2)]。これら2つの実験はどちらも田中先生のグループにより行われたものなので実験条件の違いによって生じた差異である可能性は低い。

他にも、ゼルンボンという食品因子は AOM によるラット大腸前がん病変形成試験で前がん病変の発生を抑制するが、これも餌中 100 および 500 ppm で達成できる[3)]。さらに、この物質は大腸発がんにおいて重要な役割を果たすと考えられているシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現やその下流で生成するプロスタグランジン E_2 の産生も経口投与で抑制する[3)]。これと同じような実験系で、合成 COX-2 阻害剤のニメスリドは餌中 200 および 400 ppm で有効な作用を示すというから、ゼルンボンはニメスリドに遜色ないもと言えよう。この大腸発がん実験系ではニメスリド以外にも様々な合成物質が試験されているが、驚くほど低用量で効いたという話はあまり聞かない。

動物実験は大変な労力を要するから、気軽に用量をいくつも変えて実験するわけにはいかないので、最低有効用量を求めることは簡単ではない。従って、異なるサンプルの発がん予防効果を横並びで正確に比較することが難しいのは事実であるが、食品因子がさほど見劣りしないことは非常に注目すべき点ではないだろうか。

逆作用もある

表1に示したほとんどの結果は、すでに論文として発表されているが、未発表のものもある。例えば、小腸での結果というのは、発がん物質を使わなくても小腸ポリープを多発する Apc(Min/+)マウスにおける作用であるが、3種の物質は全て効果がなかった。また、特に見て頂きたい結果はラット肝臓に対するオーラプテンとノビレチンの結果である。他の実験結果と違い、ここでは両方の矢印が記してあるが、これは実験系によって結果が違ったことを示す。つまり、ラット肝臓では二種類以上の実験系で評価し、一方の系では抑制し

たが、他の系では増強効果を示したのである。

逆作用（副作用）があったことはどのように捉えれば良いであろう。もちろん、全ての実験系で発がんを完全に抑えてくれれば、それ以上の話はないが、私はむしろこのような「悪い面」が早めにでてくれたことを有り難いとさえ思う。全ての薬に副作用があるように、その多くが生体異物である機能性成分には副作用の一つや二つがあって当然だと考えるからである。何でもかんでも効果があるマジックピルのようなものはこの世にはないと思うし、そんな結果が公表されれば「何かウラがあるのでは」と勘ぐりたくなるのは私だけだろうか。

むしろ、その悪い作用がどのくらいの投与量で出るのか、いったいどのようなメカニズムで発生するのか、あるいはヒトにもあてはまるのだろうか、などの課題を突き詰めることの方が大切である。要はその副作用が実験動物の段階で出るのか、それともヒトで出てしまうのか、という問題である。たとえば、よく引用する例であるが、抗酸化成分の代表選手のように扱われていたβ-カロテンも喫煙者の肺がんを増強したことで非常に各方面に衝撃を与えたが、そのような逆作用が事前に実験動物で確認されていれば介入試験における犠牲者は出なかっただろうに、と思う。

研究室で出くわした逆作用があまり世に出てこない風潮は問題があり、以前の拙稿（本誌 06 年 4 月号）でも述べたように、食品因子の逆作用研究はもっと注目されてもいいように思える。予想外に効果がなかった、あるいは逆の結果が出たという内容を掲載した科学雑誌「The Journal of Negative Results」があってもいいと思うのはふざけすぎだろうか。

おわりに

私の実験に関わらず、動物実験での結果・成績というのはそのままヒトでの作用として解釈してはいけない。実験動物は遺伝的にも成育環境的にも比較的均一である。その均一集団でさえも、細胞実験とは違って恐ろしいほどの実験誤差が生じ、たとえば同じ処理をしてもがんになるネズミもいれば全く影響ない場合もある。従って、動物実験の結果に一喜一憂するというよりは、それを出発点として「なぜ効いたのか？」、あるいは「細胞実験では有望だったのになぜ成績がよくないのか？」など、次の研究課題に結びつける判断材料として位置づけることが、結局はヒトへの応用への近道なのであろう。

来月は、主に作用メカニズムの話をしてこのシリーズを完結させるつもりである。今しばらくおつき合い下さい。

参考文献

1）Ohnishi M, et al., Jpn J Cancer Res., **87**:349-56 (1996)
2）Tanaka T, et al., Cancer Res., **53**:772-6 (1993)
3）Tanaka T, et al., Life Sci., **69**:1935-45 (2001)
4）Fukutake M, et al., Carcinogenesis., **19**:1939-42 (1998)

2007年6月号

【17年後の雑感】

内容と直結していませんが、読んでいると「ああ、一番、仕事をしていた時期だなあ」という印象。この年、44 歳。なんとなく研究のやり方みたいなものが理解でき、それなりにネットワークも広がり、まだまだ「研究現場にいる」ことができた時期でしょうか。反省点としては「現状を維持しつつ、新しい展開を模索する」試みを怠っていた、というかそういう発想が持てなかったことですね。この数年後に転機が来たんですが。

食品因子5人衆：後編（その1）

A food factor quintet: Part 3

はじめに

5月号から始まった自分の研究紹介も今月で3回目を数える。この2ヶ月は、東南アジア産の多彩な野菜や果実類をスクリーニングして、5種類の活性化合物の発がん抑制動物実験を行ったという内容であった。今回は、作用機構に関する小意見を含めて現在までに示唆されている食品因子5人衆の知見を簡単に紹介したい。

「なぜ効くのか？」

大げさに言うと、私はこれを永遠のテーマだと捉えている。「効果がある」ということは、「その実験条件では」という限定付きで 100%の事実であるのに対し、たとえば「こういう理由（メカニズム）でがんを抑えた」と言い切ることは様々な問題を含んでいるからである。

問題を複雑にしているのは、まず作用メカニズムの次元である。具体的に、ある物質がある実験条件で発がんを抑えたとしよう。がんの成長を抑えているわけだから、おそらく細胞増殖は抑えられ、またがん細胞の自殺であるアポトーシスが盛んに起こっているだろう。

では、そのような現象を「発がん抑制機構・がんを抑える理由」と言って良いのだろうか。解答として間違いではないが及第点とは言えないだろう。というのも、「なぜがん細胞の増殖が低下しアポトーシスが増えたのか」という点が明らかになっていないからである。

そこで当然、次の段階として、細胞増殖やアポトーシスに関わる酵素やタンパク質に対する作用性が検討される。その結果、例えば、その中である酵素の活性が低下していることがわかったとしよう。その情報は重要であるが、それでもまだ 100 点満点とは言えない。なぜなら、その酵素に直接作用しているのか、その酵素の上流に位置する分子に作用しているから酵素活性が低下したのかが不明だからである。

このように、発がんというダイナミックな現象を突き詰めて考えていくと、最終的には分子―分子間の相互作用の解析が重要であることがわかる。しかし、ややこしいことに、たとえそれが証明されたとしても、厳密には完全解決にはならない。

なぜなら、特に食品因子の場合は作用性が非常に広いので、ある分子が鍵を握る標的だと証明されたとしても、他の可能性、例えば他の重要分子に対する作用が未検討な場合はその関与を否定できないからである。

言い換えると、ある酵素が発がんに関与し、ある食品因子がそれを阻害したとしても、それが作用機構として妥当かどうかは、たとえばその酵素活性が低下あるいは欠損した状態において抗発がん性が減弱することを確証しなければならない。そうでない場合は、作用機構に関するデータはあくまで「状況証拠」に過ぎず、私達が発表した論文でも、ほとんどがその域を超えないものである。

だから、たとえば「この成分には抗酸化性がある。活性酸素は発がんに関係している。だからこの成分は抗

酸化作用でがんを抑えたのだ」と単純に喜んでいてはだめで、1つのハードルを越えても、次のハードルを見据える覚悟が必要だ。

炎症細胞への作用

5人衆ということは、それぞれの作用機構を紹介する必要がある。しかし、それでは紙面の枠を超えてしまうので、ここでは最大公約数的な説明に止めたい。

多くの発がんにおいて炎症が関与することはよく知られている。例えば、ウイルス性の肝臓がんやピロリ菌による胃がんは有名である。こうした外来生物・異物が生体内へ侵入してきた場合、そのまま放っておくと生命の存続が危うくなるので免疫系が機能する。

風邪をひいたときウイルスが侵入しているが、免疫細胞はいち早くそれを感知し、異物排除機構を発動させる。このような作用は宿主すなわち人間側の生体分子にもダメージを与えるが、ほとんどの場合、結局は免疫系が勝利を納め、プラマイすると事なきを得る。

しかし、いろんな理由から肝がんウイルスやピロリ菌はそうはたやすく退治されない。同時に、そう簡単に体を乗っ取られては困るので、生体側も攻撃の手をゆるめず継続的に撃退因子を異物に放ち続けるが、当然、自分の体も徐々に傷ついていく。これが最も抽象的な表現による、慢性炎症の実態である(笑)。

やっかいな炎症反応をくい止めるにはいくつもの方法がある。たとえば、シクロオキシゲナーゼ (COX)-2の酵素活性を選択的に阻害することで炎症に関わるプロスタグランジンの産生が低下できる。ここで忘れてはならないのは、COX-2 阻害剤は炎症反応を抑えるだけなので、それを飲んだとて細菌やウイルスは排除ないことである。

これは、風邪をひいたときに抗炎症剤や鎮痛剤を処方されるが、あれが対症療法に過ぎないのと全く同じ理屈である。いやむしろ、理論的には炎症反応の沈静化によって排除効率は悪くなるのではないだろうか。風邪をひいて熱が出るのも、それによって微生物を処理しようというからだの営みであるから、解熱剤を飲んだら体は楽になるが治りが悪くなることがあるのも納得がいく。

炎症を制御する方法として、COX-2 など1つの標的分子を合理的に抑止することも有効だが、炎症細胞自体をノックダウンさせれば炎症反応を沈静化できることが期待できる。

5人衆に共通なのは、実はこの作用である。

炎症の細胞モデルとして、大腸菌の毒素であるリポ多糖 (LPS) によってマクロファージを刺激する実験系が古くから知られている。炎症細胞は外来細菌をいち早く感知し、防御・排除機構を発動させるために、永年の進化過程でそれらのセンサーを獲得してきた。これらは Toll 様受容体 (TLR) と総称されている(詳しくはエキスパートによる解説[1)]をご覧下さい)。

すなわち、TLR によって外来細菌の侵入が感知されると、それに対処するため様々なシグナルが炎症細胞内へ送り込まれる。具体的には、多彩なたんぱく質リン酸化酵素系が活性化され、それがバケツリレー的に伝達され(バケツリレーより遙かにスピードは速いが)、転写因子が活性化することで mRNA の発現が始まる。

ここで重要なことは、炎症や発がんに関連した分子に特有な分子機構が働くことである。たとえば、細胞骨格に関わるたんぱく質は常に存在していないと細胞は死に至ってしまうが、炎症・発がんに関与する分子群

の多くは LPS のような外来刺激に応じてゼロに近いレベルから合成されてくる。

その際、非常に興味深いことに、このような分子の mRNA は安定化反応、さらにたんぱく質に翻訳される際にも特別な制御を受け、それらが全て複雑に機能して初めて生物学的に活性のあるたんぱく質が合成される(以上の概略について COX-2 を例にして図1に示した)。

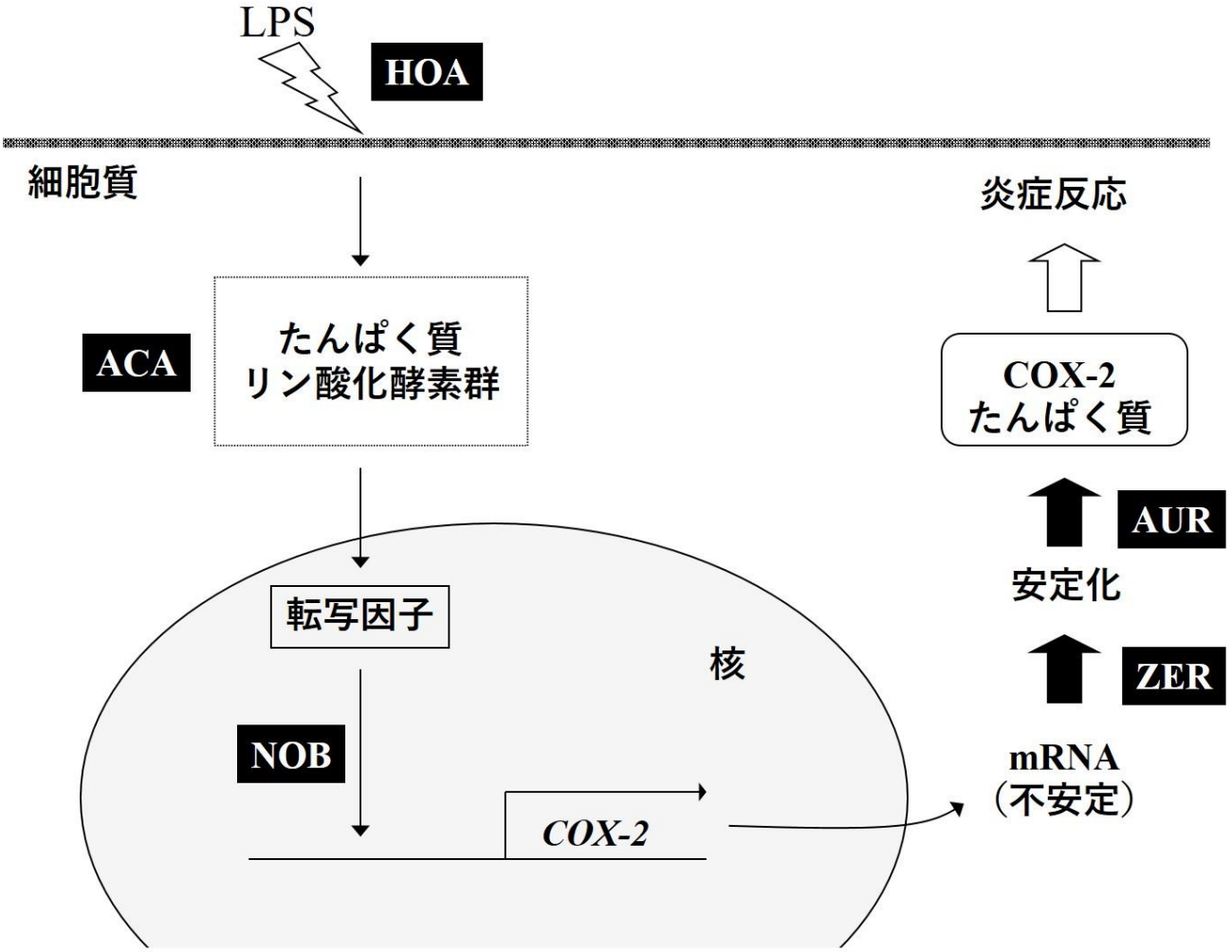


図1 マクロファージにおける COX-2 の誘導機構(概略)と5人衆のおよその作用点

LPS、リポ多糖;HOA、13-ヒドロキシ-10-オキソ-*trans*-オクタデセン酸;ACA、1'-アセトキシチャビコールアセテート;NOB、ノビレチン;ZER、ゼルンボン;AUR、オーラプテン。各物質の記述場所はおおよその作用点を示唆する。

前置きがかなり長くなったが、この一連のメカニズムにおいて、5人衆がどのようなポイントで作用しているかを調べたところ、それぞれが全く異なる点で作用しているらしいことがわかった(図1)[2)]。全て COX-2 を抑制するということでは共通しているのであるが、その抑え方が違うというわけである。

HOA は、LPS によるたんぱく質リン酸化酵素群の活性化を抑制しなかったことから、その作用点はかなり上流であると考えられる。脂肪酸関連物質であるため細胞膜中で機能している可能性もある。また、培地中では時間依存的に分解していくが何が生成しているのは不明だ。

ACA は、たんぱく質リン酸化酵素群の一部を抑制しており、これが COX-2 の抑制に関与していると思われる。ノビレチンの作用機構は非常にユニークであり、リン酸化酵素群の活性化は抑制しないが転写因子の作用は抑えるため、核内に標的分子（たとえば p300 などの補助因子）が存在する可能性がある。しかし、ヒト単球を用いた実験系ではリン酸化酵素群を抑制する[3)]ため、観察系によって作用性が異なることには注意する必要がある。

次に、ゼルンボンの場合は、転写因子の作用は抑えないが、mRNA の発現は阻止していないため、mRNA の安定化機構を撹乱している可能性がある。また最後に、オーラプテンの場合は、mRNA の発現は許すがたんぱく質は合成されないことから、翻訳過程に何らかの影響を及ぼしていると思われる。重要なことに、このようにユニークなオーラプテンの機序は、ヒト大腸がん細胞におけるがん転移酵素の産生に対する制御機構にも共通である[4)]。

このように、5種それぞれにユニークな結果が得られたのは、決して私や院生ががんばったからではなく単なる偶然に過ぎないが、愛情込めて育ててきた5人衆にそれぞれの個性があったことは素直にうれしく感じている。しかしまだ、「およそこのあたりで効いている」ということがわかっただけなので、それぞれの標的分子を探し当てることが残されているのは言うまでもない。

炎症細胞の活性化抑制作用は *in vitro* だけでなく、4人衆については *in vivo* でも証明されている[5-8)]。しかし、「COX-2 は発がんに関係している」→「5人衆は COX-2 を抑える」ことまでは事実であるが、だからといって「5人衆は COX-2 を抑えることで発がんを抑制する」とまでは言いきれないことは前に述べた通りである。

免疫抑制の収支は？

このような研究発表をしたとき、必ずといっていいほど受ける質問は「炎症細胞のような免疫系を抑えることは副作用につながらないのか？」というものである。実験動物レベルでは検出できる副作用は認めなかったが、もちろんヒトなどの場合はわからないのが現状である（ヒトで効くかどうかすらわかってない！）。

この問題を議論するときに重要と思われる要素は、発生している炎症の強さや持続時間である。想像の域を超えないが、過度の炎症反応が生じている限りはそれを抑制しても著名な副作用は少ないのではないかと考えられる。しかし、免疫系が低下した結果として、細菌・ウイルスの寿命が延長される可能性は否定できない。

また、ヒトの例であるが、炎症細胞からの活性酸素産生酵素を遺伝的に欠損している場合は慢性肉芽腫症になり、免疫系の低下によって感染を受けやすくなることも知られている。

いずれにしても、炎症反応による生体成分の損傷を緩和する代わりに、免疫低下のリスクが危惧されるというトレードオフは念頭においておくべきであろう。

おわりに

当初、このシリーズは今月で完結するつもりであったが、いざ作用機構について書き始めると1ヶ月分で終わるはずもなく、さらに来月へと続くことになってしまった。来月は、もう一つの特徴である、解毒酵素系に

対する作用（誰が名付けた「デトックス」、ヘンテコな、いやうまい造語ですね）を紹介する予定である。

参考文献

1）http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/BioScience/page12/index_12.html
2）Murakami A, et al.: J Nutr., **135**(12 Suppl):2987S-2992S（2005）
3）Eguchi A, et al.: FEBS Lett., **580**:3321-8（2006）
4）Kawabata K, et al: FEBS Lett., **580**:5288-94（2006）
5）Nakamura Y, et al: Cancer Res., **58**:4832-9（1998）
6）Murakami A, et al: Carcinogenesis., **21**:1843-50（2000）
7）Murakami A, et al.: Cancer Res., **60**:5059-66（2000）
8）Murakami A, et al.: Int J Cancer., **110**:481-90（2004）

2007 年 7 月号

【17 年後の雑感】

最後の方の免疫抑制の収支、という視点は重要だと思います。この場合は「抑制することが本当に良いか」ですが、逆に「活性化することは本当に良いか」については前から疑問です。「自然免疫系の活性化で感染予防」などの考え方を目にすることがありますが、あれはいったい、体のどの部位を想定しているんでしょうね。さらにマクロファージは普段は単球として不活性化されているわけなので…

食品因子5人衆：後編（その2）

A food factor quintet: Part 4

はじめに

先月は、私の研究している食品因子がシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）を様々な作用点で抑制するという話をした。これにより、それらの抗炎症作用の一部が説明できる可能性がある。今月は、ゼルンボン（zerumbone）に焦点を絞り、「デトックス」に関連した作用メカニズムを紹介したい。拙稿「ストレスと鎧（よろい）」（本誌 07 年 2 月号）と重複する点があるがご容赦頂きたい。なお、ここで紹介したデータの一部は中村宜督博士（岡山大学）らとの共同研究により得られたものである。

からだを守る仕組み

生体防御といえば免疫という言葉が思い浮かぶ。ヒトに限らず、生物である限り、あらん限りの知恵や仕組みを使って種の保存を試みる。自分たちの子孫を永らく維持するためには、周辺生物からの侵襲に耐え、また、ときには撃退する必要があろう。木々の葉っぱもただ単に虫食いにされているのではなく、虫の侵入を阻むための化学物質を黙々と生合成している。また、太陽光が強い地域に生息する植物は多彩な抗酸化成分を作り出すことで酸化的損傷から身を守ろうとする。

これらは巧みな生体防御機能における氷山の一角に過ぎない。獲得免疫反応は、「鍵と鍵穴」に例えられるように、極めて精緻な機構によって外来微生物などを効率よく排除する。これはボクシングに例えると、完全にノックアウトした状態で、よほどのことがない限り勝者は揺るがない。それに対して、相手の猛烈なパンチをとりあえずしのぐためのガードにあたる防御機構がある。防戦一方では試合に勝つことは難しいが、とにかく相手のパンチの嵐に耐えることができなければそこで勝敗は決まってしまう。

前置きが長くなったが、このパンチガードに相当する防御機構の1つが Nrf2-Keap1 システムだと例えていいのかも知れない。

Nrf2-Keap1 の仕事

Keap1 は 625 個のアミノ酸残基から構成されるが、そのうち 25 個はシステイン（Cys）残基であることが知られている。Cys 残基はチオール（SH）を有するため酸化を受けやすい。このことが「ストレスセンサー」として機能するためには不可欠であり、Cys151、Cys273、Cys288 が酸化ストレスを感知することが判明している。このように Keap1 は防犯ベルの役割を担うことで悪人から身を守っている。

興味深いことに、Keap1 はセンサーとして機能しているだけでなく、ユビキチンライゲースとしても働いている。つまり、ストレスを受けない状態では、Keap1 はそのパートナーである Nrf2 をユビキチン化し、プロテアソーム依存的に分解させている。つまり Nrf2 は常に壊れているのである。しかし、いったん Keap1 がストレスを感知すると Nrf2 は分解を受けず安定化し、さらに核内へ移行して標的遺伝子の発現を誘導する（図1）。このような翻訳後調節は防御システムを素早く発動するためには必須であろう。

Nrf2 が誘導する遺伝子については、すでに網羅的解析がなされており、種々の抗酸化酵素や薬物解毒酵素が同定されている[1)]。このような性質を有する酵素が合成されるということは、Nrf2 を活性化するものは基本的にはストレッサー、つまり害物質であると捉えても良いであろう。

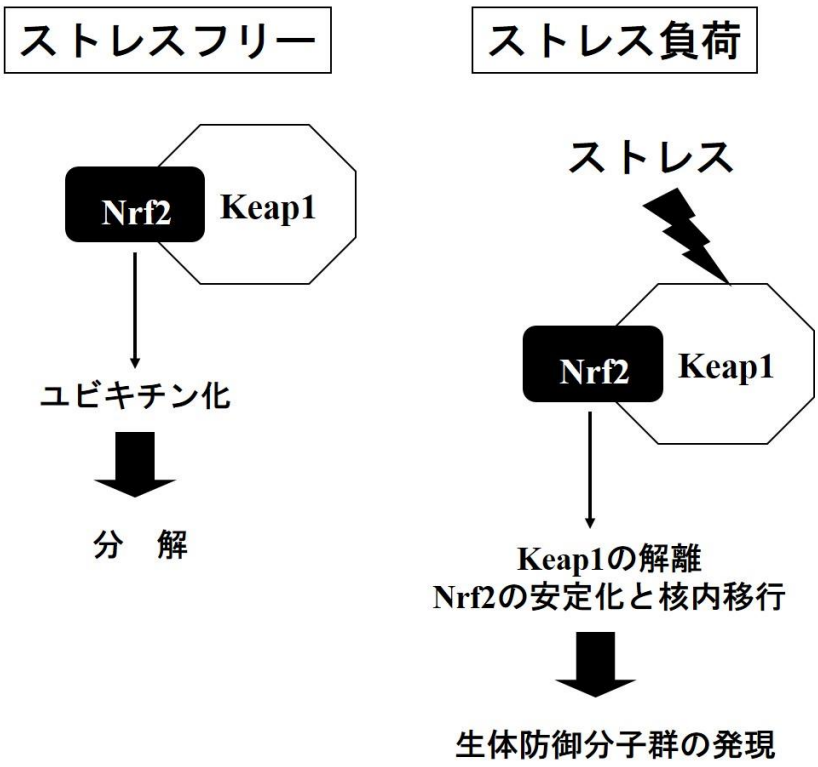


図1　Nrf2-Keap1 システムの概要

ストレスがない状態(左)では、Nrf2 は Keap1 によってユビキチン化され、プロテアソーム依存的に分解している。しかし、ストレスを感知すると(右)Keap1 が Nrf2 から解離した後、Nrf2 は安定化され核内に移行し、生体防御に関わる遺伝子群を発現する。

機能性ストレッサー？

中村らは、ラット正常肝臓細胞においてゼルンボンが Nrf2 を活性化し、γ-グルタミルシステイン合成酵素、グルタチオンペルオキシダーゼ、ヘムオキシゲナーゼ-1、グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼなどの生体防御酵素群を誘導することを明らかにした[2)]。

一方、私たちもマウス皮膚を用いた実験系で、ゼルンボンを塗布投与すると、Mn-スーパーオキシドジスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼ、NADP(H)キノンオキシドレダクターゼなどの mRNA 発現が有意に増強することを報告した[3)]。

上述したように、ゼルンボンが細胞や皮膚において Nrf2 を活性化するということは、それぞれの生体系においてゼルンボンはストレッサーとして認識されていると考えられる。

生物反応の原則として、栄養素やビタミン類は積極的に取り込まれるが、体に必要ない、あるいは害を与えると判断された化学物質はできるだけ速やかに排除される。つまり、多くの機能性成分がそうであるよう

に、ゼルンボンは生体にとっては不要の異物としか認識されていないと考えるのが妥当である。

しかしその一方で、「結果として」生理機能性が現れている事実に私は何とも言えない興味を感じる。不必要と思える化学物質(ゼルンボン)を摂ることで、体が何らかのベネフィットを享受できるかどうかは微妙であるし、もちろん摂取量が適切でなく過剰であれば、機能性成分と思える物質も単なる毒物に豹変する。しかし、たとえば上で述べたラット肝臓細胞の実験では、ゼルンボンで細胞を前培養し、これらの酵素群を予め誘導しておけば、過酸化水素による細胞毒性が軽減化できることも示されている[2)]。

従って、結局は当たり前の話に帰結してしまうが、「機能性と毒性が現れる用量」を適切に見極めることが重要なのであろう。

COX-2 と Nrf2 の接点

ゼルンボンが Nrf2 を活性化するということは、その標的分子が少なくとも Keap1 だと考えるのが妥当であるが、それはまだ証明されていない。もちろん、ゼルンボンが直接 Keap1 に結合するのではなく、酸化ストレスを介している可能性も十分にあり得る。

その一方で、先月紹介したゼルンボンの COX-2 抑制作用については、Nrf2-Keap1 系以外のメカニズムが関与していると思われる――T. Kong(ラトガース大)らの論文[4)]を見つけるまではそう考えていた。

炎症関連分子の mRNA の多くは転写後、非常に不安定であるが、p38 MAPK 経路の活性化によって安定化され、たんぱく質へと翻訳される。これは、*de novo* 合成に先立って発動する、より迅速な合成メカニズムである。先月号で述べたように、ゼルンボンには COX-2 mRNA の安定化機構を解除する作用がある。また、LPS によるシグナル伝達経路において、p38 MAPK を含めた上流には作用しないことがわかっており、その標的は p38 MAPK より下流であると想定されている。p38 MAPK 経路の活性化によって COX-2 mRNA は安定化する。その一方で、Nrf2 の転写活性は低下する[4)]ことから、これは解毒システムの低下につながると考えられる。

図2 p38 MAPK と Nrf2 の関係

さて、詳細な説明は省略するが、Kong らのグループの報告というのは、p38 MAPK 経路の活性化が Nrf2-Keap1 システムの活性低下をもたらす、というユニークなものであった(図2)。要は、炎症性刺激を受けると生体防御系が低下するという仮説である。この実験ではヒト肝臓細胞が使われているが、私たちはマウスのマクロファージを使用しているので観察系が違うのが1つの問題点であるが、この仮説はゼルンボンの標的分子を考える上でのヒントになるのではないかと期待している。

つまり、逆の方向性、すなわち仮に Nrf2 を活性化することで p38 MAPK 経路を抑制できるのであれ

ば、ゼルンボンは Nrf2 を介して p38 MAPK 経路を抑制し、それが COX-2 の発現抑制機構ではないかという仮説である。

この考え方が正しければ、とてもスッキリした気分になるであろうが、現在、その可能性についていろいろと検討中である。

おわりに

ストレスセンサーと呼ばれる分子は Keap1 だけでなく、HIF-1α（低酸素ストレスによって活性化される細胞延命機構の誘導）なども知られている。機能性成分の多くが生体異物である限り、それらと生体ストレスセンサーとの関連性は常に問題になるであろう。しかし、あと何千年、あるいは何万年もの時がたてば、高頻度で摂取されるいくつかの機能性成分はヒトの体内に刷り込まれることによって「生体異物」でなくなるのだろうか・・・。

4回にも亘った私の拙い研究紹介も今月号で千秋楽です（また断片的に紹介するかも知れませんが）。来月号からの普通の話題（？）にもよろしくおつき合い下さい。

参考文献

1) Jeong WS et al.: Antioxid Redox Signal, **8**:99-106 (2006)
2) Nakamura Y et al.: FEBS Lett, **572**:245-50 (2004)
3) Murakami A et al.: Int J Cancer, **110**:481-90 (2004)
4) Keum YS et al.: Cancer Res., **66**:8804-13 (2006)

2007 年 8 月号

【17 年後の雑感】

ゼルンボンによる COX-2 mRNA の安定化阻害機構については、結局のところ解明できませんでした。もちろん、科学謎の全てが解明できるなどとは毛頭思っていませんが、「もう少し何かできたのでは？」という後悔の念は残っていますね。研究テーマ撤退時期の決断というのはいつでも難しい問題です。Nrf2 の活性化と p38 MAPK の抑制を何か一つのメカニズムで結びつけることができていれば相当に興奮していたでしょうね。

ヒトに潜んでいた植物ホルモン

A plant hormone hidden in humans

はじめに

今年の4月に、大学時代の研究室の後輩（現在、某大学准教授）から「教えて下さいませ」というタイトルのメールが送られてきた。その後輩は非常に優秀で私が教えるようなことは何もなく、また、研究テーマは植物ホルモンの化学合成とずいぶん畑が違うので「教えるって何を・・・？」と戸惑いながらメールボックスを開けてみた。しかし、メールの内容と添付されていた論文[1)]の pdf ファイルを読むにつれ、その論文がここ十年で最も驚いたデータを含んでいることがわかった。その内容を簡単に紹介したい。

ホルモンって？

「ホルモンって初耳だ」という方はまずいないであろう。特定の臓器（内分泌腺など）で合成され、血流にのった後、標的部位において微量で生理活性を発現する化学物質の総称である。これは、ほ乳類などを対象とした定義であり、血液のない植物においても「生合成され体内のある一定部位で機能する」化学物質群はホルモンと呼ばれている。

ヒトのホルモンには、たんぱく性のものあるが、植物ホルモンのほとんどは低分子物質である。以前、このコラムのどこかで言及したように、植物は高度な獲得免疫系を持たないため、ホルモンを駆使して環境に適応する必要がある。

植物ホルモンには、オーキシン、エチレン、ジベレリン、サイトカイニン、ブラシノステロイド、そしてアブシジン酸（ABA）がある。これらは、根、葉、茎などの成長はもちろんのこと、落葉、休眠、気孔の閉鎖、果実の成熟など、植物の成長や生存に必要な活動の全てを担っていると言っても過言ではないであろう。

さらに最近、島本らは、永年の謎であった花成ホルモン（花を咲かせる指令を担う）が Hd3a たんぱく質であることを報告し[2)]、「花咲かじいさん」が夢物語でないことを示した。これは世界で初めて見つかった高分子性の植物ホルモンという意味でも画期的な大発見である。

ヒトに対する ABA の機能

これら植物ホルモンの多くは植物体内でしか働かない。「多くは」ということは例外があることを意味しているが、例えば ABA はある種のコケ類や糸状菌でもホルモン的な機能を果たしているらしい。

後輩が教えてくれた論文[1)]では、ABA がヒトから採取した顆粒球を活性化した、と述べている。顆粒球（好中球、好酸球および好塩基球）は、細菌感染などの外因性ストレスを感知して活性化し、活性酸素やサイトカイン産生などによって初期免疫機構の中枢を担っている。

この論文の著者らは、なぜヒトの細胞に植物ホルモンである ABA を添加する気になったのであろうか。どうやら、ABA が気孔の閉鎖作用において植物細胞内のカルシウムイオンの上昇を起こす一方で、ヒト顆粒球の活性化過程でもカルシウムイオンが必要なために、ABA が顆粒球を活性化するかどうかを調べたよう

である。

この想定通り、ABA は 0.1-20 μM の濃度でヒト顆粒球内のカルシウム濃度を上昇させた。また、異性体を含む種々のアナログ化合物にはそのような作用はなかったことから、ABA 特異的な作用であることがわかった。ABA がどのような分子機構でカルシウム濃度を上昇させるのかについては原著論文[1)]を参照して頂くとして、増加した細胞内カルシウムイオンは顆粒球の貪食作用（異物を取り込んで消化する）を活性化するとともに、活性酸素の産生などを誘導することは特筆に値する。

つまり、ABA は細菌ストレス（リポ多糖 LPS による刺激）や環境ストレス（熱ショックたんぱく質による刺激）などと同様に、ヒトに対するストレッサーとして働くことで免疫反応を刺激しているらしいのである。

私が驚いた理由

論文の内容がここまでなら私はそうは驚かなかった。そもそも植物成分である ABA はヒト細胞にとっては異物であるから免疫反応を惹起することは自然であるし、つい最近、私たちは天然トリテルペン[4]化合物のウルソール酸が顆粒球と同じく免疫細胞であるマクロファージを刺激・活性化することを報告していた[3)]からである。

しかしなんと驚いたことに、健康なヒトボランティアの血液から回収した顆粒球には、0.23 ± 0.09 pmol/mg protein の含量で ABA が存在していたというのである！ ABA の同定には、マススペクトル（親イオンと開裂パターンが標品と一致）と ELISA 法（ABA 特異的抗体に反応する）が使われているのみであった。精製した ABA の NMR スペクトル（核磁気共鳴法、化学構造に関して最も正確な情報が得られる）を測定したわけではないので、その正体には議論の余地が残ると言っていいのかも知れない。

以下は本当にこの物質が ABA だという前提で話を進める。

仮説もろもろ

本論文の意義や問題点を整理してみたい。まず、ABA をヒト顆粒球に添加すると活性化する現象を見出したが、少なくとも、細胞内カルシウム濃度の上昇は ABA に特異的であることから実に興味深い。

そして、もっともインパクトの強い研究成果としてはヒト細胞において ABA を検出したことであり、未だ100%の真実とは言えないかも知れないがその可能性は高い。 それが事実として、次なる大問題は、検出された ABA が植物由来、つまりヒトが摂取した野菜などから顆粒球に取り込まれたものなのか、あるいはヒト顆粒球自身が ABA を合成する能力を持っているのかどうか、という点である。生合成しているのであればその合成酵素が同定されなければならないが、今のところ直接的なデータは報告されていないようである。

しかしながら、論文の著者らはヒト顆粒球を種々の条件で刺激すると ABA 含量やその放出量が顕著に増えたことから、ヒトにも ABA 合成経路がある可能性を主張している。ABA の合成経路がヒトにあると仮定

[4] 炭素数 30 のテルペン類。ABA は炭素数 15 のセスキテルペンに分類される。

して、それに最も近いのはコレステロール合成経路であろう。植物や糸状菌における ABA の生合成経路も盛んに研究が進められ、植物とヒトにおける両経路の接点はイソペンテニルピロリン酸であることがわかっている。これを中間体としてヒトが ABA を作るのかどうかは今後の研究の進展を待たなければならない。

さらなる興味は、「一連の炎症反応における ABA の寄与率は？」、すなわち複雑を極める炎症シグナルネットワークにおいて ABA はどの程度重要な役割を担うのだろうか、という問題である。刺激に対する応答として、ABA は単に細胞内のカルシウム濃度を増やすだけでなく、自身が細胞外へ分泌されることから、炎症刺激を増幅いる可能性がある。つまり、炎症刺激を1つの細胞内に止めるのではなく、セカンドメッセンジャーとして自身（オートクライン経路）、あるいは周辺の細胞へ伝播している（パラクライン経路）可能性が想定され、著者らは大胆にも「ABA は内因性の炎症性サイトカインである」と表現している。

この可能性を明らかにするためには抗 ABA 抗体で細胞を前処理した際に炎症反応がどの程度低下するのかを見極めることが必要であるが、実際に抗体で前処理すると活性酸素の生成はほぼ完全に抑制されたという。もちろんこれは *in vitro* のデータ（単一の炎症細胞を独立して培養しただけの実験系）なので、生体における複雑な炎症反応の場合とは事情が異なると思われるが注目される結果である。

個人的に私が最も興味があるのは、以上の研究結果が事実として、「ヒトはなぜ ABA を炎症メディエーターとして利用するようになったのか」という点である。いや、「利用するようになった」という解釈は必ずしも正しくないのかも知れないが、ABA は元来、植物ホルモンの中心選手であるから、永年に渡る、植物―ヒト間の相互作用を経て ABA がヒトの体に入り込んだ（＝生合成経路を獲得した）と考えるのも的はずれではないと思うのだがどうであろうか。

また、ABA は顆粒球表面に特異的に結合することが示唆されている[1)]が、その受容体が存在するのかどうかも気になるところである。植物における ABA の受容体でさえ、つい最近発見されたばかり[4)]であり、この受容体とヒトにおける特異的結合との関連性は未だ解明されていない。

ABA は植物病原菌ストレスに対抗するための防御システム上、必要不可欠な植物ホルモンとして考えられているが[5)]、これがヒトにおける自然免疫機構と質的に類似していることは驚きの一言である。

また別のグループは、ABA が *db*/*db* マウスのインシュリン抵抗性を改善し、それが PPARγの活性化に由来すると主張している[6, 7)]。この実験結果も、ABA が内生因子であるか否かによって、実験結果の意味はずいぶんと違ってくるであろう。

おわりに

冒頭で紹介したメールは、私が炎症細胞の仕事を細々とやっていることから、彼の持っている ABA のアナログライブラリーを使って一緒に何かやれないか、ということであった。後日、呑んべえの彼と居酒屋で「共同研究打ち合わせ」をしたが、残念ながらその内容は企業秘密である（石焼きの鴨肉が実にうまかったことだけは公開しておきましょう）。

ここまで何度か断り書きしたように、ABA が本当にヒトにも常に存在するかどうかは慎重に検証される必要がある。この論文が世に出てからまだ日が浅いせいもあるかも知れないが、ヒトにおける ABA の存在をサポートする論文もまだ出ていないようである。さらに、私の周辺の先生方は、やはり MS と ELISA だけで

は証拠不十分ということで、どちらかというと疑いの目で見ているのが現状である。

真実は近いうちに解明されるとして、仮に本当の話であるならば単に新しい炎症機構の発見という枠にとどまらず、進化、すなわち「食」を通したヒトと植物との永年に渡る相互作用についての新知見が得られる可能性もあり、今後の研究の動向に注目したい。

本稿を書くにあたり、宮本真吾君（大学院博士課程）の文献セミナーレジュメを参考にさせてもらいました。ここに感謝します。

参考文献

1）Bruzzone S et al.: Proc Natl Acad Sci U S A., **104**:5759-64 (2007)
2）Tamaki S et al: Science., **316**:1033-6 (2007)
3）Ikeda Y et al.: J Immunol., **178**:4854-64 (2007)
4）Liu X et al.: Science., **315**:1712-6 (2007)
5）Adie BA et al.: Plant Cell., **19**:1665-81 (2007)
6）Guri AJ et al: Clin Nutr., **26**:107-16 (2006)
7）Guri AJ et al.: J Nutr Chem., in press (2007)

2007 年 9 月号

【17 年後の雑感】

この原稿も重要ですが残念ながら「植物ホルモンがヒト血中に存在する」というのは未だコンセンサスではないようです（きちんと文献調査はできていませんが汗）。その代わり、になるかわかりませんが、植物に含まれるナノ粒子（動物細胞でいうところの細胞外小胞）がヒトにおいて機能性を発現しているという可能性が提示され、私は非常に興味を持っています。この植物由来の小胞中にホルモンなどが含まれる可能性もあるのではないでしょうか。これからの研究展開が楽しみな課題です。

ICoFF における「Cancer Prevention II」

‘Cancer Prevention II’ in ICoFF

はじめに

ICoFF (International Conference on Food Factors, http://www.icoff2007.com/) は、07 年 11 月 28 日-12 月 1 日まで京都国際会議場で開催される。本誌今月号で特集されている ICPH (International Conference on Polyphenols and Health, http://ICPH2007.umin.jp/、11 月 25 日-11 月 28 日) と IFIA(http://www.ifiajapan.com/jp/kyoto/index.html、11 月 28 日-11 月 30 日)も同会場で開催されるため、ただでさえ紅葉目当ての観光客でごったがえす晩秋の京都はエライことになりそうな様相なのである。

私は ICoFF プログラム委員の端くれとして「Cancer Prevention II」のセッションのコーディネーターを務める幸運に恵まれた。今月号で「Cancer Prevention I」(これは ICPH です。ややこしい…)のスピーカーを紹介させて頂いたので、ここでは ICoFF 側に立ち同様な案内をさせて頂きたい。

なおこのセッションは 12 月 1 日の 10:00-12:00 に Room A で行われ、座長は Dr. Young-Joon Surh(ソウル大学)と私が務める予定である(講演タイトルは変更される可能性もあるがご了承頂きたい)。

4回の ICoFF

第1回の ICoFF は、1995 年、浜松市で開催された(会長:大澤俊彦 先生、名古屋大学)。食の機能に関する初めての大規模な国際学会の開催ということで、組織委員側も参加者側も「どんな学会になるのだろう?」という心境だったと想像するが、フタを開けてみれば予想以上の大盛況で、今後も継続して開催されるべき会であることが実証されたように思う。余談だが、当時、私はポスター発表をしたが、Surh 先生が初めて声をかけてくれたのはこの機会だったと記憶している。

第2回(1999 年)は京都で行われ(会長:大東 肇 先生、現京都大学名誉教授)、このときは組織委員に加えて頂いた。実際には何も責務を果たすことはできなかったが、開催二年ほど前から何度か行われた会議を通して「国際学会はこうして企画運営されるのか」と勉強させて頂いたことは記憶に新しい。その後、第3回(2003 年)は東京(会長:荒井綜一 先生、現東京大学名誉教授)で開催され、今回、ICoFF は再び京都へ戻ってきたのである(会長:吉川敏一 先生、京都府立医科大学)。

各招待スピーカーの研究・講演内容

Dr. Bharat B. Aggarwal(USA)演題名:Targeting inflammation by dietary agents for prevention and treatment of cancer

Aggarwal 博士は、転写因子 NFκB を中枢とした炎症シグナル伝達経路の解析やそれを制御する食品因子、特にハーブ・スパイス類の成分に関するエキスパートである。様々な発がんメカニズムにおける炎症の関与についてはいまさら強調する必要もなく、合成薬剤の適用が難しい局面、特に予防の観点からは彼らのグ

ループが見出した成分は魅力的である。包括的な総説も数多く発表している[1−3)]ので学会前にぜひ参照して頂きたい。

Dr. A.-N. Tony Kong(USA) 演 題 名 :Dietary phytochemicals isothiocyanates and phenolic compounds modulate Nrf2, NF-κB and signaling kinases from cell culture to in vivo cancer chemoprevention models”

Kong 博士も同様に、非栄養性微量成分、特にターメリックのクルクミンとアブラナ科植物のイソチソシアネート(ITC)に関する多くの論文を発表している。彼らのグループの大きな特徴は、生体防御性転写因子 Nrf2 に対する ITC などの作用性を広く網羅していることである。近年では特に、Nrf2 ノックアウト(KO)マウスを用いて、大腸炎[4)]における Nrf2 の役割や食品成分の効果に関する研究を展開している。その一方で、Nrf2 の標的遺伝子の網羅的解析[5)]や Nrf2 と炎症に関わる p38 MAPK との関連性[6、7)]の論文にも興味がもたれる。

Dr. Michihiro Mutoh(武藤倫弘 博士)演題名:Role of hyperlipidemia in colon carcinogenesis and its prevention

国立がんセンター研究所では、種々のパイオニア的研究がなされてきたが、近年、発がんと高脂血症との関係ついて特に注目すべき研究成果を挙げている。たとえば、発がんのモデルマウスである Apc 遺伝子欠損マウス(Min マウス)の血清トリグリセリド(TG)値が野生型マウスよりも有意に高くなっていることが見出されている[8)]。

さらに、PPARγのリガンドを投与することによって TG 値を下げてやるとポリープ数が減少したことから、発がんと高脂血症の間になんらかのメカニスティックな関係があることが強く示唆された。その後も、Min マウスにおいては、TG を分解するリポたんぱく質リパーゼ活性が低下していること[9)]や逆にインドメタシンによって TG 値が下がること[10)]などが示され、肥満がどのように発がんに関与しているかが解明される日が近いのかも知れない。

当日の講演では、さらに、Min マウスにおいて plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1)の発現が上がっていることなどが報告され、LPL や Pai-1 が大腸発がん予防のための新しい標的分子となる可能性が提示されるのではないだろか。

Dr. Hoyoku Nishino(西野輔翼 博士)演題名:Cancer prevention by carotenoids

西野博士は我が国における、食によるがん予防研究の第一人者の一人であり、特にカロテノイドに関しては、独創的な発想で数々の業績を挙げられてきたことはよく知られている。たとえば、「緑黄色野菜＝β-カロテン」という発想しかない時代から、カロテノイドが構造的に多様なことに着目し、α-カロテンの方がβ-カロテンよりも効果が高い場合もあることをいち早く見出している[11、12)]。

さらに最近、C型肝炎などによるウイルス性肝硬変患者 46 人に対して、α-およびβ-カロテン、リコペン(カロテノイド総量 19 mg)とビタミンE(50 mg)を、最長で5年弱、毎日投与したところ肝臓がんの発症率

が 15%だったのに対し、服用しなかった 45 人は 45%が発症し、有意差(P = 0.02)が認められたことを報告している[13、14)]。

カロテノイドを用いた米国 NCI の発がん予防臨床試験が軒並み失敗してきたのに対し、このように画期的な結果が出た原因として、カロテノイドを複合的に投与したことがトライアル成功の原因なのかも知れない。

当日の講演ではさらに、この複合カロテノイドに加え、温州みかん独特のカロテノイドであるβ-クリプトキサンチンや米糠などに含まれる *myo*-イノシトールを混合投与した、新しい試料を用いたユニークな臨床試験結果についても触れられる予定であり、複合効果・組み合わせ効果のパワーが証明されるであろう。

Dr. Jung H.Y. Park, Republic of Korea:演題名"Chemopreventive effects of 3,3' –diindolylmethane (DIM) and their underlying mechanisms"

Park 博士は、韓国がん予防研究会の副会長を務めている。アブラナ科植物には indole-3-carbinol (I3C)という、古くからがん予防効果が知られてきた含硫化合物が含まれているが、彼らのグループが注目している 3,3' –diindolylmethane (DIM)は I3C が酸によって縮合したものであり、そのがん予防効果と作用機構が注目されている。

例えば、DIM はヒト大腸がん細胞 HCT116 や HT29 にアポトーシスを起こすが、その過程で caspase-3, -7, -8 および -9 の活性化と poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)の分解が起こる[15)]。また、HCT116 細胞においては、FAS の誘導や Bid の分解を起こす一方で、p53、Bcl-2、Bax や Fas リガンドのレベルには変化を与えないという選択性も興味深い。

さらに、最新データとして、LPS によりマクロファージから産生される一酸化窒素、PGE_2、TNF-αさらに IL-6 などの炎症因子に対しても産生抑制効果があり、これらの作用機構として転写因子 AP-1 と NFκB の制御が報告される見込みである。

おわりに

ICPH の「Cancer Prevention I」と併せると、演者の国籍・出身国は、日本、韓国、中国、インド、そしてマレーシアとなる。もちろん、欧米人は食に造詣がないなどと悪口を言うつもりはない。しかし食材や食生活の多様性に関して、アジアがその他の地域と比べて秀でていることは論を待たないであろう。

NSAIDs(非ステロイド性抗炎症剤)などの合成薬剤による発がん予防が依然としてメジャーな米国において、緑茶カテキンやクルクミンなど「アジア出身」の食品成分もずいぶんとピックアップされるようになってきていることは寂しくもあるが嬉しくもある。

一般的にこれら成分の作用機構には未知な部分が多いために欧米人には敬遠されがちであるが、その一方で「伝承的民間利用の実績」というアドバンテージもある。そうした意味において、今後の研究の進展次第で薬剤を越える存在になるのではと考えているが、期待しすぎであろうか。

第1回 ICoFF の副題は「Chemistry and Cancer Prevention」であった。ICoFF の原点とも言えるセッションが本国際会議の大トリ(Closing remarks の直前です)として行われることは感慨も深く、有意

義な議論が展開することを願って止まない。

参考文献

1） Aggarwal BB, et al.: J Cell Biochem., in press (2007)
2） Aggarwal BB, et al: Biochem Pharmacol., **72**:1605-21 (2006)
3） Aggarwal BB.: Nat Rev Immunol., **3**:745-56 (2003)
4） Khor TO, et al.: Cancer Res., **66**:11580-4 (2006)
5） Hu R, et al.: Life Sci., **79**:1944-55 (2006)
6） Keum YS, et al.: Cancer Res., **66**:8804-13 (2006)
7） 村上 明、食品因子5人衆：後編(その2)、FOOD Style 21, **8**:85-87 (2007)
8） Niho N, et al: Cancer Res., **63**:6090-5 (2003)
9） Niho N, et al: Proc Natl Acad Sci U S A., **102**:2970-4 (2005)
10） Niho N, et al: Int J Cancer., in press (2007)
11） Murakoshi M, et al: J Natl Cancer Inst., **81**:1649-52 (1989)
12） Murakoshi M, et al: Cancer Res., **52**:6583-7 (1992)
13） 西野輔翼、神野健二：食によるがん予防の現状と展望.「食と生活習慣病―予防医学に向けた最新の展開」(菅原 努監修)、昭和堂、pp. 26-36、2003
14） Nishino H. Results Cancer Res., **174**:67-71 (2007)
15） Kim EJ, et al: J Nutr., **137**:31-6 (2007)

2007年 10 月号

【17 年後の雑感】

日本における食品機能学の歴史を振り返った場合、やはり ICoFF の開催というのは一つの大きなターニングポイントだったように感じます。それまで、アメリカ化学会において不定期に開催され始めていたシンポジウムが定期的に国内で実施されたことで研究者人口も安定し、研究者間のネットワークの充実やそれを通した切磋琢磨期が開始したような印象です。そして大切なことに、ICoFF はまだ続いています。

研究発表のノウハウ

The know-how of research presentation

はじめに

研究者にとって学会発表は必須であり、その腕を磨くことは重要である。たとえば、画期的な発見をしてもプレゼンが貧相なものであれば、その意義は伝わりにくい。逆にデータが乏しく、諸般の事情で止むを得ず学会に要旨を出した場合（結構あります…）、どういう構成にすれば発表時間が無事に過ぎてくれるか悩む。どちらの場合でもプレゼンノウハウの熟知度や経験値が決め手となる。

何のためか？

「〇〇を最初に発見した」などの研究の優先権に関しては、学会発表でなく論文発表が優先するのが通常である。これはもちろん、論文発表が匿名の審査員による評価を経てから世に公開されるのに対して、学会発表は簡単な審査がある場合もあるが、ほとんどは一方通行、つまり極端に表現すると「言いたいことが言える」という要素が少なからずあるからだ。

事実、比較的甘い基準で学会発表できる場合が多いため、科学的根拠の薄い健康食品を販売する会社は時として「〇〇学会で発表！」という事実を印籠のように扱うが、学会発表が意外と簡単にできることは大衆にはあまり知られていない。

もちろん、「言いたいことが言える」という表現は厳密には正しくない。会場では発表内容に関して間違ったことを言ってないかどうか、座長や聴衆が目を光らせているし、場合によっては聴衆の失笑を買ってしまうこともあるからだ。

学会発表が論文発表よりも良い点の1つは、発表者と聴衆との間でコミュニケーションがリアルタイムでとれることであろう。論文を読んでいて疑問に思うことがあった場合、メールによる問い合わせが可能かも知れないが、時間がかかるし何より返事がくる保証はどこにもない。これに対して、学会発表では質疑の時間に、あるいは発表が終わったあとでもフロアーで不明な点を確認し意見を交換することができる。

聴衆が主役

どうすればわかりやすい発表ができるのだろうか。その答えがわかっていれば、今月のネタに「研究発表」は選ばなかったかも知れない。つまり、ある一定の、マニュアル的な方法論で完璧なプレゼンノウハウが習得できるわけではない。

たとえば、聴衆の種類（専門家、専門外の科学者、学生、一般人）によって発表内容は違ってくるべきであるし、研究室内での研究報告と学会発表では作成するスライドの中身も異なるであろう。

しかしもちろん、「より良い」発表をするための基本原則はある。まず最も大切な点は、構成がしっかりしていることだ。一般的には、研究背景・目的→方法→結果→考察→まとめ・展望、といった順でスライドが流れてくる方がしっくりくるのは間違いない。話を聞いている人に「えっ、今しゃべってるのは導入部分なの？

演者らのデータ？」と思われるようではいけない。

私が学生にいつも口を酸っぱくして言っているのは「聴衆の身になってプレゼン内容を考えよ」ということだ。研究内容については演者自身が一番よく知っているが、実はこれが落とし穴にもなる。つまり、多くの聴衆が自分の研究をさほど知らないという事実を忘れてしまうと、独りよがりな発表になってしまう。自分では当たり前と思っていることでも「いきなりこんなこと説明して本当にわかってもらえるのかなあ？」と、いい意味で臆病に、また疑心暗鬼になるべきだ。

それに関連した大切な要素はスライドの出来映えである。もちろん、スライドに込められた情報が多すぎると文字などはおのずと小さくなるので見えにくいということもある。しかしそれだけではなく、スライドと関係ない説明がなされている場合、その声に耳を傾ければいいのか、スライドの文字を追えばいいのか、神経が分断されそうになってしまうことが多い。

それとは逆に「スライドにはしゃべっている内容そのものを入れない」ことも必要である。よく、スライドに書いてあることをそのまましゃべっているケースを見かけるが、効率を考えると決して良いアイデアとは思えない。むしろ、鍵となる単語なり短い文章やポイントとなる図だけを示し、詳細な内容を口（言葉）で補足すると、目（スライド）と耳（しゃべっていること）がスムーズにマッチングするのである。「聴衆は目と耳を同時に使って発表内容を理解しようと努めている」ということを忘れるべきではない。

スライドには眼の検査のように小さな文字がぎっしりと詰まった一方で、口からはマシンガンのような言葉が発せられる発表は誰も聴きたいとは思わないであろう。

上を目指そう

発表レベルが上がっていく過程はいくつかに分類できる。たとえば、（1）原稿を見ながら発表する、（2）原稿は丸暗記したが発表内容がまだ自分のものになっていない、（3）自分なりにベストな原稿を作ってそれを覚えるだけでなく、その意味や中身も消化している、（4）原稿は全く作らずに、個々のスライドを眺めながら適切な説明を紡いでいく、という4段階だ。

まず初心者は（1）から始めよう、と言いたいところであるが、人生初の研究発表でも（1）はお勧めしない。なぜなら、手に携えた原稿の文字を目で追うことでポインターの動きもままならず、文字を追うだけでスラスラとしゃべられても聴衆はついて来られないからである。（1）の良い点は「楽できることだけ」と言ってもいいだろう。

まだ発表に慣れてない時期は「こんなに長い原稿を覚えるのは絶対無理だ！」と思い込んでしまいがちであるが、それは明らかな誤解だ。10 分間の発表であれば A4 用紙に2枚半くらいの分量だと記憶しているが意外と覚えられるものである。練習のポイントは、シンプルに「声に出して覚える」ことであり、単に目で言葉を追いかけるのよりも遙かに効率が高い。

また、スライドのどの部分を説明するか、という順番を頭に入れておけば自然と次の言葉は出てくるものである（覚えがあまりよくない学生には「スライドで目を移す順序を決めておくように」とアドバイスしている）。そうした意味で、導入部分のスライドは具体的な内容（データなど）が比較的少なく、ほぼ丸暗記する必要があるので難しい。最初につまずくと焦ってしまうし、この難しい「つかみ」の部分を徹底的に練習するこ

とが成功への近道だ。最初の1、2分で、スクリーンでなく聴衆の目を見ながら堂々と説明することができれば、あとはもうこっちのペースである。

暗記を試みる最初の頃は、内容が思い浮かばず詰まってしまうけれど、練習を繰り返すうちに自然と口をついて出るようになる。私のように、日々、記憶力の減衰と戦っている年代ならともかく、若い研究者が原稿を覚えられないというのは言い訳でしかなく、暗記することの重要性が理解できていないか、それを試みたことがないからではないだろうか。

次に、(2)と(3)はさほど差がないと思われるかも知れないが、(3)へのステップアップが意外と大変である。初心者の頃は先生に指導してもらった原稿を作って、それを機械的に覚えようとする。しかし、発表内容が完全に消化できていないと、突然、頭が真っ白になり数秒間沈黙してしまうこともあるし(自分自身も自分の学生も経験アリ)、この辺りは丸暗記法の限界だと言えよう。

(2)の段階での発表練習に関して面白いと感じるのは、練習を重ねるうちに、しゃべる内容に関して「原稿ではこう書いたが、実際にはこうしゃべった方がいいのではないか。その方がスライドの説明としてはわかりやすいのではないか」と気づき始めることだ。

このような現象は、自分としては練り上げたつもりの原稿内容とスライドの内容が完全にフィットしていないことから起きる。だから発表練習するときは、紙に書かれた原稿とにらめっこしながら必死に覚えるのではなく、スライドを眺めながら、いま自分が説明している内容にズレがないかを確認すると良い。もちろん、まずスライドを作ってからしゃべる内容を考えるわけだが、スライドを使った練習過程で原稿はどんどん加筆修正した方がいい。

このように、たとえ(2)のレベルで練習していても自分がしゃべりやすいように臨機応変に内容を改善していくことで自然に(3)へ繋がるのである。いったん、レベル(3)に達してしまえば、少しくらい詰まっても、原稿にはなかった自分の言葉でカバーできるし、研究発表が楽しくなってくるのはこの辺りだ。

そしてレベル(4)である。研究発表に関して酸いも甘いも経験し、一定の発表回数を積めば、原稿を作る必要はなくなってくる。しかし、この段階での最大のポイントは油断・慢心である。原稿を作らずとも、そこそこの発表はできるものの、やはり何度か事前の練習を積まないことには時間のコントロールもできないし、最適の言葉を選んでいるかどうかは怪しいものである。

また、この段階に達する時期というのは、自分が汗水垂らして行った実験データの発表でなく、部下や学生のデータを発表する場合が多く、時として細かな実験条件を知らなかったり、ひどいときは間違ったことをしゃべってしまうこともある(私のことです)。だから、経験値が高いからといって油断しているとしっぺ返しに会うことも肝に銘じておいた方がよいであろう。

名前を記すことは控えさせて頂くが、私がプレゼンの達人だと感じる先生は数名いらっしゃる。科学者としても一人の人間としても尊敬しているし、プレゼンが巧い先生に悪い人はいないという風にさえ感じる。

そんな先生は、壇上に上がった瞬間からオーラが出ており「今日は何を教えてくれるんだろう？」と期待が渦巻くものである。しゃべりに無駄やよどみがなく、ときにはジョークも交えるので基本的に惹きつけられるということもあるが、やはり話の構成がしっかしりしていて、メッセージがストレートに伝わってくるという点が達人に共通した特長だ。

そんな域に少しでも近づけるよう、努力したい。

おわりに

未熟者であるにも関わらず、プレゼンテーションに関する考えの一部を紹介させて頂いた。学生時代の私がそうであったように、細部に渡るいろいろなアドバイスをもらうことによって、学生のプレゼンの力量は目に見えて上がってくる。これは教える側としては指導の手応えがあり嬉しいものである。

以前に、ある私の学生のプレゼンを聴いた先輩研究者に「○○(学生名)の講演って村上さんそっくりやなっ！」と言われたことがあった。その是非は別として(笑)、照れくさいながらも非常に嬉しく感じたことを覚えている。

2008 年 1 月号

【16 年後の雑感】

この内容は今でも研究室はもちろん、大学 1 回生向けのプレゼンスキルに関する演習でも学生に伝えていますね。近年の大きな懸念はパワーポイントにおける「発表者ツール」。要は PC 画面上のカンペですが、「私は紙のメモなど見ていませんよ」モードの一方で、やっていることは紙メモと同じ。このツール使用者のプレゼンはおしなべて死んでいます。流暢であることが良いプレゼンの必要条件ではなく、かえって阻害要因にもなります。ちょっとした意識の持ちようと小さな努力でカンペなしのプレゼンは誰にでもできる。これは間違いない事実です。「発表者ツール」の発案者の罪は小さくないです。

国際学会 ABC

The ABC's of international conferences

はじめに

国際ポリフェノール学会(ICPH)と国際フードファクター学会(ICoFF)が終わり、いま、私はインドの山奥(インド最大の都市ムンバイから車で2時間のロナワラ・Lonavala)で今年最後の学会[5]に出席している。京都で行われた2つの学会では組織委員を務め、その1週間後に今度は招待される側として学会に参加し、それぞれで感じたことなどを乱雑に綴ってみた。「ABC」というタイトルはフィットしていないかも知れないが、初心者マークの組織委員という意図である(決して「A to Z」ではないので)。

それを支えるもの

学会を組織・運営することは、たとえ小規模なものであっても大変である。今まで当たり前のように参加していた学会でも、組織委員となって初めて、「運営する側はこれほど大変なんだ!」と実感する仕組みになっている。

今回、2つの国際学会ではいわゆるコンベンション屋さんに基本的な準備を委託したが、それに対するプラスアルファの部分で特に ICPH は手作り的要素が濃く、国際学会の組織委員としては異例とも思える、若手中心のメンバーが召集された。寺尾純二会長(徳島大学)の指揮のもと、基本的な話し合いはメーリングリストで行ったがその件数は 850 を超えた(さらに個別のやりとりもあるので ICPH に関係したメールの数は半端ではない)。

学会が無事に終わった今、「なんとしても ICPH を成功させよう!」というモチベーションが運営を支えていたと回顧する。ICPH のベースは日本にあるのではなく、第1回がフランス、第2回が米国で開催されており、アジア初の ICPH の会長に指名された寺尾会長の顔をつぶしてはならないという各組織委員の気概が支えとなっていたように思う(そのおかげで過去最高の参加者数だったらしい――635 名だと記憶している)。

もちろん、いろんな側面でしんどい場面もいくつかあったが、それを上回る嬉しいこともあった。たとえば、ICPH のバンケットの最後に大澤俊彦先生(名古屋大学)が組織委員を紹介して下さり、出席者から万雷の拍手をもらったことは自分にとって非常に誇らしい瞬間であった。また、ICoFF でもオープニングセレモニーの際に、会長の吉川敏一先生(京都府立医科大学)から開始直前に、「おい村上君、紹介するから壇上にあがっとき」と言って頂いたときは、これまでの苦労が一気に吹き飛んだ気分でもあった。しかも、最初は一介のプログラム委員だった私は、直前になって知らない間にプログラム委員長に昇格させて頂いた(この場を借りて御礼申し上げます)。英語で書かれた自分の名前の下に「Program Committee Chair of ICoFF

[5] 天然物とがん予防・治療に関する学会(http://translationalcancerresearch.org/)

2007」と赤字で参加者バッジはちょっとした宝となっている。

インドの学会でも、組織委員やスタッフが機敏に忙しく動くシーンを何度も見かけたが、クロージングセレモニーの際に、組織委員や学生ボランティアの名前がスライドに映しだされ紹介されたときはこの日一番の大喝采が送られていた。

ボランティアというのはその名の通り、見返りを求めない、自発的な精神が基本であるが、やはり人間は誉められてナンボ、おのずと労いを求める生き物ではないだろうか。

珍しい体験

京都での両学会で、私は主にプログラム関係を分担し、当日の ICPH では会場係りを努めたが、それ以外に寺尾会長からもう1つの任務が与えられていた。ICPHの講演で特に重要と思われるトピックを拾い、それを IFIA で紹介するというものである。自分の研究発表ならいくらでもできるが、他人の発表(しかも英語、しかも IFIA での発表時間は 30 分！)を聴き取り、それを第3者へ説明するというのは全く初めての体験であった。

普段なら興味なくボーっと聴く講演でも、ノートパソコンを前に、何かいいネタはないかと真剣に耳を傾ける。「あっ、これは使える！」と思ってキイを叩いているともう次のスライドに・・・ということが何回となく繰り返され、メインホールの会場係も務めながらのことだったので長い長い1日が終わったときはかなりの疲労感があった。時間が十分にあればある程度きちんとしたパワーポイントに仕上げるところだが、2学会開催中の6夜は全て何かのイベント(要するに呑み会)があったので、必要最低限の整理しかできなかったように思える(それでも半分以上は箇条書きでなく図やスキームを使ったスライドを作成した)。

IFIA でのトピック紹介は、津志田藤二郎先生(食総研)と中村宜督君(岡山大学)と私の3名で行い、私はアレルギー・炎症、ポリメトキシフラボノイド、がん予防のセッションと特別講演の中からいくつかを選んで紹介した。津志田先生と中村君の報告した内容のほとんどは聴く機会がなかった講演であり、またお二人の話は非常にわかりやすかったので会場係で損失した分がかなり補填でき個人的に有難かった。

大基本は議論

国際学会の特長は一言でいうと議論の多さ・深さであろう。もちろん、演題内容にもよるが、国際学会では講演が終了すると同時にたくさんの手がパッと挙がったり、マイクにずらっと並ぶことが多い。

いま出席しているインドの学会でも、自分の講演時間がかなり過ぎていることなど微塵も気にせずにしゃべり続けている人(まるで自己主張大会である)がいたり、質疑応答のときでも、これでもかといわんばかりの熱い議論が繰り広げられる。幸いにして今回の ICPH と ICoFF でも、各会場で実りあるディスカッションが交わされたようである(全部の講演は見ていないので)。

一定の発表時間や議論の時間を守ることが大事な一方で、重要な点となることに対してはトコトン議論を尽くす、そうすることで自分や発表者、さらにその分野全体の研究が進展するように方向付ける、そうした基本ラインの頑強さが国際学会の特長の1つであると言えよう。

英語という難物

上で触れたように、英語で発表・議論することは私を含めた多くの日本人の悩みである(このことについてはまた別の機会にまとめてみたい)。せっかくの良いデータなのに、英語のプレゼンが不十分なためになかなか質問が出ずに、その研究の意義が伝わっていないという場面を私は何度も目撃したことがある。自分自身、英語の発表はいつでも緊張するし、発表を迎えるまでの何とも言えない不安感はおそらく一生消えないのではないかとさえ感じる。これまでの経験から国際学会での発表について自分なりに思っていることを書いてみよう。

まず、一番大事なのはデータである。当たり前の話であるが一般的に国際学会のレベルは高く、自分のデータが他の講演者に比べて貧弱であると感じた瞬間から負のスパイラルが始まる。だから私は、すでに提出した要旨と多少内容が違っていても、そのときに出せるもっともインパクトが高い(つもりの)データを持っていく。さらに、その学会に即した内容に微調整することも重要である。

国際学会で発表を経験した初期の頃は、作成した原稿を英文チェックに出していたが、その後からは全く出していない。その理由は、いくら文法的に完全な原稿を作ったとしても、発音やイントネーションが悪ければほとんど意味がないからである。

幸いにして学会発表ではスライドという強い武器があるので、多少、文法が間違っていてもスライドの内容が不足分をある程度カバーしてくれる。また、発音やイントネーションが多少悪くても、スライドがきれいにできていればまず深刻な問題は発生しない。スライドの基本的な出来映えや発表の構成自体が悪ければ日本語でも英語でも発表を聴く聴衆の意欲は途中で薄れてしまうであろう。

いまだに英語の発表は苦手なのでこんな偉そうなことを書くのはおこがましいが、英語の発表をちょっとステップアップしたいと思う方には「学会テープ聞き流し」をお勧めする(いまではテープでなく CD-R であったりするが私はこれを使っています:http://www.conferencemedia.net/)。英語に限らないが学会発表では一定のフレーズ(独特の言い回し)が存在するので、ネイティブスピーカーが発しているフレーズを1つでも多く覚えることが上達の早道であると信じている。テープ聴き始めの時期はしゃべる速度が速すぎて内容はあまり把握できないかも知れないが、心配することなかれ、何度も何度も聴き続けるうちに自然に言葉が見えてくるし、フレーズも頭に刻まれる。また、研究内容の勉強にもなるので一石二鳥な方法だと思う。

広がる人の輪

私は基本的に社交的な人間ではない。それでもこれまで国際学会に何度も出席したおかげで外国人研究者の友人は少なくない。特に必要な理由がない限り、こちらから積極的にアプローチすることはないが、幸いにして自分の講演が終わったあとで声をかけられ、それがきっかけとなってメールをやりとりし共同研究にまでなった例が何回かある。また、ビックネームと呼ばれている重鎮の先生も特に外国人の場合はしゃべってみるとフランクな場合が多い。

外国人に限ったことではないが、ある程度知り合いができるとその知り合いにまた別の研究者を紹介してもらったりと芋づる式に人の輪は広がっていくものである。しかし、毎年会うわけではないので、二回目に

再会するまでに時間がたってしまうとお互いに忘れることもある。私の場合、単に名刺を交換したくらいでは日本外国を問わずどんどん忘れてしまうことが多い（そんな脳が怖いです）。

今回の京都の学会では様々な人の輪が新たに作られたことであろう。国際学会の役割はそんなところにもある。

お楽しみ

サイエンティフィックな要素が学会の根幹である。しかし、その一方で、国際学会では外国人が喜ぶような気配りも不可欠である。ICPH では、発表者・座長には藍染めのハンカチが、ICoFF では貝が刻み込まれたお箸が贈られ、また今回のインドの学会では木彫りの象を頂いたが、その国独特の記念品を贈呈することは非常に大切である。また、懇親会では、ICPH では能が、ICoFF では舞と和太鼓が、インドでは伝統舞踊・演奏が繰り広げられ、それぞれ好評であったように思う。また、ICPH/ICoFF では招待者が事務局で謝礼を受け取る際にいろんな折り紙（かなりハイレベルでした）をプレゼントしていたようであったが、これは何とも粋な計らいであった。

一方、今回のインドでは、朝 6:30-7:30 は「Yoga Time」となっており、インストラクターがヨガを教えてくれるプログラムも含まれていた。また、少し前に参加したドイツ・ハイデルベルグでの学会の懇親会では、世界遺産である荘厳なハイデルベルグ城を訪れた後で、趣のあるバーの奥の一室でワインを飲みながら何百年も前の楽器演奏を愉しませてもらったことがあるが、まさに時の流れを忘れるような一瞬であった。このように、外国人のお客さんに異国文化を紹介し、愉しんでもらうことは不可欠である。

誇れること

今回、IFIA での発表に続いてもう1つの珍しい体験があった。ICoFF での若手研究者奨励賞の贈呈式でプレゼンターを務めさせてもらったのである。ちょっと前まで「若手の賞をもらうためにがんばる側」だったのに月日の経つのは何とも早いものである。で、「誇れること」とはプレゼンターになったことではなくて、日本フードファクター学会の世代交代のスムーズさである。本学会を設立に尽力された先生方は、相当な権威であるにもかかわらずいち早く「理事 60 歳定年制」の導入を始め、何かにつけて若手を盛り立てて下さるが、それが若手の励みになり責任感を植えつけていることは言うまでもない。

森光康次郎君（お茶の水女子大）と私は食品科学若手研究者の会であるフードサイエンスフォーラム（FSF、http://www.geocities.co.jp/Technopolis-Jupiter/2626/）の世話人をしている。もちろん、その目的は研究会での交流や研究発表、あるいは優秀者の表彰などを通して、研究に対する若手のモチベーションを上げていくことである。予算が限られているため（年会費は無料です）、十分な活動ができているとは言いがたいが、交流会ではエントリーした学生・若手研究者のプレゼンを対象に参加者全員の投票で優秀者を決める、「セミナーバトル」を実施したが非常に好評なプログラムであった。

若手育成における FSF の寄与がどれだけなのかはわからないが、幸いにして私の下の世代には活きの良い若手が群れをなしており、FSF の世話人はいつでも交代できる様相だ。このようなスムーズな世代交代はどの学会にでもあることではなく、そうした点で非常に誇らしく感じている。

おわりに

怒涛のような京都での1週間が過ぎ、そしてその後のインドの山奥への旅（いや、ちゃんとした出張です）が終わろうとしている。実験室で試験管を振り、いつもの学生とデータについてあれこれ議論するのは愉しい。しかし、時間や費用はかかるが、わざわざ遠出をしてでもリアルタイムに最先端の研究内容を知り、自らのエネルギーを充電することも研究者としては必須である。

その一方、今回、国際学会の組織委員を務めたことは大きな財産になったと感じるし、また機会があれば近いうちに何らかの形で貢献してみたいと思う（会計係は死んでも無理ですが）。

2008年２月号

【16 年後の雑感】

もちろん、この原稿を書いた後も国内外のいくつかの学会の運営に従事する機会がありました。学生が刺激を受けて研究に対して前向きになるきっかけとして一番大きなものが学会参加であるし、学会の役割などは不変だと感じますね。たとえ仕事であっても、インドの山奥まで出かける気力はもう残っていないですが、これまでに参加した世界中の国際学会での記憶はずっと残っていると思います。

COMT の意図

What COMT tells us

はじめに

COMT とは、カテコール－*O*－メチルトランスフェラーゼという酵素の略称である。文字通りカテコール構造（図1）における1つの水酸基をメチル化する。昨年末の京都における ifia の「ICPH ハイライト」でも紹介させて頂いたが、ICPH で基調講演を行った Dr. H. Sies のグループが COMT に関する興味深いデータを報告しているで今回はそれを取り上げる。なお、詳細については発刊されたばかりの原著[1)]を参照して頂きたい。

受容か拒否か

まず COMT の話に入る前に、私たちのからだと化学物質の関係についてごくごく簡単に考えてみよう。すべての食べものは口から入ったのち形を変え、便や尿となって出て行く。その間、からだに必要な特定の化学物質（＝栄養素）は能動的・効率的に吸収され生きていくために利用される。それとは対照的に、我々を取り巻く環境に存在する有害物質・微生物などが我々の意思に反して侵入した場合、その排除機構がいっせいに働く。

このようなことが起きるのは、もちろん、私たちのからだが必要なものと不必要なものを厳密に識別しているからである。たとえばビタミン類は、その定義の1つ、「欠乏症が存在すること」に表れているように、それらは積極的に取り込まれ、疾病が発生しないように活用される。

では、植物由来の生理機能性成分はどうなのだろう。残念ながら、私たちのからだは、まだ「あっ、ポリフェノールが入ってきたな。からだにいいから、どんどん取り込め！」というような歓迎反応はしない。ポリフェノールを摂らなかったからといって、直ちにからだに変調が起こるわけではないからこの現象は妥当である。

からだにとって、ポリフェノールはビタミンのように歓迎されるお客さんではないし、かといってダイオキシンのような招かざる客でもない。あえて表現すれば、「武器こそ保有していないが正体不明な覆面訪問者」といったところか。この怪しげな人物、またの名を「世間の期待が過剰なプチ異物君」とも言う。

なぜメチル化なのか

ポリフェノールの代謝の詳細については紙面の都合上ここでは触れないが、基本的な経路はグルクロン酸や硫酸といった、より水溶性のキャリアをポリフェノールに結合させることである。より水に溶けやすくなったポリフェノールはスムーズに血流にのり、速やかに排泄する性質を与えられる（吸収されずにそのまま大腸へ移行し排泄される経路もある）。

これらの代謝機構が極めて合理的で理解しやすいのに対し、未だ研究者の議論の対象となっているのが COMT によるカテコールのメチル化反応である（図1）。これは「水溶性を上げる」という代謝原則に対して明らかに逆行しているが、カテコール構造を有するポリフェノールには広く見られる体内変化である。

では、生体はなぜ、わざわざ水溶性が悪くなるような代謝機構を持っているのだろう。上述したように、それには様々な考え方があり、まだ決着はついていないようだが、1つの考え方は抗酸化作用・あるいは酸化促進作用の制御である。以前に拙稿[2)]でも触れたが、ポリフェノールのカテコール構造は抗酸化および酸化作用に重要な影響を与え、功罪どちらの面が現れるのかは条件によって大きく異なる。しかし、いずれにしても間違いないのは、カテコールのメチル化は、それら両面を同時に消失させることである。

したがって、我々のからだは COMT によるポリフェノールのメチル化を通して、その抗酸化・酸化活性を制御している可能性がある。このことが真実であれば、ポリフェノールは完全なる異物ではなく生体調節のための有効なツールということになり、ポリフェノールを見る私の目は大きく変わってくる。

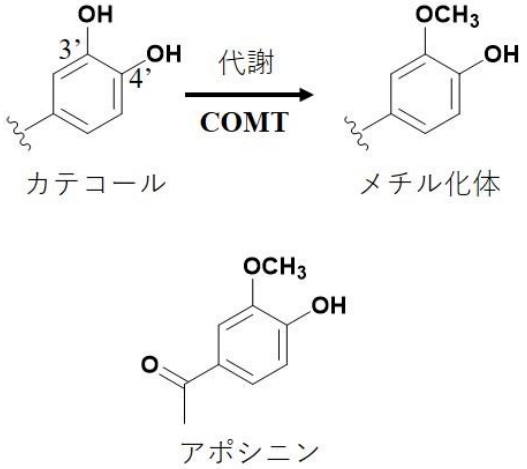


図1 COMT によるメチル化ポリフェノールの生成とアポシニンの構造

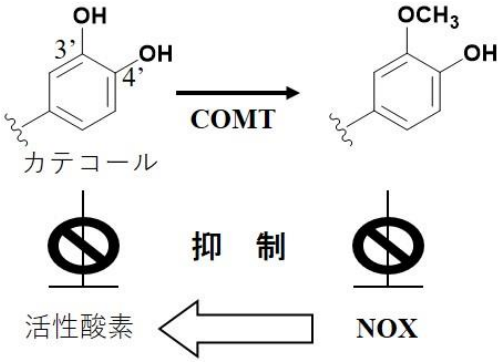


図2 抗酸化機構のシフトチェンジ

カテコールは活性酸素を消去するが、COMT によって生じるメチル化体は NOX を阻害することで活性酸素の生成を抑制すると考えられる。つまり、カテコールタイプのポリフェノールは代謝によって抗酸化メカニズムが変化する可能性がある

消去だけではない

「抗酸化作用」といえば、フリーラジカルなどの活性酸素を消去する、取り去るというメカニズムが真っ先に頭に浮かぶ。しかし、体内の酸化ストレスを軽減するには他にも方法がある。たとえば、スーパーキシドジスムターゼやカタラーゼなどの抗酸化酵素活性を上げることや逆に活性酸素生成酵素の合成や活性を阻害することである。

からだに悪いと考えられている活性酸素を産み出す酵素が体内にわざわざ備わっているのには明確な理由がある。たとえば活性酸素は侵入微生物を殺菌するために必須であり、このメカニズムの中心選手が NADPH オキシダーゼ（NOX）という酵素だ。NOX は白血球を始めとする種々の細胞に分布しており、平素はその酵素活性は抑制されているが。しかし、いったん細菌成分などに対するセンサーが働くと酵素活性は数分で数百倍にもなり大量の活性酸素が発生する。こうした点において、活性酸素が「諸刃の剣」であるこ

とは明白である（余談だが、世の中に「諸刃の剣」と言えない事象がなんと少ないことか！）。

論文の内容

さて、以上のイントロダクションを経てようやく論文に入ることができる。Sies 博士のグループは、COMT によってメチル化されたポリフェノールが NOX の阻害活性を持つことを見出した。彼らが注目している NOX は白血球のものではなく、血管内皮細胞で発現している NOX である。ここでまた補足が少し必要だが、血管内皮細胞では、血管を拡張する作用がある一酸化窒素（NO）が生合成され、正常な血圧調節に関わっている。一方、NOX が産生する活性酸素は NO と反応することによって、血圧調節に使われる NO を減少させるので NOX の抑制は正常血圧の維持に必要である。

彼らの論文の重要な部分はおよそ以下の通りだ。まず、カテコール構造を持つポリフェノールとして（－）--エピカテキンを使い、血管内皮細胞と共に培養すると COMT の作用でメチル化が起こることを確認した。また、総計 45 種類のポリフェノールについて NOX 阻害活性を精査したところ、多くのメチル化フラボノイドに有意な阻害活性が認められた。その一方で、活性酸素消去作用を示すカテコールタイプの NOX 阻害活性は非常に弱かった。

このスクリーニングで最も NOX 阻害活性が高かったのは、イソラムネチン（3’－*O*－メチルケルセチン）であり、NOX 活性を 50%阻害する濃度（IC_{50}）は 2.8 μM であった。この物質は天然にも存在するが、重要なことに（ケルセチンが豊富なことで知られる）タマネギを摂取したヒトの血中で検出されているケルセチン代謝産物でもある。

また、イソラムネチンの阻害活性はすでに NOX 阻害剤として知られているアポシニン（IC_{50}= 50 μM）よりもかなり高いが、実はアポシニンはメチル化ポリフェノールと共通の構造（B環 4’位が OH 基、3’位が OMe 基）を持っている（図1）ことから同じ様式で NOX を阻害しているかも知れない。

興味深いことに天然ポリフェノールには、この部分構造を持つものが意外に多く、フェルラ酸（IC_{50}= 4.9 μM）、ヘスペレチン（IC_{50}= 7.4 μM）、さらに彼らは試験していないがターメリック成分のクルクミンやショウガのジンゲロールなどもそのタイプである。一方、注目されるのは、「べにふうき」など特定の緑茶品種に含まれるメチル化カテキン類であり、これらは抗アレルギー作用などが通常のカテキン類より高いことが山本（前田）らによってすでに示されている[3)]。

さらに興味は続く。「メチル化」でなく、「脱メチル化」でもメチル化ポリフェノールは生成するのである。カンキツ類に特異的に分布するポリメトキシフラボノイドのフェノール性水酸基の全てあるいはほとんどはすでにメチル化されている。こうした植物成分は脂溶性が高く、体内へ入り込んだあとは代謝の原則に従って、より水溶性化される必要があることはすでに上で述べた。事実、ポリメトキシフラボノイドが受ける主な代謝は脱メチル化であり、これによってメチル化ポリフェノールが生成する[4)]。

こうした化学変化によって、NOX 阻害活性が増強する可能性は高い。事実、NOX 阻害との関連性は示されていないが、完全メトキシフラボノイドよりもそれが脱メチル化したものの方が高い抗炎症性を持つという報告もある[5)]。

おわりに

メチル化ポリフェノールの NOX 阻害作用は現段階では細胞レベルでの話であるが、これまでの知見を考え合わせると生体でも十分に起こっているように思える。最初に述べたが、カテコールのメチル化という代謝は、酸化ストレスの調節(正および負)に関連しているのではないかとこれまで睨まれてきた。しかし、今回の研究によって、それに加えて抗酸化様式のシフト(活性酸素消去→NOX 阻害すなわち活性酸素産生酵素系のブロック)という新たな芽もでてきたというわけである(図2)。

これほどにダイナミックなシフトチェンジが実際にあり得るかどうかは別として、あるとすれば、これはCOMT の意図に基づいた戦略だろうか。いや本当はポリフェノールのメチル化に深い意味はなく、内因性カテコール物質のメチル化反応の単なる「ついで」なのかも知れない。

しかし、今後、上で述べた「確信的メチル化」が証明されれば、私たちのからだは生体調節のためにポリフェノールを積極的に活用していることになる。このとき、ポリフェノールは「プチ異物君」から「ビタミンクラス」へ格上げされるが、私はその昇格を今から心待ちにしている。

謝辞

本稿は河合慶親君と寺尾純二先生ら(徳島大学)の最近の研究成果に刺激されて書き上げたものです。この場を借りて深謝いたします。

参考文献

1)Steffen Y et al: Arch Biochem Biophys., **469**:209-19 (2008)

2)村上 明、大東 肇、緑茶カテキンの2つの顔、日本生物工学会誌, **82** (10):472-488, 2004

3)Maeda-Yamamoto M et al: J Immunol.,**172**:4486-92 (2004)

4)Li S et al: Mol Nutr Food Res., **50**:291-9 (2006)

5)Li S et al: Bioorg Med Chem Lett., **17**:5177-81 (2007)

2008年3月号

【16 年後の雑感】

本稿はいいですね。このトピックはまだ生きているし、興味が尽きません。最近の研究(研究室の石坂助教のプロジェクト)で、ケルセチンに関しても同じような現象があることがわかり、ポリフェノールやファイトケミカルが「プチ異物君」から「ビタミンクラス」へ昇格する可能性について思索する機会が増えています。

動物実験 ―善悪と要不要―

Animal experiments: Right or wrong and indispensable or unnecessary

はじめに

食品機能学を研究する上で実験動物（マウス、ラット、ウサギ、ハムスターなど）を使用することは不可欠である。自分の研究のため、ひいては人類のためとは言え、帯びただしい数の動物が犠牲になっている現状に対して「倫理的に問題はない」とは言えない。この大きな問題に対して的確な指摘ができるほどの力量は持ち合わせていないが、現場の人間の一人として感じていることをまとめてみた。

慣れと麻痺

初めて実験動物に触れたのは、たしか大学3回生の基礎実験のときだ。栄養化学の実験でラットを1週間ほど飼い血液分析などをしたはずであるが、サボって相棒に任せていたせいかほとんど何も覚えていない。しかし、解剖するときにクラスのある女子が「かわいそう！」と泣いていたことだけははっきりと覚えている。

しかし奇妙なことに、その後いろんな人の話を総合すると、解剖初体験でショックのあまり涙を見せる学生でも、日常的に解剖がある栄養化学の研究室を志望し、平気な顔をして解剖するようになることも意外とあるらしい（もちろんすべての例ではないだろうが）。

私の研究室の新人も同様で、グロテスクな内部が露出したお腹からテキパキと目的の臓器を取り出す先輩の姿を見て「こんな実験、やっていけるんかいな？」という表情をよく見せる。いや、むしろ初めて目にする残酷シーンに何も感じないほうが問題で、この残忍性と実験データを取引している現実を理解することも重要だ。いずれにしても時間が経てば、ほとんどの場合（正確に表現すると今までの学生全員）、学生は適応する。

その一方で、動物実験だけが食品の研究手段でないことも明白である。学生の研究テーマを決めるときも、動物実験を提示するときは「動物を殺したり解剖したりするのが嫌だったら細胞実験のテーマもあるよ。動物を扱うことは強制じゃないよ」ということを必ず事前に説明する。

動物を安楽死させる方法としては「頚椎脱臼」が一般的だ。最も動物に苦痛を与えない方法として推奨されているが、動物の首根っこを押さえながら尻尾を引っ張り、一気に頚椎を伸ばしきるという方法である。確かに、熟練者がやるとコンマ何秒という早業で、おそらく動物には苦痛を感じる間もなく死が訪れる。しかし、私自身を含めて初心者のときは、不慣れということに加えて「尻尾を引っ張って殺す」という方法のおぞましさから来るためらいが動物を二重に苦しめる。

しかし、何十匹と数を重ねるうち、確実に手際はよくなり、コンマ何秒の世界が当たり前になる。そして、その熟練度と反比例していくのが罪悪感である。もちろん、実験では一度に何十匹と解剖することがあるので、その屍の山を見れば熟練者でも深く感じ入るものがあるだろう。しかし、経験や年数を積むにしたがってその閾値は大きくなってしまうのが大多数ではないだろうか。

大学を始めとする、実験動物を扱う研究機関では年に一度くらいの頻度で動物慰霊祭が執り行われ、私

の所属している農学研究科では、慰霊碑に向かってお線香をあげることになっている。慰霊祭の日は、実験動物を扱う教員や学生が集い、自分たちの犠牲になってくれた（犠牲にしてしまった）動物への感謝の意や罪悪感、さらには実験結果を有効に利用する決意など、複雑な感情が交じり合った状態で祈りが捧げられる。

昔と違います

京都大学には動物実験委員会（http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/ARCKU/）という組織があり、他大学にも同様な委員会が設置されている。動物愛護団体などからの指摘が厳しくなり倫理意識がより重視される昨今、私が学生のころとは異なり、動物実験に関する審査や倫理規定はかなり厳しくなっているのは事実だ。

たとえば、動物実験をしようと思えば、まず実験動物を扱う上での基本的な知識やガイドラインを習得するための教育訓練の受講が義務づけられている。また、実験を行うにあたっては、教員が実験計画書を作成する。これには、実験の目的や概要、実際に使用する動物の種類や頭数、実験に携わる教員や学生の名前、動物に与える苦痛の度合い、代替法の有無、安楽死法、屍体処理法などにいたるまで事細かに書かねばならない。

また、動物を飼育する部屋や動物を使って実験を行う部屋に関しても、その部屋が適切な環境にあるかどうかもチェックされる。たとえば、十分な換気ができるか、どのような方法で消毒されているか、実験動物が逃げた場合の対応措置がとられているか、などほかにも多数のチェック項目がある（最後の項目をクリアすべく、私は慌ててホームセンターへ行って捕獲網とネズミ捕りを購入した）。

それぞれの計画書は動物実験委員会へ提出され、そこで厳正な審査を受ける。計画書に不備があった場合は、修正・再提出・再審査されなければならないし、1年間の実験が終了すれば、実験報告書も提出する。昔では考えられない厳しさやシステムの高度化である。

言葉は悪いが何もかも適当だった昔と違い、今日、動物実験をするためにはいろんな手続きが必要で、正直、面倒に感じることもある。しかし、たった一つしかない生物の命を犠牲にするという実験の性質上、必要不可欠なシステムだといえるだろうし、麻痺した感覚を少しでも初期値に近づけるためにも重要だと感じる。

限界も知ってます

テレビなどで実験用マウスを見たことがある人は多いだろう。人間の顔や背格好がまったくバラバラであるのに対し、マウスを顔で見分けられる人はいない。実験用に繁殖・飼育されたマウスはクローンというわけではないが遺伝的にかなり均一だ。じゃあ、同じ実験試料を与えたら全く同じ効果が出るかというと、もちろんそうではない。動物実験に従事する研究者の泣き所は、いわゆる動物の個体差からくる実験誤差であり、その大きさは培養細胞の比ではない。

実験動物は床敷きを敷いたダンボール箱に入れられて業者から納入される。それを開梱して、飼育ケージへと移しいれる際に、やんちゃで暴れるマウスが入っている場合があり、購入した時点で集団が均一でないことが容易にわかる。育った環境は皆ほぼ一定だから、産まれながらにして何かしらワイルドな遺伝子が優性になっているのだろう。

もちろん、こうした様子は実験動物のバラツキについてのほんの一面でしかない。私はマウスを使って大腸がんを発生させる実験をしているが、全く同じように発がん剤を注射し、全く同じ餌や水を与えて飼育しているのに、いざ解剖してみると 10 個以上のがんができているマウスもいれば、まったく健康そのものの個体もいる。

こうした明らかな差異ができる原因として、遺伝的要素がほとんどすべてなのか、それ以外の要素が関係しているのかについては、クローンマウスを使えばある程度の情報が得られるであろう。いずれにしても、こんなに大きな個体差があること自体を興味深いと思う反面、データ処理する場合には非常にやっかいなのである。

このような誤差は決して人事(マウス事)ではない。マウスを使った実験結果がすぐさまヒトにも当てはまると解釈し、それを積極的に公表しているような研究者が少なくないからである。もちろん、動物実験では上で述べたような誤差を少しでも小さくするために、同じ処理をするマウスをたくさん使い、全体としてどう変化したかを知るために、平均や標準誤差(あるいは標準偏差)をとる。

たとえば、何かの食品にある作用を期待している場合は、その食品を与えたときとそうでない場合を比べて、両群の間に本当に差があるかどうかを統計学的な手法を使って解析する。難しいことは省くが、一般的には「95%の確率で差があると言える」と判定された場合は、「科学的に差があるといえる」と解釈される。

しかし依然、マウスが食べた場合に「科学的に差がある」とは言えても、それはあくまでマウスの健康を考えたときの話であって、肌の色や顔までもが多様なホモサピエンスに対しても同じような結果が当てはまると断定するのは明らかな誤りである。

さらに問題なのは実験動物に投与される食品成分の量は、たいていの場合、ヒトでは非現実的である点だ。何かの食品因子が実験動物の餌に混ぜられる場合、その用量はさまざまだが、0.001%(10 ppm)～1%(10,000 ppm)くらいまでのレンジが標準的である。

たとえば、100 ppm の例で考えてみよう。マウスの場合、週齢などの条件によって異なるが、1日 10 g くらいの餌を食べる。したがって、口の中に入る食品成分の量は 1 mg と計算される。マウスの体重が 30 g でヒトの体重が 60 kg とすると、マウスにとっての 1 mg はヒトでは 2 g となる。2 g の食品成分というのはヒトにとってはかなりの量で、緑茶カテキンを例に挙げると、「濃いお茶」のペットボトルを 2 L くらい飲まなくてはならない。実験によって異なるが、その量を数日、数週間、あるいは数ヶ月間、毎日である。飲めますか？

それでも必要です

動物実験というのは多大な犠牲を払って行われるが、それに見合った研究成果が上がっているかどうかは議論の余地がある。しかし、たとえば危険な物質の毒性検査などは細胞実験では話にならないし、ヒトで試験することが絶対的に無理な場合、動物実験以外の代替法はないのが現状である。

他にも動物実験の必要性を支持する理由がある。動物実験は、作用メカニズム研究、すなわち「ある成分にはこんな生理機能があるが、その原因はこうだ」ということを証明したい場合に不可欠だからである。メカニズムの研究では、対象としている臓器、たとえば大腸発がん実験の場合、大腸粘膜などを回収し、酵素活

性や遺伝子発現の変化、さらには組織免疫染色などによって、大腸で何が起こっているかを可能な限り精密に解析する。

その結果、「この遺伝子に働いているから効いた」とか「この酵素は重要だと思っていたが今回の実験によって予想と反対であることがわかった」などの考察点が生まれ、研究は確実に進展する。このように、様々な問題点を含むことを十分に認めつつも、私は動物実験に替わる有効な手法を知らないし、原則的に支持する立場を取っている。もちろん、どんな動物実験でも認めているのではなく、苦痛の度合などは十分に考慮するべきである。

おわりに

動物実験に反対する人々の気持ちはよくわかっているつもりだ（そうは思ってもらえないかもしれないが）。反対派の人たちに向かって「じゃあ、あなたが使っている薬や化粧品はどうやって開発されてきたのですか？」と問い返すことは簡単だが、そこからは何も生まれない。私も小動物は好きだし、ハムスターやウサギをペットとして飼育したこともある。大学でマウスを殺めた手で家のペットを撫でるとき、なんとも言えないものがこみ上げてくるが、そんな矛盾を抱えながら今後も動物実験を続けて行くことは開き直りなのだろうか。

2008年５月号

【16 年後の雑感】

動物実験の規制はその後も強くなる一方です。「動物実験は必要悪」という私の考えは変わりませんが、社会的にはそうした捉え方はマイノリティになりつつある印象です。ファナティックな一部の動物愛護団体の人たちは、病気になってもいっさい薬を飲まないのでしょうか。素朴な疑問です。

英語という難物

English as a hard nut to crack

はじめに

言うまでもなく、研究を行う上で英語は必須だ。私はこれまで、「日本語が世界共通語であれば論文を書くことや国際学会での講演がどんなに楽チンだろうか！」という滑稽な妄想を何度もした。これから一生、英語で困らないことはないと思うが、さすがに学生の頃よりはレベルは上がっていると思う。「読む、書く、聴く、話す」に分けて考えてみた。

読む

研究者の英語にまつわる諸問題の中で「読む」ことは、さほど深刻ではない。あとで述べる「聴く、話す」に比べてどんなに気が楽なことか。論文独特の言い回しはあるが、慣れれば問題ないし、大学受験英語の方がよっぽど難物だと言える。

ただやはり、専門用語の問題があるので、自分の分野に関連した、あるいは科学英語に汎用される語彙をどれくらい把握しているかということが読むスピードにも関係してくる。

読む能力をあげるためのポイントは、安易に辞書をひかないこと。これは大学院入試を受験する学生へ忠告していることの1つである。試験本番では当然、辞書を見ることはできないので、「自分の知らない単語を辞書なしで理解する」というスキルをアップすることは大切だ。

もちろん、前後や全体の文脈から未知単語の意味を想像するわけだが、これはなかなか面白いトレーニングだと思う。たとえば、ある単語の意味が全く理解できない場合、我慢して辞書を遠ざけておき、理解できる部分を頼りにいろいろと想像を巡らせる。初日はギブアップするかもしれないが、不思議なことに、「ああでもない、こうでもない」と考えていると、ある日突然、正解にたどりつくことがある。まるで発酵のようなプロセスだ。もちろん、最後まで意味が解読できない場合もあるが、こうした訓練を積むことで読む力は確実についてくる。

あと初心者に多いのは、調べた未知の単語の上に意味を書き添えることだが、これもおそらくマイナスだろう。あえて書かないことによって、その単語の意味が身についてくるであろうし、正解が書いてあると脳を働かせるチャンスを失うものである。

書く

学生時代は、「論文を英語で書く」ということに対して、大変なあこがれを抱いていたと同時に「果たして自分に書けるのか」という不安が混じっていたと回想する。もちろん、最初のころは全く力がないので先生から添削の嵐を受けることになり、「やっぱり難しいものなんだ」と痛感する。

そのうちおのずと、「自分で考えたフレーズは通用しない」ということに気づく。文法的には間違いがなく、いくら自分で良い表現だと思っても、それがネイティブスピーカーに受け入れられないならば却下となる。

逆にネイティブが実際に論文で使っている表現は 100%間違いがなく、それをマネることがもっとも確実な近道なのである。こうした、ごく当たり前の事実に気づいた私は、ネイティブの論文で「使える表現」を見つけるたびにそれをストックし、自分の論文に適宜応用することを始めた。「このフレーズはネイティブが使っているから間違いない」という安心感は論文を書く上で予想以上に効果的であり、お勧めできることの1つである。

書き上げた草稿は、そのまま投稿するのではなく、多くの場合、ネイティブスピーカーによる英文校正へ出される。このときに大切なことは、チェックしてくれるネイティブがある程度、自然科学に精通していることだ。英文法にどんなに長けていても、科学のイロハが理解できなければ英文校正は不十分なもの、あるいは間違った添削原稿が返ってくる場合もある。

また、費用を払って英語のチェックをしてもらっているのに、投稿した後で審査員から「全体的に英語がプアなので、ネイティブによるチェックが必要である」とのコメントをもらい、脱力感を味わったことも一度ではない（気が小さいので「金返せ」とは言えないが、このコメントを転送して無料で再校正してもらったこともあります）。

聴く

聴くことに関しては大きく分けて二つの局面がある。他人の講演を聴く場合と自分の発表に対する質問を聞く状況だ。「英語耳」ができていない場合、前者の場合も困るが、後者の場合、「質問が聴き取れない、しょぼいスピーカー」というレッテルを貼られる恐怖心がつきまとう。

私が初めて国際学会で口頭発表したのは、いまから 15 年前、アジア太平洋癌会議（バンコク）であった。10 分くらいの短い発表だったと思うが、もちろんその緊張は国内学会デビューの比ではない。最初の難関だった発表をなんとか終えると、一息つく間もなく質疑応答の時間が始まった。初体験の私にとってさらに条件が悪かったのは、聴衆のほとんどがアジア系の研究者であったことだ。おそらく米国人の流暢な英語でも聴き取ることは難しかったと思うが、そのときの英語は一癖も二癖もあったのである。

日本人が道端で外人に道を聞かれれば、相手に気を使ってゆっくり、はっきりとした言葉を使う。しかし学会という場では、いかにも英語が苦手そうな日本人であっても、容赦ない速度の英語が浴びせられる。発表の段階で英語のレベルはわかるはずだから手加減してくれよ、というのは甘えた発想なのである。

結局、デビューした学会では5人くらいから質問され、内容が把握できたのは1人だけでという有様であった。あとの4人からの質問については、沈黙し続けるわけにもいかないので、質問の中に発せられるキーワードを頼りに「このことを聞いているのでは？」とやまをかけ返答した。もちろん、返答自体もつたないものだから、質問者のニーズに応えていた可能性はかなり低い。

英語で発表することもさながら、まず相手が言っていることがわからなければ始まらないことを痛感し、対策としてまずやったことは「聞き流し」だ。以前の拙稿でも触れたが、「国際学会の講演テープをひたすら聴く」、ただそれだけである。

もちろん最初は、内容のほとんどが理解できなかったが、不思議なもので数ヶ月もすれば聴きとれる箇所がボツボツとでてくる。こうなればしめたもので、「いつ聴こえるようになるんだろう」という期待がやる気を

後押しする。もちろん、最新の研究内容を知ることにもなるので一石二鳥だ。この時期に覚えたフレーズは今でも使うことが多い。

話す

これまでに触れた「読む、書く、聴く」というのは比較的容易な順に並べた。そうなると当然、「話す」がダントツの最後となる。上述したように、話すためにはやはり「聴けること」が大切で、発音を正しく聴き取れない限り、それを自ら発することは難しい。

この「正しく発音したい」という真摯な願望を打ち砕いているのがローマ字教育だというのが私の説だ。小学生当時、少し先んじて勉強していた友人が筆記体のローマ字を披露したとき、「ああ、これが英語というやつなのか！」と妙に感動したことを覚えている。

しかしもちろん、ローマ字と英語の発音は似て非なるものである。たとえば、「Ion」と書いた時、前者では「イオン」、後者では「アイオン」と発音する。化学の教科書ではもちろん「イオン」と習うから、それが正しいと思い込んでしまったら赤っ恥である。さらにローマ字ではアクセントやイントネーションに関する要素が含まれていないので、それが重要視される英単語では完全に戸惑う。英語の発音をカタカナにするのは難しい場合が多いが、可能な限り似たものに置き換えることは最低限、必要ではないか。

変な話で恐縮だが、幼い頃にローマ字で洗脳された私のような人間は、ネイティブスピーカーの「巻き舌英語」を「かっこつけてる」とさえも哀しく誤解してしまうのである（こんなのは私だけかもしれないが）。また、道路標識などに「上野公園 Ueno Koen」などとローマ字が併記されていることが多いが、いったいあれは誰のための文字情報なのだろうか。小学生のローマ字の復習ということならまだ理解できるが、外国人用であるなら無論「Ueno Park」であるべきだ。私にとって、ローマ字を覚えたことの唯一のメリットは、パソコンのキー入力で役立っていることぐらいである。

我々日本人が英語の発音を苦手としているのは、日本語という言語の音質そのものにも関係がある。このことを説明するのに便利なのは、おとなり韓国の例だ。韓国人は総じて英語の発音が素晴らしい。英語教育に熱を入れているということも耳にするが、何より韓国語の発音数が日本語よりもはるかに多いことが関係していると思われる。

ハングルの母音は「基本母音」が 10 個、「複合母音」が 11 個、子音も 19 個あるのでそこから発せられる音の数は言わずもがなである（重複があるので発音の正確な数は知りません）。もちろん、英語の発音との類似性が問題となるが、ほぼ 50 音に限られた日本人が不利であることに変わりはない。

結局のところ、「話す」力を向上させるためには、小学校教育で刷りこまれたローマ字依存症を脱却し、まっさらな気持で口や舌をせっせと動かす練習を積む他ないのである。一時期、自分の発音とカセットから流れてくるネイティブの発音があまりに違うので、何とかして似せようとしていたときに「発音練習というのは舌の筋トレだな」と感じたことがある。今までに使ったことのない筋肉が必要なのだから「話す」で難航するのも無理はない（と自己弁護）。

おわりに

　下手でも通じればいいと思う反面、英語でスムーズにコミュニケーションがとれることは魅力だ。英語の講演が素晴らしい先生は良い目標でもあるし、若い研究者がキレのある英語を使っていれば刺激にもなる。難物であり続けることは間違いないが逃げることなくつきあっていきたい。

2008年７月号

【16 年後の雑感】

英語口演のデビュー戦から約 30 年。さすがに慣れを感じていますね。もちろん、いまだに自由自在というレベルではありませんが不自由を感じることはかなり減っています。いま懸念しているのは若者の翻訳ツール依存。自分の時代に利用できていれば使っていたでしょうし、批判するつもりはありませんが、やはりブレーキにはなるでしょう。その一方で、YouTube や TikTok、さらに様々なアプリには英会話能力を伸ばすコンテンツも豊富にあり、これは確実にアクセル材料ですね。これらが相殺された結果、どうなるのか少し見ものです。

研究の進め方

How to proceed with research

はじめに

研究の進め方を考えた場合、たとえばテレビドラマの制作や企業の M & A における過程と何がどの程度違うのだろう。よその世界を全く知らず、研究だけで飯を食ってきた身としては確かなことは何も言えないのかも知れない。その一方で、「これは研究だけに止まらないな」と感じるプロセスも少なくないように感じる。もちろん、研究の進め方は各研究者によって異なる点が多く、あくまで「一研究者の例」ということで気軽に読んで頂ければ幸いである。

調査・仮説

研究課題というのはどのようにして産まれるのだろう。赤ん坊の例と同じく、個々で微妙な違いはあっても大筋は共通しているのではないか。偶発的にひらめくということもあるが、私の場合、「これはわかった。じゃあ、あれはどうなんだろう」というように、それまでの研究の流れの中での発展型や修飾型が多い（そんなことではいつまで経っても独創的な仕事はできないのかも知れないが）。

課題を考える上で最も基盤となるのはデスクワーク。すなわち、その発想や着眼点に新規性があるのか、課題が解決した場合のインパクトはどれほどあるのか、などを見極める。また、論文データベースを駆使して同じアイデアを持った研究者が過去にいなかったかどうかを確認しなければならない。時間や労力をかけて出したデータが何年か前の他人のものと同じであれば、それはもう不幸としか言いようがない（ではなく、自己責任！）。

研究室に新人として配属した4回生が最初にぶち当たる壁が課題にまつわるものだと言えよう。先生がやりなさいと指示した実験操作を「こなして」いるだけでは不十分で、実験の背景や意義を理解して初めてその課題は自分のものになったと言える。また、先生のアイデアでなく、自分のアイデアでうまく行けば研究が病みつきになることも多い。もちろん、学生さんは時間が限られているからできるだけ早く手を動かし始め、データを出そうとすることも必要だ。その一方で、卒業生の関連論文や実験ノートを渡して課題の意義を学習させることや、じっくりと学生と対話してその理解度を探りながら、説明を何度も重ねるという姿勢も不可欠である。

課題の立案と並行して、解明すべき内容を具体的に整理するためにも仮説を立て、そこに穴や誤りがないかどうかを重々確認する。この段階では、往々にして独りよがりの考え、つまりこじつけや無理のあるシナリオになってしまいがちなので（自分だけ？）第三者に率直な意見を聞くことはとても有効である。しかし、せっかくのアイデアを研究室外の人間に軽率に話すことはもちろん NG だ。

計画・実験

「計画」は仮説を証明するために具体的にどんな実験をやればよいのかをじっくりデザインする段階であ

る。実際に計画に沿って実験の手を動かすわけだから、計画に手落ちがあった場合は自分が困る。たとえば、ある実験群を設けるのを忘れたことを後で気づいたために、もう一度同じ実験を繰り返すという状況は研究室ではよく起こる。それだけに、実験計画は「もうこれ以上、修正・改良の余地がない」というところにまで磨き上げねばならない。

実験計画に関して、私の部屋の学生には次のように言っている。「実験デザインに関しては、まずトコトン自分で考えよ。考えなしに聞きに来るのは実験ロボットか八百屋の御用聞き。自分の計画に自信があったら確認をとらずに見切り発車 OK。でも後で誤りや不足を指摘され、再実験命令がでることも多いのであくまで自己責任。自分で適切に実験デザインできたら自信になるし、一度や二度失敗してもその教訓を次に活かせればいい」。

しかし、学生と議論しながら計画を磨き上げていく段階で、こちらがついつい暴走して学生の入るスキがなくなってしまうこともある。先生とて人間だから、ナイスアイデアが浮かべば、それを学生に披露したいという、ツマラナイ色気があるからだ（自分だけ？）。学生さんの教育のため、その小さな欲望をうまく抑え込められれば良いが、自分に余裕がない場合は悪い意味でテキパキと指示を出すことも多い。

もちろん、教員や上司のアイデアがいつでも正しいとは限らない。議論するうちにこちらの考えが浅かったことを認めなければならなくなる恐ろしい状況（もちろん、潔く非を認めます）や学生と二人で同意して作り上げた計画が後から間違っていることに気づくこともある。だからこそ「計画は慎重に」、である。

「実験」はもちろん試験管やフラスコを振る段階で、説明の必要はなかろう。いわゆる「現場」で、仮説を証明できる良いデータが出るのか、はたまた世の中そんなに甘くないと落胆させられるデータしか出ないのか、自分たちが作った計画を信じてひたすら実験台に向かう。

考察・議論

さて、研究プロセスの中でもっとも熱い段階がここにある。ラボのディスカッションについては、それだけでいろんな要素やドラマ性があるので、ここでは簡単に触れておこう（来月号では、それをまとめてみる予定だ）。

実験データが予想通りのものであれば、基本的にあまり深い考察や議論は必要なく、「やっぱりそうだったのか！」と天狗にでもなっていればよい。しかしもちろん、そんな状況はこれまでほとんど記憶がない。1つの研究課題には複数の実験が必要なので、必ずどこかで予想外の結果が出るからである。またときには、「何でや！、訳わからん！」と自暴自棄になることもあり、それが余りに多い場合はプロジェクトが頓挫してしまうこともあり得る。

しかし、予想外データの数や程度がさほどひどくない場合、いくらかの考察や議論を進めることで軌道修正は確実に可能だ。たとえば、「今回は失敗したけど、次にこんな実験を組めば、試薬が悪いのか腕に問題があるのかがわかる」というように、もう一度、あるいは何度か実験をやれば問題をクリアできることが多い。

また、「予想外」は良い方に働くこともある。いまから数年前、発がんと炎症に関わるサイトカインとして注目されている MIF の産生を抑える食品成分の探索を行っていた。20 種くらいの成分を試験したところ、抗炎症作用で著名なウルソール酸（UA）が逆に MIF 産生を増強するという全く予想外の結果が出たである。

こうした想定外のネガティブデータはゴミ箱に捨てても良かったが、当時実験をしていた学生と議論を重ねた結果、その分子機構を追究することにした。その後、彼は UA の受容体の1つが CD36 であることを突き止め、また UA の作用性は炎症惹起剤の有無で反転するというユニークな仮説を提唱するにまで至った[1)]。

このように、予想外のデータが出たとしても、それを直ちに棄却するのではなく、その後の展開や発展性が望めるのかどうかをトコトン議論することも大切だ。

公表・批評

さていよいよ、自分たちのデータが論文として、あるいは学会での講演として日の目を見るときがやってきた。その成果が大きければ鼻高々であるし、そうでない場合は「どうか注目されませんように☆」と祈ることもある（笑）。冗談はさておき、自分たちなりに努力して作り上げてきた研究成果が世間からどのように評価されるのかは当然、気になるところだ。これまでの経験上、他人の評判は本人の自己評価とさほど遠くないことが多いと言えよう。しかし、ごくまれに、「えっ、意外とウケが低いなあ」と落胆したり、逆に「そんなにエエ仕事ですか？」と冷や汗をかきつつ得した気分になることもある。

人によって程度は違うが、人間は高く評価されることを望み、また目指している。もちろん、研究自体が好きで評価は二の次という側面もあるかも知れないが、褒められればいい気分になって伸びていくという状況は子供の頃からあまり変わっていない。余談だが、私も学生時代、ある有名な先生に（酒の席ではあったが）「キミ、いいねえ～」と仰って頂き、その気になったことで今日に至っているようなものである。

もちろん辛辣な批判を受けることも研究生活では重要であり、ターニングポイントになることさえある。レベルの高い人からの率直なコメントはいつでも勉強になるし、目からウロコが落ちたことも一度や二度ではない。要はこの批判を肥やしや反発エネルギーにして、自らのレベルアップを図れば良い。

高く評価されるのも批判されるのも、実験結果を公表したからこそであり、実験室に眠るデータに対して客観的な目が届くことは決してない。だからこそ、研究結果を世に出すことが必要なのである。

おわりに

某社のまわし者ではないが「予想外」という言葉を多用した。これがあるからこそ研究は面白いとも単純に言えるし、いろんなドラマ性の源になっている。さて、最初に指摘した、研究と他の業界との共通性について。それぞれの分野の方にこの拙文を読んで頂かないと判定できないが、おそらく多くの部分で類似性があるだろう。たとえば、テレビドラマの制作の大筋は、発案→企画（計画）→制作（実験）→視聴率（批評）という流れではないか。もちろんこれはあらゆる職種のスキームではないが、守備範囲は広いはず。だからこそ、大学時代に研究に打ち込んで得た様々な経験は、卒業後、たとえ違う職種で食っていくにしても大きな武器となるはずだ。

参考文献

1）Ikeda Y, et al., Mol Nutr Food Res., **52**:26-42 (2008)（総説）

2008年９月号

【16 年後の雑感】

この話はいまでも念仏のように繰り返し唱えていますね。研究室へ配属する学生や高校生に研究者という職業を紹介する時など。一般的には理系の研究は試験管を振ったりコンピューターと格闘したり、というイメージなんでしょうが、実際には発案や計画が非常に大きな要素だということを伝えると、皆さん、納得します。そして未だにこれらが難しく、また研究の醍醐味要素でもあると感じます。

メタボがもたらすもの

What metabolic syndrome brings about

はじめに

いまや検索エンジンで 100 万件以上がヒットする「メタボ」。私の職場でも「メタボメーター」とも言うべき巻尺が教職員に配布され、「自分のお腹周りを定量化し、健康を見つめなおすように」との指令が出ている。本稿では、メタボになることの意味について、ごく断片的に考察する。また、私たちの研究例として、メタボが原因で起こる疾病の1種と考えられる大腸がんの問題を取り上げてみたい。「肥った人は大腸がんになりやすい」とは昔から提唱されてきたが、そのメカニズムは未だ完全には解明されていない。

情報のメタボ

まず最初に、あるコラムをぜひとも紹介したい。私はフードサイエンスフォーラムという研究会のホームページで「リレーコラム」の編集の仕事をしている。いろいろと興味あるコラムを人より早く拝見できるという特権を持っているが、最近、特に気に入っているのが、小林謙一先生(東京農業大学)の『「食」のメタボと「情報」のメタボ』[1)]というタイトルだ。

内容をかいつまんで紹介すると、以下のようになる。メタボはエネルギーの収支バランス、つまり食事から来るエネルギーが消費エネルギー(基礎代謝や運動など)を大きく上回る状態が継続するとインシュリン抵抗性などが起こり、結果的に栄養分は取り込まれにくくなる。

小林先生が指摘しているのは、その図式がそのまま「情報」にも当てはまるということ。つまり、ネット社会の現代では情報が雪崩のごとく注入されてくるが、それをうまく処理・消化できなければ情報の波にもまれ、真に必要な情報が不足してしまうというメッセージだ。食のメタボにおける「インシュリン抵抗性」になぞらえて情報のメタボ状態を「インフォメーション抵抗性」を命名しているところなど思わずニヤリとしてしまう。

いずれにしても、双方のメタボには「必需品の流入がエスカレートして結果的に破たんする」という共通項がある。

メッセンジャーとしての内臓脂肪

テレビのCMなどで、ダブダブにたるんだお腹が映し出されることがあるが、私は「あれと一緒や！」と二男によく指摘される。確かに、きれいに割れた長男の腹筋や私の中学時代のお腹と比べると「年をとったから」としか返答のしようがない。しかし、お腹のたるみは皮下脂肪が原因なのでメタボに直結する内臓脂肪は別問題のはずである。そこで、目に見えないお腹の中の脂肪状態が気になった私は人間ドックのオプションで内臓脂肪を測定したが、結果は全く気にしなくて良い範囲であった。

このように、同じ「脂肪」といっても皮下と内臓ではずいぶん意味合いが違う。では、何が異なるのか。近年の研究結果から、内臓脂肪は単なる脂の貯蔵庫ではなく、生体の状態を鋭敏に反映する分泌器官であることがわかってきている。

内臓脂肪を構成する脂肪細胞は、その成長や分化に従って、10 種類近くの分泌性因子を放出しており、これらは「アディポサイトカイン」と総称される。脂肪細胞はこれらすべての分泌を促進しているのではなく、病態が進行するような選択性を持つ。つまり、悪化因子を増やし、改善因子を減少させるのだ。

たとえば、動脈硬化抑制因子であるアディポネクチン産生は内臓脂肪の増大に従って減少するが、逆に炎症細胞を内臓脂肪に誘引し活性化させる MCP-1 の産生は増加する。活性化した炎症細胞はさらに多彩な炎症因子を放出し、メタボ関連疾患のリスクが上がって行く。

ここで素朴な疑問。肥大化した脂肪細胞はなぜ炎症細胞を呼び寄せるのだろうか。一般に炎症と言うと悪いイメージだが、実はヒトは炎症なしでは生きられない。たとえば、ひどく日焼けしたとき、皮膚組織には紫外線で遺伝子が変異を受けた細胞が新たに生成する。こうした異常な細胞や組織を抱えたままでは発がんなどのリスクが上がるので、生体は炎症細胞を使って不要な部分を破壊するのである（日焼けしたときに皮がめくれるのはその例だ）。その後、幹細胞から新しい細胞が合成され皮膚は元通りになるが、この再生は炎症反応によって「荒れ地が更地になる」からこそ起きる。

話を内臓脂肪に戻そう。内臓脂肪に集結した炎症細胞はサイトカインである TNF-α を放出し、インシュリン抵抗性を起こすことがよく知られているが、その分泌意義についてまだ不明な点も残されている。たとえば、TNF-α は細胞毒性も強いので、周辺の脂肪細胞を死滅させている可能性もある。内臓脂肪が異常で不要な産物だと生体が認識しているならば、このシナリオは支持されても良いだろう。

幸いなことに、皮下脂肪に比べて内臓脂肪は比較的簡単に減少させることができ、前者は定期預金、後者は普通預金によく例えられる。食の効果はもちろん軽視していないが、不可逆的な状態になる前に運動などで負債の芽を摘んでおくことが効果的だ。

大腸がんとの関係

前置きが長くなったが、最後にメタボと大腸がんに関する私たちのデータ[2)]を簡単に紹介したい。この研究は国立がんセンター研究所による次の成果[3)]を背景としている。すなわち Niho らは、遺伝的に小腸ポリープが多発するマウスの血清トリグリ値が正常マウスに比べ異常に高く、高脂血症になっていることを見出した。そこで、高脂血症改善薬を投与するとトリグリ値だけでなくポリープ数も減少したというのである。これらの結果はメタボと大腸がんが密接に関係していることを強く示唆しており興味深い。

がんセンターの実験は遺伝子改変マウスを使ったものだったので、私たちは少し角度を変え、通常のマウスに化学発がん物質を与えた大腸がんモデルでもメタボになるかどうかを検討した。その結果、予想外なことに、発がんしたマウスのトリグリセリド値は無処理マウスとほぼ同じで、IL-6、アディポネクチン、TNF-α なども変化がなかった。

それに対して、興味深いことに、アディポサイトカインの1種であるレプチン濃度は、実験開始後 20 週目では6倍近くにまで上昇していた。さらにマウスの餌にカンキツ類成分のノビレチンを 100 ppm の含量で混ぜておくと、血中のレプチンレベルはほぼ正常値にまで減少し、しかも大腸がんは顕著に抑制されていた。これらの結果から、マウス大腸化学発がんの発生にレプチンが関わることやノビレチンはレプチン産生を抑制することで大腸がんを減少させた可能性が示唆される。

ノビレチンはマウス脂肪細胞 3T3-L1 のレプチン分泌も顕著に抑制したことからその作用分子メカニズムを解析した(IL-6 やアディポネクチン量に変化はなし)。レプチン分泌促進因子であるインシュリンは大別して２つの経路、すなわち PI3K→Akt→mTOR→S6K1→S6/eIF4B(mTOR 経路)と Ras→Raf→MEK1/2→ERK1/2→eIF4B(MEK 経路)を活性化し、レプチンの産生を促す。ノビレチンがどちらの経路を抑制しているかを解析したところ、ラパマイシン(mTOR 経路の阻害剤)とは対照的に MEK 経路、すなわち MEK1/2 のリン酸化を抑制することがわかった(図1)。重要なことに、Miyata らはヒト繊維肉腫細胞 HT-1080 におけるノビレチンの標的分子が MEK1/2 である[4)]と報告しており、私たちの結果と一致している。

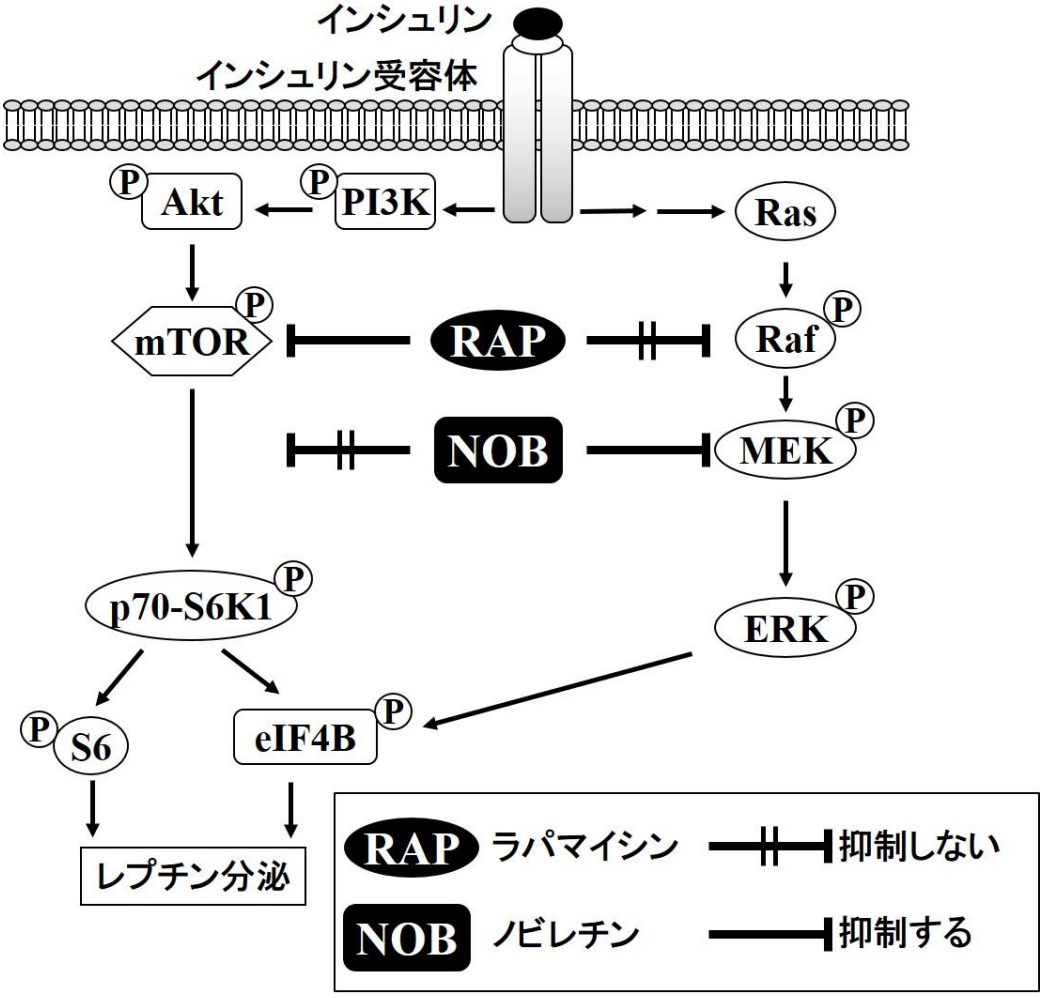


図1　ラパマイシンとノビレチンの対照的なレプチン分泌抑制メカニズム(文献[2)]を改変)

おわりに

レプチンは細胞増殖因子でもあるが、よく知られているのは食欲抑制作用であり、内臓脂肪から分泌される。だから、メタボによって増えてしまった内臓脂肪は「もう、食べたらアカン！」というメッセージを体全体に発し続けているようにも思える。しかし悲しいかな、メタボが亢進するとレプチンの効き目が鈍ってしまい、また食べ過ぎてしまうという恐ろしい悪循環に陥るのである。

遺伝的な肥満もあるし、メタボであることを一概に批判するべきではないが、高脂肪や高エネルギーの食生活を満喫し、運動は面倒だという選択した人の中からメタボが発生するという事実は何を物語っているのだろう。無秩序に楽しんだことが原因となって後でツケが回ってくる、という話はどこにでも転がっているのだと強く感じる。

謝辞

ここで紹介した私たちの研究は宮本真吾君（博士課程）が中心となって行ったものであり、ここに深謝します。

参考文献

1）http://www.geocities.co.jp/Technopolis-Jupiter/2626/colm-root.html
2）Miyamoto S, et al.: Carcinogenesis., **29**:1057-1063 (2008)
3）Niho N, et al.: Cancer Res., **63**:6090-6095 (2003)
4）Miyata Y, et al.: Biochem Biophys Res Commun., **366**:168-173 (2008)

2008年 11 月号

【16 年後の雑感】

最近、輪をかけて不勉強なこともありますが、「内臓脂肪はどのようなメッセージを生体に伝えようとしているのか」という疑問についての解答は把握していません。「これ以上、脂肪を摂りすぎるとやばいぞ」（摂食抑制）なのか、はたまた「僕たち（内臓脂肪）は不要だから抹殺してもらって結構」（炎症惹起による組織破壊、更地化）なのか。あと、本文中の「無秩序に楽しんだことが原因となって後でツケが回ってくる」→これはブーメラン。

留学生体験

Experiences with foreign students

はじめに

より高度な知識や実験技術を学ぶために遠い海外からわざわざやってくる留学生。平成 17 年度の総計は 12 万人を越え、中国（約 8 万人）、韓国（約 1 万 5 千人）、台湾（約 4 千人）の順に多く、増加傾向にあるそうだ。私はこれまで、ブラジル、韓国、中国、タイ、インドネシア、マレーシアなどの留学生と学生、また教員として実験台を共にしてきた。嬉しい・楽しい経験、逆カルチャーショック、苦い経験など様々である。

言葉の位置づけ

当たり前の話だが、留学生が心地よく日本で生活し、研究できるかどうかは日本語の習得など、異国の生活になじめるか、あるいはなじもうとしているかが鍵となる。そこらの日本人学生よりも上手いと唸らされるほどに日本語が上達する場合や、そうでなくても、苦労はしているが前向きに何とかしようと思っている留学生はおおむね日本生活をエンジョイできているといって良い。

しかしもちろん、日本語ができなければ留学生活が NG ということはない。母国語を誇りに思っているとか、なまじっか変な日本語よりサイエンスの共通語である英語でいいという理由で留学中、ほとんど日本語を使用しなかった留学生もいた。しかしそんな留学生の評判が悪かったかと言えば決してそうではなく、あくまで人間性がベースとなるのは言うまでもない。

日本語をしゃべれるか、という問題は受け入れ側にも影響する。母国ですでに日本語を習得していたり、来日後、大学へ入る前に語学研修を積んでからというケースでは、初めてラボにきても「ヨロシクオネガイシマス」ということで日本人の新人学生とさほど変わらないスタートを切ることができる（もちろん、生活面での適応も大切だが）。

その一方で、日本語が全く NG でまずは英語から徐々にコミュニケーションスタート、ということも少なくない。この場合、現場の学生の日常生活も少なからず変化する。私がまだ学生のとき、今度留学生が来るからよろしく、と先生から言われたときのこと。まず、拙い英語で実験器具の場所や操作を教えるということになるが、これが実に未体験ゾーンなのである。中学高校で習った英語がこれほども役に立たないか、というほどにもどかしく英語が出てこない。たとえば、「（その試薬は）捨てても良い」と相手に伝えたいときに、「えーっと、英語で<捨てる>って何だったっけ…？」と詰まっていると、相手から「Throw away ？」などと助け船を出されることもたびたびであった。実際に、これまで自分より英会話ができなかった留学生は数えるほどしかいない…。自分が悪いのか我が国の英語教育が悪いのか…。

しかし、留学生がラボにきてくれたおかげで、日常的に英語を使うという経験が続くと、ヘンテコな英語であっても少しは口をついて出てくるようになるものだ。まあ、お互いに英語を母国語としているわけではないので、正しい英語が身についているわけではないが、全くしゃべる機会がないよりは遥かにマシのような気がする。

また留学生の受け入れは、英語だけではなく留学生の母国語に興味を持ち、それを習得するチャンスでもある。特に学生時代は自由な時間も多いので、せっかくのチャンスを活かしたいものである（韓国語のごく簡単な挨拶とハングルを少々…）。

GIVE

学生の頃はあまり意識しなかったが、教員という責任ある立場になってから、「はるばる外国から来ている留学生に対して自分に何ができるか」という意識が強くなってきたように思う。もちろん、原則的には日本人学生に対する態度と区別することもないし、不自然な遠慮は無用であろう。

だが、基本的に母国では学ぶことができない知識や技術を習得するために留学生は日本に来ている。だから、「何が提供できるのか」と考えた場合に、自分のラボは、留学生のラボと比較してどのような点で優れているか、進歩しているか、という要素を考えなくてはいけない。

二、三の例を除いて留学生の出身ラボへ行ったことはないので、相違点を比較することは難しい。しかし、新しい実験技術の習得という要素に加えて「研究に対する姿勢や考え方」は比較的重要な指導項目だと感じる。これまで実に多様な留学生に出会ってきたので、その学生たちを紋切り型に評価することはできない。しかし、何のために研究をやるのか、という根本的な部分が理解できていない、あるいはそれを意識してしない場合も何回か経験した（これは留学生に限らないが）。研究には必ず理路整然とした目的があり、また到達点があるという意識が弱く、「楽しいから何となく研究している」という例が少なくないように思える。

実験技術を教えることは機械的に可能であり比較的容易だ。しかし、言葉の問題もあるが、ヨチヨチ歩きで来日した留学生に研究のフィロソフィーを伝え、それを消化し実践してもらうにはある程度の時間がかかるので辛抱も必要だと痛感する。

安堵

今まで住んだことのない外国で暮らすわけだから、生活上のトラブルが発生する割合は日本人学生より高い。来日してまもなく失踪したとか、アルバイトにだけ熱心だとか、一向に研究しないといったトラブルをよく聞くが、幸いなことに、私はそうした深刻な例を経験したことはない。しかし、食べ物が好きになれないとか、ホームシックなどの小さな困りごとは少なくない（いや、それを「小さな」と言ってはいけないんだろうけど）。

また、ときには相手のお国柄の違いに戸惑うこともある。たとえばこんな経験だ。学生時代、ある国から女子留学生が大学院に編入してきた。その陽気な性格から彼女は、私を含めた研究室のメンバーと良好な人間関係を結んでいた。そして、ある休日に、男子学生数人で彼女の下宿を訪問し、母国料理をごちそうしてもらったときのこと。「お邪魔しま～す♪」と部屋に入りこみ、買ってきた料理の材料を台所に並べていると、彼女は平然とした態度で玄関のドアを開けっ放しにした。「なんでドアを開けとくの？」と尋ねると、少しバツが悪そうに「いや、日本ではないと思うけど、襲われることを防止するため」という返事であった。幸いにして、その後のランチタイムは愉しく続き、美味しい料理を頂いたが、この複雑な経験は 20 年くらい経った今でも鮮明に覚えている。

留学生ということでなく外国の教授が短期訪滞在することもある。学生時代は「目上の外国人」ということで留学生よりさらに気を使うが、さすがは高い地位の先生方である。むしろ学生の我々に気を使わせないようにいろいろ配慮して下さることが多かったと記憶する。嬉しいのは、そんな先生が自分のラボの学生を再びうちのラボへ留学させたときだ。それはおそらく、教授やスタッフ、そして学生の対応が適切であって、自分の学生を送ることにメリットがあると判断したからこそであり、こんなケースはとても安堵する。

また、自分が手塩にかけて育てた留学生がアメリカでポスドクとして活躍しているとか、母国の大学でパーマネントのポジションを獲得したというニュースを聞くと、自分の貢献度は別として胸躍るものがある。初来日したときは未熟な研究者だが、日本でのいろんな鍛錬を経て大きく巣立っていく過程につきあえるのは愉しい。将来、その国の研究分野の中枢を担う可能性もあるわけだから、そうした意味合いにおいても留学生の育成には重い責任があると感じる。

しかし逆に、自分たちとしては普通に対応してきたつもりなのに、離日するにあたって「もっとフレンドリーに接して欲しかった」と本音を言われた経験もあり、私の場合、留学生への対応が全て適切であったとは言えないだろう。

TAKE

留学生というと、こちらが奉仕するばかりかと思われるかも知れないが決してそうではない。意識して、また無意識のうちに彼ら彼女らは学生や教員に良い影響を与えていることが多い。こちらから赴くこともなく外国の雰囲気を感じられること、文化や習慣の違いを実感することで人間の多様性を直に学べること、またそれを通して日本人や自分を振り返るきっかけができること、研究を行う上での国際的なネットワークが広がること、など多々ある。

さらに、食いしん坊の自分として嬉しいのは各国の料理が楽しめることだ。上述したように、留学生の手作り料理を楽しむこともあるが、留学生自身がお気に入りの母国料理店を知ることもメリットが大きい。どの店が本格的で現地のレストランに近いのか、といった情報は留学生間のネットワークですぐに広がるらしく、留学生に連れて行ったもらった店にハズレは絶対にない。おまけに、料理についていろいろ解説してくれるのでますます楽しめるというパターンだ。

また、いやらしい話ではあるが、学会あるいは旅行などで留学生の母国を訪ねたとき、地元の人間だけが知っているレストランや観光地へ連れて行ってもらった経験もある。もちろん、こうしたことが目的で留学生とつきあっているわけではないが、素直に楽しい時間を過ごさせてもらっている。

おわりに

来日当時、共に学生だったブラジル人留学生とは、今でも毎年クリスマスカードを交換する仲であり、また数年前は京都で 20 年ぶりの再会を果たした。留学生とはそうは簡単に再会できないが、たとえ一時期でも研究生活を共にするという体験はその当時感じている以上に互いの心の中に刻まれているようだ。今回の拙稿に忍ばせた「give-and-take」は、利害を越えた人間関係を作り出す。

2008年 12 月号

【16 年後の雑感】

SNS の力もあって、ですが幸いなことに一部の留学生とは今でも交流が続けられていています。それぞれ母国、日本、あるいはそれ以外の国で活躍しているようで、これは大変嬉しく感じますね。まあ、それはさておき、本稿では「自分が手塩にかけて育てた留学生」という表現もあり、顔から大噴火ですね。自分は何様なんでしょうか、我ながらちょっと呆れました。。

気になる研究(その1)

Interesting research, Part 1

はじめに

2009 年最初の原稿ということで、年賀状代わりに(?)「いま、自分が気になっている研究の最前線」にスポットを当ててみたい。もちろん、iPS 細胞の最新動向なども気になるところであるが、「自分の守備範囲の周辺」という縛りをかけている。これまでの拙稿と重複する点があるかも知れないが、ご容赦頂きたい。

ヒトにおけるがんの予防

「ヒトのがん予防研究は難しい」とよく言われる。疫学調査や動物実験の結果から、ある種の野菜・果物を摂取すればがんの発生やがんによる死亡が遅延できると長年に渡り示唆されてきたが、いまだに達成されていない。

アジアでは、漢方の発想に代表されるように、植物エキスなど混合物の効果も注目されている。それとは対照的に、米国では純粋な化学成分が主たる研究対象であり、巨額の研究費が投入された臨床試験が活発に実施されている。

ヒトがん予防試験が難しい事実は、「予防」という特性に関係している。つまり、生死が危ぶまれるがん患者を対象としていないので、予防物質には抗がん剤に容認される副作用は許されない。また、がんのハイリスク者が試験の対象になることが多いが、それでも発がんまでの期間が長く、試験物質の効果判定にまで時間がかかる。また信頼できるがんマーカーが確立されていないこともボトルネックとなっている。

そんな厳しい状況の中、西野博士(京都府立医科大学 特任教授)らが目覚ましい成果を挙げておられる。先生は発がん予防研究のさきがけであり、特にβ-カロテンだけでなく、他のカロテンの発がん予防効果をいち早く見出した業績は世界的に注目されている。

たとえば実験動物の肝がんモデルにおいて、α-カロテンがβ-カロテンよりも高い予防効果を示すこと、天然カロテノイド混合物が特に優れた効力を持っていること、さらにリコピンが極めて強い発がん抑制効果を示すことを見出した成果はインパクトが高い。それらの基盤データをもとに、西野先生らはリコピンを主体として配合したカロテノイド混合物のカプセルを用いてC型肝炎ウイルス性肝硬変患者における肝がんの予防試験を実施した。このカロテノイドカプセルの予防結果は極めて明確であり、投与群において有意な肝がん発生率低下が確認されている。

加えて、β-クリプトキサンチンをプラスした試験も進行中である。このカロテノイドはカンキツ類に含まれ、特に温州ミカンには他のカンキツ類と比べて高濃度で存在する。そこで、β-クリプトキサンチン含量を強化したジュースが創成され、上記のカロテノイド混合物カプセルと併用して患者に投与された。開始後2年半の時点で、コントロール群では 20%以上で肝がんの発生を認めたが、投与群では約4%であり、明らかな肝がん予防効果が認められている[1)]。何より素晴らしいのは、このジュースが美味しいことであり、「無理のない生活習慣の改善によるがんの予防」という原則が見事に達成されつつあるのは本当に喜ばしい。

さて、上記の研究デザインがなぜ成功したのか。活性成分を混合させるという発想が素晴らしかったのだと想像する。元来、食品成分の機能性は弱く、作用機構は単純明確ではない。米国主導で実施された臨床試験においては、化学物質を単独で大量に投与するケースが多いが、逆効果が出た例も少なくない。こうした背景において、西野先生の東洋的な発想が西洋を凌駕しつつあるのは爽快に思う。

食品因子の標的分子

さて、次なる話題。ここで言う「標的分子」とは食品成分を組織や細胞へ投与したとき、最初に相互作用・結合する内因性分子(たんぱく質や核酸など)を指す。重要なことは、その分子への結合が生理機能に関与しているかどうかであり、単に結合するが機能には関係ないという場合は標的分子には該当しない。

もちろん、結合分子が解明できれば作用機構の全容が明らかになる、という単純な話ではないが、大きな突破口となることは間違いない。立花博士らによる、緑茶カテキンの受容体の発見はまさにブレークスルーであるが、以前に触れたこともあり[2)]、ここでは割愛する。

表1 近年報告された食品因子の標的分子

食品因子	標的分子	発表年	文献
EGCG	67KDa laminin receptor	2004	3
	Vimentin	2005	4
	IGF1R	2007	5
	Fyn	2008	6
	PP2A	2008	7
Ursolic acid	CD36	2007	8
Myricetin	MEK1	2007	9
Quercetin	Raf/MEK	2008	10
Resveratrol	COX	2008	11

略号については原著論文を参照されたい。

このカテキン受容体の発見以来、標的分子に関する論文ラッシュが続いている(表1)。標的分子を同定する強力な実験方法として、食品因子をセファロースゲルなどに固定化し、そこへ細胞抽出液を添加し、プルダウンアッセイやアフィニティークロマトなどによって標的分子を回収する方法がある。Z.Dong 博士(ミネソタ大)や彼のラボへ留学していた KW. Lee 博士(韓国・建国大)らは、この方法で様々なフラボノイドの結合たんぱく質を報告している[4-7, 9-11)]。しかし、セファロースゲルは細胞内へ導入することができないので、細胞に食品因子を投与した場合にも同じ標的分子に結合するかどうかは別の方法で確証されるべきだ。

こうした問題を打破するためのアプローチの1つが食品因子特異的抗体の活用である。細胞へ食品因子を

投与し、その特異的抗体によって細胞内局在を解析する、結合タンパク質を検出・回収する、あるいは実験動物へ投与し、対象とする組織における分布などを免疫染色で解析する、という方法だ。河合博士ら（徳島大）は、ケルセチンや緑茶カテキンの体内動態を解析すべくモノクローナルを作成し、未変化体や代謝産物が動脈硬化病変部位に局在することを報告した[12, 13]。

注目すべきことは、これらの臨床試料がポリフェノールを特に高用量や高頻度で摂取した患者由来のものではなく、一般の動脈硬化症患者から採取したものであることだ。つまり、ポリフェノールを特に積極的に摂らなくても病変部位に蓄積してくれる可能性が示唆されている。機能調節のため、生体はポリフェノールを病変部位へと積極的に輸送しているのだろうか。

解析に供された試料数が十分とは言えず、また、病変部位に存在するポリフェノールが何らかの機能を発現しているか否かについては詳細に検討されるべきであるが、なんとも興味深い研究成果であり今後の進展が楽しみだ。

生体防御と炎症

多くの植物成分が生体防御機構活性化作用と抗炎症作用を併せ持つことが知られている。少し前までは、それらの機能性は別々の作用メカニズムで発揮されると考えられてきた。しかし近年、Nrf2 という遺伝子転写因子によって少なくとも部分的には双方の作用が説明できると主張する研究者が増えている。

「Nrf2-Keap1」は以前にも触れた[14]ので、その詳細については割愛するが、ストレスから身を守るために、一連の生体防御たんぱく質を *de novo* 合成するシステムだ。AT. Kong 博士（ラトガース大）らは、Nrf2 欠損マウスを使った実験によって、Nrf2 が消失した場合に炎症応答がより強く誘導されることを報告している[15]。また逆に、彼らは多くの炎症関連遺伝子の転写後調節に係る p38 MAPK を強制発現させると Nrf2 の活性が下がることも見出している[16]。これらの知見から、【生体防御：Nrf2】と【炎症：p38 MAPK】がシーソーの両端に乗り、お互いに力比べをしている様子がうかがえる。

これはまさに生体と外来異物の戦いの縮図ではないか。たとえば、細菌などの外来微生物が侵入する場合を考えてみよう。外来細菌は、生体を侵略するために細菌毒素であるリポ多糖を注入する。これを感知した生体は、免疫細胞の p38 MAPK を活性化させ、外来細菌の駆逐に必要な一群の炎症関連遺伝子を発現させ、また細菌に活性酸素を浴びせる。こうして、p38 MAPK 側にシーソーが傾くと Nrf2 側は勢力を失い、生体防御機構は低下する。

ここで卑近な例として、細菌が侵入する前にブロッコリースプラウトを食べたと仮定する。ブロッコリーにはスルフォラファンという生体防御機構を強化する成分が含まれており、その摂取によって生体の Nrf2 活性は前もって上昇する（と期待される）。この転写因子の活性が高まっていると、抗酸化酵素や異物代謝酵素の作用が予め増強されているので、細菌が侵入した際に体が受けるストレスが軽減されると予測できる。

だが当然、ここで考えるべきことが1つある。上述したように、生体は炎症関連遺伝子や活性酸素のおかげで外来細菌の侵入を防ぐことができる。しかし、「シーソー理論」に因ると、Nrf2 活性の上昇は異物への攻撃力低下（＝p38 MAPK 活性の減衰）にも結びつくと考えるのが妥当だ。Nrf2 を過剰に機能させると抗がん剤が効かなくなるという実験事実[17]も同列の現象である。

Nrf2 と p38 MAPK がどのような分子機構でリンクしているのか、その詳細は定かではなく、今後、さらに重要な知見が報告されるであろう。

おわりに

今月は個人的に注目している研究トピックを3種紹介させていただいた。カロテノイドの臨床試験は応用レベルの話であり、標的分子のトピックは応用を見据えた基礎研究、Nrf2 の話は基礎の基礎といったところであろうか。食の研究をしていていつも感じるのは基礎から応用まで、ダイナミックレンジに及ぶ研究進展の必要性である。その一端に携わるものとしては、往年の中田英寿のごとく、広い視野で最新の動向をチェックしながら地道に試験管を振って行きたいと考えている。

参考文献

1)西野輔翼、果樹試験研究推進協議会ニュースレター, **10**:6-7 (2008)
2)村上 明:食品因子の標的分子、FOOD Style 21, **11**(1):94-96 (2007)
3)Tachibana H, et al., Nat Struct Mol Biol.,**11**:380-381 (2004)
4)Ermakova S, et al., J Biol Chem., **280**:16882-16890 (2005)
5)Li M, et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., **16**:598-605 (2007)
6)He Z, et al., Mol Carcinog., **47**:172-183 (2008)
7)Qin J, et al., Cancer Res., **68**:4150-4162 (2008)
8)Ikeda Y, et al., J Immunol., **178**:4854-4864 (2007)
9)Lee KW, et al., Carcinogenesis., **28**:1918-1927 (2007)
10)Lee KW, et al., Cancer Res., **68**:946-955 (2008)
11)Zykova TA, et al., Mol Carcinog., **47**:797-805 (2008)
12)Kawai Y, et al., Biochem Biophys Res Commun., **374**:527-532 (2008)
13)Kawai Y, et al., J Biol Chem., **283**:9424-9434 (2008)
14)村上 明:ストレスと鎧(よろい)、FOOD Style 21, **11**(2); 90-92 (2007)
15)Lin W, et al., Biochem Pharmacol., **76**:967-973 (2008)
16)Keum YS, et al., Cancer Res., **66**:8804-8813 (2006)
17)Wang XJ, et al., Carcinogenesis., **29**:1235-1243 (2008)

2009 年 1 月号

【15 年後の雑感】

ここでも炎症と免疫の関係が「コインの裏表」であることに言及していますね。ここは本当にもう少し粘って切り込んでみたかった、みるべきでしたね…(過去形) それにしても、「コインの裏表」と言えば…

セミナーバトル

The seminar battle

はじめに

どんな世界でも、活きの良い若手が少ない状況では、先の見通しは暗いだろう。特に学会の場合、世代交代が全く顧みられず、偉い先生が長年に渡って偉いままで強い影響力を持ち続けてしまうと・・・。もちろん、先人の偉大な業績に敬意を払い、時には貴重な意見を伺い、また教えを請うという姿勢は後継者として欠くべからざるものである。要は各世代がバランスよく混じりあい、それぞれの役割をきちんと果たし、また互いに刺激し合える存在であり続けることが健全な学会の姿なのであろう。今月は、若手啓発の場として企画運営している「セミナーバトル」について紹介したい。

その狙い

今から約6年前、森光康次郎君（お茶の水女子大）とフードサイエンスフォーラム（FSF）の世話人を中山勉先生（静岡県立大学）から引き継がせて頂いた。FSF は、今日では「重鎮」となった先生方が若かりし頃に熱き想いで 1989 年に立ち上げられた、肝入りの若手研究会である。

私自身、博士の学位を取得した直後に FSF で初めて「講演」なるものをさせて頂き、これまた講演者だった森光君ともそこで知りあった（1993 年、宮城県）。実にざっくばらんで楽しい研究会であり、また個性的でアクティブな先生が多かったことから会への思い入れは年々強くなっていた。そんな流れの中で、思いがけなく大役を仰せつかることになり、最初に感じたのは月並みだが「どうしよう！？」。

自分の性格上、今までの研究会の形式を丸ごと継承するのは躊躇される半面、先走った未熟な新しい企画で失敗し、FSF の伝統を傷つけたらどうしよう、という危惧も十分に抱いていた。しかし、中山先生から「好きなようにやって下さい。（FSF を）つぶしてもいいから」と仰って頂いたことで力がすっと抜け、「じゃあ、会を壊さない程度に、でも思った通りにやらせてもらおう」とずいぶん前向きな気分になったことを覚えている。本当に有難い一言だった。

その後、森光君との話し合いを重ね、2004 年の研究集会では通常の講演に加え、フードサイエンスクイズ「エンピツころがしアリ」と学生セミナーバトル「キャッシュをねらえ」という、実にふざけたタイトルのプログラムを導入した。前者は食に関する雑学を問うもので息抜きの時間にすぎないが、後者は若手育成・奨励のための真面目な企画である。

通常の学会発表とは異なり、「セミナー」の名が表すように、きれいなデータだけでなく、「こんなことで困っている」とか「ここまで進んだけど次の展開が見えないから誰かお助けを！」など不確定な点も含めて赤裸々にプレゼンしてもらう、という狙いがあった。一方、どの学生をバトラーとして FSF へ送り込むか、というプロセスに関しては、各大学で異なるようだが、私のラボでは原則として無記名投票で選ぶことにしている。

後述するように、プレゼンするに当たってバトラーが受けるプレッシャーはかなりキツイようである。「ラボ

の代表」という立場もそうであるが、特にセミバトに聴衆として参加した経験のある学生は、自分の発表に対する質疑が学会よりも数段濃いことを知っているからである。

もちろん、活発なディスカッションを呼び起こすことは企画者としての重要な目的でもある。通常の学会ではその厳かな雰囲気に圧倒され学生は質問を躊躇することが多いが、その垣根を取っ払うという狙いも込められているのだ。発表時間に対する質問時間を長く設けているのも特長であるが、質問する学生の割合が比較的高いことは嬉しく感じている。

聞くところによると、セミバトに対するバトラーの準備状況や手段というのはラボによってまちまちのようだ。部屋全体で本格的な練習の機会を設けるところもあれば、全く本人任せで教員は介入しない場合もあるらしい。私の場合は、学会のように自分と連名で発表するのではないから基本的に学生任せと考えている。しかし、学生からプレゼン練習のリクエストがあれば当然、トコトン付き合うし、もちろん自分の学生には入賞して欲しいという願望は強い。

これまでに総計6名の学生がエントリーしたが、あまりチェックしなかった場合もあるし、発表当日まで徹底的にお付き合いした学生もいる。「先生を巧く利用して徹底的に勝ちに行こうとする」というバトラーもいれば、「自分一人でどこまでやれるかが重要」と捉えている場合もあるということで、おそらく他の部屋でも同じような状況なのだろう。

進化する(？)セミバト

セミバトでは審査と表彰がある。やはり人間は勝ち負けにこだわり、目に見える評価があるとますますやる気が出ると思うからだ。第1回のセミバトでは、エントリーした6名の中で最も優秀なプレゼンをしたと思うバトラー名を参加者全員が書く、というシンプルな審査方式をとった。しかし、その後の無記名アンケートで、「この審査方法では組織票が入るから適切とは言えないのではないか」という指摘をうけ、それ以降から「自分の所属するラボのバトラーには投票できない。各プレゼンに対して 10 点満点で評価し、その平均点が高いものを表彰する」という方式をとり、現段階での最善策としている。

また、これまでのセミバトでは必ずしも高学年のバトラーが成績優秀だったとは言えないが、4回生と博士課程3年の学生が同じ土俵で戦うのもどうか、ということで今年度から「階級制」とし、個別に表彰することにした。具体的には、ジュニアクラス(3回生～修士2年、あるいは24歳まで)、ミドルクラス(博士課程在籍中、あるいは27歳まで)、シニアクラス(35歳まで)というクラス分けであったが、残念なことに昨年の会では、シニアクラスにエントリーは全くなかった。

シニアクラスはポスドクや若い助教を想定して作ったものであり、現場の研究者として最も脂が乗っている年代だから相当に迫力あるプレゼンが聴けると期待していただけに「エントリーなし」という結果を受け、相当に落ち込んだ。

これまでに4回のセミバトが開催されたが、その質は年々上がっていると感じている。元来、部屋の代表選手の集まりだからプレゼンの基本ポテンシャルは高い。加えて、おそらく「負けたくない、恥をかきたくない」という気持ちがそうさせるのか、「妥協しているなあ」と落胆させる発表はほとんどないし、多少、不足が感じられる場合でも熱意は伝わることが多い。

また質疑内容についても目を見張るものがある。以前の FSF で「総合討論」と題して、食品科学に関する意見を学生に述べてもらったことがあるが、その質の高さには舌を巻いた。学生という未熟な立場で、普段、そうした高い意識を持っているだけでも見上げたものなのに、大衆の面前でそれを堂々と披露できることに脱帽したのである。おそらく、そのときは聴衆としてただ座っていただけの学生の中にも「自分と同じ学年なのに凄いなあ。自分もしっかりしないと」と感じてくれた人間も少なからずいたはずであり、そうした相互作用にも期待している。

課題を挙げるとするならば、質疑が「バトル」まで達していないことであろうか。バリバリの先生からダメ出しに近い攻撃を受ける場合もあり、ときにはそれに応戦するケースも見られるが、やはり「ジェントルな指摘」が大多数である。まあ、無理に雰囲気を悪くする必要もないかも知れないが、得難い機会でもあるし、喉から出かかっている辛辣な指摘は遠慮なく出してもらいたい。たとえバトラーがうまく回答できなくとも、勇気を振り絞ってバトルフィールドへ出陣した偉業(？)は参加者全員が認めるところであろうから。

バトラー:生の声

最後に、これまでにセミバトでしのぎを削った我が学生達の生の声をお届けしたい。(原文まま)感想1「セミナーバトルの感想は？と聞かれ、まず一番に思い出すのは、あの緊張感です。研究室の代表という看板を背負うのは、精神的に非常にきつく、発表練習の量も最多だったように思います。でも、終わった時の充実感・達成感はこれまでに味わったことの無いもので、本当にやってよかったと思えました。また、バトラーになったことで、本当に FSF メンバーの一員になれたような気がしました」。感想2「質疑応答の時間が長く取られていて、多くの先生方の意見が聞けて良かったです。上手く答えられなかった部分も多いですが、研究を続ける上でこれから何を考えていけば良いか、どういった分野の知識が足りないかが分かり、とても参考になりました」。感想3「初めての口頭発表ということもあって、発表直前はとにかく緊張した。質疑応答のフランクな雰囲気はいいと思う。有難い質問・指摘を頂くことができた。もっと時間を長くしてもいいのではないか。(発表6分質疑10分ぐらいに)準備は大変だし当日は緊張するし、しんどいけど、絶対良い経験になる。終わってみれば良い思い出。特に若い学生はとりあえずここで喋っとけば、後が楽なんじゃないかなーと思う」。感想4「4回生からベテランの大先生、近い分野のひとから全く違うことをしている方まで全員にわかってもらって、面白いと思われる発表ってなんだろう？と、とても悩みました。考えたり工夫したり、いろんな人に聞いてもらって練習したり…聞く側の立場について今までで一番深く考え、とても勉強になりました」。

おわりに

セミバトの入賞者には、チープな表彰状、キャッシュまたは図書カード、そして FSF オリジナルのペーバーウエイト(名前や日付などが記載)が贈呈される。その記念品を見るたびにきっといろんなことを思い出すに違いない(いや、思い出して欲しい。特に出世してから)。「若い時の苦労は買ってでもしろ」という言葉もあるように、試練を超えた分だけ成長していると信じたいものである。

ところで、FSF の世話人は来夏で引退させて頂く。この6年間、使命を果たせたかどうかは定かではないが、次の世話人にも「つぶさない程度で大胆に」運営して欲しい。それが健全な新陳代謝の秘訣なのかも知

れないのだから。

2009 年 2 月号

【15 年後の雑感】

FSF について補足(他稿で触れている内容かも知れませんが)。本稿中で 1993 年の FSF 集会について言及していますが、講演前日の懇親会にて、適度にお酒が入りワーワー叫んでいる私を見て、大澤先生が「キミ、元気いいねえ～！」と褒めて(？)下さったことが私のとって、「よし！研究者としてやっていけそう」と妙な自信(誤解？)を持てた瞬間でした。大澤先生とはそれまでほとんど接したことはありませんでしたが、この分野の重鎮クラスの方に、たとえ飲みっぷりのことでも褒めて頂いたことが非常に嬉しく、研究面でのモチベーションにもなるとは本当に不思議で、今でも記憶に鮮やかな経験でした。

体育会系研究者

Athletics researchers

はじめに

私が学生の頃、京大のアメリカンフットボール部はめっぽう強く、全国制覇を達成していたこともある。その当時の、そして現在も監督を務める水野彌一氏の言葉「1つのことに一流になれ」はシンプルだが本質をつくメッセージだと感じている。

一流だったかどうかは別として、私の研究室にも何人かの体育会系の人間が在籍し、研究に励んだ。いたずらにスポーツを美化したり、持ち上げたりするつもりはないが、事実としてアスリートたちは優秀な研究者でもあった。それが何に起因するのか、いくつかの要素にわけて考えてみたい。

集中力・体力

研究活動に必要なアスリートの素養としてまず思い浮かぶのは集中力である。もちろん、時間がたっぷりあって広い視野でのんびりと物事を見つめた方が良い結果が得られる場合もある。だが、研究成果というのは、従事する時間量もさることながら、どれだけ集中して取り組んだか、という要素に大きく左右される。

たとえば、住人のごとく、ずっと研究室に「居る」学生をときたま見かける。あるいは夜、ずっと遅い時間まで「居残る」学生がいる（私は典型的な朝型なので、実際に何時までいるのか知らないが）。私は平素、デスクに向っているときでも学生の振る舞いをこっそり横目で観察する癖を持っているが、「居る」タイプの学生の行動には隙が多く、無駄な面が多いと感じられる。

基本的に学生さんには「締切仕事」が少なく、自由に使える時間を豊富に持っているので、この状況はある程度しょうがないのかも知れない（きっと自分もかつてはそうだった）。また、集中しろといっても、人間の集中力には体力的・精神的な限界があって、昼休みを挟んで 10 時間も集中していれば帰るころには精神的にクタクタになるのが普通だ。1日はだれでも 24 時間と決まっており、学生さんがそれをどう配分しようと基本的に自由であるが、社会に出る前のトレーニング期間と捉え、ぜひ集中力を養ってほしいものだ。

話がそれたが、体育会系クラブでこってりしぼられてきた連中というのは、やはり集中力に優れている。のんびり屋さんが1つ1つの実験を直列させて実施するのを尻目に、2個、あるいは3個くらいの実験を並列して実施し、成果を一気に回収する、ということもまれではない。こんなとき、その学生はまるでバッターボックスで投手の指先までをじっと見つめるスラッガーのような鋭い目つきをしている。

体力については言わずもがなであるが、世間で思われている以上に、研究というのは体力勝負だ。たとえば実験用のネズミを一度に何十匹と解剖するとか、3時間ごとのサンプリングを 24 時間続けるという実験もある。もちろん、他のどんな仕事にだって健康や体力は必要だが、日頃の健康管理をしっかりし、良い生活リズム作り上げることが研究進展には必要であろう。

情報収集：ID 研究？

ヤクルト時代の野村克也監督が確立した「ID（Import Data）野球」。人間のやることだから、ときには感情論や人情論が必要なときもあるが、理論的・確率論的な視点は野球に限らず今日のスポーツ界では不可欠となっている。もちろん、研究では ID が命だ。実験データに加え、研究そのものには様々な情報が必要なことは言うまでもない。

また、相手チームを分析すると同時に自分たちの長所や短所を客観的に分析し、最善の作戦を見定めようとするスポーツの戦略には研究にも通じるものがある。さすがに相手チーム（ライバル研究者）を分析することまでは必要ないかも知れないが、どういった方向性の研究をしているのかは気になるものだ。また、自分たちを出し抜く論文が出されていないか、日常的にチェックすることなどにも共通点がある。

同時に、「自軍の分析」も大切だ。研究者というのは往々にしてマンネリ化に陥りやすい傾向にある。自分たちの研究はどこが新しくユニークなのか、本当に正しい方向に向かっているのか、などの点については定期的な自己点検が必要だろう。でないと、誰かの実験の追試に過ぎなかったとかいつまでも古臭いことを続けてしまった、いう事態になるかも知れないからである。だから、積極的に外部情報を収集することで自分の研究ポテンシャルを客観的に自己評価し、何らかの対策を講じていくことが不可欠なのだ。

好奇心・向上心

冒頭の水野監督はこうも言っている。「もっと上達したいからより一層練習する、上達するからより一層やる。エスカレートしやめられなくなる。熱中するとかのめり込むというのはこの事で、こうなるとしんどくても辛くても関係ない。本当に楽しい事である。」（クラブの HP より: http://www.gangsters-web.com/team/index.html）。

向上心もスポーツと研究には欠くべからざる要素だ。「好きこそものの上手なれ」とはよく言ったもので、「辛くても困難を乗り越える→良いデータがでる→研究が楽しくなる→積極的に取り組む→良いデータがでる」という好循環の輪がグルグル回っている学生さんは放っておいても勝手に成長し、良い結果を出す（逆の場合、言わずもがな…）。

もちろん、体育会系学生は何も指導せずに放っておいても向上心を持って研究にいそしむ、ということではない。たとえばそれまで野球一本で長年やってきた人間に対して、バットでなく試験管の振り方を教えるわけだから、それなりの環境を用意し、モチベーションをあげる環境作りは必要である。

基礎的な知識や実力がないことを必要以上に指摘しないこと、研究の面白さをじわじわと伝えること、自分や先輩など、力が上のものの実力をさりげなく見せていくこと、などが大切であり「研究ビギナー」ともいえる人間にいきなり高いレベルを要求しても逆効果なだけだ。

いったん研究のスイッチが入れば、それまでにスポーツで培ったいくつもの経験がそれを後押しし、自然と立派な研究者に育っていく可能性が高いわけだから、最初のボタンは慎重にかけたいものである（これは体育会系研究者に限ったことではないが）。

ところで、体育会系研究者は概して好奇心旺盛だ。もちろん、関心のないことにはそっぽを向くが、「なぜだろう、どうしてそうなるのだろう」と研究に必要な探究心を保持している場合が多いように感じるのは私

だけだろうか。

忍耐力・協調性

大学での研究期間が1年や2年間だったとしても、実験の面で全く問題なく順調に進んでいくということはまずない。比較的短期間で解消できるトラブル、1年に以上苦しむ場合、さらには結局卒業するまで解決できない場合など、研究に障害や壁はつきものである。

運動についても同様で、最初はだれでもヘタクソだ。しかし、地道な練習を経て上達していく、快感に満ちたプロセスを知っているからこそ、運動系の学生さんは研究面でもくじけることなくやっていけるのではないだろうか。岩村明憲選手(元ヤクルト、現MLBレイズ)の座右の銘「何苦楚魂(なにくそ)魂」はシンプルだが何事にも通ずる心得だと感じる。

いっぽう、大学の研究室は小さくとも1つの社会であり、いろんなタイプの人間がいるから協調性も非常に大切だ。特に、大学のラボは社会人のような大人の集団でもなく、きちんとした振る舞いが義務付けられているわけでもなく、また基本的に罰則もない。そうした背景から、ときおり人間関係に関するトラブルも起こるが、悪いことにわれわれ教員はメンタルケアのプロではないので、その手のトラブルがこじれたときは学内の専門家に頼らざるを得ない。

チームスポーツで鍛えられてきた学生さんは、個性派集団でもまれていくうちに他人とうまく付き合っていく術を覚えていくようだ。もちろん、人には相性というものがあるからときには苦手に思う相手もいるであろうが、「勝つために」という心情で誰とでも上手に付き合っていく必要性があることも熟知している。

さらに、教員側の期待事項とも言える、「リーダーシップ」が発揮されるケースも少なくない。一般的に学生は先生よりも先輩の言うことを重視する。先生から言われた注意が心に響かなくても、往々にして先輩のアドバイスには耳を傾けるものである(悔しいが事実)。そうした場合に、変にいばることなく、自分の時間をけずってまで後輩の面倒をみてくれる学生さんには本当に頭が上がらない。

おわりに

中学時代、私はサッカー部に所属していたが、高校と大学ではある文系の活動をしていたので体育会とは無縁である。したがって、体育会系研究者を語るには中途半端な立場であるが、体育会系学生の長所については良く理解しているつもりだ。

また、くれぐれも誤解して頂きたくないが、冒頭の水野監督の言葉「1つのことに一流になれ」は決して運動系のことだけを指しているのではなく、他の多くの活動についても共通していることであろう。

さらに、うちのラボ学生で優秀なのは体育会系だけということではなく、全くの運動音痴でも優秀だった学生はたくさんいる。今回の拙稿で訴えたかったのは、「体育会系といえば勉強もせずにひたすらサボっている運動脳の持ち主」と思っている方がおられるとすればそれは誤解だ、ということだけである。

ということで、体育会系でやる気のある学生さんを広く募集しています!

2009年4月号

【15 年後の雑感】

この原稿で述べた考え方は全く変わっていませんし確信していますね。記載内容自体も気に入ってますし、こうした捉え方をどれだけの研究者（特に PI）が持っているのか、興味あります。高校での出前授業でも触れることが多いですが、「なるほど確かに！」と思ってもらえることが多いですし、部活などに熱中している生徒さんには嬉しい情報のようですね。

プロジェクト研究

Project Research

はじめに

子供の頃は「研究は一人でやるもの」という先入観を持っていた。大学に入ると、他の研究室の先生と共同研究をすることがある、というところまでを理解した。さらに、研究の世界では専門を異にする研究者が集結し、一つのプロジェクトに取り組むことがあることを知るまでには相当な時間がかかった。ましてや自分がその駒の1つになろうとは想像すらしていなかった。

末席での初体験

私が大学へ入学してまもなく、食品機能性に関する大規模な研究プロジェクトが我が国で、いや世界で初めて設立された。文部省（当時）の特定研究「①食品機能の系統的解析と展開」（昭和 59 年～昭和 61 年）、重点領域研究「②食品の生体調節機能の解析」（昭和 63 年～平成 2 年）、同「③機能性食品の解析と分子設計」（平成4年～平成 6 年）という連続した3つの巨大なプロジェクトである。

いまから顧みると、このプロジェクトに参画した研究者はまさに機能性研究の草分け的存在で、現在の重鎮レベルの先生方が名前を連ねていた。プロジェクト③の研究代表者が荒井綜一先生（当時東京大学農学部）であることは今さら言うまでもないが、このプロジェクトでは3つの研究班があり、その中の1つでは恩師の小清水弘一先生が班長を務められた。今でこそプロジェクト研究のシビアな面を理解しているが、先生はそうしたことを学生や私にあまり匂わせないで頂いたことは非常に有難いと思っている。そうした背景からも、この先駆的プロジェクトに対する私自身のかかわりは、意味がないほど小さなものであった。

そんな中、ある年に行われた班会議の会場掛を仰せつかったことがある。班会議での真剣な討論や個々の研究者の熱意に圧倒され、プロジェクト研究の何たるかを垣間見ることができたが、さらに印象深い経験をした。成果報告会のプログラムがひと通り終わった後、私はスライド係をしていた関係か（？）、博士課程を修了した直後という身でありながらそのまま部屋に残ることを許された。そこには、各班長を始めとする主要な先生だけが数名残されており、プロジェクトの問題点や今後の展開、さらには将来の機能性研究の展望に至るまで、率直で熱いディスカッションが行われ、非常に感銘を受けたことを記憶している。

カンキツプロジェクト

その後、私は京大を定年退官された小清水先生の後を追うようにして、近畿大学で助手に着任することができた。当時、カンキツ成分のノビレチンやオーラプテンの発がん抑制作用に関する研究をしていた縁で、生物系特定産業技術研究推進機構（生研機構・現生研センター）のプロジェクト「カンキツによるがん予防に関する基礎的研究」（平成8～12 年、代表・矢野昌充）に参画する幸運に恵まれた。

この研究プロジェクトでの体験は自分にとって実に素晴らしいものであった。まず、研究対象となる素材や化合物自体に高いポテンシャルがあり、期待に見合う結果が出てくれることがたびたびあった。プロジェ

クト研究では「素材ありき」の場合が多い。幅広くスクリーニングして絞り込んだ研究試料ならともかく、研究対象があらかじめ限定されるときは本当に「そのサンプル頼み」となることが多いが、研究素材に恵まれたことは幸運であった。

次に良かったのは、チームワークである。一番下っ端の私がそのことについて云々するのは非常におこがましいが、代表の矢野先生や西野輔翼先生（京都府立医科大学）のお人柄がなんともいえず穏和でかつ柔軟性に富んでおられたので、変な遠慮をすることなくのびのびと研究をやらせて頂いた。また、残る1つの研究機関も出身ラボ（大東肇先生）であったので、各機関の連携という面でもスムーズであった。

こうした土壌に恵まれ、また研究費も潤沢であったことから、さまざまな成果をあげることができ、一定の評価を得たものと感じている。また、自分にとってこのプロジェクトが忘れ難いのは、生まれて初めて大規模なプロジェクトに係ることで受けたプレッシャーを経験し、結果はどうあれ、それを乗り越えたことである。

なにせ、研究者として一人前になって間もないころで、研究計画書や報告書の書き方など、まさに右も左もわからない時代であった。しかし、目の前の締め切りとの格闘を重ねることで確実に「研究の総合力」は身についた。5年という長いプロジェクト期間であったからなおさらそのように強く感じる。締切りはギリギリ守ればいいものではなく、可能な限り攻めていくことが必要なこともこの頃に学習した。締切りに合わせてボチボチやっていくと、予期せぬ仕事が次々と追加され、パニックに陥るからある。

さて、もう 10 年近く前のことでもあるし「こんなこともあった」というお話をしたい。プロジェクト研究の大きな特徴の1つは外部から評価を受けることである。プロジェクト化していない研究では他人からとやかくいわれる機会は少ないし、基盤的な研究費である科学研究費補助金でも、その年の研究成果が次の年の予算に反映するということは少ない。しかし、プロジェクト研究の中には、研究成果に応じて、研究費削減、研究規模の縮小（研究分担者の減数）、そして最悪の場合は研究打ち切り、ということもあり得る。

ある年の成果報告会でプレゼンを終えた私は辛辣な批判を受けた。その内容についてはここでは触れないが、どうしても納得のいかない批判であった。その場でも反論を試みたが、結局は水かけ論になってしまい、また、必要以上に反論することで他の先生方に迷惑をかけることを危惧し、消化不良のまま矛先を納めて退室した。

その後、簡単に表現すると落ち込んでいる私に対して、プロジェクトの他の先生などから激励を頂き、少し胸をなでおろしたことを覚えている。こうした周りの方々のサポートがなく、たった独りの（1つのラボの）研究プロジェクトであればどれほどの失意に落ち込んだことか。

こうして酸いも甘いも経験したカンキツプロジェクトの体験は私にとっての1つのターニングポイントでもあったし、そこで学んだことは一生の財産となっている。

産学連携

機能性食品が世に認められ、特定保健用食品が普及した現在、大学での食品機能性に関するデータを食品に応用しようという産学連携プロジェクトが急増している。上述した、約 15 年前に終了した文部省のプロジェクトでは参画企業はほとんどなかったと記憶するが、隔世の感がある。

無論、基礎的研究者だけが集結した科学のためだけのプロジェクトも不可欠で魅力的だが、産学でお互い

に知恵を出し合い、1つの具体的出口とも言える「商品」に向けてまい進することも同じように重要である。先のカンキツプロジェクトでは、出口が「がん予防」という難関であったためにゴールに至ることはできなかったが、その後の生研センターのプロジェクトでは産学共同体制により様々な機能性食品が開発されている。

代表的な成功例の1つとして、「茶の抗アレルギー作用を利用した食品の開発」（平成 13 年採択課題、代表・山本（前田）万里）を挙げたい。詳細は割愛させていただくが、「べにふうき」という特殊な緑茶の品種にメチル化カテキンが含まれていることに着目し、その抗アレルギー活性が通常のカテキンに比べてより優れていることを実証した研究課題である。実際に、「べにふうき茶」はアサヒ飲料から販売されており[1)]、さらに現在では飲料にとどまらず、原料を使った花粉症対策マスク、ティッシュ、入浴剤、キャンディーなどにも拡大している。

こうした健康食品に関するプロジェクトでは、科学的基盤が弱いことも多いが、同グループはヒト試験での効果[2)]の判定はもちろんのこと、作用機構に関する知見は免疫学の一流雑誌である「The Journal of Immunology」[3)]を始めとする多くの論文に掲載されており、基礎と応用が見事にリンクしたプロジェクトであると拝察する。

メリット

上の内容と重複するが、研究をプロジェクト化することの意味を自分なりに少し整理してみたい。まず、一番のメリットと考えられるのは、当然であるが複数の研究者・開発者が集うことである。異なる分野同士であれば、目から鱗が取れる体験もできるだろう。同業者の場合は、腹の探り合い的な側面もあるが、直接的に有益な情報に一歩近づくことになるかも知れない。目に見える成果を挙げようと考えれば複数の研究者が集まって知恵を絞ることが最も効率が良い。また、プロジェクト化を通して人脈が広がることも重要である。基礎研究も抜群に面白いが、実際にヒトの役に立つ食品などを創成することも一度は経験してみたいと感じている。

また、研究規模が大きいためにその評価もシビアだが、それはプロジェクト参画者にとってむしろメリットだと捉えたい。多くのプロジェクトの研究成果や外部評価はインターネットなどで広く公開されており、もちろん研究者の名前も記載されている。評価が悪い場合は落ち込んでしまうが、やはり人間は評価されないことには最善を尽くさないように思えるがいかがであろうか。

おわりに

星の数ほど食品研究者がいる（？）中で、プロジェクトリーダーから参画を要請されることは誇りでもあるし、同時に責任感も感じる。プロジェクトに入れたからといって急に良いデータが出るわけでもないが、間違いなく成長の機会だと思って間違いないだろう（特に若い時代は）。研究は個人プレーでもチームプレーでも楽しいが、喜びを分かち合うことで後者に一日の長があるといえるかも知れない。

参考情報

1） http://vegetea.naro.affrc.go.jp/press/20051209/20051209-beni.html

2)Maeda-Yamamoto M, et al: Cytotechnology., **55**(2-3):135-42 (2007)
3)Maeda-Yamamoto M, et al: J Immunol., **172**(7):4486-92 (2004)

2009 年 5 月号

【15 年後の雑感】

懐かしい。「研究者は研究だけでなく総合力が必要」、「ネットワークを広げると違う次元の研究ができる」、そして、「目の前のたくさんの仕事をいかに捌くか」など、一人前の研究者としてスタートラインに立ったころの心境ですね。もちろん、努力もしましたが、それ以上に幸運・人運に恵まれ、その後の研究者人生に大きな影響を与えた頂いた方々との出会いが加速化した時期でもありました。幸せな働き盛りでした。

食べ残し

Leftover

はじめに

もうずいぶん前のことになるが、アメリカのレストランで食事をしたときに、ウエイターから「…ドギーバッグ(doggy bag)…」という音(声)が聞こえ、「犬？カバン？」と戸惑ったことがある。もちろん、これはいま流行りの、食べきれなかった料理を持ち帰るための袋のこと。豊かなアメリカ。いくらでも土地があり、ゴミの分別など気にしないアメリカ。でも余った食事は捨てることなく家庭に持ち帰る文化。さて、国土が狭く食糧自給もままならない日本では？

どれくらい、なにが？

インターネットで食べ残しについて検索してみると、「家庭やレストランから出る一年間の食べ残し食品は700 万トン、金額にすると 11 兆円」という数字が目に飛び込んできた。いったい、どんな調査方法でこれらの数字がはじき出されたのか知らないが、おそらく日本人個々の予想をはるかに上回る数字ではないだろうか。

700 万トンは日本の年間コメ消費量に近く、11 兆円という数字は消費税総額に相当するというからさらに驚きである(きっちり食べるだけで消費税が1年間ゼロにできるなんて！)。また、これを一人一日あたりのカロリーに換算すると、約 600 kcal になり、1食分近くになる。最近、不況のあおりで餓死にまで至る失業者などのニュースを見ることがあるが、とても同じ国で起こっている出来事とは思えない事態だ。

最近の農林水産省の調査[1)]によれば、外食産業における食べ残し量の割合については「結婚披露宴(24%)」を筆頭に、「宴会(16%)」、「宿泊施設(7.2%)」、「外食産業(5.1%)」、「一般飲食店(3%)」の順であり、一般家庭におけるそれは家族構成にもよるが、6.5-9.3%ということである。また、外食産業における食べ残し量を地域別に見ると、東海地方が 7.1%であるのに対し、九州・沖縄地方では 3.8%とかなりの開きがある。

次に、どんな食品が多く捨てられているのかを見てみよう。農林水産省の「食品ロス統計調査」[2)]によると、食品ロス量の割合は、「野菜類」が 43%と最も高く、次いで「調理加工食品」が 16%、「果実類」が 15%、「魚介類」が 8.0%、「穀類」が 4.5%となっている。野菜類の廃棄が目に見えて多い原因は何だろうか。外食などで食べ残される割合が高いのか、価格暴落による廃棄が問題なのか。

どうする？

環境省の資料によると、食べ残しの再利用法については、肥料化、飼料化、油脂化、メタン化などがあり、再利用率の平均は 37%で、食品製造業の 62%が最も高く、外食産業が最も低い 12%ということである。

日本の飲食店では、「余った料理を持って帰りたいので箱に詰めてもらえますか？」と尋ねるとスムーズにいかないケースが未だに多いだろう。もちろん習慣が少ないとうこともあるが、お店の人間としては衛生上

の問題が最も心配だ。だが、いったん店から持ち出した食品の安全性は、原則的に自己責任と捉えるべきなのである。「あの店の料理を持ち帰って家で食べたら食中毒になった」という事態が発生した場合、法律上は誰の責任になるのだろうか。持ち帰り料理に関して料理店は免責されるという保証があれば、ドギーバッグ文化は瞬く間に広がるのかも知れない（エコバッグの例を見れば明らか）。ただ、法律上は問題がなくても、悲しいかな、この国には「風評文化」というものがしっかりと根付いている。自己責任意識の欠如もそうだが、こうした国民性がドギーバッグ文化の定着を妨げていることはとても残念に思える。

最近、コンビニなどで大量に出る売れ残り弁当を家畜用の飼料にするという内容をテレビで見た。家畜用だから当然、賞味期限が切れて売れなくなった弁当かと思ったら、「期限切れ直前」のものを回収し、飼料工場までの輸送も冷蔵トラックを使うという念の入れようだった。食べ残された食料はいったん家畜の血肉となり、いつの日か再びヒトにまでフィードバックされる。まさにリサイクルそのものではないか。

「食の安全」が叫ばれる今日、リサイクル飼料の安全性も気になるが、農林水産省はプリオンも問題もあっていち早く「食品残さ等利用飼料における安全性確保のためのガイドライン」を策定しており、原料排出元の分別（食べ残し原料を由来によって分ける）、原料の運搬・保管、製造、品質管理、製品の保管、出荷などについての細かな規則が決められている[3)]。

こうした社会的流れの中、わが大学の食堂でも「レフトオーバー（食べ残し）」と銘打って、前日に残ったメニューが加熱された格好で朝食用に安価で提供されている。もちろん、一般の料理屋では難しいかも知れないが、無駄をなくすという点で意義があるだけでなく、学生には経済的なメリットも大きなシステムだと評価したい。

賞味期限のような、表面的な情報に振り回されて食を無駄に廃棄することが抑制できれば、食品廃棄率の低下が臨めるのではないだろうか。先日、冷蔵庫を開けてみると賞味期限を一ヶ月過ぎたヨーグルトが眠っていた。フタはがしてみると、見た目はやや変質しているようにも見えたが、匂いを嗅いでみると全く腐敗臭はなかった。ゴミ箱行きかなとも一瞬思ったが、結局、少しドキドキしながら完食した。が、味も問題なく、腹痛も起こらなかった（良い子のみんなはマネしないでね。また、決して自慢しているわけではありません…）。

先の農水省の調査では、「食品を使用せずに廃棄した理由」について聞いたところ、①「食品鮮度が落ちたり、腐敗したり、カビが生えたりしたため」と回答した世帯の割合が 55%と最も高く、次いで②「消費期限・賞味期限が過ぎたため」が 41%、③「色やにおいで安全性に問題があると判断」が 23%、そして④「食品が余った」が15%であった（複数回答）。①や④は各自が注意することで予防出来るし、比較的割合の高い②については、「本来、食べられるものを廃棄するのはもったいない」という意識を持つ人間を増やすことが鍵となる。

もちろん、船場吉兆のように、食べ残しを闇の中で使いまわすことは非難されて当然である。また、五感を働かせても感知できない変質がある場合は危険だ。しかし、それ以外の多くの場合では、賞味期限などに振り回されず、「自分で決める」くらいの姿勢があってもいいのではないだろうか。これは単に食べ残しを減らすということだけでなく、表面的な情報に左右されず、知識や本能を駆使して判断するという生き方にも関係している。

湿気が多く、食中毒のリスクが高い日本ではドギーバッグの普及は望めないのかも知れない。だが、軸のぶれない心の持ちようだけは維持していたいものである。また、賞味期限が過ぎているということで自動的に捨てる行為を見つめ直すことから始めたいものである。

何のため？

私が使っている通勤電車にはよく日能研の額面広告があり、中学受験問題が掲載されているが、先日、こんな問題を目にした。

【食料自給率を上げるために、食事をする私たちができることのひとつに「食べ残しを減らす」ことがあります。「食べ残しを減らす」となぜ自給率が上がるのですか？理由を考えて答えてください。】（2007 年、学習院中高科）

私が子供のときには、「食べ残し」など、環境問題に関することは公害問題以外ではまず考えられなかったが、いまやそんな時代なのである。

日能研による解答と解説は以下の通りだ（一部略）。

［解答（例）］

食べ残してむだになる食料が減れば、必要以上の食料を外国から輸入することもなくなるから。

［解説］

…大量消費の世の中では、生産された食品が売れ残ったまま消費期限をすぎてしまい、廃棄されることが日常的におこなわれています。…このようなむだをできるだけなくせば、食料の輸入も減らせるのです。もちろん、本当には必要でない食料を、貿易相手国との関係を保つために輸入せざるを得ないという現実もあるでしょう。しかし、食料自給率を上げるために、私たちができることもあるのだという視点も持つことが大切なのではないでしょうか。

受験問題としては素晴らしくとも、食べ残しと食品自給率の因果関係はどれほどあるのだろうかと考え込んでしまった。だが、どう考えても「食糧自給率を上げるために、食べ残しはやまめしょう」というキャンペーンは成功しないように思える。食糧自給率を上げることは大切だが、食べ残しを改善することでどれだけの効果があるのか、不透明な部分が多いからだ。「食べものを食べずに廃棄する、その量は年間 700 万トン」―その異常さを素直に感じとれる仕組みを作ることが先決だと感じる。

おわりに

「Mottainai」を引用するまでもなく、今日、ヒトと食との関係には修正・改善すべき点が多い。「食品ロス税」を導入すれば身に見える改善効果が期待できるのかも知れないし、食糧自給率の問題とは離れた次元でこの問題を見つめる機会をもっと多く作ることも大切だ。あらゆる食が満ち溢れている今だからこそ、「すべ

ての食がそれぞれの生命を犠牲にすることによって得られており、それらを廃棄することがどれだけ罪深いか」という意識を持つべきなのだ（自戒を込めて）。

参考情報

1）http://www.maff.go.jp/www/info/point/shokuhin_san/shokuhin_san.htm
2）http://www.maff.go.jp/toukei/sokuhou/data/loss2006/loss2006.pdf
3）http://www.fsc.go.jp/senmon/prion/p-dai37/prion37-siryou4.pdf

2009 年 6 月号

【15 年後の雑感】

私は自分ではさほど「新しいもの好き」だとは思ってないのですが、本コラムでは「流行り」あるいは「時代先取りネタ」がいくつかあると認識していますが、本稿も SDGs 関連ですね。大学の食品学の講義で食糧自給率や賞味・消費期限の話もするので、今回のようなネタも含めながら学生さんに色々と考える機会を作っています。それにしても、上記入試問題の解説文の是非はどうなんでしょうか。いま読んでもやはり違和感ありますが私の認識不足？

フードケミカルバイオロジー

Food Chemical Biology

はじめに

今年の3月に福岡で開催された日本農芸化学会で「フードケミカルバイオロジー：食品成分の生体応答分子機構からみえてくる生命現象」というタイトルのシンポジウムがあり、立花宏文先生（九州大学）とともに世話人を務めさせて頂く幸運に恵まれた。私はシンポのクロージングで簡単な総括を述べさせて頂く予定であったが、時間がおしてしまいその機会を逸している。そこで今回は、言及するつもりだったことなどを述べてみたい。

何を扱うのか

「フードケミカルバイオロジー」はもちろん、「ケミカルバイオロジー」は私が学生だった頃には無かった言葉だ。Wikipedia には、「分子生物学的な手法に加えて有機化学的な手法も駆使し、核酸や蛋白質など、生体内分子の機能や反応を分子レベルから扱おうとする学問領域」と記されてある（ハーバード大学の Stuart Schreiber らが 90 年代末期に提唱）。

同系統の研究分野に「バイオロジカルケミストリー」があるが、両者の差異は主体がどちらにあるかだと私はシンプルに解釈している。つまり、バイオロジカルケミストリーは多々ある化学研究分野において生物に係る内容を取り扱うものであり、主体は化学である。これに対して、ケミカルバイオロジーでは、生物（生命）現象を解くことが最終目的であり、その手段として化学的な実験技術を駆使する。

フードケミカルバイオロジーにおける具体的な研究内容については、清水誠先生（東京大学）がシンポジウムで包括的にレヴューされたのでここでは省略するが、一言で表現すれば「化学的な研究手法を駆使して食品の機能性や安全性に係る種々の現象を分子レベルで説明する研究領域」ということになるだろうか。

言うまでもなく化学は、化学物質間の相互作用について、定性的だけでなく定量的な視野を携えて理解する研究分野である。たとえば、「ある食品をラットに投与したら血圧が下がった」という現象が認められたとしよう。このような現象論でも、素材の新規性があれば興味深い結果として評価されるかも知れない。しかしフードケミカルバイオロジーの視点では、血圧を下げる活性成分は何で素材における含量はどれくらいか、その活性成分はどのような速度定数で吸収されるか、活性成分は標的分子とどのような結合様式で相互作用し解離定数はいくらか、などといった細かな点の究明が課題となる。

また、もちろん機能性に係る研究分野だけでなく、それ以外でも食品の研究において化学が果たす役割は大きいことは言うまでもない。たとえば、食品化学の分野では、保存中や発酵中の食品成分の化学変化の分析や複雑な香気成分の同定などについても長年にわたって知見が蓄積されている。

フードケミカルバイオロジーのアプローチは薬学で見られるそれに類似していると言えるだろう。つまり、これまでに「あれに効くこれに効く」ということだけで評価されてきた食品（成分）に対して薬学並みの研究の精緻さが要求されつつある流れだと私は解釈している。もちろん、このような傾向は食品機能学の地位向

上のためにも重要なことであるが、あくまで「バイオロジー」が主であることも忘れたくない。

つまり、事細かな解析を行うのはあくまで機能性成分の作用機構を探索するためであって、美しくはあるが目的にそぐわない解析に大きな意味はないと考える。たとえば、分子間相互作用の解析を出発点とした場合、それがいくらエレガントなサイエンスであっても、実際に活性があるかどうかの判定は、細胞・動物モデルで検証されるべきであることは言うまでもない。

言いそびれたこと

さて、農芸化学会のシンポで述べるつもりだったことを紹介したい（清水先生のレヴューと重複する点があるかも知れませんがお許しください）。フードケミカルバイオロジーが標的分子に関する研究だけを扱う領域ではないことは上述した通りであるが、当日のセッションでは食品成分の標的分子に関するトピックが多かったのでそれに集約した話になるがお許しいただきたい。

標的分子の研究が盛んになってきた1つの原因はプロテオミクスに代表される、パワーテクノロジーが比較的容易に利用できるようになってきたことにある（私は持ってませんが・汗）。したがって、食品成分の結合たんぱく質に関する知見も加速的に集積していくと思われるが、ここで要注意なのは機能性への寄与率である。

食品因子の結合たんぱく質は一種類ではなく多数あると考えるのが通常であろう。これはある意味当然で、特定のたんぱく質などへの結合能が最適化された合成薬剤と異なり、比較的単純な構造が多い食品成分が細胞内の分子に対して様々な親和性で結合することは容易に想像できる。従って、星の数ほどある結合分子から意味のある、つまり機能性や安全性に関係する標的分子を究明する必要がある。この目的を達成するためには分子生物学的な手法が最適で、たとえば結合分子の発現量を増減させることで機能性の変化を解析すれば良い。つまり、機能に関わりのない分子は細胞内から除去してもその食品因子の機能性に影響を与えないが、重要な分子ならば機能性が変化するはずである。たとえば「この標的分子は機能性の少なくとも 80%まで関与する」といったデータが提示できれば理想的だ。

同時に、活性や機能性に関わりのない結合たんぱく質を見究めるためにも複数のチェック方法を併用することは有効だ。私の研究室では現在、1）活性物質をセファロースゲルに結合させて細胞抽出液と反応させ結合分子を回収する方法、2）活性物質をビオチン標識し、細胞へ添加後、アビジンカラムで回収する方法、3）活性物質を細胞へ投与し、回収した細胞抽出液から活性成分の抗体を使って生成する方法、の3種を同時並行で行っている。

1）は感度が高く様々なたんぱく質が取れるが、細胞から抽出した試料との相互作用を見ていることになるので細胞へ添加した場合を反映していない可能性が高い。2）は細胞添加実験なので信頼性が高いが、ビオチン化することで細胞内での局在性や標的分子との相互作用に差異があることが危惧される。3）は最も有効だと考えているが抗体を作成するのは容易ではない。

というように、3種（者）3様であり、どれが最適とか、どれが最良ということ
はない。複数の手法で共通して同定される標的分子はそれなりに説得力があるし、今後も新たな手法を積極的に取り入れていきたいと考えている。

次に、薬学に対する食品学の優位性を指摘したい。すでに触れたように、薬学における創薬アプローチの多くでは、すでに「標的分子ありき」で、最適にフィットする分子を簡便な方法でいかにして合成するかを競い合う。それに対して食品研究では現象論から入ることが多く、「なぜ効くか」というフェイズに移行して初めて標的分子の同定を試みそれらの相互作用を考える。

つまり、このような順序の解析を行うことで、その機能性に関わる新規分子（＝標的分子）が発見できる可能性がある。私が知る限りでは食品研究においてまだこのような大発見はないようであるが、期待して良いであろう。

たとえば、食品成分Aは細胞内のBに作用して機能を発現すると従来から考えられているが実際に解析してみると、機能発現にはむしろ分子Cへの結合が鍵であることが判明した。分子Cがこの機能に関与しているとの知見はこれまでになく、これを標的とした研究が期待される、といった展開も夢物語ではない。

「現象論ばかり」と揶揄される面もある食品機能学分野だが、その特性を逆手に取ることで何がしかの優位性が生じるのであれば痛快ではないか。

最後に個人的に最も興味を抱いている点を述べてみたい。本来、外来異物である食品成分に特異的結合分子があることは必然なのか偶然なのか。この問題を考察する上で、ダイオキシンとビタミンの例を挙げることは有効だろう。まず、環境毒性物質であるダイオキシンは体内から排除すべき化学物質であり、AhR という受容体を発現することで対応してきた。進化の過程のどのあたりで AhR を発現するようになったのか知りえないが、ダイオキシンや類似の毒物が周囲に存在しなくても AhR を備えていたのだろうか。

一方、ビタミンはヒトの恒常性に必須な化学物質であり、その多くは体内で合成できず、植物などから供給しなければならない。ヒトの肝臓にはビタミンEの輸送たんぱく質が存在するが、植物成分であるビタミンEに対して結合たんぱく質があるという事実は、永年にわたる植物の摂取過程でその成分を効率的に作用させることが必要と判断し、ついには輸送たんぱく質を創り上げたというシナリオを反映しているのだろうか。この輸送たんぱく質はいつ頃からヒトの体の中に存在したのか。

ダイオキシンに対する排除機構を備える一方で、ビタミンEの侵入は歓迎し、結合たんぱく質の発現という形でその機能を積極的に活用する戦略を選択したというのであれば生命の精緻さに感嘆するしかない。翻って、ビタミン類以外の植物由来食品因子の場合はどうなのか。今後、それらの標的分子が次々と発見されるだろうが、両者の存在意義を見つめることは進化の理解と関係しているのかもしれない。

おわりに

フードケミカルバイオロジーは必然的に登場した研究領域であり、これまで曖昧だった食品学の知見に対していく筋もの光を照らしてくれるだろう。現在のところ、インターネットの検索サイトにおける「フードケミカルバイオロジー」の情報量は「ケミカルバイオロジー」に比べてはるかに少ないが、10 年後の状況に期待しつつ、自らも貢献して行きたい。

2009 年 7 月号

【15 年後の雑感】

「This is 自己満足」ですが、いいこと書いてますね。ヒトを始めとする哺乳類（厳密には全生物）は一生を通して様々な化学物質を意図的に摂取する、あるいは勝手に入ってくると言えます。莫大な種類の化学物質について、生体は必要、不要、保留という３種に分類して認識し、その判定結果を基準に応答します。とてつもなく長い進化の過程で、保留だったものが必要になる（ビタミン？）あるいは不要だったものが必要となる（ワクチン的な）という転換が起こると言えるのかも知れません。

好きな食べもの(その1)

My favorite foods #1

はじめに

読者の皆さんが今月号を手にしている頃は秋の気配が感じられているのであろうが、この原稿を書いている今は夏休み真っただ中。ラボの周辺ではセミがガンガン鳴いていて、勤労意欲も低下傾向にある。ということで、今回は自分の好きな食べ物について気楽に紹介してみたい。極めて個人的な内容で、B 級グルメ記事のようだがお許し下さい。

魚

魚は最も好きだ。子供の頃はそうでもなかったが、その原因としては年齢的な要素に加え、近年の冷蔵・冷凍技術の発展のおかげで、鮮度の高い魚が食卓に並ぶようになったことも関係しているのだろう。

余談だが、魚については食べるだけでなく、観ること(シュノーケリング)、飼うこと(淡水・海水魚)、釣ること(波止釣りメイン)、突くこと(ヤス使用)、さばくこと・料理すること(自己流)、も守備範囲に入っている。

なぜここまで魚に魅せられるのかはよくわからない。その原因について深く考えたこともないが、水中で水の抵抗をいっぱいに感じている横を自由自在に泳ぐ様や鮮やかな色彩、多様性、神秘性そして無機質な生物感覚が自分に合っているのであろう(ちなみに、「さかなクン」とは誕生日が同じだ)。

さて、食べものとしての魚の話。いろいろありすぎて収拾がつかないが、まず頭に浮かぶのはガシラ(オコゼ)だろうか。魚釣りで手に入れた新鮮なものを食していることが多いこともあるが、煮つけても揚げても最強な魚の1つであることは間違いない。イワシ、アジ、サバなど青魚の脂にも惹かれるが、メバル・ガシラ・アコウ(キジハタ)くらいの淡白さは飽きもこないし、「プリっ」とした食感が抜群だ。

次に思い浮かぶのはクエ。和歌山で初めてこの魚を食べたのは、30 歳を少し超えたくらいの時だったと思う。家族旅行で南紀にでかけ、庶民的なクエ料理店に足を踏み入れた。でもおそらく、和歌山がクエで有名だとか、美味で高級魚だとか、とてつもなくデカイ魚だとかいうことは、ほとんど知らずにその店を選んだのだと思う。

食べたのはお昼どきということもあってクエ丼ぶり。とても魚とは思えない迫力の肉厚感、食べた瞬間に肉汁が出てくるかと思ったほどである(口にしたとき「獣」という言葉を思い出した)。スーパーなどでもときおり見かけるが、やはり現地で食べたあの感動とは全くかけ離れているし、あんな動物的な魚をそれまで食べたことはなかった。

クエのようなスーパースターではなく、地味だが愛好しているのはハタハタとシズ(イボダイ、またはウオゼ)だ。特にシズは見た目があまり美味そうでないのが損をしているが、両者とも焼き魚にすれば魚好きを唸らせる味である(ハタハタは刺身でも抜群)。また、札幌の狸小路にある薄汚い店で食べたキンメダイのインパクトも記憶に刷り込まれている。

春先限定でスーパーに並ぶ「のれそれ」はアナゴの稚魚で、透明感があり、きしめんのように平べったい。

生のまま、ポン酢などで頂くが、歯ごたえやのど越しがなんとも言えず爽やかで期間限定なのも希少価値を高めている。

魚の話をするとキリがないので次に行こう。

鶏

日本各地に鶏の聖地があり、名古屋コーチン、徳島阿波尾鶏[6]、近江しゃも、博多華味鳥など有名であるが、どれか1つと言われればご存じ「宮崎地鶏」を推したい。

私は数年前に生まれて初めて宮崎を訪れた。それまで「宮崎」と言われても特に美味いものを連想することはできなかったが現地へ赴いて本当に驚いた。魚や焼酎が安くて格別なのも嬉しかったが何と言っても地鶏のレベルがズバ抜けていた。

定番の炭火焼や新鮮さが抜群な刺身ももちろん大満足であったが、カルチャーショックとも言えるのは延岡市が発祥の地といわれるチキン南蛮だった。

サクッとしたから揚げ部分も美味いのだが、何がショックだったかというと、タルタルソースである。ヨーロッパが発祥の地であるタルタルソース。弁当屋のチキン南蛮に添えられているものや洋食屋などで何度も口にした経験があるが、脂がしつこくてベタベタした印象であった。

しかし、宮崎で食べた素直な感想は「ジューシィ」。不快なベタベタ感がほとんどなく、口当たりが良いだけでなく、レモン効果も相まって実に爽やかである。その後、この感動を宮崎出身者に伝えたときに、ぬか床と同じように、宮崎では各家庭で独自のタルタルソースを常備していることを知った（おそらくこの事を知らなかったのは私だけではあるまい）。

宮崎といえば読売ジャイアンツのキャンプ地であることなどしか印象がない方が多いに違いない。しかし、最近では、知事のアピールが功奏して独自の食材や料理が注目されるようになってきていることは宮崎ファンとして喜ばしい。

さて次に、鶏の部位別で好きなものを挙げてみよう。大人になるまでは、モモ肉がほとんどであり、ときたま砂ずりを食べる機会があっただけだと記憶している。

その後、焼鳥屋などに行くようになってから鶏ワールドは急速に広がった。まずは喉のお肉「せせり」を推薦したい。せせりは、脂加減が適切、歯ごたえは快適、値段は激安で、「味/値段」で評価すると肉類のチャンピオンとさえ表現できる。しかも、その味は鶏のグレードにあまり左右されないという特長を持ち（これまでにハズレのせせりを食べたことがない）、焼いても煮ても揚げても、それぞれの味が十分に楽しめる食材だ。

心臓と肝の間の脂部分「ストロングハート」は、決して脂っぽくなく、とてつもなく美味い。噛むごとに肉汁がはじけ出てくる感じはハート以上であり、鶏のバイタリティーそのものが体感できる。この部位は1羽の鶏からあまりとれないので、どこの焼鳥屋にでも置いてあるというわけではない。また、炭火であぶった背肝は焼酎の友として最高である。

---

[6] 阿波尾鶏を最初に知ったときの話。徳島出身の学生が「阿波尾鶏行きますか？美味いですよ」と行ったときは、「なんで阿波踊りがウマイんだ！？」と思ったものである。つくづく巧いネーミングだと思う。

一方、ブランド品の別格と言えるのが熊本の「天草大王」。自宅の近くに「天草大王」を扱う店があることは本当に感謝している。値段は張るが（でも、普通の牛肉と変わらない）、これこそ地鶏中の地鶏、噛めば噛むほど旨みがにじみでてきて、炭火で焼くことでまさに究極の品種であることが分かる。

豚

私は牛より豚を好む（もちろん牛丼より豚丼派）。日本における黒豚は、その色だけで判定されるのではなくバークシャー種を指す（ハンプシャー種は黒いが黒豚にあらず）。豚でまず思い出すのはアグー種（アーグ種とも言うらしい）であり、14 世紀末期に沖縄に渡来したという。今帰仁村（なきじんそん）が有名な産地であり、この村のアグー種は「ナキジンアグー」と言われる。

近所の店などでアグー種が売られることはまずないが、それでも年に何回か「沖縄フェア」などが開催されると陳列されることもある。このアグー種、普通の豚とはまず見た目が全く違う。肉の色は不自然でない、鮮やかな赤色を呈しており、脂の入り方が実に上品に映る。しゃぶしゃぶなどにして食べると、歯ごたえが絶妙で、口に入れた直後でなく、噛むにつれて旨みにじみ出てくる。また、脂具合が最適化されており、いくらでも食べられることが特長だ。事実、アグー種を使ったしゃぶしゃぶのスープは、全くしつこくなく、そのまま美味しく飲むこともできる（このあたり、脂の組成や量が一般の肉とどのように違うのかに興味が湧く）。

また、豚といえば韓国済州島も思い出す。韓国ではもちろん牛肉がメジャーであるが、私が体験した限りでは魚も鳥も野菜も、そして豚もめっぽう美味い。

「どっか美味いものはないか！」と済州島の街をうろうろしていたときのこと。美味そうな豚の写真の看板が目につき、即決した。薄汚い雑居ビルの中だったが、店の中は清潔感があり、歩き疲れたせいもあって座敷に座りこむと一気にリラックスムードに。

店員は日本語も英語もほとんどしゃべらないので、身振り手振りで注文したが、運ばれたお肉をみて確信した―「これは絶対にイケル！」。まず肉色自体が鮮やかな薄桃色で光沢にあふれ、新鮮さを醸し出していたのである。

愛想の良い店のおばさんが巨大な肉を食べやすいようにはさみで切ってくれ、見る見るうちに食欲をそそりすぎる色へと変えていく。また、知らなかったがこの国ではキムチも同時に焼いて食べるのである（これがまた生とは違う味が！）。

見た目は脂部分が少し多いかなあと思っていたが、実際に口に入れてみると、さほど脂っぽさは感じらなかった。これはおそらく、日本に比べ焼く時間が長いせいで、ちょうど良い感じに脂が落ちたためだろう。これほど焼きすぎると固くなるかなとも思ったが、そんなことは全くなく、適度にカリッとした食感もすばらしかった。土地の人はその食材の最高の食べ方を熟知しているのである。

「しまった、注文しすぎたか！」と思われたほど量が多かったので、これは食べ飽きるなあ、と焦っていたが、ゴマの葉、もやし、ニンニク、ねぎ、などのつけあわせや塩、ごまだれ、サンジャンの違った味付けで食べることでバリエーションを楽しめ、軽く完食した。

済州島の番外編として、馬肉料理もある。たまたま泊まっていたホテルの徒歩圏内に巨大な馬の看板を掲げる地元レストランがあったので、ふらっと入って馬肉ユッケと焼馬肉定食を頂いたが、これも絶品であった。

おわりに

今月は日記のように私的な内容で失礼しました（食べ物のことを書くと筆が止まりません）。野菜やお酒のことも書こうと思いましたが、紙面が尽きましたので別の機会にさせていただきます。

2009 年 10 月号

【15 年後の雑感】

今月、アグー豚のしゃぶしゃぶを食べに行く予定でもあり楽しく読めました。15 年以上経っても済州島の食の記憶は今でも鮮やかで、出席した学会の事はほとんど覚えていないのとは対照的ですね（仕事はちゃんとしていたはずです…）。外国へ行くと色々と恥をかいたり嫌な思いをすることもありますが、日本では食べたことのないメニューとか食文化に触れる経験は例外なく楽しい。

グュエン先生へ

Dear Prof. Nguyen:

拝啓

前略お許しください。先日、グュエン先生が設立に情熱を燃やされたフードサイエンスフォーラム（FSF）の世話人を無事に務め終えることができました。7年という期間は短いような、でも早い気も致しております。FSF ができたのは今からちょうど 20 年前、先生が私とほぼ同じ年齢のときだったのですね。また、先生が国費留学生としてベトナムから来日された年に私は産まれており、不思議な縁を感じます。

今日は、お茶大の森光君と世話人を引き継いでからの7年間の活動や今年の研究集会の様子について簡単にご報告させていただきます。駄文ですがどうかお許し下さいませ。

洗礼

私が FSF に初めて出席したのは比較的遅く、博士号を取得した直後でした。学生の頃から出席し、その後、スピーカーとして話題を提供するパターンもあると思いますが、初参加でいきなり講演するという状況で、期待と不安が入り混じっておりました。

そのとき同じく講演者であった森光君と初めて会ったのもこのときです。同年齢だった彼が自分と違って非常に気配りの良い男であったことがとても印象に残っています。会場は宮城県の松島で、日本農芸化学会の直後、1泊2日というスケジュールでしたね。

講演が初日にあり、その夜の懇親会ではリラックスしてお酒が飲めればよかったのですが、悪いことに自分の出番は次の日の午前中でした。でも、FSF の洗礼とでも言えば良いのでしょうか、当たり前のようにかなりのお酒を浴び、いろんな先生方や学生さんと知り合いになることができました。

学会発表と違い、初めての「講演」。非常に緊張し、質問に対する回答もしどろもどろだったかも知れませんが、体験すること自体が財産となり、その後の研究活動の基盤になっていると感じています。

「つぶしても良いから」

その後の FSF にもほぼ毎年出席しましたが、たしか 02 年に、当時の世話人だった中山勉先生（静岡県立大学）から「次の世話人をお願いします」と言って頂きました。全く突然のことで、もちろん大変光栄に感じましたが、同時に「自分のような人間に FSF の運営できるのか」との漠然たる不安を覚えたことも事実です。

しかし、中山先生から「FSF は自由な会だから好きなようにやってください。つぶしても良いから」と言って頂いたことで、肩の力が抜け、「じゃあ、つぶさない程度で好きなこともやらせてもらおう」と前向きな気持ちになったことを今でも覚えております。本当にありがたい一言でした。

その後、同じく世話人指名を受けた森光君といろいろ意見交換し、入会金・年会費はとらない、メーリングリストやホームページを活用する、研究集会は継続するが1年に1回行うということでなく臨機応変に、などの点を変更・導入しました。研究会の実態としては、それまでのようなキッチリとしたものでなく、良く言えば

柔軟性があり、悪く言えばいい加減な運営形態だったと言えるのかも知れません。

ホームページの目玉は、「リレーコラム」です。食に関する話題が中心で、主に若手食品科学研究者がそれぞれ独自の視点を紹介するもので、これまでの7年間で 66 編を数えております。

研究集会に関しては、幹事制度を取っておりませんので、そのつど地元の先生方にご協力を頂きながら合計5回行いました(そのうち泊まりの集会は2回です)。従来通りの講演会や懇親会はもちろん続けておりますが、「世話人として新たに何をやった？」と問われれば、セミナーバトル(セミバト)とお答えできるかも知れません。これについては次に紹介させていただきます。

最後の研究集会

世話人として最後の研究集会を今年の9月1－2日に実施しました。場所は FSF の聖地とも言えるヤクルト研修センター(静岡県伊東市)です。温泉場でもあり、夜の時間を気にしなくても良いのでとことん議論や交流を愉しむことができる場所ですね。

オープニングのプログラムは「若手セミナーバトル　～栄誉をつかめ！～」。各研究室の代表学生9名が集い、発表7分、質疑6分のプレゼンテーションをします。学会との違いは、歯に衣きせぬ質問がぶつけられることです。今回も第三者である私が冷や汗をかくような厳しい質問・コメントがいくつか飛びましたが、壇上に立つ学生は意外と平気なように見えます。もっとも内心は心臓バクバクだったけれどもそれを見せなかっただけなのかも知れませんが。

グュエン先生、活きの良い若者の活躍ぶりを見るのは気持ちが良いものですね。自分が年をとったせいか、将来の食品科学界を担うことが期待される若手のホープを目の当たりにするのが何よりの愉しみになってきております(その昔、先生から見た小生がそんな風に映っていたとすればとても嬉しいのですが…)。

セミバトでは出席者全員による投票で順位が決定します。1－3位までが入賞で図書カードや FSF オリジナルのペーパーウエイト(入賞者の名前などが刻まれたガラス製のもの)が贈られます。でも、参加者全員の前でその栄誉を表彰されることが何よりの贈り物かも知れませんね。

次なるプログラムは「FSF 会員の旬な話題　～現在から未来へ～」です。これは従来からある、脂が乗ったバリバリの産学の研究者に最先端の話題を提供してもらうもので、非常に劣悪な招待条件にも関わらず全員に講演をご快諾頂きました。このある種、ボランティア的な精神も FSF の良き伝統だと思います。

講演の内容は、新規バイオアッセイ系の開発、バイオマーカー解析、生活習慣病予防、機能性食品の基礎と応用といった、食品機能科学に必要な、かなり広範な分野を包含したものでした。各演題とも非常にわかりやすく、ときにはユーモアも交え話して頂いたので、多くの議論がなされました。出席した若い研究者の卵には良い目標となったのではないかと思います。

上で述べたようにセミバトは FSF の名物とも言えますが、今回の目玉と考えているプログラムは「任期付き研究者の叫び」でした。かの有名な「ポスドク1万人計画」によって、かつてない数のポスドクが日本の研究基盤を支えていますが、それとは対照的にパーマネントポジションの受け皿が整備できていないことが社会問題にまでなってきています。

そんな状況の真っただ中に立っている任期付き研究者7名がそれぞれの胸の内を率直に語ってくれました。

スピーカー全員に共通して感じたのは、研究に熱いことです。多くの同級生がすでに固定給を受け、社会人として活躍しているのを横目で見ながら、将来に不安を抱えつつラボで地道に研究に励むわけですから、研究に対する情熱が中途半端ではやっていけないことでしょう。今回、パーマネント職を得るまでの期間が長かったグュエン先生にも、ぜひコメントを頂きたかったと悔やんでおります。

また、現実問題として論文の本数も欲しいが、ライフワークになるような、もっと壮大な研究テーマにも従事したいという研究者も多く、ポジション獲得という現実と理想との間で揺れ悩んでいる様もひしひしと感じられました。

当然のことながら、プレゼンテーションとしての完成度も高く、学生・院生、教員、ポスドクなど、それぞれの立場の人間に対していろんな思いを抱かせてくれたと想像しています。特に博士課程の学生や進学しようとしている若者には良いメッセージとなったのではないでしょうか。

最後のプログラム「FSF パイオニアの現在過去未来」では、初期の頃から FSF に尽力されてきた3名の先生方、寺尾純二先生(徳島大学)、大東 肇先生(福井県立大学)、的場輝佳先生(関西福祉科学大学)にお願いしました。

FSF 立ち上げ当時のお話、自らの研究史、今後の研究展望、若者へのメッセージなどを通して多くの聴衆に感銘を与えて頂いたものと思います。

最後になりましたが、今回の集会で世話人のバトンを中村宜督君(岡山大学)、室田佳恵子さん(徳島大学)、榊原啓之君(静岡県立大学)に繋いだことをお伝え致します。3名とも優秀な研究者であり、かつアイディアマンですから、FSF の伝統をしっかりと継承してくれることを確信しております。

簡単ですが、以上をもって世話人としての7年間のご報告とさせていただきます。

敬具

09 年 9 月 12 日

村上 明拝

****

グュエン ヴァン チュエン(Nguyen Van Chuyen)先生は、08 年 6 月 16 日に突然ご逝去された(享年 63 歳)。

同年 11 月 15 日には日本女子大学で「グュエン ヴァン チュエン先生記念講演会および記念事業会発足会」、12 月 13 日には同大学で第 82 回栄養・食糧学会関東支部総会「グュエン ヴァン チュエン先生追悼シンポジウム」が開催されている。

63 年に来日され、73 年には東京大学院農学系研究科農芸化学専攻の博士課程を修了、会社員を経た後、桜美林短期大学や日本女子大学で長年教鞭をとられ、管理栄養士の育成にも情熱を注がれた(社団法人全国栄養士養成施設協会会長賞も受賞されている)。食品化学、とくにメイラード反応に関する世界的権威であり、学会で鋭く冷静に質問されるご様子がとても印象に残っている。

今日と異なり、留学生の存在自体が珍しかった 60 年代に異国で博士号の学位を取得し、さらに大学のパーマネントポジションを獲得するまでにどれほど苦労され、いかにしてそれを乗り越えてこられたのか、想像

すらできない。

先生のトレードマークとも言える、あの柔和な笑顔の裏にはいったいどんなご苦悩があったのだろうか。その当時のお話を拝聴することが叶わなかったことが本当に悔やまれてならない。

グュエン先生のご冥福を改めて心よりお祈りしたい。

2009 年11 月号

【15 年後の雑感】

グュエン先生も笑顔も記憶に鮮やかです。亡くなられてだいぶしてから、山内あゆさん(TBS アナウンサー、Wikipedia にも掲載されているので実名を挙げさせて頂きます)がグュエン先生の娘さんだと知って驚きました。また、偶然にも今の職場の同僚にグュエン先生のお弟子さんがおられ、院生時代や教員時代にグュエン先生から送られたメッセージの一部を教えてもらう機会がありましたが、これが実に愛情に満ち溢れたもので教育者としてのグュエン先生の偉大さを垣間見た気がします。改めてご冥福をお祈りいたします。

Xenohormesis

Xenohormesis

はじめに

野菜や果物の成分はなぜ健康効果を示すのだろう？この「なぜ？」という疑問には2種類ある。1つめは「いかにして健康効果を示すのか？」という作用メカニズムに関する問い。もう1つは、ヒトの健康のことなど全くお構いなしであるはずの植物の固有成分が、「結果」としてなぜヒトのカラダに良い作用を示すのか、という根本的な疑問。前者に関する研究例や知見が無数にあることは言うまでもないが後者についてはまだ誰も解答を提示できていない。だが、この謎を解くためのヒントが「Xenohormesis」という概念にあるのかも知れない。

定義

私の専攻に所属していた、ある卒業生のブログに「Xenohormesis（ゼノホルメシス）」という聞きなれない単語を見つけたのは今から2ヶ月ほど前のこと。数年前から抱いていた素朴な疑問「植物成分はなぜ効くのか」に関するエッセイを解説したもので興味深く、さっそく原著[1)]を引っ張ってみた。

Xenohormesis は次の2つの言葉から構成される造語だ。まず、「xeno(s)」とはギリシャ語で「よそ者（stranger）」を意味する。そして、「hormesis」は適度な生物学的ストレスを受けることで何らかの健康効果を得ることを示す。たとえば、定期的に運動することで、適切な負荷を体に与えれば体力がつき健康増進につながることも hormesis の1種であろう。

従って、xenohormesis とは、他生物からのストレスによって健康効果の恩恵に与ることと定義できる。この仮説を提唱している Howitz の主張をまとめてみよう。自然界で起こりうる様々な環境ストレス（低温、乾燥、細菌感染など）に対して植物はより鋭敏に反応する。これはもちろん、植物は動物と違って生育場所から移動できない事実と関係があり、様々な二次代謝産物を生合成することで環境に適応するメカニズムは良く知られている。たとえば、抗酸化成分が効率的に合成できない植物は紫外線が強くなった気候条件では日陰に逃げることなく淘汰されてしまうだろう。

いっぽう、ヒトを始めとする従属栄養生物（他の生物から有機化合物を利用する、食物連鎖における「消費者」）の多くは、太古の昔から植物を摂取してきた。摂取する植物成分には、たんぱく質、糖質、脂質などの一次代謝産物に加え、ポリフェノール類に代表される二次代謝産物が含まれる。

Xenohormesis とは、「従属栄養生物は、環境ストレスに応じて植物が生合成した二次代謝産物のプロファイルを感知するシステムを保有しており、それを駆使することで今まさに変化しつつある環境に対して事前に適応・生存しようとしている」という、実に大胆な仮説に基づく概念だ。つまり、植物から「転ばぬ先の杖」を先行入手し、起こりうる危機に備えると例えても良いだろう（著者は、このような準備の重要性を強調するため童話「アリとキリギリス」に触れている）。

たとえば、赤ワインの微量成分として知られるリスベラトロールを例に考えてみよう。ブドウなどに含まれ

る本物質は、細菌感染によって生合成が活性化される抗菌成分として知られている。さて、菌が感染し、リスベラトロールを多量に含むブドウをヒトが摂取したら何が起こるのか。もちろん、ヒトで現れる機能性は摂取量や摂取期間によって異なるので断定的なことは言えない。しかし、興味深いことに、リスベラトロールを投与した実験例では、酵母、ショウジョウバエ、マウスなどで寿命が延長したという[2)]。

なぜ寿命が延びたのか？―その原因を分子レベルで解明することが xenohormesis 説の真偽を左右する。リスベラトロールの寿命延長メカニズムについては、寿命関連たんぱく質 sirtuin への影響が有力視されているが、特に、その機能として抗酸化酵素として有名な SOD（superoxide dismutase）の活性化作用が見出されていることは示唆に富む。

リスベラトロールの摂取によって抗酸化酵素の効果が高まるということは、従属栄養生物はリスベラトロール自身をストレッサーとして認識しているのか。あるいは、リスベラトロールを多量に産生しているブドウを通して環境ストレスを予知しようとしているのだろうか。

偶然？遺伝？選抜？

リスベラトロールは離れた2つの生物種をまたいで生体防御機構を活性化すると考えて良いのか。この可能性を議論する上で双方の生体防御機構に何らかの共通点があるのかどうかを考えることは重要だ。

結論から言うと、この問いに対する答えはイエス、つまり例外はあれど、原則的に共通機構があると考えてよい。具体例として、組織の物理的傷害を取りあげてみよう。まず、植物を傷つけると、体内ではジャスモン酸という物質の生合成が活発となり、防御反応が始まる。しかし、この防御反応が持続しすぎると植物自身にも障害が出るため、その終止符を打つ目的でサリチル酸が利用され防御反応は適切に制御される。

いっぽう、ヒトにもこれに似たメカニズムがある。たとえば、転んですりむいたときは患部に痛みを感じるが、これはアラキドン酸という、ジャスモン酸に類似した物質を出発原料として様々な生体防御物質が合成されるためである。しかし同時に、この現象は炎症反応でもあるので、過度にあるいは慢性的に続くと種々の疾病要因となる。

アラキドン酸代謝の最初の反応を司るのはシクロオキシゲナーゼ（COX）という酵素であるが、重要で興味深いのは、植物固有成分であるサリチル酸がヒトの COX に結合し、その酵素活性を阻害する、という事実だ（世界で最も有名な鎮痛剤アスピリンはサリチル酸の化学構造を少し変えただけのものである）。

さてここで、本質的な問題を考えてみたい。ヒトはサリチル酸を作らないが、それがヒトの COX に結合するという事実はいったい何を意味しているのか。サリチル酸は比較的小さな分子なので、それにフィットするたんぱく質が、ヒトに偶然存在していても不思議ではないのかも知れない。

また、地球上に最初の生命が誕生した後、何億年もかけて爆発的な進化を遂げたと考えると植物とヒトの起源は同じということになる。従って、もしかすると、ある段階でのヒトの祖先はサリチル酸を合成し、COX の制御に役立てていたが、ある時点から何らかの原因でサリチル酸の合成能を失ったという可能性もある。

さらに想像を押し進めると、植物成分のサリチル酸を巧みに利用することができる性質を有したヒトの祖先が進化上の優位性を獲得し生存してきた、という説も唱えて良い。つまり、サリチル酸に対する結合性がより優れた COX を保有しているヒトの祖先はそうでない場合に比べて生体防御機構がより高度に発達して

いたため優先して生存できた、という考え方である。

何を解けば良いか

上述した仮説はいずれも証明することが困難であるが、傍証を得ることは可能だろう。サリチル酸と COX の場合のように、植物成分とそれに結合するヒトたんぱく質の関係が明らかになった例は少ない。しかしこれは、食品因子（植物成分）の結合分子に関する研究が最近始められたことが原因であり、今後、様々な知見が蓄積されるに違いない。標的分子の同定で全てが解決できるわけではないが、冒頭で述べた2つの「なぜ」、すなわち「いかにして効くのか？」と「なぜ、効く必然性があるのか？」に関する有力な情報が取得できるはずだ。

このような、分子レベルの精緻な研究も大事であるが、xenohormesis の概念が正しいとするならば、並行してもう少し大雑把な視点も必要だろう。なぜなら、私たちが日頃摂っているのは個々の植物化学物質ではなく、極めて複雑な混合物だからである。それぞれに固有の結合たんぱく質があり、その引き金が個々に引かれた総和が機能性として発現している可能性も妥当だが、摂取した植物化学物質のプロファイルを包括的に感知するシステムの存在を想定しても良いかも知れない。

というのも、食素材個々の成分の摂取量や生体利用性は極めて低いからである。事実、「こんなにも低い植物成分の血中濃度で生理機能が説明できるのか」という議論は学会などでも頻繁に起こっている。しかし、植物二次代謝産物の総和ということであれば、その血中濃度は少なくとも1桁は上がるに違いない。

ここまで、xenohormesis 説が正しいとすればという前提で話を進めてきたが、もちろんその考え方自体に無理があるという反論があっても良いだろう。

私が最も違和感を覚えるのは、植物とヒトにおける環境ストレスにどの程度の共通項があるのか、という点である。日差しが強くなれば日陰に移動、極度に乾燥すれば水を求めて移動すればよく、わざわざ植物二次代謝産物に助けを求めることは不要である。また、病原菌ストレスの問題についても、植物病原菌がヒトの脅威になるとは聞いたことがない（逆もまた真なり）。

これらの反論は、植物もヒトも起源生物は同じという進化論によって否定できるのかも知れないが留意すべき点として指摘しても良い。

おわりに

ここ数年、ヒトはなぜ植物を食べ続けてきたのか、なぜそれらは一般的に健康増進効果を示すのか、という問題をモヤモヤと考えて続けている。そんな中、xenohormesis 仮説は、「なぜ食品機能の研究をする必要があるのか」という私の根っこの部分を心地よく揺さぶってくれた。これまで通りの研究も進めつつ、何か新しいことにチャレンジすべき時期なのかも知れない。

参考文献

1） Howitz KT, Sinclair DA.: Cell, **133**:387-91（2008）
2） Baur JA, et al.: Nature, **444**:337-42（2006）

2009 年 12 月号

【15 年後の雑感】

こんなに入り組んだ文章は今では書けないかも知れませんね。ちなみにこの xenohormesis という単語を PubMed で検索すると 2010 年以降には 3 件しかヒットせず、本説を後押しするようなエビデンスが蓄積しているとは言い難い状況のようですね（むしろ、xenohormesis を単に、「異物（=xeno）による hormesis」と捉えている研究者もいるようです）。

JSoFF2009@KOBE

JSoFF2009@KOBE

はじめに

今年で 14 回目を数える日本フードファクター学会(JSoFF)の学術集会が 11 月 15～17 日に神戸大学で開催された。実はこの原稿を書き始めたのは 18 日、つまり学会が終わった次の日だ。原稿の締め切りが目前に迫っており焦燥感を覚えているが、大会が成功裏に終了した今のホットな感覚で概要をお伝えすることは少なからず意義があるのではないかと思いつつパソコンのキーを叩いている。

大会会長の芦田均先生(神戸大学大学院農学研究科)を差し置いて、「学会を振り返る」的な文章を書くのは甚だ僭越だが、私らしく裏話めいた出来事や斜めから見た本大会の一面を紹介できればと思う。

充実の実行委員会

今回の大会実行委員として招集されたのは、近隣の大学教員や食品企業研究員の計 11 名である(ポスドクも含む)。教授職は会長だけ、また 46 歳の私が会長(50 歳)の次に年寄りであることを考えると、今までで最も若い実行委員会だったのかも知れない。

しかし、自分で言うのも何だが、若いから頼りないということは決してないと感じている。実行委員の多くはこれまでに何度か類似の経験をさせて頂いており、「こんな若手ばかりで大丈夫か」と不安に思ったことは一度もなく、互いに信頼できるメンバーが集ったと自負している。

また、互いに気心が知れており、実に多彩なキャラクター集団であったことも重要な要素であった。きめ細やかな面と大らかな面が混在し、それらがスムーズに混ざり合ってこそ、学術集会の企画運営は効率的に進むのであろう。

実行委員会のキックオフミーティングが行われたのは3月末で、それを含めて3度の会議をしただけである。こちらはもちろん、メーリングリスト(ML)を活用したからであり、進捗状況の報告や意見交換において絶大な力を発揮した。実際に、開催間際のある時期には2日間で 85 件のメールが飛び交ったこともある。もちろん、メールだから生じる誤解なども時にはあるが ML 抜きの運営は今日では考えられない。ちなみに、これまでのメール件数は約 900 件にも上っている。

また、学生アルバイトが機敏に動いてくれたことも印象深い。いわゆる「バイトマニュアル」が配布されたが、その先を行く、適切で俊敏な行動が実行委員をずいぶん助けてくれた。

YIA

今回、あちこちで耳にしたのは「出席者層が若くなった」ということである。実際、会場を見渡していても今までよりも 20-30 代の出席者が多かったように思う。それと関係してか、学生が質問に立つという場面も多く目立ったのは本当に嬉しかった(欲を言えば寺尾理事長が言及していたように「長蛇の列」であればもっと良かったが)。

若手が少ない学会の未来は明るくないし、望ましい傾向だと思いながらも、この光景を見てある種の違和感をずっと覚えていたのも事実である。なぜなら、これまでコンスタントに出席されていたベテランの先生方が（偶然なのかも知れないけれど）めっきり減っていたからである。

世代交代というのは、ベテランと若手を総入れ替えすることではない。運営や議論の主体が若手に移っても、そこに必ずベテランが果たすべき役割があるはずであり、研究内容に関してもビシビシ批判して頂きたいと思う。ある先生は「シニアの部」という言葉を使っておられたが、シニアの部が十分に機能しない学会の未来も心配である（ですから今回欠席された先生方は次回からは必ずご出席下さい！）。

さて、YIA（Young Investigator Award）に話を移そう。YIA は正会員の投票によって決定されるが、初日に行われた「YIA 選考会」での得票と本番（口演あるいはポスター発表）での得票の合計で競われた。エントリー数は 33 名にも上り、書類選考でふるいにかけることもできたが、一人でも多く貴重な体験をして欲しいとの願いから全員が壇上に立つことに。選考会では、3分間のプレゼンと4分間の質疑があり、約4時間にわたっての長丁場であった。

個々の発表が終わると、脂の乗り切った若手研究者が容赦ない質問やコメントを次々と浴びせるので候補者はさぞかし冷や汗をかいたことだろう。事実、緊張感や焦操感が痛いほど伝わってきた候補者もいた。しかし理解して欲しいのは、そうした行為が単なる嫌がらせではなく、教育的配慮や愛情に基づいているということである。

漏れ聞くところによると、「絶対に YIA を獲りたい！」と周囲に公言している場合もあるらしいが、厳しい競争の世界で生き残るためには、これくらいの気概は必要であろう。今回が3度目の YIA 挑戦で見事入賞を果たしたある候補者が結果発表の最後で名前を呼ばれた瞬間に、胸を詰まらせた表情で壇上へ小走りしていった姿は今でも脳裏に焼き付いている（ちなみに今回の結果発表は、「演題名のあいうえお順」で執り行われた）。

余興

会長の芦田先生はサービス精神の塊のようなお人である。気配り、目配り、体まであちこちに配る様は、何かにつけて配慮に欠ける私にとっては異次元の人に映る。そんな会長が企画する夜の交流会、平凡なわけがない。YIA の賞品がかつてなく充実していただけでなく、JSoFF 史上初のビンゴゲームを企画したのである。その景品についても、協賛企業提供のユニークでレアな6点に加え、会長のポケットマネーによる神戸スイーツ4点。さらに、会長自らの小ギャグのため、小物までこっそり用意していたのには頭が下がった。

会長に乗じて私も悪ノリした。YIA 受賞者にはご褒美として、ビンゴカードの一か所抜くことができるアドバンテージをつけようという話になっていたのだが、どうせなら表彰式のときに段ボール紙でできた超チープで恥ずかしいメダル（約 30 ㎝角）を首からかけて、それに番号を書いて壇上に立つという案を通してしまった。おまけに、約 150 名の出席者を前に受賞者が「ビンゴシュート～！…ストップ！」とシャウトすることを強制した。受賞者はさぞかし私を怨んでいることだろう。この場を借りて…いや謝りませんとも。

特に記憶に残った演題

一般口演は実行委員による厳正な審査を経て採択され、研究手法として化学から分子生物学まで、研究対象として試験管からヒトまでという、食品科学に必要とされる広い範囲をカバーしていた。ここでは紙面の都合上、シンポジウム「サプリメントの科学　～トップランナーが提案する指針～」の5題の中から3題に絞って個人的に興味深いと感じられたトピックスを紹介しておきたい。

石井剛志先生（静岡県立大学）は、食品因子の結合分子に関する研究を先駆的に進めている若手のホープである。今回はα-リポ酸に焦点をあて、プロテオームやX線結晶構造解析などによって血清アルブミンとの結合様式を精緻に解いた成果や新規の結合タンパク質として Apolipoprotein A-1 を同定したことなどを発表した。α-リポ酸のみならず、日常的に摂取する物質の一部がタンパク質などの生体高分子と結合することは、その生理機能と安全性に関する重要な情報を与えるはずであり、今後の益々の研究進展が期待される。

私がこの学会で最も期待していたのは、石神昭人先生（東邦大学）の講演であった。主な内容は、ビタミンC生合成遺伝子欠損マウス[7]の病理学・生化学的解析結果に関するもので、エレガントなデータをわかりやすく解説して頂いた。欠損マウスでは壊血病などの疾患が発生し老化も促進されるが、ビタミンCの補給でそれらはクリアに解消される。ビタミンCについては、サプリメントとしては当たり前すぎて軽視されている感もあるが、過剰摂取による副作用もなく、もっと重要視されても良いと感じた。

会場でも質問させて頂いたが興味があるのは、「マウスと違い、ヒトはなぜビタミンCを体内で作らなくなったのか？」という点である。太古の霊長類がビタミンCを作っていたという確たる証拠はないようだが、その前駆体までは存在するのだから、何らかの理由で生合成酵素遺伝子が消失したと見るのが妥当だ。

その原因についての石神先生の仮説は「ビタミンCを体内で作ることがある時期にデメリットとなったため自ら生合成遺伝子を破壊したのではないか」という興味深いものであった。そのデメリットの詳細については現在のところ不明だが、抗酸化成分が豊富な植物の摂取と関係しているのだろうか。

津志田藤二郎先生（宮城大学）は、統一した測定法を用いた、食品の抗酸化力指標の確立とその普及に関する最新の状況を紹介された。この指標は Antioxidant unit （AOU）と呼ばれ、研究会も立ち上げられている（http://www.antioxidant-unit.com/）。抗酸化活性は実験手法によってかなり変動するので、それを横並びに評価できる研究体制を整えるという意味においては非常に画期的な試みだと言える。

その反面、会場でも発言させて頂いたが、AOU が食品に表示された場合、食品メーカー間での妙な「AOU バトル」や盲信的な消費者に「AOU フィーバー」が起こることも危惧され、そのあたりの調整がどのように進んでいくのか見守っていきたい。

おわりに

私事で恐縮だが、神戸は私が育った街でもあり、芦田会長は中学校の先輩である。だから、ということではないが、今回の実行委員会ではいろんな想いを込めながらの準備をしてきたつもりだ。幸いにして、何名

[7] マウスはビタミンCを合成できる

かの方から大会の企画運営に関してお誉めの言葉を頂いたが、反省すべきところは反省し、今回の貴重な経験を今後に活かしたい。なお、次回の JSoFF は仙台で（大会会長・津志田先生）、その次は 5th ICoFF として台北で開催される予定である（同・Lucy Sun Hwang 先生）。

本拙稿にコメントをくれた実行委員のみんなに感謝します。

2010 年 1 月号

【14 年後の雑感】

奇しくも昨年、私は神戸大学で開催された第 28 回の JSoFF で大会長を務めさせて頂きました（https://jsoff2023-kobe.jimdofree.com/）。もちろん、約 15 年前のこの経験が活かされていたし、優秀な学生アルバイトや実行委員の皆さんのおかげで何とか無事に役目を果たすことができたと感じています。ちなみに、本文中に出てくる、「絶対に YIA を獲りたい！」と公言し、見事に受賞した当時の若手は、いまでは若手に良い刺激を与える有望中堅研究者として活躍しています。

「事業仕分け問題」を契機に

In the wake of the ‘business sorting problem’

はじめに

政権交代によって急浮上したキーワード「仕分け」。内閣府行政刷新会議が「事業仕分け」によって、予算の見直しや縮減といった具体的な措置を行うことの是非が様々な分野で議論されている。いわゆる「仕分け人」の判断1つで今までに培っていたものが一気に崩れ去ることの恐怖は当事者でなくては感じ得ないだろう。

研究者にとっても例外ではなく、ここのところ連続して大学や複数の学会から「重要」や「至急」などのタグがつけられたメールが舞い込んでおり、科学技術関係施策に関する意見を積極的に発信するよう、尻を叩かれている状態だ。一方、ノーベル賞受賞者の野依良治先生は、文科省先端科学技術調査会において「仕分け人は将来の歴史法廷に立つ覚悟があるのかと問いたい」と声を荒げ、世界的な研究者がこの政策に対する強い抗議を始めている。鳩山さんは数少ない理系大学出身者で工学博士号をもった唯一の総理大臣であるにも関わらず、事業仕分けが原因で研究者に糾弾さているという構図は実に皮肉だ。

もちろん、私自身も研究費が1円でも削られるのは辛いし、場合によっては死活問題につながる危機的状況と捉えている。その一方で、無駄な研究費があるとすればそれらを見直すのは当然であり、これまでシビアな検証が不足していたとすれば今回の政府の措置は直ちに批難されるべきものではないという考えも持ち併せており、両極で揺れ動いているのが正直なところだ。

4W1H

今回の騒動におけるキーワードの1つは「役に立つ」、つまり血税を投じた研究が納税者の「役に立つかどうか」が1つの論点になっている。ある研究が役に立つかどうかを考える場合、いわゆる4W1H、つまり「What, When, Where, How, Who(m)」に沿って議論を進めるのが良いであろう。

まず、最も肝要な点は「What」、つまり何の役に立つのかという点だ。人間の命に関わる研究、たとえば再生医療や抗がん剤の開発研究などはわかりやすく、誰でも「役に立つ、重要だ」と判断するであろう(投資に見合った成果が挙がっているかは別として)。

一方、基礎科学、たとえば「パンダの体毛はなぜ白と黒なのか」とか「釣り針にひっかかった魚は痛みを感じているのか」など、大多数の人間が「そんなことはどうでも良い。こんなくだらない研究に血税が投じられているのか。けしからん」と感じる研究もあろう。では、「クモはどんなメカニズムで糸を吐くのか」といった研究はどうだろうか。即効的な意義はないかも知れないが、将来的にたとえば手術で使われる画期的な糸の開発につながり、多くの人の命を救うことになるかも知れない。

このように、グレーゾーンとも言える研究課題は、当然のことではあるが「役に立つ」までの時間が全く読めないので、あえて「When」を意識する必要がある。同時に、こうした基礎研究の成果はどこでどのように役立つのか不明な要素が多く、これらは「Where & How」に属する問題だ。

たとえば、ペニシリンを発見したフレミングの研究は、抗生物質の開発という点で人類に計り知れない貢献

を果たした。しかし、その大発見は、実験上の失敗、つまり操作中に誤って青カビが混入したことが関係しており、「きっと青カビにはこんな物質が含まれているから、それを発見できれば世界中の感染症が激減するだろう！」といった計画的な研究に基づくものではなかった。また、近年では、ノーベル賞受賞者の田中耕一氏が、グリセロールとコバルトを間違えて混ぜてしまったことが質量分析法に関するブレークスルーにつながっている。

最後に「Who(m)」、つまり「誰の役に立つか」については、利益をもたらす人の数、つまり「その研究の進展によって利益を享受する人数」が重要視される。これに対して特別な異議はないが、1つ言えるのは、上述したように研究を開始、あるいは推進している段階で、どの程度の人数に益があるのかを予測することは難しいケースが多いことだ。

ところで、ある基礎研究が未来永劫、誰の役に立たないとすれば、存在価値がないのだろうか。「仕分け」の優先順位として高くないことはすんなり納得がいくが、効率最優先で下位グループをバッサバッサと切り捨てるのだとすれば、私はそんな社会に魅力を感じない。

もはや高度成長期の日本でもあるまいし、効率ばかり追い求め生き急ぐ国民性の行く末には何が待っているのか。ただでさえ、芸術やスポーツなどに対する敬意が乏しい日本。予算に限りがあり、その優先順位を見直すことは必須であっても、経済効果やそれに関連する数字だけが絶対的な判断基準となっている状況を苦々しく感じているのは私だけだろうか。

そう嘆く一方で、研究者側も今まで以上に研究内容を大衆へ開示する努力が必要なことは言うまでもない。今回の騒動で、研究者側の声がマスコミにずいぶん登場した。「研究費が縮減されるとこんな問題が起こる」というメッセージだけでは、説明責任として不足していることは明らかで、必要性だけでなく位置づけや面白さ、なぜその研究に没頭しているのかをもっとわかりやすく伝える努力をするべきだ。

こうした目的を達成する上で個々の研究者が独自に伝達方法を考えることは効率が悪く、「研究情報開示事業」のようなプロジェクトを立ち上げ、ラボの現状を国民に理解してもらうシステムを作れないだろうか。

誰がいかにして

行政刷新会議のホームページ[1)]には『「事業仕分け」とは、公開の場において、外部の視点も入れながら、それぞれの事業ごとに要否等を議論し判定するものであり、透明性を確保しながら、予算を見直すことができる有効な方法です。』と謳われている。

この文言自体にかみつくつもりはない。公開の場での透明性は必須であろうし、議論の模様がネットで公開されたことは画期的だとも思う。ただ、「外部の視点を入れながら」というのは賛否両論あっても良い。いやもちろん、研究という密室性・閉鎖性の高い事業をいったん白日のもとにさらけ出し、全く関係のない分野のスペシャリストにコメントもらうことは少なからず意義があるし、自らの研究を振り返る良い機会ともなるだろう。

しかし問題は、流れ作業とまでは言わないが、十分な時間をかけられないまま外部の意見が自らの研究費に反映される可能性の恐怖である。一事業、せいぜい小一時間。それで何がどこまでフェアに討議できるのだろう。「削減ありき」の相手にどこまで戦えるのだろう。

また、討論者が「官僚 vs 議員・研究者を含むワーキンググループ(WG)」の二局化していたことも全く解せない。WG の研究者は当該事業に関するスペシャリストではなくゼネラリストとしての立場だ。より質の高い議論のためには、当該事業には近いが利害に関わらないスペシャリストの参画が必要だろうし、オブザーバーとして一般人が出席しても良い。

今後、「事業仕分け」の仕組み自体が改善されることを強く望む。

芽を摘むな

「事業番号3-21」。これは、文部科学省の競争的資金「若手研究育成」に与えられたコードナンバーである。「若手研究育成」とは文字通り、有能な博士課程の大学院生やポスドクに与えられる研究費(生活費も含む)に関する予算だ。このときの会議の報告書[2)]を見ると、もちろん建設的な意見もあるのだが、かなり意外なコメントもあり大変驚いた。たとえば次のようなものだ。

「実社会から逃避して、大学に留まる人をいたずらに増やしてしまう側面も否定できない。大学そのものが過剰であり、この適切な統廃合も必要。」、「ポスドクの生活保護のようなシステムはやめるべき。本人にとっても不幸。(本来なら別の道があったはず)。」(下線はいずれも著者)。

うーん、全くわかってらっしゃらない、と唸るしかない。大学自体は確かに過剰だが、「実社会からの逃避」と表現できるほどポスドクの生活は甘くて悠長ではない。そもそも「実社会」とは何を指しているのか。ごく一般的なサラリーマンの生活を「実社会」と捉え、その対極に研究社会を置くのは良いが、この一方的な差別化は何なのだろうか。「本来なら」という表現はポスドクという選択肢自体を否定しているのだろうか。

子供の理系離れ、科学嫌いが叫ばれて久しい。また、私が学生だった頃より、「生涯所得は平均的なサラリーマンよりかなり低いが、研究の世界でがんばってみよう」という大学院生が減っている。そんな危機的状況をかろうじてつなぎとめているのが「若手研究育成」事業である。制度自体を見直して整備、改善するというのなら賛成だが、結果として若手に魅力ないものが提示されるなら、私は野依先生の発言に100%賛同する。

昨年、弱小だった東北楽天イーグルスをパリーグ二位に導いた野村克也氏は「人は何を残すか。金を残すのは三流、名を残すのは二流、人を残すのは一流」という言葉を残し、惜しまれながら退団した。人を残すための予算は何よりも優先して頂きたいと切望する。

なお、「若手研究育成」事業の仕分け結果は「予算計上見送り1名、要求の縮減10名(うち1/2縮減が3名、1/3が3名、その他が4名)、要求通り2名)」という厳しいものになってしまっている(09年12月2日現在)。

研究費システム自体の改革

上で述べたように、今回の仕分け騒動が起こったことで研究費をめぐる諸問題についてそれぞれが考え直す絶好に機会になったことも見逃すべきではない。残りの紙面で、研究費節約に関する私案をいくつか示してみたい。

1)　単年度決算の廃止

多くの研究予算は1年ごとに締めなければならない(たとえば3年間のプロジェクトであってでもある)。年

度予算を消化できない状況になったとき、収支を合わせるために本来は必要でないものまで購入して予算を消化するという話を聞く(私は貧乏なので縁遠いが)。せめて3年なら3年を通しての予算執行を可能にするべきだ。

また、年度初めに人件費、旅費、消耗品費などの予算額を割り当てる必要があり、中には消耗品の概要まで記載しなければならないケースもあるが、その通りに執行するのは至難の業であり、実質的にはほとんど意味がない。各項目の流用額に限度があることも妨げとなっているので、それを取っ払えば本当に必要な項目だけに経費が流れ無駄が減ることは自明だ。

2) 中古備品の循環

多くの研究機器は年々改良されるため、富めるラボはどんどん最新版にバージョンアップしていく。それに従いお古はホコリにまみれるか、下手すると廃棄されることも多い。もちろん、そんな中古備品が格安で手に入るなら、うちのような貧乏なラボはすぐに飛びつくだろう。全国レベルでこうした無駄がどれほどあるのか知らないが、中古備品に関する情報を一括管理し、たとえばネットオークションなどで他機関が容易に入手できるシステムができないだろうか。また、各研究機関は研究備品の相互利用がもっと効率よく簡単にできるシステムを考案するべきだ。

3) 紙媒体の大幅削減

昨今では研究計画書や報告書は電子ファイルと紙媒体というのが普通であるが、科学研究費補助金などでは未だに製本した研究報告書が必要である。このペーパーレスの時代に、全国規模でどれだけの紙代やコピー代費やされているのだろう。本来、研究面での報告書については、原著論文がそれに該当するべきものであり、研究者は二重の手間を取らされている。科学研究費の申請書類なども電子化が始まっているが、経費や労力節減のためにも近い将来的には完全なペーパーレスになって欲しいものである。

さらに研究費問題から逸脱するかも知れないが、図書館に陳列されている無数の科学雑誌。もちろん、ネットでは入手でない雑誌もあるが、そうでないものが遥かに多いだろう。このダブりが全国の研究機関でほぼ同じ状態であるのならば、どれほどの無駄な支出になっているのだろうと考え込んでしまう。

4) 評価強化・平等化

研究費をもらって一定期間の研究を行い、どれだけのことが達成でき、またできなかったのか。この問題に関しては、評価結果がネットで閲覧できるなど、昔に比べるとかなりの進展をとげていると感じる。また、研究費申請の際に、近年どのような研究費を獲得し、どれくらいの成果が上がったのかを書類に記載する場合もある。

その反面、個々の研究プロジェクトに関する成果を公開する機会はあっても、一研究者に関する網羅的な評価、つまりこれまでどのような研究助成金を獲得し、それによって何を成し遂げたのか、ということを一覧出来るサイトは私が知る限りまだ整備されていない。

もちろん、論文、学会発表、特許、受賞などといった「目に見える」成果を重視することは必須であるが、上述したように必ずしも具体的な業績として残らない場合もあるので、それをどう取扱のか、という問題も留意しておくべきである。

こうした研究成果の公開促進と並行して、研究費配分は現行よりも「浅く広く」した方が良い。というのも、

今のシステムでは「富めるラボはますます富み、貧しいラボは一向に改善しない」という傾向があまりに強いからだ。

さほど成果が上がってないラボにも、研究計画が優れている場合は何年に一度かはチャンスが巡ってくるシステムにし、その都度、研究費に見合った業績が上がっているかをチェックすれば良いであろう。

おわりに

ノムさんではないが、最後にもう一つボヤキを。民主党は「子ども手当」などのマニフェストを掲げ政権交代を果たした。しかしマニフェストを実行するために必要な3兆円を具体的にどのような財源から捻出するのかを明示していなかった。その点を事前に追及できなかった選挙民も緩いが、民主党は今回の事業仕分け案を選挙前に国民へ提示した上で判断を仰ぐべきではなかったのだろうか。

いや何も「研究費が削られるのなら民主党には投票しないよ」と揶揄するつもりは全くない。百年に一度と言われる経済危機の中、それぞれが痛みを分け合うのは仕方がないと思うからこそ、民主党にはもっと誠実で計画的なプロセスを踏んで欲しかったと強く感じる。

今回の騒動で、北京五輪フェンシングで銀メダルの太田雄貴選手は「税金で競技をさせてもらっていることを認識する必要がある」とコメントしているが、まず各方面でこの意識を徹底することが出発点となるのだろう。

参考サイト

1) http://www.cao.go.jp/sasshin/index.html
2) http://www.cao.go.jp/sasshin/oshirase/h-kekka/pdf/nov13kekka/3-21.pdf

2010年２月号

【14 年後の雑感】

大学や研究に関する国の理解の欠如は政権が変わろうとも不変。校費の慢性的縮減、劣悪な奨学金制度、ポスドクの就職問題、学術会議への圧力、企業へのご機嫌伺いとしての実学推奨（というか圧）。ノーベル賞の受賞者の数は、これからは減少の一途、そしてそれは超長期間続く、それだけは間違いないでしょう。これだけ基礎研究を軽視し、企業にとっての即戦力を育成する教育への圧も強い中で、「理系人口の増加」とか言われても正に焼け石に水。知らんわ。

※ちなみに、上記「研究費を削減するための私案4つ」のうち、1）は科研費の一部で実現、3）は大幅改善、4）は△、といった改善傾向にある（もちろん私の手柄ではありません）。

仕事の流儀

My work style

はじめに

NHK の「プロフェッショナル　仕事の流儀」は欠かさず見ている。番組の構成や展開がパターン化している点が少し不満だが、「その道」で独創的な営みを極めた人々の人生は、たとえそれが部分的なものであっても十分に人の心を打つ。

私があの番組からお声がかかる可能性は微塵もないけれど（笑）、このコラムを担当している立場を乱用して、仕事をする上での流儀やモットーをまとめてみたい。

アマとの違い

いつの話なのか忘れてしまったが、「大学の先生が学生に望むこと」という内容に関して意見交換するプログラムがあった。そのとき私は聴衆の一人に過ぎず、意見を述べることはなかったが、ある先生が「自分の研究に対してプロフェッショナルになること」と仰っていたのをよく覚えている。

もちろんこれは、自分の研究内容を熟知し、完全にそれを消化した上で研究に取り組んで欲しい、自分の研究についての知識は誰にも負けないという自負を持って欲しいという、教員からすれば学生に強く望みたい項目の1つであり、私も大賛成だ。

その一方で、「研究のプロになること」と「プロとして研究をすること」は給料の問題は別として微妙にニュアンスが違う。前者が純粋に研究道を極めることを指すのに対し、後者はそれ以外の面でもプロであることが要求される。たとえば、研究環境（研究費や研究設備など）を整備・維持することや研究成果に対しての責任を負うことなどは学生がいくらプロ化しても基本的に気にする必要はない。

また、科学的見地から十分に意義深く、魅力的な研究テーマを発案できること、学会発表におけるプレゼンや論文を書く能力、さらには国際学会などで外国人研究者と問題なくディスカッションできることなどもプロの研究者として欠かすことはできない要素である（もちろん、これらの一部は原則的に「研究のプロ」の条件にも該当する）。

さらに、「雑用」と表現してはいけないが、研究計画書や報告書の作成、研究費の管理、学会の運営など、直接的に研究と関係のない業務に関しても責任を持ってやりとげられることも「プロのような学生」とは一線を画するところであろう。

自問すること

大学の先生も様々だから一概には言えないが、一般的なサラリーマンに比べ拘束性が低く、評価に関するシステムもさほど整備されておらず、「仕事のプロ度」が給料や待遇などにあまり反映されていない、と感じているのは私だけであろうか。

大学で行う研究だからこそ、自由な発想で自由な環境の下、独創的な研究にチャンレンジするべきである

というのも正論だし、企業と同じく管理された体制で効率主義を優先するべきだとは微塵も思っていない。

それを踏まえた上で感じるのは、(もちろん自戒を含めての話だが)自分に甘えてしまう姿勢に陥りがちであることだ。他人様のことまで考えを及ぼす余裕がないので自分を振り返ることしかできないが、大学教員として少なくともこれまでは精神的肉体的にトラブルが起こるほどのプレッシャーはなかったし、これからも同じだろうと予測している。

とかく「先生」という立場はチヤホヤされがちだと思うし、学生からは陰口はあっても直接非難されることはほとんどないだろう。だからこその自問自答である。自由度が高く、周囲からとやかく言われることも少ない環境だからこそあえて自分を縛りあげることで堕落や衰退を少しでも防ぎたい―そんな気持ちで日々を過ごしている(つもりだ)。

流儀(というほどでは…)

具体的に自分に課していることをいくつか整理してみよう。

まず、「早め早め」という基本モットーについて触れたい。私のある学生の母校の校門には「明日できることは今日するな」と掲げてあるらしいが、学生の場合はよしとしてプロの世界ではそうもいかない。私は「たとえ後でできることであっても、もし今できるのなら何でも即刻対処する」ということの重要性を嫌というほど体感してきた。「最短時間で捌く」とでも表現すれば良いのか、いくつかの仕事を抱える場合(それがほとんど)、比較的簡単なものを先にやっつけてしまい、より難易度の高い課題にじっくり取り組む時間を確保するのが基本戦略である。

今できるはずなのに、先延ばしにしていると別の案件が次々と急浮上し、簡単な仕事にまでプレッシャーを感じ、最終的には軽いパニックになることもある。私はこれを「雪だるま方式」と呼んでおり、この原稿を書いている2月は年度末書類などが一気になだれ込んでいくので今まさにこの状態である。私は仕事を攻めるのは得意だが守りに入るとめっぽう脆いことを自覚しているのでなおさら「早め早め」を貫き通さねばならない(こんなにもせっかちな背中を見て、学生には何かを感じ取って欲しいが現実は甘くない)。

一方、もう長い間「早め生活」をしているから、その短所も熟知している。たとえば、素早くメールを返信したものの、後になって「ああ、あの件についても連絡しておけば良かった」というような状態や、スピードを重視したために内容が雑になってしまい冷や汗をかくことがたまにある。そのレスポンスを数時間、あるいは一晩放置しておけばもっと良いうまく対処できた、というケースも少なくないので「早め主義」が万能でないことも事実だ。

少し横道に逸れるが、原稿などを執筆する場合も、一晩経ったら全く違う良いアイデアが浮かんだり、また、研究のデザインを考えるときなどもしばらく冷却期間をおいた方がクリアな考えに至ることが多い。これはまるで発酵過程のようでもあり、「寝かした」方が良い結果を産むことが多い。だから、効率主義が裏目に出る場合があることもよく理解しているつもりだ。

スピードと質は難しい問題だが、締め切りまでの時間と自分が確保している時間を総合的に考えて、スピードと質の配分をできるだけベストにもって行くように心がけたいものである。

仕事の効率といえば、複数の仕事を並列して進めるのも鉄則だろう。1つの仕事を済ませてから次へ行く、

というのは簡単な仕事ばかりの場合であれば良い。しかし、ときに煮詰まるような業務が含まれている場合は、煮詰まっている間にイージーな仕事をすませることで効率が上がり安心感も出てくる。論文を書くときも全く同じで、書くのに時間がかかる「Discussion」のパートで何も書けなくなったら比較的楽な「Materials and Methods」に逃避する、というのが私のやり方だ。

各仕事に対する時間配分はとても大切だが、それに関連して集中して取り組むことも重視している。私がラボにいる時間はほとんどコンスタントで1日約 10 時間である。この時間は学生時代とほとんど変わっておらず、徹夜などほとんどした記憶がない。10 時間というのは大学の理系研究者の中ではかなり短い方だと思うが、短い分だけ集中してやっているつもりなので仕事量に関して同業者より著しく劣っているとは思っていない(つもりだ)。

集中して仕事(実験)することの重要性は学生に対しても口を酸っぱくして伝えているが、それは個々の研究力を伸ばすチャンス、あるいは前提だと考えているからだ。1日は誰でも 24 時間。それをどう配分するかは個人の価値観や置かれている状況によるだろうが、時間を有意義に使うためにも集中は大切だ(遊びたい盛りであればなおさらだろう)。

研究自体に関する私の流儀は、謎を解くためには実験手法を選ばないこと。もちろん、仮にコンピューターのプログラミングをやる必要があっても、それはとてもできない。だが、あるテクニックが導入できると判断した場合は、研修して自分達のものにしたいと望んでいる。もちろん、共同研究者に実験をして頂いてデータを出してもらうことも多いが、無理なお願いになってしまうことも多く、また、何より新しい実験技術を学びそれを取り入れることは無条件に愉しい。

そして、「どんな研究をやるのか」という問題にかかわる流儀については、「他人がやらない、独創的な研究しか眼中にない」とカッコ良く言い放ちたいところだが、残念ながら現状はそうではない。諸般の事情からある課題に取り組む必要性が発生する場合もあるし、たとえ自由度が与えられていても目に見える成果が早く欲しいがために安直な課題や流行りの課題に走ってしまう場合もある。また、たとえ環境が理想的であっても、果たして独創的な発想を持ちえるほど研究能力に優れているのかという根本的な問題もある。

学生の教育に関しては、先月の「野に放つ」の繰り返しになるが、まず自由を重視・尊重することである。相手の向学心が強い場合はトコトン誠心誠意で相手をするつもりであるし、「忙しいから」という理由で学生をおろそかにしない、ということを常に肝に銘じている。

逆に学生が熱心でない場合、基本は放置しておくが、もちろん教育の責務があるので「できることをしない、やろうとしない」場合は説教の対象となる。学生という未熟な存在が数年間でレベルアップを図ろうとすれば、やはり常に全力を注ぐことが必要で、それが自発的にできない場合はいろいろと策を講じることにしている。

おわりに

冒頭の NHK の番組では、最後に「プロフェッショナルとは？」とゲストに尋ねることになっている。それぞれの回答が実に含蓄深く、さすがは1つの道を極めた人たちだといつも感銘を受ける。非常におこがましいが、この定義についてしばし考え、次のようにまとめてみた。「一定の仕事ができることは最低必要限で、ど

んな立場や地位になってもさらに上を目指すモチベーションが退職するまで維持できる人のこと」。この定義に照らせば、私自身はまだプロフェッショナルとは言えないだろう。

2010年４月号

【14 年後の雑感】

まさに流儀というほどではないですが仕事のやり方はほとんど変わってないですね（40 代でほぼ固定、大きな変化としては一日の勤務時間が１時間減ったくらいです）。14 年前の私によるプロフェッショナルの定義「上を目指すモチベーションが退職するまで維持できる人のこと」→耳が痛いですが、「上」の定義があいまいなので良しとしましょう。

ハダカデバネズミ

Naked mole-rat

はじめに

数カ月前、ラボのある大学院生が、笑いを噛みしめた表情で「ハダカデバネズミって知ってますか？」と尋ねてきた。そんな奇妙な名前は聞いたこともないし、何かまたからかってるのかなあ、とさえ思った。だがしかし驚くなかれ、この聞きなれない名前のネズミ君、普通のネズミの 10 倍くらいも寿命が長いのだ（もちろん、遺伝子操作などを受けたわけではない）。メカニズムの全容についてはまだ明らかにされていないが、ヒントになる知見をいくつか紹介したい。

へんなやつ？

ハダカデバネズミ（*Heterocephalus glaber*）は、動物界脊索動物門哺乳綱ネズミ目（齧歯目）デバネズミ科ハダカデバネズミ属に分類される体長約 10 センチの生物である（Wikipedia より引用・改変）。一般の動物園でも見えることができ、たとえば東京の上野動物園では 16 匹が飼育されている。その存在を知らない人が多いと思うが、意外なことにディズニーアニメ「キム・ポッシブル」で、主人公の友人のペットとして登場しており、上野動物園ではそのぬいぐるみも売られているらしい。

そもそも、なぜ「裸出歯鼠」か？　その名の通り、無毛であり、また細く醜い出っ歯が口から思い切り飛び出している容貌からそう名づけられたのであろう（「そのままやん！」というツッコミは自主規制）。ここで写真を紹介できないは残念だが、インターネット検索で簡単にお顔が拝見できるのでぜひともチェックして頂きたい。一口に言うと非常に不細工なネズミである（※生物を外見で判断してはいけない―事実、スーパー長寿だし）。

実験用マウスの寿命は3年程度だが、ハダカデバネズミの寿命は 30 年くらいと考えられ、理化学研究所には 37 年生きている個体も存在する。地中で平均 80 頭ほどの群れを作り共同生活するが、驚いたことに哺乳類には珍しく、アリや蜂のように真社会性で、1 匹の女王と数匹のオスのみが繁殖に関わる。他のオスは、外敵から巣を守るなどの「兵隊役」やその他多数の「労働者」としての役割を果たすようだ（なんと赤ちゃんの体温低下を防ぐため、布団になる係もいるらしい）[1)]。

寿命を決定する要素

院生が見つけたハダカデバネズミについての論文内容を紹介する前に寿命について簡単に触れたい。「誰もが長生きしたい」ということで、寿命については世間一般だけでなく、研究者の関心も高い。そもそも、なぜ不死でなく寿命というものが存在するのか、寿命を決定づけるものは何なのか（遺伝子要因と環境要因のどちらが強いのか）、寿命を延ばす生活スタイルや食品・薬はあるのか…いくらでも研究のネタになりうるのである。

よく知られているように、寿命を左右する大きな因子は活性酸素だ。紫外線を浴びるなどの外的要因で活

性酸素に暴露される場合もあるが、生体のエネルギー生産において中心的役割を果たすミトコンドリアという細胞内小器官では、呼吸の過程で恒常的に活性酸素が発生する。

つまり、我々はただ生きているだけで日夜活性酸素を浴びているのである。これは代謝活動を行うだけで死へと向かっているとも表現できるが、実際に強制的に冬眠させると寿命が延長するということが動物実験などで明らかにされている。また、カロリー摂取を過多にすると代謝回転が加速し短命となるが、逆に制限した場合、寿命は長くなり、「腹八分目」はこの事実と関係している可能性が高い。

少し横道にそれるが、カロリー制限（軽い飢餓状態）が健康に良いとするエビデンスは他のアプローチからも支持されている。たとえば、摂取カロリーを制限すると化学発がんが抑制される[2)]ことはよく知られているし、糖尿病の要因となるインスリン抵抗性は改善される傾向にある[3)]。

体内で発生した活性酸素は周辺の生体高分子、つまり遺伝子、脂質、たんぱく質などを無秩序に攻撃し、その機能を一時的あるいは恒常的に損傷する。もちろん、体内には活性酸素を消去する酵素やその他の抗酸化システムがあり酸化障害を防ぐが、それらにも限界がある。よく鉄錆に例えられる「体内酸化」は音もなく徐々に進行し、ついには生命活動が維持できないほどに障害が蓄積し、死に至る。

活性酸素を消去する機構が寿命に影響を及ぼすことは古くから知られており、各種生物のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性の強さがそれぞれの寿命と相関することは有名である。無毒な分子状酸素（$^3O_2$、三重項酸素と呼ばれる）から発生するスーパーオキシド（O_2^-）は、SOD によって毒性のある過酸化水素（H_2O_2）に変換され、さらにカタラーゼ（CAT）よって水（H_2O）へと無毒化される。

従って、SOD と CAT の酵素活性が高ければ、多少、活性酸素が生成してもダメージは少ないと想像されるが、実際に、これら酵素の発現を高めたショウジョウバエや線虫では寿命が延びることが報告されている。

活性酸素によって遺伝子変異が起こったとしても、生体はその修復酵素を持っており、また、たんぱく質が変性してもそれを矯正する一連のたんぱく質群（シャペロンと呼ばれる）が機能することから、生体分子の損傷と修復の間では微妙なバランスが保たれていると言える。

醜いネズミが語ること

げっ歯類の中でもハダカデバネズミは、なぜ飛びぬけて寿命が長いのか。その抗酸化酵素活性（SOD と CAT）が異常に高いのなら、この疑問はすぐに解決できるが、意外なことに、活性酸素の産生量や抗酸化酵素活性などは一般的なマウスとほぼ同じで、脂質の過酸化や DNA の酸化損傷の度合いは、むしろハダカデバネズミの方が高く、これらが原因とは考えられていない。

そこで Perez らは、たんぱく質の「品質管理能力」に注目した[4)]。たんぱく質の品質、つまりその機能性を決定する上で重要なのは立体構造である。これが変化すると本来の機能が発現できなくなる可能性があり、エスカレートした場合には細胞、ひいては個体の生命活動にも深刻な影響を及ぼす。

立体構造の安定性を規定する要素の1つは、たんぱく質中のシステイン残基に存在するチオール基（-SH）である。チオール基はジスルフィド結合（-S-S-）を形成することで適切な立体構造の形成に関与するが、スルフェン酸（-SOH）、スルフィン（-SO_2H）、スルフォン酸（-SO_3H）などに酸化されやすい特徴を持ち、酸化を受けると本来の立体構造が作れなくなる可能性が高くなる。

Perez らの実験では、若い個体(ハダカデバネズミは 2 歳、マウスは 6 カ月)と年老いた個体(前者は 24 歳、後者は 28 カ月)をそれぞれ用意し、両者における生体たんぱく質の品質管理能力について詳細に解析した。

まず、たんぱく質システイン残基の総数を比較したところ、ハダカデバネズミの方が約 1.6 倍多いことがわかった。だが、この差異で寿命の違いを説明できるかどうかは定かではない。というのも、システイン残基数が多いということはたんぱく質が酸化を受けやすいと考えられる一方で、もし仮に立体構造に関係のないシステイン残基数が多く、それらが優先的に酸化されることで、構造の維持に重要なシステイン残基を酸化から守っているという可能性も否定できないからだ。

一方、若い個体と年老いた個体の双方から抽出したたんぱく質を尿素で変性させたところ、どちらも年老いた個体のたんぱく質は若い個体より変性しやすい傾向にあったが、両生物の比較ではハダカデバネズミのたんぱく質がより変性しにくいという興味深い結果が得られた。また、GAPDH(グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素)という解糖系の酵素は酸化を受けやすいチオール基を含んでいるが、ハダカデバネズミの方がマウスより GAPDH 活性が高かった。また上と同様に尿素処理をしたところ、マウスの場合はほとんど活性が消失したのに対し、なんとハダカデバネズミでは約 50%もの活性が残存していた。

さらに、細胞内にはユビキチン・プロテアソームと呼ばれるシステムがあり、変性のため不要となったたんぱく質を優先的に分解することによって、たんぱく質の品質を維持、管理しているが、その分解活性はハダカデバネズミの方が有意に高かった。

以上の研究結果から、これまでの知見から予測された、活性酸素の消去能などではなく、たんぱく質立体構造の「維持力」がマウスに比べて高いことがハダカデバネズミの長寿に関係しているようである。しかし、他の要因が関係している可能性も十分に残されている上に、立体構造の維持力が何に由来するのか、まだまだ未解明な部分が多く、今後の研究進展に期待したい。

おわりに

既述したように、カロリー制限食は寿命を延ばす。満腹になるのを我慢して、つつましやかな食生活をしている人は長寿で、それとは対照的に、おいしいものを好きなだけ飽食している人間は一般的に短命だ。これを言い換えると、何かを我慢しつつ細く長く生きるのか、それとも欲望を貪り尽くして早くに死ぬのか、という選択肢になるのだろうか。その解釈が正しいとすると、「いずれの道を選んでも人生における幸せの総和は同じ」と表現できるのかも知れない。だが、長命なハダカデバネズミは日頃から何かを我慢していることはあるのだろうか。いや、女王は少なくとも…?

ハダカデバネズミの存在を教えてくれた大西康太君に感謝します。

参考文献

1) 吉田重人、岡ノ谷一夫、ハダカデバネズミ―女王・兵隊・ふとん係、岩波書店、2008
2) Hursting SD, et al.: Carcinogenesis., **31**(1):83-9 (2010)

3） Liang F, et al.: Nat Rev Endocrinol., **5**(7):367-73 (2009)
4） Perez VI, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A., **106**(9):3059-64 (2009)

2010年 5 月号

【14 年後の雑感】

ファイトケミカルによるタンパク質ストレスと機能性発現機構との相関性についての研究をしているので、ハダカデバネズミを使って研究、あるいは共同研究できればと考えていた時期もありましたが実行能力が低く、実現できていません。また、上野動物園でハダカデバネズミを見てみようという計画さえも実現できていません。こうしているうちに老いはどんどん進んで行くのですね。強いタンパク質変性耐性が欲しい。

不要な物を処分する

Dispose of unnecessary items

はじめに

かなり前のことだが、「巨泉のこんなモノいらない」(1987-1989、日本テレビ系)という番組では、大橋巨泉さんが世の中の無駄なもの不要性を独自の切り口で語っていて毎週楽しみにしていた。もちろん、「要るか要らないか」は個人の価値観に左右されるけれど、無駄なものが発生し続けるのが世の常だ。

さて今月は、私たちのからだの中で常に発生している不要物の行く末やその処分の代償について考えてみたい。

動的平衡

この世にオギャーと産まれてから亡くなるまで、私たちの体は食品に代表される化学物質の暴露を受け続けている。このうち、アミノ酸などの栄養素は体の中に入り込むだけでなく、文字通り血や肉となる。その一方で、体内で絶えず生成する老廃物はサヨナラも言わずに私たちの体から去っていく。

このように、自分の顔の特徴や性格は一生変わらないと感じていても、その実体、すなわち体を作り上げる化学物質は一定の期間で入れ替わる。もちろん、私たちはこの入れ替えのために食べているわけではないが、生きている限り食事による部品の入れ替えは常に起こっているのだ。

福岡伸一氏はベストセラー『生物と無生物のあいだ』(講談社現代新書)において、この現象を「動的平衡」と表現した。中身が短期間でコロコロ変化しているのに、その総体が一定の形質を保ちつつ、さらに数年というスパンで捉えれば目に見える変遷と遂げていくという事実は、よくよく考えてみれば凄まじいことである。

またその変化が、必要に応じて分子・細胞・組織の各レベルで起こっているという事実も深い意味を持つ。たとえば、後述するように、細胞の遺伝子は変異を受けると、その部分だけが切り捨てられ、正しい配列をもった新しい断片に入れ替えられる。しかし、修復不能なまでに変異がひどい場合は、細胞を自殺させることで細胞自体の、さらに、出血するほどすりむいた場合には数日かけて新しい組織との入れ替えが起こる。

このように生体は、「不要度や修復可能性」に応じた「廃棄処分法」を適切に選択することで恒常性を維持していると言える。

外から

体内に存在する不要物は外因性と内因性のものに大別できる。まず外因性物質に関しては、食品から摂取、あるいは大気中から吸い込んだ化学物質が主であるが、栄養素などが積極的に取り込まれる一方で、そうでない多くの化学物質(異物)の侵入に対しては除去機構が反応する。

異物に対して最も強い暴露を受けている消化管や解毒機構の中枢である肝臓はそれらを処理する臓器として有名で異物代謝酵素の活性も高い。よく知られた代謝酵素として、シトクローム P450(CYP)やグルタ

チオン-*S*-トランスフェラーゼ（GST）などがあり、それぞれ第一相、および第二相解毒酵素群に属している。

外来性異物は脂溶性であることが多いため、血中や尿中に乗せ排泄するためには水溶性が高い代謝物に変換する必要がある。CYP は酸化反応などを通して水酸基などの導入を行い、GST はグルタチオン化によって異物の水溶性をさらに高くする。つまり、第一相と第二相、さらには細胞外への排泄に関わる第三相のたんぱく質群が機能的に連動することによって異物は効率的に体外へと排泄される。

いっぽう、異物による毒性が問題になるかどうかは入ってくる毒物の量と排泄機能のバランスに依存している。つまり排泄機能を日常から高めておけば毒物による種々のリスクが低くなる可能性が期待できるだろう。世間で注目されている「デトックス」食品はこの機能を増強するものと捉えられている。しかし、それらをまるで悪毒を洗い出してくれる、無毒な万能薬のように標榜することは誤りであり、乱れた食情報の一因とも言えよう。

なぜなら、たとえば、デトックスの代表選手とも言えるスルフォラファン（ブロッコリー成分）は解毒酵素の活性を上げることで有名だが、生体はこの物質を異物と認識し、一刻も早く排泄したいと認識・反応しているからこそ、そうした現象が起こると考えるのが妥当だ（もちろん結果として、より深刻な毒性物質、たとえば発がん物質を「ついでに」排泄できる可能性が高まることも事実である）。

一連の毒物排泄機構を考える上で見逃せないのは、それが代償を伴うケースがあるという点。たとえば、CYP が機能する多くの場合に活性酸素の産生が伴うが、毒物を除去する代わりに活性酸素による暴露を受けるという代償を避けられないという事実は示唆に富む。

内から

不要物の除去を考える上でさらに興味深いのは体内で発生するケースだ。たとえば、紫外線などによって遺伝子が変異を受けた場合の適応機構は実に巧妙で不必要なものをむやみに増やさない仕組みが機能している。細胞は遺伝子変異を感知するとまず、変異遺伝子を抱えた細胞が増えないように細胞増殖を停止させるシグナルを送り、その一方で本来の遺伝子配列に戻すために遺伝子修復酵素の活性化を促す。

この一連の対応で事なきを得るケースもあるが、ビーチなどで強い紫外線を浴びた場合など、もはや手遅れと言えるほどの変異を受けると、細胞自殺機構「アポトーシス」で細胞ごと不要遺伝子を抹殺し、個体を保護する。これは、病原菌の感染を受けた植物がその葉を落とすことで病気が全体に蔓延することを防止しているのと同じ意味合いを持つ。

また、たんぱく質についても同様なメンテナンス機構がある。小胞体という細胞内小器官は、膜たんぱく質などの合成の場であり、同時にたんぱく質の立体構造の維持に重要な役割を果たしている。たとえば「出来損ない」のたんぱく質が作られた場合、「シャペロン」と呼ばれる一連のサポーターたんぱく質が立体構造の修復・維持を担当する。

しかし、「このたんぱく質はもう修復不能です」と判断されるほど変性が顕著な場合、その落ちこぼれたんぱく質は酵素複合体「プロテアソーム」で消化され一生を終えるのだ。さらに細胞全体でシビアなたんぱく質変性が起きた場合は遺伝子変異同様にアポトーシスが起こり不要細胞は除去される。

このように、遺伝子やたんぱく質など、重要な生体高分子の品質管理機構において、おかしな事が起これ

ばまずは修復を試み、それがダメな場合は細胞ごと抹殺するというのが原則となっている。では、変性分子を抱え込んだアポトーシス細胞自体はどのように掃除されるのだろうか。それを次項に記す。

免疫細胞の餌

私たちの生存を脅かす内外性の異物・生物に対抗するため、特定の細胞群がフロントラインで機能している。よく知られているのは免疫細胞による抗体反応であり、たとえばある病原菌が侵入してきても、それに対する特異的抗体があれば対処できる。抗原抗体反応では、「鍵と鍵穴」の例えのように、その病原菌にだけ特異的に結合できる抗体が利用される。

これに比べて精度がはるかに低い監視機構もある。スカベンジャー受容体(SR:scavenge は「掃除する」の意)は、マクロファージや樹状細胞などの免疫細胞を中心に発現しており、異物除去に対して重要な機能を担っているたんぱく質群である。異物やそれに対する抗体の種類が無数にあるのに対し、SR の数は 10 種程度であり、「そんなに種類が少なくて大丈夫か、本当に役に立っているのか」と感じられるほどだ。

興味深いことに多くの SR は「負電荷を帯びた高分子物質」を認識すると考えられている[1)]。つまり、認識がアバウトな代わりに守備範囲が広いことが特徴である。SR が掃除する対象となるものには、酸化 LDL(動脈硬化症)やβアミロイド(アルツハイマー症)など疾病の原因物質であるケースが多いが、事実、酸化 LDL は通常の LDL に比べ負電荷を帯びている[2)]し、βアミロイドの前駆体たんぱく質の細胞毒性には酸性アミノ酸残基(=負電荷)が重要だとされている[3)]。

また、ある種の細菌に対しても SR を介した処理機構が機能するが、アポトーシス細胞に対する SR の認識機構は実に巧くできている。細胞膜リン脂質の一種であるフォスファチジルセリンは負電荷を帯びているが、通常の状態では細胞内を向いている。しかし、アポトーシスが起こるとこれが 180° 反転し、負電荷が細胞表面に現れる。これによって、免疫細胞はアポトーシス細胞を餌として認識できるようになり、SR を通した取り込み反応と消化反応が起こるのである。

このように、不要となってしまった分子や細胞に初めて負電荷が現れる、つまり掃除屋さんの目に留まるような目印がつけられるという事実は興味深い。この合理的なメカニズムは果たして偶然の産物なのか、あるいはそうしたシステムを構築できた生物が生存優先性を獲得し進化的に有利になっていったのだろうか。

また、βアミロイドにしろ、酸化 LDL にしろ、無償で処分されるわけではない事実は見逃せない。つまり、マクロファージが不要物を細胞内に取り込む際に活性酸素など放出され、周辺組織に少なからず悪影響を及ぼすのである(あえて例えるなら、家電を廃棄する際に処分費用を支払う状況か)。

マクロファージは「優秀なゴミ収集車」ではあるものの、万能というわけでなくキャパシティーがあり、処理能力を超えたゴミが積み込まれた場合はあえなく死滅し新たなゴミとして体内に残存し害作用を及ぼす。従って、健康を維持するためにはまず不要物を出さないこと(たとえば脂を取りすぎて酸化 LDL が増えるような食生活はしない)が重要であることは論を待たない。

おわりに

地球を1つの個体と考えた場合に、「メタボに侵された人間はもはや役立たずと判断され、不要なものを

取り除く原理に基づいてその死期が早められているのかも知れない」という仮説を唱えることは不謹慎・不適切だろうか。

　いずれにしても、どんなゴミでもできるだけ出したくないものである。

参考文献

1）Zhang H, et al.: J Biol Chem., **268**(8):5535-5542 (1993)
2）Wang X, et al.: J Cell Biochem., **81**(3):557-569 (2001)
3）Sun KH, et al.: Apoptosis., **9**(6):833-841 (2004)

2010年 6 月号

【14 年後の雑感】

同じトピックでいま書いてみろ、と言われても内容はこれに近いものになるでしょうね。ああでも、「免疫細胞の餌」の項では AGEs (advanced glycation end-products)の話も追記するでしょう。酸化 LDL も AGEs も本来は内因性物質でありながら、それが長期にわたる不適切な食スタイルによって、高脂肪の場合は酸化 LDL、高糖質の場合は AGEs に変化。これらは免疫細胞によって異物と認識され、消化処理される代償として血管閉塞のリスクが上がる。なんとも興味深い適応機構です。

科学情報とツイッター

Scientific information and Twitter

はじめに

ついこの間、ブログが流行り出したと思ったら、今度はツイッター(Twitter)ブームである。2006 年からサービスが開始され、現在で4年が経っているが、ユーザー数は日本で 300 万人、全世界ではすでに 1 億人を超えている。オバマ大統領もやっているし、鳩山総理が始めたと思ったら対抗するように谷垣総裁も、という状況だ。面白そうなことはとりあえずやってみたい性分の私。システムをほとんど理解しないまま、今年の3月に始めてみた。その結果、投稿数は 2 ヶ月で軽く 400 を超え、自分でもさすがに呆れている。今のところ娯楽目的だけで利用しているが、科学情報の発信にも有効らしい。

表1　ツイッター用語の一部

用語	説明
フォローする	自分が「面白そうだな」と感じる他のユーザーのツイートを自分のタイムラインで表示できるように設定すること。どのユーザーをフォローすることもできるが、自分がフォローした事実はその相手にメールで通知される。
フォロワー	自分をフォローしている他のユーザー。フォローユーザーやフォロワーが 100 人を超えると自分の世界が変わるらしい。
ツイート	140 字以内の投稿内容(ちなみに、この字数制限というのは英語でも日本語でも同じであり、それぞれの言語の性質上、後者は前者よりかなり多くの内容を書き込むことができる)。ツイート(Tweet)とは本来は「鳥のさえずり」を意味する。
リツイート	他のユーザーのツイートが興味深く、それをもっと世間に広めたい場合に自分のタイムライン*中で表示すること。引用したツイートに対する自分のコメントを加筆することもできる。ツイッター情報が高速で多数のユーザーに伝播していく要因の1つ。
タイムライン	自分がフォローしている人と自分自身のツイート*が時系列的に表示されるメインの画面。フォロー数が多いと秒単位で更新されるが、スクロールすれば古いツイートも見ることができる。
ハッシュタグ	ツイート中に「＃food」などのように「＃」に続いて特定のキーワードをつけることがあり、これをハッシュタグと呼ぶ。この場合、food に関心のあるユーザーは「＃food」をクリックすることでそれを含むツイートを網羅的にタイムラインで表示でき情報の共有が容易となる。近いうちに日本語のハッシュタグも使えるようになるらしい。

ツイッターって何？

まず、ツイッターについて簡単に触れておく必要がある(公式解説サイト[1)]もご覧下さい)。簡単に説明すると、個々のユーザーのつぶやきを単独で表示したり、それらをユーザー間で数珠つなぎ的に関連付けていくコミュニケーションシステムだ(以下では、「ツイッター用語」が出てくるので表1を参照しながら読んで頂きたい)。

私自身が初めてツイッターという言葉を耳にし「140 字以内の内容を投稿する」と聞いた時は、その革新性は理解できなかったし、ぜいぜいブログの短い版という程度の認識だった。しかし実際に利用を始め、そ

のシステムの複雑さ、利便性、面白みが徐々に理解できるようになるにつれ、御多分にもれず(?)ハマっていったのが実情である(わからないことがわかるって素敵だ。研究も同じ)。

ツイッターの面白さを限られた紙面で表現することは非常に難しく、筆者の力量を超えているが未経験の方々に対しては「まずは始めてみてはどうですか」と申し上げたい。しかし、それではあまりにそっけないので自分なりに感じているツイッターの特長を挙げると、1)操作の簡便性も含めたリアルタイム性、2)相互作用性(個々の発言や発言者自身がネズミ講式に繋がって行き、ネットワーク化できる)、3)発展性・多様性(字数制限があるが、外部リンクを張りつけることで詳細が参照でき、さらに動画ファイルなども共有できる)というところであろうか。

どれくらい画期的な側面があるのかという一例を挙げてみよう。Twitcam[2)]というサービスを使えば、たとえばiPhoneで撮っているビデオ映像をツイッターユーザーにリアルタイムで流すことも可能だ。これは自分独自のテレビ局を無料で開局できることとほぼ同じ意味合いを持つ(もちろんCMも受信料も発生しない)。

また、Togetter[3)]というシステムでは、たとえば「口蹄疫」のように、ある特定にテーマに関連したツイートをまとめて一覧できるので、それに対する世間の意見に関する情報を効率的に収集できる(ただし、ハッシュタグを使った検索法に比べ、恣意的にまとめられていることがあるので読み手側にはリテラシーが必要だ)。

このように、ツイッターはもはや単なる「つぶやきの寄せ集め」の域をはるかに超え、さらなる展開を見せ続けている。ツイッターに競合するソーシャルネットワークサービスとして、既存の「mixi」や「Ameba なう」などもある。さらにGoogleは、Gmailの新メニューとして、ツイッターに類似した新しいサービス「Google Buzz」を始めていることから本分野の競争が激しくなることも考えられている。

学会で使える?

以下では、今年の4月26-27日に米国ノースカロライナ州で開催された「Web Science Conference 2010(WebSci10)」という学会のプロシーディングスに掲載されている"Understanding How Twitter is Used to Widely Spread Scientific Messages(ツイッターを使って科学情報をいかに広く伝えるかを考える)"という解説[4)]を紹介する(この情報もツイッターで仕入れた)。

ここで取り上げられているテーマは、大学などの専門研究機関や学会などで発生する科学的な情報をいかに効率的に伝播させるか、その目的においてツイッターを使えば何かできるか、どんな可能性があるのか、というものである。

この意欲的な実験の場として、(1) The International Semantic Web Conference、(2) The Online Information Conference、(3) The European Semantic Technology Conferenceの3種の学会が選ばれ、各学会で発信されたツイートには、それぞれ#iswc2009、#online09、#estc2009というハッシュタグがつけられた。また、ツイート数/ユーザー数は、(1)~(3)のそれぞれで1444/273、2245/507、322/75であった。

表1に示したように、リツイートとは、他者の発言に対して反応し、それを単に他のユーザーに伝播させるという行為で、学会など議論の場では全体のツイート数に対するリツイート数の割合は多くなるはずである。事実、これらの 3 つの会議におけるリツイート数の割合は 15-20%であったが、一般のツイッターにおけるそれが 3%程度であることを考えるとかなり活発に情報が飛び交っていたことがうかがえる。

また、話題を共有するために使用されるハッシュタグの内容に関する調査では、「#socialmedia」、「#hcls（Health Care）」、「#videolecture」、「#slides」のような研究に直接関係するものから「#NYtimes」、「#airfrance」、「#media」、「#press」のように一般的にものもあり多様であった。

また、前述したように、ツイートにはリンクを張ることでさらなる情報を提供することが可能であるが、リンク先として、学会のサイトはもちろんのこと、自分のブログ、スライドショー、論文、さらには少数派であるがビデオや書籍へのリンクを張るケースもあったという。

ツイートの波及効果の評価は科学情報の「伝播力」を反映するが、この点においてリツイートされた回数はその指標として最適である。この回数の多さはリツイートしたユーザーのフォロワー数によるが、学会のある賞の受賞に関するツイート対しては合計5回もリツイートされたようである。

このように、学会情報の共有や伝播においてツイッターの持つ可能性が示唆される一方で、学会等に出席し見聞きした情報を無条件で大衆に伝播させるという行為は、学会に対して参加費を払っているという視点からは問題があり今後の課題となるかも知れない。

いずれにしても、ツイッターを利用している科学者数が激増しているだけに、それをいかに活かしていくかが肝要であろう。

サイエンスカフェも

近年では、先端研究者が一般人向けに研究内容を解説したり、ざっくばらんな意見交換をする「サイエンスカフェ」が流行っている。この流れを受けて、ツイッターを利用した「サイエンスカフェ on Twitter」[5)]というサービスも今年の 5 月 10 日から始められている（@Science_Cafe、#Science_Cafe）。記念すべき最初のゲストはお馴染みの米村でんじろう先生でテーマは「半導体」だ。その後、「バイオテクノロジー」（5 月 20 日～、永井健治先生・北海道大学電子科学研究所）、6 月 1 日からは「宇宙」（講師未定）の予定となっている。

このサービスが始まってまだ1日しかたっていないにも関わらず（この原稿を書いているのは 5 月 11 日）、フォロワー数は 800 を超えている。また初歩から専門的な質問や意見など多彩なツイートも寄せられており、でんじろう先生の力量が問われるところである（「全ての質問には答えられないかも知れない」と断り書きがあるが、プレッシャーは相当なものだろう）。

また、半導体についての簡単な説明やクイズ、さらにはアンケート「自分で工作してみたい精密機器はどれ？ 1. 携帯電話 2. 液晶テレビ 3. ラジオ 4. 電卓（面白いことに今日現在で各回答はほぼ同数）」などがあり、ツイッターの特長であるリアルタイム性を巧く活かしていると感じた。

おわりに

科学情報を迅速に、かつ正確に大衆へ伝播することは大切だ。その新しい手法として、ブログに続いてツイッターというツールが台頭しつつあることを述べた。少し分野は異なるが、宮崎県での口蹄疫騒動における東国原知事の真摯なツイートぶり(@higashitiji)は目を見張るものがあり参考になっている。

なお、最後になり恐縮だが、ツイッターを始めるには公式サイト[6)]にアクセスし、必要事項を入力すれば驚くほどアッという間に始めることができる。

参考情報

1) http://twinavi.jp/
2) http://twitcam.com/
3) http://togetter.com/
4) http://journal.webscience.org/314/2/websci10_submission_79.pdf/
5) http://sciencecafe.twinavi.jp/
6) http://twitter.com/

2010年 7 月号

【14 年後の雑感】

私も Twitter(今は「X」という、しょうもない名前に変更)を始めて 14 年ですか。いつの間にか全 tweet 数が表示されなくなっていますが、相当な数だと思います。Twitter をやって確実にわかったのは「世の中には全国的、世界的には無名でもすごい人間がたくさんいる」、そして「マイナーな趣味や知名度の低いバンドを愛好する人たちとつながるには最強のツール」ということです。私は英国の XTC というバンドのファンですが、知名度が低いため、20 年ほどたった独りで愛聴していました。それが Twitter で数珠つなぎ式に XTC ファンと知り合うことができ、ファンミーティングやトリビュートライブをできるくらいに親交を深めることができました。SNS がなければ「独りファン歴」はさらに 20 年続き、今日に至っていたことでしょう。感謝。

GAPDH に垣間見る生物の神秘

Mysteries of organisms glimpsed through GAPDH

はじめに

人生は予想外のことが起きるから面白い。もし全ての物事が予想した通りにしか展開しないのであれば、刺激の乏しさから脳は退化速度を上げてしまうことだろう。予想外のことが起きた時、私たちは一瞬ハッとするが、それと同時に新たな状況に対する分析を開始し、その対策を講じる本能を持ち併せている。

GAPDH(グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ)は、解糖経路で機能する酵素の1種だ。本経路に関わる酵素は 10 種類くらいあるが、学生の頃にそれらの酵素や反応生成物の名前を丸暗記しようとしてかなり苦しんだ記憶がある。

あれから 20 数年。GAPDH についての予想外な新機能が近年、次々と明らかにされてきているが、これほどの興味を抱くことも全くの予想外であった。

解糖経路での役割

GAPDH の話をする前にそれが関わる解糖経路について簡単に説明する必要がある。解糖経路は「糖を解く(glycolysis)」、すなわちグルコースを出発物質として、ピルビン酸や乳酸などの有機酸に分解(異化)する多段階経路として知られている。その過程でエネルギー生産を伴うが、無酸素条件の場合は乳酸が、酸素がある場合はアセチル CoA が生成する。GAPDH は解糖経路のほぼ中間あたりで機能し、グリセルアルデヒド-3-リン酸を基質として 1,3-ビスホスホグリセリン酸に変換する脱水素酵素の1種だ。

解糖経路は細菌など原始的な生物にも分布していることから、ほとんどの生物が GAPDH を持っていると言える。また、その発現レベルが比較的安定していることからタンパク質や mRNA の検出などにおいて内部標準[8]として広く利用されているお馴染みの酵素と言えよう。

予想外の機能

だがしかし、今から約5年前、私は研究室で行っている論文紹介セミナーの準備過程で GAPDH の発現レベルが実験条件によって大きく変動することを知った。すなわち、Zhong らは 20%の酸素濃度を 1%にした場合、リボゾーム RNA やアクチンの変化がわずかであったのに対し、GAPDH の発現量が 1.2～1.7 倍に上昇することを示した[1)]。

解糖経路が無酸素状態でもエネルギーを生産できるシステムであることを考えると、この現象は理にかなっていると考えられる。つまり、これは何らかの原因で周辺の酸素濃度が低下しても解糖経路を回すことで生き延びようとする、生存適応のメカニズムであると推測できるからだ。

---

[8] 複数の試料に含まれている特定のタンパク質や mRNA の発現レベルを比較する場合に、分析に供した各試料の量にばらつきがないかどうかを示すために用いられる。GAPDH 以外にも細胞骨格に関係するアクチンやチューブリンなども汎用される。

私がセミナーで取り上げた論文は上述のものでなく、GAPDH の新機能に関する、さらに興味深いものであった（ちなみに、セミナーで使ったレジュメのタイトルは「単なる内部標準ではなかった GAPDH」である）。

CSF-1（マクロファージコロニー刺激因子）は、炎症や細胞増殖に関与する分泌性タンパク質で、がん細胞で発現が増加すると浸潤性や運動性が上がることが知られている。一方、細胞内の多くの mRNA は転写後、タンパク質へと翻訳されるが、炎症や発がんに関わる mRNA の中には、安定化段階を経て初めてタンパク質合成へ至るものが多く CSF-1 も該当する。これは、常に「転写→分解」のプロセスを繰り返している mRNA が種々の刺激によって即座に安定化することで素早くタンパク質合成を行うための機構であろう。

実際に、mRNA の 3’ 側の非翻訳配列に様々なタンパク質が脱着することで mRNA の安定性が制御されるが、近年、なんとこの制御タンパク質として新たに GAPDH が同定された[2)]。つまり、GAPDH は解糖経路の酵素として機能するだけでなく、低酸素条件下で CSF-1 の発現を増加させているという新たな側面が浮き彫りにされたのである。

その後、同じような機能を果たすことが、血圧制御に関わる ET-1（エンドセリン-1）の例でも確認されている[3)]。しかし、CSF-1 の場合とは違って、ET-1 の場合は細胞に酸化ストレスを与えたときに mRNA の発現上昇があったという。

従って、GAPDH は酸素濃度や細胞の酸化状態を鋭敏にセンシングし、必要に応じたストレス応答反応（CSF-1 や ET-1 の発現制御）に関与していると解釈できよう。このように、GAPDH は解糖経路における物質変換という本業を営む一方で、環境応答分子として特定の mRNA の発現を制御しており、その意外性には驚くばかりである。

微生物における新機能

上では動物細胞における GAPDH の新しい側面を紹介したが、下等生物でも同様な現象が見出されている。たとえば、もちろん酵母においても GAPDH は解糖経路で作用するが、それ以外にも酸化センサーとして機能する。たとえば、Shenton らは酵母を過酸化水素で処理すると細胞に酸化ストレスが起こり、GAPDH を始めとする解糖系酵素が酸化を受け失活するが、これによりペントースリン酸経路が活性化し NADPH 合成が高まり細胞の抗酸化性が増強されるという適応機構を報告した[4)]。

このように GAPDH は酸化ストレスに対するセンサータンパク質としての役割を微生物でも果たしているようであるが、実はそれに留まらない。たとえば、植物性乳酸菌の1種（*Lactobacillus plantarum*）はヒトの大腸のムチン（細胞から分泌される粘性糖タンパク質）に結合する際に自らの GAPDH を利用して結合するのだ[5)]。ということは、通常は細胞質で発現している GAPDH が細胞壁表面に局在していることになるが、その解釈は正しい。さらにそれだけでなく、細胞外へ分泌されている場合もある。

このように、GAPDH は細胞内外で八面六臂の活躍をしているようだが、その全貌は未だ謎に包まれたままだと言える。

新機能発見はエンドレス？

なぜ GAPDH はこのように多機能なのだろうか。その意味や意義についての決定的な解答はまだないよ

うである。しかしヒントは、GAPDH における 152 番目のシステイン残基(Cys_{152})にありそうだ。

Cys_{152} には反応性の高いチオール基(-SH)があり、別のシステイン残基のチオール基と SS 結合(-S-S-)を形成する、あるいは求電子性物質 X の付加を受け新たな部分構造(-SX)を形成する可能性がある。

たとえば、過酸化脂質の分解物で酸化ストレスマーカーとして知られている 4-ヒドロキシ-2-ノネナール(HNE)は GAPDH のシステインおよびリジン残基に共有結合する[6]。さらに最近、主要な緑茶カテキンである(-)-エピガロカテキン-3-ガレート(EGCG)も自動酸化を経て GAPDH に共有結合することが明らかにされている[7]。

こうした化学的な修飾は GAPDH の立体構造を変化させることによってその機能を改変することが予想できる。事実、HNE と EGCG はいずれも GAPDH の酵素活性を阻害するが、酸化ストレスによる直接的な酸化のみならず、過酸化脂質の生成(HNE)や食品因子(EGCG)が GAPDH の機能改変をもたらすとすれば、それは何を意味しているのだろうか。

さらに近年、Sen らは GAPDH の高反応性システイン残基に一酸化窒素(NO)が結合することを見出し、細胞死の機構にも GAPDH が関与することを明らかにした[8]。通常の状態で GAPDH は細胞質に局在するが、NO 化(ニトロシル化)を受けることによって Siah というタンパク質を呼び寄せ、核内に移行する。次いで p300/CBP の結合やアセチル化などを介してアポトーシス誘導タンパク質である p53 を活性化し、細胞死を誘導するという機構である。

また、Nakajima らは、NO 発生試薬で細胞を処理すると、低濃度(50-100 μM)では同じく GAPDH の核内移行が起こるが、高濃度(200-300 μM)では GAPDH は凝集し細胞死を誘導する現象を報告した[9]。

おわりに

今月は専門的で少しわかりにくい内容だったかも知れないが、とにかく「教科書にも載っている一般的な酵素でも新たな機能が発見されることがあるのだ！」という意外性をお伝えしたかった。

1つの酵素が複数の役割を担っている事実は偶然というよりも何らかの必然性に起因しているのであろう。その謎を解き明かすことは、生物や進化についての神秘を理解することに他ならない。また、「予想外な一面」を掘り起こすことは既成概念を鵜呑みにしないという、研究する上で忘れてはならない姿勢を呼び覚ませてくれる。

参考文献

1) Zhong H, Simons JW.: Biochem Biophys Res Commun., **259**:523-26 (1999)
2) Bonafé N, et al.: Cancer Res., **65**:3762-71 (2005)
3) Rodríguez-Pascual F, et al.: Mol Cell Biol., **28**:7139-55 (2008)
4) Shenton D, Grant CM.: Biochem J., **374**(Pt 2):513-9 (2003)
5) Kinoshita H, et al.: J Appl Microbiol., **104**:1667-74 (2008)
6) Uchida K, Stadtman ER.: J Biol Chem., **268**:6388-93 (1993)

7）Ishii T, et al.: Free Radic Biol Med., **45**:1384-94（2008）
8）Sen N, et al.: Nat Cell Biol., **10**:866-73（2008）
9）Nakajima H, et al: J Biol Chem., **284**:34331-41（2009）

2010年８月号

【14 年後の雑感】

その後、GAPDH について研究動向は全くフォローできていませんが、池田雄樹君（当時修士課程）が「GAPDH は COX-2 を抑制する」という重要な知見を論文にしてくれました。私の研究課題では珍しく食品成分が登場しない研究課題ですが、それだけに色々と苦労もあり、思い入れのある論文です。

Ikeda Y, Yamaji R, Irie K, Kioka N, Murakami A. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase regulates cyclooxygenase-2 expression by targeting mRNA stability. Arch Biochem Biophys. 2012 Dec 15;528(2):141-7.

**　また、抗炎症機能を持つゼルンボンの結合タンパク質が GAPDH ではないかと想定していた時期もあり、もしそうであれば、また違った面で興味深い研究が展開できていたでしょうね（「研究あるある」かな）。**

サリドマイドの標的分子

The target molecule of thalidomide

はじめに

小学生のとき筆者はキャンプ少年で、夏になると家族や友達と自然と戯れるのが好きであった。しかしある夏、キャンプ小屋で偶然同室となった子供の手足が奇妙に曲がりくねっているのを目の当たりにし、幼心に非常に衝撃を受けたことを今でも記憶している。そのとき、母親が何らかの説明をしてくれたと思うが、サイリドマイド児であると本当に認識できたのは数年も後のことであった。

後述するように、サリドマイド被害は 1960 年ごろから始まっているが、その毒性メカニズムは長年の謎であった。しかし、今年になって半田宏教授(東京工業大学)らが *Science* 誌に研究成果を公表し[1)]各方面に大きな反響を呼んでいる。

サリドマイド事件の概要

まず、サリドマイド事件がどのような経緯で起こったのか、概要を振り返ってみたい[2)]。サリドマイドは 1957 年に旧西ドイツのグリュネンタール社が「コンテルガン」の商品名で睡眠薬として販売を開始した。日本ではその翌年、独自の製造法を開発した大日本製薬(当時)が「イソミン」の名で販売を開始。さらに同社は、胃腸薬「プロバンM」にサリドマイドを配合し、妊婦のつわり防止に使用された(妊婦が服用する薬に配合されたことが後々の薬害拡大へとつながることになる)。この頃から服用した妊婦から奇形児が産まれたという報告が出始めるが、製造中止にまでは至らなかった。

1961 年、催奇性に関する学会報告などを重視したグリュネンタール社はサリドマイドの回収を始め、その約1年後、大日本製薬も後を追うように製造中止した。しかし、時はすでに遅すぎ、西ドイツでは 3000 人以上、日本では 300 人以上が被害を受けることになってしまったのである。全世界的には約 4000 人が被害を受けたが妊婦によるサリドマイドの服用は 30%が死産であることから実際には 6000 人近くになると計算される。

1963 年、大日本製薬を被告とする最初の損害賠償請求が提訴された後、約 12 年もかかって同社および国との和解がようやく成立した。サリドマイド事件をきっかけに、新薬に関しての安全性、副作用、妊婦への影響についての厳しい基準が確立され、我が国における薬事行政に多大な影響を与えている。

意外な一面

サリドマイドが上記した経緯でこの世から消え去ったのなら話はわかりやすい。しかし何の運命なのか、その後、サリドマイドは違う局面で注目されることになる。どうした背景なのかはわからないが、1965 年、ハンセン病患者に対してサリドマイドが投与され、ハンセン病特有の皮膚症状が改善されたのである。

また、1989 年には特定のがん患者の場合には、体力消耗や食欲不振が改善したという報告がなされた。サリドマイドには血管新生を阻害する作用がある。胎児における血管の形成や成長を阻害することは奇形の

原因となるが、がん細胞の周辺では血管が新たに形成される（増殖のための十分な栄養を補給するため）ので、これを遮断してやれば「兵糧攻め」によってがんを死滅させることが可能になる。このようなメカニズムがあることから、特に多発性骨髄腫などの場合の治療においてサイドマイドは薬剤として十分に魅力があると考えられているのだ。

様々な議論を経て、2005 年、厚生労働省の薬事・食品衛生審査会は、サリドマイドを希少疾病用医薬品として指定した。これを申請した藤本製薬は同年、サリドマイドを多発性骨髄腫の治療薬として治験を開始し、翌年、厚生労働省に製造販売の承認申請を行っている。

これを受けて厚生労働省は、「サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会」と医薬品等安全対策部会において検討を重ね、2008 年に、以下などの3条件で多発性骨髄腫の治療薬として再承認した。（1）承認を申請した藤本製薬が、患者・医師・薬剤師を登録し、処方量や服用量を管理する。（2）妊娠の可能性のある患者には、処方の前に妊娠の有無を検査する。（3）飲み残さず、不要になったら返却する。

標的分子の発見

サリドマイドの薬害が発生してから 50 年近くが経つが、不思議なことにその詳細なメカニズムは依然として不明であった。しかし近年、ノーベル賞が授与された、質量分析によるタンパク質の同定技術が開発され、事態は急展開を見せることになる。冒頭で述べたように、東工大の半田教授らは、サリドマイドを磁気ビーズに結合させることにより（図 1A）、サリドマイドの結合タンパク質の同定に挑んだ。

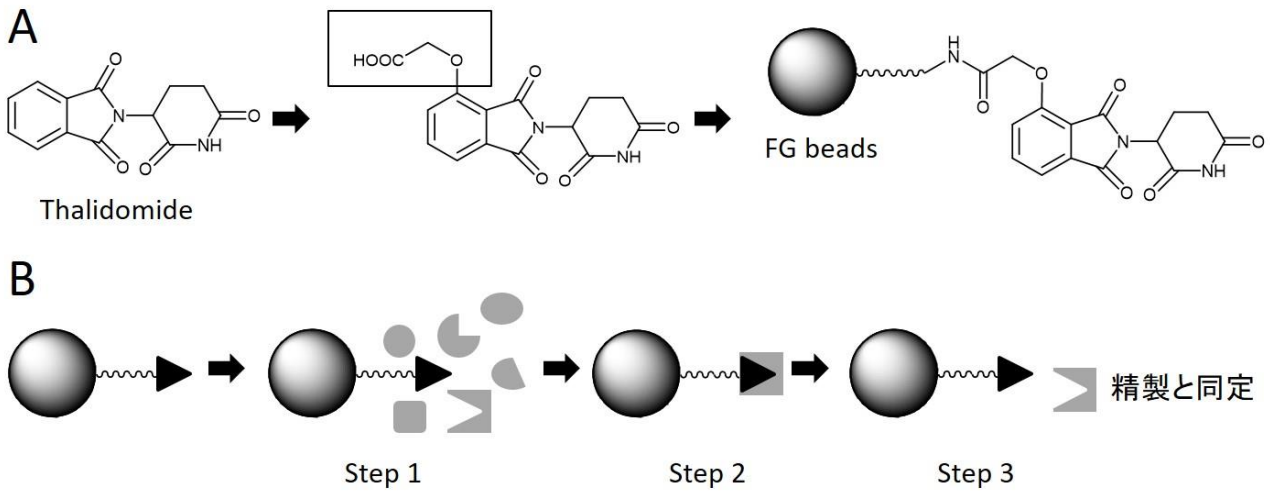


図 1A FG ビーズへのサリドマイドの固定化

サリドマイドのベンゼン環にカルボキシル基を導入し、それを FG ビーズへ結合させる。

図1B 一般的な標的分子の同定法の概念図

ビーズに固定したリガンド（▲）にタンパク質の混合物を添加し、標的だけを結合させる。それを界面活性剤などで回収し、同定する。

ここで標的分子の同定法について簡単に説明したい(図 1B)。結合タンパク質を見つけようとする化合物(一般に「リガンド」と呼ばれ、細胞抽出物などを添加する(step 1)。細胞内には何千種というタンパク質が存在するが、リガンドと特異的に結合するタンパク質が優先的に結合する(step 2)。遠心分離や磁石などを使ってビーズを細胞溶解液から分離した後、標的を回収し質量分析やその他の方法で同定する(step 3)。

半田教授らは培養細胞を使って、サリドマイドの主要な結合タンパク質の1つがセレブロン(cereblon)であることを見出した。この大発見の鍵は、自らのグループが開発した FG ビーズの利用であろう。このビーズは、フェライトのナノ結晶をスチレンとグリシジルメタクリレートなどの有機高分子で覆ったもので形成される。球径は約 200 nm と従来のものよりはるかに微粒子で、タンパク質の非特異的吸着が極めて少なく高い分散性も有する。また、様々な有機溶媒に対して耐性があるのでリガンド結合にも有利である。さらに、磁気応答性を示すので標的分子が結合したビーズを磁石によって回収することができ、一連の操作の自動化も可能なのである。

ところで、結合タンパク質を同定した場合、それがリガンドの機能や毒性には関係せず、「ただ単に結合する」場合も危惧される。しかし重要なことに、サリドマイドが結合しないようにセレブロンを改変した場合、奇形がほとんどみられなくなることがゼブラフィッシュとニワトリを用いた動物実験で確かめられているのだ。従って、サリドマイドの毒性が少なくともセレブロンを通して発現されることは決定的であると言える。

ところで、セレブロンとはどのようなタンパク質なのだろうか。すでにわかっていることは、タンパク質を分解する酵素の 1 種であり、胎児の四肢の形成に重要な役割を果たしているという性質だ。サリドマイドはこの酵素の働きを阻害することで四肢の形成を阻害していると考えられるが、この酵素の基質は未だ不明であり未解決の問題も残されている。

教訓

サリドマイドは本来、抗てんかん薬として開発された。しかし、思ったほど効果がなかったために抗てんかん薬としての可能性は消えたが、評価過程で催眠性が認められたため、睡眠薬として販売されたという経緯がある。こうした、「場当たり的」な薬剤開発が思わぬ薬害に繋がってしまったことはまちがいないだろうし、現在の薬事行政では考えられぬことなのであろう。

医学系データベース PubMed では「thalidomide」は 6000 件以上もヒットするが、1960 年に公表された最初の論文[3)]のタイトルは「鎮痛および催眠性を有する新薬サリドマイドの薬理学的な特性」となっている。特筆すべきことは論文要旨に「実験動物に投与しても特筆される副作用はなく、また心臓、呼吸器系、自律神経系に対する害作用もない」と記されていることである。論文の中身には、薬理作用に関するデータはもちろんだが、マウスやラットに対する毒性がないことを示すデータも提示されてある。しかし、注目すべき、胎児に対する影響は全く記されていないが、単に試験されなかったのかどうかは著者の知り得る範囲ではない。

おわりに

自らが開発した最先端のバイオマテリアルを用いて、50 年以上にわたる謎を解決した今回の研究は学術

的にも素晴らしいだけでなく、患者を含む一般大衆への貢献という点でも計り知れない業績だと思われる。

標的分子を発見するだけで作用機構の全容が解明されるわけではないが、本来の薬理作用だけでなく副作用の究明に繋がるケースがあることは非常に注目される。食品因子の標的分子の研究を始めたばかりの私にとっては非常に刺激を受けたニュースであり、心から尊敬の念を覚えた。

（サリドマイド事件の概要についてはウィキペディアを参照した）

参考文献

1） Ito T, et al.: Science., **327**:1345-1350（2010）
2） Miller, MT et al.: Teratology, **60**:306-321（1999）
3） Somers GF.: Br J Pharmacol Chemother., **15**:111-116（1960）

2010年 9 月号

【14 年後の雑感】

本文の最後に「心から尊敬の念を覚えた」とあるように、私は半田先生の業績に強い感銘を受けました。そして、2011 年の日本農芸化学会の世話人をしていたこともあり、思い切って全く面識のない半田先生に講演を依頼しました。極めて多忙でおられたようであり、また農芸化学という半田先生のフィールドとは異なる学会なので、受けて頂けるのかとドキドキしながら返信を待っていましたが、結果は快くご快諾頂き、天にも昇るような気持でした（しかし残念なことに、この学会は東日本大震災の影響で開催中止となり、結局、半田先生に直接お会いする機会は逸してしまった泣）。

実験をする（久しぶりに）

Doing experiments after a long while

はじめに

記録的な猛暑だったこの夏、いろいろ事情があり自らが実験することになった。研究者が実験するのだから別段、不思議なことはないと思われるかも知れない。しかし、もっぱらデスクワークに追われる昨今、まとまった時間を実験台で過ごすことはかなり厳しい。いつも学生に「あーしろ、こーしろ」と口先だけで指示を送っている身が久しぶりに現場に立ったとき、何を感じるのだろうか。

そう簡単には

自分で実験するにあたって、最初に頭に浮かんだのは「実験するという、この優雅な時間はいつまで続くのか」ということである。もちろん実験してデータを出すことは研究者の本分とは言え、義務ではない（その実験を学生がしても良いわけだし）。厳密な締め切りがあり、プレッシャーとの戦いとも言えるデスクワークとは違ってあくまでオプションという位置づけである。

そうは言っても、学会発表の要旨を出した後はもう後戻りできないし、今回、実験する十分な時間が学会当日まで確保できるのかどうか、何とも不安であった（ある）。今までの苦い経験から、ある日突然「この書類を〇〇までに提出せよ」という時限爆弾を立て続けに頂戴することも予想、あるいは覚悟しておかねばなるまい。

また、急に時間が取れなくなったからと言って、頭を下げて自分と関係ない実験を学生にしてもらうのも申し訳ないし、そんなことはやらせられない。こうした背景から、自分がメインで実験したデータを自らが学会で発表しようと決心するのにはちょっとした勇気が必要だった。

実験は計画的に

さて、どこかの金融会社のCMと同じく実験では計画がとても重要だ。学会までの日数を逆算して、どこまでデータが出せるのか、またどんな結果が出るのかわからないが、どの程度の量の実験を仕込むことができるのかを綿密に考え抜かねばならない。この目的において、いつの頃からか私は実験計画を長期、中期、短期の3種の時間軸で立案することにしている。

長期計画は、現時点からゴール（論文投稿や学会発表）までのスパンが対象で、最終的に一区切りつくまでにおよそどのような課題をクリアするのか、という範囲で考える。中期計画は1週間単位で、実験以外の業務を考慮しながら具体的なスケジュールを立てて行く。たとえば「月曜日は昼から会議があるから午前中に細胞を処理して会議が終わったら回収する」とか「実験の合間に3時間の待ち時間があるからその間に原稿をやっつける」などのように、極力無駄な時間が発生しないように計画を練る。この作業は主に前の週の金曜日に行い、1週間分の計画に関して無理や無駄がないかをジロジロ見ながら考える。

短期計画は1日分だが、中期計画で練ったものの再確認である。これは前日の寝る前や当日の通勤時にシ

ミュレーションし、問題ないか最終確認する。慎重に考えたつもりでも計画に不備があったため、あるいは不可抗力で誤算が発生することもあるが、多くの場合はスムーズに進めることができる。そして、基本的に無駄な時間が全くないのでラボを後にする頃にはもうフラフラだ。

共同社会のマナー

1日中ずっとパソコンの画面に向かって唸っているときはほとんど感じないが、実験台に立つと「ラボは小さな社会」という言葉を思い出す（自分の言葉です）。全国のラボではルールや約束事がきっちり決まっている場合が多い。さらに、それらが明文化されていたり、4月にちゃんとオリエンテーションするラボもあるだろう。それは素晴らしいし、本当はそうした方が良い。

しかし、こうした面に関してうちは比較的ラフである。正直に言って、私は新人に対して規則などの説明をほとんどしないが、先輩学生連が「これはこうすることになっているんだよ」と（おそらく）伝えてくれているのだろう。言い訳クサイが、こうした、あまりシステマティックでない風土も案外良いのではないかと思う。もちろん、無法地帯は困るが、あまり縛りをきつくしないことで自ら考える場面も増えるだろうし、きちんとしたルールがなくても大きな事故やトラブルが起こらないのが理想的ではないだろうか。

しかしもちろん現実は甘くない（笑）。今回、頻繁に現場に立つことで私も知らず知らずのうちに他人に迷惑をかも知れないし、逆に初めて見えてくる学生諸君の落ち度もある。たとえば、共通試薬の残量が少なくなっているのに新しい分を注文していないとか実験器具を片付けずに放置しているなどの例だ（デスクからはこうした光景は遠い）。

自分だけでなく、他人が使う可能性のある試薬や実験器具に対して、どのように考え、何をすれば（しなければ）他人に迷惑をかけないのか、について深く考えることは小さな社会の一員としての義務であろう（自戒を込めて）。

マニュアルのウラを読め

多くのラボにおける実験では、マニュアルが利用されている。実験の原理、必要な試薬、そして実験操作などが書かれており、それに従っていれば普通は実験がうまく行くようにできている。たとえば、大学のラボでの実験経験が全くない高校生でも、熟練者が側でサポートしていればひと通りのデータは出るだろう。と言うと、実験は誰がやっても同じ結果が出るように受け取られるかも知れないがもちろん違う。事実、これまでに、そうした体験をしたことが何度もあるのだ。

「マニュアル実験ではマニュアルに書かれていない部分が実は大事」だと私は思っている。これには大別して2つの観点があって、まず1つ目はマニュアルに書かれていない、些細なコツがあるという点である。もちろん、こうしたトリビア的なコツもマニュアルにアップデートするべきなのであるが、特に現場に立たない教員となってからはそこまで配慮が行き届かないのが現状だ（優秀で親切な学生がラボメンバーに周知してくれるのを頼りにしている）。

もう1つの要素は、逆説的だが「マニュアル通りにやらないこと」だ。もちろん、大半は指示通りに手を動かすが、それを鵜呑みにせずに操作の意味などを深く考えながら実験していると、マニュアルの落とし穴や時

には間違いが見えてくることもある。そんな場合は当然、自分なりの改善策を講じ、自分なりのマニュアルに改変する（文字にしないことが多いが）

しかし、こうした姿勢はある種の危険性を含んでいることも事実だ。本人は「この操作は省略して問題ない」と思っていても実はそれが間違っていることもあるからだ。「自己流」の是非を簡単に決めることは難しいが、その場その場の頭で懸命に考え、最終的には自己責任で実験していく他はない。

いずれにしても、「先生が（先輩が）作ったマニュアルだから間違ない。この手順に従っていれば問題なく実験できる」と真正直に信じてしまう学生さんがいるとしたら残念だし、危機感を覚える（そうした学生に育てないことも大切です、もちろん）。

絶望感・ワクワク感

この夏に行っている実験のデータの一部は、10月に仙台で開催される第15回日本フードファクター学会（JSoFF）で発表する予定だ（皆様がこの拙稿を目にする時にはすでに終了しています。ちなみに JSoFF で一般口演するのは8年ぶり）。

今回の発表内容は、これまでの研究路線と少し違った側面もあり、新しいことにもチャレンジしている。そんな背景から、仮説に則したデータが出る保証もないし、やってみたいとわからない、という実験が多々あった（ある）。中には条件を変えて6回行った実験もあるが、センスがないのか、精進が足らないのか、はたまた仮説が間違っているのか、今のところうまく行っていない（現在進行形）。

実験と言うのは、操作自体はマニュアル通りにやるという一面性を持つ一方で、実験デザインは千差万別だ。つまり、何かを証明しようという場合に、どのような実験方法でそれに挑むのかは個人個人の研究のバックグランドや経験、さらには実験センスや動物的嗅覚などによって差異があるのが普通だ。

そして、それら個々の要素が複雑に絡み合った結果、最終的にそれぞれ固有の戦略が練られる。そして当然のことだが、アプローチが大きく異なれば、片やポジティブ、片やネガティブな結果という状況もあり得るわけだ（だからこそ研究は面白い）。いずれにしても、ネガティブな結果しか出ない場合は、「他の人間がやったらうまく行くんじゃないか」という恐怖に支配される。

逆に、ある実験事実をヒントとして様々な可能性を思索し、同時に文献調査を進めながら「最も妥当な仮説」を絞り出し、自分の実験を通してそれが実証できれば、それはもう研究者冥利に尽きるというものだ。

正直に告白するが、どちらかと言うと、私は学生の頃から実験台でずっと手を動かしているよりは、アイデアを考え、ディスカッションしている方が性に合っており、今でもその傾向は変わっていない。しかし、研究活動を行っていく上で快感を覚える機会の1つが実験現場であることは間違いなく、自然界の新しい事実をリアルタイムで目撃することほど素晴らしいことはない。

おわりに

私が近畿大学で助手をしていた平成6年頃、同じ研究室の教授だった土井悦四郎先生（京都大学名誉教授、故人）は、常々、大きな声を出しながら楽しそうに自分の手で実験されていた。

京都大学を退官された後であり、時間的な余裕ができたのでそうされていたのか、京大時代からずっと一

貫した御姿勢だったのかは存じない。しかし、すでに多大な業績を挙げられた先生がさらに自分の手でデータを出そうとするご様子が非常に衝撃的で、「自分が歳をとってもこうありたい」と感じたことを昨日のことのように覚えている。

　石にかじりついてでも、もっと実験しよう。

2010年 11 月号

【14 年後の雑感】

うーん、このとき何の実験をやっていたのか、全く覚えてなかったので当時の講演要旨集を引っ張り出してくると「タンパク質シャペロンに着眼した Xenohormesis の検証」というタイトルでした。ゼルンボンという食品成分が細胞タンパク質に対して非特異的に作用することで熱ショックタンパク質の誘導が起こり、これが実は抗炎症的に機能する、という結構重要な内容ですね。適度なストレスによって健康効果が得られるという仮説と関連したもので、要旨の最後には『「Train, or be treated」(鍛えよ、さもなくば治療)』と書いていました。要は「適度のストレス暴露されていないと病気になるよ」というメッセージですが、シンポジウムでなく一般講演でこんなこと書くとはなかなか恐ろしいですね(でもこの考え方は今の研究の根幹でもあります)。

シューカツ

Job hunting

はじめに

100 年に一度と言われる不景気のこともあって、容易に就職できない学生が増えている。いや、不景気でなくても自分に合った仕事を見つけることは至難の技だ。私はほとんど就職活動（以下、シューカツ）をしたことがないが、その苦労は学生を見ていればある程度は理解できる。シューカツの現状に問題はないのか、愚痴を交えた小意見を述べてみた。

何を見せるのか

「進学してラボに残って欲しいと思う学生は、ほぼ一発で就職が決まる」という私なりの法則（？）がある。たとえば、いつまでも側にいて欲しかった、ある愛弟子のケース。就職難で名高いポスドクという立場ながら、超難関の旧国立某研究所と3つの企業を受け、全てで合格通知をもらっている。

研究室に配属以来、学生をずっと見ているから、シューカツで苦労するかどうかの判断はある程度可能だ。どんな学生が苦労しないかをピックアップしてみると、1）レスポンスが良い、2）自分の意見を持ち、それを的確に伝えられる、3）明るく責任感があり皆の人気者、というところであろうか。

企業の人事担当者などが採用を決める上で大事な基準の1つが「一緒に仕事したいと思うかどうか」だと聞いたことがある。上で言う3）の要素が強いと思うが、確かに、大人しくて、一見、何を考えているのかよくわからない学生はやりにくいと感じることもある。

けれども、お互いに慣れて行くうちに相手の考えていることや気持ちが理解できるようになることが多い。そして、ある日突然、「えっ、この子ってこんなにアツかったの！？」とその芯の強さや潜在能力に驚くことも少なくない。

採用担当者にはこの素養が見えているか。私はノーではないかと勘ぐっている。もちろん、たとえこの疑いが正しくとも、それは人を見る目が足らないわけではなく、評価時間が不足していることが主たる原因であり、短時間では私も全く予測できない。

このように、やる気や能力はあるが、それを表に出すのが苦手で時間がかかる学生は、短期決戦のシューカツに際し、いかに振る舞えば良いのか。少しでも上記の3要素が採用者の記憶に残るように、「シューカツマニュアル」などを参考にしながら、普段の自分にない装いを創り上げて臨めば良いのか、それとも素顔を貫いた方が実は評価が高いのか、実に悩ましい問題である。

いずれにせよ、絶対的な主導権が企業側にある以上、学生がなるべくありのままの姿で勝負できるように、最大限の配慮をするべきではないだろうか（ある程度はやっているのだろうが）。面接時などにおいて、採用者側には志願者の本音を引き出すテクニックがあると聞いたことがあるが、潜在している優れた一面を引き出す技術もぜひ磨いて頂きたいものである。

もちろん、「装う」という面では企業側も同質だ。おしゃれなオフィス、成長する会社像、活き活きと働くス

タッフなど、少しでも印象良くしよう、という姿勢を貫いているから、応募者側が虚像を見抜く術を身につけることも大切だ。

いずれにしても、入社後は、お互いに化粧を落とすことになるのだから、そのときに互いの素顔にビックリしないように、気をつけたいものである。

本当に有益なの？

「リクナビ」やら「みん就（みんなの就職活動日記）」やら、昔はなかったシステムがシューカツを支配している。もちろん、情報量が多いことは何より魅力だろうし、昔と違って効率が遥かに高いのだろう。

でも、ネット社会に落とし穴がつきものであるのと同様に、こうしたシステムに依存したシューカツにも多少なりとも問題があるのではないだろうか。たとえば、情報過多による思考機会の減少（あるいは思考停止）や不確かな情報による混乱・誤解などは容易に想像できる。特に「主たる情報収集源はネットだけ」という世代では、あふれかえる情報の波に翻弄され、自分を見失いがちであるというのは偏見だろうか。

もう1つ危惧されるのは、選択肢が多いということの副作用として、1社1社に対するリサーチ量が希釈されるのではないかという点だ。特に最近では、エントリーシートを出す、あるいは実際に面接を受ける会社の数が昔と違って格段に多い。そうなると、個々の会社対策がおろそかになることは自明であり、このことが原因で内定が遅れ、焦りが生じ、さらにエントリーを増やして益々散漫になる、という悪循環に陥るケースも想像されよう。

「もっと受ける会社の数を絞るべきだ」と私やそれより上の世代の先生はよく言うが、それは的外れなアドバイスなのだろうか。

先走りしないで欲しい

（以下の内容の一部は先日、twitter やブログにも記載した）

採用倫理憲章に基づき、経団連が「卒業学年に達していない学生に対する実質的な選考活動は慎む」ことを企業に呼びかけ、4月1日がシューカツ解禁日とされている。しかし、これはすでに形骸化しており、企業の OB や OG が母校を訪問し懇談するケースやインターンシップを利用した活動を通して内々定（内内々定？）が出ることもあるのだろう。採用する側からすれば、1日でも他社に先んじて青田買いする必要性があるのはよく理解できるが、実質的に強制力のない紳士協定は現場を混乱させるだけである。

ところで、いつの頃からか、内定した学生に対し、企業側から英語や専門分野に関する課題を与える、あるいは内定式以外で様々な機会を設けて学生を半拘束するケースが増えている。もちろん、昔からあったのだろうが、ここ5年くらいで非常に目立つのだ。もちろん、本人が進んで取り組む機会もあると思うが、必ずしもそうとは思えないような内容も漏れ聞こえてくる。企業サイドとしては、1日も早く即戦力としてバリバリ働いて欲しいから入社前にアレコレと仕込みをしたい気持ちはもちろんわかる。

これは自分のケースに当てはめて考えれば一目瞭然だ。

次年度から自分のラボに編入する予定の他大学の学生から「配属までに何かやっておくこととか、読んでおくべき本はありますか？」という問い合わせのメールが来ることが多い。これに対して私は「何もありませ

ん。今の研究に専念して良い成果を挙げて下さい」と返事することにしている。

でも本音は違う。特に研究内容が違うラボから移ってくる場合、最初は戸惑いも多いし、自分のラボ学生の卒業論文などを渡しておけばずいぶんとスムーズにスタートでき、結果的に自分の業績が増えるからだ。でも、我慢してその言葉を飲み込み、予習を勧めない理由は、今の研究環境でわき目も振らずにベストを尽くすことが何より大切だということと、次年度の準備をさせるということは現在のラボの先生に失礼だと感じるからだ。

だから、「内定式以外は止めてほしい」とまでは言わないが（でもそれが本音）、入社前研修・課題などに関しては、学生本人はもちろんのこと、少なからずその周辺にまで影響しているということを理解して頂きたいと考えている。ただでさえ学生がシューカツに費やす時間は年々増加しており、それによって研究室での活動時間は着実に蝕まれているのが現状だ（歯止めは全く見えない）。

日本と違って、アメリカでは大学を卒業するのは難しい。これは日頃から試験や講義などの卒業要件がキツイためである。おそらくその事とリンクして、通年採用が常識のアメリカなどでは在学中にシューカツすることは一般的ではなく、卒業してから本格的な活動する例が多いと聞く（ああ、それなのに日本の大学はただでさえ卒業が楽勝で、しかもシューカツのため何カ月も大学に来なくても卒業できるなんて…）。

ここで強調しておきたいことは、日本における「新卒一括採用制度」は決してグローバルスタンダードなどではなく、むしろ異端であるという点だ。このシステムは企業側にとっていろんな面での利便性が高いからずっと続いているのかも知れないが、シューカツの早期化や長期化の主要因の1つであることは間違いない。

また、長期に渡るシューカツによる学習機会の損失は、学生の質の低下にも直結し、結果的に企業の首を軽く締めていることも追加して指摘しておきたい。

マニュアル文化

最後に、さらなる疑問を残しておく。もちろん、例外が多々あることは承知しているが、今日のシューカツに参戦し勝利するためには、一様にエントリーシートに記入し、没個性なリクルートスーツに身を包み、シューカツマニュアルで学んだノウハウを基盤として面接に臨む必要がある（らしい）。

もちろん、入社した後もある意味での協調性が必要とされる場合も多く、こうした「右に倣う」姿勢はある意味で必須なのだろう。その一方で、社会や会社の閉そく感を打ち破るには独創的で型破りな人材が必要、という何人かの社長さんのコラムを思い出したりもする。

面接などを通して、そうした素養もフィルターにもかけているのだろうが、こうした画一的なシステムによって果たして真に創造性な人材を発掘できるのか、と考え込んでしまう。

おわりに

リクナビなどの巨大システムがあまりに幅を効かせている現状が腑に落ちないので、「リクナビを使わない」で検索をかけてみた。そこでヒットしたサイト「リクナビを使わない就職活動」（http://adu.jp/job/）は、目からウロコの意見も多々あり、さすがにひねくれた人物は違う、と膝を叩いた次第である。

本格的なシューカツをしたことがなく、また昨今の情報に詳しいわけでもないのに、今月はいろいろと好

き勝手なことを述べさせてもらった(私が今の学生であっても同じくリクナビは使っているだろう、ということも告白しておきます)。認識不足や誤解があればお許し頂きたい。

2010年 12 月号

【14 年後の雑感】

日本におけるシューカツの問題点は不変、あるいは不滅だと未だ感じていますね。実に腹立たしい。ここに書いていることはほぼ今の心境でもあります。小学校の頃から「横並びは美徳」という教育をずっと受けてきた学生が、面接では「あなたの個性は？強みは？」と聞かれる理不尽さ。そりゃネットにころがっている手軽なマニュアルで予習しますわな。そのままの自分をさらけ出して相性が悪ければ次、というわけにはいかないんでしょうか。誰にも得手不得手、長所短所があって、そのプロファイルが就職先とマッチすればとりあえず就職というだけの問題ではないのかな。そして最後にもう一度言っておきます。現在のシューカツシステムは大学における教育や研究を甚だしく侵害しています。営業妨害！

緑茶の副作用研究

Studies on side-effects of green tea

はじめに

茶（*Camellia sinensis* L.）は嗜好品としてだけでなく薬用目的でも古くから愛飲されてきた。たとえば、栄西禅師は「茶は養生の仙薬、養生の秘訣は五臓を保つこと。茶はその苦味をもって心臓を強くし、五臓の調子を整える。また、茶は酒をさまし、眠気をとり、精神を高揚させる。傷を癒し、疲労感をとり、利尿をよくする」と述べている。

茶が健康に良いという科学的根拠は豊富にあり、私もこれを支持している。しかし、これには但し書きが必要だと考えている。つまり、「お茶そのもの」と「お茶成分を使ったサプリメントなどの濃縮物」は別物だという主張である。

ここ数年、私は緑茶関連物質に潜む害作用について学会などで講演してきた。しかし、誤解を受けている可能性もあり、この場を借りて補足できればと思う。

きっかけ

私は決して「緑茶の副作用を見つけよう」と目論んで研究を始めたわけではない。今から約 10 年前、抗炎症作用を持つ食品因子の研究をしていたときのこと。細胞を刺激して炎症伝達因子（PGE_2 や TNF-α）を産生させる実験系を使って抑制成分を探していた。様々な試料を評価したが、代表的な緑茶カテキンである EGCG がこれらの産生を逆に増加させる現象を見つけた。

しかし残念なことに、韓国のグループが前後してすでに同じようなデータを報告していた[1)]。そこで少し視点を変え、大豆イソフラボンの genistein がこの逆作用をキャンセルできるというデータを発表した[2)]。

次に、matrix metalloproteinase-7 の前駆体（proMMP-7、がん細胞の転移を促す酵素）の抑制物質を探していた時。この酵素レベルの発現を数十倍にも増加させた驚きの食品因子があり、それがまたもや EGCG だったのだ[3)]。

そのメカニズムにおいて鍵となるのは、EGCG から活性酸素が発生する段階である。本特性は、「抗酸化物質として知られる EGCG が逆に酸化を促進する」という意味合いにおいて非常に興味深い。しかし当時、学会などで議論になったのは「培養細胞系で活性酸素を発生し様々な逆作用を示す可能性は理解できる。しかし実験動物ではどうなのか？」という点であった。

動物などの生物個体においては、肺など特殊な臓器を除いて、培養細胞系よりは低酸素状態なのが普通だ。また、活性酸素の生成量は酸素濃度に依存する。従って、酸素量の少ない動物体内でも同じような害作用が見られるのか、という点が問題となる。そこで次に、マウスを使った実験を行った。

マウス大腸における害作用

まず、どんな実験系で評価するかを考える必要がある。proMMP-7 の実験で使っていた細胞が大腸がん

由来のものだったので、まず大腸炎や大腸がんへの影響を検証した。動物実験で使用できるほど大量のEGCG を確保することは困難だったので、市販の緑茶ポリフェノール試料(GTP)を用いた(70%がカテキン類で、そのうちの約半分が EGCG という化学組成である)。

実験方法の詳細は原著[4)]に譲るが、ポイントとしては、特別な処理をしない群(C群)、C群に GTP を投与した群(G群)、大腸炎や大腸がんを起こす群(P群)、P群に GTP を投与した群(+G群)の4種の実験群を設けたことである。また、GTP の量は、餌中で 0.01%-1%と幅広くした。

まず大腸炎に対する作用である。デキストラン硫酸をマウスに投与し、大腸炎を誘発した。それに対し、低用量(0.1%, 0.25%)の GTP を投与した+G群では何も影響しないか、むしろ炎症を抑制する傾向が見られた。これに対して、高用量(0.5%, 1%)の+G群では、炎症を反映する測定項目 10 個のうち、4項目で有意な悪化作用が認められた。また、1%GTP 単独投与のG群では、ほとんど全ての測定項目においてC群と同等であった。

次にマウス大腸発がん試験で評価した。実はこの実験では誤差が非常に大きく、各群間に関して統計学的有意差は得られていない。そのことを明記した上で、あえて結果の傾向を述べたい。興味深いことに、0.01%の最少用量では腫瘍の発生個数はP群に比べて約 50%減少した。しかし、高用量(0.5%, 1%)では逆に最大で8倍近くにまで増加する傾向にあった。

換算

上記の実験で用いた GTP の量はヒトに換算するとどれくらいに相当するのか。当然、気になるところである。異なる動物種間の換算方法はいろいろある。たとえば、体表面積で換算すると、マウスの餌中で1%GTP という量は、ヒトでは約 5 g/日に相当する。これは緑茶で考えると約 5 L ということで、1日では飲みきれない量だ。

しかしここで考慮すべき点がいくつかある。まず、ヒトとマウスという生物間の差異だ。化学物質の安全係数が 100 であることを考慮すると、5 L という量は 50 mL となり、誰でも飲用できる量となる。また、餌中(動物実験)と飲水中(日常生活)で同じ量の GTP が含まれていたとしても、前者の場合は餌中のタンパク質などへの吸着があり生体への暴露量はもっと低かったのかも知れない。

一方、緑茶でなく、サプリメントでは摂取量が格段に高くなることも議論すべきだろう(試みにインターネットで「緑茶サプリメント」と検索すると、1日摂取目安量で合計約 1.5 g になるような濃縮製品も販売されていた)。

ところで、実際のところ私たちは1日にどれくらいの緑茶ポリフェノールを摂っているのだろうか。埼玉県の住民約 150 名を対象とした調査では、平均約 480 mg であり、1日に 10 杯以上の摂取した場合で約 1.3 g であったとされる[5)]。

以上を総合すると、今回の動物実験でマウスが摂取した量は日常生活ではあり得にくいと言えるかも知れない。しかし、生活スタイルや潜在的リスクを考慮すると、あながち意味のない高用量であったとも言い切れないのではないだろうか。また、機能評価の実験系でも高用量が珍しくないことも指摘できよう。

メカニズム

上で述べた害作用がなぜ起こったのか。毒性発現メカニズムの解明は、ヒトでの副作用を議論する上で極めて重要だ。現在のところ確たる証拠は得られていないが、最も妥当なのはポリフェノールによる過酸化作用であろう。これは、前述したように培養細胞では広く認知されている特性である。私たちの動物試験でも、1%GTP の投与では、大腸粘膜中の抗酸化酵素（SOD と catalase）の発現量が無処理のC群に比べ有意に減少していた[4]。これは大腸炎が生じていないマウスの結果であり過酸化作用を示唆する。

さらに最近、1%GTP は正常マウスの肝臓や腎臓における生体防御分子群の発現量を低下させると共に実際に酸化ストレスを増加させていることがわかった[6]。適度な酸化ストレスは、それに対抗する防御機構を活性化し、結果としてストレス耐性の獲得につながる。しかし閾値を超えると破綻してしまうのであろう。

ヒトでの副作用

最近、ヒトにおける緑茶関連製品の肝臓毒性の症例をまとめた論文が発表された[7]。この研究では、緑茶関連製品（通常の緑茶ではない）の摂取と肝臓障害との関連などについて、最近 10 年間の報告例が取りまとめられている。主にダイエット目的で緑茶サプリなどを摂取し、肝炎などを起こした 34 名の調査結果だ。

これら患者の肝臓機能マーカーは悪化した。たとえば ALT で正常値の8倍、ビリルビンで 25 倍、さらにトランスアミナーゼについては 140 倍となっている（それぞれ最大値）。また、肝臓障害の自覚症状が出るまでの摂取期間は4日から4年と幅広かった。しかし、4週間以内が 25%、3か月以内だと全体の 70%も占めることから比較的短期の摂取で症状が現れたようだ。

これらヒトでの結果は上述した私たちのデータ[6]と関連しているようで興味深い。

闇に葬る？

最後に1点だけ。機能性食品の副作用データはあまり世に出てこないという事実も強調しておきたい。機能性を解明し、これからその食品を世の中にアピールしようとする場合に、不幸にして予期せぬ害作用に出くわす。そんな場合はどうするのか。わざわざ学会などで報告する人間は少ないであろう。裏を返せば、そんなデータは現場ではもっと出ているということに他ならない。

以前に GTP の害作用を国際学会で発表したときの話。懇親会で、がんの予防研究で有名なある先生に話かけられたことがある。「君の発表はおもしろかったよ。実は昔、うちのラボでも GTP を肺に吸入させて試験したら肺がんが増えてしまって驚いたことがあった。今日はそのことを思い出したよ。肺は酸素濃度が高いからなあ」―もちろん、その結果は未発表であった。

おわりに

再度、断言しておくが緑茶を通常の方法で飲用する限りは副作用の危惧は必要ない。しかし、人類が今までになかったような形態で高濃度の有効成分を摂取する場合は十分な注意が必要で他の機能性成分についても全く同様だ。

なお、宣伝になり恐縮だが、機能性食品の安全性に関する情報については、著者らが編集したガイドブッ

ク[8]も参照して頂ければ幸甚である。

参考文献

1) Park JW, et al: Biochem Biophys Res Commun., **286**:721-5 (2001)
2) Murakami A, et al: Biosci Biotechnol Biochem., **67**:1056-62 (2003)
3) Kim M, et al: Carcinogenesis., **26**:1553-62 (2005)
4) Kim M, et al: Biofactors., **36**:43-51 (2010)
5) 高橋　淳ら、茶研報、**97**:49-58 (2004)
6) 井上博文ら、第 15 回日本フードファクター学会講演要旨集 p38, 2010
7) Mazzanti G, et al: Eur J Clin Pharmacol., **65**:331-41 (2009)
8) 津志田藤二郎ら編、機能性食品の安全性ガイドブック、サイエンスフォーラム (2007)

2011 年 1 月号

【13 年後の雑感】

Hormesis に関連した内容ですね。「機能性成分は含量が多い方が良い」、「機能性成分は吸収効率が高い方が良い」、こうした考え方は一般大衆だけでなく研究者にも多く見られます。前にどこかで書いたと思いますが、これは恐らく戦後、栄養状態が悪かった日本において栄養素含量が高い食品の創製が重視されていた時代の名残だと私は分析しています。栄養素の中でも脂溶性ビタミンを筆頭として過剰摂取による弊害はありますが全体としてはさほど気にする必要はありません(糖質・脂質、塩分などの慢性的な過剰摂取は NG ですが)。それに対して、ポリフェノールなどのファイトケミカルをサプリメントという形式で過剰摂取することには副作用が懸念されます。

日本農芸化学会 2011@京都シンポ予告編

A preview of the symposium of the annual meeting of Japanese Society of Bioscience, Biotechnology, & Agrochemistry in 2011

はじめに

来月に迫った日本農芸化学会は京都で開催される。その最終日にあたる3月 28 日に、「標的分子への結合から解き明かされる食品因子の新たな生理機能性」というシンポジウムがあり、立花先生(九州大学)と私が世話人を務める予定だ(共催:日本フードファクター学会)。2年前の本学会(福岡)における「フードケミカルバイオロジー:食品成分の生体応答分子機構から見えてくる生命現象」の続編である。世話人の一人として、できるだけ多くの方に集まって頂きたいと思うので、今月は各講演の概要を事前に紹介したい。なお、前回のシンポについては本誌 2009 年7月号で、標的分子の研究に関しては 2007 年1月号でも触れているので興味があれば併せて御参照下さい。

シンポの狙い

農芸化学会では各研究者がシンポジウムの内容を提案し、その中から重要と判断するものを学会がピックアップする。私が事務局に出した提案書の抜粋を以下に転載することで、本シンポの狙いを紹介してみたい。

『2004 年、世話人の一人である立花らは緑茶カテキンの受容体を同定し、世界中の食品機能研究者に多大なインパクトを与えた。この発見を契機として、現象論が先行していた感のある本研究分野に新風が吹き始めている。薬理学のように、食品機能性を分子間相互作用で語ることができれば、「Evidence-based functional foods」の創製に大きく貢献できるであろう。その一方で、合成薬剤とは異なり、食品成分には結合タンパク質が多数存在することは見逃せない。機能性に関与する標的分子への結合は作用機構の理解に役立つが、そうでない場合の結合の意義に関する知見は欠落している。標的分子に対する特異性の低さは副作用の要因ともなることから、本研究分野の進展は安全性評価にも重要である。本シンポジウムでは、薬理学との対比を交えながら食品成分の標的分子研究に関する最先端の知見を集結させ、「結合に起因する機能性と安全性の解析」という新しい研究パラダイムの構築を試みる。』

要は「食品成分がいろんなタンパク質にくっつくのはわかった。じゃあ、それはどんな意味があるの?」という段階にまで踏み込むのが本シンポの趣旨である。また、単に食品成分のトピックだけに限らないのも売りだ。他の低分子化合物(生体構成成分や薬剤)の結合タンパク質に関してはすでに膨大な知見がある。だから、関連する先人達をお呼びして、その歩みを学ぶことで食品科学へのフィードバックを図ろう、という狙いなのだ。

以下は、あくまで個人の立場で記した各講演の概要で、内容について誤りがあればもちろん全て私の責任

である（事前に頂いた講演要旨も参照した。講演順、敬称略）。

立花宏文（九州大学）

「食品因子受容体シグナリングからみえてくる食品機能増強法」

本シンポジウムのトップバッターは、本研究分野のトップランナーの一人でもある。緑茶カテキンEGCGの受容体が 67KDa ラミニン受容体（67LR）であることを発見し世界中の食品研究者にその名を轟かせた立花先生。その後も、EGCG の抗アレルギー作用、血管内皮改善作用、抗炎症作用といった多様な生理活性の発現にも 67LR が関与していることを立て続けに報告している。ポリフェノールは単なるレドックス（酸化還元）作用を示すだけではない。タンパク質との特異的相互作用を介して細胞に働きかけている事実は重要で、今後も新規な知見が見つかるに違いない。今回のハイライトは「組み合わせ効果」。EGCG といかなる合成薬剤を組み合わせれば効果が増強するのか。この問題に関して「場当たり的」でなく「ロジカル」な戦略が拝聴できるはずであり、ホットな話題が聴けることだろう。

Ki Won Lee（Seoul National Univ.）

「Molecular Targets of Dietary Phytochemicals for Cancer Prevention」

Lee 君とは、がん予防研究の国際学会（米国ミネソタ州、2006 年）で知り合った仲である。大人しいがクレバーな、新進気鋭の研究者だ。標的分子の研究に関する世界的権威である Zigang Dong 博士（ミネソタ大）のラボに留学先し、様々な実験ノウハウを習得後に凱旋帰国した。特にフラボノール（myricetin や quercetin など）を取りあげ、これらが発がんなどに関わる MEK という酵素に結合することを見出した業績で良く知られている。最近では、luteolin が PKCε や Src の ATP 結合部位に結合し、UV 照射による皮膚がんの発症を抑制することも報告している。彼らのグループは、新規な研究手法の導入に関しても先駆的である。たとえば、薬学研究で汎用されているドッキングケミストリーをいち早く取り入れた。これを分子生物学と組み合わせることで食品因子の結合部位に関する情報が得られるようになったのは画期的であり、現在では広く汎用されている。今回の講演では、従来から精力的に行っているがん予防の研究内容に加え、皮膚の老化におけるフラボノイドの機能や作用機構に関する最新のデータが紹介される予定だ。

石井剛志（静岡県立大学）

「α-リポ酸と蛋白質との分子間相互作用：標的分子の探索と構造・機能解析」

石井先生と中山勉先生のグループは、質量分析（MALDI/TOFMS）を使った化学的アプローチを駆使して結合タンパク質の同定を進めている。緑茶カテキンと細胞膜脂質との相互作用に関する研究でも世界的に良く知られているが、今回はシンポ全体のバランスを考慮し、α-リポ酸に焦点を絞ることをお願いした。α-リポ酸はピルビン酸脱水素酵素のリジン残基とアミド結合することで補酵素として機能することがすでにわかっている。一方、厚生労働省は約5年前に食品への使用を認可した。従って、サプリメントなどの摂取でα-リポ酸の体内濃度が高い場合が想定されている。こうした特殊なケースにおいて、α-リポ酸はどのようなタンパク質と結合するのだろうか。その機能性と安全性を議論する上で重要な情報が提示されることを

期待している。私は特に、タンパク質の酸化還元作用を介したα-リポ酸の機能性発現機構に興味を持っている。

村上　明(京都大学)

「分子シャペロンを介した食品成分の生体調節機構:ケミカルトレーニング仮説」

自分たちの宣伝は恐縮だが省くわけにも行かない(笑)。この研究は「ファイトケミカル(ここでは二次代謝産物を指す)がなぜ健康に良いのか?」という疑問に答えるために始めた。これらは本来、植物が環境ストレスに適応するために生合成した化学物質である。動物が摂取すると吸収性が悪いばかりでなく、それらを排泄するシステムが瞬時に活性化する。これはヒトと始めとする動物がファイトケミカルを拒否していることに他ならない。ではこんなものがなぜ健康に良いのだろう?本研究では、「脂溶性のファイトケミカルはタンパク質を変性させる作用を持つ。しかし生体はそれに対する防御機構を備えている。この防御機構は、持続的にファイトケミカルを摂取し続けると強化される。その結果、ストレスに対抗する能力を獲得し、これが健康効果につながる」という仮説の証明を試みている(現在進行形)。

柴田貴広(名古屋大学)

「酸化脂質修飾タンパク質のリガンド作用」

柴田先生と内田浩二先生のグループは、生体脂質の過酸化反応物質に関する研究で世界をリードしてきた。主に食品成分を扱う上記の講演とは異なり、体内で生成する反応性脂質がいかなるタンパク質に結合し、病気の発症プロセスに関与するのかを提示する重要なトピックである。たとえば、過酸化脂質分解物の1種である 4-*oxo*-2-nonenal が付加したタンパク質(ONL 付加体)の場合。柴田先生らは、この ONL 付加体を特異的に認識するモノクローナル抗体を新規に開発し、種々の病変標本を解析した。その結果、ヒト粥状動脈硬化病巣の泡沫状マクロファージに陽性染色を認めた。従って、動脈硬化の発症に ONL 付加体が何らかの役割を果たしていることが示唆される。さらに、ONL 付加体がマクロファージの細胞膜タンパク質 LOX-1 に結合し、炎症反応を惹起するという新規な現象を発見した。酸化ストレスによって動脈硬化のリスクが増加するメカニズムの一端が紹介されることであろう。

半田　宏(東京工業大学)

「標的分子の同定から生命の謎への挑戦」

半田先生の素晴らしい業績については、拙稿「サリドマイドの標的分子」(2010 年9月号)でも簡単に紹介させて頂いた。言うまでもなく、標的分子の研究に関しては薬学が先駆けである。食品科学がそこから学ぶべき点は測り知れず、先人の講演は本シンポをより重厚なものにしてくれるはずだ。そうした背景から、御多忙を承知で京都までお越し頂くことを無理にお願いした。標的分子を釣り上げる上で必須な、アフィニティクロマト用支持体として粒径がサブミクロンのビーズを開発した半田先生。この業績は、ビーズ表面に目的の薬剤を固定化し、選択的に結合するタンパク質群をワンステップで単離・同定する革新的技術として結実した。上記の拙稿でも触れているが、このビーズの利用によって、50 年以上もの間、謎であったサリドマイド

による催奇形性のメカニズムが解明されたことは記憶に新しい。講演では「この解明に貢献したビーズテクノロジーの苦労話を含めて、サリドマイド催奇形性の原因因子の発見について紹介し、現在、我々が創薬を視野に入れて進めている研究を簡単に紹介する」ということである。エキサイティングな研究内容が今から待ち遠しい。

おわりに

以上、駆け足だがシンポジウムの概要について紹介させて頂いた。座長についても、寺尾純二（徳島大）、中山勉（静岡県大）、侯徳興（鹿児島大）、中村宜督（岡山大）（敬称略）という錚々たるメンバーにお願いし快諾頂いた。心強い限りである。手前味噌で恐縮だが、「分子レベルの食品機能学」の成熟過程における1つのハイライトになるものと確信している。京都へお越しの際には皆様ぜひご参加下さいませ。

2011 年 2 月号

【13 年後の雑感】

本シンポジウムは 2011 年 3 月 11 日の東日本大震災の影響で中止となりました。残念ではありましたが、研究できることの幸せや当たり前の日常の有難味が痛感された経験でした。なお立花先生とは 2024 年 3 月の日本農芸化学会（東京）で「食品機能学の 40 年と想定もしていなかった最前線の知見」というタイトルのシンポジウムを実施しました。

食品添加物の安全性

The safety of food additives

はじめに

母は管理栄養士だった。そのせいもあってか、幼い頃から食に興味があった方だと思う。三度の食事はもちろん、おやつも手作りのことが多く、振り返ると実に幸福な食環境であった。「子供に安全安心なものを食べさせたい」という純粋な親心だったのだろう。それが乗り移ったのか、思春期を過ぎた辺りから食品添加物について疑問を持ち始めた。

もう時効ですか？

まず、赤裸々な過去を白状したい(笑)。

高校の頃から食品添加物についての一般書を何冊か読んで自分なりの知識を蓄えていた。また、公害についても興味があった(製紙工場から排出される、田子の浦港のヘドロを母親と一緒に見に行ったこともある)。つまり、「健康や命を脅かす悪を何とかしたい！」という、すさみ切った今の人格を考えると顔から火が出そうな思想の持ち主だったように思う。

その当時に読んでいた本は、「食品添加物は毒の塊、公害は企業の悪意の象徴」といった、単純で一方的な見解に偏っていた。だから、知らず知らずのうちに自己洗脳され、客観的な見方ができなくなっていったと自己分析している。

その後、大学に入ると、アンチ添加物に関する「バイブル」の著者のところに話を聞きに行ったりもした。また、大学院の進学先も、とある地方の私大で添加物の研究をしているラボを選ぼうかと思っていたほどである[9]。

さらに勢いで書いてしまう。大学の学科行事の一環で、ある食品会社の見学に行ったときのこと。私の「バイブル」には、その会社で製造されている食品添加物の毒性情報やその会社の闇の部分が記載されていた。

ひと通りの説明が終わった後、「質問のある方いらっしゃいますか？」ということになった。満を持していた私は、その添加物の毒性や製造方法にまつわる問題点などに関して、とげのある質問を投げかけた。もちろん、胸はドキドキしていたが、「アンチ添加物教の信者」としては黙って指を加えているわけにはいかない。

幸か不幸か、そのときの相手の回答がどんなものだったのかは全く覚えていない。しかし、「なんで学生がそんな質問するの？」という戸惑った様子や同級生の呆れた雰囲気は今でも頭の隅に残っている。

本来の業務で忙しい中、わざわざ時間を割いて学生ごときに説明して下さる方に対し、不躾な質問を投げかけ当惑させてしまった—当時はその罪の重さも全く自覚していなかったように思う。振り返ると、この出来事は人生の恥部ランキングの上位に入っている。本当にごめんなさい。

---

[9] このラボの先生自身からは、「君は京大に残った方が良い」と言われて我に返った記憶がある。今ではとても感謝しています。

添加物の基本

変な前置きが長くなったが、まず添加物がどういうものか再確認しておきたい。食品衛生法では「食品の製造過程で、または食品の加工や保存の目的で食品に添加、混和などの方法によって使用するもの」と定義されている。

それらは「指定添加物（厚生労働省が安全性と有効性を確認したもの）」393 品目と長年に渡り使用されてきた天然添加物として品目が定められている「既存添加物」418 品目、さらには「天然香料」や「一般飲食物添加物」などに分類されている。さらに、新たに申請される添加物については、合成、天然を問わず食品安全委員会による安全性の評価を受けたのちに使用される。

また、使用目的としては、豆乳を固めて豆腐にする際に使用される凝固剤「にがり」（塩化マグネシウムなど）、肉などの色調を補強する発色剤（亜硝酸ナトリウムなど）、雑菌による腐敗を抑制する防腐剤（ソルビン酸など）、呈味を強化する調味料（グルタミン酸ナトリウムなど）と様々である。にがりのように、食品の製造自体に不可欠な品目もある。しかし、は本来であれば不要なことが多いが、製造や流通・保存、さらには調理の段階で必要となるものが添加物である。

家庭などで時間や愛情かけて創られる料理には、こうした添加物の必要性が低くなる。だから、添加物の普及や使用に対しては、真面目に主婦を務めておられる方々からは敵視されることが多いのは言うまでもない。手抜きの是非は別として、忙しい主婦や共稼ぎ家庭の割合が大きくなるに従って添加物の重要性が増すことは致し方ないと感じる。

安全第一

機能性食品と同じく、食品添加物も安全性の確保が大前提だ。

食品添加物の安全性動物試験では、短期投与（28 日間）、中期投与（90 日間）、長期投与（一年間）の他に、繁殖試験（二世代に渡って投与）、催奇形試験（妊娠中の母親に投与）、発がん試験（動物の一生涯に渡って投与）、抗原性試験（アレルギー性の有無）、変異原性試験（遺伝子を傷付けないか）などがあり、極めて厳しい条件をクリアする必要がある。

こうした試験結果などを元に「無毒性量（一生食べ続けても有害な影響が見られない量）」や「一日摂取許容量（無毒性量の1%）」が決められ、使用基準はこの一日摂取許容量よりさらに下に定められる。

森永ヒ素ミルク中毒事件のように、添加物に関連する被害が生じた時代があったために、これほどハードな基準が設けられたと考えて良い。だから、添加物の安全性はこれまでになく高くなっているのである。

ヤマザキパンの例

添加物を巡る問題を考える上で、「ヤマザキパンはなぜカビないか」という本を取り挙げる。1976 年、小麦粉の改良剤として使用されていた臭素酸カリウムに遺伝子毒性があると厚生省（現厚生労働省）が発表した。その後、WHO などが臭素酸カリウムの使用が不適切であるとの見解を示したが、厚生省は使用禁止までの措置はとらなかった。

一方、山崎製パンは臭素酸カリウムの高感度検出技術を独自に開発し、自社製品の残存量が 0.5 ppb 以

下（ppb は 10 億分の 1）であることを確認した。しかし、その一方で、この残存量の 50 万倍の量を実験動物に投与すると発がんすることも報告されていた。

これを踏まえ、上記の本では「山崎製パンがカビにくい理由は発がんを起こす臭素酸カリウムが入っているからだ」と主張している。つまり「発がんを起こすくらいの毒物が入っているからバイ菌も死ぬ。あなたはそんな危ないパンを食べているのです」との脅迫だ。

もちろん、この主張は「真の毒性＝単位重量当たりの毒性×摂取量」という概念で簡単に論破できる。たとえば臭素酸カリウムと塩の毒性を比較してみよう。臭素酸カリウムの LD_{50} 値（実験動物の半数を死亡させる量）は 321 mg/kg で、塩の場合は 3 g/kg だ。単に毒性ということなら、確かに臭素酸カリウムは塩より約 10 倍毒性が高いという計算になる。

しかし、日常の摂取量を考慮すると全く違う結果になる。100 g の食パンを一枚食べた場合で計算してみよう。含まれる臭素酸カリウムは最高でも 0.05 μg で、塩は約 0.8 g だ。たとえば体重 60 kg の人がパンを 10 枚食べたとしても、臭素酸カリウムの摂取量は LD_{50} 値の約 3800 万分の 1 にしか達しない。一方、塩分については、LD_{50} 値の約 22 分の 1 にまで迫るのである。

このように、現実の摂取量を考慮すると、臭素酸カリウムの危険性は塩分の約 170 万分の 1 に過ぎないという結果になる。臭素酸カリウムには発がん性があるから、との反論もあるかも知れないが、高塩分食が胃がんを促進することも良く知られている。

いずれにしても、パンの品質向上に必要な臭素酸カリウムの使用を可能にするために、その検出技術を磨きあげた山崎製パンの努力は称賛に値するのではないだろうか。こうした真摯な企業努力を顧みず、薄っぺらな根拠で大衆の不安を煽ることが繰り返されてはならない。

物質 A と B の場合

最後に、線虫（*C. elegans*）を使った物質 A と B の実験例を紹介する。線虫は寿命が 3 週間ほどしかないので機能性成分の長寿効果などの実験でよく用いられる。

まず成分 A の場合[1)]。線虫は通常、20°C 前後で飼育されるが、37°C で二時間処理すると 90%以上が死滅する。興味深いことに、10 mM の濃度の物質 A で前処理しておくと約 70%の線虫が生存できるようになる。つまり、物質 A によって熱耐性が賦与されたのだ。しかし、濃度をその二倍にすると生存率は約 20%に激減してしまった。

次に別の物質 B のケース[2)]。線虫が生育する寒天培地に 0.01-0.2%の濃度で物質 B を添加しても線虫の寿命は無添加の場合とほぼ変わらなかった。しかし、0.5 あるいは 2%に濃度を上げると寿命が約 25%も延伸した。だが、濃度を 5%にまで上げると逆に無添加群よりも寿命が短くなり、さらに 10%では線虫は即死した。

これらの実験結果から何を学ぶべきか。どちらの場合でも、添加濃度が適切な場合は熱耐性や長寿と言う良い機能性が現れている。しかし、それを超えると逆効果に転じたことは何を物語るのか。

物質 A や B が何かの食品に含まれ、かつ高濃度における毒性が提示されなければ、たちまち「アンチエイジング効果を持つ機能性成分！」として脚光を浴びるに違いない。しかし事実は違う。なぜなら、物質 A は猛

毒として著名なアジ化ナトリウム（LD_{50}= 46 mg/kg）で、物質 B は有機溶媒として使われるジメチルスルホキシドだからである。

これに関連して、パラケルスス（1493-1541）は「すべての物質は有毒である。毒でないものは存在しない。薬と毒を区別するのは適切な量である」と表現し、遥か昔に本質を見抜いていた。

おわりに

少し前に様々な議論を呼んだ「食べてはいけない」やら「食品の裏側」など、ベストセラーになった本に共通して欠落しているのは量的な考察である。また、著者らは食品やその安全性に係る「科学」に携わってきた経験もない。食品科学研究者なら陳腐な主張に対して真っ向から反論できる。しかし、最も食に近い距離にいる家庭の主婦や一般人はそうではない。

手作りの食品は文句なしに美味しいし、加工食品を凌駕する。そのこと自体は正しいが、添加物を含んだ加工食品が毒性に満ち溢れているというのは偏見に満ちている―これは知識不足だった昔の私へのメッセージだ。

参考文献

1） Massie MR, et al.: Cell Stress Chaperones., **8**:1-7 (2003)
2） Wang X, et al.: Biochem Biophys Res Commun., **400**:613-8 (2010)

追記

本号執筆中に、未曾有の大地震・津波が東北および関東を襲いました。尊い命を失われた方々のご冥福をお祈りし、被災された皆様には心からお見舞い申し上げます。

2011 年 5 月号

【13 年後の雑感】

いいですね。「真の毒性＝単位重量当たりの毒性×摂取量」という話は講義でもよくしていますが、受講学生にも目から鱗のようで案外、一般人の観点には含まれていないようです。昔は添加物の危険をあおる悪書が書店に並び、時にはベストセラーになってしまった一方で、現代では SNS やオンラインセミナーといった形式で同様な嘘情報が拡散するケースも多く、さらにたちが悪くなっているように感じます。

植物をいじめて創る機能性食品

Creation of functional foods by treating plants cruelly

はじめに

今から約8年前に編集した「食と健康　―情報のウラを読む―」（丸善出版）。その中で私は「ファイトアレキシン（phytoalexin、PA）に生理機能性を期待する云々」という話を紹介した。PA とは植物が生体防御の目的で作り出す化学物質の総称である（phyton: 植物、alexin: 防御物質）。

後述するように、機能性成分の中には PA に関連したものが多いが、PA が機能性を示す根本的な理由はよくわかっていない。タイミング良く、「PA を強化した機能性食品」というタイトルの総説[1)]が発表されたので概説する。

植物の化学兵器

植物が動物と大きく異なる点の1つは基本的に移動できないことだ。人間であれば、日差しが強ければ木陰に移る。猛犬に追いかけられたら、とりあえずダッシュはできる。しかし、植物には移動する術がない。

だから、例えば、強すぎる紫外線から身を守るためにフラボノイドなどの抗酸化物質を作り出すことで適応しようとするのだ。特に、病原菌の侵入、昆虫や鳥類による食害は生命の脅威となり得る。生存のためには、これらに対抗する機能的な防御メカニズムが必要で、個々に装備されている。また逆に、備えることができた植物種だけが進化の過程で生存してきた、とも捉えられるだろう。

松の木などの樹皮はリグニンとよばれる高分子のフェノール性物質などでできており、外敵の侵入を物理的に防いでいる。また、アルカロイドなどの毒性物質を常に生合成しておけば動物などに食べられる危険性は低くなる。

PA のような防御物質を常備しておけば一定の防衛力は確保されるだろう。しかし、面白いことに、外敵の侵入を感知して新規に合成される例もある。この誘導原因となる物質はエリシター（「elicit＝誘発する」に由来する）と呼ばれ、侵入微生物の構成成分や分泌物であることが多い。生きた病原菌でなく、その断片でも感知されるのだから感心する。

フィトンチッド（phytoncid）も PA の同類だ。フィトンチッドというと「森林浴、森の匂い」というイメージを持たれる方も多いだろう。しかし、フィトンチッドは特に揮発性成分を指し、また、常に合成されているという特徴を持つ。

人間は様々な種類の兵器を手に取り、敵と派手に戦う。それとは対象的に、植物は音も立てずにこうした化学物質で戦争をしているのだ。その様子を想像すると、植物を見る目が少しは変わるのではないだろうか。PA は「植物の化学兵器」と例えることができる。

具体例

PA にはどんなものがあるのだろう。

ジャガイモのソラニン（solanine）は有名な PA だ。広くナス科の植物に含まれるステロイドアルカロイドの一種で、表皮や芽に含まれている。ソラニンは神経毒性を示すが、「芽の出ているジャガイモは食べるな」というのはその辺りからきている。

また、穀類に関しては PA に関する研究の歴史も古く、エンドウのピサチン（pisatin）やダイズのグリセオリン（glyceollin）（共にイソフラボノイド）、イネのオリザレキシン（oryzalexin、テルペノイド）などもよく知られている。

上述したものはいずれも低分子化合物である。一方、ファセオリン（phaseolin）はタンパク質であるレクチンの一種で、シロインゲンマメなどに含まれる。以前に「あるある大辞典」でダイエット食品として紹介され、激しい嘔吐や下痢などの食中毒を引き起こしたことは記憶に新しい（加熱することでこの毒性は消失する）。

総説の内容

さて、今回の総説は PA の概説に始まり、続いてそれらが関連している機能性食品の研究例を紹介している。代表的なものについて簡単に取りまとめてみよう。

PA 関連の機能性成分として最もよく知られているのはリスベラトロールだろう。抗酸化・抗炎症作用、そして寿命延長効果などが注目されている物質だ。白ワイン（0.68 mg/L）より赤ワイン（4.37 mg/L）中の含量が高く[2)]、循環器系疾患に対する赤ワインの健康効果を担う物質の1つと考えられている。

ちなみに、リスベラトロールが赤色を呈するからワインが赤くなるのではない（本物質は無色）。白ワインと違い、赤ワインは皮ごと利用して作られる。赤紫色のアントシアニンが豊富な皮部分にリスベラトロールが共存しているから、赤ワインに特徴的な成分ということになっているのが実情だ。

では、リスベラトロールはなぜ皮部分に多いのか。直接的な証明は難しいが、ブドウの実が簡単に食害されないためだと思われる。すなわち、皮部分に局在するという事実はリスベラトロールが PA として機能していることの傍証となっている。

このように、植物の防御物質は外敵と接触する一番外側の部分や損害を受けると致命的である種などに多い。つまり、私たちが食べる部分には PA は少ないのが特徴なのだ（この事実が意味するところは一体何であろうか）。

豆類に含まれるゲニステインやダイゼインなどのイソフラボン類はエストロゲン（女性ホルモン）様作用や抗酸化効果を有する。従って、閉経後骨粗しょう症や動脈硬化の予防などにも期待されている。

しかし上述したように、豆類の主な PA はグリセオリンであり、ゲニステインやダイゼイン自体の PA 作用は比較的弱い。イソフラボンはフェニルアラニンというアミノ酸を出発物質として合成されるが、興味深いことに豆類をエリシター処理すると生合成経路が切り替わり、グリセオリンの合成が活発になるのだ（図1）。

これは豆類が侵襲生物ストレスをモニタリングし、必要に応じて化学兵器の量を増加させている可能性を意味する。つまり、日頃から完成直前の化学兵器を大量に準備しておき、実際に敵が攻めてきた場合、迅速に完成させる仕組みである（この前駆体は「ファイトアンチシピン、phytoanticipin」と総称される）。実に効率的な戦法でだと感心せざるを得ない。

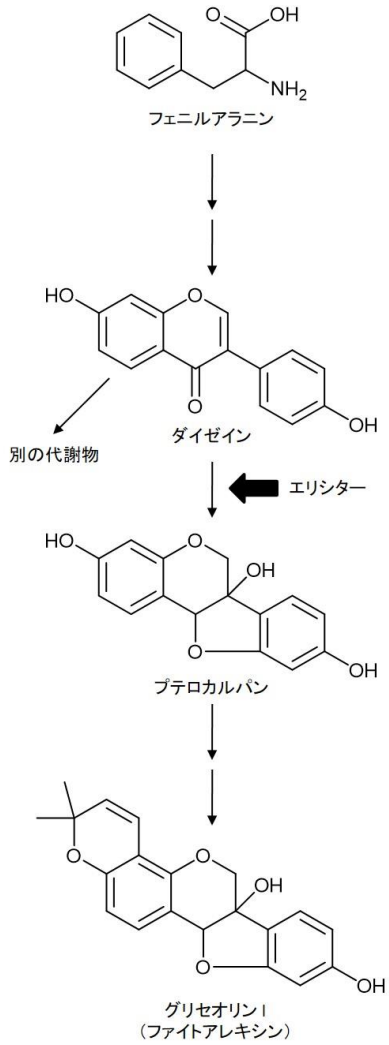


図1　フェニルアラニンからグリセオリンへの生合成経路。

エリシターが存在するとグリセオリンの合成が活発になる（グリセオリンには I-III の3種類があるがここでは I の構造を示した）。

いじめて機能性成分を増やす

次に、食品の機能性を変化させる具体例について見てみよう。

まずは発酵だ。フラボノイドの抗酸化性は、糖が結合しているか否か、あるいは水酸基の数や存在位置に因って左右される。大澤らは、麹を発酵させることでイソフラボンがより抗酸化性の高い物質に代謝変換されることを報告している[3)]。

次に有機栽培。Mitchell らによると、トマトを有機栽培した場合、通常の方法に比べて、ケルセチン（30%）やケンフェロール（17%）などのフラボノイド、さらにはビタミンCが 26%も増加したと言う[4)]。このメカニズムに関して著者らは何も言及していないが、「有機農法→低農薬→高感染・食害増加→PA 高含有」という理解で良いのだろうか。

有機栽培は手間がかかるが、もっと効率的に PA の含量を増やすにはエリシターを利用することが有効だ。たとえば、前述のリスベラトロールの場合。収穫したブドウに紫外線を照射すると、リスベラトロールや関連

物質の含量が有意に増加する[5]。

また、大豆をエリシター処理するとイソフラボン類が増加して抗酸化活性も上がる。さらに、通常の大豆製品には含まれないグリセオリンもエリシター処理で新たに生成させることが可能だ[6]。同様に、黒豆を糸状菌存在下（*Rhizopus oligosporus*）で発酵させると、調製した豆乳ヨーグルト中にグリセオリンが生成したという[7]。

上述した処理はいわゆる「ポストハーベスト」段階のものだ。現在さらに、組織培養や水耕栽培状態、すなわち「プレハーベスト」状態における同様な検討も盛んだ。たとえば、水耕栽培条件下の豆類を、エリシターと電気刺激（！）の両方で刺激するとピサチン含量が有意に増加した[8]。もちろん、電気刺激が強すぎると植物自体が死滅するが、その限度ギリギリの場合は何と含量が 13 倍にまで増加したと言う。

「いい加減にしてくれ！」という植物の悲鳴が聞こえてきそうだが、植物をいじめることが含量の増加につながるのは PA に共通した原則のようだ。

おわりに

PA は侵入生物に対する毒物である。それらがヒトにおいて機能性を発揮するのは事実だが、バイ菌や虫けらを殺す化学物質がヒトには全く無害であると判断してよいのだろうか。PA は「生物農薬」とも称されるが、「化学農薬」との本質的な差異は何だろうか。

先月の食品添加物に関する拙稿でも触れたが、鍵を握るのは「サジ加減」だ。いくら「カラダに良い物質」と言っても摂取量が限度を超えれば何らかの副作用を示すからである。

そうした意味において、「PA は多いほど良い」というコンセプトは、怪しげな健康食品における「○○成分が何倍！」のような暗黒戦略を思い起こさせる。また、食経験がほとんどない PA を新たに生成させる場合の安全性評価は必須だと私は考えている。PA を増やす試みは研究としては面白いが、その応用に関しては慎重に検討すべきであろう。

参考文献

1）Boue SM, et al.: J Agric Food Chem., **57**:2614-22 (2009)
2）Sato M, et al.: Biosci Biotechnol Biochem., **61**:1800-5 (1997)
3）Esaki H, et al.: Biosci Biotechnol Biochem., **63**:1637-9 (1999)
4）Chassy AW, et al.: J Agric Food Chem., **54**:8244-52 (2006)
5）Adrian M, et al.: J Agric Food Chem., **48**:6103-5 (2000)
6）Boué SM, et al.: J Food Sci., **73**:H43-9 (2008)
7）Feng S, et al.: J Agric Food Chem., **56**:10078-84 (2008)
8）Kaimoyo E, et al.: Biotechnol Prog., **24**:377-84 (2008)

2011 年 6 月号

【13 年後の雑感】

ファイトアレキシンはファイトケミカルの中の1グループです。ですので、本稿で書かれている内容はほぼファイトケミカルにも該当します。大学の講義で「植物はストレスに暴露されるとファイトケミカルを生合成する」と説明したところ、ある学生が「ヒトはストレスに暴露されると何を作るのかと考えこんでしまった」とレポートに書いていました。もちろん、ホルモンとか抗体とか様々なものがありますが、他生物の健康などに役立っているものは何もないなと感じました。お肉を提供できる訳でもないし、進化の長は利己的ですね。

別れと出会い

Farewell and encounter

はじめに

3月は別れ、そして4月は出会いの季節。研究室では毎年、何名かの学生が卒業し、その数週間後にはフレッシュな面々が登場する。研究室での別れと出会い。このまま何年でも居続けて欲しい学生が巣立って行く時期は何とも言えない気持ちになる。また、苦労してなんとか卒業にこぎつけた場合は安堵感に包まれる。一方、新人が入って来る季節はラボの雰囲気も一変し、新しい風が心地よい。次々と交代するメンバーと違い、ずっと居座っている立場から見える世界を少しまとめてみようと思う。

立つ鳥の心得

人生初とも言えるほどの辛さを味わった卒論や修論、あるいは博士論文を無事に終え、いよいよ後は卒業旅行。学生さんはそれまでの「苦行」を乗り越え、心からの解放感を味わいながら巣立っていくのだろう。そんな様子は、正直、妬ましい(笑)。一生懸命やってきた人間ほど喜びもひとしおだろうし、解放感の爆発に値する。

私が学生の頃は論文の提出が終わっても、3月中旬までくらいは普通に「居残り実験」をしていたように思う。ところが今では、全ての実験を終わらせ、脱出モードに入る時期が比較的早い。しかし、この傾向について私はどうこう嫌味を言うつもりはない。論文発表や提出が終わった段階でキッパリと終止符を打った方がけじめとしては良いであろう(進学するから4月からも引き続き実験をする場合は別だが)。

その一方で、数年間に渡る研究生活に対して、ある程度きちんとした後始末をしてから去ってもらいたい、というのが教員としての気持ちだ。「あと少しで社会人」と言う、新生活に待ったなしの状態だからこそ、いろんな意味での有終の美を飾って欲しいと感じる。

具体的に何が必要だろう。卒業要件などは満たしているわけだから、大学として公的にリクエストできるものは何もないのかも知れない。しかし現実は違う。たとえば、いろんな実験を通して発生した試料がある。卒業生の実験がちょうどキリの良いところで完結すれば簡単で、全て廃棄すれば良い。しかし、研究というのは不思議なもので、「あと少しで完結」のケースも多いのだ。このような場合は、私がスクランブル実験をして何とか取りまとめることもある。しかし、その研究に終止符が打てるまで一定の時間がかかるときは、他の学生が研究課題を引き継ぐことも多い。

いずれにしても、研究者の財産である実験試料が適切に受け継がれないと困ったことが起こる。卒業の段階で捨てて良い試料がほとんどだが、残しておかないと実験が先に進まないという性質のものもあるからだ。

だから私と卒業生の間で「これは捨てる、あれは残す」というディスカッションをキチンとすべきなのだ。しかし、忙しさにかまけて、ここ数年、学生の自主判断に任せてしまっていることも多い。そんな怠惰な姿勢だから、ある日突然「あれは捨てちゃったか！」という自業自得状態に陥ることもある。

また、実験試料は、必要性に応じて、室温、4℃、-20℃、-80℃、そして液体窒素中(-196℃)などの温度で保存している。試料の保存場所がバラつくということは行方不明の確率も上がるわけだ。私も決して堂々と学生の非難ができるほどきっちりした性格ではないが、卒業生の試料管理能力に落胆することもある。

たとえば、卒業後のある日、大掃除などで冷凍庫の整理をしていると、「おっ、これは誰のサンプルだ？」ということになる。ほとんどの場合は名前を記載しているが、時たま漏れているものもある。そんな時は、試料に残された筆跡などで類推せざるを得ないことも多い。それでもわからない場合は、判明できるまで時間をおくか、直ちに廃棄する。しかし、正体がわからないものを捨ててしまうのは少し怖い。失ったものは二度と還らないからだ。

最近も整理の最中に、謎の試料がビックリするほどたくさん出てきたことがあった。名無しの権兵衛だったのですぐには判別できなかったが、かすかに残る筆跡やサンプルの内容から何とか犯人が特定できた。「だらしないなあ」と感じる一方で、その試料の数があまりに多かったので、「よくぞこれだけの実験をしたなあ」という想いも混じる。

試料の廃棄処理は学生にやってもらう場合もあるし、私がやる場合もある。植物抽出物などが入ったバイアルはきれいに洗浄する必要があるし、単にポイとゴミ箱行きではないからとても面倒なのだ。

けじめも忘れずに

大学によっては、卒業時の謝恩会をホテルなど豪華な場所でやっているようだ。私が所属する食品生物科学専攻では、「歓送会」と称した、つつましやかな立食パーティーが大学の施設で行われる。また研究室単位でも謝恩会があり、卒業生に御馳走してもらうことも多い。

やり方はいろいろだが、個人的な意見としては、こうしたイベントは豪華である必要はないと感じている。なぜなら、何でも同じだが式典は中身が大切だからである(式典だから形式が大事という意見もあろう。しかし、形式だけの式典ほど退屈なものはない)。

研究室の謝恩会では、まあ普通の呑み会とあまり変わらない雰囲気で始まるが、もちろん最後まで同じということはない。たとえば、1人1人の先生やスタッフに趣向をこらした記念品を贈呈したりすることもある。

しかし、私が密かに最も楽しみにしているのは卒業生の挨拶である。皆が聞き入る中、それなりの長さのスピーチをするわけだから多少のプレッシャーもあるかも知れない。しかし、これが例年、予想以上に感動的なのだ。間もなく身の回りからいなくなる学生が、研究生活を送る上で辛かったことや嬉しかったことを語る。知っていた話もあれば、「そんなことがあったの！？」と驚かされることもある。ラボを去る、まさにリアルタイムの率直な想いをぶつけられると、胸を打たないわけがない。

ところで、私のラボでは卒業生に対して、過去のメンバーや現役生、そして私からのメッセージを贈ることにしている。取りまとめ役の特権として、各人のメッセを拝見しているがこれもまた実に心に響くのである。もちろん、無難な内容の場合もあるが、その卒業生に対する視線が細やかで温かな時、「ああ、仲間のことがよく見えていたんだな」と感動する。また、「贈る言葉」をもらった本人から直々に感謝の言葉をもらうこともあり、励みになる。

フレッシュマンの心構え

さて4月になれば新戦力がやってくる。緊張の配属初日には教授から研究室のルールや注意事項などについてのレクチャーがあるのだ。しかし、あくまでアウトライン的な要素が強いので、自由自在に新生活を満喫するまでには少し時間がかかる。

こうしたときは、新しい環境や初対面の人々、という特殊な環境に臆することなく、積極的にものごとを尋ねた方が良い。もちろん、わかりきったことをいちいち聞くのも考えものだが、「聞いてくれたらいいのに」というケースがほとんどだ。教員を含めかつて新人でなかったメンバーはいないのだから、「知らないこと」を恥ずかしがる必要はないだろう。

さらに新鮮味皆無の身からの希望としては、新人には気のついた点を遠慮なく指摘して欲しいということだ。自分のラボが他と比べ居心地良いのか悪いのか、どの点に問題があるのか、もはや客観的に判断する術がなくなっている。だからこそ、他大学から編入した場合は「前のラボはこうだったから、ここでもそうした方が良いのではないか」と指摘してもらえる方が助かるのだが。

周囲との関係性

新人が配属する、ということは本人だけの問題だけではない。特に先輩にとっては後輩の前で無様な姿を晒すわけにはいかないし、良い意味でのプライドを持って接してほしいものである（もちろんこれは、おかしな先輩風や高圧的な態度を意味するのではない）。

また、後輩のいろんな世話をする事は本来、教員の義務であり、当人にとってはボランティアであるという意識で良い。でもまあ、自分もこれまでの先輩からいろんなことを教わったので、それをそのまま後輩に伝え続けて行ってもらえればなあ、という気持ちだ（こうしたファジーな感覚が原因となってトラブルが起こることもある・反省）。

他人に何かを教える、ということも本人にとっても貴重な体験になるのでそれはそれで重要だ。しかし、あくまでそれは教える側が同意し、負担に感じない程度でなければならないだろう。自分の研究生活にエネルギーを注ぐことがまず第一なことは当然だ。

ところで、配属直後の新人は必ず朝早くラボに顔を見せる。新しい環境だから新しい気持ちでがんばろう、という気持ちがそうさせるのか、ほとんどの場合そうである（私はコアタイムを設けていないが、放っておいても間違いなく早くラボに来て、やる気に満ちた表情を見せる）。

しかし、である。徐々にフレッシュな気持ちが減衰していくのか、はたまた周りの人間の行動を分析した結果、「こんな感じでもやっていける」という妙な安堵感を覚えるのだろうか、一か月も経てば登校時間が不規則になるケースが実に多い（もちろん例外もあり、最初から自己が確立できている学生もいます。念のため）。

何事も初心忘るべからず、だと強く想う。

おわりに

学生が入れ替わるということは、毎年のように基本的な実験手法の習得から始める必要があるということだ。研究の効率を考えるとこれは実にしんどい。一般的な会社や公的研究機関であれば、こうした側面は

あまりなく、羨ましく感じることもある。

その一方で、大学がもう一つの柱として教育を掲げている以上、この効率の低さに不満を訴えることは許されない。人の入れ替わりは自分やラボに刺激を与える貴重な機会でもある。学生との新たな出会いに感謝しながら、与えられた環境で研究を進めることが自分の仕事なのだ。

さて、今年度のメンバーでどんなラボが創られるのだろう？

2011 年 7 月号

【13 年後の雑感】

これはもう全国のラボあるあるでしょうね。ずっとメンバーが同じだと都合の良いことも多いでしょうがマンネリにもなるのかも知れません。ところで、上記「贈る言葉（2003-2014 年度）」を久々にざっと読み返してみました。宝物でした。

ロイヤラクチンの発見

The discovery of royalactin

はじめに

「働き蜂」は我々日本人の象徴(？)でもあり、馴染みが深い昆虫だ。ミツバチの雌は、女王蜂かそれに貢献するためだけに生きる働き蜂のいずれかになる運命だ。ローヤルゼリーが与えられた幼虫だけが女王蜂になることは 100 年も前から知られていたが、そのメカニズムはずっと謎であった。しかし最近、ついに日本人がその鍵となる物質を発見し、「Royalactin induces queen differentiation in honeybees.」というタイトルの論文を *Nature* 誌に発表した[1)]。

女王蜂・働き蜂・雄蜂

まずミツバチについて簡単にまとめる。生物学的には9種に分類されるが、養蜂で活躍するのはセイヨウミツバチやニホンミツバチだ。これらは作物の受粉などにも活用されるが、ナス科植物の場合は、ミツバチではなくマルハナバチが使われる場合もある(両者は属レベルで異なる)。

また、面白いことに受精卵から発生するミツバチは全て雌であり、雄は未受精卵からしか産まれない(デキソコナイ？)。巣の中での雄の役割は、働き蜂から餌をもらうことや雌との交尾だけ(こんなところでも男性は肩身の狭い思いをしている)。一方、雌はあちこちを飛び回りながら食糧となる蜜や花粉をかき集める働き蜂か女王蜂かのどちらか一方になる運命だ。

体のサイズこそ 1.5 倍ほどで大差はないが、女王蜂と働き蜂の格差は歴然としている。たとえば女王蜂の寿命が1－3年であるのに対し、働き蜂は15-150日程度だ。一方、雄蜂の一生はさらに儚く、寿命はたったの 20-30 日くらいしかない。交尾後に死亡するか、交尾できなかった雄は働き蜂に巣を追い出されて死に絶えるという(悲惨…)。

女王蜂は基本的に絶えず巣にいるが、例外は「分蜂」と呼ばれるときである。これは現存の女王蜂の産卵が不十分な場合などに、産卵力の高い別の女王蜂が働き蜂を引き連れて新しい住処を探すときに起こる。

旺盛な産卵力が女王蜂の特徴であり、多いときは一日に1500～2000個も産む。これは1分間に約1.5個のペースで、女王蜂自体の体重に相当する量であるという恐るべき計算結果となる(だから、産卵が仕事だと捉えれば女王蜂も立派な働き蜂と言えるのだ)。

ミツバチからの贈り物

ミツバチに関連する食品として、まず思いつくのは蜂蜜であろう。これは上述したように、働き蜂が様々な花から集めた蜜をベースとしており、グルコース、フルクトース、イソマルトオリゴ糖、グルコノラクトン、そして各種ビタミン、ミネラル、アミノ酸などを含む。

近年ではプロポリスもミツバチに関係した健康食品として良く知られるようになった。これはミツバチが植物から採取した樹脂や樹液であり、物理的な巣の補強・補修、さらには病原性微生物からの化学防御のため

に利用していると考えられている、その中にフラボノイドなどお馴染みの機能性成分が含まれているというわけだ。

健康食品として先輩格のローヤルゼリーは、若い働き蜂の上顎と下顎の咽頭腺から分泌される。蜂蜜と比較して遥かに栄養素が豊富で、多彩なビタミン、ミネラル、アミノ酸類が含まれている。古代ギリシャの哲学者アリストテレスは、その著書「動物誌」の中でローヤルゼリーについて、「濃厚な蜂蜜に似た、淡黄色の柔らかいもの、その中から女王蜂の幼虫は誕生する」と記している。

つまり、アリストテレスはローヤルゼリーの中に浮かぶミツバチの幼虫が女王蜂へと成長すること、それが女王蜂を生み出す物質であることをすでに理解していた（ローヤルゼリーは、女王蜂が生涯にわたって食べる唯一の食物であることから、「王乳」とも呼ばれている）。

ローヤルゼリーを使った様々な健康食品が流通しているが、その知名度とは対照的に確たる健康効果があるという科学的根拠は少ない。その原因としては、混合物であるため成分組成が研究者によって異なることや主要な活性成分が同定されてなかったことなどが推察される。

論文の内容

以上を背景として、実際にどういった経緯で女王蜂へ変化させる物質が見つかったのか概説してみたい。まず、今回の発見の伏線となったのは、ローヤルゼリー自体の鮮度マーカー関する研究のようだ[2)]。実験では、40°C で7日間という保存条件でローヤルゼリーの成分変化が追跡された。その結果、ビタミン類などが変化なかったのに対し、分子量 57 kDa のタンパク質が顕著に減少した。さらに、マウスを使った抗疲労実験で、保存前は活性があったのに対し、保存後では活性が消失することがわかった[3)]。

その後、肝臓保護作用の分子機構解析[4)]や安全性の評価[5)]などに関する研究へと展開している。しかし果たして、この段階でヒトを念頭においた機能性研究が生物学におけるブレークスルーへとつながることを論文の筆者は想定していたのだろうか。

まず、働き蜂から女王蜂を発生させる実験がいくつか試みられた。様々な保存状態のローヤルゼリーをミツバチに添加し、女王への分化マーカーの動きを解析した。すると、フレッシュな状態では女王蜂が発生するが、それを 40°C で 30 日間保存した場合に、働き蜂しか存在しないことが判明した。すなわち女王蜂への分化誘導物質がこの保存条件で分解していることが示唆された。

次に、新鮮なローヤルゼリーと上記条件で保存した場合における成分の差異が解析された。その結果、3種のタンパク質が保存中に分解していることを見出した。そして、それぞれを単独で働き蜂に投与した結果、例の分子量 57 kDa のタンパク質だけが活性を示した。本タンパク質は「ロイヤラクチン（Royalactin）」と命名され、長年の謎であった、女王蜂への分化機構の中枢部分が解明されたのである（なお、ローヤルゼリー中のロイヤラクチンの含量は 2%にも上るということだ）。

さらに研究は著しく進展する。ロイヤラクチンがなぜ女王蜂への分化を誘導するのか、そのメカニズムを解析するためにショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）が使われた。これは、ショウジョウバエはミツバチに比べ利用できる遺伝子変異体の種類が多いためである。

しかし、実験生物を移行させる上で2つのハードルがあった。まず1つ目は、単にローヤルゼリーをショウジ

ョウバエに与えるとすぐに死んでしまったことだ。このトラブルに対しては、培地の組成を種々検討することによって、ローヤルゼリーを添加しても十分に成長する条件が見出された。

また、実際にショウジョウバエにロイヤラクチンを与えても、生物種の差異から活性を示さない可能性も危惧されただろう。しかし驚いたことに、ミツバチの場合と同様、体のサイズ、産卵数、そして寿命の増加が認められた。まさに「女王バエ」創生の瞬間である。

さらに、ロイヤラクチンには特異的な受容体 EGFR（上皮増殖因子受容体）があることも解明された。本受容体への結合が引き金となって、成長促進、脱皮ホルモンの増加、発生期間の短縮、そして幼若ホルモンの分泌を介した産卵数の増加などが起こる。また、ロイヤラクチンは「Fat body」と呼ばれる、哺乳類の肝臓に相当する部位で機能することも判明している。

何に役立つのか

こうした夢のある研究は、具体的な出口や応用法がなくとも十分に意義深いものだ（生物の教科書にだって載るだろう）。しかし、近年の研究費申請書では必ず「当該研究の波及効果や応用の可能性」について明確なビジョンを提示することが要求されるようになっている。

研究成果の社会的重要性に関して、著者はまず、ロイヤラクチン処理で調製した女王蜂が自然のものと同じ振る舞いをするのであれば、安定した供給が可能になる点を指摘している。最近ではミツバチの数が減少し、女王蜂を輸入しているという話も聞くので安定供給という点では革新的な技術になるだろう。また、ミツバチの脳神経発生分化機構を理解することで、蜂群崩壊症候群（ミツバチが突然、原因不明のまま大量に失踪する現象）の解明に貢献できるとしている。

個人的には、ロイヤラクチンがどの生物種にまで効果を示すのかに興味がある（たとえば、カブトムシやクワガタムシにまでOKなら子供たちは大喜びだろう）。また、先行研究で明らかにされた、抗疲労作用のメカニズムとの関連性も重要な課題だろう。さらには、健康食品の代表の1つとも言えるローヤルゼリーの機能性に関して、ロイヤラクチンがどの程度寄与しているのかも詳細に検証することも大切だ。

上述の EGFR シグナル伝達経路は、古くはがん細胞における増殖機構として研究が盛んに行われきたが、最近では寿命の関係でも注目されている。たとえば、Liu らは、線虫（*Caenorhabditis elegans*）の遺伝子変異体を使った実験で、EGFR の活性化が変性タンパク質のクリアランスを高めることで寿命の延伸に貢献していることを報告している[6)]。こうしたメカニズムが女王蜂の長寿や体の健全性、強靭性の賦与に関連しているならば益々面白い展開が期待できるだろう。

生物学分野で権威のある雑誌 *Current Biology* では、今回の発見について「ロイヤルダイニングのレシピが手に入ったので、昆虫の発達、代謝、分化に関する我々の知識はドラマチックに塗り替えられる可能性がある」と高く評価している[7)]。

おわりに

Nature 誌に掲載された上記の論文には驚くべき点がもう一つある。自然科学系の研究論文では複数の著者が普通だが、著者がたったの一人なのだ。その著者である鎌倉昌樹氏（富山県立大学工学部）は、私と

同じ京大食品工学の出身で、約 10 年後輩の若い研究者である。

　縁があって以前に一度会ったことがあるが、沈着冷静で時おり鋭い意見を放っていた印象が深い。今回の画期的な研究成果も、おそらく静かな研究環境の下、地道に積み上げた努力が結実したものなのだろうと拝察している。

参考文献

1) Kamakura M.：Nature., **473**:478-83 (2011)
2) Kamakura M, et al.: Biosci Biotechnol Biochem., **65**:277-84(2001)
3) Kamakura M, et al.: J Nutr Sci Vitaminol., **47**:394-401(2001)
4) Kamakura M.: J Biochem., **132**:911-9(2002)
5) Kamakura M, et al.: J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)., **51**:148-55(2005)
6) Liu G, et al.: EMBO J., doi: 10.1038/emboj.2011.195 (2011)
7) Yamanaka N, O'Connor MB.: Curr Biol., **21**:R510-2(2011)

2011 年 9 月号

【13 年後の雑感】

このトピックについてはその後全くフォローしていなかったので「ロイヤラクチン」で検索を試みましたが、本論文以降はたったの 5 編が公開されているだけでした。また「ロイヤラクチンは存在しない」という主張の論文が *Nature* 誌に掲載されており（PMID: 27652566, 2016 年）不穏な状況のようですね。

未体験ゾーンの摂取量へ

Toward the intake amounts in the unexperienced levels

はじめに

お金はタップリあった方がいい。友達だって大勢いた方が楽しい。それと同じ理屈で、機能性成分は一度にたくさん摂れた方が効きそうだしおトク感もある。だけど、サプリを大量に飲んだ場合の副作用の話も聞くし、実際のところはどうなんだろう？__私も定かなことは言えないが重要な問題だ。

その正解は別として、機能性成分の吸収効率を上げる技術が最近盛んに研究されている。タイミングよく、Gurley 博士(米国アーカンソー大学)が興味深い総説[1)]を発表したのでその内容を紹介したい。

食べることは戦いだ？

面白いことに、本総説は「植物と動物の闘争」というセクションで始まる。「ヒトを含む動物が植物を摂取することはある種の戦いだ」と著者は明言しているのだ。これは何を意味するのか。動物が植物成分を摂った場合、その生体利用性、つまり吸収効率は著しく低い。この1つの原因として、数億年前から今日に至るまで絶えず続いてきた動物―植物間の相互作用[2)]を挙げている。原則として、植物側は動物に食べられまいとして毒性化合物を作る。これに対して、動物側はその毒性を中和すべく、解毒機能を進化させてきたという仮説である。

この真偽を議論する上で、これら2つの生物種の絶対的な差異を指摘することは重要だ。すなわち、植物は日光や二酸化炭素などがあれば生きていける独立栄養生物(Autotroph)であるのに対し、動物は他生物の命を奪い取らない限り生きていけない宿命の生物(従属栄養生物、Heterotroph)であるという点だ。

つまり、動物が生きていく上で植物の存在は必須なのだ(逆は真ではない)。当然、植物側も黙って食われてしまう運命に抗うかのように毒物を作り対抗する。そして、植物毒は単一なものではなく、植物種はもちろん、時代によっても多様性を示すと考えられる。だから、おのずと動物側の解毒システムも高次で多彩なものへと進化して来た、と著者は指摘している。

吸収効率を高める技術

機能性成分の研究に関する学会発表でよく議論されることの1つはその生体利用性である。つまり、試験管内での反応や細胞実験において有効と評価された場合でも、実際に血中で十分量存在しないと末梢部位での作用が期待できないからだ。たとえば、培養細胞系で 100 μM の濃度で効果があるとして、血中濃度が高々1 μM であれば、「本当に生体で効果はあるのか？」と疑心暗鬼になる。

さらに、上述したように、植物成分が体内に入った場合、原則的には代謝される場合が極めて多い(ただ、胃や小腸などの消化管では比較的高い濃度の機能性成分が作用しロスが少ないので、細胞実験系での知見はより現実を反映しやすい)。この過程で、毒性や機能性が消失するケースが多々あることを知るのは重要だ。

いずれにせよ、様々な技術を駆使して機能性成分の生体利用性をさせる担体についての研究が近年注目されている。それらの具体例[1)]をいくつか見てみよう(表1)。

表1　輸送担体を使って生体利用性を増加させた機能性成分(文献[1)]から抜粋・改変した)

	緑茶カテキン	クルクミン	マリアアザミ成分	ケルセチン	イチョウ葉成分
リポソーム・プロリポソーム	○	○	○	○	—
ファイトソーム	○	○	○	—	○
ナノ粒子	○	○	○	○	—
ミクロエマルション	—	○	○	—	○
CYP 阻害剤(ペパリン)	○	○	—	—	—

○:報告あり、—:報告なし。

(1)リポソーム・プロリポソーム(Liposomes/proliposomes)

リポソームは機能性成分の担体として、最も古くから研究されてきた。これは細胞膜脂質二重層を模した人口膜の1種である。リン脂質を使うため、親水性部分と疎水性部分から構成される。外側が水溶性であるため、原理的に脂溶性の物質を中に閉じ込めた状態で水系の溶媒に溶かすことができる。欠点としては、条件によっては凝集・沈殿によって変質してしまうことなどが挙げられる。

これを改良したのがプロリポソームだ。これは乾燥した易流動性顆粒状生産物であり、水を添加すると、分散して多重膜リポソーム懸濁液を形成する。したがって、水系の溶媒に添加しても固体の形状を維持するため安定性が強化されている。しかし、胃酸酸性や消化管での安定性には依然、問題点がある。

(2)ファイトソーム(Phytosomes)

さらに改良を加えたものがファイトソームだ。リン脂質の1種であるフォスファチジルコリン(PC)がポリフェノールと高い親和性を示す事実を利用している。リポソームでは閉じ込める機能性成分の量に限りがあるが、ファイトソームの場合は、PC と1:1に近い割合で取り込むことができ含有率が高い[3)]。

実際にヒト試験でも吸収性の向上が有意に認められている。たとえば、シリルビンというマリアアザミに含まれる機能性成分の場合、裸のままとファイトソームに閉じ込めた場合では生体利用性が最大値で4倍くらい違う[3)]。

(3)ナノ粒子(Nanoparticles)

ご存じのように、粒径 10-100 nm くらいの超微細粒子であり、球形状やカプセル状のものがある。体積に対する表面積が大きいため、溶解性、安定性、さらには吸収効率が高く、機能性の強化が期待されている。たとえば、非常に多彩な生理活性を示すことは良く知られているクルクミンは吸収性が悪く、血中濃度は極めて低い。しかしナノ粒子を使ったラットの吸収実験では、1-50 mg/kg の投与量で生体利用性が 32-155 倍にも増加したという[4)]。

(4)その他

5 μm 以下の微細な油滴を形成させることで機能性成分の安定化や可溶化を増強させる試み[5)]がある。これは「Self-emulsifying microemulsion(自己乳濁性微細エマルションとでも訳せばよいのだろうか？)」と呼ばれる担体である。イチョウ葉エキス、クルクミン、ケルセチン、緑茶カテキン、リスベラトロールなど著名な成分の血中濃度が増加することが報告されている[1)]。

一方、異物代謝酵素に着目したアプローチも面白い。これは薬との食べ合わせとも関連する研究だ。例えば黒コショウ(*Piper nigrum*)成分のペパリンの例。この物質は代表的な薬物代謝・排出タンパク質の1種である CYP3A4 と ABCB1 の機能を阻害する。

あの独特な刺激性を持つ黒コショウが動物の異物代謝系を阻害するという事実は、大げさに表現すると「植物による動物侵害計画の一環」であるようにも感じられる。つまり、黒コショウはペパリンという兵隊を送り込むことによって、異物代謝・解毒という防衛線を突破し、それによって起こる実害(様々な化学物質の過剰な吸収)を与えることで二度と口にされないように仕向けているように思えるのだ。

実際に生体利用性が変化した例を挙げよう。健常人に対するクルクミン投与実験では、たった 20 mg のペパリン摂取条件下で、その吸収量が 20 倍にも増えている[6)]。おそらく他の異物吸収量も顕著に上がり、同時に排出能も低下しているのではないだろうか。

「先祖」未到の領域へ

本総説では、一貫して警告の意味合いを含むトーンを貫いているが、私もこれに同意する。すなわち、「機能性成分の吸収量を増やすことで種々の疾病予防・健康増進効果の増大が期待できるかも知れないが、安全性については注意が必要だ」というメッセージである。

最初に述べたように、人類は何億年にもわたって植物成分を摂取し続け、その過程で植物毒に対抗する防衛術を身につけてきた。その間もちろん、不用意な過剰摂取によって命を落とした例も数多くあるだろう。そうした危険情報は伝承的な知恵として子子孫孫に受け継がれており、今日に至っている。

ひょっとすると、私たちの生体はご先祖様の永年の営みのおかげで「副作用を起こさず、健康が増進する上で理想的な量」の植物成分だけを体内に取り入れ、それ以上は排除するメカニズムを備えているのかも知れない。

この考え方には何のエビデンスもないし、妄想に近い。ただ、近年、サプリメントの過剰摂取によって副作用が起きている現状を知るにつれ、こうした背景が関連しているのではないかと感じる。

おわりに

総説の最後は次の一言で締めくくられている:「植物成分の吸収率を上げる様々な方法が考案されている。この流れを契機として、化学物質を介した植物との闘争における新しい作戦を立てる時期に来ているのかも知れない」。言い換えると、我々は来るべく過剰摂取に対して今から何らかの準備や対応が必要だ、ということなのだ。

多少、大げさかも知れないが、サプリメントの過剰摂取に関する今日の様相を鑑みると傾聴に値すると感

じる。少なくとも、未経験ゾーンの摂取量が原因で勃発する戦争に勝つためには何億年もの年月が必要なことは留意すべきではないだろうか。

参考文献

1) Gurley BJ.:Clin Pharmacol Ther., **89**:915-9 (2011)
2) Gonzalez FJ,Nebert DW.:Trends Genet., **6**:182-6 (1990)
3) Kidd PM.:Altern Med Rev., **14**:226-4(2009)
4) Kakkar V.:Mol Nutr Food Res., **55**:495-503 (2011)
5) Shao B,et al.:Drug Dev Ind Pharm., **36**:1356-63 (2010)
6) Shoba G,et al.:Planta Med., **64**:353-6 (1998)

2011 年 10 月号

【13 年後の雑感】

摂取量についての問題は他稿でも多数触れていますが、輸送担体に関連して、近年、私がファイトケミカルの吸収および機能性発現機構に関する研究で注目している細胞外小胞*と接点があるのが個人的に興味深かったです。

*Ishisaka A, Sugimoto R, Marumo H, Doi T, Hamada K, Fujimoto M, Fujiwara N, Yamasaki M, Murakami A. Role of Extracellular Vesicles in Absorption and Functional Mechanisms of Quercetin. Mol Nutr Food Res. 2023 Nov;67(21):e2300225. doi: 10.1002/mnfr.202300225. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37672798.

植物 miRNA が動物で見つかった！？

A plant miRNA has been found in animals !?

はじめに

Twitter は便利なツールだ。趣味や娯楽はもちろんのこと、仕事に関する情報も手軽に入手できることがある。私は先日、教え子の「つぶやき」で驚くべき論文[1)]の存在を知った。毎月連載しているこの拙コラム。ここ最近、学術的な内容が続いたので、今度は下らない B 級グルメ話にしようかなと考えていた矢先、この内容だけは今すぐ紹介したいと思い立ったのだ。

RNA にもいろいろある

論文内容を説明する前に専門用語をいくつか解説する。まずはタイトルにも出てくる miRNA。RNA は DNA の仲間としてご存じだと思うが、機能に応じて種類がいろいろある。たとえば、DNA から転写され、その情報をもとにタンパク質が作られるのがメッセンジャーRMA（mRNA）だ。

こうした有名な RNA とは異なり、最近になってその存在が明らかとなったのが今回の主役、miRNA（マイクロ RNA）である。mRNA は、アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）、ウラシル（U）の4種の塩基が数千、あるいは数万個並ぶことで1つのタンパク質の情報を与える。それに対して、miRNA の塩基数は 20-25 個程度であり、極めて小さいことが特徴だ。生物にとって必須であり、発生や分化などにも関与する。また最近、がん細胞には特有な miRNA があることが注目され、診断薬や治療薬の対象としても研究が盛んである。

分子生物学などの実験で汎用される siRNA（低分子干渉 RNA）は、短い RNA という点では miRNA と同じだ。また、双方とも「成熟過程」があり、いきなり最終産物ができるのではなく何段階かを経た後に生物活性のある RNA が出来上がる。

しかし、両者には異なる点もある。例えば、標的 mRNA との結合性に関して。siRNA は完全に相補的な塩基配列が必要なのに対し、miRNA は多少ファジーな配列でも OK だ。また、mRNA にはタンパク質の情報が書かれた部分（翻訳領域）とそれ以外の部分（非翻訳領域）が存在するのだが、siRNA が翻訳領域に結合するのに対し、miRNA は非翻訳領域とも結合する。

いずれの小さな RNA にも共通するのは、mRNA への結合によって、標的とするタンパク質合成を阻止する作用であり、今回紹介する論文を理解する上でのキーポイントの1つとなっている。

もう一人の役者 MV

次に microvesicle（微小胞、MV）について概説する。これは直径 30-90 nm という極小器官で哺乳類の細胞中に存在する。膜構造を取っており、その中には mRNA や miRNA などの RNA や数十種のタンパク質が包み込まれている。例えば、細胞内で使用済みとなった mRNA は MV で分解され、その結果生じる4種の塩基は別の RNA を新規合成するための部品としてリサイクルされる。

また興味深いことに、MV はずっと細胞内に留まっているのではなく、細胞周辺の環境に応じて細胞外へ

分泌されることもある。これは細菌感染やその他のストレスに対する適応反応の1種と考えられているが不明な点も多い。

MV を放出する主な細胞としては、B リンパ球や、今年のノーベル賞で話題となった樹状細胞などである。さらに、がん細胞でも盛んに産生されており、周辺に MV を分泌することで血管新生や転移に関する環境を整備することが知られている。

ホルモンなどのように、裸の状態で細胞から分泌される場合とは異なり、MV というオブラートに包まれた状態で放出されるメカニズムは非常に特徴的だ。これにより内包物質の分解を免れることができ、miRNA もその恩恵に預かっていると考えられる。

我々の体内にもある

以上を踏まえ、論文内容に入る。著者らはまず、「コメ由来の miRNA がヒトを含めた動物の血中や組織中に存在する」という重要なデータを提示している。様々な miRNA の分子種の中から約 30 種が選ばれ、ヒト、マウス、ウシの血清中に存在するかどうか精査された。その結果、MIR156a や MIR168a などの miRNA が顕著に検出された。

この実験で使用されたヒト血液は、コメを主食とする健康なボランティアから提供されたものである。従って、読者の皆様や私の体内にもコメ由来の miRNA が入り込んでいる可能性がある、ということになる。さらに驚いたことに、マウスの様々な臓器（心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、胃、小腸、脳）においても、これら miRNA の存在が明らかにされた。

いかにして入り込むのか

ところで、最初に「コメの miRNA がヒトで検出された」という話を聞いて、私は「あり得ないだろう！」と思った。我々の生体には RNA を分解する酵素があるからだ。この酵素、リボヌクレアーゼ（RNase）は、種々の酵素の中ではかなり安定なことで知られている。だから、特殊な環境に置かれない限り、体内や環境中の RNA は RNase によって速やかに分解されるはずだ（RNase は汗などの体液中にも存在する）。

さらに、「小さな RNA」と言えど、糖やアミノ酸に比べて高分子物質であることから、吸収効率は極めて低いはずである。消化管バリアを通過して血中に入るためには、分子の大きさに制限があるのだ。

だから、仮に口からコメの miRNA が入り込んだとしても、胃酸や RNase によって直ちに分解される、あるいは消化管を絶対に通過しないだろうと疑っていたのだ。しかし、事実として miRNA は血中に存在するらしい。なぜだろう。未だ腑に落ちない点はあるが、吸収性に関して以下の驚くべきデータが示されている。

まず、腸管吸収のモデルである分化 Caco-2 細胞に対して、細胞内に MIR168a を取り込ませた。続いて、培地を除去し、細胞を洗浄した後、新しい培地を加えることで細胞外の MIR168a を完全に取り除いた。そして一定時間培養後、培地中の MIR168a 量を測ると無処理の場合の 200 倍にも増加していた。つまり、細胞内に取り込まれた MIR168a の一部が培地中に放出されたのだ。

経口摂取した miRNA は、どれくらいの速度で吸収されるのだろうか。彼らは、マウスを通常食群とコメ食群に分けて、miRNA 量の変化をモニターした。その結果、コメ食群では、摂取後6時間という非常に早い

時間帯において、血清や肝臓中の MIR168a が有意に増えた。何という速さ、浸透性だろうか。

体内で何をするのか

血中に入ったコメの MIR168a は生体にどんな影響を与えるのだろう。単に体内に入り込んだだけで何もしないのなら、この話はあまり面白くない。しかし以下のように、植物由来の miRNA が動物に何らかの作用を示す可能性が示唆されている。

miRNA はそれぞれの塩基配列情報によって、結合する mRNA が予測できる。そこでまず、データベースで MIR168a の標的が検索された。その結果、MIR168a は約 50 種類の mRNA に結合するとの予測が得られた。

そして、その中で最も結合性が高かったのが「LDLRAP1」である。LDLRAP1 は、悪玉コレステロールの受容体に結合するタンパク質(LDL receptor-associated protein1)で、血中の悪玉コレステロールを減少させる機能を持つ。つまり、理論的には、MIR168a を摂取すると LDLRAP1 の発現量が低下し、その結果、血中の悪玉コレステロール値が上昇すると推察される。

事実、この予測と矛盾しないデータが動物実験で示されている。たとえば、コメ食を与えたマウスでは、投与3日目で肝臓 LDLRAP1 の発現が 50%以上低下し、血中の悪玉コレステロール値は約 25%増加していたのだ。

ところで、コメには 5.72 fmol/g という含量で MIR156a を含んでいる。また、チンゲンサイ(2.62)、小麦(0.35)、ジャガイモ(2.01)などでも検出されている。いずれも生の状態での定量データだが、調理すると、コメの場合は 95%も減少、チンゲンサイやジャガイモでも 80%も減少するが、小麦の場合はほぼ変化がなかった(残念ながら具体的な調理法は記載されていない)。

おわりに

今回の研究結果は余りにも衝撃的なので、著者には失礼だが、100%は未だ信じていない。大発見であればあるほど、その後の他者による研究によって真実と確証されることが必要だが、必ずしもそうならない場合もある。

例えば以前に、植物ホルモンのアブシジン酸(ABA)がヒトで検出されたという画期的な論文を紹介した(本誌 2007 年9月号)。しかし、その後の進展を調べても、これを支持する研究例は今のところ見当たらない。もちろん、これによって彼らの研究結果が否定されるわけではない。しかし、ある一つの実験データが真実であっても、それが再現できるか、また一般化できるかが非常に大切なのだ。

仮に、植物由来の miRNA が私たちの体の中に入り込んでいることが事実であれば、わざわざ MV を使って血中へ放出していることには何らかの意味があるのだろうか。また、LDLRAP1 以外の標的 mRNA は他にもあると考えられるが、コメの(あるいは他植物の)miRNA の侵入はヒトにとってメリットなのかデメリットなのか。そもそも、MIR156a や MIR168a は植物内で何らかの機能を果たしているのだろうか。それとも動物との相互作用に必要だから意図的に産生しているのだろうか。

今回の内容が真実であれば、「全く新しいフードファクター:植物 miRNA」に関する研究プロジェクトが

様々な分野で立ち上げられることだろう。

参考文献

1）Zhang L, et al.: Cell Res., 2011 Sep 20. doi: 10.1038/cr.2011.158

2011 年 12 月号

【13 年後の雑感】

面白い！本稿では、「植物由来の miRNA が動物細胞内へ入り、MV に内包されて分泌する」という内容の記載ですが、その後、植物にも細胞外小胞様の小胞が存在することが報告されていることから、植物 miRNA は細胞外小胞に内包された状態で動物が摂取し、吸収されている可能性が高い*ですね（ここでは裸の miRNA が Caco-2 細胞に高効率で吸収されるという知見を紹介していますが、やはりそれは少し疑われます。また、なぜか私はそのデータを含む文献を引用していません汗）。

***それを示唆する論文：PMID: 33916868**

健康に関わる hormesis

Hormesis relating to our health

はじめに

福島の原発事故に関する報道でホルミシス（hormesis）という言葉をお聞きになった方も多いと思う。これは「本来は有害なものが微量、あるいは軽度である場合に良い作用を示す現象」を指す。ホルモン（hormone）と同様、ギリシア語の「horme＝to excite、刺激する」に由来する言葉である。

本コラムで過去に何回か触れたと思うが、「適度なストレスはむしろ健康に良い」という概念が広がりつつあると感じる。私たちの日常はどんなストレスに囲まれ、いかなる機構によって適応しているのだろう。最近の総説[1)]をもとに概説する。

ストレス応答に関わる語彙

まず、鍵となる言葉の説明から始めたい。Hormesis について上述したが、それに関連する語彙として「Xenohormesis」がある（本誌 2009 年 10 月号で紹介）。これは hormesis が「xeno」（ギリシア語で「他者」）によってもたらされることを意味する。例えば、動物にとって他者である植物の成分の摂取が動物には軽い異物ストレスとなり、それが動物の適応機構を強化することで結果的に健康効果が現れる、というケースだ。また、今回紹介する総説の著者である Rattan は、hormesis を起こす原因物質を「Hormetin」と総称することを提案している。

両サイドのストレス

植物側が受ける環境ストレスとして、紫外線、気温変化、貧栄養、pH 変化、乾燥、微生物・昆虫・動物などによる侵害などが挙げられる。道端の草を何気なくむしりとる行為も植物にとってはストレスに他ならない。これらの環境変化に対して植物がどのような機構で防御物質を合成するのかについては著者の力量を超えているのでここでは言及しない。

では動物側はどうだろう。もちろん私たちも常時、様々な精神的あるいは肉体的ストレスを受けている。ここでは、3種の主要なストレスとそれらに対する防御機構について簡単に触れる。

まず、よく知られた酸化ストレス。酸素は生きていく上で不可欠だが、私たちの体内では、酸素から反応性が高い活性酸素が常に発生している。植物から摂取したビタミンCやEがこれらを除去するが、こうした外来性物質の量は、基本的に摂っただけ体に入るので環境変化にはあまり影響を受けない。

一方、体の中で作られる抗酸化物質としては、グルタチオン、あるいは SOD やカタラーゼなどの酵素が頭に浮かぶ。これらの存在量は体内の酸化ストレス負荷度に応じて調節されるが、その中枢機構となるのが Keap1/Nrf2 システムだ。酸化ストレスを受けると Keap1 が酸化され、その結果、転写因子である Nrf2 が抗酸化作用を持つ多数の遺伝子の転写を促進する。つまり、酸化を受けることが引き金となって初めて体内の抗酸化能が増加するという仕組みである。

2つ目は毒性物質の解毒・排出機構に関するものだ。私たちは、鼻、口、皮膚といった経路から様々な化学物質の侵入を受けている。もちろん、栄養素のように生命維持に必要なものも多く含まれるが、不要な物質や有害な物質の侵入を阻むことはできない。

だから、ケミカルストレスの原因となる害物質をできるだけ速やかに排除する術として異物代謝機構があり、これは phase I（水酸化などにより脂溶性の異物を極性物質への変換）、phase II（グルタチオンやグルクロン酸など高水溶性基を結合）、phase III（phase II で生成した代謝産物を細胞外に排出）の3段階に区別できる。また、興味深いことに、上記の Keap1/Nrf2 系は phase II の酵素群も活性化する。

最後に挙げる防御機構はタンパク質の品質管理に関するものだ。「品質管理」と言うと、工場生産される製品のことが想像されるが、まさにそれと同じで生体調節に重要なタンパク質のクオリティーが充分に高いかどうかをチェックし、また劣化している場合は修正する、という機構である。

タンパク質が正しく機能するためにはその立体構造が維持されていることが必須だ。酸化ストレス、金属イオン、高温などのストレスに晒されると、高次構造に変化が起こり、閾値を超えると変性が起こる。生卵がゆで卵に変化するのは極端な変性だが、本来の機能を消失するといった意味合いにおいては同じである。

変性してしまったタンパク質はどうなるのか。構造がおかしくなったタンパク質が全て使われなくなるとその生産効率が悪くなってしまう。だから、微生物からヒトに至るまでの生物はそれらを修復する普遍的な機能を有している。

このメカニズムに関与するのが「分子シャペロン」だ（本来、「シャペロン」は、若い女性が社交界にデビューする際に付き添う年上の女性を指す。タンパク質が一人前の機能を発現することを助ける介添人に例えられている）。熱ショックタンパク質（HSP）は代表的な分子シャペロンであり、周辺の温度が上がるとその発現が亢進し、熱によって変性するタンパク質の修復を開始する。また、HSP の発現が増加した細胞では実際に熱耐性が強化される。

HSP の作用によって変性タンパク質が完全に元通りになれば良いが、変性ストレスが強すぎる場合は凝集が始まる。このような凝集タンパク質の生成は、アルツハイマー病を始め様々な疾患の原因となっており、細胞レベル、あるいは個体レベルにおいて深刻な状況をもたらす。

従って、生体はこれら凝集タンパク質を処理する機構も備えている。それが、ユビキチンプロテアソーム系やオートファジー（AP）による変性タンパク質分解機構だ。詳細は割愛するが、細胞内で生成した「おかしな」タンパク質はこれらの機構によって分解されるからこそ、事なきを得ているのである。

上述した3種の防御機構は、原則的に何らかのストレスによって活性化し、それに対抗しようとする。「ストレスという引き金がなければ誘導されないし、ストレスが防御能より強い場合は害作用が出る」という原則は xenohormesis による健康効果を考える上で重要だ。

ストレッサーとしてのファイトケミカル（PC）

次に、PC と xenohormesis の関係について述べる（この場合の PC は上の定義に依れば「hormetin」と表現できる）。

植物は動物と違って移動できないため、環境ストレスに晒された場合、化学物質を作ることで適応しよう

とするが、これらの PC が結果的にヒトを含めた動物で健康効果などを示すことは言うまでもない(表1)。

表1 ストレスを受けた植物が合成するファイトケミカルとその生理機能

植物名	ストレッサー	ファイトケミカル	生理機能
ブドウ	光、オゾン、細菌感染	リスベラトロール	抗がん、長寿
アメリカマンドレーク	光	ポドフィラム	がんや関節炎の抑制
ヨモギ	光、低温	アルテミシン	抗マラリア
キュウリ	細菌、ウイルス感染	サリチル酸	関節炎抑制、解熱
ターメリック	貧栄養、高温	クルクミン	がん抑制など多数
グレイポプラ	浸透圧、高塩	アブシジン酸	抗糖尿病
緑藻	光、貧栄養	カロテノイド	アルツハイマー病・皮膚・眼疾患予防
レタス	高温、低温、光	ビタミンC・E, フェノール類	風邪・下肢麻痺の予防
マスタード	細菌、ウイルス感染	ジャスモン酸	がん抑制
オレガノ	細菌感染	カルバコール	抗菌、抗寄生虫、抗糖尿病、鎮痛
ウチワサボテン	高温、pH 変化	ベタライン	抗糖尿病、脂質異常症予防、抗胃炎
St. ジョーンズワート	乾燥	ハイパーフォリン	抗うつ
裸麦	乾燥	フェルラ酸	神経変性・循環器系疾患の予防
柳の実生	昆虫侵害	サリチル酸	抗ストレス、長寿、解熱、抗炎症

(文献[1]の一部を改変)

たとえば、ブドウに含まれるリスベラトロールは近年、長寿物質として各方面で注目されているが、本来は紫外線による障害や細菌感染予防作用などによって自らを「化学防御」している(実際に、光照射や微生物を感染させると含量が増加する)。一方、動物における機能性も枚挙に暇がないほど多彩であることはご存じの通りである。

ここで指摘しておきたい重要な事実がある。繰り返しになるが、植物は特定のストレスに対抗するために PC を創る。ヒトでの機能性も一般的に病気に関わるストレスに対抗することで現れる。しかし、両者におけるストレスの内容は質的に異なることが多い。

例えば、抗菌作用の目的で植物が創り出した化学物質は、ヒトでも抗菌作用を示すかも知れないが、例えば発がんを抑制したり、抗炎症作用を発揮したりする。しかし、なぜこのような作用がもたらされるのか、その理由の詳細は明らかでない。いずれにしても、植物は決してヒトのがんを予防するために PC を創り出しているのではない、ということだ。

表1に示した以外にも、PC によるストレス応答反応の例が報告されているので、興味ある知見を紹介する(Keap1/Nrf2 系を活性化する PC については、最近の優れた総説[2]も参照して頂きたい)。

機能性成分として有名なクルクミン(ターメリック成分)については、最近、HSP や AP を誘導することが

見出された[3,4]。本物質は、これまでに様々な生理活性が注目されてきたが、タンパク質の品質管理機能を増強する機能性も新たに提唱されそうだ。興味深いことに、クルクミンの AP 誘導活性には用量依存性がない。具体的には、培養細胞に対して 0.3-1 μM では濃度増加に従って活性が上がるが、3 あるいは 10 μM では活性は消失した。この結果は、クルクミンは濃度が適切である場合に限って好ましい機能性を示す、ということを示唆している。

また重要なことに、クルクミンの抗発がん作用には AP 誘導能が関係していた[4]ことから、これまでに報告されてきた抗発がん機構に AP の誘導が関与していた可能性もある。タンパク質の品質管理という基盤的な機構が特定の生理活性にまで波及する、というのは実に興味深い。一方、含硫化合物であるイソチオシアネート類は著名な phase II 酵素誘導物質であるが、クルクミンと同様に HSP の発現を誘導し、また AP 活性を増加させる[5,6]。

ところで、今回の総説[1]では、PC のみならず、他の様々な環境ストレスが適応応答を引き起こすことを紹介している。たとえば、放射線（DNA 変異修復酵素や抗酸化酵素活性の増加など）、カロリー制限（HSP/AP/抗酸化酵素の誘導、糖代謝改善など）、運動（プロテアソーム活性の増加、HSP 誘導など）、過重力（寿命の延伸など）などはストレス負荷が適度な場合、健康にはプラスに働くようだ。また、精神面についても、多少の苦労を重ねた方が打たれ強くなるが、閾値を超えると破たんするという点においてはストレス応答の原則に則している。

おわりに

私たちの身の回りは様々なストレスに溢れているが、生体はそれらに対して特異的で様々な適応機構を備えている、ということを紹介した。これが生物淘汰を免れてきた主要因であることは間違いないだろう。

一般に、PC は「カラダに優しい」と表現されることが多いが、その実はケミカルストレッサーだという可能性はもっと広く検証されるべきだ。それを包括的に評価することで、私たちの体や健康に対する PC の位置づけやそれを摂取する意味が深まっていくに違いない。

参考文献

1）Rattan SI: Ageing Res Rev, **7**:63-78（2008）
2）Surh YJ: Ann N Y Acad Sci, **1229**:1-6（2011）
3）Teiten MH, et al.: Cancer Lett, **279**:145-54（2009）
4）Aoki H, et al.: Mol Pharmacol, **72**:29-39（2007）
5）Bommareddy A, et al.: Cancer Res, **69**:3704-12（2009）
6）Gan N, et al.: J Biol Chem, **285**:35528-36（2010）

謝辞

本誌の武田木音さんが 10 月で退社されました。これまでの5年半、毎月、拙稿に対して励みとなる感想を頂き、また校正時には大変勉強させて頂きました。本コラムをここまで長く継続できた1つの原因は間違いなく武田さんの存在です。この場をお借りして感謝を申し上げると共に新しい環境での益々の発展をお祈り致します。

2012 年 1 月号

【12 年後の雑感】

私は 2022 年に開催された第 22 回 ICN（International Congress of Nutrition, Tokyo）で Hormesis に関するシンポジウムを企画する機会に恵まれ、本稿で登場する Suresh Rattan 博士（Aarhus University, デンマーク）を招へいしました。この分野の先導的研究者ということで、インパクトに満ちた講演内容はもちろん素晴らしかったですが、非常に温厚、かつユーモラスな人柄に私は一発でやられてしまいました。また同時に招へいした Vittorio Calabrese 博士（University of Catania, イタリア）も同様で、もう一人のオーガナイザーだった越阪部奈緒美先生（芝浦工大）共々、シンポジウム事前に行った懇親会は実に楽しい思い出として記憶に残っています。

研究室を選ぶ

Selecting a laboratory

はじめに

私の所属する専攻では4回生の4月から研究室へ配属する。それに先んじて年明けに研究室紹介の機会があり、3回生はどの研究室に行くのかを考え始める(もっと前から志望を決めている真面目な学生もいるのだろうが)。

原則として、所属期間は1年か3年、あるいは6年間であり、最長でも人生の 10 分の1にも満たない。だがしかし、「どの研究室で卒業するか」はその後の人生に少なからず影響するのではないだろうか。

私の場合

まず、自分がどのようにしてラボを選んだかについて触れたい。一番の決め手になったのは3回生で行った学生実験であった。配属時期の1年前から1年間、各研究室が担当する基礎実験を行う。当時の所属学科は6つの研究室で構成され、1つ1つの研究室が順番に担当していた。つまり、それまで漠然としか知らなかった「大学の研究室」というものに対して、初めて本格的に触れる機会なのである。

私の場合は、最初に行った有機化学実験の内容が特に面白かったので、何となく有機の部屋がいいなと思っていた。そして研究室の説明会。今でも覚えているが、当時の担任の先生が「君たちが3回生でやっていた基礎実験は、いわば追試であり新しい事実がわかるものではない。しかし、これから説明する卒業研究の内容は全て世界で初めてのものである」と厳かに仰ったことを今でも記憶している。

説明会では研究課題名が研究室ごとに明示された資料が配布され、担当する教授、助教授、助手の先生方が順番に説明するといったスタイルであった(もちろんパワーポイントなどないので口頭の説明と板書がメインである)。全ての研究室の課題を聞いても有機化学の研究室が第一志望であることに変化はなかったので、後日、課題を担当する先生の部屋を訪問した。

その時の具体的な内容は余り覚えていないが、説明会では聞けなかった詳しい情報を丁寧に教えてもらったように思う。それを聞いて自分の意思は固まったが決定的だったのは、その時に頂いた2冊の別刷り[1, 2]であった。青色のカバーが施され、びっしりと英語で印刷された論文(論文というもの自体、それまでほとんど見たことがなかった)。身近な先生の名前が英語で記されているのも素直に凄いと感じたし、「研究するとこうした形になって残るんだ」と感動したことが決め手となった。

研究室から何を得るか

研究室に在籍するのは一時的であり、結婚生活や就職などに比べると期間が短いことは言うまでもない。しかし、だからと言って、その分軽視して良いというものではない。ラボでの生活は社会人並みに密度の濃いものだし、そこで培われる「人間力」は大学3回生までで経験してきたものとは全く比べものにならないからである。

では実際に何を得るのか。研究室生活において、おそらく初めて洗礼を受けることの1つは論理的思考が要求されることではないだろうか(日本では高校までの教育ではその方面が弱いから、なおさらだ)。

実験というものは、ただ思ついたことをやってもダメで、「それをやる必然性」が客観的に説明できなければならない。事前に、研究背景について詳細に調査し、先行研究があるか、新規性は高いか、成果が得られたときのインパクトはどれくらいあるか、などの点について検証されねばならない。

もちろんこれは基本的に教員の仕事であるが、学生がそれを消化した上でやっていのか、あるいは受け身でやっているのかでは、アウトプットがまるで違ったものになる(学生にはいつも「研究目的を聞かれたときに淀みなく説明できるか?」を問うている)。

次に実際に実験をするが、このときにも単なる手作業以上の要素が必要となる。たとえば、手順の確認、試薬の準備、実験機器の予約など、実際に手を動かし始めてからトラブルが起こらないように綿密な計画を立てること。また、細かなことを言えば、何かを習う場合にはそれなりの真摯な姿勢で教えを乞う必要があるし、器具の整頓や後始末をきちんとすることはマナー習得のための良い経験ともなる。

実験結果が出たら、次はその内容についてラボ内で議論する。そのデータが自分たちの仮説を反映しているのか、実験デザイン上、不足や不備はなかったのか、何か新しい事実を示唆していないか、など様々な議論を交わすことでデータの意義や意味を掘り下げ考察を深めていく。

もちろん、この過程においても論理的思考や互いの意思疎通がストレスなく行える「議論力」が必要とされる。ディスカッションの際に、もっぱら黙っているだけなのか、常に何かを積極的に発信できるのかでは随分と差が生じてしまうのである。こうした能力を身に着けることは研究室活動の根幹と言えよう。

必要な実験を一通り終えるとそれを発表する段階になる。学会発表や論文発表に共通しているのは「自分たちの研究結果を他人に理解してもらう」ことであり、これもなかなか難しい問題だ。

研究室のセミナーとは違い、学会発表は、研究の背景や専門的な細部を理解していない聴衆がほとんどだ。だから、ラボセミナーでは端折っていた部分をきちんと説明する必要があるし、論理立てられた魅力あるストーリーであることが必要とされる。

またスライドの作り方にしても、「とりあえず作った」レベルでは、何を言いたいのか全くわからないし、「何の説明がなくてもパッと見て内容が理解できる」くらいに練り上げることが要求される。

無事に発表が終わっても油断はできない。容赦なき質問や批判を浴びるかもしれないからだ。質問の意味がわからないとき、質問の意味は理解できても正解が浮かばないとき、緊張のあまり自分でも何を言っているのかわからないとき、などいく通りにでも窮地は訪れる。しかし、日頃から研究室で議論を深めることが自然に身についていればこうした問題は劇的に解消される。

卒業論文の作成もいばらの道であり、それまでに書いていたレポートなどとは全く次元が異なる。先輩の論文を初めて見たとき、おそらくほとんどの人が「こんな凄いものは書けない」と思うことだろう。しかし、何度も何度も先生から添削を受けて行くうちに自然と論述力も高められていく。こうしたハードルをクリアするためには向上心や忍耐力が必要であることは言うまでもない。

このように、研究室では様々な能力を身に着けることができるが、それがどこの研究室でも一律同じということはなく、それぞれに長所短所があるのだが配属前の学生にはその点がなかなか見えにくいことは問題

だと感じる。

配属前の予習

研究室配属に関して気になるのは、教員側と学生側との温度差だ。原則として、配属に関しては教員の方が重要視しているのではないだろうか。こちらとしては、徹底的にリサーチをして自分にベストな選択、悔いのない選択をしてもらいたいと思っているのだが、学生の調査行動はかなり物足らない。

これはもちろん、研究室の敷居が高いこととも関係もしているが、それを差し引いても今日の学生はあまりに遠慮がちである。不十分な調査であまり深い考えもなく研究室に入ってしまうと「こんな所とは思わなかった」という事態になってしまう可能性もあろう。全体の説明会では概要しか理解できないし、研究室のホームページも言わば表面的なものしか浮かび上がってこない。

だから、理想的にはまず責任者である教授の話を聞きに行き、指導教員が他のスタッフである場合は次に訪ねる。また、最も重要なポイントとして、少し先の未来の自分達である先輩の院生に話を聞き出すのがベストだ。

時には、教員と現役学生の話は食い違うこともあると思うが、あくまで双方の話(言い分？笑)を十分に理解した上で決断するのが無難であろう。学生が尋ねる内容は研究のことだけではない。「コアタイムありますか？」、「バイトできますか？」、「どんなところに就職してますか？」、などなど「おいおい」と感じることもあるが、後でクレームがつかないように事実を知らせる。

こうした生活面を問うということは、裏を返せば良くも悪くも研究室生活を重視していることなのだろう(事前に何も聞かずに好き放題の生活をする場合もあるからだ)。いずれにしても、全く誰の話も聞かずして研究室を決めるというのは自殺行為に近い。

1つの研究室の定員に対して希望者数がオーバーする場合は、学生間の話し合いかくじ引きになる。これはなかなか難しい問題で、前者の場合は配属への情熱がある者が有利になるが、単に声が大きい学生が優先されてしまうことも危惧される。しかし、後者の場合も、真にやる気のある人間が弾かれてしまう可能性があり問題だ。他大学では成績が考慮される場合もあると聞くが、そうしたやり方は好きではない。本当はドラフト会議をやって欲しい学生を順番に入団させるのが理想だが、まあ、それは荒んだ妄想に過ぎない(会社はいいですね・愚痴)。

おわりに

上述したように、どのラボに所属するかと言う問題は、周囲が考えるよりも重いと私は考える。自由気ままな学生生活に一応の終止符を打ち、また、社会人としてのストイックな長い生活が始まる前段階の修行期間として、研究室生活の意義は決して小さくない。公私含めて、その研究室に所属したという事実は一生ついて回るからこそ、配属に関しては悔いのないよう、徹底した調査をして決定して欲しいと考えている。

(本誌の読者の中に大学3回生以下はほぼいないだろうに、失礼しました。来年の配属時期に本拙稿を学生に配布するのが今回の目的です・笑)

参考文献

1）Ohigashi H, et al.: Cancer Lett., **30**:143-51（1986）
2）Tokuda H, et al.: Cancer Lett., **33**:279-85（1986）

2012 年 3 月号

【12 年後の雑感】

いまでも同じような原稿を書くでしょうね。理由は知りませんが卒論免除の大学もあるようですが、とんでもない損失だと思います。苦労に苦労を重ね、また長期間かけて一つのまとまったものを完成させる。そのプロセスが社会で出てどれほど役に立つのかを考えた場合、「卒論なし」はあり得ない選択だと強く感じます。研究室選びに関しては、「決定までは徹底調査、決まれば希望通りでなくても気持ちを切り替えて全力投球」と学生には言っていますが、やはり前者において遠慮がちなのを憂慮しています。

レスベラトロールの実績と可能性

Achievements and potential of resveratrol

はじめに

本誌の読者でレスベラトロール(RESV)をご存じない方は少ないであろう。長寿効果など、様々な生理機能性を持つ赤ワイン成分ということで、世界的に注目されている。さらに、インターネットで検索すれば、RESV を使用した健康食品がすでに何種類も流通していることがすぐにわかる。

その一方で、RESV の健康効果に関するエビデンスはどの程度あるのか、また、決定的な作用メカニズムは提示されているのか、と問われれば残念ながらどちらもまだ不十分ではないだろうか。最近、「What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol.」という興味深いタイトルの総説[1)]が発表されたので概説する。

高い注目度

本総説には 22 人も著者がいる。というのも、2010 年に「International Conference on Resveratrol and Health」という国際会議がデンマークで開催され、その内容が記載されているからだ(http://www.resveratrol2010.com/)。この会議では、招待講演が 24 題、一般口頭発表が9題、そしてポスター発表が 52 題も行われた。ある特定の機能性成分に対してこのような演題数が集まるという事実は、RESV の注目度を如実に語っている(残念ながら日本からの発表はなかったようだが)。

また、医学系文献データベースの PubMed で「resveratrol」を検索すると 4459 件がヒットする(2012年1月現在)。これに並ぶ機能性成分として、「curcumin」(カレーの黄色成分)の4487件があり、「lycopene」(トマトカロテノイド)は 2893 件、「epigallocatechin gallate」(緑茶カテキン)は 2735 件、「sulforaphane」(ブロッコリー成分)は 713 件となっている(私たちが研究している「zerumbone」は 70 件しかヒットしない…)。

議論されているポイント

このように RESV に関する研究例は非常に多く、それらを様々な角度から分類、計数したものが表1である。関与する疾病の種類で分類した場合、多い順から、がん、炎症、メタボリックシンドローム、神経系疾患、循環器系疾患、となっている。

また、英語でない言語で書かれた論文や総説を除き、実験のレベルを *in vitro*(培養細胞など)、実験動物、そしてヒトの3段階に分類した。すると、動物実験例は 157 件と多いが、臨床試験にまで達した例は、がんと循環器系疾患に関する研究がそれぞれ2件および1件という意外な結果となった。

RESV に関する課題について、本総説では主に5つのポイントに分けて議論されているので、個々についてまとめてみよう。

(1)　ヒトで有効か

様々な用量(0、0.5、1、2.5、5 g/日)の RESV を 29 日間投与した試験では、2.5 g の摂取群で血中 IGF-I の有意な低下が認められた[2)]。IGF-I は種々のがん細胞の成長に寄与していることから、がん予防効果を期待させる結果である。同時に、RESV の硫酸およびグルクロン酸抱合体も検出されており、ヒトにおける代謝経路も解明されつつある。さらに、大腸がん患者 20 名に対して、0.5 あるいは 1 g/日の RESV を8日間投与した結果、がん組織中での細胞増殖活性がわずかではあるが減少していた[3)](5%低下、P = 0.05)。

現在までのところ、ヒトにおける RESV の効果が明確であるとは言えない。しかし、現在進行中、あるいは計画中の臨床試験は 28 件もあり、期待の強さがうかがえる。

(2)　副作用はあるか

ヒトにおける安全性試験の例は少ない。しかし例えば、8名の被検者を対象として 2 g の RESV を1日2回、8日間連続摂取させた場合では、6名に下痢症状(特に投与初期)が、1名に発疹と頭痛が認められた。一方、19 名の健常人に対して 270 mg/日の用量で1週間与えた場合では、特に副作用はなかったと言う。さらに、上記の大腸がん患者に対する試験でも特に問題はなかった。

ところで、上記のいずれも場合でも血中の RESV 濃度は極めて低く、果たして RESV 自体が活性本体なのかに関しては疑問が残る(これは作用メカニズムを考える上で重要だ)。さらに、RESV の主な摂取源の1つである赤ワイン中の RESV 含量はせいぜい 2 mg/L であることから、ヒトにおける摂取量は多く見積もっても一日当たり 2 mg 程度である。従って、こうした現実的な摂取条件において RESV が機能性を示しているとは考えにくいのが正直なところである。

次に動物実験での副作用評価の例を挙げる。CD ラットに対して 300 mg、1 g、3g/kg 体重/日という比較的高い用量で 4 週間投与した場合では、最も高い用量以外では副作用は見られなかった。また、Wistar ラットに対して、50-500 mg/kg 体重/日で4週間投与、あるいは 120-700 mg/kg 体重/日で3ヶ月投与しても特に副作用はなかったという。

しかし、がん抑制遺伝子 p53 を欠損した C57BL/6 マウスでは、1 -5 g/kg 体重/日で投与した場合に致死率が増加し、消化管の傷害も観察された。また、飲水中に 14 mg/L の濃度で添加し、半年間飼育した場合では、臓器重量の低下が見られたが、逆に1年間の長期実験ではこのよう副作用はなかったとされ、実験条件によってかなりの差異が認められている。

これら一連の毒性評価結果として、RESV の NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)は 750 mg/kg 体重/日と設定されている(体重 60 kg のヒトでは1日 45 g に相当するが、安全係数 0.01 をかけて 450 mg/日と換算)。

(3)　有効な用量はどれくらいか

まず、ヒト試験での重要な知見として、30、90、270 mg/日の RESV を1週間投与したところ、用量依存的な血管拡張作用(血圧降下に関連)が見られ、最も低い用量でも有効であったという臨床研究例が特筆される。

また、RESV そのものではないが、赤ワインを3週間投与(36 mg RESV/日に相当)した場合では、IL-6、CRP、ICAM-1、MCP-1など炎症マーカーの低下が認められた。また、糖尿病の発症抑制に関わるインシュ

リン感受性の増加作用はマウスとラットで確認されている。各試験系における有効用量をヒトに換算すると、体重 60 kg の場合で、12 mg-1945 mg/日（マウス）、および 10 mg-973 mg/日（ラット）と計算できる。

（4）　動物実験におけるどのデータが信用できるのか

上述したように、RESV には実験動物において、様々な機能性が報告されているが、関連論文が広く精査された結果、現状は以下のように捉えられているようだ。

まず、がんの予防作用については、皮膚がんではかなりエビデンスが蓄積しており、また大腸がんも有望とする知見はある。しかし、その他の臓器についてはまだまだ未確定であろう（私見だが、これらの臓器でしか効果が確認されていない理由は、RESV の吸収効率が低い事実と関連性があるのではないだろうか）。

また、高血圧、心不全、虚血性疾患などの循環器系疾患、また、インシュリン感受性、高血糖低下作用、高脂肪食による肥満に対する抑制作用などの2型糖尿病制御作用については十分なエビデンスがある。また、神経変性疾患モデルにおける神経保護作用についても注目される。

（5）どんな作用メカニズムが提唱されてきたか

これまでに見出された RESV の作用機構については、12 種類が取り上げられており、それを表2に示した。ここでピックアップされた作用機構は互いに共通する要素もあり、実に混沌としている印象だ（たとえば血管新生とがん細胞の転移には共通のメカニズムが存在するので）。分子レベルの研究にまで踏み込んだものはまだ少ないが、標的分子に関する研究については、炎症に関わる cyclooxygenase-2 に結合する[4]という報告があるくらいで、まだまだ知見が乏しい。

そもそもなぜ RESV か

RESV が興味ある機能性成分であることは間違いないが、正直なところ私は少し冷めた目で見ている。そもそも、RESV が世界的な注目を集めた主たる原因は、その発がん抑制作用が *Science* 誌に掲載された[5]ことがきっかけであろう。

この論文では、多段階発がんの全ての段階（イニシエーション、プロモーション、プログレッション）において RESV が有効である、という内容が記載されていたからインパクトがあったのだ。一方、この頃、自分達の研究室では、発がん抑制物質を必死で検索・評価しているところであったが、自分たちの評価系では RESV の活性はさほど高くなかったので「なんで RESV ごときが…」と複雑な気持ちになったことを今でも記憶している（自分たちが見つけた物質を彼らと同じ評価系で試験すればどのような結果になったのであろう、という興味だ）。

自然界に存在する数多くのファイトケミカルを同じ土俵に乗せ、それを客観的な評価系でスクリーニングした結果、RESV が特に優れていたということなら理解できるが、「ブドウや赤ワインと言う身近なもの」に含まれていたことが過分なアドバンテージになったのではないかと今でもうらやんでいる（しかも上述したように RESV の含量は非常に少なく、またこれらの食材だけに含まれているわけではない）。

おわりに

最後はいささか暴走してしまったが、現在、最も熱い注目を集めているファイトケミカルの1つであるRESV に関するこれまでの知見を概説した。ヒトでのエビデンスがまだ充分に蓄積されていない現在、サプリメントなどの濃縮物を摂取することには疑問が残ることも加筆しておく。

なお、今回取り挙げた総説では長寿効果については触れられていなかったため、本拙稿でも言及しなかったが、興味ある方は最新の総説[6)]を参照して頂きたい。

参考文献

1）Vang O, et al.: PLoS One., **6**:e19881(2011)
2）Brown VA, et al.: Cancer Res., **70**:9003-11(2010)
3）Patel KR, et al.: Cancer Res., **70**:7392-9(2010)
4）Zykova TA, et al.: Mol Carcinog., **47**:797-805(2008)
5）Jang M, et al.: Science., **275**:218-20(1997)
6）Agarwal B, Baur JA.: Ann N Y Acad Sci., **1215**:138-43 (2011)

2012 年 4 月号

【12 年後の雑感】

PubMed における掲載論文数の変化(2012 年 1 月→2024 年 2 月)を調べてみました。
「resveratrol」:4,459 件→17,950 件
「curcumin」:4,487 件→23,060 件
「lycopene」:2,893 件→6,636 件
「epigallocatechin gallate」:2,735 件→7,669 件
「sulforaphane」:713 件→3,015 件
「zerumbone」:70 件→337 件
これを見ると機能性ファイトケミカルは curcumin であること、また sulforaphane や zerumbone は未だ絶対数は少ないものの、伸び盛りであると推察できます(ホンマか？)

研究のアウトリーチ活動

Research outreach activities

はじめに

いつの頃からか、「アウトリーチ（outreach）」という言葉を耳にするようになった。時代の変化に則して定着してきた感があり、その重要性は年々増している。様々な事業が対象となるが、国民の血税を基盤としている以上、研究の場合は避けて通れないであろう。研究者の端くれとして、この風潮をどう考え行動しているのか、ささやかだが紹介したい。

何を目的に研究するか

研究者にとって死活問題の研究費。常に潤沢な方々もおられるが、多くは苦労している。もちろん、研究費を獲得するには戦略が鍵であり、いくら優秀な研究者であっても、申請書が審査員の心に響かなければ確率は低くなる（逆に完成度の高い申請書を書く能力は優秀な研究者の条件の1つとも言えるだろう）。

多くの研究費の申請書に「社会への波及効果、大衆への還元」などの文言が現れ始めたのはいつ頃だろうか。研究背景、目的、方法、予算、業績などの項目に加え、「具体的にどういった形で国民に役立つのか」という内容を記載することが近年では必須となっているのだ。

抗生物質の開発研究のように、目に見える形ですぐに役立ち、しかもその波及効果が大きなプロジェクトが意義深いことは論を待たない。また、食品機能性研究の場合は、「国民の健康に資する」などの考え方に従えば、この項目はまだ書きやすい方だと言えるだろう（実際にはそんな紋切型では通用しないが）。

しかし基礎科学、たとえばごく一部の専門家しか知らないような動物の生態についての研究の場合は「それが国民にとって何の役に立つの？」と問われれば、納得される答えを提示するのは難しいかも知れない。

いずれにしても、研究の重要度や優先順位が、「役立ち度」だけでランキングされるとすれば問題であることは言うまでもない。

アウトリーチの意義

まず、アウトリーチの一般的な長所と短所について私なりに整理してみたい。

長所としては、科学研究の内容をわかりやすく公開することで、それに対する国民の理解が深まり、リテラシー能の向上につながることだろう。特に食の世界では、正しい健康情報を伝えることは大切だ。

また、小中学生を対象とする場合もあるので、昨今の理系離れにもある程度の効果があるのかも知れない。研究内容をわかりやすく紹介することで、その面白さを波及させることは意義深い。

さらに、一般人に自分の研究を紹介し、それに対して意外な意見をもらうこともあり、フィードバックを得ることも少し期待して良いだろう。いずれにしても、浮世離れしたイメージのある「研究」という世界を理解してもらうこと自体にも意味があるように思う。

一方、デメリットは何だろうか。あくまで研究と教育が本業であり、アウトリーチが業務と認められてない

研究機関の場合は、その「副業」に時間を割くこと自体が問題視されるかも知れない。

また、研究内容を平易にかみ砕いて説明するのは良いが、あまりに単純化してしまうと本質と異なる内容として伝わってしまう可能性も危惧される。学会等では、お互いに「サイエンス語」を使用するので、こうした誤解は少ないが、質的に異なる言語でコミュニケーションを持つ場合は、意思疎通に関わる問題点が発生する場合があるのだ。

いずれにしても、アウトリーチ活動に関してはメリットがデメリットを大きく上回るというのが私の意見である。

私の場合

アウトリーチが必要とされる最近の傾向について、おそらく研究者はそれぞれに意見を持っていることだろう。私自身に関しては、研究内容や研究成果を一般に広く公開することは、望むところだ。特に、昨今の食情報の乱れ方を鑑みれば、食品科学者はもっと積極的に発言するべきだとも思っている。

まだまだ堂々と「アウトリーチ？、やってます！」と宣言できるほどではないが、私が細々と行ってきた(いる)内容を以下で紹介したい。

(1)一般書の出版

手前味噌になるが、今から数年前に「健康一年生 -食の情報を先生といっしょに考えよう-」(丸善)というタイトルのソフトカバーを森光康次郎先生(お茶の水女子大)との共著で出版した。200 頁ほどの本書は、昨今、社会問題ともなっている、食の健康効果に関する情報の乱れに小さな楔を打つ目的で上梓した。

インターネットやテレビコマーシャルでは、「これを食べるとこんな健康効果がある」とのニュアンスが強調された情報が絶えず流れている。もちろん、それをダイレクトに明言すると違法になるので、消費者の購買意欲を掻き立てるための微妙な表現が駆使される。しかし一般人は情報を正しく読む術を持たないために、混乱や誤解、盲信が生じる。

こうした状況を少しでも改善するために、具体的な宣伝例を取上げ、その食情報をどのように読むか、また、それがどのようなプロセスで作られるのか、問題点はどこにあるのか、などの点についてわかりやすく解説したつもりである。対象とした読者層も、研究者や大学生ではなく、健康に関心の高い一般層を想定した。

こうした出版活動によって、この状況が目に見えて改善されるかと問われれば返答に窮するが、食品科学に携わっていなければできない活動であり、機会があればぜひ続編に挑戦してみたい。

(2)　高校生との交流

高校の同級生が母校で教鞭を取っている関係で、例年、「キャリアサポーターに話を聞く会」に呼ばれている。私のような大学教員の他にも、看護師、アナウンサー、エンジニア、NPO 活動に従事している方など、卒業生 15 名くらいが母校を訪問し、仕事の内容についてミニ講義をするのだ。

私の場合、具体的な話の内容としては、大学とはどういう場所か、研究職とはどんな仕事か、京都大学の

特色、自分の仕事の内容やそれについて感じていること、などである。いろいろな質問にも答えるが、昨年は、食と健康に関するクイズの時間を追加し、高得点者には京大グッズを進呈した(コミュニケーションの双方向性を強化することで手ごたえは増加する)。

これ以外にも、夏休みに高校生数名をラボに案内している。高校訪問と違う点としては、研究室の院生が、「大学院生の生活はどういうものか、何か悩みで何か喜びか」という点についてプレゼンする時間を設けていることだ。やはり、より身近な若者がリアルな話をすると、聴く側もおのずと熱心になり、質問コーナーだけで1時間も時間が経つのである。

さらに、実験機器や研究施設の見学に加え、せっかくなので簡単な実験を体験してもらっている。内容は、市販の野菜ジュース中のカロテノイドを高速液体クロマトグラフィーで定量する、というものだ。

私たちにとっては単純な実験だが、マイクロピペットや遠心機など基本的な実験器具を扱うこと自体が高校生には新鮮に感じられるのだろう。また後日、実験についての簡単なレポートを提出してもらうが、その中で優秀な者についても京大グッズを送付する(笑)。大学の食堂で昼食を摂り、最後に京都大学総合博物館を見学してプログラムは終了だ。

招待する側として、比較的労力が少ない割には喜んでもらえるので、諸事情が許せば、これからも続けて行きたい。

(3)サイエンスカフェ

最後に、今年、初めて体験したアウトリーチを紹介する。バーやカフェなど、比較的狭い空間で、一般人が科学者の話に耳を傾けるサイエンスカフェだ。日本農芸化学会では、2006 年から始められ、私で 46 回目であった。

今回の開催場所は京都市内の繁華街にある小さなバー。何しろ初めてのことで雰囲気がつかめなかったが、参加者がごくごく一般の方であることを考えて、学会とは違う体裁のスライドを作った(専門用語の使用は最小限にし、イラストや小さな笑いを狙ったネタも)。

スタートは夜の9時。講師である私は8時までにバーへ赴くように事前に連絡があり、少しドキドキしながら現地へ。隠れ家的な良い雰囲気の店に入ると、マスターからその夜のおよその流れについての説明を受けた。

そしてなんと、嬉しいことに、「講師の方はドリンクフリーになっています」とのお言葉が！幸いにして、好物のベルギービールがあったので調子に乗ってまず一杯。アレンジして頂いた先生やスタッフと乾杯、雑談しているとあっと言う間に開始時間となった。

参加者は 15 名ほどで、ファイトケミカルとはどういった物質か、なぜ健康効果が現れるのか、などについての話をした。アルコールの力もあり(？)、講義の途中でも質問が出るフランクな雰囲気だったので、非常に話が進めやすかった。

10 時半頃には、いったんお開きとなったが、その後もフリートークは続き(呑み続け)、マスターにお礼を告げて店を出るころには日付が変わっていた。このように、サイエンスカフェ初体験は私自身にとって非常に愉しいものであった。

おわりに

アウトリーチ活動は、もっと多大な業績を挙げた大御所がやるものであって、脂の乗った若手～中堅がやるものではない、そんな時間があったらサイエンスに没頭しろ、という意見もあるかも知れない。事実、こうした活動に費やす時間は、私の場合は本来の業務時間に食い込んでいるので、内外のバランスを熟慮することは必要だ。あくまで本業に専心し、余力の部分で小さな社会貢献が続けられればと思う。

また、こうした活動を密かに行うのでなく、「やってまっせ！」とアピールすることも大切なので、その一部の内容については以下で公開している。

参考情報

1)http://foodscience.rakurakuhp.net/i_547919.htm
2)http://fileman.rakurakuhp.net/UserFiles1/66357/File/1331075888.pdf

2012 年 5 月号

【12 年後の雑感】

これ以降、アウトリーチ活動の比重は年々大きくなっています。その理由としては、大学においてそうした活動が重視されてきていることと自分でも社会貢献への意識が強くなってきていることです。加えて、SNS などで氾濫するウソ情報を妄信しているケースが非常に多いからです。こうした社会的状況を鑑み、2022 年から「食と健康の井戸端会議」という個人プロジェクトを開始しました。交通費などを頂くことはあるかも知れませんが、講演料自体は無料としています。参加者の感想などを読んでいると、手前味噌ですが、とても好評で私自身もやりがいを感じています。興味のある方はぜひ以下のサイトをご覧ください。講演申し込みをお待ちしています。

URL: https://qr.paps.jp/iOZLp

気になる研究(その2)

Interesting research, Part 2

はじめに

今から3年前、「気になる研究(その1)」というタイトルで、当時、関心のあった研究内容を取り上げた(本誌2009 年1月号)。その後、気になる研究がなかった訳ではないが、久しぶりに興味ある知見をいくつか紹介してみたい。

不活化されていなかった

必須栄養素と異なり、ファイトケミカルは生体異物なので体内への吸収効率が悪い。また、わずかに吸収された場合も、様々な代謝・解毒反応を経て尿中に排泄される。以前に、「COMT の意図」(本誌 2008 年 3 月号)という題で、不活性な構造に代謝変換されたポリフェノールが炎症部位で再び元の構造に戻り生理機能を発現するという、興味深い仮説について触れた。

最近、Shibata らはアブラナ科野菜に豊富なイソチオシアネート(ITC)類に関して、その不活性体に機能が残存するというデータを報告している[1)]。ITC の1種である6－メチルスルフィニルヘキシル ITC(6-HITC)は、水溶性に富むグルタチオンなどが結合することで代謝不活性化すると考えられていた。しかし、不活化と思われる 6-HITC(6-HITC-ME)が 6-HITC と同様に、ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1、抗酸化酵素)の発現を顕著に誘導することを見出したのである。

さらに、「クリックケミストリー」という解析技術を用いて、6-HITC-ME の結合タンパク質が Keap1 や HSP90β であることも明らかにした。Keap1 への結合は HO-1 の発現機構における最初の重要な段階である。また、HSP90β は転写因子 HSF1 の活性化機構に関与しており、その標的遺伝子である HSP70(タンパク質の品質管理機構において重要な分子シャペロン)の発現量が増加することもわかった。

以上から、ファイトケミカルとして著名なグループの1つである ITC 類に関して、代謝された後でも抗酸化酵素や HSP など生体防御分子の機能を強化できる可能性が示唆された。これまで、ファイトケミカルの代謝産物は体内で不活性化すると考えられてきたが、該当しない例も少なくないようで今後の展開が楽しみだ。

CO ガスのその後

昨年の拙稿「ガスバイオロジー」(本誌 2011 年 8 月号)でも紹介したが、体内では生理活性を有するガス状分子(NO、CO、H_2S など)が随時産生されている。CO に関しては抗炎症作用などについて言及したが、それ以降、他の機能性も注目されている[2)]。

例えば、CO 濃度を高めた環境で1日2時間、高血圧モデルマウスを飼育し、これを2週間継続すると血圧がほぼ正常値にまで下がったというデータがある。ちなみに、CO についての環境基準値は、10 ppm 以下であり、1000 ppm を超えると酸欠による中毒死に至るという。また、様々な機能性は数 100 ppm のオ

ーダーで観察されることが多い。今回の実験で用いられた CO の濃度は 60 ppm で、体に軽く刺激を与える程度だと思われる（マウスに感想を聞くことはできないが、おそらく自覚症状は無かったのではないだろうか）。

一方、マウスを CO ガスで前処理（250 ppm で 7.5 時間）しておくと、虚血再灌流による骨格筋傷害や炎症性サイトカイン産生も有意に抑制された[3]。今後の研究の進展次第では、運動前に軽く CO ガスを吸入し筋肉のメンテナンスに活かすという時代がくるのかも知れない（毒性の問題があるので実際にはハードルは高いだろうが）。さらに、CO ガスの発生剤を肥満ラットやマウスに投与した実験では、体重増加が抑制された、あるいは心筋梗塞が緩和された[4]という報告もある。

このように、私たちの予想に反して、COは多様な生理機能を有することが解明されつつあるが、そのメカニズムには未知の部分が多い。CO の主な標的分子はヘムタンパク質（ヘモグロビン、ミオグロビン、シトクロームなど）である。これらのタンパク質の機能を損なうことが作用機構に関連していると考えられており、今後さらに知見が蓄積されていくだろう。

用量が命

ホルミシス（hormesis）についても、これまでに何度か言及した（本誌 2012 年 1 月号など）。化学物質や放射線など、暴露量が多い場合には弊害が起こっても、適切な範囲においては逆に何らかのメリットを生体にもたらす現象である。グラフの横軸に用量、縦軸に効果を取った場合、その曲線が逆U型となることでも知られている（量が極めて少ない場合は何も起きず、少し量が増えると効果が現れ、それを過ぎると効果は減弱、あるいは逆効果が生じる）。「過ぎたるは及ばざるが如し」や「酒は飲むとも飲まれるな（？）」はホルミシスの原理を部分的だが的確に表現している。

アミロイドタンパク質は、その蓄積量が増えた場合はアルツハイマー病の要因となる。しかし、低量の範囲では、神経細胞の増殖やシナプスの伸長、さらには酸化ストレスの抑制など、良い機能性を示すことが最近の総説[5]で解説されている。このタンパク質は生体成分の1種であるが、同じく体内で発生する活性酸素と同様、その作用特性がホルミシスの原則に則っている事実は興味深い。

さらに、今年の *Nat Rev Endocrinol* 誌には示唆に富む総説が掲載されている[6]。インスリンに対する感受性がなくなり、糖質が取り込めなくなることで起こるⅡ型糖尿病。同じように暴飲暴食をしていても罹患する人とそうでない人がいる、また、肥満状態になっていても糖尿病にまで進行しない場合がある。感受性の差異が生じる原因についてはあまりまだわかっていないが、その仮説に関するものだ。

糖尿病の発症過程では、炎症性刺激の亢進、ミトコンドリア機能の低下、酸化および小胞体ストレスなどを伴うが、上記の総説では「感受性差は、これらのストレスに対する防御機能の差異で説明できるだろう」と提唱している。

たとえば飽和脂肪酸は、TLR2 あるいは TLR4 などの受容体を経て炎症反応の引き金を引く。しかし実際には、健常者が飽和脂肪酸を摂取しても炎症反応は起きない。これは、炎症関連シグナルが活性化し続けると体に悪影響を及ぼすので、防御機構として同時に抗炎症性サイトカインの合成も始まるからだ。

このように、健常人の炎症反応は一過性である。また、細菌感染など、真の炎症刺激を受けた場合の防御

機構は、アイドリング程度の炎症が常に起こっていた方が迅速に機能するだろう。しかし、Ⅱ型糖尿病患者の場合はそうではないようだ。糖尿病患者さんのブレーキ機構には何らかの問題が生じており、炎症反応が制御不能になることから合併症の発症リスクも高まる。

一方、膵臓のβ細胞が安定してインスリンを分泌するためには、ストレス防御能の維持が必須であるが、これにもホルミシスが関与する。つまり、防御能の低下によりストレスに対抗できなくなるとインスリン分泌不全による、I 型糖尿病のリスクが増加することになる。

以上から、I 型 II 型のどちらの場合も、糖尿病はホルミシスが維持できなくなった場合に発症する、ストレス関連疾患であると推察されており興味深い。

新しい主役 SIRT3

寿命との関係で注目されているサーチュイン遺伝子（SIRT）。哺乳類に存在する7種類（SIRT1-7）のうち、これまで注目されてきたのは主に SIRT1 であったが、最近、SIRT3 も表舞台に出てきた[7]。両者ともタンパク質を脱アセチル化するという点で同じだが、SIRT1 が細胞質や核内に存在するのに対し、SIRT3 はミトコンドリアで機能するのが特徴だ。「細胞内の独立国」とも言えるミトコンドリアは、細胞内のその他のエネルギー生産系が障害を受けても機能できる重要な小器官であり、そこには SIRT3-5 が存在する。

今回の研究で判明した SIRT3 の作用は、ヒドロキシメチルグルタリル CoA 合成酵素2（HMGCS2）のリジン残基に結合しているアセチル基を外し、活性化するというものだ。HMGCS2 は、飢餓時において糖質に代わるエネルギー源として重要なケトン体の合成経路の律速酵素である。その一方で、カロリー制限が寿命を延伸することは良く知られている。従って、ケトン体の合成を促進する SIRT3 が、カロリー制限による寿命延伸機構における鍵分子である可能性が浮上しているのだ。

SIRT1 と同様、SIRT3 活性化剤は、メタボリックシンドロームの予防・治療薬として期待されているようだ。今後、食品機能分野でも SIRT3 を標的としたスクリーニングや作用機構解析が盛んになることだろう。

おわりに

研究者であれば誰でも、自分の研究課題に関連する最新トピックスを目にした時は多かれ少なかれ興奮するものだ。その情報が追い風となることもあれば逆風になることもあり、また時として脅威にもなり得る。

その昔、大学の図書館で「いかに早く最新情報を入手するか」について頭を絞っていたが懐かしい。しかし、今日のように科学情報が迅速にかつ容易に取得できる時代でも、鋭敏なアンテナと情報収集法に関する創意工夫が実は命綱なのだ。

参考文献

1）Shibata T, et al.: J Biol Chem., **286**:42150-61（2011）
2）Hosick PA, Stec DE.: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., **302**:R207-14（2012）
3）Patel R, et al.: Am J Surg., **203**:488-95（2012）
4）Filippo CD, et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., **385**:137-44（2012）

5）Morley JE, Farr SA.: J Alzheimers Dis., **29**:487-92（2012）
6）Kolb H, Eizirik DL.: Nat Rev Endocrinol., **8**:183-92（2011）
7）Shimazu T, et al.: Cell Metab., **12**:654-61（2010）

2012 年 6 月号

【12 年後の雑感】

「用量が命」で触れているストレス耐性については、現在の研究テーマにも直接関係しています。要は「どれくらいのストレスが適量か」という問題に答えるべく、ストレス耐性を反映するマーカーを探索する研究課題です。

食に関することわざ

Proverbs about food

はじめに

「青菜に塩」や「へそで茶を沸かす」などのように食に関することわざは多い。これは、生きていく上で食という要素が如何に重要な位置を占めているかという裏返しである。今月は、食についてのことわざ集ということでお気軽に愉しんで頂ければと思う（ことわざだけでなく、四文字熟語や慣用句なども含めた）。

【健康編】

食と言えば機能性。先人達は食べものが私たちの健康に影響を与える事実を十分に知り抜いていた（その現象論を科学の言葉で説明するのが私たちの使命とも言えよう）。

・腹八分に医者いらず

有名なことわざ。空腹な状態を保つことで健康が維持できる。カロリー制限による寿命の延伸効果という、現代科学で注目されている概念は遥か昔から提唱されてきたのだ。これに関連したものとして、「淡きを食らい薄きを着る」（薄味を好み、厚着をしなければ健康になれる）というのもある。また、「頭寒足熱腹八分」は、頭部は冷やし、足は温め、飽食しないことが健康につながる、という意味だ。

・花見過ぎたら牡蠣食うな

欧米においても「Rのつかない月（5～8月）には牡蠣を食べるな」ということわざがあり興味深い。単に気温の上昇による食中毒ということではなく、初夏辺りから雌雄同体の牡蠣が雄と雌に分かれて産卵の時期を迎えることと関係している。つまり、卵に栄養を送るために牡蠣の身が水っぽくなるために旨みが減少することを示している（余談だが、私はつい最近まで、「生食用」と「加熱用」の牡蠣の違いは鮮度だと思っていた。しかしこれは誤解であり、実際は牡蠣に含まれる細菌数で区別される。生食用は、飼育した海水の細菌数が極めて低いところで収穫した場合や、滅菌オゾン海水で飼育・滅菌し顕著に菌数が減少したもの対してラベルされるのだ）。

・泥酔

「泥のように酔っ払う」、つまり、「ぐちゃぐちゃになるまで酔うこと」と思っていたが調べて見ると誤解であった。この言葉は「泥（デイ）」という架空の昆虫に由来するようだ（中国の唐の時代の異物志という書物に載っている）。泥は、南の海に生息するという設定で、水中にいるときは活発だが、水を離れるとふにゃふにゃになってしまうことから泥酔という言葉が生まれた背景があるらしい（「泥のように眠る」も同じ語源なのだろうか）。

【魚編】

個人的に魚が好き（釣る、調理する、食べる、観る、飼う）なので非常に興味があるジャンルだ。魚の多様性やユニークさがことわざへ多用されることに繋がったのだと勝手に解釈している。また、魚の焼き方に関す

るものが多いのは、庶民の味であったことに関係しているのだろう。
・強火の遠火で炎を立てず：魚を焼くときの鉄則。遠火を使うことで表面には香ばしい香りをつけ、中は適当に火熱を通し、水分が蒸発させ身を引き締め、旨みを逃さない（いわゆる遠赤外線効果）。
・海背川腹（うみせかわはら）：一般的に、海の魚は背から焼き、川魚は腹からという調理法の区別である（真偽はどうなのだろう…）。
・魚は殿様に、餅は乞食に焼かせろ：「殿様＝のんびり、乞食＝せっかち」という概念（先入観？笑）から来ている。つまり、魚を焼くときに何度もひっくり返すと身崩れを起こすので良くない、また逆に餅は小まめに返さないと焦げついてしまう、という意味だ。
・鰯（イワシ）七度洗えば鯛の味：鰯を徹底的に洗い、脂を落とせば鯛に勝るとも劣らない味になる、との説（脂を除いた鰯の味が想像できない…）。
・鯛も一人は美味からず：どんなに美味しい食材でも独りで食べては味気ない。現代の孤食問題を再認識させる。鯛を使ったことわざは他にも多く、「腐っても鯛」、「鯛の尾よりいわしの頭」、「海老で鯛を釣る」、「魚（うお）は鯛」、「海老の鯛交じり」など多数ある。さすがは魚の王様だ。
・沖の鰌（ハマチ）：一般的に鰌漁は難しいことから、必ず上手くいくとは限らない、当てにならない、の意。
・秋刀魚（サンマ）がでるとあんまが引っ込む：健康に良い魚を食べていれば、あんまが引っ込む、つまり病人が少なくなる（青魚は昔から体に良いと考えられていたのだろうか？）。サンマとアンマの語呂合わせも愉しい。
・魚をもってハエを追う：魚を持ってハエを追いかけるとかえってハエが寄ってくる。方法や手段の選択を間違えると逆効果になることがある（こういう現象はよくありますね）。
・寒鰌・寒鰡・寒鰈（かんぶり、かんぼら、かんがれい）：これらの魚は脂の乗った冬が旬であることをリズム良く表現している（ヒラメやスズキも冬が美味い）。

【味噌編】

　味噌も和食の象徴的存在。飛鳥時代（6世紀末）に、中国から朝鮮半島を経由して伝わったとされている（諸説あり）。昔は、少なくとも朝夕の2回、ほぼ 365 日食べられてきたが、消費量が減って来ているのはとても残念だ。
・味噌の味噌臭きは食われず：直訳すると、「いかにも味噌（大豆）、と言った風味の味噌は決して美味いとは言えず敬遠される」というところであろうか。味噌が発酵食品であり、熟成させることで風味が増すという事実を、「未熟な知識をひけらかす人は多くの場合、受け入れられない。しっかりと熟考して相手に伝えよ」というメッセージに例えている。なかなか味のあることわざだ。
・糠味噌が腐る：調子はずれな、ヘタな歌を歌うこと。糠味噌はもともと良い匂いではないが、それがさらに腐って悪臭を放つ現象に例えている（ひどい…）。
・味噌も七年たてば土になる：せっかくの美味しい味噌も使い惜しみをしていると最後には土になってしまうよ、というメッセージ。いくら大切なものであっても、ケチケチしていると無駄になってしまう。
・良いなる時は土も味噌、悪くなる時は味噌も土：うまく行くときは何をやってもうまく行く、逆にダメなとき

は何をやっても裏目に出る(確かにこんなときがありますね)。
・医者に金を払うよりも、味噌屋に払え:説明不要。

【お茶編】

　健康に良く、味も良く、しかも安価。永年、庶民の生活に不可欠であった(ある)、という点において味噌と並ぶ優等生食品。コーヒーや紅茶がなかった時代は、さらに庶民に親しまれていたのであろう。
・朝茶は七里帰っても飲め:家を出かけた後、お茶を飲み忘れたことを思い出したら、たとえ7里の道のり(約27 キロ!)を戻ってでも飲んだ方が良い(実際に戻った人はいないと思いますが、お茶の飲用が重視されていたことが容易に想像できますね)。
・茶は是(これ)眠りを釣る釣り針:お茶を飲むことで眠気を覚ますこと。「眠りを釣る」とは粋な表現ですね。
・宵越しのお茶は飲むな:これは有名。
・茶瓶頭:坊主頭(「はげ茶瓶」という表現しか知りませんでしたが、地域性でしょうか?)。
・茶腹も一時(いっとき):お茶を飲んでおけば、しばらくの間は空腹をしのぐことができる(有効なのは少しの間ですが…)。わずかなものでも一時しのぎになることがある。
・茶茶くる:(ご自分でお調べ下さい…)

【四文字熟語編】

・牛飲馬食(ぎゅういんばしょく):牛が水を飲むように、馬が馬草を食べるように、極端な飲み食いすること。
・画餅充飢(がべいじゅうき):上とは正反対に、絵に描いた餅で飢えを凌ごうとすること(「絵に描いた餅」も有名だ)。あるいは、空想に逃れて現実逃避することも指す。
・魚懸甘餌(ぎょけいかんじ):警戒心の強い魚でも好きな餌には弱く簡単に釣られること。誰でも甘い誘いには弱く、それに乗ってしまいがちなことを風刺している(気をつけよっと…)。
・魚網鴻離(ぎょもうこうり):本来の目的とは異なるものが得られること。つまり、魚を獲るための網に鴻(大きな雁)がかかってしまう様。
・葷酒山門(くんしゅさんもん):葷(ニラやニンニクなど臭気の強い野菜類)を食べ、酒を飲んだ状態で寺の境内に入り込んではならない。禅宗の寺門などにある石碑にこの言葉が刻まれていることがある(ある先生のご講演で、この石碑の横に立たれているスライドを見たことがあります)。
・琴棋詩酒(きんきししゅ):琴を弾き、囲碁を打ち、詩を詠み、酒を嗜むような優雅な生き方(憧れる!)
・酒嚢飯袋(しゅのうはんたい):大酒を飲み飽食をする人間は何の役にも立たない(ごめんなさい…)。
・酔眼朦朧(すいがんもうろう):泥酔し意識が朦朧とする様子(醜過去反省…)。
・酔生夢死(すいせいむし):酒に溺れ夢見心地で一生を終えてしまうこと(自戒…)。
・流連荒亡(りゅうれんこうぼう):仕事をせず、家庭も顧みず、遊びやお酒に呆けてしまい身を持ち崩すこと(自戒自戒…)。

【その他】

・白豆腐の拍子木：役に立たないこと（光景が目に浮かびますね・笑。そのほかにも「豆腐にかすがい」や有名な「糠に釘」もあります）。

・一に養生・二に薬：体調が悪くなったらまず休むことが大事で、安易に薬に頼ってはいけない（本当にそう思います）。

・コンニャクのうらおもて：どちらともはっきり区別できない様（大喜利みたい…）。

・煎り豆と一七娘はそばにはおけぬ：煎り豆はそばにおいておくとついつい手が出てしまい、また消化が悪いのでお腹を壊す。一方、17 歳の娘…。

おわりに

　今回はお遊び的な内容にさせて頂いた。衣食住の中でも、食に関することわざはダントツで多いのではないだろうか。先人たちの知恵やユーモアから生まれたことわざは現代でも輝きを放つものであり、時に深く考えさせられる。

2012 年 7 月号

【12 年後の雑感】

ことわざは偉大です。「茶茶くる」の意味を完全に忘れていたので検索。また何年かしたら忘れるのでしょう。

韓国弾丸出張

A short trip to South Korea

はじめに

6月に韓国へ出張する機会があった。これまでに公私を含めてもう 10 回以上は訪ねており、すっかりお馴染みの隣国である。しかしご存じのように、特に近年、IT やテレビ産業などでの急速な発展は非常に目覚ましく、「昔と同じ」という印象は薄れてきている。ざっと見た感じのスマホ率は日本より高いし、タクシーメーターには日本では目にしないハイテク機能も装備されている（さて、何でしょう？）。今回の滞在時間は約 48 時間という強行軍であったが、印象に残ったことをいくつか紹介したい。

最先端研究拠点 AICT

後述するように、今回の主な出張目的は韓国食品科学工学会（Korean Society of Food Science & Technology, KoSFost）での講演であった。しかし、オーガナイザーの Ki Won Lee 博士（Seoul Natl Univ）から、急遽、AICT で開催されるシンポでもトピックを提供するようにリクエスト受けた。

AICT（The Advanced Institutes of Convergence Technology）は、ソウル大学、水原市（Suwon city）、京畿道（Gyeonggi province）などが共同出資した同大の研究機関である。「Convergence」の名が示すように、バイオ、IT、ナノテク、ロボットなどの先端技術を集結・融合させ、新たな学術領域や産業分野を創出することを目的として4年前に設立された。

ソウル市内から車で約1時間の郊外にあり、敷地面積は東京ドームを上回る。見上げるような大きな建物が5棟ほどあるが、目に入った瞬間、「おー！」と歓声をあげるくらい、モダンで洒落ているデザインだ。

少し余談になるが、前所長である Cheol Soo Ahn 博士[10]は、韓国では有名な天才肌の研究者だ。医学博士取得後、病院に勤務していた時に自分のフロッピーディスクにウイルスが感染していることを見つけ、なんと全く畑違いであるアンチウイルスソフトウェアの開発に成功した（病院退職後に起業したコンピューターセキュリティー会社は韓国最大規模となっている）。さらに、個人使用に対しては無料でソフトを配布したことから国民の信望は非常に熱いと聞いている。政治への関心も深く、昨年、ソウル市長補欠選挙への出馬が噂されたかと思うと、次の大統領選の話もあるという。それでも年齢は50歳と言うから驚愕するしかない。

さて、AICT は Nano Convergence Technology、Bio Convergence Technology、IT Convergence Technology、Green Smart Systems、Transdisciplinary Studies、Technologies for Living Together の6つの研究所から構成され、その下部組織として様々な研究センターが設置されている。各センター長に 30 代と思われる人材が多数、登用されている事実にも刺激を受けた。

[10]現在は Graduate School of Convergence Science and Technology（GSCST）の研究科長。

実際に、いくつかのラボを見学する機会を得たが、研究機器が最先端であることはもちろん、スタッフの平均年齢も非常に低く、活気に満ちていた。その一方で、落ち着いた雰囲気の伝統的なティールームが設置されているラボもあり、また、アート系のデザインがあちこちで愉しめるという独特な雰囲気も印象に残った。こうした余裕ある研究環境を備えている事実に対しては、羨ましいという他にない。

印象に残ったラボはいくつかあったが、特に独創性を感じたのは Primo-vascular system（PVS）（http://primosystem.wikispaces.com/）に関する研究を行っている Kwang Sup Soh 博士のラボであった。彼らは現在、血管やリンパ管に次ぐ第三の循環系として PVS の存在を提唱している。このラボでは蛍光プローブを独自に開発することによって PVS を *in vivo* イメージングすることに成功し、生体調節機構や種々の疾病に対する関連性を見出そうとしている[1)]（例えば、最近の報告では、PVS ががん細胞の転移に関与する可能性を提示[2)]）。PVS の存在は、欧米ではあまり認知されていないようだが、今後の研究進展に期待したい。

シンポジウム@AICT

さて、シンポの内容について簡単に触れよう。「EMERGENCE[11] of Personalized Health Care System Based on Food-Medicine」というタイトルで開催され、Rui Hai Liu 博士（Cornell Univ）、Robert Huber 博士（Max Planck Institute for Biochemie）、そして私の3名がスピーカーであった。

Liu 博士は全粒穀物の機能性に関する研究などで高名な食品機能学者だが、今回の講演「Phytochemicals for cancer prevention: molecular targets」ではリンゴ果皮成分の乳がん抑制効果について焦点を絞っていた。いくつかのフラボノイドにも言及したが、ユニークな構造のウルソール酸配糖体についても同定しており、それらの組み合わせ効果も高いという点が特に興味深かった。Liu 先生のラボは天然物化学、生化学、分子生物学、病理学など、がん予防効果の解析に必要な実験は全て自分のラボで行っているということである。

Huber 博士はタンパク質のX線結晶構造解析に関する世界的権威であり、1988 年にはノーベル賞も受賞している。「Structural biology in basic and applied medical research」と題した講演は、結晶構造解析学の創生期の話に始まり、それが如何に生物や生命の理解に役立ってきたか、ということを再認識させられる、素晴らしいものであった。

講演の最後のスライドで「この写真は私が働いている Max Planck 研究所です。その昔、ラウエ（Laue）博士（1879-1960、X線の結晶回折現象を発見）も同じ場所で研究に励んでいました」と紹介した研究所の写真は長い歴史を感じさせるものであった。今年で 75 歳ということだが、鋭い眼光とユーモラスな表情・コメントがとても印象に残った。

なお私は、「Roles of non-specific bindings of phytochemicals in their bioactivities」と題して、生体タンパク質への非特異的な結合による、分子シャペロン活性化や異常タンパク質分解機構への

[11]”EMERGENCE”が強調されていた。Convergence に準えているのだろうか？

影響について簡単に紹介した。

いざ太田広域市(Daejeon)へ

上記のシンポはお昼には終了し、研究所内で韓国料理を頂いた後、約2時間かけて車で Daejeon へ移動した(余談:韓国の高速の制限速度は 100 キロということで、実際にドライバーは〇〇キロほどで走ることも多く、肝を冷やす瞬間も…)。

韓国のほぼ中央に位置する Daejeon 市は韓国で5番目に大きな都市だ。韓国科学技術院(KAIST)や韓国電子通信研究院(ETRI)など政府や民間の研究所が 100 以上もあり、「Science city」として知られている。訪問したのは初めてであったが、ソウルやブサンほどの大都会でもなく、街並みもきれいで居心地の良さを感じた。

その夜は AICT でご一緒した上記の2名の先生に加え、KoSFost が招待した Xiao-Hong Huang 博士(Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical)と Jason K Kim 博士(Univ of Massachusetts)らも加わってしゃぶしゃぶ(韓国でもそう呼ばれる)を頂いた。

1968 年に設立された KoSFost は、韓国で最も規模の大きな食品系の学会である。また、現在の会長である Yoon Suk Hoo 博士(Korea Food Research Institute 所長)は次の ICoFF(2015 年、韓国)の大会会長を務め、また今年の JSoFF@静岡でも特別講演されると聞いている。

約 10 年前にも本学会に出席する機会があったが、その時よりも国際化がより顕著になっていると感じた。事実、今回の国際シンポ・セミナーの数は 20 件を超え、海外招待者は 100 名以上だと言う。なんという勢い、羽振りの良さであろうか。日本でこれほどの国際化を試みている学会があるだろうか。

滞在スケジュールがタイトであったために、残念ながら他の講演はほとんど聴くことができなかったが、会場をざっと見た限りどこも満員で活気に溢れていた(ちなみに私は「Suppressive effects of anthocyanin-rich tea "Sunrouge" on dextran sodium sulfate-induced colitis in female ICR mice」のタイトルで、アントシアニンが豊富な緑茶の新品種「サンルージュ」の大腸炎抑制作用について紹介した)。

日本からも何名かの先生が講演されていたが、お会いする機会はなかった。しかし、会場をブラブラ歩いていると、急に後ろから勢い良く肩を叩かれ、驚いて振り向いてみると、満面に笑みを浮かべた Richard Kong 博士(Natl Taiwan Ocean Univ)ではないか。昨年 11 月の ICoFF@Taipei 以来の再会だったが、大会の大成功に対し、再度、感謝と敬意を伝えさせてもらった。

またさらに、講演会場では旧知の Jae Hak Moon 博士(Chonnam Natl Univ)とも会うことができた。Moon さんは静岡大学で学位を取得し、その後、食品総合研究所、徳島大学などでポスドクや助手として研鑽に励み、現在は母国に戻り活躍している。約 10 年ぶりの再会だったが、残念ながら前回のようにマッコリを酌み交わす時間はなく、歯がゆい思いだった。次の機会を楽しみに待ちたい。

飛行機のスケジュール上、自分の講演が終わるとすぐに会場を後にしたが、Daejeon から Incheon 空港へは列車を利用した。Seoul 駅まで特急で約1時間、そこから空港直通の A' REX(2007 年開通)に乗り

換えると、約 50 分で空港着ということで実に快適な旅であった。もちろん、列車に関する諸々もハイテク化されている。

おわりに

今回の滞在でお世話になった Ki Won とホテルのラウンジで生ビール（韓国産の某日本ブランド！）を飲んだ帰り道、彼が「韓国は確かにかつてない速度で急成長している。でも、本当にそれが正しいことなのかはわからない。考える余裕がない」とつぶやいていたことが実に印象的であった（あれ、それってどこかで聞いた話？）。発展ぶりがどうあれ、隣国の友人達は大切にしなければならない。

参考文献

1）Yoo JS, et al.: PLoS One., **5**:e9940 (2010)
2）Yoo JS, et al.: Mol Imaging Biol., **13**:471-80 (2011)

2012 年 8 月号

【12 年後の雑感】

本稿で将来の大統領候補として登場する安 哲秀（アン・チョルス）博士のその後が気になり、検索をかけました。すると、2022 年の大統領選挙に立候補したものの、所属する国民の党内の調整により、尹 錫悦（ユン・ソンニョル）氏に候補者席を譲り、結果として尹氏が民主党候補者を破り大統領に着任しました。安博士にとっては本当に紙一重ですが、近い将来、大統領になる可能性もあるので少し楽しみです。

ピロリ菌の新しい制御方法

A novel method for regulating *Helicobacter pylori*

はじめに

以前に胃カメラを飲んだことがある。その時の苦痛は本コラム1編分にも相当する、忌々しいものであった。幸いにして、特に悪い所見はなかったが、「ピロリも陰性ですよ」とドクターに言われたときは胸をなで下ろしたものである。胃内感染することで胃炎や胃がんの原因となるピロリ菌(*Helicobacter pylori*)は、国際的ながん研究機関である IARC も「確実な発がん因子」と断定している重要な細菌だ。

後述するように、抗生剤などの薬剤による制御もある程度効果的だが、ファイトケミカルなどの食品成分も十分に機能する可能性があると考えている。なぜなら、体内への吸収効率の悪いファイトケミカルであっても、胃であれば十分に高い濃度で作用すると想定できるからだ。ピロリ菌の制御法について、私たちの研究成果を中心に概説する。

ユニークな菌と研究者

ピロリ菌は今から約 30 年前に発見された。ご存じのように、胃内は強酸性であり、細菌は生息できないと長らく考えられていた。しかし、本菌はウレアーゼという酵素を生産しており、これにより生じるアンモニアによって局所的に中和することで生存できるのだ。

ちなみに、発見者の一人であるマーシャル博士(2005 年ノーベル賞受賞者)は、当時、胃内細菌の単離を試みていたが、一向にうまくいかなかった。しかし、彼の実験助手が休暇をとったため、通常は数日で終わらせる培養期間を5日間に延長したため、ピロリ菌の単離に成功したのだという(事実、本菌の増殖速度は遅い)。

また、彼の逸話として有名なのは自飲実験だ。ピロリ菌の病原性を証明することに行き詰っていた時、ついには自らがピロリ菌を飲み、胃炎が発症することを、身を持って証明したのである。マーシャル博士の場合は急性胃炎に留まったが、共同研究者のモリス博士も同様な実験を行い、この場合は慢性炎症への移行が認められた。なんという執念、研究者魂であろうか。

ピロリの感染経路の詳細は不明であるが、経口感染や糞便を介したルートがメインであると考えられ、衛生状態との関連性が示唆されている。事実、近代化によって感染数は減少しているが、現在でも依然として全世界で 40-50%が保菌者だという見積もりもある(凄い数だ)。

ピロリ菌を制御する方法としては、除菌が最も良く知られている。アモキシリンやクラリスロマイシンと言った抗生物質やプロトンポンプ阻害剤の併用が効果的で、1週間くらいの短期間で著明な効果が得られるケースもある。しかし、その一方で、耐性菌の出現や副作用が見られることも多く、新規の予防・治療法の開発が強く望まれているのが現状だ。

標的分子 CD74

私たちがピロリ菌の研究を計画していた当時、スルフォラファン（ブロッコリー成分）や緑茶カテキン類など食品成分についての先行研究例がすでに数多く知られていた。しかし抗生物質と同様、これらファイトケミカルの作用機構は、静菌、あるいは殺菌作用など、菌の増殖や生存に影響を与えるものであった。そこで、新しい作用メカニズムに注目すれば後発研究であっても重要度は高まると考え、標的分子として CD74 に焦点を絞った。

また、CD74 はピロリ菌が胃粘膜に接着する際に足場となるタンパク質である。つまり、この足場を取り払ってやれば、ピロリ菌の接着は抑制され、CD74 への接着がきっかけとなって起こる種々の炎症反応が制御できるとのシナリオを考えた。

ピロリ菌感染によって放出される炎症性サイトカインの MIF も CD74 を受容体としているので、この発現レベルを下げてやれば一石二鳥で抗炎症作用が得られる可能性にも期待した。さらに、私たちが知る限り、CD74 の発現を制御する食品因子の存在はそれまで全く報告されていなかった。

そこで、ヒト胃がん細胞 NCI-N87 において構成的に発現している CD74 のタンパク質レベルを低下させる成分についてのスクリーニングを行った[1)]。総計 25 種について様々な条件で細胞を処理したところ、ベルガモチン、オーラプテン、さらにはノビレチンに顕著な抑制活性が認められた。非常に興味深いことに、これら3種は全て柑橘類に特徴的な成分なのである（ちなみに、ピロリ菌との関連は不明だが、野菜や果物の摂取は胃がんのリスクを低下されるとの疫学研究例[2)]がある）。

抗ピロリ成分オーラプテン

まず、顕著な活性を示したオーラプテンに焦点を絞り培養細胞系で様々な評価を行った。オーラプテンはハッサクや夏みかんの果皮に豊富に含まれるクマリン類の1種である。私たちはその発がん予防効果や作用メカニズムについて長らく研究しており、本物質が新しい実験系でも顕著な効果を示したことは嬉しかった。

1つのシャーレ上に胃がん細胞とピロリ菌を一緒に培養すると、ピロリ菌の接着が引き金となって、細胞における種々の炎症メディエーターの産生が亢進する。重要なことに、CD74 に対する特異的 siRNA を作用させその発現を低下させるとピロリ菌の接着数が有意に低下した[3)]。従って、本細胞への接着にも CD74 が重要な役割を果たしていることが確認できた。

次に、この共培養実験系においてオーラプテンの効果を評価した。その結果、ピロリ菌の接着性は低下し、炎症細胞の遊走に重要な IL-8 や MIF の産生量がほとんど無刺激時のレベルにまで下がっていることがわかった[3)]。また、菌の生存率には影響を及ぼさなかったことから、オーラプテンは単なる殺菌作用ではなく、CD74 の発現低下という新規のメカニズムで抗ピロリ菌作用を示している可能性が示唆された。

さらに CD74 の発現抑制機構を解析した結果、MAP キナーゼの1種である ERK1/2 の脱リン酸化が鍵となっていることが推察された。私たちは以前に、オーラプテンが大腸がん細胞においても ERK1/2 を不活性化することで pro-MMP-7（がん転移酵素）の産生を抑制するという知見を報告している[4)]。評価系が異なっても、どちらも ERK1/2 の活性化に影響するという事実は実に興味深い。

次に動物実験系での抗ピロリ作用の証明を試みた[5)]。一般的に、ピロリ菌の感染実験では、感染性の高い

スナネズミ(*Mongolian gerbils*)が汎用される。しかし、マウスやラットと異なり、炎症関連因子の解析に必要な抗体など容易に手に入らない場合があるなどのデメリットもある。そこで、数種のマウスにおける胃粘膜 CD74 の発現レベルを比較した結果、C57BL/6 マウスが最も顕著な発現量を示すことがわかり、この系統を使用することにした。

オーラプテンの用量については、これまでの発がん予防実験での実績を考慮し、基礎食に対し、100 あるいは 500 ppm とした。また、ピロリ菌感染の1週間前からオーラプテンの混餌投与を開始する「Pre-treatment 群」(Pre 群)と感染1週間後からの「Post-treatment 群」(Post 群)に大別して活性を比較した。

ピロリ菌を胃内投与後、8週間でマウスを解剖したところ、Pre 群(100 および 500 ppm 投与群)では生着コロニー数が有意に低下したが、Post 群では低下傾向に留まった。また、胃粘膜の組織学的損傷スコア(浮腫、びらん、潰瘍など)の改善効果についてもほぼ同様な傾向が認められた。

一方、胃粘膜における種々の炎症関連因子 mRNA の発現量を解析したところ、オーラプテンを投与した全ての群において、CD74、MIF、IL-1β および TNF-α の発現量が有意に低下していた。さらに、血中の MIP-2 タンパク質量(別名 CXCL-2。ヒトにおける IL-8 に相当し、白血球の遊走活性を示す)を測定したところ、Pre 群については両用量群で、Post 群では 500 ppm 投与群で有意な低下が認められた。

おわりに

以上から、オーラプテンは抗ピロリ成分として期待できることが示唆された。Pre 群の方が Post 群よりも顕著な活性を示すという事実は、ピロリ菌の接着を抑制することで炎症反応を抑えるというオーラプテンの作用メカニズムを考えると妥当な結果であろう。すでに定着しているピロリ菌を撃退するのではなく、日常的な柑橘類の摂取で感染を予防できれば理想的だと言えるかも知れない。

しかしながら本実験結果はまだまだ予備的なものであり、副作用の評価や作用メカニズムの確証など、まだまだ検討すべき点は多い(例えば、今回の研究ではマウス胃粘膜における ERK1/2 の状態や抗ピロリ効果が真に CD74 の発現低下に依存しているか否かについては調べていない)。

いずれにしても、ピロリ菌の受容体である CD74 の発現を低下させることによって、胃炎を制御しようとするというアイデアは新規のものである。今後、同様なメカニズムを持つ食品成分の評価、あるいは CD74 アンタゴニストなどの薬剤開発に繋がることを期待している。

参考文献

1)Sekiguchi H, et al.: J Clin Biochem Nutr., **43**:109-17 (2008)
2)Tsugane S, Sasazuki S.: Gastric Cancer., **10**:75-83 (2007)
3)Sekiguchi H, et al.: Biosci Biotechnol Biochem., **74**:1018-24 (2010)
4)Kawabata K, et al.: FEBS Lett., **580**:5288-94 (2006)
5)Sekiguchi H, et al.: J Med Food., **15**:658-63 (2012)

謝辞

共同研究者の関口博太博士、入江一浩先生（京都大学）、高林ふみ代先生（静岡県立大学）に深謝します。

2012 年 10 月号

【12 年後の雑感】

京都府は京都府立医科大学と連携し、2015 年から「高校生ピロリ菌検査支援事業」を開始しており、府内の高校生を対象にピロリ菌の感染検査（尿や便を使用）を実施しています。陽性の場合、投薬により治療が行われますが、副作用が生じる可能性は 10～30%程度で、軟便や下痢がほとんどだそうです。ピロリ菌は胃がんの主たる原因ですので、こうした検診・早期治療活動は非常に重要だと思います。

GM トウモロコシ騒動

GM maize scandal

はじめに

今月のタイトルにピンと来ない読者の方は、ぜひ「GM トウモロコシ」でインターネット検索して頂きたい。そこには、腫瘍だらけのショッキングなネズミの写真が掲載されているはずである。

今年 9 月、フランスの研究者が GM(遺伝子改変)トウモロコシには発がん性があると主張する論文[1)]を発表した。このニュースは瞬く間に世界中に広がり、「やっぱり GM 作物は怖い！」と判断する一般人も少なくないようだ。その一方で、論文公表の2週間後、欧州食品安全機関(EFSA)は「この研究内容は不適切で不十分。ヒトにとって危険であるとは到底受け入れられない」と切り捨てた。

情報リテラシーや研究デザインなどを考える上で興味深いこの騒動を振り返る。

論文の概要

わが国では、年間約 1600 万トンのトウモロコシを輸入しているが(約 7 割は動物試料用)、その約半分が GM 種との推計もある。ちなみに、2009 年 4 月現在、国内で流通している GM 作物は7種類にも上っているそうである(トウモロコシ、ダイズ、ナタネ、ジャガイモ、テンサイ、ワタ、アルファルファ:総計 98 品種！)。私が不勉強なだけなのだろうが、いつの間にか GM 作物は身近なものになっている。

まず、論文内容について簡単に振り返ってみよう。この研究グループは、雄と雌のラットに対して、ラウンドアップ[12]、NK603[13]をそれぞれ単独、あるいは組み合わせて投与した。投与期間は 2 年間という長期実験で、これはほぼラットの寿命に相当する。

ラウンドアップについては、1.1×10^{-8}%(通常の水道水に含まれる低いレベル)、0.09%、0.5%の濃度で飲水投与され、NK603 は 11%、22%、33%の用量で餌に添加された。また、比較対照群としては、組み替えをしていないトウモロコシをそれぞれ同じ濃度で添加した群を設けている。

さて、どんな結果だったのだろう。主なデータをまとめてみると、(1)ラットの平均寿命(雌:701 日、雄:624 日)に対して、対照群では雌雄それぞれ 20%および 30%が早死したのに対し、GM トウモロコシを食べた群(以下 GM 群)では、70%および 50%だったという。また、(2)最初にがんが発生した時期は、対照群では 14 ヵ月後であったが、GM 群では 4 週間後(雄)あるいは 7 週間後(雌)と早かった。さらに、(3)がんの発生率に関しては、試験終了間際の 24 か月後では、対照群で 30%だったのに対し、GM 群では 50-80%にも上った。また、(4)がん組織の大きさに関しても、GM 群は対照群の 2-3 倍の大きさとなった。

論文公表後、研究責任者の Séralini 博士は、「我々の健康に対する GM 作物と除草剤の長期的な影響が初めて、しかも政府や業界よりも徹底的に調査できた。この研究結果は GM 作物に対する警戒をより強める

[12]世界で最も広く使用されているグリホサート系の除草剤。
[13]ラウンドアップ耐性を賦与した GM トウモロコシの品種。つまり、理論的には、ラウンドアップを散布すれば NK603 は生存するが周りの雑草は全滅することになる。

必要性を示している」とコメントした。

また、英国の著名なメディア Daily Mail は、頭の大きさほどもある、不気味な腫瘍が発生したラットの写真を掲載し、「ラットをこんな姿にさせてしまった GM 作物にがん騒動」との見出しをつけ大衆の恐怖を煽った（http://p.tl/oqAm）[14]。

以上の情報だけで判断してしまうと、一般の方々が GM 作物の安全性を危惧するのも無理はないし、実際にそのようなコメントを含むブログは多数あるようだ。

批判の概要

しかし、上述したように、この論文の内容に対して異議を唱える研究者が相次いだ。ESFA の主な指摘は以下だ（http://p.tl/Db3G）。（5）この実験で使用された SD ラットという系統は非常に腫瘍ができやすいので、腫瘍発生の頻度は GM トウモロコシや除草剤の作用とは無縁な自然発症がんによっても影響される。従って、もっと自然発症がんの頻度が低い動物モデルを用いるべきであった。（6）1群当たりのラットの頭数が 10 頭と言うのは少ない。最低でも 50 頭は必要である。また、実験群としていくつか重要なものが抜けていた。例えば、トウモロコシを全く添加しなかった群を設けておらず、正確な比較ができていない。（7）マウスの摂餌量や摂水量に関するデータが提示されていないので実際に摂取した試料の量が不明である（仮に対照群と GM 群の餌の発がん性が全く同じでも、後者の方が餌を多く食べたのならがんは増えても不思議ではない）。（8）ラットの餌の組成についての情報が不十分である。特にマイコトキシンなど、発がん性を示す物質の有無や含量についてのデータが提示されていない。（9）腫瘍は対照群のラットにも形成しているのに GM 群の写真だけ掲載し、不必要に恐怖感を煽っている。（10）がんがこれほど大きくなるまでにラットを放置するのは倫理的に問題がある。たとえば、がん組織のイメージング技術を使ってもっと早い段階で実験を中止するべきである。（11）統計学的解析の方法に重要な問題点がある。たとえば、がんの発生状況を示したデータでは各群に対する対照群の有意差が示されていない。さらに、死亡率のデータについては、著者らは統計学的解析を行っていないが、我々の手で解析したところ有意な差はなかった。（12）著者らは GM トウモロコシの成分分析結果について、「イソフラボン量は対照群の餌と差異がなかったが、フェルラ酸量は減少していた」と述べている。しかし、トウモロコシにはイソフラボンは含まれてないのが事実である。従って、著者らの分析法には何らかの問題を含んでいると推察される。

ESFA 以外にも、多数の専門家が実名入りで同様な指摘を公表し、本研究の結論は真っ向から否定された。

日本の反応

このような状況に対し、日本ではどのようなリアクションが取られたのか。2009 年に類似の動物実験結果が発表されたときは、日本消費者連盟、食の安全・監視市民委員会、遺伝子組み換え食品いらない！キャ

[14]このサイトでは現在、317 件のコメントが寄せられ、Facebook では 5700 件もの「いいね！」が押されている。

ンペーンなどの市民団体は食品安全委員会に、GMトウモロコシの安全審査のやり直しを求めた。

これを受けて（かどうかは知らないが）、第 320 回食品安全委員会（2010 年 2 月）では、「この研究の結論は妥当ではなく、ヒトの健康に悪影響を及ぼすことを示す新たな懸念は無いと考えられる」という結論に達したとの見解を公開した（http://p.tl/0V9D）。主な理由は、問題となった GM トウモロコシがすでに厚生労働省によって安全性の確認が終了していたことや、やはり論文で用いられている統計学的解析法に問題があったという点である。

私が現在把握している限り、今回の Séralini 博士らの研究結果に対して食品安全委員会はまだ何のリアクションもとっていないようであるが、同じ結論に達するのではないかと思う。

本筋からは離れるが、食品安全委員会では GM 作物を始め、問題が危惧される案件に関してはパブコメ（パブリックコメント）を募集していることが多い。さらに、投稿されたパブコメとそれらに対する委員会の見解についてもインターネットで開示しており、非常にきめ細やかな評価体制だと感じる。

私の反応

結論から言うと、Séralini 博士らの意見は到底受け入れられない、との立場である。論文自体も軽く目を通したが、いい加減な記載が目につき、また、非常に恣意的だと感じた（私は長年、化学発がん研究に従事してきており、関連論文も数百報は目を通してきたが、今回のようにショッキングで意図的な担がん動物の写真を目にしたことはない）。

上の実験結果（1）～（4）は、統計学的有意差があって初めて「発がん性を示す可能性がある」と提示できるものであろう。「可能性」というのはラットとヒトでの生物種差はもちろん、摂取頻度や量などが違う条件下では安易な結論は下せないからである。

ところで、真偽のほどはわからないが、Séralini 博士は、この論文の事前情報をジャーナリストに開示したが、その際に専門家からコメントを取らないように署名させた、と言う。また、彼が所属する CRIIGEN[15]という研究機関（Caen 大学に存在する NGO：http://p.tl/9kwC）では、これまでも EFSA からの批判に対する反論をホームページ上で公開してきたが、今回の件に対するコメントは今のところ見当たらないのが現状だ。

その一方で、GMトウモロコシに発がん性があると結論できないからと言って、発がん性がないと証明されたわけでもない。では仮に、発がん性があるとすればどのようなメカニズムが考えられるのだろうか？（本論文の致命的な弱点は確たるメカニズムが提示できていない点にもある）。

もちろん、遺伝子を改変した作物を摂取した結果、自分の遺伝子が直接的に変異することはない。あり得

[15]「遺伝子工学のリスクとベネフィットに関して、学術横断的なアプローチを駆使する国際機関であり、バイオ企業から独立した立場で解析を行っている」とのことである。ちなみに、Séralini 博士は科学部門のヘッドであり、2011 年には研究所内で Scientific Excellence Award を受賞している。

るとすれば、組み込んだ遺伝子が薬物代謝酵素であることから、植物体内での代謝産物の組成や量が変わり、その中に発がん性を示すものが新たに産生される、という可能性だ。

ここで登場するのは、何といっても代謝産物を網羅的に解析するメタボローム技術である。事実、理研の研究グループでは、糖タンパク質「ミラクリン」の遺伝子を導入した「ミラクリントマト」のメタボロームを解析した結果、対照種と 92%以上の類似性を見出し、さらに両者で差異が見られるアミノ酸なども特定できたという（http://p.tl/8o-l）。こうした技術を駆使すれば、発がん性物質の解析にも大きく貢献できるのではないだろうか。

おわりに

今回の論文発表は、GM 作物反対派にはある種の追い風になったことだろう。逆に推進の立場にいる人々は、科学者による批判が早々に表明されて胸をなで下ろしたのかも知れない。真実はどうあれ、食の安全の確保という重要な課題に関しては、風通しがよく、立場に左右されない真摯な議論が何より肝要であろう。

参考文献

1）Séralini GE, et al.: Food Chem Toxicol., doi: 10.1016/j.fct.2012.08.005 (2012)

2012 年 12 月号

【12 年後の雑感】

2012 年以降、約 50 種の遺伝子組み換えトウモロコシ品種について、食品安全委員会で安全性に関する審査が行われています。もちろん、結果は全て「問題なしと判断した」です。遺伝子組み換え食品が地球上に現れて約 30 年。ヒトにおける害作用が何一つ報告されてない事実は重視するべきでしょうし、今後はゲノム編集食品も併せて科学的な認識が広がることを願います。

健康に関わる hormesis その2

Hormesis relating to our health, part 2

はじめに

ちょうど一年前、hormesis(ホルミシス)に関する話題を取り挙げた(本誌 2012 年1月号)。関連情報を知れば知るほど、また実験すればするほど、hormesis こそがファイトケミカルによる健康効果の謎を解く鍵であると強く感じている。続編の今月は、最近の総説[1)]を元に解説する。

非比例の関係

まず hormesis について、前回とは違う形で再度概説しよう。唐突だが、地面の上にレンガを積む場面を想像してもらいたい。次々に積まれるレンガの数が増えるに従って、その高さは増していく。特殊なクレーンがあって、しかもレンガが崩れない仕掛けがあれば、レンガの数と高さは永久に比例する。

しかし、地面でなく、人間がレンガを支えるとしよう。すると、例えば 10 個くらいまでなら比例関係が続いたとしても、ある程度の高さ(=重さ)を超えると、レンガは崩れ落ち、比例関係は崩壊する__hormesis はこの現象に準えることができる。

つまり、物理的あるいは化学的刺激を受ける場合に関して、刺激が比較的弱い範囲では刺激強度に応じた適応応答(防御反応)が見られるが、許容範囲を超えると応答が鈍くなる、あるいはなくなってしまうのが hormesis の特徴だ。

1943 年に、Southam と Erhlich が hormesis という言葉を創案したが、このような現象は自然界に溢れており、遥か昔から観察されている。だから、命名される以前にも研究者の名前を取って、「Hueppe 則」や「Yerkes-Dodson 則」などと呼ばれていた。また、用量と反応性に関するグラフの形状から「(逆)U 字型用量依存性」、「用量二相性」などと称されることもある。

Hormesis カーブ

上記の総説[1)]の著者らは、hormesis 効果を示した 6000 種もの用量曲線を解析した。その結果、面白いことにそれらには共通した傾向がいくつか見られた。例えば、低用量で応答性が見られる場合の増加割合は未刺激時の 30-60%程度であったケースが何と全体の約6割にまで及んだという(図1)。

一方、応答が高まる用量の範囲(Hormetic zone)は、10-20 倍の幅に収まっていた。さらに、化学物質による hormesis の場合は、当然、用量が過剰になると害作用が顕著となるが、NOAEL(No Observed Adverse Effect Level、最小毒性量)は最大の応答性を示す用量の5倍ほど高いこともわかった。

6000 例もの多彩な現象を解析していながら、半分以上の例において応答性が 30-60%の範囲でしか増加していない、というのは冷静に考えれば凄いことではないだろうか。時として変動幅の大きな細胞応答や酵素反応を含むにも関わらず、このように小さな応答性を示すケースが過半数を超えるとはとても予測できないことであろう。

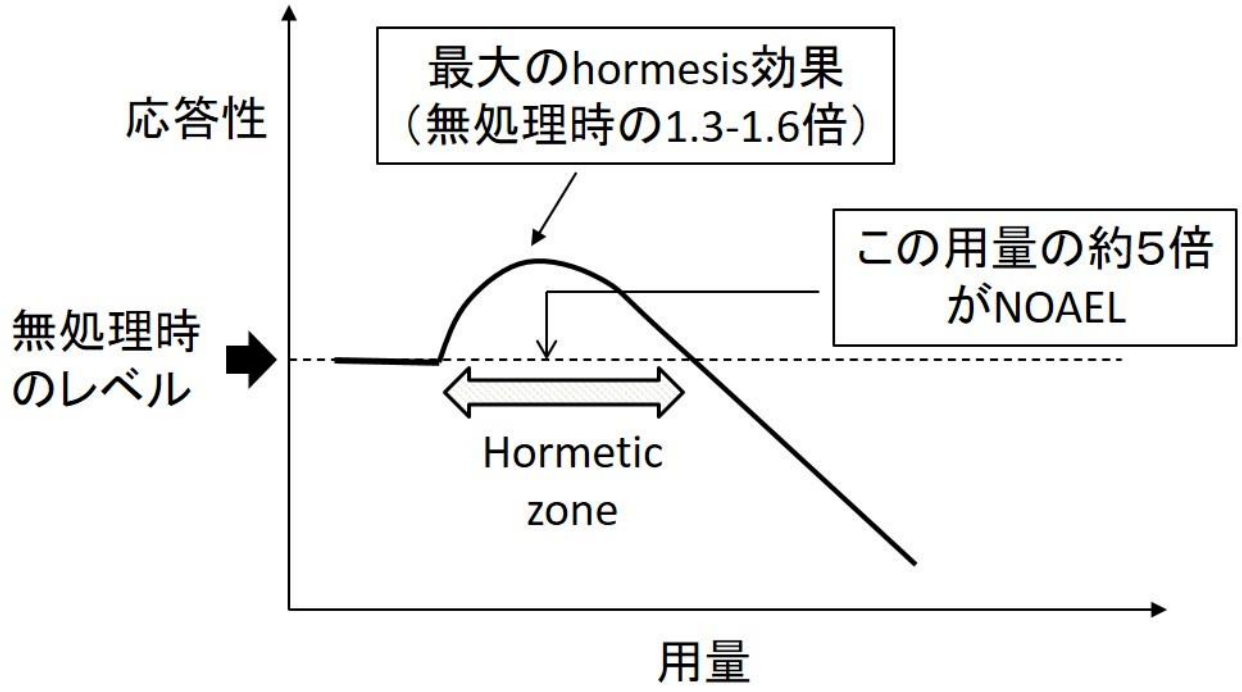


図1　典型的な hormesis 曲線

用量が極めて低い場合は何も起こらないが、徐々に応答性が上がり、ピークを過ぎたあとは減衰する。ファイトケミカルによる機能性研究において、こうした挙動を示す例は非常に多いと考えられる。

この解析結果に対する著者らの仮説は以下だ。すなわち、hormesis では通常、ストレス応答に対して多数の応答が同時に起こる。個々の応答率を上げると他の応答系の反応を鈍化させる可能性があるから一定の範囲に収まるようにできている、というものだ。つまり、ストレス応答ではエネルギーが必要となるが、一定のエネルギーを広く浅く分配する戦略を選択することで防衛力を最大限に上げようとしているのだろう、という考え方だ。なるほど。

疾病との関係

私たちの生活は、紫外線（物理的）、細菌（生物学的）、毒性物質（化学的）など様々なストレス要因に晒されており、hormesis に相当する現象が知らず知らずのうちに起きているようだ。上述したように、応答のレベル変化が小さいため、たとえば疫学調査などでそれを証明することは難しいが、実験レベルでは実際に生命現象に関与しているとの報告も多数ある。以下、代表的な例を紹介する。

（1）　アルツハイマー病

現在、日本で患者数が 100 万人を超える本疾病の原因はアミロイドβタンパク質（Aβ）だと言われている。その前駆体タンパク質は全く毒性を示さないが、酵素反応により Aβが生成すると、分子疎水性が高いため凝集が起こり、これが病因だと考えられている。

このように書くと、Aβは 100%不要で悪い物質だ、なぜこんなものが体の中で発生するのだろう、と思われるかも知れない。しかし、Aβは本来、明確な意図の下に生合成され、様々な生理機能を有していると考

える研究者もいる。例えば、鉄などの金属イオンを捕捉することで抗酸化作用を示し、結果的に神経細胞を保護する機能性も報告されているのだ。

また興味深いことに、低い濃度(20 nM)では神経成長因子(NGF)と同様、神経細胞の分化・成熟活性を示し、「良い作用」をもたらすが、高濃度(800 nM)では NGF と拮抗し、マイナス面を露呈する。これはまさに hormesis であり、少量では機能性を示すが濃度が高くなると害作用を発現するという点で非常にわかりやすい。

(2) 大腸炎

私たちも最近、hormesis に関連した実験結果を報告したのでそれを紹介したい。緑茶ポリフェノール(GTP)は様々な良い機能性を示すことが広く知られている。しかし、高用量で大腸炎モデルマウスに投与すると、大腸炎が有意に悪化し、また慢性炎症が原因で発症する大腸がんも悪化傾向になることが判明した[2)]。さらに、肝臓や腎臓に与える影響を解析した結果、抗酸化酵素や分子シャペロンの発現量が減少し、腎臓機能も低下していた[3)]。

このような害作用が出てしまう GTP の用量は餌中 0.5-1%であるが、これを徐々に下げていくと、興味深いことに、0.1%などではむしろ炎症惹起剤に対する抑制作用が見られる測定項目もあった(Inoue H ら、投稿中)。

従って、大腸炎モデルにおける GTP の功罪というのはあくまでも用量次第なのであろう。この結果を hormesis の原理に沿って解釈すると、GTP は本来、ストレッサーであるが、低用量でそれを摂取することで種々の生体防御系が活性化し、結果として抗炎症作用に結び付いたと推察することができる。

(3) Ⅱ型糖尿病

「酒は百薬の長」と言われるが、これにも hormesis にも関係している。例えば、疫学調査によると、アル中に近い酒飲みがⅡ型糖尿病になるリスクは全く飲まない人よりも有意に高いが、適度に呑む集団では逆にリスクが下がる。どうやら、エタノールという生体異物による hormesis 効果が関与しているらしいが、具体的にはインスリン感受性の差異から説明できるようだ。

実際に、エタノールを骨格筋細胞に添加した場合、低濃度ではグルコースの取り込みが 30%も増加するが濃度を上げると逆に阻害されるという。この現象はグルコースの取り込みに関与する GLUT4 や AKT のリン酸化状態とリンクしており、エタノール濃度によってこれらの発現量は逆転する。

ところで、実際にⅡ型糖尿病のリスクを下げると算出された1日のアルコール摂取量は、22 g(男性)、逆にリスクを上げる量は 60 g であった。このように、Hormesis zone のレンジは非常に狭く、知らない間にすぐに危険区域へ突入しそうなのが残念だが、あくまでお酒は巧く呑みたいものである。ちなみに日本酒1合のアルコール量は約 28 g で、「適度な飲酒が健康に良い」ということを如実に物語っているとは言えまいか。

鍵を握る?HSP70

以上のように、hormesis 現象は生体防御や恒常性維持において重要な働きをしているが、それが加齢と共に減衰するという説がある。この減衰は、様々な酵素、遺伝子レベルでの変化の蓄積によって起こると

考えらえるため、単純なメカニズムで説明することはできない。

しかし、少なくとも重要と考えられているのが熱ショックタンパク質(HSP)である。HSP はタンパク質の高次構造を維持する上で中心的な役割を果たしており、細菌から哺乳類まで幅広く保存されている。細胞質タンパク質の約 1%という莫大な割合を占める構成型の HSP は、タンパク質ストレスに対して即時的に対抗することができる。

一方、さらにストレスから身を守る鎧を分厚くするため、この構成型 HSP の反応を引き金として合成が始まる誘導型 HSP も多々知られるが、その代表的なものが HSP70 だ。HSP70 の誘導性と加齢の関係についての研究例は多い。ほとんど全ての臓器で発現誘導されるが、例えば、熱ストレスを与えた場合、心臓や肝臓などの臓器における発現レベルは加齢と共に減衰することが様々な実験モデルで明らかとされている。

しかし、その一方で、本質的に加齢変化はないと結論する論文もあるが、相反する結果が報告されるのは当然であると私は思う。というのも、hormetic zone を外れるとポジティブなデータが得られないからである。さらに、何かの実験で継時的変化を観察した場合、ある時間ではプラスであっても別の時間ではマイナスになる、ということは充分にあり得るのだ。ファイトケミカルの機能性に関する研究の場合も、ある特定の条件だけで得られたデータから最終的な結論を導くことは不十分であると言えよう。

おわりに

Hormesis は、意図的にそれを起こそうして何か良いことを期待するのではなく、「ああ、これは hormesis だね」と解釈するために使われるべきだ。たとえば、温泉が体に良いのはラジウムによる hormesis 効果が原因なのかな、と考えることは良いが、むやみにラジウムを浴びるべきではない。「心配しなくても誰もそんなことしないよ」という声が聞こえてきそうだが、仮に、「HSP 活性化食品」や「Hormesis サプリ」などが出回る事態になれば大衆はどう反応するだろうか。

参考文献

1) Calabrese EJ, et al.: Biogerontology., **13**:215-35 (2012)
2) Kim M, et al.: Biofactors., **36**:43-51 (2010)
3) Inoue H, et al.: Cell Stress Chaperones., **16**:653-62 (2011)

2013 年 1 月号

【11 年後の雑感】

参考文献 1)の著者である Edward Calabrese 博士(University of Massachusetts Amherst)は Hormesis 関連研究分野の権威です。2018 年の米国化学会のシンポジウムでお会いする機会がありましたが、「いかにも科学者」というオーラが出ている方でした。その後も、メールでお互いの総説を共有しあうなど、親交を続けさせてもらっています。

予想外のデータが出たらどうする？

What do you do when you encounter unexpected data ?

はじめに

以前、ある研究会で「ラボで発生する予想外なデータの行く末」というタイトルで講演をしたことがある。具体的な内容については後述するが、実験しても期待した結果が出ない、あるいは真逆の結果が出た場合にどう考えるかという問題について議論した。研究においては、過去のデータや周辺情報、そして動物的な勘などを総動員して仮説を立てる。仮説通りの実験結果が出た場合は「どんなもんだ」と言わんばかりの気分になるが、どういう理由か、かなりの頻度で失望することが多い。

今月は、ファイトケミカルの作用について、従来の傾向とは違う側面が見られた例をいくつか紹介し、機能性研究の難しさを再認識したい。

良くあるパターン

まず、予想外の結果が出るパターンについて、これまでに経験した事例を模式的に表現してみた（図1）。例えば、細胞を刺激すると疾病関連分子の存在量が増加する実験系の場合を考えてみよう（A）。こうした実験系でファイトケミカルの活性を広範に精査すると、この疾病分子の発現を抑制する物質がある確率でヒットする（B）。こうした基礎データを起点として作用メカニズムを解析し、動物実験で力試し、というのが通常のパターンだろう。

その一方で、刺激剤を添加せずにファイトケミカルだけを加えて細胞を培養すると上がってもらっては困る疾病関連分子の量が増えることが時々ある（C）。また、初めから疾病関連分子の発現量が多くなっている細胞でファイトケミカルがそれを減少させる場合（D）があっても、元々の発現量が少ない場合は逆に増える（C）こともあり得る。

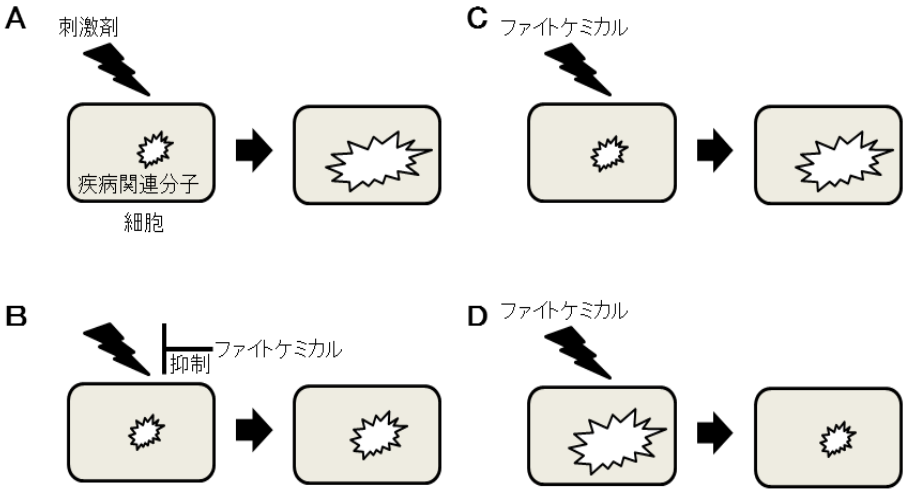


図1　疾病関連分子の発現に対するファイトケミカルの様々な作用パターンの模式図

リスベラトロールのウラの顔

本コラムでも取り挙げたが（2012 年 4 月号）、リスベラトロールは現在、最も注目されているファイトケミカルの1つだが、最近、その逆作用が報告された[1)]。マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）はタンパク質分解酵素の1群で、がん細胞が周辺組織を分解し、転移する過程で中心的役割を果たす。この酵素群を標的にしている抗がん剤も多く、がん研究では有名な酵素だ。

上記論文の著者らは、ヒト繊維肉腫細胞 HT1080 における MMP-9 の発現に対するリスベラトロールの効果を検討した。恐らく、抑制するものと期待し、実験を始めたと想像するが、結果として MMP-9 の発現や活性を増強する、という逆のデータが得られてしまった。さらに HT1080 細胞の運動性をも増加することがわかり、少なくともこの実験系ではがん細胞転移のリスクを上げる可能性が示唆された。

もちろん、リスベラトロールが MMP-9 を下げるという論文も何報かある。中でも興味深いのは、炎症性サイトカイン TNF-α の刺激によって MMP-9 の発現を増加させる評価系にリスベラトロールを加えた場合では顕著な抑制作用が見られる[2)]というものだ。

使用した細胞種は NIH3T3 という繊維芽細胞で、上記の細胞とは異なるが、やはり大きな違いは刺激剤の有無であり、図1AB の典型的な例と捉えることができる。 NIH3T3 細胞に対して TNF-α無添加でリスベラトロールを加えたら MMP-9 の産生はどうなるのだろう、という興味もあるが、残念ながら該当するデータは見当たらなかった。

解毒酵素を巡る矛盾

発がん物質が体内に入ると、phase 1 および phase 2 と総称される酵素群によって代謝・解毒される。詳細は割愛するが、原則的に前者は発がん性を上げ、後者は下げる作用を有する。様々なファイトケミカルがこれらの酵素の発現量を変化させることはご存じの方も多いだろう。

スルフォラファン（ブロッコリー成分）に代表される含硫化合物の多くは、phase 1 に影響を与えず選択的に phase 2 酵素群の発現を選択的に誘導することで発がん予防効果を示すと考えられている。しかし、ヒト初代肝臓細胞を使った実験[3)]では、フェネチルイソチオシアネートや 3,3’-ジインドリルメタンなどの含硫化合物が CYP1A1 や CYP1A2（共に代表的な phase 1 酵素）の発現を顕著に上げた。

もちろん、phase 2 の増加もあったが、せいぜい 5-10 倍の変化だったのに対し、phase 1 に関しては最大で 500 倍近くにも増えていたのである。著者らは論文の要旨で「The findings show novel and unexpected effects of these phytochemicals….」という表現を用いているが、まさに予想外の結果と言えよう。

それまで数多くの実験系で phase 2 選択的な解毒酵素活性の増加が報告されてきたにも関わらず、彼らの実験でその逆になった理由は不明である。ヒトの初代培養という、特殊な実験系を選択したために矛盾する結果が出たとも考えられるが、確たる原因は不明だ。こうした逆作用に関する研究では、作用機構を明確にし、それが実際にヒトに対しても適用できるか否かを考察、議論することが大切であろう。

私たちの経験

これまでに、いくつかのファイトケミカルについて、逆作用の報告をしてきた。機能性についてバラ色のデータばかりが出るのであれば何の苦労もないが、現実はそうは行かない。

以前からマクロファージの炎症反応を抑制するファイトケミカルについて研究してきたので、今から 10 年ほど前、少し視点を変えてがん細胞を使って同じような実験を行った時のこと。使用したファイトケミカルはゼルンボンという物質で、すでに発がん予防活性に関するデータをいくつか発表していた。

3種類のヒト大腸がん細胞にゼルンボンを添加して起こったことは、IL-1、IL-6、TNF-αなど代表的な炎症性サイトカインの遺伝子発現の増加であった。これはもちろん、想定外の出来事で、多少の動揺と失望があったが、そのままデータを闇に葬るのもどうかと考え、敢えて論文にした[4)]。

この現象はまさに、マクロファージ（図1A）とがん細胞（図1C）では作用性が逆転するという事実を示している。メカニズムに関しては、がん細胞においては、ゼルンボンが JNK1/2 と ERK1/2 を活性化することが逆作用に大切である[4)]一方で、マクロファージではそれらに影響しない[5)]、など断片的な知見はあるが核心に迫るデータは得られていない。

さらにもう一例挙げよう。代表的なトリテルペンの1種であるウルソール酸（UA）は古くから抗炎症作用が広く知られていた。しかし、炎症性サイトカイン MIF の抑制物質スクリーニングをしていた時、UA は MIF の産生を増加させるという意外な結果を得たのである。

「抗炎症性物質が炎症マーカーを増やす？」という、一般受けしにくいデータだったかも知れないが、そのメカニズムにはやはり ERK1/2 の活性化が関与すること[6)]や IL-1βの産生も増やす逆作用[7)]も見出した。この時も、対照的な作用性を示す本質的な原因を究明することはできなかったが、幸いにして UA 受容体の同定にも成功し[7)]、思い切って逆作用の研究に踏み込んで良かったと今では捉えている。

培地の成分が左右する

最後にポリフェノール類の酸化促進作用に関する、最新の興味深い知見を紹介したい。抗酸化性ポリフェノール類も実験条件によっては酸化を促進することは良く知られている。同じポリフェノールであっても、他の研究者が実験すると逆の結果が得られることもあり、議論を呼ぶことも多い。

アテネ大学の Elena らは、ポリフェノールの酸化性を左右する原因として細胞の培地成分に着目した[8)]。オリーブに含まれる2種のポリフェノールを取挙げ、DMEM、MEM、DMEM/F12 という3種の培地を使って発生した過酸化水素量を測定した。すると、面白いことに DMEM と MEM の場合は顕著な産生が見られたが、DMEM/F12 では非常に低いレベルであった。

発生する過酸化水素量を決定する培地成分が検討された結果、それは意外なことにピルビン酸であることがわかった。つまり、DMEM/F12 には1 mM 程度のピルビン酸が予め含まれているが他の2種では添加されていないため、こうした差が生じたのである[16]。

---

[16] ピルビン酸が抗酸化作用を示すことを知らなかったので私は少し驚いたが、どうやらピルビン酸などのα-ケト酸が非酵素的に過酸化水素を分解することは古くから知れられているようだ。

この研究ではさらに、過酸化水素生成の鍵となる培地成分が、各種の培地に汎用されている炭酸水素ナトリウムであることも見つけている。また、このメカニズムに関しては、過酸化水素発生の第一段階において重要な、水酸化物イオンの安定化が寄与していると著者らは推定している。

非常に重要なことに、DMEM/F12 培地は、主に正常細胞の培地に使われ、他の2種はがん細胞で一般的な培地である。つまり、全く同じ条件でポリフェノールを添加しても、正常細胞培養系では過酸化水素を発生しないが、がん細胞は顕著な酸化ストレスに晒されている可能性がある。

こうした差異は、例えば細胞の増殖活性などに影響を与えるが、これまでに、正常細胞には作用せず、がん細胞にだけ毒性を示したポリフェノールが報告されているとすれば、その実験で使用された培地の種類や生じた過酸化水素の量は再検証されるべきであろう。

おわりに

ネガティブデータは世に出にくい。そう考えると、これまでに、ラボで観察された逆作用の数は論文に公表されているものより（遥かに？）多いだろう。ずっと「良いもの」と信じてきたお気に入りのファイトケミカルに「予想外の裏切り行為」をされると、ついカッとなってデータをゴミ箱に捨てたくなる気持ちにもなる。しかし、それは基本的にフェアではない。「ファイトケミカルは何にでも効く」と世間から受けている誤解を解くためにも、ウラの顔を世に公開することは半ば責務だと思うのだが、如何だろうか。

参考文献

1）Gweon EJ, Kim SJ.: Oncol Rep. doi: 10.3892（2012）
2）Zhu X, et al.: PLoS One., **6**:e27081（2011）
3）Gross-Steinmeyer K, et al.: Xenobiotica., **34**:619-32（2004）
4）Murakami A, et al.: Biofactors., **21**:95-101（2004）
5）Murakami A, et al.: J Nutr., **135**:2987S-2992S（2005）
6）Ikeda Y, et al.: Biochem Pharmacol., **70**:1497-505（2005）
7）Ikeda Y, et al.: J Immunol., **178**:4854-64（2007）
8）Odiatou EM, et al.: Cancer Lett., doi:10.1016（2012）

2013 年 2 月号

【11 年後の雑感】

研究者は打率 1 割あれば強打者です。つまり、10 回に 9 回以上の実験はうまく行きません。そして、この 9 回の中には予想とは真逆のデータに遭遇する機会が含まれています。この場合、その研究者の仮説がおかしいこともありますが、出るべくして出た逆データの可能性もあります。凡退すると誰でも凹みますが、その後の振る舞いによって打率が上がったりホームランが増えたりするのではと思います。

ターメリックのターメロン

Turmerones in turmeric

はじめに

ターメリックは最も広く知られたスパイスの1種ではないだろうか。カレーの黄色色素として有名であり、別名である「ウコン」(正確には秋ウコン、*Curcuma longa*)の名も知れ渡っている。また、含まれる機能性成分が curcumin であることも、食品研究者はもちろん、一部の消費者も知っている。

では、ターメリックに curcumin 以外のどんな機能性成分が含まれているか、ご存じだろうか。今からもう 10 年くらい前の話になるが、その物質を精製し、さらに最近、新しいデータを報告した。一連のお話を振り返ってみたい。

沖縄から始まった

今から 15 年ほど前、自らの手でマシンの如くスクリーニング試験をしていたことがある。数百種という東南アジア産野菜類を収集し、片っ端から発がんプロモーション抑制活性を評価していた。それが一段落した後、次はどの地域の野菜にしようかと思っていた矢先、沖縄の植物資源を開発するプロジェクトに参画する機会に恵まれた。

活性評価は、一酸化窒素(NO)の産生に対する抑制活性を指標として行い、結果として、沖縄の伝統的食材が本土産よりも頻度高く活性が現れることを見出し、数種の活性成分も同定した[1)]。しかし、本当に面白い展開になったのはその後であった。

顕著な抑制活性を示す試料の1つに沖縄産のターメリックがあったが、curcumin が NO 産生抑制活性を示すことはすでに知っていたので、「どうせ、活性成分を探しても curcumin しか引っかかって来ないだろう」と高をくくっていた。しかし、研究とはわからないものである。ダメもとで抽出物の分画物の活性評価を進めて行くと、予想通り curcumin をメインに含む画分も強い活性を示したが、それを含まない、より脂溶性の画分にも同等な活性が検出できた。

えっ、これは面白いな、と思い活性成分を追いかけると curcumin とは全く構造の異なるテルペン系化合物5種が単離できた(図1)。こう書くと、いとも簡単に精製できたように勘違いされ、当時、実験を担当していた学生に怒られそうだが、これら5種は非常に構造が類似しているため、精製は決して容易ではなかった。

特に、α-turmerone とβ-turmerone は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)において様々な条件検討をしてもピークが重なったため、一時は両者の分離は無理だとさえ思われた。しかし、こうした共役オレフィン系化合物の分離には、シリカゲルに硝酸銀を添加すると良いという文献情報をその学生が見つけ(素晴らしい!)、それを適用することで何とか分離に成功した。

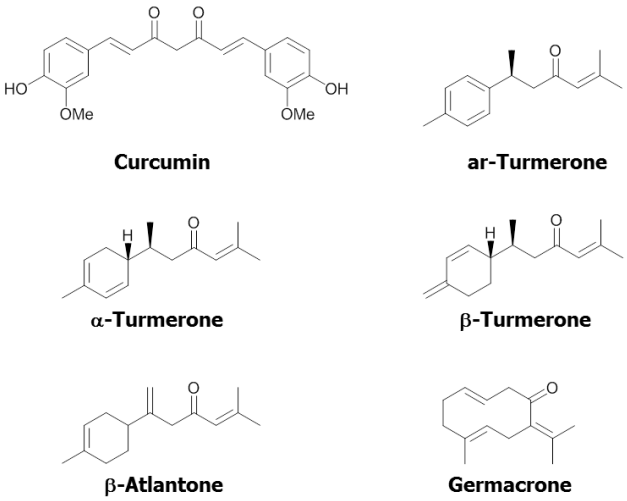


図1 Turmerones の構造

異なる作用メカニズム

苦労して精製した個々の化合物は、curcumin よりも少し低いが、しかし顕著な NO 産生抑制活性を示した。せっかく苦労して分離したのだから、類似化合物間で活性の強弱があれば面白いだろうな、と思っていたが、そこまでの幸運はなかった。しかし、研究はここからさらに進展した。

5種の活性がほぼ同等だったので、ar-turmerone（※ar は aromatic の略）を代表選手とし、curcumin と作用メカニズムの比較を試みた。もし作用点が同じであれば、研究の面白味は目減りしたかも知れない。だが、私たちはラッキーだった。LPS によって活性化されるシグナル分子の動きに対して順を追って調べて行くと、curcumin は転写因子 AP-1 と NF-κB の活性を抑えることで iNOS mRNA の誘導を低下させることがわかった。一方、ar-turmerone はそれらには全く作用しない代わりに mRNA の安定化過程を阻害していた。つまり、後者の方がより下流のポイントで作用するという相違点が明らかとなった。

その後、さらに分子メカニズム解析を進め、ar-turmerone は mRNA 安定化タンパク質 HuR を標的として、iNOS mRNA の分解を促進することが示唆された[2)]。これまでに、HuR に作用するファイトケミカルの報告例はなく、ar-turmerone が curcumin と全く異なる、ユニークな作用機構で NO 産生抑制活性を示すことが判明した。

まず、試料の確保

次に動物実験での機能性評価を試みたが、そこには試料供給という高いハードルが待ち構えていた。原則的に市販されていないファイトケミカルを対象として研究を行っているので、動物実験に必要な試料量が確保できない場合は、そこでギブアップとなるのだ（実際に、培養細胞で劇的に高い活性を示した場合でも、次のステップで断念した例は数えきれない）。

上記テルペン類のターメリック中含量は決して低くないが、1つ1つの分離に非常に手間がかかるために、

例えば ar-turmerone だけをグラム単位で調製することは現実的に不可能であった。そこで発想を転換し、これら5種が混ざった状態の試料を turmerones と総称し、その状態で機能評価をすることにした。

とは言っても、天然混合物を使った研究では、研究者によってその成分組成に顕著な差異が発生することが多く、特に欧米の研究者には批判を受けることも少なくない。単一の化合物でない場合は、再現性の良いデータを得ることは難しいからだ。

そこで、化学組成がある程度一定な試薬用ターメリック油を購入し、1段階のカラムクロマトで turmerones を簡易に精製する方法を確立した[2)]。本試料の、turmerones としての純度は 95%以上、また、組成比も一定である（β-atlantone: germacrone: ar-turmerone:α-turmerone: β-turmerone = 1.0:2.1:2.4:2.4:6.9）。

さあ、動物実験

こうした苦労を経て調製した turmerones だが、過去に動物実験系での機能性に関する実績は無く、いきなり長期試験で評価するにはリスクがあると考えた。そこでまず、10 日ほどで効果の有無が平易に判定できる、デキストラン硫酸塩（DSS）によるマウス大腸炎試験で腕試しをした。その結果、大腸炎の程度を反映する大腸長の短縮率に関して、基礎食中 100 ppm および 500 ppm の用量で有意な抑制効果を示した[2)]。また、大腸粘膜中の iNOS mRNA 発現については、有意差はなかったものの、それぞれ 31%および 74%の発現低下が観察された。

まずは出だし好調、ということで次は本格的な動物実験を計画した。その主たる目的は単に turmerones の機能性を評価することではなく、curcumin との相乗的な組み合わせ効果を究明することにあった。その当時の私は、食品成分の混合効果に対して興味を持っていたからだ。

薬剤と違い、食品は化学物質の複雑な集合体なので、生体は物性や生理活性の異なる物質に同時に暴露される。そしてまた、食品抽出物を分画するにつれ活性が消失することも多いが、これは個々の成分が協調して活性を強化している可能性を示唆する。だから、個々の食品因子の複合効果を明らかにすることは大切なのだ。重要なことに、過去の私たちの細胞実験データから得られた結論として、「作用メカニズムの異なる成分を比較的低濃度で組み合わせれば相乗効果がでる」というものがあった[3)]。

だからこそ、メカニズムの異なる curcumin と turmerones を同時に投与すれば、相乗効果が得られるのではないかと期待したのだ。選んだ評価系は、大腸炎で使用した DSS と発がん剤の DMH を用いたマウス大腸発がん試験で、iNOS を介した過剰な NO 産生が大腸発がんに関与していることもすでに報告されていた。

ところで、組み合わせ実験で苦労する点は、実験群数が多く必要ということだ。その理由は、それぞれ単独での効果との比較が必須であること、さらにどの用量で相乗効果が出るのか容易には予測できないので、複数の用量群が必要だからだ。細胞実験であれば、組み合わせ条件を系統的に変えて何度でも再トライ可能だが長期動物実験でのやり直しはキツイ。

結果的に、turmerones の用量は 20 ppm と 100 ppm、curcumin のそれは 1,000 ppm と 5,000 ppm にし、両者を低用量および高用量で組み合わせる実験群デザインとした。さらに、いくつかの

比較対照群も必要だったので、総計 11 群という、私たちにしては極めて大規模な実験となった。

しかし苦労の甲斐あってか、期待した通り、いやそれ以上に劇的な両者の組み合わせ効果が見られた。データの詳細は原著[2)]に譲るが、それぞれの単独投与でも大腸腫瘍数に関して、42-69%の抑制効果が見られたが、2種のコンビネーション群における腫瘍形成は完全に阻止されたのである。さらに、curcumin 群とコンビネーション群では大腸粘膜中の iNOS タンパク質発現も有意に低下していた。

その後、岡田太博士(現鳥取大学)らとの共同研究によって、マウス線維肉腫細胞を移植し、ゼラチンスポンジの移入により惹起する慢性炎症が関連するマウス発がんモデル実験系においても、経口投与した turmerones が顕著な発がん抑制活性を示すことを報告している[4)]。

おわりに

本研究でやり残された点としては、実験動物においても curcumin と turmerones が異なる作用機構で大腸発がん抑制作用に寄与している可能性を提示できなかったことが挙げられる。しかしながら、ターメリックには curcumin の作用を増強する新たな成分が含まれていることを提示できた研究成果の意義は小さくないと考えている。また、turmerones がターメリック中の微量成分であれば、本研究の価値は幾分下がるのかも知れないが、上記した市販精油中の含量は約 50%にも上り、curcumin に並ぶ主要成分と言っても過言ではない。食品機能性研究の主役の一人とも言える curcumin に加え、新人の turmerones が今後ますます成長することを切に願っている。

謝辞

共同研究者の大東肇先生(福井県立大学)、田中卓二先生(東海細胞研究所)、宮本真吾博士(コネチカット大)(所属はいずれも現在)、さらには多くの実験データを出してくれた卒業生の古川育代氏に感謝します。

参考文献

1) Murakami A, et al.: Asian Pac J Cancer Prev., **6**:437-48 (2005)
2) Murakami A, et al.: Biofactors., doi:10.1002/biof.1054.(2012)
3) Ohigashi H, Murakami A. Biofactors., **22**:49-55 (2004)
4) Onuma K, et al.: Nitric Oxide., **25**:183-94 (2011)

2013 年 3 月号

【11 年後の雑感】

ターメロンはウコンという有名な食材に含まれるにも関わらずクルクミンの陰に隠れて未だ地味な存在です。しかしある時、財満信宏先生(近畿大学)と非常勤講師の件でメールしていた流れで財満先生からのメールに「ターメロン」という文字を見つけテンションが上がったことがあります(抗メタボ効果に関する財満先生の論文:PMID: 35773461)。ポテンシャル高いのでもっと脚光を浴びても良いと思います。

食品成分のプロテオホルミシス効果（その1）

Proteohormetic effects of food factors, part.1

はじめに

ファイトケミカル（PC）はなぜ効くのか？

抗酸化作用があるから？（でも、本当に生体内でも期待できるのか？）、それとも抗炎症作用？（でも、炎症を抑制する根本の原因は何なのか？）…作用メカニズムの解析は実に難しいし、終わりのない謎解きのようだ。私自身、微力ながらこの問題に取り組んでもう 20 年近く経っているが、心の底から満足できるデータは未だに得られていない。

しかしながら、ここ 2,3 年ほどの間に、学生達と共に練り上げた仮説やアイデアを積み重ねて得た最新のデータ[1)]は、今までとは一線を画するものであり、PC の作用機構を議論する上での問題提起に値する知見だと考えている。

宣伝的な内容で恐縮だが、裏話も含めてその内容をご紹介し、各方面からご意見やご批判を頂ければ幸いである。

なぜ難しいか？

PC の作用機構の解明が難しい原因は、薬の場合と比較すればわかりやすい。多くの薬の場合、まずメカニズムや標的分子に着眼し、それを制御する化合物をデザイン・合成するので、「どうやって効くか」は予め担保されている（実際にそのメカニズムだけで効いているかは別として）。

一方、PC の場合は、薬と同様なアプローチで評価される場合もあるが、まず生理機能評価（血圧を下げる、など）に始まることが圧倒的に多い。そして、効くことが担保された後に初めてメカニズムに目を向けられるので、ほぼ白紙の状態からスタートということになる。

また、たとえ作用機序に関する断片的な情報が得られても、その全容を解明することは決して容易ではない。例えば、何らかの遺伝子発現に影響があることが判明しても、その原因は上流で機能する無数のシグナル伝達分子にあるだろう。しかし、この真犯人を究明することは砂漠で宝石を探すくらいに難しい。

PC が最初に何らかの生体分子と相互作用し、それが引き金となって様々なシグナル伝達分子が活性化（あるいは不活性化）し、遺伝子やタンパク質の発現プロファイルを変化させ、それが最終的に細胞の形質に影響を与える。これが更に、組織レベルでの、ひいては個体レベルでの変化に繋がり、最終的に機能性となって現れる。

このような、複雑で高次な変化に加えて、それらが互いに相互作用（分子間、細胞間、組織間）する。こうした天文学的な数の生化学的反応がそれぞれの時系列で起こることを想像すると気が遠くならないだろうか。

だから逆に学会などで、変動する遺伝子が同定できたくらいで「メカニズムはわかった」と結論づけられている場合には違和感を覚え、「じゃあ、その遺伝子はなぜ動くの？」と問いたくなるのである（自戒を込めて）。

なぜ重要か？

メカニズム研究の重要性は何だろうか。第一に、副作用の可能性を議論するためには必須だからと考えている。極端な話、全く害が出ないという絶対的な保証があり、間違いなく機能性が期待できるのであれば、「効く理由」は不明のままでも良いのかも知れない(そんな状況があり得るのかは別として)。

このように、機能性に関与する生体分子にだけピンポイントで作用するのであればハッピーな話だ。しかし実際には、強度の差異はあれど、他の分子群にも作用し、それが結果として悪影響を与える場合が危惧される。つまり、PC は基本的に多機能性だから、自分に都合の良い木だけを見つけて満足し、森全体を見ることを放棄してはならないと思う。

さらに、メカニズム研究は動物実験データの重要性や妥当性を評価する上でも必須だ。たとえば、実験動物で同定された標的分子が、ヒトにおいてはその機能にあまり関係ないという状況もあり得るだろう。この場合は、たとえヒトで効果があったとしても、偶然にすぎない、つまり他のメカニズムで効いたということになる。

まずは想定内の結果が...

さて以上を踏まえ、今回の研究成果の話に移りたい。ご存じのように、最近の 10 年で PC の標的分子に関する報告はずいぶんと増えたが、私たちは約 6 年前にゼルンボンの標的分子に関する研究を細々と始めた。

この物質は、東南アジアで広く自生するハナショウガ(ショウガ科植物)に含まれるセスキテルペンで、発がん予防活性が強く、メカニズムについても遺伝子変化など、表面的なデータは数多く得ていた。しかし、その間もずっと、細胞内で最初に相互作用する生体分子は何だろう、という想いは続いていた。

そこで、標的分子を釣り上げるためのツールとして、ゼルンボンのセファロースビーズ、ビオチン標識体、そして特異的抗体の 3 種を調製した。最後の抗体については少し補足が必要であろう。この物質の化学的特性からタンパク質のシステイン残基等との反応性が高いことや、この部位が活性発現に必要であることが判明していた(図 1)。そこで、細胞内で付加反応が起こると予め想定し、ゼルンボン自体ではなく、そのタンパク質システイン残基に付加したゼルンボンを特異的に認識する抗体を作る方針を選んだのだ。

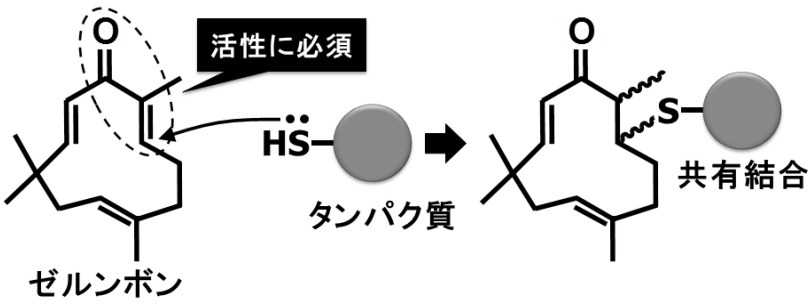


図 1 生体タンパク質に対するゼルンボンの結合様式

解析に必要なツールを揃えた次の段階では、「いかにして標的を探すか」についての具体的な戦略を練る必要がある。これには少なくとも 2 つの選択肢があった。1 つは、電気泳動のゲル上で目立つバンドやスポットを切り取り、質量分析などで同定する方法。もう 1 つは、「結合すると予想される」タンパク質を想定し、実際にそれが含まれているかをウエスタンブロット法などで検証する方法だ。

前者は未知のターゲットが釣れるかも知れないというロマンがあるが、そのタンパク質はゼルンボンの機能性に無関係という虚しいオチも覚悟する必要がある。そして同定には特殊な研究設備が必要だ。後者は、あらかじめ機能に関与しているものを狙うので活性への関与は担保されるが、意外性のある新奇な標的は絶対に見つからない。しかし安価な方法ではある。

最新機器や大規模な研究予算がない我がラボでは当然の如く後者の道を選択し、解毒酵素の誘導に重要な Keap1 や炎症関連分子の発現に関与する HuR や TIA-1 などがセファロースゲル上のゼルンボンに共有結合するというデータが得られた[2)]。また、「くっ付くだけ」のデータでは不十分だが、Keap1 に関しては結合が機能発現に重要であることも報告している[3)]。

ゼルンボンという物質は非常に特殊でもあるし、得られた結果もある程度予想されたことだ。また、preliminary なデータと言われても返す言葉はなく、決してインパクトの高い成果とは言えないかも知れない。しかし、色々と苦労したこともあり、この論文発表は自分達としては非常に感慨深い出来事であった。

新規な特異的標的なし？

次に、ビオチン標識体と抗体を用いて実験を行った。まず、細胞内のゼルンボン付加タンパク質を検出すべく免疫染色すると、核を含む細胞内全体に分布するという予想外な結果が得られた。さらに、結合タンパク質のウエスタンブロット解析では、「ラダー（梯子）」とも表現できる無数のバンドが検出され、この物質に特異的な標的分子があるという可能性は低いものとなった。

しかし、まだ諦めずに MALDI-TOF MS による結合タンパク質の網羅的解析を行った。すると、ヒットしたタンパク質のリストに、あまり嬉しくない解糖系酵素や細胞骨格タンパク質などの名前もズラリと並んでいたが、L-プラスチンという聞き慣れない名前に目が留まった。

既知情報を調べて見ると機能に不明な点も多かったが、炎症反応への関与を示唆する文献が見つかり、「もしかすると、これがゼルンボンの真の標的なんじゃないか！」と、胸躍る日々が続いた。しかし悲しいかな、L-プラスチンの発現量を変化させてもゼルンボンの機能性には一向に変化がなく、「くっ付くだけ」という結論に至った。興奮した分、かなり落胆した。

次は解糖系酵素のグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）に着目した。単に同定した結合タンパク質ということだけでなく、シグナル伝達分子として多機能性を示すことが最近の研究で報告されていたからだ。また、本酵素には反応性の高いチオール基があるので、Keap1 と同様に特異的な標的の匂いもした。

さらに、GAPDH のように平凡な酵素がゼルンボンの機能性に関係しているのならむしろインパクトが高いのではないか、そうであって欲しいという色気も出ていた。しかし悔しいことに、またもやネガティブな結果しか得られず、上記の「虚しいオチ」が連発する事態となった。

Keap1 はさておき、ゼルンボンには他に特定の標的分子がなく、タンパク質にランダムに結合するという事実はもう揺るぎようがないように思えた。この状況が続けば、「Keap1 への結合だけが大事で、後はせいぜい副作用にしかならないノイズである」という結論にして本研究の幕を引くことも十分にあり得た。

同時に、「食品成分だし、こんなもんだろう」と目の前のデータを冷静に受け入れることもできていた。こんなに単純な構造の化合物が生体タンパク質に対して選択的に結合することはまずないだろう、と最初からある程度、予想していたからだ(でも、やってみないとわからないから…)。Keap1 の関与が実証できただけでも、標的分子の研究に挑戦した価値があったものだ、と納得することも可能だった。

このように、ゼルンボンが生体タンパク質に対して非特異的に結合する事実を目の前に突き付けられ、その後の方向性はおろか、取りあえず打つ手も全く見えていなかった。この時点では。

(ところで、本稿のタイトル「プロテオホルミシス」とは何ぞや?…次回へ続く)

参考文献

1) Ohnishi K, et al.: PLoS ONE, http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0058641
2) Ohnishi K, et al.: Biosci Biotechnol Biochem,**73**:1905-7 (2009)
3) Shin JW, et al.: Cancer Prev Res (Phila), **4**:860-70 (2011)

2013 年5月号

【11 年後の雑感】

冒頭で書いているように「宣伝的な内容」なんですが、まだまだ宣伝効果が出ておらず、自分の無力さを痛感しています。時代の先を行き過ぎているか、それとも単に愚かなのか、どちらかですね。でもここで書いている内容はいわば試行錯誤期のものですが、この後、自分達なりに納得のいく結論が得られたので良しとしましょう。

食品成分のプロテオホルミシス効果（その2）

Proteohormetic effects of food factors, part.2

（前号の続き）

想定外の結合は？

「ゼルンボンの結合タンパク質が無数にあり、取り立てて興味深い標的分子が見つからない」という閉塞状況を先月号でお伝えした。しかし、これはある意味、想定内の結果でもあった。ゼルンボンのように単純な化学構造を持った物質が生体タンパク質に対して特異的に結合することはあまりないだろう、と以前から考えていたからだ。

では、薬剤の場合はどうか。もちろん、標的分子に対して特異的に結合するように設計されているから、想定通りに結合して当たり前だ。しかし、中には例外もある。少し古いデータだが、抗炎症剤セレコキシブの例を簡単に紹介する。この薬剤は誘導型シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）を特異的に阻害とするが、COX-2 を発現していない細胞でも活性が見られたため、この分野の研究者に衝撃を与えた[1)]。その後、新たな結合タンパク質が探索され、カルボニックアンヒドラーゼなどにも高い結合親和性があることが判明している[2)]。

こうした「オフターゲット効果」の例は、恐らく氷山の一角であろう。「〇〇結合物質」や「△△阻害剤」と謳われていても、そのレッテル以外のタンパク質や酵素に作用する可能性は常に念頭に入れておく必要がある。

発想の転換

ゼルンボンに特定の標的分子がないという結果を受け、このプロジェクトを一旦、閉じるという選択肢もあった。別のファイトケミカルを使えば、また新しい展開が期待できるかも知れないし、状況に応じて柔軟に方針を変更することも時には大切だ。

しかし、当時、同じ専攻にある先生がおられたおかげで、研究を再び展開させるためのアイデアが浮かんだ。その先生は分子シャペロンの研究に従事しており、タンパク質の品質管理機構（protein quality control systems, PQCS）に関する指導院生の発表などでボンヤリと聴いていた知識がヒントとなったのだ。

生体の恒常性維持機構として、酸化ストレスを受ければ抗酸化酵素が、遺伝子損傷を受ければその修復酵素などが活性化し、対抗する。分子シャペロンを含む PQCS はこれらに並ぶ生体防御システムで、タンパク質の変性やそれに伴う凝集による毒性を未然に抑制、あるいは低減化する機能を有する。

つまり、生体タンパク質がゼルンボンによってランダムに修飾、あるいは凝集するとすれば、それに対する適応反応が起こるのではないかと考えたのである。そこで、ゼルンボンによって PQCS が実際、どのように変化するかを解析した[3,4)]。

まず、変性タンパク質の修復に関与する熱ショックタンパク質（HSP）の発現を見たところ、HSP40 や HSP70 の発現量が mRNA およびタンパク質レベルで顕著に増加した。また、分子機構を解析したところ、

ゼルンボン結合タンパク質は HSP90 に結合し、それが引き金となって HSP 誘導の鍵転写因子である HSF1 が活性化される経路が確認できた。本機構は熱ショックによる HSP 誘導機構と同様なものである。

同時に、タンパク質のユビキチン化が顕著に増加したが、この現象は変性タンパク質に特異的なユビキチンリガーゼである CHIP の発現に依存していた。また、細胞内で凝集タンパク質が増加することも明らかとなり、ゼルンボンがプロテオストレス（proteostress）を引き起こすことがわかった。

このように書くと、「ゼルンボンはタンパク毒性を示す悪い食品成分か？」と誤解されるかも知れないが、生体側としては、決して「やられっ放し」ではない。プロテオストレスに対抗すべく、プロテアソームやオートファジーが活性化し、平常時よりも生体防御能は高まっていたのである。

ストレス耐性の強化

ところで、PQCS を強化すると、具体的にどんな「良い事」があるのか。現段階では2つの機能性が証明できている。1つ目は、熱耐性。「いや別に、日頃、熱ストレスなど受けてないよ」と思われるかも知れない。しかし、熱処理によって起こるタンパク質変性は、他の要因、すなわち活性酸素や化学物質などによっても起こるので、それに対する耐性能強化の意義は大きいのである。

肝臓細胞や線虫（*Caenorhabditis elegans*）をゼルンボンで前処理し、一定時間放置後、熱ショックを与えると無処理の場合に比べてそれぞれの生存率の低下は顕著に抑制された[3)]。この実験方法のポイントは「一定時間の放置」だ。ゼルンボン処理後、速やかに熱ショックを与えても耐性が見られる場合もあるが、数時間の放置、特にゼルンボンを除いた状態で放置すれば、PQCS の活性化は観察されやすい。

もう一つの機能性は、タンパク質毒性物質に対する抵抗性である。たとえば過酸化脂質が分解して生体内で生成する 4-ヒドロキシ-2-ノネナール（HNE）は、生体タンパク質のシステイン、ヒスチジンあるいはリジン残基に共有結合することで毒性を示す。しかし、ゼルンボンの前処理によってタンパク質への付加や HNE による細胞毒性はほぼ完全に消失した[4)]。

ゼルンボンに止まらない

さて、上記したユニークな機能性がゼルンボンだけに限られるのであれば、さほど面白くない話だ（ましてや日本人は、このファイトケミカルを常食してない）。そこで、本作用にどれくらいの普遍性があるのかを調べるため、栄養素（アミノ酸、糖、ビタミン、ミネラルなど総計 18 種）とファイトケミカル（総計 8 種）に関して HSP70 誘導活性のスクリーニング試験を行った[3)]。

試験では、全ての試料を同じ濃度で細胞に添加するのではなく、毒性を示さない最高濃度、つまり細胞に対してある程度のストレスがかかっていると想定される濃度に設定した。その結果、栄養素については、ビタミン A と亜鉛のみが顕著な活性を示すに留まったのに対し、ファイトケミカルでは半数以上（クルクミン、ウルソール酸、イソチオシアネートなど）が有効であった。

こうした差異が生まれた原因としては、やはりファイトケミカルが異物であるためにストレス応答（＝HSP の誘導）を促したと解釈するのが妥当であろう。従って、これらの機能性成分が「カラダに優しい」と捉えるのは間違いだ。とはいっても青酸カリのような急性毒性があるわけでもなく、「適度にカラダに厳しい」と表現

するのが適切だと私は考えている。

プロテオホルミシス

ホルミシス（hormesis）という言葉をご存じだろか。2年前、福島での原発事故の際に「放射線ホルミシス」の概念に関して議論が沸き起こったことで、その知名度は上がった。ホルミシスとは、「基本的に毒性を示すものでも、暴露量が適度な場合には、それに対する防御機能が強化される」という現象である。

放射線の例で言えば、弱い放射線に暴露されると、その適応応答として、抗酸化あるいは遺伝子修復酵素の発現が高まる可能性を指す（例えば、ラジウム温泉の健康効果なども、放射線ホルミシスが一部の要因になっていると主張する人もいる）。

一方、今回の研究成果は、「ファイトケミカルによってプロテオストレスが引き起こされるが、それが適度な場合は PQCS の活性化が期待できる」というものだ。従って、この新しい現象を「プロテオホルミシス（proteohormesis）」と呼ぶことを提唱したいと考えている。また、ファイトケミカルの継続的摂取によって、生体防御活性が徐々に強化される現象は「ケミカルトレーニング（ケミトレ）」[5)]と表現できる。

ケミトレ効果はプロテオホルミシスに関連したことばかりではない。例えば、有名なスルフォラファン（ブロッコリー成分）による「デトックス効果」も同じ概念で説明できる。

つまり、スルフォラファンは解毒・抗酸化酵素を誘導するが、この原因は、そもそも本物質が体内で酸化ストレスを誘導するからである。すなわち、生体側はこの「招かれざる客」を即刻排除すべく解毒酵素を、酸化的ダメージを軽減させるために抗酸化酵素を活性化しているのだ。そして、本応答の”ついで”に、共存する異物の毒性が低下するのがデトックス効果の実態だと言えよう。

このように、日頃から異物に対して適度に触れることで抗ストレス応答性や異物排出機能を高めておく行為は、まさに「トレーニング」と表現できよう。

「人生はトレーニング次第」

ケミトレによる機能性は限られた条件でしか現れない。すなわち、ストレスが強すぎても弱すぎても効果は出ないことは重要だ（本稿で再三、「適度な」という表現を用いていることもその事実に関連している）。

ところで、適度に体をいじめて初めてメリットが得られるという点では、運動、入湯、日光浴などもケミトレと同様、トレーニングによってベネフィットを得る活動だと捉えられる。また、飲酒についても、適度であれば「百薬の長」として期待できる（エタノールという異物に対するトレーニングで、度が過ぎればどうなるかも自明）。さらに、「腹八分目」による健康効果も、要は軽い飢餓ストレスに対する適応応答に起因した結果なのかも知れない（空腹トレーニング？）。また、精神面においてもそれなりに苦労すれば気持ちは強くなる（メンタルトレーニング）。

このように、私たちの生活は無意識のうちにもトレーニングに満ちている。楽チンばかりして心身ともに健康な生活を送ることができれば良いが、私のような凡人にはトレーニングの量や質によって人生が左右されるように感じられる。

おわりに

プロテオホルミシスによって説明できるファイトケミカルの生理機能はまだ他にもあり、現在、その課題に取り組んでいる。ゼルンボンの特異的な標的分子が見つからなかった時期は全く先が見えず、不安や苛立ちも多少あった。しかし、結果的にそれが原因となって、新しいメカニズムを発見することができた、というのは非常にラッキーだったと感じる。研究(や人生)では何が幸いするかわからないものだ。

謝辞

本研究で触れたデータの大部分は、大西康太博士が6年間、真摯になって取り組んだ結果として産まれたものであり、ここに感謝したい。

参考文献

1)Grösch S, et al.: FASEB J.,**15**:2742-4 (2001)
2)Weber A, et al.: J Med Chem., **7**:550-7 (2004)
3)Ohnishi K, et al.: PLoS One., :e58641.doi: 10.1371/journal.pone.0058641 (2013)
4)Ohnishi K, et al.: Biochem Biophys Res Commun., **430**:616-22 (2013)
5)Murakami A: J Clin Biochem Nutr (review), in press (2013)
6) http://foodscience.rakurakuhp.net/i_547918.htm

2013 年 6 月号

【11 年後の雑感】

この後、五十嵐洋子さん(京大時代のラスト教え子)の努力によって「細胞タンパク質への非特異的な結合が抗炎症機構に寄与する」ことが証明でき(PMID: 27536885)、一連の研究はとりあえずめでたい終止符を打つことになりました。その成果は講演などで未だ紹介しているものであり、またその後の研究の基盤となっています。しかし、hormesis の概念を含めた、こうしたファイトケミカルのユニークな作用機構に関する認識がまだまだ伝播していかない状況にはもどかしさを覚えますね…修業が足らん

【宣伝】

最新総説① (Curr Opin Toxicol, 2022: https://x.gd/hdvCr)
最新総説② (Curr Opin Biotechnol, 2024: https://x.gd/yaSvs)

中国の食事情

Food situations in China

はじめに

その昔、小学校で習った中国の人口は約 10 億。1979 年に始まった一人っ子政策がある程度ブレーキの役割を果たしたが、2015 年には 14 億人に達する見込みらしい。世界の約5人に1人は中国人、というのは実に凄まじい数字であり、中国国内での様々な変化が日本を含む他国へ波及することについては論を待たない。特に食の問題は、世界の関心事と言えるだろう。最新の医学雑誌 *Lancet* に掲載された総説「中国における食糧供給と食の安全性問題」[1)]を取り上げ、食問題の現状を考えてみたい。

輸出大国であり輸入大国

中国は言わずと知れた食糧輸出国だ。コメ、コムギ、トウモロコシの三大穀物の生産において、中国は世界生産量の 20%以上も占めており(コメは 30%近い)、2002 年には約 10%の輸出シェアを誇っていた。一方、輸入に関しては、他国から上質米などを少し買っていた程度だったが、2004 年前後から、世界有数の食糧輸入国にもなっているのだ(知りませんでした！)。

この原因の1つが食スタイルの変化だと考えられる。日本と同様、中国でも最近 50 年の間にずいぶんと欧米化しており、これが食糧自給率や生産の問題にまで影響を与えているのだ。肉類や牛乳の需要増加が家畜飼料、例えばトウモロコシの生産を増加させるが、例えば家畜用トウモロコシの生産は 1980 年代に比べて約2倍にも増えている。また、昨年のトウモロコシ輸入量は前年の約3倍で世界の輸入国ベスト 10 にランクインした。

さらに、トウモロコシはバイオエタノール原料としても使用可能であることから、食用生産がますます減衰しているため、政府はこうした傾向に歯止めをかけようとしている。加えて、コメの輸入量も1年間で約4倍にも増加しており、主にベトナム、パキスタン、タイなどから輸入しているというのは意外な事実だ。

家畜農家の増加によって食糧自給率が低下することを防止する方策として、政府は漁業、特に生産量が急増している淡水養殖漁業に期待を寄せている。中国には 200 種以上の淡水魚が生息しているが、そのうち約 50 種もが養殖対象種であり、淡水養殖量だけでも日本の漁業生産量の2倍というからその規模の大きさには驚かされる。特にハクレン、コクレン、草魚、ダントウボウ、コイなどの養殖が盛んであり、食糧自給問題解決の糸口となるかも知れないと考えられている。

意外と狭い中国

総説の著者は、中国の食糧問題を考える上で不可欠な視点として、まず耕地面積の問題に触れている。すなわち、人口が世界の 20%も占めるにも関わらず、耕地面積は 7-9%に過ぎず、さらに最近 50 年間に渡り減少し続けているのだ。また、人口1人あたりの耕作可能な土地面積は世界平均の半分以下というデータもある。

こうした、農業生産性の低下を招くような状況に陥った原因として、土壌の侵食、産業の急速な近代化、さらに、食糧と無関係な綿花などの栽培面積の増加などが指摘されている。

また皮肉なことに、長江平原など、比較的肥沃な土壌を持つ都市部では近代化によって農業可能な土地面積の確保が困難になっている。また、チベットなどには広大な土地もあるが、気温が低く農業には不向きだ。世界第4位の広大な国土面積を誇る中国であっても、十分な耕地面積を確保できないというのは意外ではあるが紛れもない事実なのである。

農業用水の問題もシビアで、一定の農作物収穫量を確保できる水量が慢性的に不足しているのが現状だ。例えば、2008 年の調査では、全体の約 10%の耕地が水不足に悩まされていることが明らかとなった(これは面積に換算して 1200 万ヘクタールで、日本の国土の約 3 分の 1 に相当する)。

また、人口1人あたりの再生利用可能な水量に関しても、世界平均の 4 分の 1 程度という低い水準が 50 年以上も続いている。慢性的な水不足は特に北西部で深刻であり、耕地面積の約 40%をも占めるこの地域が半砂漠化していることが、中国全体の穀物収穫量の低下原因となっているようだ。

上記した諸問題が原因となって農業規模が縮小すれば、それによる様々な悪循環が予想できるが、その1つとして、土壌の質の低下が指摘できる。事実、肥沃だと評価できる土地は全体の 40%に過ぎないという調査結果もある。

土地が痩せ、土壌中の微量金属栄養素の含量が低下すれば、それが収穫作物にも反映され、さらに摂取する人の健康状態にまで影響を及ぼすと主張する研究者もいる。例えば 2002 年の調査では、田舎地方を中心として、約2億人(!)もが鉄欠乏による貧血を、また 8600 万人が亜鉛欠乏による何らかの発育障害を起こしているということだ。もちろんこれは、経済事情による貧栄養状態の影響とも推察できるが、危惧すべきデータであろう。

こうした問題の対処法として、ミネラル類を植物体内になるべく多く蓄積させる方法や、遺伝子組み換え植物の利用も提案されているようだが、実用化への道のりはまだまだ遠いようだ。

止まらない不信感

非常に失礼な話だが、「中国、食品」というキーワードで連想されるのはやはり食品汚染や中毒事件の問題だ。大胆に表現すると、「安かろう悪かろう」の印象を持つ人がほとんどではないだろうか。

2008 年の「冷凍餃子事件(メタミドホスによる中毒)」、さらに同じ年にも農薬汚染による冷凍インゲン中毒事件が相次ぎ、中国からの輸入食品は激減した。実際のデータを見ると、1988 年から 2007 年までは食料品輸入額は約 20 億円から約 90 億円と右肩上がりに増加していたが、2008 年から 2011 年までは約 70 億円の横ばい状態となっている。

農作物が栽培・収穫されてから消費者の口に入るまで、違法な農薬・肥料・抗生物質・保存料の使用、工場からの重金属などによる水の汚染、保存不良による微生物汚染など様々な原因で食の安全が脅かされる可能性を総説の著者は指摘している。

具体例を挙げよう。2007 年に行われた南京農業大学の調査では、6か所の農業地域からサンプリングしたコメのうち 10%もの割合で重金属汚染が検出され、さらに南中国の市場で販売されているコメに関して

は、何と全体の 70%がカドミウムの基準値を超えていた、というから恐ろしい。

また今年、上海市黄浦江では、約1万体もの豚の死骸が漂流していることが発見され社会問題となっている。香港の新聞社は、病死した豚を違法に販売する業者が一斉に摘発されたために不法投棄し、そして、摘発まではすでに加工用として使われたのではないかと報道している。漂流していた豚からは「豚サーコウイルス（circovirus）」が検出された。一度、感染すれば発育不良、呼吸困難、下痢などの症状が出て、治療法は確立されていないそうだ。

一方、社会問題となった食品添加物に関する事件として、ラクトパミン（2011 年、脂肪分を減らし赤み部分を増やすために興奮剤・成長促進剤として豚飼料に使用）、ディッチ油（2011 年、料理店の残飯から「精製」された食用油で発がん物質などを含むことがある。「下水油」とも呼ばれる）、スーダン IV（2006 年、赤色系合成着色料で発がん性が疑われている）などもあるが、ここではメラミン（2008 年）の使用を巡る問題について簡単に言及する。

赤ん坊用の粉ミルクに関して、脱脂粉乳の含量が一定の基準値に達しない粗悪品が流通したため、政府は窒素含量を測定することでこれを排除しようとした。しかし、悪徳業者は脱脂粉乳量を基準値に戻す代わりに、含窒素化合物であるメラミンを添加し、監視の目を潜り抜けようとした。メラミンに栄養価がないことはもちろんだが、結果として 5 万 4 千人以上の乳幼児が腎臓結石の被害を受け、少なくとも 4 人が死亡したということらしい。なんともやりきれない偽装事件である。

さらに、この原稿を書いている6月中旬にも、江西省南昌県にある 30 社近くのピータン加工工場で「毒ピータン」が製造され、生産停止命令が下されたという物騒なニュースを耳にした。通常、アヒルの卵を塩や生石灰で2か月以上漬け込むことで熟成させるが、その期間を大幅に短縮させるため工業用硫酸銅が使用された、ということだ（いやはや…）。

政府の対策は？

近年の中国の経済成長ぶりを示すエンゲル係数のデータがある。1978 年には、57.5%（都市）および 67.7%（地方）であったが、2011 年ではそれぞれ 36.3%および 40.4%にまで低下した。食べるのに精いっぱいの生活から、食の質が問われる傾向になってきていることが窺える。対外的な食の安全性だけでなく、自国の食文化をより成熟させるためにも安全性を重視した食糧供給システムを構築することは重要課題である。

政府も食の安全に関して世界から疑問視、批判されている現状を傍観しているわけではなく、2006 年-09 年にかけて、農産物の品質管理や食の安全に関する新しい法令をいくつか制定し、抜本的改革への意欲をアピールしているようだ。また、2006-10 年には安全性を重視した食品製造環境の整備に対して、約 9000 万ドルという巨額の補助金も交付している。しかし、45 万社以上あると言われる中国の食品製造会社の中で、従業員数 10 名以下の中小企業が約 35 万社もあり、設備投資の問題が速やかに解決できる目途は立っていない。

おわりに

今回紹介した Lancet の総説はもちろん英語で書かれているが、漢字も登場する。「食を表す漢字の語源学」という囲み記事では、農業に影響を与える要素として、「糧」の構成要素である、「米」、「日」、「田」、「土」の4種の漢字を取り上げ、それぞれの意味が解説されているのだ。

「糧」は「かて」とも読め、生きる上で不可欠な精神的な支えという意味もある。また、衣「食」が足りて初めて礼節を知る、ということも時代や民族を超えての真実であろう。自然環境のみならず人為的な影響も受けることが自明とも言える「糧」や「食」は私たちの生活そのものであり、社会を映す鏡でもある。中国での食を巡る諸問題は日本への影響という枠を越え、人類にとっての食の意味や意義を問うているように思えてならない。

参考文献

1) Lam HM, et al.: Lancet., **381**(9882):2044-53 (2013)

2013 年 8 月号

【11 年後の雑感】

冒頭で「2015 年には 14 億人に達する見込みらしい」と書いていますが、実際には 13.8 億人、そして 2023 年には 15.0 億人ですから、ひとまず一人っ子政策の効果、そして近年では少子化傾向が明確であることからひとまず人口増に対するブレーキはかかってきているようですね。中国産食品の悪口は 11 年前よりかなり減っている印象ですが、GDP は 9.57 兆＄から 18.56 兆＄へと大躍進（順位はいずれも2位）、対照的に日本は、5.21 兆＄から 4.29 兆＄へと減少（3 位から4位へ後退）…。

食に関する新しい職業や資格

New food-related occupations and qualifications

はじめに

先日頂いた、ある方の名刺には「フードコーディネーター」との肩書きがあった。食に関わる研究で生計を立てているにも関わらず、この職業（資格）がどんなものなのか、テレビで何となく聞いたことはあっても、具体的な知識は全くなかった。

そこで、軽い気持ちでその仕事内容をインターネットで検索。すると、食に関するキーワードが含まれる新しい職業（資格）が予想外に多いことを知り、驚いたので、今月はその辺りについて調べた結果をお伝えしたい（なお、いずれもネット情報なので誤解などがあるかも知れませんが、その節はお許し下さい）。

食に関する多様な資格

日本では食に関する資格はどれくらいあるのだろうか。調べた限りでは、現在、国家資格と民間資格を合わせると 40 種類以上もあるようだ。管理栄養士、栄養情報担当者（NR）、調理師など、世間知らずの私でさえ知っている資格もあるが特に民間資格に関しては初耳ものが非常に多かった。

たとえば「〇〇マイスター系」だけでも、食育、調味料、和食、北海道フード、カレー、ベジタブル＆フルーツなどの種類があるのだ。飲料関連も多く、アクアマエストロやアクアソムリエという資格は、ミネラルウォーターを扱う仕事に関係する。また、一口にお茶専門といっても、ティーインストラクター（紅茶）、紅茶コーディネーター、中国茶アドバイザー/インストラクター、日本茶インストラクター、と少なくとも4種類もあるのは意外であった。

以下、個々の職業（資格）について概説する。

食育マイスター

平成 17 年、食育基本法が制定されて以降、各方面で食育が叫ばれている。こうした風潮の中、食育に関する専門家育成促進のために本資格が設定された。習得すべき内容としては、1）食に対する興味・関心を持ち、自ら食を楽しむ、2）食べ物を選ぶ力を身につけ、健康的で心が満たされるような食生活を営むことができる、とされており、食情報を読み抜くためのリテラシー養成が重視されているようだ。

調味料マイスター

単に調味料と言っても無数にあるが、本資格は味噌、醤油、出汁など、和食文化の基盤をなす調味料が対象となっている。また同協会は、調味料の日（11 月 3 日、「いい味覚」の語呂合わせ）に調味料選手権を開催し、パッケージデザイン、おすすめレシピ、ご当地性、ストーリー性、そして味など評価項目として審査を行っている。上記の食育マスターと共に社団法人・日本野菜ソムリエ協会が資格取得を管理している。

フードマエストロ

「農と食をつなぐ仕事」だと表現されている。すなわち、様々な食材に関して生産現場である農業や漁業から消費者までを視野に入れ、食の重要性や愉しみ、あるいは生産者支援や地域の農業振興に貢献することを目的としている。資格の取得には NPO 法人・日本アグリデザイン評議会のフードマエストロ資格講座を受講し試験に合格する必要がある。

レストランサービス技能士

これは国家資格だ。主にホテルやレストランなどのウエイターやウエイトレスなどを対象としており、食事や飲料のサービス技能に関する知識や技能が問われる。各種学校に養成コースが設置されていることが多いが、1級の受験資格として「2 級合格後、実務経験が 4 年以上の者、あるいは実務経験が 11 年以上の者」と記されており、望んですぐに取得できる類の資格ではない。学科試験内容には、食品衛生や施設管理など予想されるものもあるが、中には「苦情処理」といった項目もあり、どんな内容なのだろうかと少し思った。

惣菜管理士

美味しい食品が入手できる場としてすっかり定着したデパ地下だが、そこで活躍する売り場のスタッフは「惣菜管理士」の資格を持っているかも知れない。デパートやコンビニなどには欠かせない惣菜類を製造、管理する上で必要な知識を身に付けるもので、３級から１級までの階級もある。一般社団法人・アクアミネラーレ協会が資格認定を管理している。

ワインエキスパート

ソムリエとは別の資格。しかし、ソムリエと同様に社団法人・日本ソムリエ協会による認定試験がある。ワインエキスパートは、資格取得の条件として実務経験を必要とすることが特徴のようだ。一次試験では、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オーストラリア、ブルガリア、アメリカ、アルゼンチン、オーストリア、日本における主要なワイン生産地やワインの品種まで覚える必要があり、二次試験ではデギュスタシオン（Degustation）と称される利き酒もある。試験合格率約４0%（平成２0 年）という数字は食に関する資格試験の中では非常に低い部類でハードルは高いと思われる。

きき酒師

ワインに関する資格があればもちろん日本酒版もある。上記したように「きき酒」の「きき」は「利き」が一般的だ。しかし、本資格の取得を管理する NPO 法人・日本酒サービス協会・酒匠研究会連合会のホームページには、「利」の部分には「口へんに利」の漢字が使われており、酒造用語としてはこちらが汎用されるようだ。

また、同会は酒匠、焼酎利き酒師、日本酒学講師などの資格認定も管理する一方で、「世界きき酒師コンクール」も開催している。評価基準は、酒類・食品の総合的な知識、テイスティング力、企画・販売力、サービス技術力、そして「もてなしの心」だと言う。前回のエントリー数は、利き酒部門が約 25,000 名、焼酎利き酒部門が約 6,400 名という非常に大規模な大会だ。

フードコーディネーター

「フード 職業」のキーワードで検索すると真っ先に現れるのが本資格。1992 年に設立されたジャパン・フードコーディネーター・スクールのカリキュラム項目は、食育の視点、レストラン・プロデュース、メディア企画・開発、フードビジネスの基礎となっており非常に幅広い印象だ。

具体的な仕事としては、主に食に関するデザイン、たとえば料理番組やテレビコマーシャルに使う食品のレイアウトや雑誌の料理ページのレシピや盛り付け、テーブルセッティングの提案などが挙げられる。さらには新しいレストランが出店する場合のメニュープランニングや店舗の設計までに関与することもあるらしい。

もちろん、見た目やデザインを考える能力や知識だけでは不十分で基本的な栄養学の知識も要求される。資格を取得するには NPO 法人・日本フードコーディネーター協会の認定試験に合格する必要がある。

フードスペシャリスト

本資格の取得には比較的長い時間が必要だ。公益社団法人・日本フードスペシャリスト協会が指定する全国 158 の大学・短期大学の栄養学科、食生活学科、家政学科などで定められた必修科目のうち最低でも 21 単位を取得する必要があるからだ。受講科目は、食物学、調理学、食品流通・消費、食品の官能評価・鑑別、食品の安全、栄養と健康などである。単位取得後、資格認定試験で合格しなければならない。

フードアーティスト

本職業は上記したものとは一線を画すると言えるだろう。フードアーティストを肩書としているは日本では諏訪綾子氏や有坂翔太氏など数名しかいないようだ。

諏訪氏は 2006 年に「food creation」という活動を開始し、栄養、嗜好、あるいは機能といった枠を越えた、食べることの新しい意義を提唱している。食を通したアーティスティックな活動を展開しており、ホームページ（http://www.foodcreation.jp/）のトップには「そのコンセプト、胃まで届けます」という印象的なフレーズが書かれている。

芸術系の話には疎いので的確な表現はできないが、HP で紹介されている「作品」はとても印象的で、一見の価値がある[興味ある方は、TEDx Tokyo での彼女のスピーチ「味わうことは進化すること」も併せてご覧ください（http://www.tedxtokyo.com/talk/suwa/）]。

フードファイター

本筋とは関係ないが、私はかつて Twitter（短文を投稿・閲覧できる情報ネットワークサービス）で某食品関連学会が「日本フードファイター学会」と誤解（揶揄？）されたのを目撃したことがある（私はあくまで第三者として傍観しており全く無関係です＿念のため）。上記の資格とは余りに内容が違うが「フード」がつく仕事（資格）という範疇にはかろうじて入っていると判断し、フードファイターについて軽く言及したい。

ご存じの方も多いと思うが、これはいわゆる大食いや早食いを売り物にして賞金やテレビ出演のギャラなどを獲得する人々のことである（ちなみにフードファイターは和製英語であり、英語では competitive eater と呼ばれる）。もちろん資格試験はないが、元々は素人であったフードファイターがその人気からタレ

ント化する場合もある。

彼ら彼女らは、信じられない量の食事を胃袋に収めるが、それが胃袋の拡張性が高いからのか、はたまた摂食障害による過食嘔吐が関係しているのかは判断できない。いずれにしても、過去に対戦中の死亡事故も起きていることから手放しに支持はできない職業(？)である。

おわりに

実にまあ色々な職業(資格)があるもので、「乱立」の感がなくもない。健康食品のアドバイスに関するものだけで、上記の NR、サプリメントアドバイザー、健康食品管理士、サプリメント管理士、サプリメントコーディネーターなど複数の資格があるが、必要性のない資格は自然に淘汰されていくのかも知れない。

いずれにせよ、大学の小さな研究室で仕事をしている人間は、食に対する現代人の強い期待や関心について、本当は理解できていないのかも知れない、と強く感じた。

2013 年 9 月号

【11 年後の雑感】

食に関する社会の関心が高まることは良いですが、乱立の感がなくもないですね。

想定外の薬効

Unexpected drug efficacy

はじめに

「想定外」というのは、どちらかというとネガティブな言葉だ。例えば、「科学者は’想定外’という言い訳をしてはならぬ」などの発言もよく耳にする。しかし、予想に反して起こった出来事が、良い意味合いを持っているのなら話は別だろう。

抗糖尿病薬として長年、使用されてきたメトホルミン(Metformin)という薬剤が、発がん抑制、あるいは寿命延伸作用なども持ち併せることが、近年、注目を集めている。一見、食からは離れたトピックスだが、多機能性という点で共通点もあると考え、概説したい。

本来の顔

メトホルミンは、商品名「メトグルコ®」あるいは「グリコラン®」などとして販売されおり、現在、年間で延べ1億人以上もの2型糖尿病患者に経口処方されている。糖尿病の発症過程に関与する鍵分子に対して作用するようにデザインされた合成化合物ではなく、天然物質を起源とした薬だ。

地中海沿岸に自生するマメ科植物「ガレガソウ(学名 *Galega officinalis*)」から 100 年ほど前にグアニジンという物質が単離された。グアニジンは動物実験で血糖値低下作用を示したが残念なことに毒性があった。そこで、様々な関連物質が合成・評価された結果、グアニジンが2個連結した薬剤が特に有効であり、それがメトホルミンだった、というのが背景である。

多くの機能性食品成分と同様、「効果ありき」の物質であったため、メトホルミンが細胞や組織で直接的に相互作用する標的分子に関しては未だ同定されていない。エネルギー代謝の鍵酵素の1種である AMP キナーゼ(AMPK)の活性化を介して、血糖値を下げるようだが、これが直接的な活性化作用なのか、何らかの上流分子を介した結果なのかは現在でも不明である。

副作用として、下痢や吐き気、食欲不振、腹痛などが知られているが、これは肝臓における糖新生の阻害、つまり糖新生の原料である乳酸の蓄積によって起こる乳酸アシドーシス(血液の酸性化)が原因であることが判明している。(しかし類似の薬剤であるフェンホルミンに比べると副作用はかなり低減化しているということだ)。

がんに対する効果

最近、メトホルミンの服用が発がんを減少させる、という知見がいくつか報告されている。新規に開発された抗がん剤の効果を臨床試験で判定するのとは違い、すでに長年、糖尿病剤として投薬されていた患者のがん罹患率を追跡調査することは、比較的遂行容易な研究だと言えるのかも知れない。

昨年、国立国際医療センターは、メタアナリシス(複数の研究報告を横断的に調査し、薬剤などの効果を総合的に判断する手法)を行い、メトホルミンを服用していた糖尿病患者では、そうでなかった患者に比べ、発

がん(0.67 倍)やがんによる死亡率(0.66 倍)が有意に減少していたと報告した[1)]。中でも、肝臓がんに効果的だったようで、投薬していた場合の発がん率は 1/5 であったという。

また、米国テキサス州の MD アンダーソンがんセンターでは、すい臓がんと糖尿病を同時に患う 302 名について、メトホルミンの効果を解析した。その結果、2年後の生存率に関して、非服用群では約15%であったが服用群では約 30%と増加していた。さらに平均生存期間はそれぞれ約 11 か月および 15 か月以上で有意な差があった(但し、この効果は膵臓がんが転移してない患者に限定される)[2)]。

またさらに、カナダのプリンセスマーガレット病院では、前立腺がん患者 22 名に対して、前立腺摘出手術前にメトホルミンを 500 mg の用量(1日3回、平均で 41 日間投与)で投与すると、摘出したがん細胞の増殖活性がメトホルミン投与群で低下していた(但し、本結果に関する原著論文を見つけることはできなかった[3)])。

しかし、上記の例とは反対に、前立腺がんに対して効果がなかったとする論文もある。今年、カナダの別の研究グループは、12 万人ものスケールでメトホルミンの効果についての調査を行ったが、有意な効果は認められなかったと結論づけている[4)]。

寿命に与える影響

糖尿病やがんのリスクを減らす可能性があるわけだから、ミトホルミンが、寿命延伸作用を有することはある程度予測できると言えるかも知れない。2005 年、Anisimov らは、HER-2/neu というがん遺伝子を過剰発現させたマウスを使って、寿命に対する影響を解析し、ミトホルミンの投与(飲料水中 100 mg/kg の濃度で添加)によって、平均寿命と最長寿命がそれぞれ 8%および 13%延伸することを報告した[5)]。

その後、線虫を使った実験で、メトホルミンの寿命延伸機構として、AMPK/LKB1 などエネルギー代謝に関連する系や抗酸化作用に寄与する SKN-1(哺乳類の Nrf2 に相当)系などの活性化が報告された[6)]。また、遺伝子の発現プロファイルが解析された結果、興味深いことに、メトホルミンを投与した線虫では、カロリー制限状態と同様な発現パターンを示すこともわかった[6)]。

その3年後に、別の研究グループは同じく線虫を使って、寿命延伸効果の一部が餌である大腸菌の代謝状態と関連性があることを見出した[7)]。すなわち、メトホルミンによって大腸菌のメチオニン合成系がかく乱された結果、線虫が摂取できるタンパク質が限定され、カロリー制限様状態を引き起こしたという。この結果は、上述した、メトホルミン投与がカロリー制限状態と同じ遺伝子発現プロファイルを示した原因を説明するものであろう。

一方、今年の7月には、再びマウスを使って実験で、寿命延伸効果とその機構についての詳細が報告されている[8)]。Martin-Montavlo らは、マウスの餌中にメトホルミンを添加し、長期間、観察を続けた。その結果、約 6%ではあったが、平均寿命は有意に伸びた。それのみならず、メトホルミン投与群では耐糖能、運動能力・判断力、白内障発症などの評価項目において無投与群より優れており、さらに肝臓における炎症および酸化ストレスに対する適応応答も強化されていた。

非常に面白いのは、メトホルミン投与群の方が餌の摂取量が多かったにも関わらず、体重が軽かったという事実だ(いずれも有意差がある)。根本的な原因については明らかにされていないが、呼吸商(酸素消費量

と二酸化炭素排出量の比で、体内でどのような栄養素が主にエネルギーに使用されているかが推測できる）に関して両群間で差はなかったが、メトホルミンは昼夜の熱産生を増加させていたことは注目される。また、肝臓のトリグリセリド量が低下していたことから、主に脂肪をエネルギー源として消費していた点も今後、詳細な解析を行う上で重要な知見と言えるかも知れない。

また、筋肉と肝臓における遺伝子発現を解析すると、上の線虫の実験結果と同様、30 日間のカロリー制限をかけたマウスと 85%の類似性を示すことがわかった。従って、メトホルミンがカロリー摂取制限状態を模倣できる薬剤であることが別の動物種でも再確認された。

AMPK の活性化は AMP/ATP 比の増加によって引き起こされ、また、細胞内 ATP 生産の重要な小器官であるミトコンドリアへの物理・化学的ストレスは ATP の生産性を低下させる。そこで、著者らはミトコンドリア機能に対するミトホルミンの影響を解析したが、特に変化はなく、別の機構で AMP/ATP 比を増加させている可能性を想定しているようだ。

さらなる別の顔

最後に、この論文で特に重要と感じたデータについて簡単に言及する。今回の実験では、マウスは6か月齢の時点で購入し、12 か月齢まではいずれの群でも基礎食が与えられた。その後、メトホルミンを 0.1%の用量で投与した群では、メトホルミンの血中濃度は 450 μM に、肝臓での含量は 0.49 nmol/mg protein に達している。

さらに用量を 1%に増加させると、血中濃度は 5 mM に、肝臓含量は 3.7 nmol/mg protein にまで増加したが、この高用量では長寿効果が消失したばかりか、かえって 14%短命になってしまったのである（これは 0.1%における延命効果約 6%という数値より明確だと言える。このようなネガティブなデータも提示している著者の倫理観は素晴らしい）。

適切な用量の場合はストレス耐性に関連した好ましい機能性が見らえるが、高用量ではかえって悪化するという研究例は、緑茶ポリフェノール[9]、猛毒のアジ化ナトリウム[10]、有機溶媒のシメチスルフォキシド[11]などの例でも観察されている。

おわりに

既存薬を別の疾病に適用する、というアプローチはその安全性が基本的に担保されているという点で、創薬の効率面でのメリットは大きい。おそらく、メトホルミンのような例は今後も増え続けると考えられる。また、様々な疾病が進展する分子機構は、互いに完全に独立しているのではなく、共通する鍵分子が多いことも本傾向を後押しするであろう。

もちろん、このような側面は機能性食品成分の研究例にも多々見られる。例えば、当初は発がん抑制成分として同定された物質に抗メタボ作用もある、といった事例は枚挙に暇がない。しかし、こうした「別の顔」というのは、上記したようなメリット面だけでなく、副作用の原因となる可能性も包含している。従って、1つの顔を見つめてウットリして終わり、という態度は真に科学的とは言えないであろう。

参考文献

1)Noto H, et al.: PLoS One., **7**:e33411(2012)
2)Sadeghi N, et al.: Clin Cancer Res., **18**:2905-12(2012)
3)http://www.aacr.org/home/public--media/aacr-press-releases.aspx?d=2763
4)Margel D, et al.: J Natl Cancer Inst., **105**:1123-1131(2013)
5)Anisimov VN, et al.: Exp Gerontol., **40**:685-93(2005)
6)Onken B, and Driscoll M.: PLoS One., **5**:e8758(2010)
7)Cabreiro F, et al.: Cell., **153**:228-39(2013)
8)Martin-Montalvo A, et al.: Nat Commun., **4**:2192(2013)
9)Inoue H, et al.: Biosci Biotechnol Biochem., **77**:1223-8(2013)
10)Massie MR, et al.: Cell Stress Chaperones., **8**:1-7(2003)
11)Wang X, et al.: Biochem Biophys Res Commun., **400**:613-8(2010)

2013 年 10 月号

【11 年後の雑感】

すでに使用されている薬が別の病気にも有効、というケースは枚挙に暇がないのでしょう。比較的作用特異性の高い薬剤でさえ、そんな状況ですから食品成分はなおさら「予想外の顔を持つ」を想定できます。はたしてそれを一つずつ掘り起こしていくのか、別の方法があるのか…(ある)。

3,000 万円のハンバーガー

Hamburger which costs 30 million Japanese yen

はじめに

幹細胞で創られた人造牛肉のハンバーグが今年の8月、世界で初めて試食された（厳密には初めてではない：後述）。場所はロンドンである。幹細胞の分化・増殖技術は今や再生医療などには欠かせないものとなっているが、食糧生産という新しい側面でも注目されつつある。この高価なハンバーグの開発に携わった Mark Post 博士（Maastricht 大学、オランダ）のインタビュー内容を含めて、開発研究の背景や現状を概説する。

超高級バーガーの概要

この人造牛肉はどのように作られたのか。まず、牛の筋肉から幹細胞を取り出し、ごく普通のシャーレ上で培養する。6週間ほど経つと細胞はシート状に成長し、これが肉の基本単位となる。約 140 g のハンバーガーを作るためには、このシートが 3,000 枚以上も必要で、細胞の総数は約 600 億個にも上るそうだ。

ハンバーガーの値段、つまり開発費用は 21 万 7,000 ポンド（約 3,200 万円）という超高額だが、そのお金はどこから出ているのだろうか。主な財源は民間出資金のようだが基本的には情報公開されていない。しかし最近、そのうちの1人が Google の共同創設者として著名な Sergey Brin 氏であることが判明した。彼は食糧問題に関心があるようで、1億円近くも投資しているということだ。

開発の背景

「牛の筋肉細胞を増やして肉として食べる」。一口に言えば簡単で、誰もが思いつきそうなアイデアだが、その開発に関しては様々な背景や必要性がある。また一見、おふざけのように感じられるかも知れないが、Post 博士は決して怪しげなマッドサイエンティストではない。彼は元々、筋肉細胞を使った再生医療技術の開発研究に力を入れており[1, 2]、今回のプロジェクトはこれまでに培った技術の集大成とも言える意味合いを持っているのだ。

実験室で牛肉が生産できればどんなメリットがあるのか。まず食糧供給問題が思い浮かぶ。WHO の調査では、世界の年間食肉生産は 2030 年の段階で3億 7600 万トンに達するが、需要はそれを大きく上回ると予想しており、安価で効率的な食肉生産技術の開発が切望されている。また、食肉タンパク質 15 g を生産するのに植物タンパク質が 100 g も必要という試算もあり、畜産業は低効率な生産体系と考えられているのだ。

さらに、食肉の代替生産システムが構築できれば地球環境問題の改善に寄与できる可能性もある。メタンガスは二酸化炭素の数十倍も強い温室効果を示すが、その発生原因の 40%近くは家畜だと言われている。二酸化炭素と同様、大気中のメタン濃度も増加傾向にあり、それにブレーキをかける意義は少なくないだろう。

インタビュー

以下に、人造牛肉の開発途中であった 2012 年 2 月に行われた、Post 博士のインタビューの一部を抜粋する。インタビュアーは Helen Shen 博士（California 大学 SciCom 所属の大学院生）である。この記事の前書きには「地球環境に配慮しながら世界の食糧供給問題を解決するためには革新的な方策が必要であろう＿それが合成サーロインだ」とあり、ニヤリとさせられる。また、人造肉に脂身がないことに触れ、「恐らくイカのような味だろう」と想像しているのも印象的だが、新鮮で美味いイカを食べたことがない人は可哀そうだなあと感じた（佐賀県の呼子産など絶品…余談です）。

Q（Shen）. 人造牛肉はもう誰か食べたのですか？
A（Post）. 私は食べていない。ところが、ロシアの新聞記者が実験室に取材に来て、「ピンセットはないか？」と言うものだから渡してやると、突然、それをつまんで口に入れてしまってね。でも、ほんの小さな肉片だから全く味はしなかっただろう。そして重要なことに、彼はまだ生きている（笑）。

Q. 本物のハンバーグと味は違うのですか？
A. 問題なのは、この人造牛肉には脂肪がないことで、味という点ではまだまだ改良が必要だ。また、筋肉のどの部位の幹細胞を使うのか、どんな条件で培養すればより動物体内に近い環境を再現できるのかなど検討すべき点が多い。

Q. もし、人造牛肉の生産が軌道に乗れば家畜は不要になるのですか？
A. いや、必要数が減ると言うだけで全く不要にはならないよ。成体から採取した幹細胞には分裂寿命があるから、ある程度の家畜数は必ず必要となる。計算上、数千頭くらいいれば世界で必要な食肉が確保できるはずだ。

Q. ベジタリアンの反応はどうでしたか？
A. 色々だよ。犠牲になる家畜数が激減するなら食べても良いという人もいれば、人造牛肉といっても起源は動物だからやっぱり抵抗がある、という人もいる。いずれにしてもベジタリアンは少数派だから、どう行動しようと実はあまり関係ないんだ。むしろ、肉食派の人々がこの新しい選択肢を支持するかどうかが大切だよ。

Q. では肉食派の反応は？
A. 何も説明しないで「本物の牛を食べるのを止めて実験室で製造した肉を食べますか？」と聞くとほとんどの人がノーと答える。当たり前だよ。しかし、地球環境や動物愛護に関する背景を説明すると違った捉え方をされることが多いんだ。

Q. 今回のハンバーガーは非常に高価ですが、いつになれば誰でも買えるようになりますか？

A. それは極めて難しい質問だね。いくらでも研究費が使えるのなら、もしかすると 10-20 年の間に達成できるかも知れない。

Q. ハンバーグの次はステーキですか？
A. 原理的には同じだけど必要な技術が違ってくる。肉厚にする上で最も難しいのは、筋肉細胞集団の中に、酸素や栄養素を運搬し老廃物を排除するための血管系を構築することだ。こうした技術はまだ確立されていない。

Q. 牛以外の肉も可能なのですか？
A. すでにこれまでに、マウス、豚、牛とクリアしてきた。1つ出来ればどれもほぼ同じだよ。他の研究グループは魚や鶏もやっている。脊椎動物なら共通した方法で実現可能なはずだ。

Q. 批判もありますか？
A. こないだ生まれて初めて hate mail[17]をもらったよ。基本的に私には死んで欲しいらしい。後はまあ、「コストの点で絶対無理」とか「本物の牛肉と比べて、見た目、歯応え、味を全く同じにできるわけがない」などの懐疑的なコメントが多いね。

Q. もしこのプロジェクトに関与していなければ、あなたも懐疑論者になっていましたか？（良い質問！※村上）
A. おそらく慎重な見方をしていただろうね。私は肉が好きだし、料理もする。自然食へのこだわりもある。実際、10 年前にはわざわざ牧場へ行って新鮮な牛乳やチーズを手に入れていた人間さ。しかしその後、このプロジェクトの必要性を痛感し、今日に至っているのが現状だ。

Q. ハンバーガー自体は好きなのですか？
A. いや、そんなに食べないよ。どちらかと言うと魚の方が好きだ。

Q. 人造牛肉がスーパーで売られるとして、その表示はどうなりますか？
A. それは法令関係の人間が決めることだよ。しかし、これが肉なのかどうか、という点については仲間と何度も話し合ったんだ。そして、その結論は「イエス」だった。なぜって、実際、肉に由来しているし、両者の違いは動物の中で成長したかどうかだけだからね。この問題は学生のディベートの材料にもなったんだけど、結局のところは肉の定義がない限り、肉だと言っても間違いではないと思う。

[17]送り手の反感や憎しみが攻撃的な言葉で書かれたメール。

ついに試食！

上記のインタビューから1年半。無礼で無謀なロシア人記者以外の人間が、人造牛肉を堂々と口にする日が来た。シェフに指名された Richard McGeown 氏は通常のハンバーグと同様、塩やパン粉などで調味し、ヒマワリ油とバターでこんがりと焼き上げた。色付けのため赤カブの根やサフランが必要だったが、特に型崩れすることはなく、調理の印象は「Very good」ということだった。

試食したのは二人。まず一人目は、オーストリアの食品科学者 Hanni Rutzler 博士（女性）。そのコメントは、「本物の肉に近いが、肉ほどジューシーではない。口当たりは良いが、内側部分はもっと柔らかい方が良い」。二人目は米国のジャーナリスト Josh Schonwald 氏（男性）。「ケチャップやハラペーニョ[18]などと一緒に食べてみたい。最も顕著な差は香りだ」と述べた。「で、美味しかったのか？」と問われると「半分半分」という微妙な表現であった。

私もこの話題に興味があり、関連する写真や動画を見てみた。シャーレに入れられた状態ではちょっと不自然な赤みや細かすぎる繊維が気になったが、焼き上げられた後は何の変哲もないハンバーグに仕上がっていると感じた（実際の試食会の様子[3)]や Post 博士の動画[4)]も公開されているので興味ある方はご覧下さい）。

雑感

味に関する問題点については、口当たりの悪さやうま味の不足であり、これらは脂肪分がないことが主な原因だ。しかし、脂肪自体に強いうま味はなく、タンパク質やアミノ酸などと混じり合うことで肉本来の良い味が出てくるのだ。

従って、味の改良には脂肪細胞の導入が必須だと Post 博士は強調している（単純に、調理時に脂肪を練り込んではダメなのだろうか？）。筋肉細胞の間を縫うように血管細胞を張り巡らせ、さらに脂肪細胞を共存させる培養技術の確立は、かなり高いハードルのようにも思える。しかしその一方で、昨今の再生医療分野の進展速度を考えると、Post 博士の言う「10-20 年後の実用化」は決して絵空事ではないのかも知れない。

では、技術的あるいは経済的な課題がクリアできたとして、人造牛肉はどれくらい普及するのだろう。この点に関しては、Post 博士自身も決して鼻息が荒いということはなく、「環境的にも経済的に負荷がかかる、現在の畜産に依存しない選択肢を提示することが狙いだ」と発言するに止めている。

おわりに

今回のトピックを聞いた時、その昔、The Smiths の「Meat is murder」というロックの曲があったのを思い出した。人造牛肉は一見、殺生からは無縁のようにも思えるが、細胞培養にはウシ胎児などの血清が必要である。動物愛護の精神はもちろん大切だが、ヒトは結局のところ従属栄養生物であり、他の生命のおかげで生き永らえている、という事実は今後も変わりないだろう。

---

[18] トウガラシの品種の1つ。

参考文献

1）Boonen KJ, Post MJ.: Tissue Eng Part B Rev., **14**:419-31（2008）
2）Langelaan ML, et al.: J Tissue Eng Regen Med., **5**:529-39（2011）
3）「First lab-grown burger tried and tested in London」: http://p.tl/XO4U
4）「Meet the new meat」: http://p.tl/Hxab

2013 年 11 月号

【11 年後の雑感】

この原稿を書いた当時より大豆ミートなどはすっかり定着した感がありますね。また、調べてみると 2015 年には人造肉の製造・販売を目的とした企業（https://integriculture.com/）が若い研究者たちによって設立・運営されているようです。

ブラジルの食や酒

Foods and liquors in Brazil

はじめに

先日、生まれて初めてブラジルを訪れた。サンパウロ大学において開催された日伯共同シンポジウム「Antioxidants and Redox Process in Health 2013」(10 月 21-22 日)に出席するためである。ブラジルと言えば、子供の頃から「地球の裏側」という意識が強かった国だ。

自宅を出てから、ドーハを経てホテルのドアを開けるまで約 36 時間。大柄な私には極めて狭っ苦しいエコノミー席に 24 時間以上座り込み、4回連続の機内食。往復の移動距離で地球1周ともなる長旅は、やはり今までの海外出張と同じではなかった。いっぽう、現地の人々は皆、優しく、朗らかで、また、ボサノバの生演奏には予想外のインパクトを受けたが、本稿では食べ物についての雑感を綴ってみたい。

市場は現地の顔

今から約 25 年前、研究室で一緒だったブラジル人留学生がサンパウロ市在住だったので、事前に連絡を取り、日曜日に現地を案内してもらった。特に訪れたい場所をリクエストすることもなく、完全お任せのツアーだ。しかし、彼女は、私の趣向を見抜いているのか、最初に向かった場所は、庶民の市場 Mercado municipal(メルカード・ムニシパウ)であった。約 300 店舗、従業員数約 1600 名、一日平均のお客さん2万人以上という巨大な市場である。

まるで歴史ある博物館のような外観の市場の中に足を踏み入ると、肉、野菜、果物、チーズ、魚介類、お酒、香辛料、お菓子など、口から入るものはすべて網羅しているかのような充実ぶりだった。同じ種類の食糧品を売る店舗は何軒かで固まっている。ライバル意識から多少の呼び込みもあるが、不快感を与えるほどではない。また、試食できる食品が非常に多いが、「買ってくれ！」という態度をあまり示さないので気楽だった。

一方、商品の陳列法についても目に留まるものがあった。多くの店では、省スペースのため、商品は店の入り口で吊るされ、まるで暖簾のように並べられているのだ(写真1)。また、ワインの並べ方には声を上げて驚いてしまった。天井にまで届く、本棚のような陳列棚にびっしりとディスプレイされており、壁全体がワインでできているような見た目なのだ(写真2)。日本では絶対に考えられない陳列方法であり、地震が起きないブラジルならではと言えよう。

海が近いので魚介類も実に豊富だ。南国でよく見かけるカラフルな魚もあれば、鯛や鮭などの一般魚も揃っている。築地で見かけるような、ブロック状のマグロの赤身は生の状態で販売されていた。また、塩漬後に乾燥した巨大な Bacalhau(バカラオ、鱈)も、見た目にインパクトがあったが(写真3)、これはもともと宗主国であったポルトガルの食材だそうだ。

写真1

香辛料を扱う店でぶら下がっていた商品の例。この陳列法のために店内が良く見えないこともしばしばである。手で簡単にちぎれるように括られているので購入するときに手間はかからない。

写真2

おびただしい数のワイン。ブラジルでは最近、ワインの愛好家が増えてきているが、ライバル国のアルゼンチン産は決して口にしないそうだ。

また、細長い魚が売られていたので、なんだろうと凝視していると留学生は「eel(鰻)」だと言う。確かに魚体の長さや色調はウナギのようであったが、顔がなんともワイルドで、例えるとウツボのような品の無さなのだ(写真4)。その場では腑に落ちなかったが、写真に写っていた現地名を頼りに、帰国後にこの魚の正体を調べたところ、アメリカウナギという、日本人にはなじみのない種のウナギであることがわかった。

写真3

乱雑に積み上げられたタラの塩漬け。ヨーロッパでも広く食される。2晩ほど塩抜きした後、揚げたり焼いたりして食べる。コロッケの材料としても有名。

写真4

恐ろしい顔のアメリカウナギ(Enguia)。日本に生息するのは、ニホンウナギ、オオウナギおよびニューギニアウナギの 3 種類ということだ。

その後、しばらく歩いていると、呆れるほど巨大なソーセージに目を奪われた。ソーセージと識別できたのは、例の網タイツのような紐で縛られているからであり、そうでなければ何の食べ物なのかさえ、わからなかっただろう。その「物体」は直径が約 50 センチ、長さが軽く 2 m を越えているのだ(写真5)。こんなお化け食品は、さすがに留学生も知らなかったようで「一体、誰が買うんだろう?」という疑問で一致した。

「今日のお昼は、このお肉を食べます」ということで紹介されたのが、レンガくらいの大きさでむき出しの

まま陳列されている Carne seca だ(カルネセッカ、dried meat の意)。塩漬けにした後に乾燥した牛肉で、ブラジル人には非常に好まれている食品ということであった。

写真5

巨大なソーセージ。右の人の大きさと比べるとわかりやすい。市場内をざっと見たが、さすがにこの1本だけであった。

また、様々なフルーツや日本では目にしないようなナッツ類の試食にも精を出したが、チーズがとても印象に残った。最初はカマンベールやブルーチーズ系など、お馴染みのものを愉しんでいたが、その後、ミルフィーユのような複雑な構造をしたもの、裂けるタイプ、焼いて食べるものなど見たことがないチーズも多かった(すいません、名前は調べていません)。ブラジルでは、とにかくチーズが頻繁に食卓に並ぶようだ。

予想通り、フルーツ類の充実ぶりは特筆ものであった。マンゴーなど「3 個で 150 円」くらいの世界で、我が国のブランド品の高騰ぶりを考えると同じ果物とは思えないくらいに安い。野生種のように甘みが少ないフルーツもあったが、おおむね、大満足の味である。品種の数も多く、例えば、バナナも少なくとも4, 5種類はあるようで、香り、甘さ、歯ごたえなど様々であった。

市場内には食事をするスペースもあるが、お好み焼きのような食べ物に目が留った。直径 20 センチくらいの丸い鉄板にパン粉のようなものが入っている。何の粉か尋ねると意外なことにタピオカであった。水など一切加えられていないにも関わらず、加熱後にしばらく時間が経つと見事に固まり、溶かしバターを加え

て出来上がり。ブラジル版ホットケーキというところだろうか。たっぷりと試食をし、お昼時間も迫っていたので食べなかったが、興味を惹いた食べ物の1つだ。

ブラジルは世界一のサトウキビ産地として知られている（余談だが、ガソリンの代替燃料として、20-25%の車がサトウキビ由来のバイオエタノールを使用しているということだ）。このサトウキビジュースが実に美味しいのだ。目の前でサトウキビが丸ごと機械に放り込まれ、下部から薄緑色のジュースが出てくる。他の店で飲んだ時は、水で薄められていたようだったが、市場で飲んだ出来たての無添加版は自然な甘さとほろ苦さが特長的で絶品であった。その店ではココナッツジュースも同じように無添加で作られていが、これはあっさり系の薄味であった。

結局、2時間近くかけて市場を1周し、現地で愛されている食品を垣間見ることができた。やはり食の世界は抜群に面白い。

アットホームな店の美味しいランチ

お昼は留学生がよく利用しているという店に連れて行ってもらった。こじんまりとした、少し大きめな家のようで、オーナーも「ここでは我が家にいるような気持でリラックスして欲しい」と言って気さくな笑顔を見せていた。

まず、お猪口よりも小ぶりなグラスに並々と注がれたサトウキビ酒 Cachaça（カサーシャ）で Saude（サウージ、「乾杯」の意）だ。アルコール度数は 40 度もあり、鼻からサトウキビの香りがホッと抜け、喉はたちまちホットに。

ほぼ同時に出てきたのが、これをベースとし、ライム果汁と砕いた果皮そして砂糖を加えた、ブラジルの国民的カクテル Caipirinha（カイピリーニャ）だ。私には少し甘すぎたが、ライムが特有のさわやかな香りとほろ苦さを醸し出しており、南国にぴったりのお酒という印象である。

これらのお酒のアテとして出されたのが揚餃子のようなPastel（パステウ）。中身は上述のCarne secaやチーズなどが入っている。正直に言うと、この料理には冷たいビールがぴったりだなあと思っていたが、そこは我慢した・笑。

ちなみに、ブラジルのビールの特徴の一つは保存温度だ。別の日に訪れたレストランでは、ビールの冷蔵庫は「-4.7(°C)」と表示されており、あれっ？と思った。恐らく凍るか凍らないか、ギリギリの温度だと思うが、ビールを注ぐグラスもしっかり冷えており、ブラジル人は良い意味で温度にこだわっていると感じた。温度が低い上、色合いや味、香りも軽めなので、ドンドン飲めてしまうタイプのビールだと言えるだろう。

メインディッシュは、Mandioka（キャッサバ）のフライ、Couve manteiga（アブラナ科野菜でケールに似ている）の炒めもの、コーンビーフのように裁断された Carne seca を1枚のお皿に盛ったものだ。キャッサバのフライは初めて食べたが、ジャガイモとサツマイモの間のような味で、「ほくほく感」が非常に良かった。乾燥肉は少し味が濃くて脂っぽいが、添えられている野菜と交互に食べるといくらでも食べられるような感じだ。この3種の組み合わせは絶妙であり、また栄養バランスも良いと思った。

主食はブラジルの代表的料理とも言える、Feijão（フェイジャン、豆）を白米にかけた料理だ。市場でも見かけたが、ブラジルではウズラ豆、黒（白）インゲン豆、カリオカ豆、レンズ豆、ヒヨコ豆など多彩な豆類が流通

しており、植物性タンパク質の主要な摂取源となっている。豚肉や牛肉と豆類が煮込まれた Feijoada(フェジョアーダ)は有名で、名前を聞いたことがある方も多いことだろう。

そしてデザートは、シロップで煮た未熟イチジクとプレーンチーズのコンビであった。イチジクは猛烈に甘かったが、あっさり味のチーズと一緒に食べることで愉しめる。ブラジルと言えばコーヒーであるが、その特徴は強烈な苦みだ。現地の人でさえも、基本的に小さなコーヒーカップを使い、ガブガブ飲むようなことはしない。また、ブラジルでは、砂糖、特に黒糖をたっぷり入れるのがスタンダードのようだ。

おわりに

そう言えば、学会のバンケットで出された、Espetinho(エスペニーチョ、鉄串に肉、ソーセージ、野菜などを刺して炭火で焼いた料理)も香ばしくて美味しかった。正直なところ、ブラジルにはあまり美味しいものを期待していなかったが、予想以上に食を楽しむことができたと感じる。また、留学生の話によると、ブラジル料理ではかなりの香辛料を使うそうだが、これも予想外のことだった。長時間かけてたどり着いた地球の裏側には日本と同じように食を重視する国があって少し嬉しく感じた。

2013 年 12 月号

【11 年後の雑感】

めちゃくちゃ楽しそう笑。この時、50 歳。36 時間かけて海外へ行くことは今では想像もできませんが、行ける時に行っておいて良かったというのが正直な感想です。ブラジルでは予想以上に食が多様だったことが強く印象に残っています。そういえばこのブラジルでの学会の前にアルゼンチンで他の学会があり、私は出席できなかったんですが、出席者によると「アルゼンチンの食事はひどかった。肉など噛み切れないし」とぼやいていました。隣国でもずいぶんと食事情は違うようですね(もちろん、それぞれに例外も多々あるんでしょうけど)。

ファイトケミカルの活性本体

The bioactive forms of phytochemicals

はじめに

生体恒常性の維持機構は合理的に働く。例えば、口から入った化学物質は必要なものと不必要なものに識別され、それぞれ積極的に吸収、および速やかに排除される。そうでなければ、成長に必須な栄養素は不足し、有害物質によって生体は蝕まれていくだろう。

生理機能性で注目されている物質群であるファイトケミカルは栄養素ではなく、動物にとっては異物である(ビタミン類はその中間と言えるだろう)。従って、これらを大量に摂取しても代謝排泄機構が活性化するため、いわゆる生体利用性は低い。

その一方で、肝臓や脳内でさえも機能性を示すファイトケミカルの例が多数、知られている。これらの部位においては、ごく微量しか存在しないにも関わらず、なぜ機能性を示すのだろうか。著者が知る限り、明確で包括的な説明は未だなされていないが、最近のユニークな知見についていくつか概説したい。

間接技

機能性を説明できないほど存在量が少ないわけだから、「真犯人」は別にいるという考えた方は妥当だ。まず始めに、全く別の物質が機能性を媒介する例を挙げる。

糖尿病やその合併症の要因となる、インスリン分泌能の低下に対して、最近、インクレチン(インスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称)の1種である GLP (glucagon-like peptide)-1 の役割が注目されている。GLP-1 の血中寿命は短いが、その抗代謝アナログや代謝酵素阻害物質は抗糖尿病作用を示す。

しかし、これらの薬剤には膵炎などの副作用が懸念されている。そこで、津田ら(中部大学)は、GLP-1 の分泌を増加させれば同様な効果が得られると考え、食品由来の分泌促進物質を検索した。その結果、カレー色素成分のクルクミンが消化管内分泌細胞からの GLP-1 分泌を顕著に促進することを見出した[1)]。さらに、その機構として、細胞内へのカルシウムイオンの流入、それに伴うカルシウム／カルモデュリン依存性キナーゼⅡ(CaMKⅡ)の活性化が関与することも併せて報告している。

クルクミンによる GLP-1 調節作用に関して、動物やヒト実験での検証およびクルクミンの抗糖尿病作用における寄与率の評価などは今後の課題であろう。しかし、肝臓や脳内などと比べ、胃や小腸などの消化管ではクルクミンの存在量が遥かに高く、GLP-1 の分泌を促進する可能性は高いと思われる。また本機構は、クルクミンの血中濃度に依存しないので、妥当性が高い機構の1つであると言えよう。

GLP-1 を介して抗糖尿病効果を示すファイトケミカルの例は今後も増えそうだが、健常人を使ったボランティア試験の結果を1つ挙げる。Törrönen ら(東フィンランド大)は、ベリー類ピューレ(150 g)とスクロース(35 g)を投与し、血中の糖尿病マーカーを解析した。その結果、グルコースやインスリン濃度の低下、および GLP-1 の増加傾向を認めている[2)]。

死んだふり

次に、ファイトケミカルの代謝産物が活性発現機構に関与する可能性を示す。ファイトケミカルは比較的、分子疎水性が高い化学物質であるため、血流に乗せ排泄するためには水溶性を増加する代謝変化が必要だ。たとえば、ダイオキシン類は全く水には溶けないため、まず水酸基やエポキシ基を導入し、続いてグルタチオンや硫酸などに結合させ、水溶性を賦与する。

ここで重要なことは、細胞膜が疎水性であるため、上記の代謝を受けたファイトケミカルは細胞内へ入りにくくなるという事実だ(そうでなければ、せっかく排出しても戻って来るかも知れない)。代謝物が細胞内へ取り込まれにくいということは、機能性が低下あるいは消失すると考えられるが、実際に、ポリフェノールの場合は代謝により不活性化する現象が良く知られている。

しかし最近、この考え方に該当しない例もいくつか報告されている。寺尾ら(徳島大学)は長年、ケルセチン(タマネギなどに含まれるポリフェノール)の機能性や代謝について先駆的な研究を行ってきたが、その代謝産物が機能性発現に寄与するという仮説を提唱している[3)]。

血中に存在するケルセチン代謝産物の1種である、C環 3 位にグルクロン酸が結合した化合物(Q3GlcA)は、数μM という低濃度で COX-2(リンパ球)、および VCAM-1(血管内皮細胞)の発現を抑制する(いずれも炎症反応を促進する誘導性タンパク質)。

細胞内へ入りにくいはずの代謝産物が高い活性を示す原因は何であろうか。2001 年、下位ら(静岡県立大学)は、刺激した炎症細胞やラット体内においてルテオリンのグルクロン酸抱合体がルテオリンに代謝変換されるという興味深い現象を発見した[4)]。また、このメカニズムを支持する知見として、刺激した炎症細胞では脱抱合酵素(グルクロン酸や硫酸を脱離させる酵素)活性が増加し、また、Q3GlcA を添加すると一部がケルセチンに戻ったという実験結果が挙げられる[2)]。

一方、金沢ら(神戸大学)は、正常なラットに比べ、発がん剤で処理したラットでは、肝臓における脱抱合酵素の活性、およびケルセチン/ケルセチン抱合体比が有意に増加していることを示し、脱抱合反応で生成したケルセチンが発がん抑制作用を担う可能性を示唆している[5)]。

代謝によっていったん活性を失い、言わば「死んだふり」をしたファイトケミカルが、活性発現が必要な場合に蘇るとすればこれは相当に巧妙な作用機構だと言えよう。

細胞内で目を覚ます

さらに最近、レスベラトロール(ブドウ果皮ポリフェノール)の代謝産物の役割についても同様な知見が報告された[6)]。Patel ら(レスター大学、イギリス)は、以下の実験結果によって、摂取したレスベラトロール自体よりも細胞内で代謝産物から生成する本物質が重要ではないかと主張している。

レスベラトロールの代謝経路は上述したポリフェノール同様、グルクロン酸あるいは硫酸抱合反応が主で、その部位は3位あるいは 4' 位である。実験では、健常人に対して、レスベラトロール(0.5, 1, 2.5,および 5 g/日:ファイトケミカルの投与量としてはかなり多い!)を 29 日間投与し、血中の代謝産物を定量した。その結果、レスベラトロールとその代謝物の血中濃度は投与量依存的に増加し、前者は最大で 6 μM、後者については 3 位硫酸抱合体が最も多く、最高濃度は 22 μM にも達した。

次に、硫酸抱合体の混合物(3 位:4' 位=3:2)を 120 mg/kg 体重の用量でマウスに投与し、24 時間の観察を行った。その結果、たとえば 3 位グルクロン酸抱合体など新たな代謝産物も認められたが、興味深いことにリスベラトロール自体が腸粘膜中(0.5-1時間でピーク:最高含量～15 nmol/g)や血中(1-2 時間でピーク:最高濃度～0.6 μM)でも検出され、脱抱合反応が起こることを証明した。

次に、上記の硫酸抱合体を大腸がん細胞と正常細胞へ投与し、24 時間後の培地中の生成物を検討した。その結果、がん細胞ではさらに抱合反応が進み、グルクロン酸と硫酸の双方が結合した代謝物が新たに生成したが、このような現象は正常細胞では認められなかった(なお、ケルセチンについても類似の報告があり、刺激した内皮細胞では、ケルセチン抱合体の取り込み率は増加した[3])。

一方、どちらの細胞の場合も、代謝物を添加した場合、リスベラトロールは培地中では検出されなかった。しかし非常に興味深いことに、細胞内ではリスベラトロールが生成しており、これもがん細胞だけに見られる現象であった。また、リスベラトロール自体を添加した場合は、がん細胞では代謝産物が顕著に生成したが、正常細胞では多くが未変化体として培地中に残存していた。

以上から、大腸がん細胞ではリスベラトロールやその代謝産物の取り込みが活発で後者の場合は細胞内で再び一部がリスベラトロールに戻るのに対し、正常組織ではどちらの取り込み効率も低いことがわかった。

このような差異はなぜ起こるのだろう。細胞膜表面に発現している種々の薬物トランスポーターのうち、11 種については、がん細胞で高発現、正常細胞で低発現していることが判明し、この差異が取り込み効率に影響していると著者らは推察している。

最後に、細胞死誘導作用を評価したところ、予想通り、リスベラトロールはがん細胞選択的に細胞死を誘導し、そのメカニズムにはオートファジー(細胞内で生じた不要なタンパク質や細胞内小器官を分解する機構)の阻害作用が関与していた。

さらに、脱抱合酵素阻害剤を添加してリスベラトロールへの変換をブロックすると細胞死誘導作用が著明に減弱したことから、細胞内で本酵素によって生じるリスベラトロールが活性を担っていることも示唆された。

まとめると以下のようになる。経口摂取したポリフェノール類に対する適応応答として、消化管などで速やかに抱合反応が起こり、活性は一時的に消失する。しかし、炎症反応などが亢進している血管内皮周辺においては、抱合体の取り込み効率や脱抱合反応も増加している。

従って、これらの部位、さらに平滑筋や肝臓など他の遠隔部位では生理作用の強いポリフェノールの構造に戻り、これが活性を担う、というメカニズムだ(この仮説が正しければファイトケミカルは疾患部位特異的に作用するという、理想的な機能性成分と言うことになる)。

また、紙面の都合上、詳述することはできないが、このメカニズムが長年の進化過程における植物の摂取によって獲得されてきたのか否かは非常に興味があるところだ。

おわりに

ファイトケミカルがどのようなメカニズムで機能を発現するか、という点は食品機能学で最も重要な研究課題の1つであろう。今回、紹介したメカニズムは、ファイトケミカルの刺激によって消化管から生成するホル

モンが活性を担う、あるいは、一度、抱合化反応で不活性化したファイトケミカルが炎症部位やがん細胞内で再び活性の高い元の構造に戻る、というユニークなものであった。もちろん、これ以外の機構もあり得るだろうし、今後の知見の蓄積が期待される。

参考文献

1）Takikawa M, et al.: Biochem Biophys Res Commun., **435**:165-70(2013)
2）Törrönen R, et al.: Br J Nutr., **107**:1445-51(2013)
3）Terao J, et al.: Food Funct., **2**:11-7(2011)
4）Shimoi K, et al.: Drug Metab Dispos., **29**:1521-4(2001)
5）Oi N, et al.: J Agric Food Chem., **56**:577-83(2008)
6）Patel KR, et al.: Sci Transl Med., **5**:205ra133(2013)

2014 年 1 月号

【10 年後の雑感】

「疾患部位特異的な作用」という表現はいいですね(自己愛、Google で「疾患部位特異的」はノーヒット)。炎症部位での脱抱合によるアグリコンの生成(＝活性化)というのはケルセチンしか覚えてなかったですが、上記のレスベラトロールの例もあったんですね(忘れすぎ)。いまやっている研究で血漿中のケルセチン抱合体が乳汁中では脱抱合され、さらに乳児の胃内ではほとんどがアグリコンになるという現象を見つけているのですが、この辺りの現象はもっと注視すべきなのかも知れません(個人的にはめちゃくちゃ面白いと思っています)。

科学情報を正しく読み取る

Correctly interpreting scientific information

はじめに

実験室で明らかとなった科学的事実は、多くの場合、現場には止まらない。例えば培養細胞やネズミを使って得られた実験データは論文や学会で公開され、他の科学者やメディアなどに伝えられる。さらに、メディアが大衆へ情報を伝える一方で、お役人は科学情報を基盤として政策を策定することもある。

これら一連のプロセスを考えた場合、初期情報が最終的にトンチンカンなものに変換されてしまう「伝言ゲーム」のようになってはならないことは自明だ。しかし現実には、実験事実が「他の人種」へ伝えられる時、不可抗力で変質してしまうことも少なくない（意図的な場合があるのも別の意味で問題だが）。

今月は、科学雑誌 *Nature* に掲載された、科学情報を正しく読み取る上での留意点[1)]について紹介する。なお、以下は単なる直訳でなく、私なりの解釈で加工した部分を含むことをお許し頂きたい。

1.「自然現象は複雑」

自然界で起こる現象は複雑怪奇であり、我々が目の当たりにしているのはあくまで平均化された姿であることを忘れてはいけない。自然現象は互いに影響し合っているので解析するときはなるべく研究対象だけに着眼する必要がある。

2.「完全な測定法はない」

いかなる研究方法を使っても物事を完全に測り取ることは不可能である。同じ測定を繰り返した場合、絶えず同じ値を示すことはなく、必ず測定誤差が発生する。だから示された数字を鵜呑みにしてはいけない。例えば、「先月に比べて 0.13%の経済成長があった」というデータが得られたとしても、現実には後退していたということもあり得るのだ。

3.「バイアスはつきもの」

想定外の実験結果が出ることは少なくない（これについては、本誌 2013 年 2 月号の拙稿「予想外のデータが出たらどうする？」でもまとめた）。真っ白な気持ちで研究できれば良いが、現実には「こんなデータが出てくれたら嬉しい」という想定を持って実験に臨む。晴れて仮説通りの実験結果が出た場合に、他の可能性をしつこく検証することなく、さらなる追究の手を止めてしまうケースが多いのではないだろうか。このような態度がバイアスを生む可能性を大きくする。

4.「サンプルサイズは大きなほど良い」

これは至極当然であり、わかりやすい。上述のように、実験に誤差はつきものなので、実験回数や処理数が多ければ多いほど、より平均的で確かなデータに収束することは明らかだ。臨床試験であれば参加者の数が

多いほど信用できる結果、ということになる。

5.「相関関係と因果関係は違う」

これは一般の方がよく誤解する点かも知れない。例えば、ある生態学者が「河口で毒性のある海藻が繁茂したために魚が大量に死んだ」と主張していたが、後に「魚が死んだことで海藻が増えた」のが真実であった場合、この学者は2つの事柄の因果関係の解釈を間違えた、ということになる。また、相関関係があることだけに注目して因果関係があるように誤解してしまうケースも多いので注意が必要だ。

6.「平均指向は誤解を招く」

突拍子もないデータが出た場合、「これは何かの間違いだ」という考え方に支配され、無難なデータが真実だと思い込みがちである。しかし、そのデータが正しい手法で生み出されたのであれば、先入観に囚われずデータだけを冷静に見つめる態度が大切だ。

7.「データ以上のものを読むな」

文字通り、データ以上のものは推測の域を超えないという、至極当然の事実を自覚するべきである。このメッセージは、上の6. とセットで「データだけを信頼する」ということになろう。

8.「確率に関するトリックに注意」

ある物事が起こる可能性を考える場合、母集団でそれが起こる確率の解釈に注意する必要がある。例えば、ある難病を検出する血液検査の信頼性が 99%であり、もしあなたが陽性になったらどう感じるだろう。この 99%という数字に振り回されてはいけない。というのも、例えばこの難病の発生率が極めて低く、たとえば検査対象者総計 10,001 名の中で、1 名だけが罹患するような難病の場合、100 名は検査結果が陽性でかつ実際にはその病気には罹患していないのだから。

9.「比較対照の設定は大切」

臨床試験などで用いられる偽薬（プラセボ）の利用は必須だ。例えば、ある薬の効能を試験する場合、「あなたの飲む錠剤は薬効があります」と患者に伝えてしまうと、心理的な効果が生まれてバイアスがかかる可能性が高い。従って、外見は全く同じ錠剤を飲むグループを設けてこの効果をマスクすることは必須だ。

10.「無作為な群分けでバイアスを回避」

臨床試験などで群分けをする場合、それぞれが互いに質的に同じような集団になるように最大限、配慮しなければならない。例えば健康意識の高い集団に偏ってしまった場合、試験する薬の効果でなくライフスタイルによる影響が出るかも知れないからだ。

11.「データの再現性は質の高さが大切」

実験結果は再現性がなければ意味がない。例えば、違う研究施設で同じ実験を行い、同じ結果が出ることはデータの信頼性や妥当性という観点から非常に大切である。また、研究対象とする集団が特殊な性質を持っている場合、実際に調べたい内容でなく、その特殊な性質が大きく反映することで再現性が得られてしまうことがあるが、こうしたケースは非常に危険である。

12.「科学者も人間」

研究者は仙人ではない。もしかすると、昇任や研究費獲得を気にするあまり正しい方法で実験ができていないかも知れない。また、論文に書かれていることも100%正しいとは限らない。査読システムもあるが、編集者が気に入る研究結果は論文受理されやすい傾向にあるからだ。従って、別の科学雑誌で別の研究グループから同じ研究結果が報告されることは非常に重要だ。

13.「統計学的有意差が重要」

データに意味があるかどうかは一般的に統計学的手法で解析・評価される。具体的には、例えば「このデータは99%の確率で正しいと言える」などと表現されるのだ。通常では95%が有意差のボーダーラインであるが、こうした記載のないデータは信用してはいけない。

14.『「有意ではない」と「効果なし」は違う』

上述したように、統計学的解析は大切である。しかし例えば、「この効果は有意ではない」と判定されていても、それを直ちに「効果がない」と解釈することは誤りで、あくまで「効果が確認できなかった」に過ぎない。特にサンプル数が少ない場合、差が歴然としていても有意差は現れにくい。このような場合は規模を大きくして再試験し、最終的な判断を下すべきである。

15.「有意差だけでなく、効果の大きさも大事」

たとえ効果に有意差があったとしても、その効き方が弱ければ手放しに喜んではいけない。例えば、ある薬で血糖値が有意に下がったとしても、それが実際に糖尿病のリスクや合併症の危険性に影響するかどうかを検証することが肝要だ。

16.「実験環境が現実にどれだけ近いか」

ある研究が行われた環境や条件が実際の生活環境にどれだけ関連性があるかがその研究の価値を決める。端的に言えば、たとえばネズミの実験結果を直ちにヒトでの効果として判断することは無理がある。

17.「感情がリスク判断を危うくする」

科学的手法を用いて、あるリスクが評価されてもヒトは最終的にそれを信用せず、感情に流されることが多い。このバイアスは、その出来事が起こる確率、主観的な判断による信頼性、反感を買う出来事かどうか、

自分に無関係に起こるかどうか、などの要素によって左右される。例えば米国人は、家庭で拳銃を保有する際のリスクを実際の 1/100 にも過小評価している一方で、原子力発電所の近くに住む場合のリスクは逆に 10 倍も高く見積もっているという統計報告がある。

18.「相互関係でリスクは変わる」

単独の出来事のリスクに比べ、質の異なるリスクが互いに関連しあう場合の総合的なリスク判断は難しい。例えば、暴風雨と高潮といったリスクをそれぞれに分析することは可能だが、それらが同時に起こった場合のリスクは相乗的に高まるため解析は困難を極める。

19.「データは恣意的に選択される？」

ある仮説を正当化するために、都合の良いデータだけがピックアップされ、反証は無視されることも多くある。例えば、関連論文を網羅的に収集してデータを客観的に解析することが正しいが、仮説を証明するのに都合の良い論文だけを取り挙げるケースもあるかも知れない。

20.「行き過ぎた評価法は誤解を招く？」

どのような項目を評価するか、という問題も重要だ。例えば学校の評価を考えた場合、本来であれば教員の資質に大きく依存するはずだが、他の評価項目、例えば生徒の質（たまたま出来の悪い生徒が多いかも知れない）、バイアス（学校が品の悪い地域にあれば評判は下がるかも知れない）、不十分な評価法（複数の評価法を併用すべき）など、ノイズとも言える評価結果に左右され、正しい結論が導けない可能性も危惧される。

おわりに

情報の受け手が科学情報を正しく読み取ることは、それを発信する側にとっても非常に大切だ。かといって、ラボで出たデータをお茶の間まで出かけて一人一人説明することはできないので、当然の如くメディアが介在する。もちろん情報が正しく伝わる場合も多いが、時には発信者の意図から大きく外れてしまうことがあるのが現状だろう。上述した 20 の注意項目は、一般人やメディア関係者はもちろんのこと、学生や一部の研究者にも参考になるはずだ。

参考文献

1）Sutherland WJ, et al.: Nature.,**503**:335-7（2013）

2014 年 2 月号

【10 年後の雑感】

この *Nature* 誌記事のことは忘れていました。とても有用なので講義や市民講座で活用したいと思います。

植物におけるフラボノイドの存在意義

The presence and significance of flavonoids in plants

はじめに

私は近年、講演などで「ファイトケミカルは、決してヒトのためでなく植物自身のために作られている」という漫画のスライドをよく使う。その意図は、「ファイトケミカルは、紫外線による酸化障害を防ぎ、また昆虫や微生物の侵入を阻むために生合成されているのであって、ヒトで効くのは実は不思議なことではないだろうか」という問題提起を投げかけることにある。

年明け早々、理化学研究所の研究グループは、植物体内でのフラボノイドの存在意義を直接的に証明する論文を発表した[1)]。植物はなぜフラボノイドを作るのか？__予想された結果に加え、想定外の役割も報告されており興味深く拝読した。

植物二次代謝産物

論文の内容を紹介する前に、フラボノイドが属する化合物群である「植物二次代謝産物」について概説する。まず、「植物一次代謝産物」というのは、植物の生存に必須な物質群、例えば、DNA/RNA、タンパク質、炭水化物、脂質、さらに、支持体の成分として重要なリグニンやセルロースなどを指す。これらが欠けてしまうと植物は直ちに死滅してしまうため「必須物質群」と言える。

それに対して、環境ストレスに適応するために作られる物質群が二次代謝産物だ。ある一定量が常に植物体内に存在する物質もあれば、環境ストレスがシビアになるに連れ含量が増える、あるいは新規に生合成されるものもある。

ブドウ果皮成分のリスベラトロールは有名な植物二次代謝産物の1種であり、ファイトアレキシン（抗菌性を示す植物二次代謝産物の総称）とも呼ばれる。リスベラトロールが果肉には少なく果皮に多い理由は、おそらく抗菌性があることと関係がある。つまり、外敵から身を守るためには外側に多く存在する方が合目的的なのだ。恐らくこれと同様な理由で、柑橘類に含まれる機能性成分のオーラプテンやノビレチンなども圧倒的に果皮に多い。

植物二次代謝産物は数十万種もあるとも言われ、実に様々な構造の化学物質が知られているが、アルカロイド、テルペノイド、ポリフェノールなどが一般的なグループである。その生合成意義は上述したように、抗酸化作用や他生物の侵入阻止、さらには乾燥から身を守るための気孔の開閉調節や受粉昆虫の誘引など多様だが現在でも生合成意義が不明な物質も少なくない。

ストリゴラクトン

少し脇道に逸れるが、代表的な植物二次代謝産物である植物ホルモンに関する最近の興味深い知見をいくつか紹介したい。ストライガ属植物（以下、ストライガ）は、寄生植物（自分では光合成を行わず周辺植物の栄養に依存して生育する）の1種であり、アフリカなどで農作物の甚大な被害を発生させているやっかいな

存在だ。

不思議なことに、ストライガの被害を受ける側の宿主植物はストリゴラクトンという植物ホルモンを分泌して、ストライガの発芽を促進する。自分に被害を与える寄生植物の誘引物質をわざわざ合成、分泌する現象は理解し難く、その理由は謎であった。

しかし 2005 年、秋山らによって、植物ホルモンとしての新たな機能が発見された[2)]。ほとんど全ての植物は土壌中のアーバスキュラー菌と共生関係にあることが知られている。植物側はリン酸などの栄養素の取得、耐病性の強化、水分吸収の促進などの面でメリットを得ているが、このアーバスキュラー菌を効率よく呼び寄せる植物ホルモンがストリゴラクトンだったのだ。

その後、非常に興味深いことに、ストリゴラクトンは光と類似した作用を示すことも明らかにされた[3)]。すなわち、ストリゴラクトンを感知した寄生植物は暗所においても種子の発芽が促進するが、その分子機構が光を当てた場合と類似していたということだ。

さらに、1万種を超えるコンビナトリアルライブラリーからストリゴラクトンの生産量を増やす物質が検索された結果、コチルイミド類が同定された。ストライガが寄生できない植物にコチルイミドを与え、ストリゴラクトンを過剰に生産させてストライガを自殺発芽（宿主に寄生できない状態で発芽すると死滅する）に追い込み排除する制御法も期待されている[3)]。

さらに最近では、ストリゴラクトンが産生植物自身の成長調節にも利用されていることがわかった[4)]。すなわち、花や種子の数や質に影響を与える植物の枝分かれの数はストリゴラクトンによって抑制されるのである。

さらに、オーキシン、ジベレリン、サイトカイニン、アブシジン酸、エチレンなど古くから知られていた植物ホルモンには、すでに受容体が同定されていたのに対し、唯一、未同定であったストリゴラクトンの受容体もついに最近、発見され[5)]、今後もホットな報告が続きそうだ。

ストリゴラクトンの例のように、植物は「化学の言葉」で自分自身、あるいは周辺の生物と会話をしており、二次代謝産物の重要性や生命の神秘性を垣間見ることができる。

抗酸化作用＋α

さて、論文の内容に触れる。著者らは、フラボノイド過剰蓄積変異体や欠損変異体などを用いて、まず、様々な量のフラボノイドを生合成するイロイヌナズナを作成した。次に、低分子化合物が網羅的に同定できるメタボロミクス解析を用いて、それぞれの変異体のフラボノイド含量が想定通り、大きく異なることを確証した。特に葉柄や胚軸部分では、フラボノイドの総量には約 20 倍もの差異があり、ケンフェロールやケルセチンの配糖体に加え、アントシアニン類が多く含まれ総計 23 種が同定された。

さらに、フラボノイドの生合成経路を改変することで植物ホルモン量の差異が生じ、これが形質変化に影響してしまう可能性を排除するため、ホルモノーム解析（植物ホルモンの一斉解析）を行い、顕著な差がないことを確認した。さらに、ストレス抵抗性に関する遺伝子発現量にも変化がなかったことから、変異－野生植物体間における形質の差は主にフラボノイド含量に因るという前提が設定された。

そして、各変異体の抗酸化性を野生型のそれと比較した結果、期待通りフラボノイド含量の高い変異体で

は抗酸化性が強いことが明らかとなった。また私にとっては予想外であったが（論文の著者らはどうだったのだろう？）、フラボノイドを多く作る植物では何と乾燥に対する耐性も強化されていた。このメカニズムについての直接的なデータは提示されていないが、フラボノイドが浸透圧の調節に利用されることで水分の損失が少なくなったためだと考察されている。

なお、浸透圧調節によって乾燥から保護する植物成分としては、すでに糖類（マンニトール、ソルビトール、トレハロース）やプロリンなどのアミノ酸が知られている。また、フラボノイド蓄積植物は、乾燥ストレス下でも青々と育っており、いかにもストレス耐性が賦与されているという印象を受けた。酸化・乾燥ストレス耐性を賦与した植物は、将来、乾燥地などでの利用が期待されている。

このように、抗酸化性がよく知られているフラボノイドも、植物体内ではそれ以外の機能性も担っているという事実は興味深い。しかし考えてみれば、ヒトなどの動物においてもフラボノイドは多様な機能性を有しており、そうした意味では合致した現象とも言える。

これまでに、光、温度、乾燥などのストレスに植物を晒すとフラボノイドが蓄積することはわかっていた。また、外界ストレスに呼応する形で、植物体内で活性酸素が産生され、防御機構に関与することも知られていた。しかし実際に、フラボノイドが抗酸化機能を介して酸化障害を抑制している可能性を直接的に証明したことが本研究の意義だと言えよう。ヒトなどの動物においても酸化ストレスを受けると抗酸化酵素の誘導が起こるが、植物では低分子化合物のフラボノイドがその役割の一端を担っているのだ。

また、本研究に関連する知見として次のような実験例もある。ご存じのように、トマトの赤色色素はカロテノイドの1種であるリコピンであり、アントシアニンは殆ど含まれない。しかし、英国の Zhang らがアントシアニン生合成遺伝子を導入した「紫トマト」を作成したところ、*B. cinerea* に対する感染が緩和され、保存期間が2倍も長くなり、また感染時の酸化障害が抑制されたということだ[6]。

では、こうした抗酸化作用を強化したトマトは動物に対してどのような機能性を示すのであろうか。この紫トマトを開発した Butelli らは、がん抑制遺伝子 p53 欠損マウスを使って寿命に対する影響を調べた[7]。その結果、コントロール群の平均寿命が 142 日、最長寿命が 211 日であったのに対し、通常のトマトを摂取した群では特に効果はなかったが、紫トマト食群では、ぞれぞれ、182 日および 260 日にも延伸したという。動物実験での紫トマトの用量は餌中の 10%という、かなりの高いものであったが、興味ある結果と言えよう。

おわりに

動物と違って、環境ストレスに晒されても移動による回避が不可能な植物は、体内で多様な化学物質を生合成することで適応を試みてきた。理になかった二次代謝産物を作ることができた植物種だけが、進化の過程で淘汰されずに今日まで生存していると捉えることもできる。

そうした化合物の一部がヒトにおいて生理機能性を示すことは実に興味深いが、冒頭で述べたように「ヒトで効くことは実は不思議なことではないだろうか」という疑問は未だ解決できていない。

参考文献

1）Nakabayashi R, et al.: Plant J., **77**:367-79 (2014)

2) Akiyama, K, et al.: Nature., **435**:824-827 (2005)
3) Tsuchiya Y, et al.: Nat Chem Biol., **6**:741-9 (2010)
4) Proust H, et al.: Development., **138**:1531-9 (2011)
5) Zhou F, et al.: Nature., **504**:406-10 (2013)
6) Zhang Y, et al.: Curr Biol., **23**:1094-100 (2013)
7) Butelli E, et al.: Nat Biotechnol., **26**:1301-8 (2008)

2014 年 4 月号

【10 年後の雑感】

「フラボノイドを多く作る植物が乾燥に強くなったのは浸透圧の効果」という内容に関連して。「トマトを栽培する時に可能な限り水を切ってやると甘くなる」というのも浸透圧が関係しています。トマトが乾燥状態を感知し、糖類を多く作ることで浸透圧を高くし、水を少しでも呼び込もうとします。また、これに関連して、「ホウレンソウなど冬野菜が甘い」のは「糖類を多く作ることで凝固点を下げようとする」からです（いわゆる凝固点降下作用）。植物が生存のため様々な方法で環境ストレスに適応しようとする様を垣間見ることができます。

春の美味しい食べもの

Delicious foods in spring

はじめに

本稿を書いている3月中旬、例年のように三寒四温の日々が続いている。この時期、大学は卒業・修了のシーズンであり、その後、桜の季節になるとフレッシュな新人が研究室に加わり賑やかさが取り戻される。一方、魚屋や八百屋では、長い冬を越え、春になってようやく並べ始められた食材にふと目が留まることも多い。四季がある日本に住んでいるからこそ、こうした旬の味覚を愉しむことができるのは言うまでもない。極めて個人的な春の味覚についてまとめてみた。

イカナゴの釘煮

「玉筋魚」と書く魚だ。少し奇妙な印象を受けるが、これはイカナゴが細長い群れ(玉)となって泳ぐことに由来しているらしい(「玉」と言うと、見るもおぞましい毒魚の群れ「ゴンズイ玉」を思い出すなあ…)。神戸で育った私にとって、イカナゴの釘煮は非常に親しみある料理の一つであり、アツアツのご飯のお供や酒の肴として最高だ。

子供の頃は、釘煮が神戸発祥の料理とは知らなかった(昭和 46 年に商品化)。これだけ美味しいのだから、当然、全国で生産され広く食べられているのだろうと勝手に思い込んでいたが、実際の生産地域は、阪神、播磨、淡路などに限られているようである。

釘煮に使用されるイカナゴの稚魚は、西日本では「シンコ」、東日本では「コウナゴ」の名で知られている。しかし、なぜ「釘」煮なのか。ご存じの方も多いと思うが、醤油、酒、みりん、砂糖、ショウガなどと煮込んで作られるが、最終的にできあがった大きさや色合いが錆びた釘に似ているからそう呼ばれるのだ。

味はメーカーによってかなり異なる。もちろん、甘さや味の濃さも違うが、釘煮の印象を決める、重要なポイントは歯応えだと思う。恐らくイカナゴの鮮度、大きさ、そして煮詰め具合などによっても差異が生じるのだろうが、カチカチからフワフワまで様々だ(ちなみに私はフワフワ派だが、歯応えがしっかりした方が好きだという方も多いだろう)。

ところで釘煮から話は逸れるが、香川県や明石市ではイカナゴ醤油も作られているということだ。これはまだ賞味したことがなく、どんな味なのか非常に興味がある。ちなみに、秋田県の「しょっつる(ハタハタ)」、石川県の「いしる(スルメイカの内臓)」、そしてイカナゴ醤油が日本の三大魚醤と言われている。

鰹

春から初夏の魚と言えば、鰹は外せない。魚へんに春と書き、「春告げ魚」の一つであるサワラよりもむしろ春の印象が強い魚だ。「目に青葉、山ホトトギス、初鰹」という山口素堂の俳句は有名だが、江戸時代には非常に高価な魚であったため「女房を質に入れても食べたい」と言われていたそうだ。

初鰹(「上り鰹」とも言われる)とは、太平洋を北上する黒潮に乗って回遊してくる鰹を指し、逆に秋頃に南

下するのが戻り鰹（下り鰹あるいはトロ鰹）だ。戻り鰹の方が遥かに脂の乗りが良いが、ご存じのように、初鰹には根強い人気がある。この理由の一つは、やはり「初物好き」という国民性と関係しているのではないだろうか（某ワインに対する人気過熱ぶりも「解禁！」という言葉の魔力と無関係ではないであろう＿余談ですが、あのワインはさほど好きではありません）。

鰹のたたきは、皿鉢（さわち）料理などと共に高知県を代表する料理の1つで土佐造りという別名もある。しかし、なぜ「たたき」なのか。文字通り鰹を「叩く」という製造工程に由来しているが、叩く状況の詳細に関しては諸説ある。例えば、塩をふって叩く、薬味を染み込ませる目的で叩く、あるいは風味をつけるために藁で叩く、などの説が有名だ。

鰹のたたきに合せる薬味と言えば、ニンニク、ショウガ、ミョウガ、ネギ、タマネギ、シソなどであり、一般的な刺身よりは多彩だと言える。これはやはり、鰹が血合いの多い魚であることと関係しているのだろう。一般的には醤油やポン酢に漬けたりかけたりして食べるが、二杯酢や三杯酢に鰹出汁を加えた土佐酢だとより深い風味が愉しめる。

そして鰹と言えば、枕崎市のご当地ラーメンとして知られる「鰹ラーメン」に触れないわけには行かない（春とは関係ないけど…）。最初に「鰹ラーメン」という名前を聞いたときは「チャーシューの代わりに鰹の切り身でも入っているのかな？」という程度の期待感であった。しかし実際に食べてみると、鰹出汁をベースとしたスープがとにかく絶品で驚いた。もちろん、一般的なラーメンにも鰹だしが使われるが、鰹ラーメンの場合は鰹の風味やうま味がしっかりと表に出ていながらもクセがないことが特長である。

また、鰹のヅケや竜田揚げなどがトッピングされている点や、味に飽きたらワサビを少し溶かし込むという独特の食べ方も非常に個性的だと言えよう（あと、麺に DHA が練り込んであるようだが、まあこれは評価対象にはならない）。

ところで、枕崎と同じ鹿児島県のいちき串木野市にはマグロラーメンがあるらしいがこれは未経験であり、鰹ラーメンとの比較を今から楽しみにしている。

春野菜

ジャガイモ、タマネギ、キャベツなどは年間を通してスーパーなどで見かけるが、やはりそれぞれ「新」の冠をつけて販売される春が最も美味しい。これらの春野菜はとにかく甘いのが特長だ。もちろん糖度が高くなるから甘いのだが、これは細胞内の糖含量を増加させることで凍結に対抗する、というストレス応答現象だと考えられている（いわゆる「凝固点降下現象」を起こすためだ）。

その一方で、基本的に春限定と言える野菜の一つに菜の花がある。アブラナまたは西洋アブラナとも呼ばれ、川べりの野生種が揃って鮮やかな黄色の花を咲かせる様子は春の風物詩としても有名だ。アブラナ科野菜に特徴的なイソチオシアネート類も含まれているが、カロテノイドやビタミン・ミネラル類も豊富で栄養的にも優れた食材と言える。

食べ方としては、おひたしやサラダなどが多い。よく鰹節やゴマが添えられ、それはそれで美味しいが、コーンなどを加えると見た目も鮮やかになる。また、ベーコンやハムに和えると、肉の脂っぽさが吸収されて食べやすくなるので、良い組み合わせだと思う。

苦みが気になる場合は天ぷらだ(ほろ苦い菜の花の天ぷらは、ビールのおつまみに最適！)。逆に、辛みが足らないという刺激好きな方はワサビや辛子を添えても良い(これが意外とイケる)。いずれにせよ、たくさん食べる野菜ではなく、食欲の引き金を引くための食材と言えるだろう。

また、春の野菜としてタケノコも非常に有名だ。イネ科植物で、日本や中国、あるいは一部の東南アジア地域でも食されている。しかし、竹自体は南緯35度から北緯35度までの温帯地域で自生しているのだから、もっと世界各地で食されても良いと感じる。

タケノコの名産地の一つである京都府向日市に研究室の後輩の実家があり、ずいぶん昔の話だが、タケノコを掘らせて頂いた経験がある。後輩の御父様は手慣れた様子で鍬を操り次々とタケノコを収穫していたが、私がタケノコ周辺の土を掘り返しても、なかなか地中から出てきてくれず、予想以上にハードワークであったことをよく覚えている。

たっぷり汗をかいた後は、収穫したタケノコを使って御母様が美味しいフルコースを振る舞って下さった。この時に強く感じたのは、やはりタケノコは鮮度が命で、普段、食べているタケノコとはまるで違う味だ、ということだ(タケノコの刺身などは新鮮でなくては食べられないし)。

山菜

「春の皿には苦みを盛れ」ということわざもあるが、菜の花と同様、山菜もほろ苦さや独特の香りが愉しめる春の食材である。例えば、身近な山菜の一つであるツクシ。子供の頃、よく友達と電車の線路沿いの空き地で収穫し、母親に届けたものだが、もちろんこれは自分が食べたいからではなく、宝探し感覚の遊びであった(話は変わるが、ツクシは線路沿いに多く生えている、という印象があるのは私だけだろうか)。

ツクシと同じく、フキノトウやタラの芽なども若い頃は毛嫌いしていた。しかし、いつの頃からか、宴席などでメニューに「フキノトウの天ぷら」などと書かれていると、「おっ、季節もの良いですね～」などと言いながら注文するようになっているのだから不思議なものだ。

こうして考えてみると、苦い、あるいはエグい味がする食材に対して、子供は大人より敏感で、拒絶する傾向にあるが、これはなぜだろうか。想像するに、子供は毒物や異物を解毒化する能力が大人より低いので、たとえ少量であってもそれに対する感度が高くないと害作用が現れやすいから、ということだろうか。成長するにつれ、異物に対して鈍感になっていくとすれば、加齢による、忌避や嗜好の変化も理解できる。

ところで最近、ウコギ科の山菜「コシアブラ(漉油)」が人気を集めていることをご存じだろうか。タラノキ(タラの芽)と同様、新芽部分を食べ、天ぷらなどがベストな料理法だ(全く重要な情報ではないが、中国地方では「バカの芽」と呼ばれているらしい)。噛むと良い香りが口の中に広がり、これはタラの芽を凌ぐ山菜だと私は思っている(見た目も綺麗なのでぜひ画像検索してみて下さい)。

おわりに

自分が好きな春の食べものをダラダラと書き綴ってみた(アナゴの稚魚「のれそれ」も大好きだが、すでに本誌 2009 年 10 月号で述べた)。繰り返しになるが、日本には明確な四季があり、それぞれの季節に旬の味が愉しめるのは非常に恵まれた環境だと再認識している。食品の保蔵技術が格段に進歩し、旬に関わらず

食べられる食材が増えている現在でも、基本的にその事実に変わりはない。

　食欲の秋も重要だが、気持ちが晴れやかになる春という季節に特徴的な食材も素晴らしいと思う。

2014 年 5 月号

【10 年後の雑感】

その後、何度か鹿児島県に行きましたがマグロラーメンのことはすっかり失念しており残念です…。凝固点降下の話はここでも出ていますね（どこでいつ、誰に何を言ったのか、日常生活でも破綻傾向にあります…）。コシアブラはその後も口にする機会がありませんでした。残念。「成長するにつれ、異物には鈍感になっていく」＿今の研究テーマと関連があり非常に興味のある現象です。「〇の美味しい食べもの」は春夏秋冬コンプリートすれば良かったですね。

連載 100 号に寄せて

Some thoughts about the 100th issue

はじめに

本連載を始めさせて頂いてから 100 回目の原稿である。日本フードファクター学会の懇親会で、本誌編集部のある方に「コラムを書きませんか」と声をかけて頂いた場面は今でも良く覚えている。「えっ？何で自分なんだろ？」と少し戸惑いながらも実は発信したいネタがあったので二つ返事だった。しかし何せ、熱しやすく冷めやすい性格だ。日記を始めても1か月以上は続かなかった負の実績を考えると、途中でリタイアせず、また一回も休まずに続けられたのは想定外であった。

2006 年から足掛け 8 年、約 400,000 字を費やして表現した自分の頭や心の中を振り返ることは、正直なところ恥ずかしいが敢えて回顧してみたい。極めて私的な内容であるがお許し頂きたいと思う。

内容を分類してみた

まず、これまでに書いたものを分類してみた。「もし、B 級グルメ話が一番多かったりしたら恥ずかしいなあ」と危惧していたが、幸いにしてそれは 3 位(16 編)であった。最も多かったのは、「最新の研究トピック」(自分の研究紹介は以下の「研究の宣伝」に分類した)と「ラボライフ」(日頃、研究や学生に対して感じていることを述べたもの。ボヤキが多い)が同数で、共に 33 編。4 位と 5 位は、それぞれ「研究の宣伝」(10 編)と「学会雑感」(7 編)となった。

この分類に関しては、グレーゾーンのトピックもあり大雑把な分け方だが、以下、1 位から順に、原稿を書いた当時の心情などについて、例によって気ままに書いてみたい。

「最新の研究トピックス」

ほとんどが食品機能に関する研究内容だが、中には「ヒトに潜んでいた植物ホルモン(07 年 9 月)」、「サリドマイドの標的分子(10 年 9 月)」、「ガスバイオロジー(11 年 8 月)」など専門外の研究成果も取り挙げた。もちろん、ネタ探しは自分でやるが、学生がセミナーで面白い文献を紹介したときに、何食わぬ顔してこの連載で紹介したこともある。

最先端の難しい論文を紹介する場合であっても、できるだけ分かりやすい表現に努めたつもりである。しかし、初稿をご覧になった編集部からのレスポンスにあまり手ごたえを感じなかった時には「うーん、アカンかったか…？」と勝手に判断している(難解な内容であっても、先方の興味浸透度が伝わる場合もあるので、この判断はさほどいい加減ではない)。

本連載が機能性成分の副作用に関する問題提起「機能性成分の光と陰」(06 年 4 月)で始まったことに代表されるように、このグループでは斜に構えた内容も多かった。例えば、「未体験ゾーンの摂取量へ」(11 年 10 月)では、機能性成分の吸収効率を単純に上げようとするアプローチに対して異議を唱え、「抗酸化物質は寿命を延ばすか？」(同年 11 月号)では「抗酸化物質神話」が絶対でないことを強調し、「レスベラトロール

の実績と可能性」(12 年 4 月)では、本物質の過大評価を揶揄した。

実感できた範囲で読者の評判が良かったのは「身近で面白い研究」(12 年 11 月)。ビールグラスの形状がアルコールの摂取ペースに影響を与える、あるいはアイスクリームには麻薬様の作用があるかも知れない、という話に「あれは面白かった」という声をいくつか頂いた。また、「Xenohormesis」(09 年 12 月)で取り挙げた、「植物由来の機能性成分は動物には異物であり、それに由来するストレス応答が健康効果に関与している」という概念は、その後の自分自身の研究展開に強い影響を与えている。

「ラボライフ」

私は毎朝、ラボのパソコンをつけたら、必ず吉村昭彦先生(慶応大学)のホームページ(http://new.immunoreg.jp/)をチェックしている。「ぼやきの吉村」と題されたブログでは、研究者の環境や指導学生に対する不満などが率直に、また真摯に綴られおり、大いに共感する点が多いのだ。自分が従事する仕事の環境に不満を持たない人間はそうはいないだろうし、同じような感情を抱いている同業者の文章に惹かれるのが人情というものだろう。

「研究発表のノウハウ」(08 年 1 月)、「卒業論文を仕上げる」(同年 4 月)、「失敗を見つめる」「同年 6 月」、「ラボディスカッション」(同年 10 月)、「アンテナ」(同年 8 月)、「研究室のセミナー」(10 年 10 月)、「研究室を選ぶ」(12 年 9 月)、「研究のメンタル面」(同年 9 月)は、主に大学生・院生や企業の若手研究者などのスキルアップを意識し、激励の意味で書いた。辛口コメントや皮肉を絡めながらも、何かのヒントになれば、という気持ちを込めたつもりだが、単に暑苦しいメッセージだったかも知れない。

一方、「教えること、教わること」(06 年 12 月)、「動物実験　－善悪と要不要－」(08 年 5 月)、「体育会系研究者」(09 年 4 月)、「野に放つ」(10 年 3 月)、「別れと出会い」(11 年 7 月)などは、研究室での雑感を取りまとめたもので、学生の観察研究結果や自分の葛藤ぶりを素直に表現してみた。また、「研究手法を考える」(06 年 5 月)、「研究の次元」(同年 7 月)、「研究の進め方」(08 年 9 月)、「仕事の流儀」(10 年 4 月)などでは、研究という職業に対する自分なりの考え方や方法論について述べた。

いずれにせよ、上記の内容は、言わば「高いところからの話」であり、自分で読み返すに度に顔から火が出る思いもする。しかし、大げさに表現すれば「言わずに死ねない」という想いの表れでもあり、自主規制はなかなか難しい。

「B 級グルメ・食の話題」

対照的に、この手の原稿は筆がスイスイ進むし、書いていて実に楽しい(笑)。しかし、読者の皆様には決して有益な情報とは言えないと思われる内容で原稿料を頂くのは恐縮でもある(しかし、これを 16 回も繰り返しているというのだから完全なる確信犯だ)。

ただ、「○○が美味しい」や「××はこうやって食べるのが好き」みたいに単に下らない話も多いが、テレビ番組「あるある大事典」の事件が起こった原因について考察した「誰の責任か？」(07 年 4 月)や、率直な意見を述べさせて頂いた「健康食品についての雑感」(07 年 11 月)、あるいは自らの若き日の愚かさを晒した「食品添加物の安全性」(11 年 5 月)のような、比較的硬派な内容もこのグループには含まれている。

一方、「2006 年を振り返る」(07 年3月)では、「白インゲン事件」など、その年に起こった、食に関する印象的な出来事をいくつか選んでみた。この「振り返る」内容の原稿については、当初、毎年度末のシリーズ化にしようと目論んでいたが、結果的に1回坊主になってしまい(!)、その後、全く振り返っていないのは、実に恥ずかしい思いだ。

密かに自分で気に入っているのは「料理と実験」(09 年 9 月)。タイトル通りの内容だが、「材料の調達」、「整理整頓」、「段取り」、「手さばき」、「五感が命」、「検証・評価」の各項目に関して、両者を比較したのは悪くないアイデアであったと自己満足している。一方、「食べ残し」(09 年 6 月)を書くに当たっては、以前から気になっていた話題を色々と勉強することができ、良い経験であった。

「研究の宣伝」

厚かましくも、自分たちの研究成果を 10 回にも渡ってアピールさせて頂いた。もちろん、宣伝目的の原稿だ。しかし、あえて言い訳を添えるとすれば、昨今、研究成果をより分かりやすい言葉で広く社会に伝えることを様々な局面で要求されており、その活動の一環であると言えなくもないのでは、と考えている。

「食品因子5人衆」シリーズ(07 年 5-8 月)では、東南アジア産野菜類などから見出した発がん予防物質を取り挙げ、総説風の読み物としてまとめた。また、「緑茶の副作用研究」(11 年 1 月)や「予想外のデータが出たらどうする?」(13 年 2 月)では、機能性食品成分が必ずしも期待された効果だけを発揮するとは限らないという事実に焦点を当てた。また、「食品成分のプロテオホルミシス効果」(13 年 5,6 月)では上記の「Xenohormesis」の概念に則した、機能性成分の新しい作用機構の可能性を提示したつもりだ。

「学会雑感」

国内外での学会出席に際して、一般参加者や組織委員、あるいは招待者としての立場から感じた様々なことを率直に述べた。例えば、「学会の意義と方向性」(06 年 6 月)や「国際学会 ABC」(08 年 2 月)では、国際学会の特徴、私自身の体験談や英語による講演や質疑応答の難しさや重要性を「JSoFF2009@KOBE」(10 年 1 月)では、組織委員の立場で学会裏話を、また「日本農芸化学会 2011@京都シンポ予告編」(11 年 2 月)や『ICoFF における「Cancer Prevention II」』(07 年 10 月)ではシンポジウムのコーディネーターという立場で事前にハイライトを紹介し、集客を目論んだ。

おわりに

自分の日記にでも書いておけばいいことを、(日記を書けない性分なもので)本紙面を利用して振り返らせて頂いた。小学生の時から作文が苦手で、国語の成績がひどかった自分がこうして 8 年間も駄文を書き続けられたことについては、我ながら「やればできる」である(クオリティーは別としまして)。

これも一重に本誌編集部の方々の暖かい支援のおかげであり、この場を借りて、や氏、よ氏、お氏、ひ氏、し氏に御礼申し上げます。また、すでに退職された、た氏は特別な査読者でもあり、腑に落ちるコメントやヒントを何度となく頂いたことに感謝します。

今後、この連載がいつまで続くかは神のみぞ知る(無神論者)ですが、可能な範囲でお付き合い頂ければ

これ以上の喜びはありません。これらかもよろしくお願い致します。

2014 年 7 月号

【10 年後の雑感】

「振り返りの振り返り」になりますね。「自分の日記にでも書いておけばいいことを」は本当にそう思います。ただ、そんな自己満的なもののごく一部がもしかして誰かの役に立ったり、楽しんでもらえたらという気持ちですね。もし、日記を公開しなければその確率はきれいにゼロになりますから。少しでも反響をもらえますと単純に非常に喜びますのでどうぞよろしくお願いします。

人工化学物質にまつわる誤解

Misunderstandings about man-made chemicals

はじめに

「洋ナシにはホルムアルデヒドが含まれている」と聞くと、恐らく意外に思われるだろう（実は私も最近、それを知った）。洋ナシだけでなく、リンゴやシイタケなど他の多くの身近な食品にも含まれているのだ（WHOのデータ）。言うまでもなく、ホルムアルデヒドは「シックハウス症候群」の原因物質として有名であり、IARCではグループ1の発がん物質（ヒトにおける発がん作用が確証されている）に分類されている。

しかし、私が知る限り、洋ナシに毒性があるかどうかについて、これまで問題になったことはない。これは当然、長年に渡って安全性（正確には顕著な毒性がないこと）が確認されてきた実績があるからだ。しかし仮に、新しく認可されたトクホに同等量のホルムアルデヒドが検出されたとなれば、社会はどう反応するだろうか。

化学物質に関する偏見を是正するため、化学者や毒性学者 19 名のコメントなどを掲載した「Making Sense of Chemical Stories（協力：英国王立化学協会）」というパンフレットの改訂版が今年、出版された（http://goo.gl/TzcbVX でダウンロード可能）。消費者が化学物質に対して抱いている6種類の誤解と、それらに対する科学者の説明を紹介してみたい（なお、私のコメントには※印を施した）。

誤解1「化学物質なしでも生活できる」

John Emsley（化学者）は言う「平均的な人で体内には 3 兆個のウラン原子がある。それらは土中の野菜などから摂取されたものだ（だから自然からも危険な物質がどんどん体内に入っている）」（※わかるけど、実際には微々たる量をわざわざ「3 兆個」という法外な数字で表現するのはいかがなものか。ちなみに、ウラン 3 兆個は約 1.2 ng に相当する（1 ng = 10^{-9} g）。また、Wikipedia には、地殻のウラン濃度は 2400 ng/g、海水中は 3300-3400 ng/L と記載されている）。

一方、国際環境 NGO グリーンピースのホームページには、「もし、誰かがあなたの家に来て、正体不明の化学物質のカクテルを勧められたら飲みますか？もちろん飲まないでしょ？」という、化学物質否定論な表現がある（http://goo.gl/8O57M1）。これに対して、Derek Lohmann（化学者）は『「ブタノールとアミルアルコールとヘキサノールとフェニルエタノールとカフェインとゲラニオールとケルセチンとエピカテキン-3-ガレートとエピガロカテキン-3-ガレートと無機塩が入ったドリンクを飲みますか？」と言われれば確かにぞっとするだろう。だけど、「お茶はいかがですか？」と聞かれれば問題なく飲むでしょう。事実、お茶には上記の化学物質が入っているのだから、偏見を持つのは間違いだ』と反論している（※えっ？グリーンピースは「正体不明の化学物質のカクテル」と言っているのに、それをお茶に例えるのは話のすり替えと言われても仕方がない？）。

誤解2「人工化学物質は危険だ」

人工化学物質だから毒性があるとか、天然物質だから安全と言うのは短絡的な発想だ。たとえば、髪の染料に使用されるヘナ（Henna、インドなど熱帯地域で栽培されるミソハギ科植物）はアレルギー反応を起こすし、自然の水や食糧は衛生状態が悪い場合には死亡事故を起こすこともある。

また、植物中の化学物質の含量は、土壌中の微生物の量や紫外線の強さによって変動することにも注意が必要だ。つまり、化学物質の含量を標準化しなければ、想定した効果が現れない、あるいは副作用が発生するかも知れない。化学成分の組成は常に一定であることが望ましく、天然材料ではこの点を制御することは難しい。

また、アレルギーの原因物質であるヒスタミンは体の中で生産される「自然」の化学物質だが、皮肉なことにそれを制御するために人工化学物質が使用されていることも無視はできないだろう。自然の化学物質の集合体であるバクテリアやカビなどの感染防止や治療に対しても同様なことが言える（※微生物を「化学物質の集合体」と捉えるのは無理がある！）。

誤解3「多くの合成化学物質が、がんやその他の多くの病気の原因となっている」

ある疾病を起こす食品や材料に特定の化学物質が含まれている場合は、注意深く考察すべきだ。つまり、両者の関係性として、(i)その化学物質は含まれているが病気の原因ではない、(ii)原因である可能性は考えられるが、因果関係を説明できるほどの含量ではない、あるいは量的な相関関係はあるが因果関係はない、(iii)原因物質として妥当と考えられる、の 3 種類があることを忘れてはいけない。

たとえば、飲酒量の多い人は肺がんになりやすい、という相関データが得られたとしよう。もちろん、アルコールの摂取が肺がんを誘発する可能性もあるが、逆に肺がんになるほどタバコを多く吸う人は飲酒量も多かった、というケースも考えられる。このように、原因と結果の関係性を明確にすることが重要だ。また、その他のポイントとして、「その情報は科学的な実験結果に基づいているか？」、「どういった団体や機関が情報発信しているのか？」、「毒性メカニズムは解明されているか？」なども重要だ（※本コラムでも相関関係と因果関係の問題については何度か取り挙げた。この点を考慮するだけでも一般消費者のリテラシーは向上するだろう）。

誤解4「化学物質に晒され続けることは時限爆弾を抱えているようなものだ」

こういった主張をする人々は以下の 3 点に注意して欲しい。(i)化学物質の濃度を考慮して安全性を議論する。現代化学では、ppb の濃度まで検出できるが ppb というのはオリンピックプールの中の角砂糖一個に相当するのだ（※だから「〇〇が検出された」と短絡的に反応せず、濃度の意味を考えるべきだという意味）、(ii)我々の体は有害な化学物質を排除するシステムを備えている、(iii)体内に化学物質がある、というのは直ちに何か有害な作用が現れる、ということにはならない。ヒトの体内は常に天然あるいは人工の化学物質に暴露されていて、どちらもある一定のレベルで有害あるいは有益な作用をしている（※消費者の誤解の多くは(i)から来ているのかも知れない。また、(iii)は事実かも知れないけど少し漠然とした表現）。

誤解5「人工化学物質は避けた方がいい」

危険性と利益のバランスを重視すべきだ。たとえば、家財や家具などに使われる不燃材には害作用を示す人工化学物質が含まれているかも知れない。しかし、こうした化学物質を活用することで、計り知れない恩恵や利益が現在までにもたらされたのだ。例えば、英国では 1998 年に不燃材の使用が義務化されたおかげで、5 年間で 1150 名の命が助かり、また 13442 名の負傷が避けられたという報告もある。

また、化学物質は常により良いものへと置き換わって行くという事実もある。例えば電気絶縁性や不燃性が高い PCB はトランスやコンデンサーの材料として古くから使われてきたが、もし PCB がなかったら、家庭で電気を使用することも不可能だったのである。後に催奇性などの毒性があることが判明し、世界的な問題になったことも事実だが、より安全性の高い後発化学素材の開発に貢献したことを忘れるべきではない。

誤解6「我々は人工化学物質の毒性実験に使われるモルモットだ」

化学物質否定派は言う。「化学物質の作用には未知な面が多い。また、(一生涯など)長期にわたって暴露されるにも関わらず、そのような試験は実施されない。法的な規制も役に立たない」。しかし、薬品、ペット飼料、農薬など多くの化学物質の製造や使用には多岐に渡る規制がある。我々が絶えず吸っている空気や毎日飲んでいる水に関する規制と同じであり、また、それらには厳密にコントロールされている。(※長期試験の欠如に関する反論は提示されていない)。

そもそも、「我々はモルモット」と言うのなら、化学物質の製造や販売に関わる人間も同じくモルモットということになるではないか。そういった人たちにも家庭があり、また同じ地球に住んでいるというのに！(※メーカーの人間は自社製品を避けたりはしないのかな…？)。

具体的な誤解例「デトックス食は体に良い」

Colin Berry(病理学者)の反論「人間にとって毒物であるアルコールを致死量近くまで飲んだとしても約 36 時間で解毒できる。もちろんデトックス食など必要ない。肝臓のことを思うならアルコールの代わりに水を飲むことだ」(※論点のすり替え？問題はデトックス食が本当に機能するかどうかであり、アルコールが自然に解毒されるからデトックス食は期待できない、という結論にはならない。また、ある種の化学物質を摂取すると肝臓などの代謝機能に変化が起こることは十分に考えられる。話は変わるが、この項でコメントしている何人かの科学者が「デトックス食で綺麗になるのはあなたの体ではない。財布だ」と皮肉を込めたジョークを飛ばしているのが印象に残った・笑)。

おわりに

本誌の読者なら、今回の内容は「何を今さら」と感じたことだろう(科学者側のコメントに同意できない部分もあったが)。しかし、上記の誤解を抱いている一般消費者が少なくないことも事実だ。化学物質への漠然とした疑問や恐怖感を巧みに利用した、メーカーによる誇大広告は、一部の健康食品のそれと質的に酷似している。化学物質の毒性や健康食品の機能性というのは、多くの要素が複雑に絡み合った側面があり、一義的に決めつけられるものではないだろう。

ところで、あのニーチェは「That which doesn't kill me, makes me stronger.（私を殺さないものは、私を一層強くする）」という金言を残したそうだ。もちろん、精神的な意味だろうが、化学物質と生体防御機能の関係を考える上でも示唆に富んでいると私は感じる。ホルメシスの概念に則して、「化学物質に鍛えられる、という側面もある」と言うと消費者はどう反応するだろうか。

2014 年 8 月号

【10 年後の雑感】

この手の誤解はいまだ社会に根強く残っており、リテラシー改善における重要項目だと強く感じます。偏見かも知れませんが化学物質否定派はおしなべてファナティックであり、科学さえも否定するケースを見かけることもあります。それを個人的な問題として留めている場合、私はそれも良いと思いますが、面倒なことにそうした誤った主張は拡散傾向にあります。

鰻

Eel

はじめに

アツアツの白御飯に乗せられた香ばしい鰻は文句なしに美味しい。ところが、ご存じのように、中国産の安全性問題や価格の高騰などによって、鰻を気軽に味わうことが難しくなってきている。世界の鰻の 7 割を日本人が食べているという事実がある一方で、養殖用の稚魚の漁獲量が激減し、その値段はこの 10 年間で約 10 倍にも高騰したという。「鰻を全く食べられない日」が来ることを想像しただけで胸が痛む日本人は少なくないだろう。

生物としての鰻

ウナギ属 *Anguilla* に属する鰻は、海水魚でも淡水魚でもなく、一生のうちに海と川を行き来する「通し回遊魚」に分類されている。この回遊魚としての特性は、産卵についてのニュースで広く知られるようになった。2005 年、東京大学海洋研究所のグループがニホンウナギのプレレプトセファルス（Preleptocephalus）[19]をマリアナ諸島で採取した。これは世界初の偉業であり、川や湖でニョロニョロしている印象の鰻が約 3000 キロも隔てた日本へ回遊して来るという衝撃的な事実が明らかとなったのだ。

鰻は夜行性の雑食性生物で、カニやエビなどの甲殻類、貝類、藻類、さらにはカエルや小魚なども食べる。成魚になるまで 3-5 年かかるが、寿命は非常に長く、ニホンウナギでは 22 歳、ヨーロッパウナギでは 57 歳という驚くべき例もある（ちなみに、鰻の年齢は耳石[20]の分析で推定できるらしい）。また、基本的にはエラ呼吸をするが、低温条件では皮膚呼吸が 60%を超えることもあり、ある程度の時間は陸地でも生存できるのが特徴だ。

研究対象としての鰻

2010 年、水産総合研究センターは人工孵化した鰻を成魚に成長させ、そこから更に、産卵、稚魚の孵化という完全養殖に世界で初めて成功し、大きな話題となった。稚魚の漁獲量が減少している状況において、このような養殖技術は鰻の食用問題を一気に解決する可能性も秘めている。しかし現状では、まだまだコスト的に実用レベルにまでは達しておらず、飼料や生育環境などの更なる改善が必要ということだ。

一方、理化学研究所の Kumagai らは、ビリルビンと特異的に反応するタンパク質が鰻の筋肉に存在することを Cell 誌で報告した[1)]。ビリルビンは血液の酸素運搬に関与するヘモグロビンの代謝産物の 1 種で、溶血や肝臓機能マーカーとして知られている。新規タンパク質は UnaG（Unagi の Green 蛍光の意）と命名され、ビリルビンと反応して蛍光を発することから、その高感度・高精度検出法の開発に活用できる

[19]孵化直後から卵黄を吸収しつくすまでの前期仔魚。
[20]炭酸カルシウムで構成され、脊椎動物の内耳に存在する組織。木の年輪のような輪紋構造が 1 日に 1 本形成される。

と期待されている。

さらに、生体防御機構として重要な Keap1/Nrf2 系がヨーロッパウナギにおいて機能していることを示唆するデータ[2)]も興味深い。過酸化水素を含んだ培地中にスライスしたウナギの肝臓を入れると、カタラーゼなど抗酸化酵素の遺伝子発現が有意に増加したことから、本防御機構が魚類以上の生物で広く保存されているという従来の説を支持するデータと言えるだろう。

食材としての鰻

次は、最も重要な鰻料理だ。上述したように、日本は最も多く鰻を食べる国だが、お隣の中国、韓国、台湾、そして、ヨーロッパウナギがいることから想像できるが欧州各国でも食されている。ちなみにニホンウナギとヨーロッパウナギは外観的に類似しており、国内の養殖場などでも混在していることが珍しくないようだ。例えば、宍道湖と三河湾の鰻が DNA 鑑定された結果、それぞれの 31%および 12 %はヨーロッパウナギであることが判明している[3)]。

さて、日本における主な食べ方としては、鰻丼や鰻重(基本的に容器の違い)、蒲焼(鰻とご飯が別々)、白焼き(蒸して焼いたもの)、ひつまぶし(櫃まぶし:細かく刻んだ鰻のかば焼きをご飯に乗せた名古屋名物。一杯目はそのまま食べ、二杯目はシソ、刻みノリ、ゴマなどの薬味と共に食べ、三杯目はわさびを溶かしてお茶漬けで頂く)といったところであろうか。

これらの中で、やはり身近なのは蒲焼だが、私は最近、スーパーで売っている普通の鰻がちょっとした工夫で美味しくなることを知った。それは極めて単純な方法で、電子レンジでチンする代わりにグリルで焼くというものだ(トースターでも良い)。途中で軽くタレにつけてさらに焼けば、専門店の鰻を思わせる香りや歯応えを愉しむことができる(この方法は多少面倒だが、電子レンジでチンした国産よりもグリルで焼いた中国産の方が良い、と感じる程に効果的だと思う)。

また、「ふっくら感」が欲しい時は軽く熱湯をかけてから焼けば良い(タレが流れ落ちた時は新たにタレを足す)。時にはタレがつけられていない鰻も売られているが、そうしたときは白焼きにし、ポン酢やわさび醤油、あるいは上質の塩で食べると蒲焼とはまた違った風味が愉しめるのだ(白焼きの良いところは日本酒や焼酎との相性が抜群なことだろう)。

ところで今年、私は福岡の柳川市を訪れる機会に恵まれた。竹竿一本で操る「どんこ船」の川下りで有名な観光地であり、のどかな街並みの風情や景観はとても味わい深いものであった。そして、川の周辺には古民家のような店構えの老舗の鰻屋がいくつか並んでおり、評判の「せいろ蒸し」を初めて食べた。

注文してからしばし待つと、非常に年季の入ったせいろが運ばれてきた。触ってみると、「えっ!?」と思うくらいアツアツで驚いた。どうやらこれは、高温で蒸すことによって鰻とタレのうま味をご飯に深く染み込ませる目的らしい。実際に、味の方は絶品で、香り、歯応え、味付け共に文句のつけようのないものであった。また、蒲焼の上に錦糸卵がたくさん乗せられているのも特徴なのだが、蒲焼の茶色に錦糸卵の黄色が非常にマッチしており、見た目の鮮やかさにも感心した。

めったにない機会なので、他に骨せんべい(カリカリでビールに合う)、鰻巻(うまき:蒲焼を使ったフワフワの卵焼き。私には少し甘すぎるかな?)、鰻酢(うざく:鰻とキュウリの酢の物。甘くて柔らかな鰻と酸

っぱくてパリパリのキュウリの組み合わせに納得)も頂いた。これら以外にも、最近、考案されたという「うなむす」(せいろ蒸しの甘いご飯に蒲焼を包み海苔で巻いたおにぎり)も人気があるらしいので、次の機会にはぜひ試してみたい。

海外でも鰻を食べたことがあるが、やはり食べ方は日本とは異なる。例えば、韓国の釜山では、ざく切りした鰻をバーベキューの要領で豪快に炭焼きする(釜山の魚介料理は何でも安くて美味しい)。焼いている時にはタレは塗らず、取り分けた後、ゴマ油をベースとしたソース、コチュジャンを使った甘辛いソース、日本風のタレ、あるいはシンプルに塩味など、各自が好きな味付けで食べるのだ。

また、中国では「注油鰻魚」というちょっと変わった料理がある。紅糟(紅麹の酒粕)、酒、塩、砂糖などが混ざった調味液に鰻を漬け込み、片栗粉や卵白の衣をつけて揚げるフリット様の料理だ。紅糟は文字どおり、鮮やかな紅色を呈しているので、ぱっと見た感じでは何の料理かわからない。

ヨーロッパの鰻料理は未経験だが、ドイツやデンマークなどでは鰻の燻製が食べられているそうだ。また、北スペインでは「アングーラス アル アヒージョ(Angulas al ajillo)」という料理があり、これは鰻の稚魚をオリーブオイルとニンニクなどで調味したものだ(アヒージョ自体は最近のブームなのでご存じの方も多いだろう)。日本では鰻の稚魚は食べないがスペインでは逆に稚魚しか食べないそうで、その辺りの食文化の違いも興味深い。しかし、スペインでもやはり稚魚は非常に貴重なので小さなサイズのアヒージョでも 1 万円は下らないそうで、かなりの高級料理のようだ。

また、料理についてあまり良い話題を聞かないイギリスでは「鰻のゼリー寄せ」という、18 世紀に考案された料理がある。ぶつ切りにした鰻を水、レモン汁、ローリエ、ナツメグ、酢などと共に煮込み、それを冷やすと鰻から溶出したコラーゲンが固化して出来上がり。食べるときには酢や唐辛子酢をかけて食べるということだが、あまり美味しくなさそうな印象というと怒られるだろうか…(逆に興味が沸きますが)。

番外編「うなぎパイ」は全国的に有名なお菓子だ。ウナギの骨粉が原材料として含まれており、浜松、あるいは静岡で最も有名なお土産品の一つと言っても過言ではないだろう。余談で恐縮だが、誤解されている方がいるかも知れないので、ここでトリビアを1つ。うなぎパイのキャッチフレーズは言わずと知れた「夜のお菓子」だが、これは滋養強壮というニュアンスではなく、実は夕食後の一家団欒の時間に家族みんなで食べて欲しい、という当時の社長の願いに由来しているのだ。

おわりに

値段が高騰した数年前から、我が家の食卓に鰻がお目見えする回数は極端に減った。某牛丼チェーン店の鰻丼は身がプリプリして案外、美味しかったが、サイズは小さく、驚くほどの低価格の牛丼に比べると、そう簡単に手が出るものではない。さらに追い打ちをかけるように、今年、ニホンウナギはレッドリストの絶滅危惧 IB 類[21]に分類されたという。その一方で、今年は稚魚の漁獲量は大幅に回復したという朗報もあるが、まだまだ価格への影響を実感できず、少しでも状況が上向けばと切に願う。

[21]近い将来、野生での絶滅の危険性が高く、過去 30 年間で生息数が半分以上に減少した種。

参考文献
1)Kumagai A, et al.: Cell., **153**:1602-11 (2013)
2)Giuliani ME, Regoli F.: Aquat Toxicol., **150**:117-23 (2014)
3)Zhang H et al.: Fish Sci, **65**:684-686 (1999)

2014 年 9 月号

【10 年後の雑感】

数年前に本場の浜名湖近くのお店で鰻を食べる機会に恵まれましたが、やはり唸りましたね。死ぬ前の最後の晩餐の筆頭は鰻、これから先、鰻が絶滅危惧で食べられない時が来るのは本当に恐ろしいですね(でも価格高騰には抗えず、食べる頻度は確実に減りました)。2023 年に近畿大学が鰻の完全養殖に成功したのが記憶に新しいですが、もう心の底から期待しています。

情報を正しく流す、正しく理解する

Distributing correct information, and perceiving it correctly

はじめに

「基準値のからくり」(ブルーバックス)を読んだ。基準値は、私たちが健康で安全に生活して行く上で指針となるべき数値群である。食品の賞味期限や血圧の基準値など身近なものも多いが、本書ではその決定法に関する意外な事実がいくつか紹介されていて面白かった。このように、「現場の真実と表に出てくる情報」は乖離していることが多く、時にはそれが原因で社会問題にまでなってしまう例もある。

ご存じのように、食品の健康効果に関する情報についても同じような状況と言えるだろう。本稿は、インターネットで実際に流れている健康情報を例に挙げながら、この問題について再考する機会となれば、という想いで執筆した。なお、具体的な情報発信源が特定できないよう、記載内容に関しては意味を変えない程度に加工している。

情報源の分類

まず、どういった個人や団体が情報を発信しているのかを整理する。やはり健康食品会社のホームページが最も多く、誰でも知っている大企業から、検索して初めて名前を聞く中小企業まで様々だ。次に多いのが、健康や美容に興味がある個人、あるいはクリニックの経営者などである。こうしたホームページやブログには、内容を読んでいくうちに、商品の宣伝になっているパターンや商品へのリンクが張られている場合もあり、いわゆるアフィリエイトで利益を得ているようだ。

また、決して営利目的ではなく、健康問題に強い関心を寄せ、より良い生き方を模索し、提唱しているような各種団体や、自分なりに猛勉強したと思われる個人的なサイトもある。こうした情報源に関しては、たとえ間違った情報を含んでいても、むやみには批判できないが、社会への影響を考えると看過できないことも事実である。

定義は大切

次に、問題となる表現や記載内容を具体的に指摘したい。たとえば、健康成分に関する多くのサイトでは、「ファイトケミカルは第７の栄養素！」のような文言が目に留まる。これは3大栄養素(タンパク質、炭水化物、脂質)に続き、第4(ビタミン類)、第5(ミネラル類)、第6(食物繊維)と分類し、それに続く第 7 番目の栄養素としてファイトケミカルを位置づけたものだ。

しかし、コーデックス委員会の栄養表示ガイドラインには、栄養素の定義として、以下が明記されている。「通常、食品の成分として消費される物質で、次のいずれかに該当するもの。1. エネルギーを供給するもの。2. 成長、発達、生命の維持に必要なもの。3. 不足すると特有の生化学または生理学上の変化が起こる原因となるもの」。ファイトケミカルは、確かに摂取すると「特有の生化学または生理学上の変化」が起こることが多いが、不足したときの症状については一定の見解が得られておらず、現在のところ、学問の世界では栄養

素とは定義されていない。

また、「ファイト（phyto）は植物性の、ケミカル（chemical）は化学物質を意味します。自然界に何千種類もあり、生命活動に必須ではありませんが、がんなど様々は病気を予防する効果があることが最近の研究で明らかとなってきています」、「植物は動物と違って動けないためにファイトケミカルを合成して環境ストレスに適応しており、このパワーが健康につながります」などの記載内容は、不思議と多くのサイトで共通しており、コピペされるケースも少なくないのではと勘繰ってしまう。

そうしたサイトでは、上記に続いて、ファイトケミカルの具体例や含まれる代表的な食品群の紹介へと続き、また「7色の健康成分」などと表現し、ファイトケミカルを色合い別に分類している場合もある。そして、それらの生理機能性に関しては、「〇〇が気になる方にオススメ」という婉曲表現ではなく、「健康効果の例」と称して具体的な生活習慣病名まで表記していることあり、眉をひそめたくなる。もちろん、最後に商品販売へと誘導するパターンも多い。

機能性情報の上位

機能性表示の例としては、やはり「抗酸化」の文言が極めて多い（そうでないサイトを見つけるのは難しいくらいだ）。「老化や様々な疾病には酸化ストレスによる生体のダメージが関係しています。しかし、ファイトケミカルには優れた抗酸化能があるので、それを抑制できます」といった記述だ。しかし、ご存じのように、実際にヒトの体内でファイトケミカルが抗酸化機能を発揮しているか否かについては依然として議論の対象であり、一般大衆の理解（誤解）と研究現場の間にはかなりのギャップがあると感じる。

次に多いのはがんであろう。米国国立がん研究所が 20 年以上も前に発表した「がん予防効果が期待できる食品」のリストを紹介し、あたかもこうした食材を摂ればがんが予防できるような印象を与えてしまう例も少なくない。このリストは、過去の発がん予防研究結果を総合的に解析して作られ、単に「可能性」が高い食品を序列化しただけのものであり、決して実際の効果を証明したものではない。さらに、このプロジェクトはその後の進展がなく、いつの間にか立ち消えしているにも関わらず、そうした記載はなく、過去情報が独り歩きしている例がほとんどだ。

「免疫力アップ」も決まり文句の一つと言って良いだろう。「野菜や果物に含まれるファイトケミカルを積極的に摂取し、免疫力を高め病気に強い体作りをしましょう」のような文章がよく見られる。免疫応答というのは第一線の研究者でも見解が分かれる場合が多く、矛盾や謎に満ちている複雑な世界だ。しかし、健康食品のサイトでは、免疫細胞を活性化すれば、細菌やウイルスに抵抗性ができ、また、がん細胞も駆逐できるような印象を抱かせる表現が非常に多い。

現実には、免疫細胞といっても単一の種類ではなく、活性化と言ってもその詳細は個々に異なる。そして、様々な病因となる炎症やアレルギー反応も「免疫の活性化」の範疇に入れても間違いではない。実際に、健康に対してプラスやマイナスになる生化学的な現象が実は同じで、その程度や継続期間が異なるだけ、ということはよくある。免疫は益にも害にもなるが、こうしたサイトの責任者はそのことをどれだけ知っているのだろうか。

前述の活性酸素も同じだ。健康食品には抗酸化能に優れているものがたくさんあるらしいが、体内から活

性酸素を除去してしまうと、それこそ免疫機能の低下につながり、感染症のリスクが上がってしまうであろう（幸か不幸か、それほど効果の高い画期的な抗酸化性食品は未だ見つかっていない）。

目に余る具体例

端的に言えば、酵素栄養学と呼ばれる世界はかなりひどい。「酵素を食べて健康に」など、まともな研究者であれば絶対に言わないような内容が一部のコミュニティではまかり通っているようだ。この関連サイトには、次の表現があった。「もちろん、酵素ドリンクにファイトケミカルがタップリ含まれている理由は、時間をかけて原材料の細胞壁を壊わし、その間に出来上がった酵素やファイトケミカルなどの有効成分がスープの中に溶け込んでくるからなのです。だからファイトケミカルを摂るためにも酵素ドリンクを飲みませんか？」（細胞壁が破壊されるような条件で酵素が安定して存在するのか？そもそも経口摂取した酵素は胃などで変性・失活するのに、どのようなメカニズムで効果が出るのか？…）。

また、こんな表現もある。「からだの中に存在する酵素は消化酵素と代謝酵素に分類できます。そして、食品には食物酵素が入っているのです。食物酵素が多い食品を食べると潜在酵素を消化酵素として使う必要がなくなり、代謝酵素として利用することができます。代謝がスムーズになればからだの中をきれいに保つことができ、病気にならないからだをつくることができるのです」（私もこの道長いが、食物酵素も潜在酵素も初めて聞いた言葉だ。これをニセ科学と呼ばずして何と呼ぶのか）。

また、酵素とは関係ないが、次も頭がクラクラした。「ファイトケミカルは非常に不安定で壊れやすい物質です。たとえば、野菜に市販のドレッシングをかけると、それに含まれる食品添加物や保存料などの化学物質に反応し、ファイトケミカルは活性を失ってしまうのです。しかし、天然素材のドレッシングなら壊れません、だから天然や手作りの食品を食べましょう」（このサイトは営利目的でないようだったが…）。

おわりに

誰でも手軽に情報を発信でき、誰でもそれを受け取ることができる時代だ。もちろん、悪意のない情報もあるが、科学的根拠の提示はなくコピペに頼った表現を多用したサイト、また、断定表現と推定表現が明確に使い分けられていないサイト（その区別の重要性すら認識していないのだろう）が余りに多いことは事実である。さらに、食品機能性表示制度が始まってしまうと、食情報のさらなる混乱は避けられないと私は予想する（本制度の是非については、別の機会に触れたいと考えている）。

しかし、上記の「食情報祭り」を他人事として片づけてはならない。こうした事態を招いているのは、大衆の情報リテラシー不足、引いては私たち食品機能学研究者のアウトリーチ活動不足にも原因があるからだ。手前味噌で恐縮だが、以前に「健康一年生　～食の情報を先生と一緒に考えよう～」（丸善出版、2008 年）を出版し、「お茶の間のおばちゃん」でも理解できる食情報の読み取り方を解説した。しかし、微力ゆえ、混乱状況は一向に変化がなく、私たちの責務はまだまだ残されているのが現状だ。

2014 年 10 月号

【10 年後の雑感】

2022 年から始めた市民講座「食と健康の井戸端会議」では、一般消費者の多くが誤解している食情報について解説しています。たとえば、「グルテンは誰の身体にも悪い」や「日本人は古来から牛乳を飲んでいないから体質に合わない」などの誤解も正します。中でも、「酵素を食べると健康に良い」に対する批判は、「知らなかった！」という大きなリアクションが得られる好評ネタです。

「食と健康の井戸端会議」

初心いろいろ

Various aspects of original intensions

はじめに

どこの世界にも常に新人や初心者がいる。日頃、研究室の学生に対してエラそうなことを言っている私も、1986 年 4 月の時点では右も左もわからない超未熟者であった。毎年、構成メンバーの一部が入れ替わることが多い研究室では、新人の影響は決して小さくない。実際に、元気の良いメンバーが揃って配属すると研究室全体の雰囲気がガラッと変わることも多い。当の新人たちも、できるだけスムーズにスタートを切りたいと思っていることだろう。季節的には的外れではあるが、新人とそれを受ける側にとって重要と思える点について、雑感を綴ってみた。

新人サイドの「すべし」

やはり第一印象は大切だ。後から「こんな面があったのか」と驚くこともある意味愉しみではあるが、教員や先輩から「おっ、今年は活きのいいのが入ってきたな」と思われることは決して悪くない。もちろん、無理に自分を装う必要はないが、迎える側としては新たなスタートを感じさせる良い表情が見たいものだ。

また、4月になると、会社では新人研修が始まるが、研究室でもガイダンスが行われることが多い（昔はなかったけど…）。何もわからない状態で配属するので、基本的に教員の説明に耳を傾けるだけだが、可能なら何らかのアクションをとっても良いだろう。たとえば、研究室のルールに関して、今までに培った感覚に照らし合わせて「なぜそうするのですか？」、「こうした方が良くないですか？」と必要に応じて意見を出しても実は良いのだ（伝統的な風習が形骸化している場合もあるから、教員側も新しい提案を軽視してはダメだと思う）。もちろん、未熟な4回生にこうした態度を求めるのは無理があるのかも知れないが、ポスドクなどでラボを移る場合は、あってもしかるべきだと感じる（異動先のラボの雰囲気次第だけど）。

また、配属後に、その研究室の研究史を調べることは非常に重要だ。これまでの研究の方向性の変遷、用いられてきた研究手法、自分の研究課題に関連した研究がいつ始まって、これまでにどんな成果が出ているのか、などの点に関して、過去の卒業論文などを熟読し、また先生や先輩に尋ねる。そうすることによって、自分の研究課題の位置づけや重要性が深く理解でき、研究成果が出た場合のインパクトがリアルにイメージできるので、自らのモチベーションも違ってくることだろう。

慣れない環境だからミスを多発するのも当然だ（私も研究室配属直後、カラムクロマトグラフィーを行うためのシリカゲルを、本来は有機溶媒に懸濁するところを蒸留水で懸濁して全て無駄にしてしまい、心臓がドキドキした感覚を今でも鮮烈に覚えている）。そんな時は素直に反省し、同じミスを二度としないように心がければ良いのだ。新人が失うものは少ない。

新人サイドの「避けよ」

避けた方が良いことは、上述した内容の裏返し、ということになる。追記事項としては、新しい環境に少し

慣れた頃に訪れる気の緩みが思い浮かぶ。いったん気が緩んでしまうと、なかなか初心に戻れないことが多く、何らかの転機がないと難しい。特に他の大学から院生として移ってくるケースでは、最初は誰でも緊張感に満ち溢れているが、しばらくすると、「あの初々しさはどこ行った？」と突っ込みたくなるような適応ぶり（≒堕落ぶり）を見せてくれる例も時たま見られる。

また、それと似たような話で、少しばかり経験を積んだだけで先輩面されるのも、教員にとっては頭の痛い話だ。確かに、研究室で一年も研鑽を積めば、知識や経験値はある程度備蓄されている。しかしそれは、後輩よりも単に一年だけ先を行っている（早く生まれた）というだけで、本質的に優位性はないと私は思う。しかし現実には、上から下へ「えっ？」と思うような態度や発言が伝えられることもあり、その時は強い違和感を覚える。だが皮肉なことに、年数を積んだことに由来する優越感は、実は最も教員に訪れる可能性があると言えるだろう（私も常々十分に注意しているつもりだが、時々偉そうなことを言っているし…）。

受入サイドの「すべし」

さて次に、新人を迎える側の話。新人サイドの「すべし」がスムーズに行われるように配慮するという要素が大切なことはもちろんだ。特に、新人が新しい環境に馴染んでいるかに注意を払う必要がある。幸いにして、これまで私の研究室では、窮屈な上下関係もなく、基本的に互いにフレンドリーであったが、時には繊細な感情を持った学生もおり、人間関係によるストレスが発生していないかどうか、気を配っていた時期もあった。また、ミスをしがちな初心者を短絡的に怒ってはいけないし、余計なプレッシャーを与えず、伸び伸びと実力が発揮できているか、という視点で見守る姿勢も大切だ（しかし、実際にそういった一連のケアがきちんとできていたかは、正直なところ自信がない）。

ところで、多くの企業では、研修時に社会人としてのマナー教育に加えて、社内システムやルールについてのレクチャーがきっちりと行われ、身勝手な行動が会社の利益を損なわないよう、万策が尽くされていると想像する。一方、研究室でも配属初日に、試薬の発注・廃棄や安全管理、さらにいわゆる「ホウレンソウ（報告・連絡・相談）」などに関するルール説明が行われる。

無論、ルールの大枠を伝えることは必須だが、私はあえて学生に考える余地を残すため、細かな説明は省くことが多い（他のラボに比べてルール化していない部分も多々あると思う）。その理由は、様々な状況に応じて想像力を働かせ、機転の利いた行動能力を身に付けて欲しい、という教育的な意図があるからだ（決して手抜きではないのです）。最初から、ルールだらけで拘束すると物事を考える機会が少なくなるので、教育の場ならではの緩いルールがあっても良いと思う。マニュアル人間を育てるのが目的ではないはずだから。

マニュアルと言えば、うちのラボでは操作マニュアルを作っている実験も多いが、学生にはあくまでそれは目安であると常々強調している。時には間違った内容が記載されていることもあるし、操作の意味を一つ一つ考えながら手を動かしていればマニュアルを改善できるほどの能力が身についても不思議ではない。

受入サイドの「避けよ」

京大生の場合、プライドを傷つけないことが大切、という面もある。私のように、小学校の頃から決して優等生ということはなく、元気や体力、そして要領を軸として学力を伸ばしてきたのとは違い、幼い頃から「優

秀で誉められる」レールだけを歩んできた学生も少なくないからだ。

しかし、たとえそんな優秀な学生であっても、研究と言う全く新しい畑では色々とミスを犯すこともある。上述のように、これはある意味当たり前のことだから、私も決して悪意を持って注意をしたつもりはないが、ある学生に「長い人生で初めて自分のやり方を否定されました」と涙交じりに訴えられたこともあり、冷や汗にまみれた経験もある（時効）。

新人のフレッシュなモチベーションを維持しつつ、お互いにずっと笑顔で研究を続けることができれば最高だ。しかし現実には、何かを注意すべき事態が必ず発生する。「褒めて育てる」も大事かも知れないが、何が悪かったのか、どこに原因があったのか、という点が本人には理解できていないことが多い。こうした状況下では、たとえ本人が嫌な思いをしても、足らなかった要素を指摘することは間違いではないだろう。

世阿弥の初心

誰もが知っている「初心忘るべからず」ということわざは、通常、「いつまでもフレッシュな気持ちを忘れてはいけない」という意味で使われている。しかし、大和猿楽の役者であり、また多くの書も残している世阿弥は、晩年 60 歳を過ぎた頃に書いた「花鏡」の中で、次のように初心を説いている「しかれば当流に万能一徳の一句あり。初心忘るべからず。この句、三ヶ条の口伝あり。是非とも初心忘るべからず。時々の初心忘るべからず。老後の初心忘るべからず。この三、よくよく口伝すべし」。

すなわち、ここで言う初心とは、フレッシュな新人の心境、すなわち「初志」ではなく、「初心者の未熟さ」という意味だ（役者である世阿弥の立場からは「芸の未熟さ」と解釈できる）。従って、「時々の初心忘るべからず」とは、齢を重ねるに従って色んな物事を積み重ねて成長するが、各段階で感じた「未熟さ」を忘れるな、というメッセージだと解釈できる。また、芸の道を極めたと考えられる「老後」であっても「芸の未熟さ」を自覚し、さらに精進せよとも述べている。つまり、年を取っても絶えず成長を求めて、死ぬまで新たな試練を乗り越えようとする気概の源が世阿弥の言うところの「初心」なのだ。

おわりに

当然のことながら、多くの新人は数年後には逆に新人を教育する側に立つ。自分が新人の頃どうであったか、何ができて何ができなかったのか、その後、どのような過程を経て成長して来たのか、そんな経験を常に頭の片隅においておけば、より質の高い指導や教育につながるのかも知れない。世阿弥の説く「初心」は、教わる側はもちろんのこと、教える側も「初心者の未熟さ」を忘れず、それぞれの立場で成長を求め続けるべきだという真摯な姿勢が感じられ、とても心に響いた。

2014 年 11 月号

【10 年後の雑感】

この歳になると初心を思い出すのはほぼ無理ですね。「無理」ということを自覚していることで何とか初心者の心情に接近したいというところでしょうか。

研究テーマの設定

Setting up a research theme

はじめに

大学の研究者で良かったと感じることの一つは、原則的に研究テーマを自由に設定できることだ。何らかの制約があると思われる、企業などの開発研究とは一線を画すると言えるかも知れない。あえて例えるなら、すでにある程度、輪郭が仕上がった絵に自分のセンスで色を塗って行くのが企業、真っ白なキャンバスに絵筆を下すところから始めるのが大学の研究という感じだろうか（もちろん、良し悪しを言っているのではありません）。

ところで最近、私は高校生を相手に研究者の仕事について紹介する機会が何回かあり、研究という仕事にはどんなプロセスがあって、それぞれの内容を説明している。その中で強調していることの一つは、「研究テーマの設定が何より重要」ということだ。では、具体的に何がどのように重要なのだろう。自分自身の整理のためにもまとめてみた。

新規性

高校生相手に「テーマの設定が一番悩ましいし、難しい」と言うと、大抵の場合、意外に思われるようだ。「何かの発見をテーマにすればいいんじゃないのですか？」などと簡単にコメントされると、「じゃあ、君がやってみたら？」と冷たく言い返すことにしている（心の中で）。この状況は言わば、専業主婦が「掃除や洗濯、そしてご飯の支度さえしていれば昼寝もできるし、楽ですよね～」と言われる状況に似ている（のかも知れない）。

良いテーマを設定する上で大前提となるのは、もちろん新規性だ。つまり研究は、まず「知られていないことを知る」作業から始まるが、これが決して容易ではない。特に私が学生の頃は、今のようにネットで検索して情報を効率的に収集できる環境ではなかったので、苦労がつきものだった。もちろん、指導教官が「このテーマは新しい」と言えば、それが本当であれ誤りであれ、鵜呑みにしていれば良いが、徐々に自分の責任の比重が増してくるとそうはいかない。

先行研究があるのかどうかをチェックするため図書館にこもり、自分の研究分野の科学雑誌の頁を一日中めくっていたことも珍しくはない。また当時は、文献検索システムも少しは利用できたが、肝心のデータベースが不十分であり、さらに図書館で専門の職員の方に依頼する必要があったので利便性は良くなかった。

そして、実はインターネット時代の現在でも、そう簡単ではない。自分が計画している研究のキーワードで関連論文がヒットすれば、すでに先行研究があると即座に判断できる。しかし、そうでない場合は検索ワードが不適切・不十分である可能性もあり、「ない」を証明することは非常に難しいからだ。検索作業にもノウハウがあるので、精度が低ければ知らずのうちの過去の追試を一生懸命やってしまう、という事態も起こり得る。さらに、研究に着手してから競争相手に先を越されるケースもあるので新規性の確保は案外と難しいものなのだ。

重要性・妥当性

もちろん、新規性があれば良いというものでもない。複数の既知の事実を考え併せれば誰にでも予想できる結果しか出ないような研究テーマは注目度が低く、論文投稿しても掲載拒否を食らう可能性が高い。どうせ同じ時間や労力を費やして研究に従事するのなら、その価値がより高いものに取り組むべきなのは当然のことだ。

その一方で、ハードルが高すぎるテーマだけに執着することは極めて危険だ。研究者であれば誰もが「一発当てたい」と考えていることだろう。だが、そんなテーマだけでは、「結果が出ない→業績が残せない→研究費が取れない→結果が出ない」の悪循環に陥る。だから、比較的、目に見える成果が挙がりそうで意義深いテーマを軸としながら、いわば地下で鉱脈を探るような恰好で大穴プロジェクトにも色気を出している研究者も多いのではないだろうか。

学生が毎年のように入れ替わる大学では、さらに考慮すべき要素として、制限時間の問題もある。長い時間を必要とする、ある一つのテーマを複数の学生がバトンリレー方式で受け継いでいく場合も多いが、博士課程などの場合は一人で完遂する必要がある。なので、設定したテーマが3年なら3年で終わる見込みがあるのかどうか、という点についても留意しなければならない。

流動性・柔軟性

設定した研究テーマで期待通りのデータが出て、晴れて論文や学会発表にまでこぎつければ良いが、多くの場合、そうは順調には進まない。仮説に則した実験データが得られない原因として、実験デザインの不備、実験技術の不足、そして、そもそも仮説が間違っていた、など様々な原因が想定できるが、各要素が複雑に絡み合うために真の原因を究明することは困難なケースも多い。

こうした状況下で、試行錯誤をしながら粘り続けるのか、勇気ある撤退、すなわち研究テーマの大幅な変更、あるいは中止かという問題に関しては、いつも葛藤が伴う。自分で創り上げたテーマだから、安易に捨てることは不本意だ。そして、散々苦労を重ねた結果、やっとの思いで困難が打破できる場合もある。この経験が研究者としての自信にもなるので、苦境でも「いや、まだ行ける」と思いたくなるのが人情なのだ。いずれにしても、先の見えない「闇の期間」は恐怖以外の何ものでもない。

「社会への還元」

上記した、研究の新規性（しばし、「新奇性」とも表現される）、重要性、さらには妥当性に加えて、近年、非常に重視されるようになったのが「社会にどれだけ貢献できるか」と言う評価軸である。血税を基盤として研究している以上、この要件は十分に理解できるし、目に見える形で国民に還元できるようなテーマにより大きな比重が置かれるのは当然だ。

しかし同時に、納税者には「どのような研究が役に立つ、あるいは逆に役に立たないのかを評価することは決して容易ではない」ということを理解して頂きたいと切に願う。食品機能学分野では、食を通して健康維持や疾病予防を図り、膨張し続ける医療費の削減に寄与する、という誰でもわかりやすい貢献内容があるために判断されやすい。しかし、重要性が理解されない研究分野も無数にあるのだ。

さらに、一見、無意味に思える研究でも、時代や社会情勢、さらには科学の進歩によって重要性が激変することも少なくないことを指摘しておきたい。例えば、タンパク質に翻訳されない、いわゆる non-coding RNA は、昔は全く意味のない「ジャンクな RNA」と認識されてきた。しかし近年、non-coding RNA の1種である miRNA が様々な生命現象に重要な役割を果たしていることなどが解明され、今日では先端研究の重要な鍵分子群として注目されている。だから、その重要性が未知の時代に、「ゴミ屑みたいな RNA の研究が何の役に立つのか」と単純に切り捨ててはならないのだと強く感じるのだ。

もちろん、何十年、何百年経っても人類の役には立たない研究もあるのだろう。しかし、繰り返しになるが、どんな研究が社会へ貢献できるのかを正確に判断することは非常に難しいということだけはもっと広く認知されて欲しいと思う。

イグ・ノーベル賞

「役に立たない研究」と言えば、イグ・ノーベル賞[22]を連想する人も多いだろう。「人々を笑わせ、そして考えさせてくれる研究」に対して授与されるもので、1991 年に創設された。ユーモラスな要素を含めた賞なので、受賞対象となった研究が役に立つかどうかを議論すること自体が野暮なのだが、次のような例は含蓄に富んでいる。

2006 年、シュワブとメイの両博士(カリフォルニア大学)は「なぜキツツキは頭痛がしないのか」という研究テーマで本賞を受賞した。確かにキツツキは猛烈なスピードで木の幹に穴をあける興味深い鳥だ[23]。しかし、この素朴な疑問が頭に浮かんだとき、単に「キツツキが頭痛にならないメカニズムを研究します」と研究計画書で謳っても社会への還元という観点での評価は低いだろう。しかし、「頭に強い振動が来ているのに体調に問題がないということは、キツツキは何らかの衝撃保護機構を持っている。それが解明できれば、より安全性の高い車のシートやバイクのヘルメット、あるいは耐震性の高い建物の開発に寄与できる可能性がある」と強調すれば、研究費の審査員も評価を変えることだろう。

余談だが、イグ・ノーベル賞とノーベル賞の両方を受賞した例はあるのだろうか。気になって調べてみたところ、ロシア生まれのオランダ人であるガイム博士は、「カエルの磁気浮上」(1センチ程の小さなカエルを強力な磁場中で浮かせた)という業績で 2000 年にイグ・ノーベル賞を、そして、その 10 年後には本家のノーベル物理学賞「炭素新素材グラフェンに関する革新的実験」をも受賞したということがわかった。現在のところ、ダブル受賞はたったこの一例だけ、という意味ではガイム博士は世界で最もユーモアにあふれ、かつ優れた研究者と言えるのかも知れない。

---

[22] なぜ「イグ」なのか。イグ(ig)は形容詞を否定するために用いられている接頭語。類似例として「im(impossible)」、「in(incorrect)」などがあるが、Nobel のように n で始まる名詞には ig が使用される。もちろん、Nobel は人名だが、それに近い綴りの noble(立派な、素晴らしい)を揶揄する意図でも使用されていると思われる。

[23] 1秒間に約 20 回、その衝撃は時速 25 キロくらいのスピードで壁にぶつかるぐらいの衝撃らしい。

おわりに

研究テーマの設定に関して日頃感じていることを思いつくままに綴ってみた。当然のことだが、優れた研究成果は良い研究テーマから生まれることが原則であり、逆もまた真なりである。実験操作は、ある程度の訓練を積めば一通りのことができるが、テーマ設定は、研究者としての本質的な力量やセンスが問われるという意味でプレッシャーでもあり、また愉しみでもある。

2014 年 12 月号

【10 年後の雑感】

これは永遠のテーマだけあって、いま書いてもおそらく同じような内容になるでしょうね。「研究テーマの設定は難しい」や「基礎研究を軽視するな」はいまでも機会があれば発信しています。こればっかりは自信を持てるような境地には至れませんし、テーマ設定後に「しまった」と思うことも少なくありません。それだけに最終段階（論文発表）まで良いテーマが貫けたときの喜びはひとしおです。

お酒を嗜む

Enjoying alcohol

はじめに

3 年前に開催された日本農芸化学会西日本支部若手シンポジウム(フードサイエンスフォーラム共催、宮崎市)の懇親会で提供された「焼酎瓶・焼酎甕(かめ)オールスター」は壮観だった。そして、同じような絶景が見られた昨年の日本フードファクター学会(鹿児島)の市民公開シンポジウムで紹介された「適正飲酒の 10 ヶ条」が印象深く、科学的なトピックスとの関連性もあるので取り挙げてみた。

適正飲酒とは

この 10 ヶ条を掲げているアルコール健康医学協会(http://www.arukenkyo.or.jp)は、厚生度労働省と財務省共管の社団法人で、1980 年に設立された。主な事業内容は、適正飲酒の普及・啓発および未成年者飲酒防止であり、これらと調和した形での酒類産業の健全な発展を目標としている。また、具体的な活動内容は、機関誌・情報誌・啓発ポスターなどの作成、適正飲酒に関する講演会の実施、関連学会への研究助成、酒類の広告審査委員会の事務局業務など、とされている。

さて、上記した「適正飲酒」とは何か。もちろん、未成年者の飲酒やイッキ飲み強要の禁止、さらには過度の飲酒を控えること、などはすぐに思い浮かぶが、他にもあるだろうか。要は、適正飲酒とは、心身ともに健康な状態でお酒を愉しむことであり、それを実現するために必要な心構えを具体的にリストアップしたものが 10 ヶ条なのだ(表 1)。特に印象に残ったものを以下に示す。

表1　適正飲酒の 10 ヶ条

1.	談笑し　楽しく飲むのが基本です
2.	食べながら　適量範囲でゆっくりと
3.	強い酒　薄めて飲むのがオススメです
4.	つくろうよ　週に二日は休肝日
5.	やめようよ　きりなく長い飲み続け
6.	許さない　他人(ひと)への無理強い・イッキ飲み
7.	アルコール　薬と一緒は危険です
8.	飲まないで　妊娠中と授乳期は
9.	飲酒後の運動・入浴　要注意
10.	肝臓など　定期検査を忘れずに

(アルコール健康医学協会ホームページより転載)

第4条「休肝日を」

アルコールは栄養素でなく異物であり解毒する必要がある。この過程で肝臓に負担がかかるから休肝日を設けるべきだ、という考え方は当然だろう。一般的には週に 1－2 回、休肝日を設けている人が多いと思う。しかし当然、適切な休肝日の頻度は、1 回に飲む量によっても異なるであろうし、何か科学的な根拠はあるのだろうか。日本人のアルコール摂取とそれによるリスクに関する大規模な疫学研究調査[1)]の結果は注目に値する。この調査では、1 週間のアルコール摂取量に関して、300 g を区切りとし、88,746 名（40-69 歳）が調査対象となった（300 g のアルコール量は、1 日あたりビールなら中瓶で約 2 本、日本酒で約 2 合に相当する）。

まず、男性の場合、少量しか飲まない人（300 g/週以下）は飲酒の頻度に関わらず、死亡率などのリスクが上がることはなかった。それに対して、予想通り、300 g 以上の集団では死亡率などが増加していた（女性の場合は、ヘビードリンカーの数が少なく、解析は不能）。しかし、興味深いことに、リスクが増加するのは週に 5-7 日飲む場合であり、4 日以下ではそのような傾向は無く、休肝日の重要性が強く示唆されたのである。

休肝日のメリットは文字通り肝臓を休ませるということ以外にもある。つまり、毎日のように飲んでいると飲酒という行為が当たり前になり、アルコール中毒に陥りやすい、という側面だ。また、ケースバイケースであろうが、一週間に全く飲まない日を何日か設けることで罪悪感が少しまぎれたり、お酒の良さが再認識できたりする。しかし逆に、こうしたインターバルを取ることで飲酒日にリバウンドが起こる可能性もあり、なかなか難しい問題だと思う（個人の感想です）。

上述の市民公開シンポジウムの講師は「本来なら休肝日は週に 2 日が望ましいが、1 日に飲む量がさほど多くなければ毎日飲んでも良いのではないかと個人的には思う」とコメントしていた。おそらくこれを聴いて、私を含めた左党は「そうだ、そうだ」と心の中で相槌を打ったことであろう。

第7条「薬とは別に」

お酒を飲む時に薬を飲む人が多いとは思えない。しかし、ついうっかり、ということは誰にでもあり得るだろう。いずれにせよ、知識として、薬とお酒を同時に摂るとなぜ危険なのかという理由を知っておくことが大切だ。アルコールは、大部分が胃や小腸上部で吸収される。栄養的価値はなく、むしろ異物として体内で振る舞うため、生体はこれをアセトアルデヒドから酢酸へと代謝、解毒する。生じた酢酸はアセチル CoA などに変換された後、体内の多様な酵素反応に利用され、最終的に水と二酸化炭素になる。

アルコールからアセトアルデヒドへの変換は基本的にアルコール脱水素酵素（ADH）によって起こる。しかし、飲酒量が多くなると、この反応だけでは解毒が追いつかなくなるため、シトクローム P450 2E1（CYP2E1）による代謝も始まる。ADH による代謝では生成したアセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素（ALDH）により無毒な酢酸へと速やかに代謝されるが、CYP2E1 の場合は、ADH との連携が悪く、アセトアルデヒドの滞留時間が長くなる（このアセトアルデヒドが悪い酔いや脂肪肝などの原因となる毒性物質なのだ）。さらに、CYP2E1 による代謝では活性酸素の生成も伴うため、アルコール代謝により発生する害作用は ADH 経路よりも大きい。

さて、なぜ薬とアルコールを同時に摂取すると危険なのか。CYP2E1 も種々の薬物代謝に関係するが、アルコールが体内に入ることで、他の薬物代謝酵素の活性も変動する。従って、アルコール摂取によって、実際に血中に入り込む薬物の量が、通常より多くなったり、逆に少なくなったりするリスクが発生するのだ。これに関連して、グレープフルーツの成分が CYP3A4 を阻害することで薬剤の代謝不活性化を抑制し、想定外に高い血中濃度に到達する現象は良く知られている。サプリメントと薬の同時摂取が問題となっているのも、含有されるファイトケミカルが異物であり、種々の解毒代謝酵素の活性が変動するリスクがあるという点で全く同じだ。

ところで、飲酒という行為はある種のトレーニングだと私は考えている。たとえば、うちの研究室で、配属当時はカクテルばかり飲んでいた学生が、修士や博士課程を終えるころには「焼酎はロックが美味い」などとほざく例も少なくない（※もちろん飲酒の強要はしていません！自然にそうなるのです）。これは、飲酒（＝異物摂取）を継続することで CYP2E1 の誘導能が上がることに由来していると考えられている。通常では ADH による代謝経路が約 80%であるが、アルコール依存症になると CYP2E1 経路が半分を超えることもあり、どんどん悪い代謝の割合が増加してしまうのだ。

ということは「酒が飲めるようになった」というのは、「肝臓への本格的な負荷が始まった」と捉えても良いのかも知れない（さらに恐ろしいことに、肝臓は沈黙の臓器と言われているように、そのダメージには自覚症状がない）。

第5条「長時間の飲酒禁止」

自戒を込めて本項を取り挙げた。私は結構、長い酒席が好きで、夕方から終電近くまでというパターンも少なくない。もちろん、お酒や料理が美味しいということもあるが、お酒がもたらす開放感を味わい、歓談するのが好きだからである（コーヒーとケーキでは絶対にこうは行かない）。

飲み続ける時間に関して思い返すと、若い頃は途中でギブアップしていたこともあったが、トレーニングを重ねるにつれ耐性が増していることは明らかだ。楽しい時間の代償として、黙々と肝臓を傷めつけているのであろう。しかし、あまり途中で悪い酔いせず、また睡魔にも襲われない、もう一つの理由は食べものなのかも知れない。ご存じのように、アルコールは食欲を刺激するが、私は酒の席では周囲が少し呆れるくらいにたくさん食べる。また、飲んでいる間はほぼ絶えず何かを食べ続けており、ひたすらお酒だけをチビチビというスタイルではない。こうした習慣でアルコールと消化管粘膜との接触が抑制され、長時間飲んでも意外と血中アルコール濃度が高くなっていないのかも知れない。

飲酒は様々な社会問題の原因にもなることがあるため、もっと厳しく管理するべきだと主張する団体も数多く存在する。例えば、1898 年に設立された日本禁酒同盟（http://nippon-kinshu-doumei.fd531.com/）は、「宗教宗派、政党政派に偏せず、酒害に関する知識を普及し酒害の予防及び酒害者の救済に努め、もってわが国民の健全なる心身の育成に寄与する」ことを目的とする、歴史ある一般財団法人だ。本団体は、表 1 に示したアルコール健康医学協会の 10 ヶ条に対し、より厳しさを増した新 10 ヶ条（表 2）を提案している。さて、どちらの主張が正しいのだろうか？（おそらく議論は尽きないし、不毛な論争になると思うので各自でお考えください）。

表2　新・適正飲酒の 10 ヶ条（提案）

1.	家族が困る飲み方なら専門病院へ
2.	安全量は1日1合まで。習慣的飲酒は依存症につながる
3.	薄めても酒は酒
4.	止めたり、大量飲んだりは重症依存症の特有の飲み方
5.	長時間の晩酌はアルコール依存症の危険サイン
6.	酒に弱い人はきっぱり断ろう
7.	酒を止めて、薬も減らそう
8.	（対案未提示）
9.	（対案未提示）
10.	アルコール依存症は血液検査では分からない

（日本禁酒同盟ホームページより転載）

おわりに

本格的な宴会の席にお酒は欠かせないし、料理を作りながらキッチンでチビチビやるのも格別だ、と個人的には思う。また、四季や料理に合わせて酒を選ぶのも愉しい。さらに、酒席での思い出は尽きないとう面もある＿嬉しさ・楽しさや興奮、赤恥や後悔、そして大後悔。「もう、酒は飲まない！」と決意したことも多々あるが、今後、どう考えても酒なしの人生は想像できない。これはアル中の予兆なのだろうか。

参考文献

1）Marugame T, et al.: Am J Epidemiol., **165**:1039-46（2007）

2015 年 1 月号

【9 年後の雑感】

「酒は百薬の長」と永らく言われてきましたが、近年の研究では「酒は少量でも体に悪い」説が優勢のようです。私は hormesis 重視派なので、どのような「ことわざ否定説」が出ようとも「量次第」だと信じています（そう、論破はできない可能性はある）。たとえ少量でも体に悪くとも、それを補って余りあるメリットがあることだけは間違いないし。

年末年始の食

Foods in new year holiday season

はじめに

この原稿を書いているのは 12 月初旬。幸いにして、年末年始には一定の休暇が取れるが、盆休みとはまた意味合いが違う。年末には一応の区切りをつけることができ、また年始には決意を新たに「今年はこうしよう！」とリフレッシュできるからだ（実行できたかは別として）。そんな心休まる時に重要な役割を果たすのが先月号で取り挙げたお酒、そして食ではないだろうか。

忘年会・新年会

年末年始と言えば何と言っても宴会だ。精神的には楽しい時間を過ごせるが、その一方で胃腸や肝臓は密かに悲鳴を上げている。また、度重なる外での宴に加えて、休暇期間中は家でもついつい食べ過ぎてしまい、さらにゴロゴロしがちなので肉体的には最も不健康な時期と言えるだろう。忘年会や新年会の食としては、まず鍋が思い浮かぶ。しかし、それ以外に特徴的な料理は思い浮かばず、本稿のネタを見つけることはできなかった（鍋については拙稿「冬の王様：鍋料理（本誌 2013 年 4 月号）」もご参照下さいませ）。

忘年会、あるいはそれに類似した行事がいつから始まったのかは定かではないらしい。しかし、室町時代には、貴族や武士が行う連歌会の時に「年忘れ」と呼ばれる、ひたすら歌を詠み続ける習慣がすでにあったとされている。また、明治時代になると「無礼講」という、ある種、忘年会を象徴するような風土が定着し、それが現在に至っているということだ。また、かの有名な「吾輩は猫である」には、すでに「向島の知人の家で忘年会兼合奏会がありまして」という表現が使われている。

年越しそば

おそばを一年の最後の日に食べる習慣があるのは日本だけであり、すでに江戸時代には定着していた（もちろん、そば自体が日本独特の食なのでこれは当然かも知れない）。通常は年越しそばと呼ばれるが、地方によっては、「大年（おおとし）そば」、「晦日（みそか）そば」、「寿命そば」、「つごもりそば」、「除夜そば」など多様な呼び方もある。ところでなぜ、他の麺類でなく、そばなのか。その理由は物性にある。つまり、色々な麺類の中でもそばは切れやすく、「その一年の災厄を断ち切る」、あるいは「細く長く（健康長寿）」という意味合いがあるのだ。一方、そばを食べるタイミングについては、除夜の鐘の音が聞こえてからという家庭も多いであろう。これは「一年をリセット」という意味では理想的だが、夕食を作ってまた別に深夜にそばというのは面倒なこともあり、そばを夕食にするというケースも多いかも知れない。

ところで、大みそかに、おそばを食べない地域もあるのをご存じだろうか。たとえば、讃岐地方や沖縄では食の伝統を重視し、それぞれ、うどんや沖縄そばで年を越す。また、そば処の一つである福島の会津地方では、「元日そば、二日もち、三日とろろ」という言葉があり、大みそかではなく元日の朝にそばを食べ、梅湯を

飲む習慣があるという。では、大みそかには何を食べるのか。郷土料理の「ざくざく煮[24]」というのがあり、それを食べるのが伝統だそうだ。

お雑煮

元旦の朝は言うまでもなく、お雑煮やおせち料理（後述）を頂く。「餅を使用した汁料理」という共通項はあれども、お雑煮の出汁や具材は地方によってかなり異なる。たとえば、出汁に関しては、すまし汁が多いが、他に白味噌（関西）や赤味噌を使う家庭も多いだろう。お正月中は同じ種類の出汁を使うところも多いが、関西地方のように、日によって出汁の種類を変える地域もある。

餅の形や料理法もまちまちだ。餅の形については、糸魚川静岡構造線でおよそ区切られており、東では角型、西では丸型と大きく分かれる（例外も多々あるが）。一般的には角餅を焼いたものが多いが、関西地方ではゆでた丸餅を使う家庭も多い。私はやはり香ばしい、焼きもちが好きだ（形は何でもいい）。

また、神様にお供えした餅を一緒に頂くという「神人共食」の祭事がお雑煮の起源なのでお餅は必須だが、例外的な地方もある。たとえば、徳島の東祖谷（ひがしいや）地域では、餅は使わず、3つの頭芋（親芋と同義で小芋が分岐する元となる大きな里芋）の上に十字に重なった2丁の豆腐が載せられた「うちちがえ雑煮」を伝統的に食べている。「うちちがえ」という言葉は、この盛り付け方が、平家が戦で刃を交えた様子に似ていることに由来するそうだ。

餅以外のお雑煮の一般的な具材としては、小芋、豆腐、かまぼこ、花かつお、そして彩りとして、青菜類、人参、海老などを、さらに香りづけに柚子や三つ葉なども使われる。ただ美味しいだけでなく、見栄えや香りを良くするための工夫がなされているのがお雑煮の特長であり、和食を象徴する料理の一つと言えよう。また、地方独特の食材としては、くるみ（岩手）、焼きハゼ（宮城）、はば海苔（千葉）、イクラや鮭（新潟）、小豆（鳥取）、あんもち（香川）、牡蠣（広島）、しし肉（宮崎）などがある。

沖縄では現在でも、あまり雑煮を食べる習慣はなく、中身汁やイナムドゥチと呼ばれる汁物を食べる。前者は、脂抜きと臭みを取った豚のモツを、鰹だしと椎茸の戻し汁で柔らかくなるまで煮込んだ汁料理だ。また、後者は白味噌仕立の汁物で、豚肉・椎茸・沖縄かまぼこ（さつま揚げに近い）などが入っている。

雑煮と言えば、私は立花宏文先生（九州大学）のミニコラム（http://goo.gl/aqRCb6）を思い出す。実に味わい深い内容なので、ぜひご一読を。

おせち料理

さて、お雑煮の次はおせち料理だ。「おせち（御節）料理」という言葉は、季節の変わり目である「節」に、神様に供え物をし、宴を開くという宮中行事で食べられていた古事に由来している。したがって、昔は季節ごとにおせち料理が食べられていたが、現在では、節句の一番目である正月だけになったということだ。

おせち料理の特長は、見た目がカラフルでたくさんの食材が楽しめることであるが、日持ちが良いことも

[24] 大根、人参、ごぼう、里芋、こんにゃく、高野豆腐（凍み豆腐）などを「ざく切り」にし、ニシンや細切りのスルメを加え出汁や醤油で味を整えたもの。

挙げられる。素材を干す、十分に火を通す、あるいは酢漬けにすることで、冷暗所なら数日は保存できるような工夫がなされているのだ（他方、お正月くらい料理を作らずに、ゆったりと過ごしたいという目的にも沿っている）。

また、縁起をかついだ料理が盛りだくさんなのもおせち料理の特長だ。たとえば、おせち料理に欠かせない昆布巻きには、「喜ぶ」という意味がある。また、黒豆や数の子などと共におせち料理では看板選手の「ごまめ」（別名「田作り」）を食べるのにも意味がある。イワシの粉を畑の肥料として使っていた時代があり、豊作祈願の意味で「五万米（ごまめ）」あるいは「田作り」と呼ばれたことに関係しているのだ。

少しマイナーなところでは、チョロギをご存じだろうか。この食材はシソ科の多年草で塊茎部分を食するが、おせち料理では赤く染められることも多い。「草石蚕」や「千代呂木」などの漢字が使われるが、「長老喜」とも書き、長寿を願っておせち料理に添えられる。実は私も数年前に初めて食べたのだが、見た目の奇抜さとは裏腹に、非常に歯応えが良く、「こんな食材もあったんだ」と感動した覚えがある（日本チョロギ愛好会という団体もあり、そのホームページは一見に値する…：http://chorogi.jp/）

八頭（やつがしら）も珍しい食材で、末広がりの「八」と子孫繁栄という意味が込められている。里芋の一種だが、普通のイモ類とは違って小芋が分岐せず、一つのイモに小芋が何個もくっ付き合っている外観が面白い。お値段の方も結構高いが、その分だけ味も良く高級割烹などでも使われている。

七草粥

暴飲暴食を極めた年末年始の胃腸をいたわる七草粥。通常、1月7日に食べられるが、これは七草粥が平安中期に中国から伝わった料理であり、中国では7日までがお正月という事実に由来する風習だ。また、実際に7草を入れるようになったのは鎌倉時代からであり、それ以前は7穀（麦、米、あずき、あわ、きび、ひえ、ごま）が使われていた。

7草を個別に揃えることは容易ではないが、最近ではセットになったものがスーパーで売られている。さて、なぜ7種なのか。それぞれに胃腸への薬効があることに加えて、以下のような語呂合わせや意味もあるようだ。セリ（芹：競り勝つ）、ナズナ（薺：撫でて汚れを取り除く）、ゴギョウ（御形：仏体）、ハコベラ（繁縷：繁栄する）、ホトケノザ（仏の座：仏の安座）、スズナ（鈴菜：神を呼ぶ鈴）、スズシロ（清白：穢れのない清白）。

おわりに

「好きな食べものは？」と聞かれて、「おせち料理」と答える子供は聞いたことがないし、若い世代のおせち離れも顕著になってきている。縁起をかつぐ余り、あまり魅力的とは言えない食材が使用されていることも事実である。しかし、節目の時期だけは、日頃は目にしないような珍しい食材に興味を持ち、縁起物として添えられている理由などに関心を寄せる習慣は途絶えて欲しくないと強く感じる。

追伸
私のホームページのアドレスが以下に変わりましたのでよろしくお願いします
（http://sftnetts.jimdo.com/）。

2015 年 2 月号

【9 年後の雑感】

大学の 1 年生を対象にプレゼンなどをトレーニングする科目で「食と健康に関するトピック」を提示すると「行事食」というのは結構な頻度で選ばれます。家庭でお節づくりを手伝ったり、おばあちゃんに色々な行事食の作り方を教えてもらったり、という様子が紹介され、なんとなくホッとする時間。食品学の講義内容でもありますが、食文化の継承という関連からもこうした伝統食品の重要性は言わずもがなですね。

食べるものを腸内細菌に指示される？

Intestinal microbes could determine what we eat ?

はじめに

腸内細菌が健康に深く関わることは広く知られている。加齢に連れて善玉菌が減るということでヨーグルト製品に手を延ばしている方も多いだろう。食物繊維を摂ると善玉菌が増えるように、私たちが食べたものは腸内細菌に何らかの影響を与えている。最近、逆に「腸内細菌が私たちの食べるものを指示している」という驚くべき仮説が提唱されていることを知った。自分の食べたいものは自分で選んでいる…はずなのだが。

圧倒的多数との相利共生

ヒトの腸には 400 種類以上の細菌が生息しており、その数は 100 兆個を超えるそうだ。つまり、宿主であるヒトの細胞数より多い数の生物と同居していることになる。細菌が特に腸管に多い理由の一つは、食べものが豊富だからであり、腸内細菌は胃から運ばれてきた栄養素を奪い合いながら、日夜、勢力争いをしている。

善玉菌と悪玉菌の区別は、宿主である私達に対して与える影響の善悪で識別されるが、これは微生物による発酵と腐敗の関係にも似ていると言えよう。悪玉菌の勢力が高まると種々の感染症や下痢などを発症し、また、がんやアレルギーなど多くの疾病リスクが増加することも明らかにされている。

腸内細菌は「ヒトに養ってもらう」代わりに、「家賃を払っている」と表現できるだろう。なぜなら、食物繊維など、ヒトが消化できない食品成分を、エネルギー源となる酪酸やプロピオン酸へと変換してくれるからだ。また、外部から体内に侵入した感染菌の増殖を抑制する善玉菌もある。

このように、腸内細菌は自らの縄張りを確保しつつ、特に善玉菌の場合は宿主に対して「持ちつ持たれつ」の関係を保っている。

メタボへの影響

微生物が実は私たちの食を支配している、という仮説を紹介する前に、食べものと腸内細菌に関する近年のトピックスを2つ紹介したい。

昨年、イスラエルの研究グループは、人工甘味料の摂取が腸内細菌叢を変化させ、結果的に高血糖状態となる危険性を報告した[1)]。実験では、人工甘味料（サッカリン、スクラロース、アスパルテーム）がマウスに投与され、その後、腸内細菌を無菌マウスに移植したところ、耐糖能の低下が観察された。また、この現象は抗生物質で除菌したマウスでは認められなかったという。メカニズムついては未だ不明だが、高血糖を懸念して人工甘味料を使用している人々にとっては気になる研究結果であろう。

一方、米国のグループは肥満に対する腸内細菌の重要性を指摘している[2)]。食事と食事との間の時間を十分に取らずに、ダラダラと食べ続けると肥満になりやすいと言われるが、その原因の一部が腸内細菌にもあ

る可能性を提示する研究結果だ。

この実験でマウスは、通常食を自由に与える（グループ1）、高脂肪食を自由に与える（グループ2）、高脂肪食を夜間（活動期）だけ与える（グループ3）、の3群に分けられた。その結果、グループ2だけが肥満、高血糖、高コレステロール状態となり、グループ1と3ではほとんど差異がなかった。つまり、同じ量の脂肪を摂るにしても、ダラダラ食べるとメタボになる可能性が高くなる現象を支持する結果が得られたのだ。

実験期間は8週間だったが、興味深いことに、グループ2では腸内細菌のパターンに大きな変化が認められた。例えば、代表的な善玉菌である *Lactobacillus* 属（乳酸菌）が減り、体脂肪率と正の相関を示す *Lactococcus* 属が増加していた。さらに、抗肥満、あるいは非アルコール性脂肪性肝炎に対して抑制機能を持つ *Oscillibacter* 属や *Ruminococcaceae* 属の割合が減少していた。

食事間のインターバルの有無がなぜ腸内細菌叢に影響するのか、という点は非常に興味があるところだが、本知見に関しても現在のところメカニズムは解明されていない。

腸内細菌の好み

さて、いよいよ次に、「腸内細菌が宿主の心理状態をも変化させ、食べるものを選択させている」[3)]というSF 小説のような仮説を紹介する（以下に記した諸々の知見に関する文献は総説[3)]を参照）。

ヒトは、どの人種であろうと概ね、甘味や塩味、そして脂肪を好む。それに対し、腸内細菌は共通の餌を好むのではなく、菌種によって嗜好性が大きく異なるのが特徴だ。例えば、*Bifidobacteria* 属は食物繊維、*Bacteroidetes* 属はタンパク質や動物性脂肪を、それぞれ主な栄養源としている。

また、特殊な食品成分をエネルギー源とする腸内細菌も知られている。β-ポルフィラナーゼや β-アガラーゼなどの酵素は海藻の多糖類を分解するが、面白いことに、両酵素を有する腸内細菌は日本人では検出されたが、北米人では検出されなかったという。この微生物は海藻に付着していることから、それを常食しているうちに腸内に定着したのかも知れない。同様に、サトウキビを主に食べているアフリカの子供からはセルロース分解性の微生物が単離されている。

これらの事実は、たとえ消化不能な食材であっても、加熱滅菌せず、継続的に摂取すれば、それを消化できる特異な微生物を腸内に呼び込める可能性を示唆している。もちろん、外部から取り入れた微生物が腸内でとれだけ定着できるか、という問題もあるが、微生物の優れた機能性を健康に役立てる、というコンセプトは基礎と応用の両面で注目に値する。

心まで支配するのか

感染症にかかった時は、ある意味で微生物がヒトを支配している状態と表現できよう。しかし現在、微生物の脅威を感知しない状態でも支配を受けている可能性が検証されているのだ。そのうちの一つは、「腸内細菌が知らず知らずのうちに私たちの心理面に影響を与えている」という説だ。これを聞いて、「えっ、腸内細菌って、そんな事までするの？」と感じた方も多いのではないだろうか。

この仮説を支持するデータとして、ヒト試験において、*Lactobacillus* 属を含む飲料を摂取すると抗うつ作用が見られたことが挙げられる。また、臆病なマウスの糞を無菌マウスに移植するとオドオドした性格に変

化する、あるいは、*Toxoplasma* 属を感染させるとネコに対するラットの恐怖心が抑制されたという研究例もある。このように、腸内細菌によって情緒がコントロールされる可能性を示唆する研究結果は少なくないのだ。

では、なぜ腸内細菌の作用が脳に達するのか。鍵は迷走神経(vagus nerve)が握っているようだ。迷走神経は、首から大腸まで、ほとんどの臓器における運動や知覚を制御している(精神的ストレスが胃腸機能に影響するのも迷走神経が媒介しているからだ)。それに加え、ドーパミンやセロトニンなど、幸福感を刺激する神経伝達物質の多くは腸内細菌が生産しているという事実も重要であろう(セロトニンの場合は 90%が腸内に存在し、脳には 2%しかなく、それが減少したときにうつ病になると考えられている)。

また、腸管におけるシグナル伝達分子の発現量を腸内細菌が変化させ、精神面や食の嗜好性に影響が出るという現象も注目される。例えば、無菌マウスでは甘味受容体の発現量が多いという事実から、腸内細菌は甘味に対する宿主の感受性を下げていると推察できる。その一方で、*Lactobacillus* 属の1種を投与するとカンナビノイドやオピオイドなどの神経刺激性物質に対する受容体が増加したという知見もある。

さらに、腸内細菌は食欲にも影響しているらしい。例えば、腸管に入り込む栄養素量が著しく減少すると、腸内細菌がある種の毒性タンパク質を分泌し、これが迷走神経を介して摂食を促すメカニズムもあるのだ。もちろん、空腹感は腸内細菌を介さない機構でも脳に伝達されるが、お腹のすいた微生物が宿主に栄養を補給するように指令する様子を想像すれば微生物を見る目が変わるかも知れない。

これに加えて、食欲を制御するホルモンの分泌量が変化する場合もある。マウスに *Lactobacillus* 属を含む試料を投与すると、食欲促進性ペプチド(アグーチ関連ペプチドおよび神経ペプチド Y など)の量が低下した、というのがその一例だ。また、無菌マウスでは食欲抑制性ホルモン(レプチンやコレシストキニンなど)のレベルが低い。これらの知見から、腸内細菌は宿主を食欲抑制の方向へ導くと考えられており、この機能性を利用した「細菌ダイエット」という言葉が聞かれる日が来るかも知れない。

おわりに

腸管は「第二の脳」とも呼ばれ、神経系・内分泌系・免疫系が集結した、体内ネットワークの起点の一つでもある。したがって、腸内細菌叢を、より健康的なプロファイルにシフトさせることの重要性は言うまでもない。腸内細菌叢を変化させるには、プロ・プレ・アンチバイオティクス、糞便試料の移植、さらには食事など様々な方法があり、今後、更に知見が蓄積するであろう。

同時に、腸管は、そこに定住する微生物にとっても重要な場所だと言える。絶えず周囲の環境変化を感知しながら、他を排斥してでも自らの生存を勝ち取ろうと必死にもがいていることだろう。その結果として、重量にして約 1/40 ほどの生物[25]が私たちの心を動かし、食の好みに何らかの影響を与えているのであれば、何とも面白い共生関係だと感じる。

知らない間に腸内細菌の好物が私の好物になっているのだろうか。

[25]腸内細菌の総重量は約 1.5 kg と見積もられている(意外と量が多い!)。

参考文献

1）Suez J, et al.: Nature, **514**:181-6（2014）

2）Zarrinpar A, et al.: Cell Metab., **20**:1006-17(2014)

3）Alcock J, et al.: Bioessays, **36**:940-9（2014）

2015 年 3 月号

【9 年後の雑感】

これは面白い内容ですよね。その後の研究はフォローできていませんが、まだまだ未解明な事実が潜在しているのでしょう。ところで本文中にセロトニンが出てきます。「しあわせホルモン」などこれまた誤解の温床になるような呼称が一般化しているようで困ったものです。「セロトニンはトリプトファンから作られるのでトリプトファンを多く含む食品を摂りましょう！」などとフリーの管理栄養士がよく SNS で発信していますが、こうした存在は社会の害悪でしかないのです(トリプトファンはアミノ酸の一種であり、その多くはタンパク質の材料として使われます。したがって、それを多く摂ったところでセロトニンが増えることはありません)。

顧みる

Looking back

はじめに

2014 年の年度末、何も不祥事がなければ、私は4月1日から新しい研究室で慌ただしい日々を送っているに違いない。私事で恐縮だが、長らくお世話になった京都大学から兵庫県立大学へ籍を移す予定だ。年が明けてから、友人や同僚、さらにお世話になった方々が送別会・激励会を開いて下さり、自分がいかに周りの人たちに支えられてきたか、ということを強く再認識した。感謝しかない。

また2月には、研究室の同窓会で「天然物化学を端緒とした食品機能学だからこそ、できたこと」と題した講演もさせて頂いた。恩師の先生方、研究室の大先輩方、そして教え子達を前にして、思い出や研究史を振り返るという機会は極めて貴重であり、身の引き締まる思いであった。

一つの区切りの時を迎え、私事で恐縮だが、本稿でも現在までの道のりを簡潔に顧みることで、ひとまずの感謝の意を表しておきたい。

ホップ

研究室へ配属した時のことは以前にもご紹介した（本誌 2012 年 3 月号「研究室を選ぶ」）。何の専門知識もなく元気だけが取り柄で、「生活環境が新しくなったし、心機一転、がんばろう！」という空元気だけを持ち合せていた。

植物の抽出物をカラムクロマトで分離し、発がん予防物質を単離・構造決定するという研究テーマは魅力的で、たとえば NMR スペクトルの解析には知恵の輪を解くような面白さを感じた。ヒノキの抽出物からフラボノイド二量体を何種類か単離し、全て既知化合物だったが、活性の報告はなかったので、ある程度順調にデータも出ていた。

懸念材料は、活性評価を全て共同研究先で行って頂いていたことだった。依頼試料数が多すぎないかと気を使ったり、また、結果を得るまでに少し時間がかかることも小さな不満だった。だが当時の先生方の温かい進言もあり、実験方法を習得、導入させて頂くことになった。初めて取り扱う培養細胞やマウスは、見ているだけでも楽しかったし、生物への興味も徐々に深くなっていった。

その後、修士・博士課程へと進学し、西アフリカ産の特殊な薬用植物を対象としていたこともあり、新規化合物を数多く同定した。しかし、基本的には同じ内容の研究を続けていたことに対して、漠然とした閉塞感に包まれていたことは否定できない。「モノを取って活性を評価する」という研究は、比較的、単調だ。また、成否は運に左右されることがあるという要素も気にしていた（もちろん、研究の幅を広げようとしなかった自分に原因がある）。

ステップ

博士号取得後は、研究材料を東南アジア産の野菜類へと移した。恩師の小清水弘一先生（京都大学名誉教

授)がJICAのプロジェクトでタイを訪問した際に、現地の野菜類が非常に特徴的だったことに着眼されたのがきっかけである(結果的に、この方向性の変化が、その後の研究進展の主因となっており、先生の嗅覚には感服するばかりだ)。

1990 年代半ばに、タイ、インドネシア、マレーシアの三ヵ国を訪れ、それぞれ二か所以上の地域で、総計400 種近くの特殊な野菜・果物類を集めた。こうした試料収集では現地研究者の協力が必須だが、幸いにして、留学生や別のプロジェクトを通じて親交のあった研究者が何人かいた。雑然とした市場を案内してもらい、目に留まる野菜類を次々と購入し、ホテルでひたすらサンプリングした。

研究室に戻って、何百種という野菜の抽出物を濃縮している際に、溶媒が留去されたナスフラスコを嗅いでみると、特殊な匂いを放つものが多かった。「匂いがキツいということは、ヒトに何らかの作用を示すということ。これは期待できるかも…」と手応え感じたことを今でも覚えている。事実、東南アジア産野菜資源の発がん抑制活性は期待以上であり、宝の山をつかんだような気分になっていた。

ジャンプ

その後、ナンキョウ(ショウガ科植物)から精製した 1'-アセトシキチャビコールアセテート(ACA)という化合物と、その同定と前後して研究室に配属した中村宜督君(現・岡山大学)が研究を大きく前へ進めた。発がん予防に関する様々な活性評価系において、ACA は切れ味の良い効果を示し、動物実験系でも著明な抗酸化性・抗炎症性を示した。

中村君が研究室に配属した 1992 年の秋、私は日本癌学会総会で ACA に関するポスター発表を行っていた。同学会の出席は初めてであり、孤独感を味わいながらポスターの前に立っていると、田中卓二先生(現・岐阜市民病院)がふらりと現れ声をかけて下さった。

先生は病理学を基盤とした発がん予防研究が専門で、留学先から帰国された直後ということもあり、動物実験の被検物質を探しておられたのだ。非常に気さくな先生であることに感激し、リラックスして研究内容をご説明することができた。トントン拍子に共同研究の話が進み、その後、様々な臓器における発がん予防効果を報告するに至った。さらに田中先生のネットワークのおかげで、動物実験のデータ量は膨大なものになっていった。

また、この時期は大規模な研究プロジェクトに従事する機会にも恵まれていた。巨額な研究費に見合う研究成果を出さねばならない、というプレッシャーと戦いながら、一日でも早く、一編でも多く論文を出そうと必死だった(多忙を極めた期間でもあり、学生にも迷惑をかけていたに違いない)。研究者として未熟な時期に、こうした高い研究レベルのプロジェクトの洗礼を受けたことが貴重な財産になっていると強く感じる。

さらに先を

発がん予防物質の作用機構解析を進める過程で、細胞内のシグナル伝達経路に対する作用を評価することが可能になり、分子レベルの知見も蓄積されていった。その一方で、活性成分の標的分子や結合タンパク質の重要性も自覚していたが、当時の私には、それを同定する実験手法を真剣に考えることすらできていなかった。

そんな中、立花宏文博士ら（九州大学）による緑茶カテキン受容体発見のニュースに衝撃的を受けた。もちろん、ターゲットが明らかにされたことで、複雑な食品成分の作用機序の全容がすぐに判明するものではない。しかし、非常に革新的な研究成果であり、こうしたブレークスルーが食品機能性研究の底上げになることは自明であった。

彼らの発見に刺激され、私たちも数種の標的分子を同定したが、近年では、むしろ生体タンパク質への非特異的な相互作用を介した作用機構に興味を持っている。その内容[26]はここでは割愛するが、「一部の食品機能性成分は生体タンパク質にストレスを与えることで結果的に生理活性の発現に寄与している」という仮説の証明が今後の重要な研究課題だ。

同じラボの飯

この 13 年間で、総計 30 名以上の学生（留学生 5 名を含む）の指導に携わった。私は元来、一人で考え、行動するのに向いており「他人の心を読み取って、気を配りながらコミュニケーションする」ことは苦手だ。自分が「良かれ」と思って学生に放った言葉が響かず、無力感を覚えたことも少なくない。

学生の性格は様々だ。本人のプライドと能力のバランスが重要で、これが崩れると悩みの種が生まれる。同じ注意を与える場合でも、プライドが高く繊細な学生と、打たれ強い体育会系の学生とでは、異なった接し方が必要だ。学生を抑えつけ、事務作業のような実験をさせるのなら教育での悩みは少ないだろう。しかし、自由な環境下、授業料を払っている立場の学生を前に、研究道を教えることは、恐らく外から見えるよりは遥かに難しい。

このように、教育面では常に苦悩も絶えないが、幸いにして、卒業後も良い関係性が維持できるケースも少なくない。特に、在学期間中、公私を含めてお互いが理解できている場合、卒業後に再会し、話をすることは無条件に愉しい（過去の重荷をお互いに解き放ったような感覚が実に心地よいのだ）。また、ときおり卒業生が仕事で活躍しているという知らせを聞くと心が躍り、苦労が少し報われた気分にもなる。

おわりに

先日、「行列のできるお寺」として知られる華厳寺（通称：鈴虫寺）を初めて訪れた。一年を通して鳴き声を聴くことができる数千匹の鈴虫は壮観であり、また、一つだけ願いを叶えてくれるという、わらじを履いたお地蔵さんにまつわる話も面白かった。

さらに、ときおり冗談を交えた、ご住職の説法が印象的で、特に現代人があまり口にしなくなったという、三つの「お」に関する話が心に残った。三つの「お」とは、「おかげさま・お世話様・お互い様」を指し、まさに現在の私の心境である。

これまでの研究成果が挙げられたことは、多くの方々（恩師、共同研究者、後輩、ポスドク、研修員、学生・院生など）のご指導・ご協力・貢献のおかげだ。また、大学における研究指導は、「お互い様精神」とも言うべ

[26] 本誌 2013 年 5 月および 6 月号「食品成分のプロテオホルミシス効果」参照（関連 URL: http://sftnetts.jimdo.com/results/）。

き要素を含んでいる。つまり、恩師から享受させて頂いた考え方や信念は、私の教え子達に伝わり、さらにその後、指導者の立場となった教え子達が継承してくれることだろう。

「どんな人と出会うか」で人生は大きく左右される。三つの「お」を常に忘れず、これからも謙虚な気持ちで研究・教育に従事できれば、と思う。

新天地でもよろしくお願いします。

2015 年 4 月号

【9 年後の雑感】

研究者にとって（いや、恐らくどんな職種でも？）異動は大きな変化を呼びます。私の場合ももちろんそうであり、そこにはメリット・デメリット双方が複雑に入り混じっています。この原稿を読んで改めて感じたのは、やはり折に触れてそれまでの自分を振り替えることは非常に重要だということです。それが周囲の人間への感謝であったり、自分の無力さ、あるいは逆に自信になることもあり、また人との出会いの重要性などが再認識できるからです。もちろん、異動しなくてもこうしたことは可能ですが、やはり環境が変わるともっとリアルに体感されるような気がしますね。

運動ホルモンは幻に終わるのか

Exercise hormone ends up as an illusion ?

はじめに

2014 年は STAP 細胞騒動で明け暮れたと言えるのかも知れない。不幸中の幸いだったのは、比較的早期にデータの信ぴょう性が指摘されたため、無益な関連実験がほとんど実施されなかったことかも知れない（検証実験は仕方ないとして）。

だが、不透明なデータが原因となって 200 編近い数の論文が「なかったもの」となってしまう事態が起こるとすればどうだろうか。今から3年前、運動によってイリシン（irisin）というホルモンが分泌され脂肪燃焼を促進するという研究結果が *Nature* 誌に掲載された[1)]。生活習慣病を制御する新たな鍵分子が発見されたことを受け、その後、このホルモンに関する更なる知見が多数報告された。しかしなんと、今年になって、これらの関連研究で検出されたタンパク質が実はイリシンではなかったという検証データが提示されたのである[2)]。一体、何があったか。

事の発端

まず、イリシン発見の経緯から話を始めたい。摂取エネルギーを脂肪という形で貯蔵する脂肪細胞には2種類あることが知られている。一つ目は、大きな脂肪滴を含む白色脂肪細胞であり、大多数がこれに属する。他方は褐色脂肪細胞と呼ばれ、鉄を多く含むことから文字通り茶色を呈している。重要な特徴は、UCP-1というタンパク質の機能によって、獲得したエネルギーを熱産生という形で消費できることだ。

ハーバード大の Boström らは、運動による脂肪燃焼機構を解明するため、褐色脂肪細胞において UCP-1 を制御する内生因子の探索を試みた。特に UCP-1 遺伝子の発現を促進する PGC1-α（遺伝子転写共役因子）に着目し、筋肉細胞における標的遺伝子を検索した結果、FNDC5 が同定された[1)]。運動負荷により FNDC5 の発現は増加し、また FNDC5 の過剰発現で UCP-1 が活性化したことから、運動による抗肥満作用機構において FNDC5 が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

さらに興味深いことに、膜タンパク質である FNDC5 はプロセッシングを受け、切り出されて細胞膜から放出されるタンパク質が活性を担っていた。この新規タンパク質は、ギリシャ神話の女神イリス（Iris）の名前にちなんでイリシンと命名された。イリシンはヒトやマウスの血中に常に存在するが、それぞれ 10 週間および 3 週間の運動負荷を与えると、その濃度は共に約 2 倍に増加したという。

一方、イリシンの UCP1 活性化機構もユニークだった。すなわち、運動により筋肉細胞から放出されたイリシンは、血中を循環し、脂肪組織に存在する脂肪前駆細胞を褐色脂肪細胞へ分化させることにより UCP1 の発現量を増加させた。本論文には「The therapeutic potential of irisin is obvious.」との記載もあり、誰もがイリシンをターゲットにした抗肥満薬の開発に期待を寄せていたのである。

イリシン祭り

イリシン発見のインパクトは強く、関連分野研究者の科学的興味を刺激した。数多くの研究者がこのホルモンを研究対象とし、さらなる研究成果が積み重ねられた結果、「irisin」でヒットする論文数は 2015 年 3 月現在で約 190 編近くにまで達している（医学系情報検索サイト PubMed データ）。

それらの一部を取り挙げてみよう[27]。最も多い研究内容は、生理状態とイリシン量の関係性を示すものだ。たとえば、若いアスリートは中年の肥満女性に比べ血中のイリシン濃度が高いこと（Huh ら）、2型糖尿病患者では血中イリシン濃度が有意に低いこと（Choi ら）、さらに運動によって筋肉細胞のみならず脂肪組織自体でも FNDC5 やイリシンが増加すること（Roca-Rivada ら）が報告されている。

Aydin らは唾液中にもイリシンが存在することを見出す一方で、トルコ風呂による熱ストレス負荷（47±3°C で 45 分間）でイリシンが増加することを示し、そのダイエット効果のメカニズムとして主張した。また、Yan らは、千人以上の肥満者を対象とした大規模な調査によって、イリシン濃度が低いと糖尿病リスクが増加する可能性を提示した。

既存薬剤がイリシン量に与える影響に関する研究例もある。Li らは抗糖尿病薬のメトホルミンが筋肉細胞からのイリシンの分泌を促進し、その作用機構が本薬剤のターゲットである AMP キナーゼには無関係であることを報告した。また、Gouni-Berthold らは、中程度の高脂血症患者に対して抗高脂血薬のシンバスタチンやエゼチミブを投与した結果、シンバスタチンが血中イリシンを増加させることを見出した。

ネガティブな報告も

しかし重要なことに、ネガティブなデータも少なくなかった。たとえば、運動させたブタでは筋肉中の FNDC5 や血中イリシン量に変化がない（Fain ら）、また、肥満および2型糖尿病患者の血中イリシン濃度は健常人と特に差がない（Sanchis-Gomar ら）という指摘もあったのだ。さらに Hecksteden らは、102 名の被検者に運動負荷をかけたが血中イリシン濃度に有意な変化はなかったという結果を受け、「運動によって血中イリシンが増加したという既報のデータは、血清中のイリシンが冷凍保存期間中に分解したから得られたのではないか[28]」というイチャモン（？）をつけている。

一方、Elsen らも、イリシン濃度を定量した実験データには矛盾点が多数あること、データのバラつきが大きすぎるためヒト血中濃度自体が未だ不明であること、さらに脂肪組織におけるイリシンの作用は極めて寄与が小さい可能性などを総説で指摘した（彼らは今回の検証論文[2)]の著者ではないが、これらの指摘がその伏線となっている）。

2つの検出方法

そして Elsen らの予想通り、それまでイリシンと認識されていたタンパク質は全てイリシンではなかったという衝撃の事実が Albrecht らによって明らかにされた[2)]。その検証結果を述べる前に、2種類のタンパ

[27] 論文数が多いので出典情報は省略し、筆頭著者名だけを記載した。
[28] 運動後の血清の方が新鮮でイリシンの分解度は低いと想定できるため。

ク質同定方法について概説しておく必要がある。まず一つ目の ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)は、検出したいタンパク質と反応する抗体を用いた試験法であり、その長所としては、操作が簡便で定量性が高いという点が挙げられる。

もう一つの western blot 法(WB)も、抗体を使ってタンパク質を検出するという点で ELISA と同じだが、個々のタンパク質を分子量に応じて電気泳動で分離してから検出するために、手間や時間がかかる。しかし、後述するように、「分離して分析する方法」だからこそ、イリシンと無関係なタンパク質が検出されていた事実を突き止めることができたのだ。

この2つの異なる実験方法の正確性を考える上で、鍵となるのが抗体の反応特異性である。抗原と抗体の反応と言えば、「鍵と鍵穴」の例のように、ペア以外のタンパク質には全く反応しないのが通常だ。しかし現実には、特に抗原認識部位が多数あるポリクロナール抗体の場合は、目的タンパク質以外にも反応するケースがあるのだ。

上述のように、WB では混合タンパク質試料を最初に分離してから抗体で検出するため目的タンパク質とは異なる分子量を持つタンパク質は「ノイズ」として区別できる。しかし、ELISA では分離プロセスがないために、「検出されたものが目的タンパク質」という前提でデータを解釈するという危険性を含んでいる。

そしてメスが入った

抗体の反応特異性に関しては試薬メーカーが事前に確認しており、個々の研究者が改めて検証することは極めて少ない。しかし Maak らは、矛盾の多いイリシンのデータに疑問を抱き、個々の実験で使用された ELISA キットの信ぴょう性を検証した。総計 80 件以上の研究で使用された ELISA キットは3種類であったが、その全てに関して実際にイリシンが特異的に検出できるのかどうかを WB で調べたのである。

すると彼らが疑った通り、全てのキットはイリシンではなく血清中の様々なタンパク質を検出していることが明らかになった。つまり、たとえば「運動よってイリシンが増えた」とする研究結果であっても、実は増えていたのはイリシンとは全く無関係な別のタンパク質群であったという事実を白日の下に晒したのだ。

さらにダメ押しのごとく、Raschke らは、ヒトの FDNC5 遺伝子は先天的に変異を受けており、マウスなどに比べるとその発現量が 1/100 以下という微量であることを見出し、ヒトにおける本タンパク質の存在意義は一気に下落した。

おわりに

上記の検証論文[2)]のタイトル「Irisin - a myth rather than an exercise-inducible myokine.」には、ギリシャ神話の女神から名づけられたイリシンが実は神話に過ぎなかったという、皮肉が込められている。この論文は公開されたばかりであり、指摘を受けた Boström らが今後、何らかの反証を試みるかどうかは定かではない。しかし、神話であることが確定した場合、Boström ら後を追い、幻を追いかけてきた研究者の労力やそこで使用された巨額の研究費はどうなるのか、という批判は避けて通れないだろう。

もちろん、これは対岸の火事ではない。私自身、これまで十種類を超える ELISA キットを使ってきたが、その信ぴょう性に疑いを持ったことは一度もないからだ。今回の騒動は研究者が試薬メーカーを盲信してい

たという側面が関係していることも忘れてはならないと強く感じる。

参考文献

1）Boström P, et al.: Nature., **481**:463-8（2012）
2）Albrecht E, et al.: Sci Rep., **5**:8889（2015）

2015 年 5 月号

【9 年後の雑感】

2015 年以降、PubMed では「irisin」の検索ワードで 2000 編弱の論文がヒットすることから、再び存在説が優勢のようですね（最新情報は調べられていません、すいません）。

ビールもろもろ

Various thoughts about beer

はじめに

先日、このコラムのこれまでのタイトルをボーっと見ていて、お酒の話題に触れてないことに気がついた。食べものに関しては、B 級グルメを中心にかなりのスペースを割いてきたが、私の愉しい日々に欠かせないお酒の話を取上げなかったのは、我ながら不思議に思う。最近、日本酒の良さに気がつき、以前より頻繁に嗜むようになっているが、「とりあえずビール」ということでお付き合い頂きたい。

ビールとその仲間

ビールと言えば、麦芽やホップを発酵させたお酒という雑駁な捉え方もできるが、酒税法第 3 条第 12 号では、「水とホップを除く原料における麦芽の使用率が 2/3 以上の酒類で、発泡性を有する飲料」と定義されている。さらに、アルコール濃度が 20%未満という付帯条件もある。せいぜい 5%前後が平均の日本では少し奇妙な基準のように思えるが、スコットランドでは 67.5%という、想像を超えるビールもあるという（日本の基準では、もはやビールではない！）。

ビールの副原料については、何でも OK ということはなく、米、麦、とうもろこし、こうりゃん、ばれいしょ、でんぷん、糖類、カラメルなど特定のものに限られている。ちなみに、麦芽と並んで主原料のホップ（和名：セイヨウカラハナソウ、学名：*Humulus lupulus*）はアサ科（麻科）のつる性多年草であり、毬花部分が使用される。

ビールとは定義されない「ビール様飲料」に関しては発泡酒が代表的で 1994 年に販売が始まった。その定義は「原料の一部に麦芽または麦を使用していること、他は何でも使用可」となっている。面白いのは、この定義に従うと、たとえ同じ種類（酒類？）であっても外国とは違うカテゴリーになる例が発生することだ。たとえば、ベルギービールの場合は、ハーブやフルーツなど、上記の指定副原料以外の素材を添加する場合が多いので、いくら麦芽を豊富に使った本格的な地ビールであっても日本では発泡酒に分類されてしまうのだ。

さらにご存じのように、「第3のビール」というカテゴリーもある（本グループは「ビール」ではないので、この名称は紛らわしいと思うのだが、なぜこの名称になったのだろう…）。これは「穀類・糖類・その他を原料として発酵させた酒類、エキス分 2 度以上で特別税率が適用されている清酒等他の一部品目に該当するものは除く」と定義されている。要は他の2種と違って、麦芽や麦を使用しなくても良いのが特徴だ。

酒税を巡るしのぎ合い

ビールと言えば税率に関する話題も事欠かない。酒税は重要な国の財源の一つであり、かつ、ビール愛好家のお財布にもダイレクトに影響する。ご存じのように、ビールとその他の類似酒類では税率がかなり違う。たとえは 500 ml 缶の場合、ビールの税金は 110 円だが、第3のビールは 48 円と半分以下だ。発泡酒の

場合は複雑で、麦芽使用率によって 67-110 円と、かなりの開きがある（一番税率の高い発泡酒の税金がビールと同じなのは面白い）。

税率を決める国税庁とビールメーカーとの「いたちごっこ」もよく知られている。メーカーは、販売価格を抑えるため、ビールの定義には則らず税率が低い発泡酒を開発した。これが大ヒットし、ビールによる税収に影響が出たと判断した国税庁は、麦芽使用率の高い発泡酒の税率をビールと同じにするなどの措置を取った。それを受けて、メーカー側はさらに第3のビールを開発し、対応を試みている。

ちなみに最近、ある第3のビールが発泡酒へ格上げ（これを「格上げ」と表現して良いのか不明だが）されたことも話題を呼んでいる。当初は第3のビールとして販売されていた、ある酒類の製造方法が実際には発泡酒のものであったと国税庁が判断し、メーカーは税金の差額分 100 億円以上の追加納税を余儀なくされた。しかしその後、メーカー側は社内検証を行った結果「これはやはり第3のビールだ」と判断し、納税分の返還を求めている。どちらの判断が正しいのか私には全くわからないが、酒税をめぐる両者の争いが熾烈で、またその結果が我々消費者に影響することは間違いない。

ビールの種類

ビールの分類法と言っても色々あるが、上述した税率に関係した分け方もその一つだ。その他にも、熱処理の有無（生ビールかどうか）や色目による分類法などもあるが、ここでは、発酵方法による分類について簡単に触れておく。これは、酵母の性質や由来による分類で、発酵過程が進むに連れて酵母がタンク中の表面に浮かんでいる上面発酵法、逆に沈んでいる下面発酵法、さらに自然発酵法の3種が広く知られている。

こうした発酵法の差異は、味にも影響を与える。例えば、上面発酵法では 20°C 前後で発酵させるが、この方法で製造されたビールは少し高めの温度で飲んでも香りが愉しめて美味しい。代表的なのがエールビールだが、スタウトのような黒ビールや小麦の香りが強いヴァイツェンもこのグループに含まれる。下面発酵では 5°C くらいの低温で発酵させ、冷やして飲むのが普通だ。有名なラガービールがこれに属するが、上面発酵のビールと比べてアルコール度数が一般的に低いこともあって、ぐいぐい飲めるタイプだ。一方、自然発酵法ではその場所に生育している微生物が発酵を促しており、少し酸味のあるユニークなビールが多い。ベルギービールの1種として有名なランビックは自然発酵ビールの代表的なものの一つだ。

お好みは？

ここで自分の好きなビールの銘柄を挙げたい気持ちは山々だが、そうもいかないので、好きなジャンルとして紹介したい。まず始めは、何と言っても、色、香り、味の全てにおいて特徴的なエールビールだ。色目は琥珀色～褐色の濃い色であり、カンキツ系の爽やかな香りがするものが多い。また、苦みが強いことも特徴だ。さらに、麦芽の使用量が多いことからコクもあり、飲みごたえという点でも申し分ない。

しかし、そういった特徴というのは、ずっと飲み続けるビールとしてはマイナス要因なのかも知れない。そう言えば以前、自分の指導学生にあるエールを勧めたら、「いや、僕は〇〇（国内有名ブランド）の方がいいですね」と簡単に否定されたことがある。まあ、これはよく考えれば当たり前で、味覚や嗜好は人によって全く違うことは言うまでもない。

エールビールの1種であるインディア・ペールエール（IPA と略される）は、アメリカの地ビールの主流として広く知られている。一般的なエールの中よりもさらに味が濃く、香りが強い。また特に苦みが効いているが、それにはちょっとした理由がある。大航海時代、冷蔵庫のない船での長旅で腐らせないために、抗菌作用があり、苦みを呈するホップを大量に使ったためなのだ。苦みを敬遠する方は、バナナのような甘い香りがあり、飲みやすいヴァイツェンが良いかも知れない。白ビールと呼ばれることもあるように、見た目にも綺麗なビールだ。

ところで私は、あるスタウトビールをよく注文する（これは「記録」的に美味い）。スタウトが黒色を呈しているのは高温で焦がした麦芽を使用しているためであり、独特の強い苦みの原因だ。また、「ビールの命」とも言える泡に関しても、非常にきめ細やかなのが特長なのである。市販の缶でも「フローティング・ウィジェット」と呼ばれる小さな玉が中に入っていて、クリーミーな泡ができるように工夫されている。あっさりしたラガーと濃厚な黒ビールの間が良い、という方は「ハーフ＆ハーフ」がお勧めだ（これは両者を半々で混ぜれば簡単に作れるし、自分好みの配分にもできるので家飲みでよくやっている）。

お好みのビールを語る上で、トラピスト会（Trappists）修道院に触れないわけには行かない。カトリック組織の一つであるが、非常に高品質な地ビールの製造場所としても世界的に有名である。中世の頃、腐敗しやすい水に替わる飲料としてビールやワインが製造されたのが始まりということだ。世界には 171 カ所のトラピスト修道院があるが、このうち 8 カ所だけでビールが製造されている。以前の本コラムでビールグラスの形状によって飲み干す速度が違うということに触れたが（2012 年 11 月号）、トラピストビールのグラスの形状は聖杯型（飲み口が広く平たい）やチューリップ型（飲み口の下がくびれており、泡立ちが良い）などがあり、いずれも個性的で愉しい。

おわりに

以前、ある東南アジアの国を訪問した時に、なるべく泡が立たないようにビールを注ぐウエーターの態度を見て驚いた記憶がある。また、国によってビールの保管温度が違うこともあるし、個人の好み自体も実に様々だ。ビールあるいはホップの生理機能性に関する研究例も多いが [1,2]、こうした嗜好品はあえてボーナス要素を期待せず、それぞれのやり方で「あ～、うまいっ！」と口にできれば十分ではないかと思う。

参考文献

1） Mukai R, et al.: PLoS One., **7**:e45048 (2102)
2） Żołnierczyk AK, et al.: Fitoterapia., **103**:71-82 (2015)

2015 年 6 月号

【9年後の雑感】

昨夏、少し事情があり一か月ばかり禁酒しました。その間、ノンアルコールシリーズを一通り試しましたが、やはり正直なところどれも違和感。エタノールに旨味があるわけでもないのに不思議でした。

学生への頻発メッセージ

Messages frequently sent to my students

はじめに

兵庫県立大学に移って、はや一ヶ月となる。周りの環境も吉田山から書写山に、数多くの寺社仏閣は国宝姫路城へと変わった。何かと便利な京都に比べると、多少の戸惑いを感じることもある。しかし、キャンパスは雑然としておらず、広々として美しく、また、のどかな雰囲気は物事を考える上で非常に良い環境だと感じている(ということで、おかげ様で新しい職場でも楽しくやらせて仕事させてもらっています)。

新設という性格上、私の研究室にはまだ配属学生がいないので、着任してからの約一ヶ月間は学生とディスカッションをする機会がなかった(これだけ長いブランクは初めてだ)。しかし、最近、ご近所ラボに所属する学生さん達の実験の相談に乗る機会があり、色々とコメントするにつれ、自分が学生にアドバイスするのが好きだということに今更ながら気がついたという訳である。ということで、今月は、これまでに学生に伝えてきたメッセージの一部について簡単にまとめてみた。

「幹(みき)は何や?」

実験方法を覚えたての学生は非常に活き活きとしている。言われた通りに実験をこなしていくので順調にデータも出る。しかし、ある日突然、先輩や教員から「それ、何のためにやってるの?」と突っ込まれて返答に困る、というケースがある。教員から研究テーマを提示されたとき、表面的に理解することは簡単だ。しかし、そのテーマの咀嚼率は、学生自身のやる気や研究の進展速度に影響する。

教員が研究成果を学会や論文で発表しようとする場合、理にかなった仮説やある程度「きれいな」ストーリーが必要だ。従って教員は、自分が立てた仮説を証明するために必要となるデータが何であるかを事前にある程度考え、そのピースを一つ一つ揃えていく。そして、幹が何であるかは常に頭に入っているのだ。その一方で、テーマの詳細を消化しきれていない学生は目前の枝葉しか見えないので、たとえば必要度が低いデータをせっせと出すという事態も起こり得る(もちろん、教員の指導不足が原因でもある)。

こうした状況をできるだけ避けるために、私は「幹が何かを忘れて(知らずに?)、枝葉ばかり追いかけていても本質的なデータは出ないよ。何が一番大切なのか、常に頭に入れておかないと無駄な実験をしてしまうよ」と苦言を発することも多い。こうした効率至上主義では偶然的な発見はできないかも知れないが、ついつい目の前の成果を追い求めてしまうのが現状だ(そういう意味で本質的には学生と変わらないのか…?)。

「早め早め」

学生は締め切りを守らず、また集合時間にも遅刻することが多い。研究室のセミナーなどで 5 分遅刻した学生には、「朝起きてからの行動を全て 5 分早めるだけで遅刻しないのに」と説く。学生は「たかが 5 分」と思っているだろうが、私から言わせれば「たった 5 分の時間調節もできないようでは…」ということなのだ。

時間厳守は集団生活の基本であり、学生時代から習慣づけておくことの重要性を常々強調している。

また、学会の発表準備や卒論提出などの機会では、予想以上に時間がかかってしまって、締め切りに間に合わない、また、たとえ間に合っても突貫仕事のために完成度が低いこともよくある。こうした経験が初めてであれば、ある程度仕方がないが、何度も繰り返されることもあり、「早め早め」を口にしない年はない。

さらに、作業の優先順位を考えることも非常に大切だ。学生には自由時間が多くあり、締め切り仕事も少ないので、優先順位を考える必要性はあまりないのだろう。しかし、いったん社会へ出ると、優先順位を熟慮してから行動に移さないと破たんするくらいの仕事量を抱えることもあるかも知れない。だから、学生のうちから優先順位を意識する習慣をつければ良いトレーニングになると思うのだ。もちろん、実験を進める上で優先順位を考えることも大切である。

「任せるわ」

卒業生とお酒を飲む機会に、「昔の村上さんは怖かった」と言われることがある（汗）。私の指導スタイルは、日頃は全くの無干渉・放任主義で、どれだけ学生が怠惰な生活をしていても知らん顔をしている（と言いながら、どんな生活を送っているのかは「全力でチラ見」しているが）。学生の生活を縛ったり、小言を繰り返しても、おそらく指導効率は悪いだろうし、学生の自尊心を尊重したいという気持ちもあるからだ。

この放置期間中、私にできることは「自覚による生活態度の改善を祈る」ことだけなのだが、悲しいことにこの祈りは通じないことが多い。いくら待っても復活できず、逆にタガが外れてエスカレートしてしまう場合さえあるのだ。こうして、ある一定の閾値を超えると「明日、ちょっと話をしたいから朝早くに来てくれへん？」というメールを送ることになる（このメールを一度も送らなかった学生は今までに数えるほどしかいない）。この時に伝えたいメッセージは極めて単純で、「本当にこれでいいのか自分でよく考えて。後は任せるわ」ということなのだ。しかし、なぜそうなるのかを自己分析させたり、真意が伝わっているのかが心配で長話になることも多い（おそらく、めっちゃ怖い顔をしているのだろう…）。

「良い背中を頼む」

研究室では、先生より先輩の言うことの方が遥かに響くものだ（これは他の研究室でも同じではないだろうか）。初心者には複雑に見える実験操作を伝授してもらったり、レジュメ作りで難渋している時に効果的なアドバイスをもらったりすると、先輩に対するリスペクトは不動のものとなる。私から見れば「研究力」的には、わずかな実力差しかないように思える上下関係でも、本人達自身は決してそうは思っていないようだ。だから、研究室では先輩の良いところも悪いところも後輩に伝染することがよく起こる。

上記のように、学生の生活軸が乱れている場合、先輩学生が釘を刺してくれる場合もあり、これは非常に有難い。しかし、逆に私から見ればやや高圧的に抑え込んでしまうケースもあり、その時は複雑な心境になる（結局は私が悪いのだけれど）。先輩から「良い背中」が次々と継承されるラボは常に雰囲気も良いし、また研究成果も着実に挙がっていくものだと思う（逆もまた真なり）。

もちろん、背中を見せるだけでなく、言葉でコミュニケーションを取ることが必須なのだが、「語らずとも伝わる」部分も重要であるように感じるし、これはおそらくどこの世界でも同じような状況ではないだろうか。

「他人になってみて」

たとえば実験ノートを書くとき。客観的な記載が大切であり、そこに書かれている実験方法を熟読すれば、誰でも実験できるような情報量や表現が必要とされる。しかし例えば、ディスカッションの時に、学生が自分自身の実験ノートを見ながら「えーっと、これはどうなってるんだ…？」と自分でさえも内容が判別できない場合もあり、「自分でもわからんのに他人が見たらどう思う？」と揶揄することもある。

また、学会等でプレゼンを行う、あるいは論文を書く場合にも、初心者は独りよがりな姿勢になりがちだ。つまり、自分自身が研究や実験方法のことを良く知っているので、おのずと他人も同じレベルで理解できていると錯覚しがちなのである。自分の研究内容を伝える場合に、相手の予備知識がどれくらいなのかをよく分析し、それに応じた最良の表現方法を熟考することが大切だ。「自分を殺す」と表現すると大げさかも知れないが、自分の頭の中をなるべく他人モードに切り替えて、より良い表現方法に磨き上げていくのである。

「ひたすら考えよ」

シンプルで、ありきたりだが、この言葉も頻発してきた。上の「幹は何？」や「他人になってみて」も、結局のところはこのカテゴリーに属すると言えるだろう。研究とは本質的に手ではなく頭を動かすことだという事実を学生は忘れがちだ。衝動的に行う実験と考えに考え抜いた末の実験では、その重みがまるで違うのだ。

失礼な表現だが、手を動かすことだけなら高校生でもテクニシャンでもできるのだ。それに対して、「正しい考えを基盤として研究を進める」ことは、豊富な専門知識や研究経験が必要となるので、一朝一夕にできることではない。また、深く考える経験を積めば積むほど、考える技術自体も鍛えられると思う。

これに関連して「メリハリ」も私の口癖の一つで、要は「ダラダラやらず集中して取り組め」ということだ。学生はあまり物事に集中して取り組む必要性を感じていないだろうが、実験を効率よく行うことができれば、リフレッシュの時間も十分に確保できるので一石二鳥であろう。

おわりに

これまで、学生に発してきた言葉について振り返ってみた。私は基本的に拘束されるのが嫌いだから、学生もなるべく拘束したくないが、その教育姿勢が原因で色々と効率が悪かったりするし、余計な心労が増すこともある。研究成果は迅速に挙げたいが、教育が責務であることは言うまでもない。このジレンマに悩む教員も多いと思うので、一度、何かの機会にまとまった意見や考え方をお聞きしてみたいものである。

2015 年 7 月号

【9年後の雑感】

恐らく私の頭の中が適切にアップデートされていないためでしょう、相変わらずここに書いてあることを繰り返しているような状態ですね（環境も変わって、さらに加齢効果で自分ではどんどん温和になっていると自己分析してますが、今の学生は昔の姿を知らないのでそうは思ってないでしょうけど）。自分の影響で学生が大きく変わることはまずないですし、「ほんの少しのサポート」を心がけているつもりです。

食と健康に関する最近の話題

Recent topics on food and health

はじめに

ご存じのように、食と健康に関する科学情報は世界中で常に発信されている。健康に対する食の効果には複雑な面も多く、「絶対にこうだ」というような知見はさほど多くない。1つのデータが発表されると、新たな議論を呼ぶ場合も多く、流動的な側面もある。つまり、反証が反証を呼び、結局のところ、確実に言えることは何もないという状況になってしまうことが少なくないと言える。今月は、そうした観点に関連して、問題提起となるような最新の研究報告についていくつか紹介したい。

朝食抜きはどうなの？

経験上、朝食を抜くと、朝の運動能力が低下することは理解しやすいし、古くから知られている。しかしながら、運動を夕方に行う場合についてはどうなのか、という点に関してはこれまで明らかにされていなかった。Clayton らは、男性 10 名（通常は朝食を食べる習慣あり）を対象とし、一晩の絶食後に朝食なしと朝食あり（733 kcal）の 2 群に分けて実験を行った。朝食の 4 時間 30 分後（昼食）と 11 時間後（夕食）に摂取カロリー無制限の状態で両群の被験者に食事を与え、エネルギー摂取量を測定した[1)]。また、夕食の 2 時間前に 30 分間のサイクリングを実施させた後、その後のサイクリング能力を評価した。

その結果、まず昼食におけるエネルギー摂取量は、朝食を抜いてお腹を空かした群が 199 kcal だけ高かったが、その反動か、夕食では低い傾向にあったので、両群の昼食・夕食での総摂取エネルギー量に有意差はなかった。すなわち、朝食摂取群の1日の摂取カロリーは朝食を摂った分だけ高かったということになる。そして重要なことに、この研究で注目した夕方の運動能に関しては、朝食摂取群の方が有意に高くなっていた。従って、朝食を抜くと1日の総摂取カロリーは低減し、たとえ昼食でカロリーを補っても夕方の運動パフォーマンスにまで影響することが示唆された。アスリートなどの食事スタイルを考慮する上で興味深い知見だと思われる。

「百薬の長」は一部限定？

「酒は百薬の長」あるいは「適度な飲酒は体に良い」という言葉は左党の心の拠りどころだと言えよう。肝臓を壊すようなひどい飲み方を支持する研究者は1人もいないだろうが、適度であればさほど悪い習慣ではないと思いたくなるのが人情だ。事実、有名なマーモット博士の疫学研究結果では、飲酒量が適度である場合、全く飲まない人や過度に飲む人より冠動脈疾患のリスクが低くなるということが示されており[2)]、他の病気に関しても同じような傾向を示す場合が多い。

これはまさにホルミシスの概念に則していると理解できるであろう。生体には不要な異物であるアルコールを摂ることで、それに起因する種々のストレスに対する生体防御機構が持続的に活性化することが健康効果に寄与していると私は推察している。そして、お酒を全く飲まない人がいきなり大量のお酒を摂取するよ

うなことがあれば生命の危険におよぶことも自明である（あの忌まわしいイッキ飲みの風習だ）。しかし、無理ない範囲で少しずつ飲む習慣がつけば、おのずと飲める量が増えて行くことは事実としてよくある。もちろん、アセトアルデヒド脱水素酵素の遺伝子多型によって、お酒に弱い（約 45%）、あるいは全く飲めない（約 5%）体質の場合はこの例に該当しないので無理して飲まないことが一番だ。

さて最近、スウェーデンの Mehlig らは、適度な飲酒に期待される冠動脈性心疾患（coronary heart disease, CHD）のリスク低下効果は特殊な遺伝子型を有する人間に限定されるという、左党にとっては逆風とも言える結果を報告した。彼らは、コレステロールエステル転送タンパク質（cholesteryl ester transfer protein, CETP）に着目し、CHD 患者 618 名と 2921 名の対照群を対象として、CETP 遺伝子の多型、飲酒量、および冠動脈性心疾患の発症などに関する相関性を検証した。

その結果、まず、飲酒量が中間的な群では CHD のリスクは有意に低く、それまでの「適度な飲酒は体に良い」という説を支持する結果が得られた。しかし、その効果は「CETP TaqIB」という遺伝子タイプを保有している場合に限定されており、その割合は全体のわずか 15%であった。すなわち、この遺伝子が CETP TaqIB タイプでかつ適度な飲酒をしている場合に限り、CHD のリスクは低下するのであって、この遺伝子型でない場合はどんな飲み方をしても無効、というように解釈できる。他の疾病リスクの低減効果に関してもこうした条件付きがあるのかないのか、非常に気になるところだが、今後の研究の進展を待つ必要があるようだ。

脂肪細胞は死亡しない

高カロリー・高脂肪食を摂ると脂肪が体内に溜まるが、私たちはそれを除去するために、食事制限や積極的な運動などを試みる。これがすんなりと思惑通りに進むのであれば、肥満と言っても可逆的な現象であり、さほど恐れることはないのかも知れない。しかしご存じのように、いったん身に付いた脂肪はそう簡単には消えないのが悩みの種である。

ダイエットが難しい原因や理由には不明な点が多い。しかし最近、脂肪を摂取するや否や、あっという間に脂肪細胞が生成すること、さらに、たとえダイエットを試みても、生成した脂肪細胞は縮小することはあって消滅はしない、という知見が報告された[4)]。この研究で行われた実験では、マウスに高脂肪食が与えられると、24 時間以内に前駆脂肪細胞が増殖し、新しく生成された脂肪細胞は容易には消滅しないことが示されている。その分子機構としては、PI3 キナーゼ/Akt2 という、細胞増殖に関する一般的なシグナル伝達経路が関与していることも明らかにされ、こうした鍵分子を標的とした抗肥満薬の創成も期待されている。

ところで、ダイエットに励んでいても、それを中断してしまうとリバウンドによりダイエット前よりも体重が増えることがある。これはもちろん、我慢していた分だけ取り戻そうという反動で摂取カロリーが過剰になってしまうことが直接的な原因の一つだ。これに加えて、ダイエット中でも脂肪細胞は死滅せずに次のカロリーを待って潜んでいるということが事実であれば、ダイエットの難しさの一端を実証した研究成果だと感じる。

また、この研究結果は「溜められる時に溜めておくのが脂肪」という、いわゆる「倹約遺伝子」に関する話を

思い出させる。ご存じの方も多いと思うが、日本人の約 16%は倹約遺伝子を保有していて、あまり食べてなくても肥満になりがちであることが知られている。これは、β_3－アドレナリン受容体の遺伝子型が倹約型である場合は、基礎代謝量が通常の 200 kcal も少ない、つまり、摂取したエネルギーが他の人に比べて 200 kcal も蓄えられやすいという体質なのである。

なぜこうした体質が生まれたのか。農業が一般化する前の狩猟民族時代は獲物が捕獲できるかどうかは常に不透明・流動的であり、「可能な時にカロリーを蓄えておかないと、獲物がなくなれば餓死する」という切迫した状況であったと想像できる。そうした時代が非常に長く続いたために、基礎代謝を倹約するような遺伝子変化が起こり、その名残が今でも受け継がれているという説だ（事実、現生人類は 10-20 万年前に誕生したと言われているが、農業が始まったのはせいぜい１万年前であり、狩猟民族時代の方が遥かに長いのである）。

たった 5 日間の飽食が

上記のように、脂肪はすぐに身に付くが減りにくいのが問題だ。それに加えて、たった5日間の飽食で糖尿病の兆候が始まるとすれば、さらに悲観的になる話ではないだろうか。米国の Anderson らは、大学生 12 名を対象とした試験において、通常食（脂肪 30%）と高脂肪食（55%）に分け、体重、体脂肪率、インスリン感受性などを調査した。また、筋肉における代謝を解析するため、外側広筋（太もも）の生体試料を局所麻酔によって採取した。

その結果、たった 5 日間の高脂肪食では、体重や体脂肪率には有意な変化は観察されなかったが、興味深いことに、空腹時の筋肉組織におけるグルコースの酸化反応やインスリン感受性が有意に低下しており、糖代謝が異常をきたす兆候を示していた（これが可逆的な応答なのかは気になるところだがデータは示されていなかった）。加えて、高脂肪食群では空腹時のエンドトキシン量（炎症反応を惹起するバクテリア毒素）が増加していた。5 日間程度の期間、飽食スタイルになるという状況は日本人が欧米などへ出かければ容易に起こりえる状況だと言えるので、これも気になる結果だ。

おわりに

今回、紹介した研究結果は「えっ、そうなの？意外だ！」と感じられるものが多く、定説になるにはさらなる検証が必要なものも含まれていると言える。食スタイルの選択が私たちの健康へ何らかの影響を与えることは間違いないが、まだまだ未解明な点が数多く残されていることだけは事実であろう。

参考文献

1）Clayton DJ, et al.: Med Sci Sports Exerc., in press (2015) PMID: 25970668
2）Marmot MG, et al.: Lancet., **1**(8220 Pt 1):580-583 (1981)
3）Mehlig K, et al.: Alcohol., **48**(7):695-700 (2014)
4）Jeffery E, et al.: Nat Cell Biol., **17**(4):376-385 (2015)
5）Anderson AS, et al.:, Obesit, **23**(4):720-724 (2015)

2015 年 8 月号

【9年後の雑感】

最後に書いてますが、「朝食抜き」の話題は別として、いずれも面白い内容だと感じました。特にお酒と遺伝子多型の話は、今回の話がどれだけ拡充できるかは別として、他の飲食因子の影響についても同様な傾向があるのではないでしょうか。食スタイルの影響について、遺伝子多型などより精密な解析方法を加味した上で評価できることが理想的と言えるかも知れません。

東北の食べもの

Foods in the Tohoku region

はじめに

先日、出張で仙台を訪れる機会があった。私は特に九州の食べものに目がないが、もちろん、東北や北海道も食の宝庫として有名な地域だ。そこで今月は、これまでに印象に残った東北地方の食べものや、未経験だが以前から気になっている食について思いつくままに綴ってみた。なお、必ずしも東北地方だけに限定されるとは言い難い食材も含まれることをご了承頂きたい。

鰰

北海道と並んで魚介類が美味しいのが東北の食の特長の一つだろう。たとえば鰰（ホッケ）はその1種だ。ご存じのように、居酒屋などで人気ある魚の一つで食べ応えがある割に値段も安い。脂の乗ったホッケはビールや日本酒などのお酒にも相性抜群で、また東北や北海道では刺身を手軽に愉しめるのが有難い。

しかし、今回の出張で泊まったホテルで地元のテレビ番組を見ていると、ホッケに関して気になる内容が放送されていた。近年、ホッケの漁獲量が激減した影響で（2008 年には約 17 万 t だったのが 2013 年には約 5.3 万 t）、1 kg 当たりの平均卸売価格が 417 円から 696 円へと高騰しているということであった。この現状を受けて、ある居酒屋さんの女将さんが「ホッケは北国を代表する魚でもあるし、ホッケを扱わない居酒屋は考えられない。原材料費が値上げしても値段は据え置きたい」と言っていたシーンが目に焼き付いている。

漁獲量が目に見えて減っている原因については諸説あるようだが、産卵期（9-12 月）の海水温が高すぎて産卵が不十分であることや乱獲が影響していると推定されている。

海鞘

海鞘（ホヤ）はマボヤ科の脊索動物に分類されるらしい。ナマコに似ているが全く別の生物だ。「海のパイナップル」とも称されるように、見た目がグロテスクであり、これを最初に食べたチャレンジャーには心から敬意を表したい。お隣の韓国でも生のホヤを食べるが、フランスやチリでも同様な食習慣があるということを知り非常に驚いた。味の方は好き嫌いがあるようだが、まず新鮮であることが大事で、そうでなければ敬遠される確率は高くなるだろう。また、ワタの部分（肝臓や腸）には臭みもあるので丁寧に調理されているかどうかも味の決め手と言えるだろう。

焼き物やフライにもするが、ホヤの醍醐味を味わうには刺身が一番だろう。食べた瞬間、水っぽく感じるほど水分を含んでいるが、これは実際にホヤが植物プランクトンなどを取り込む際に大量の海水を吸い込んでいるからだ。噛んだ瞬間に磯の香りが口の中に広がるのはこのためだ。

蝦蛄

見た目は悪いが美味しいという点でホヤと双璧なのが蝦蛄(シャコ)もかも知れない。ゆでたシャコはよく寿司ネタで使われるが、パサパサした印象で私はあまり注文しない。だが、シャコの刺身は甘海老系の良い甘みがあり食感も良いのだ(ただし寄生虫感染のリスクもある)。

余談だが、このシャコは生物学的にも興味深い。捕脚という鎌状の足を持っており、貝殻やカニなどの甲殻類の甲羅を叩き割るという荒業の持ち主としても知られている。その一撃は「シャコパンチ」と呼ばれおり、生きたシャコを調理する場合には怪我をしないように注意が必要だ。

牡蠣

宮城と言えば牡蠣(カキ)の産地としても有名だが、食材としての牡蠣については以前に述べた(本誌 2014 年 3 月号「牡蠣は食材の王様」)。そこで、ここでは東日本大震災による影響と復興への援助について触れたい。震災以降、三陸沿岸部の牡蠣の養殖場や関連施設は津波にのみ込まれ致命的な打撃を受けた。それを受けて、三重県や広島県など他の牡蠣の産地から種牡蠣が送られ、復興の手掛かりとなったことはよく知られている。

しかし、フランスからも援助の手が差し伸べられたことはご存じだろうか。なぜフランスなのか。もちろん、牡蠣を愛する国民性ということが根幹にある。それに加えて、1970 年代にフランスの牡蠣に病気が蔓延し、壊滅的な被害を受けたが、その際に宮城の種牡蠣が提供された背景も関係しているのである。さらに、2008 年にもフランスで牡蠣の病気が蔓延したことから、2011 年の 3 月には宮城の牡蠣が再び提供される予定であったが、大震災が起こったことで頓挫してしまったのだ。重要なことに、フランスで現在流通している牡蠣の 9 割は宮城種の子孫だと言われている。

笹蒲鉾

三陸沖では豊富な魚種が獲れるため、宮城県を始めとする東北地方で蒲鉾の製造が盛んなのはごく自然なことだろう。笹蒲鉾の「笹」は、その形状と関係しており、すり身にして手のひらで叩き、笹の葉の形に焼いたことに由来している。

そのままワサビ醤油につけて食べても美味しいが、ちょっとした工夫でさらに美味しくなるのが蒲鉾の長所だろう。軽く焼いたり、天ぷらにしても良いし、キュウリやシソなどの野菜との相性も良い。また、チーズやバター、マヨネーズなど、濃厚な食材・調味料と合わせると欧風料理にも変身する。さらに、小さく刻めば野菜炒めやチャーハンの具材としても活用でき、非常に使い勝手の良い食材と言える。

ところで、日本全国で色々な蒲鉾があるのも特筆すべきことだ。たとえば、鹿児島のさつま揚げや愛媛のじゃこ天、静岡の黒はんぺんなどがよく知られている。最近、姫路市の蒲鉾工場を見学する機会があったが、そこのお土産店で購入した穴子蒲鉾は非常に美味であった(姫路は穴子の産地として有名なのだ)。

ずんだ餅

東北地方のお土産屋で、ところ狭しと陳列されるのが、ずんだ餅やそれを活用した商品だろう。あずきの

代わりに、薄皮をむいた枝豆をすりつぶし、砂糖や塩などを加えたものを餡として使っているのが特徴だ。なぜ「ずんだ」なのか。語源は諸説あるようだが、枝豆をつぶす（打つ）から「豆打（ずだ）」が訛った、あるいは太刀を使って枝豆をすりつぶしたことに由来する「陣太刀（じんたち）」説などもある。すこし歯応えがボソボソしており、豆独特の青臭さも少しあるが、素朴な味わいで私は美味しいと思う。さらに、饅頭、アイスクリーム、キャンディー、クッキー、ラングドシャ、パイ、笹蒲鉾（！）などにも応用されており東北を代表する食べもののの一つと言えるだろう。

芋煮

以前から非常に気になっているが、一度も食べたことがないものに芋煮がある。里芋を使った鍋料理であり、河川敷や海岸などの野外で振る舞われる。東北地方では芋煮の行事は青森を除いてほぼ全県で行われており、春は花見会、秋は芋煮会という位置づけのようだ。里芋以外の具材はまちまちだが、大根、ニンジン、ゴボウ、油揚げ、豆腐、キノコなど一般の鍋料理や豚汁の材料と重複するものも多い。味付けも鍋と同じく、味噌味、すき焼き風、寄せ鍋風など様々だ。

1989 年より始まった「日本一の芋煮会フェスティバル」は、芋煮に関連したユニークな行事であり、年に一度だけ開催される。なんと直径 6 m の大鍋を使った芋煮会であり、この大鍋には、里芋 3 t、牛肉 1.2 t、こんにゃく 3,500 枚、ねぎ 3,500 本、砂糖 200 kg、味付け醤油 700 L、そして「隠し味」として日本酒 50 升（！）が使用される。これらに山形の水 6 tが加えられ、6 tの薪（ナラ材）で煮込むそうだ。

さらに、これだけ大量の具材を鍋に投入するために、バックホー（別名パワーショベル、大型重機）が使われるのだ。しかも、衛生管理のため、わざわざこのフェスティバルのために新品の機械が使用され、さらに各可動部分の潤滑油にもマーガリンやバターを使うという徹底ぶりだ。どんな味なのか一度は食べてみたい。

牛タン

仙台の食と言えば牛タン焼きが思い浮かぶ方も多いのではないだろうか。しかし、宮城県が特に牧畜が盛んということではないのだ（宮城県の肉用牛の飼養頭数は全国7位に過ぎない）。昭和 30 年代、焼き鳥屋を営んでいた佐野啓四郎氏が洋食屋のタンシチューに美味しさに感動し、タンを使った新しい料理に挑戦した結果、生まれたのが牛タン焼きと言われている。シチューとしてじっくり煮込めば牛タン特有の硬さは問題ないが、何も考えずに焼くと硬すぎる。そこで佐野氏は、牛タンの熟成期間、塩の量、そして炭火の火力や包丁の入れ方にまで工夫を凝らして、現在の美味しい牛タン焼き技術の基盤を築いた。

牛タンは希少部位であるため、一頭買いが常である日本ではコストの点でのハードルが非常に高い。したがって、実は仙台で食べる牛タン焼きの多くもオーストラリアやアメリカ産がほとんどで仙台牛は超高級料理店でしか味わうことができない。従って、牛タン焼きは特産地ということではなく、料理人の知恵や工夫によって名物となった料理だと言えるだろう。

おわりに

東北地方では一般的に塩や醤油を多用するために、高血圧などのリスクが高いことが知られているが、東

北農政局のホームページ（http://www.maff.go.jp/tohoku/）によるとかなり積極的な食育推進活動を行っているという印象を受けた。紙面の都合上、言及できなかったが、東北は酒どころとしても有名であり、より健康で美味しい東北の料理をずっと愉しみたいと心から思う。

2015 年 9 月号

【9年後の雑感】

上で書いているように私の勤務地である姫路は穴子で有名なのに加えて（駅前では穴子の刺身が食べられる店があり客人を案内することもあります）、サワラの刺身が普通に食べられる店もあり、その事実を知ったときは驚いたものです。東北地方といえば、秋田県、山形県、青森県には行ったことがないので、いつかは訪れて食を堪能したいと思ってます。あと、牡蠣といえば完全養殖による「当たらない牡蠣」*が話題になっています。まだ食べたことはないですが、日本の職人技術の高さを象徴する明るいニュースです。

***https://forbesjapan.com/articles/detail/65143**

ベトナムの食

Vietnamese Foods

はじめに

この夏、ベトナムのハノイと古都のフエ(Hue)を訪れる機会に恵まれた。ご存じのように、ベトナムは日本とのつながりも密接であり、近年では日本の援助で高速道路や空港も建設されている。また、旧植民地であったことからフランスの、そして陸続きであることから中国の影響も強く、ベトナムの食には両国の食文化が反映したものが多い。現地で食べたものを中心に、印象に残ったことを書きとめてみた。

有名どころ

ベトナムの代表的な料理と言えば、まずフォーが挙げられる。米粉から作られた平たい麺であり、形状的には日本のきしめんに似ている。出汁は、鶏や牛を中心としたあっさり味であり、日本人も抵抗なく受け入れることができると言えよう。刺激が足らない人のための調味料としては、ライム果汁やニョクマム(魚を発酵させた醤油に近い調味料)、さらにはトウガラシなども使われる。

また、付け合せとして、バジルやパクチーファランなどのハーブ類が出てくることも興味深い(写真1)。パクチーファランは「カメムシの匂いがする」とも表現されるパクチー(コリアンダー)とは異なる野菜だが、香りは非常に似ている。こうした香草が好きであればドンドン入れれば良いし、入れなくても美味しい。それぞれの好みに関して融通が効くのは有難いことだ。

一方、春巻きもお馴染みのベトナム料理だろう。特に揚げ春巻きはビールのおつまみとしては最適だ(写真2)。具材としては実に多彩なものがあり、海老、豚肉などに加え、サニーレタス、もやし、バジル、ニラ、パクチーなどの野菜もたくさん入っている。春巻きが食されるのは、隣国である中国の影響だろうが、ベトナム独特の調理法も確立されており、生春巻きはその代表例だ(揚げ春巻きが spring roll と言われるのに対し、生春巻きは「summer roll」と呼ばれていた)。水で戻したライスペーパーに具材を入れるが、なぜかニラは、はみ出た形で巻かれていることが多いのだ(面白い風習だが、その理由はわからなかった。見た目の問題かな？)。

写真1 フォーの付け合せ。手前:パクチーファラン、奥:バジル。注文しなくてもこの量が出される。

写真2 ベトナム定番料理の一つである揚げ春巻き。プリプリしていて具材が多いので食べ応えあり。

写真3 崩れ落ちないか心配になる屋台のフランスパン。小ぶりなものが主流のようだ。

街中で

街中を歩いていて目についた食べものの一つがフランスパンだ。現地は湿度が非常に高く、「こんな場所で売っていると、あっという間に湿気るのでは？」と余計な心配をしてしまうが、そんなことはお構いなしに無造作に山積みされていた（写真3）。フランスパンが普及しているのは、もちろんフランスによる植民地時代の影響であり、近隣のタイやマレーシアの街中ではほとんど見られない光景だろう。残念ながら私はフランス本国で食べたことがないので、日本との比較になるが、皮は比較的柔らかく、中身はサクサクしている食感が印象的であった。また、これを使ったサンドイッチ「バインミー（Banh Mi）」もベトナム人には大人気であり、よく見かけた。

豚まんのような外観の食べものが湯気を上げて売られている様子にも目に留まった（写真4）。これはバインバオ（Banh Bao）と言い、小麦粉を水で練ったものの中に、引き肉やゆで卵（但し鶏でなくアヒルかウズラ）、キノコ、野菜などを包み込み蒸して調理される（見た目が真っ白で清潔そうに見えるが、現地の食事情に詳しい方の話では、衛生状態が良くないので、あの豚まんは食べない方が無難だと言われた）。

また、食からは離れるが、ハノイの旧市街には「漢方薬屋街」とも言えるエリアがあり、これも印象に残った。私の目からは同じような種類の漢方薬を売る店が数十件も密集しているのだ（写真5）。あまりに同じような店が多いので、この乱立状態でちゃんと生計が立てられるのかと感じた（余計なお世話です）。さらに余談だが、漢方薬屋街以外にも、おもちゃ屋街、金物屋街、装飾具屋街、手芸製品街などもあり、ブラブラ歩くにはもってこいである。旧市街には「36 通り」という名の通りがあり、これはもともと同業組合が 36 種類もあったことを意味しているそうだ。

写真4　真っ白で外観は衛生的に見えるが、少し中身が怪しいらしい（？）豚まんのような食べもの。

写真5　このような漢方薬店が数十軒も同じ地域に密集している（そして、ほとんどの店員が暇な時間はスマホを見ていた）。

飲みもの

高温多湿という気候から、やはりビールが無性に飲みたくなる。しかし、瓶や缶のビールと共に氷の入ったグラスがテーブルに運ばれてくるケースには要注意だ。もちろん、店によるのだが、現地の飲み水には注意が必要で、日本人には不慣れな硬水であるだけでなく衛生状態も気にした方が良い。

ちなみに、昔、インドネシアに行った際に「生水は絶対に飲まないぞ！」と心していたにも関わらず、現地の方々とかき氷を食べたことがある（かき氷が水からできているという考えに至らなかった愚か者）。その晩、

急にお腹に激痛が走り、次の日に現地の友人にその旨を伝えたところ、すぐに薬を買いに行ってくれた。それは寄生虫の駆除薬であり、飲んだら速やかに快復した。もちろん、一緒に食べていた現地の友人は涼しい顔だったので、私には耐性がなかった、ということなのだろう。

脇道に逸れたが、今回、主に滞在したフエ市では「Fuda(フーダ)ビール」が人気ブランドであった。デンマークの大手ビール会社カールスバーグの資本が入っており、Fu は Hue から、da は Denmark(デンマーク語では Danmark と綴る)から命名されている。今年で提携 25 周年ということで記念の缶が発売されていた(写真6)。肝心の味の方は、さすがに日本のビールに比べると小さな不満もあったが、汗をいっぱいかいた後で飲む味は格別であった(もちろん、冷蔵庫でビールを冷やしている店も多い)。

写真6　25 周年記念仕様のフーダビール。やはり提携先のカールスバーグにデザインが似ている(緑色です)。そして、見にくいが上部には「Danish Technology」の文字が。

写真7　フィルター付きのベトナムのコーヒーカップ(A)。内部が気になって、すぐにフタを取ってみると、注がれたお湯の下にフィルターの上部が見えた(B)。10 分くらい待つと濾過が完了し、カップの底にはわずかな量の濃厚なコーヒーが溜まっていた(C)。

ベトナムの飲みものと言えばコーヒーも有名だ。非常に濃厚な味が特徴で、フレンチロースト(深煎り)した豆を使うが、淹れ方も少し変わっている。食後に連れて行ってもらったカフェでは、カップの上に金属製のコーヒーフィルターがセットしてあり、客席で濾過されるのを待った(写真7AB)。非常に孔が細かいのだろうか、少し待ってもコーヒーが全く落ちてこないので、現地の友人に「これでいいの？」と聞くと「うん。時間がかかるけど、その間、ベトナム人はおしゃべりして普通に待ってるんだよ」ということであった(心の余裕の差を感じた・笑)。結局のところ、10 分前後は待っていただろうか、カップの底に高さ 1 センチほどのコーヒーが溜まっていた(写真7C)。飲み方は、ブラック、あるいはフレッシュミルク(普通の牛乳)かコンデンスミルクを入れるのが一般的だ。

ところで、ベトナムでは緑茶を飲む機会もあるが、驚いたのは生の茶葉が売られていたことだ(私が知る限り、日本では生の茶葉は売られていない)。現地の市場では何枚か束ねられた状態で普通に売られていたのだ(写真8)。見た目は少し薄めの緑色であり、実際に飲んでみると、ジャスミンティーのような味がした。そこで、「これはホントにグリーンティか？」と尋ねたところ、ベトナムでは生茶を淹れる場合は、茉莉花(まつりか)の花(ジャスミンの一種)を添加するそうだ。

変りどころ

バインベオ(Banh Beo)という小皿料理があった。刺身醤油を入れるくらいの小皿に粉末の海老や揚げ

パンなどが乗せてあるが、よく見ると底の方に白色の層がある。これは水で溶いた米粉を蒸して固めたもので、ニョクマムなどの辛いタレをかけて食べる。お盆の上にこの小皿が何枚も乗せてあるが、なぜこの小皿を使う必要があるのか、よく理解できなかった(写真9)。しかし、海老の香ばしい風味と固めた米粉の歯応えはなかなか愉しめた。

写真8　市場で売られていた生のお茶の葉の束

写真9　お盆に乗せられたバインベオ(半分くらい小皿を取った後の写真)。非常に判別しにくいが、具材の下に白色ゼリーのような米粉部分が見える。

これと似たバインボットロック(Banh Bot Loc)という料理も珍しかった。タピオカ粉の生地にエビや豚肉の脂を包み、バナナの葉でくるんで蒸したものだ。見た目はわらび餅のような感じだが、タピオカ部分はかなり歯応えがある。海老のうま味がギュッとつまった感じで、今回、気に入ったベトナム料理の一つだ。こうして、小皿とバナナの葉は、見る見る溜まっていった(写真 10)。

写真 10　バインベオの小皿とバインボットロックを包んでいたバナナの葉(著者の晩御飯の一部)

おわりに

初めて訪れたベトナムであったが、治安も良くリラックスして過ごすことができた(特に、「ベトナムの京都」

と呼ばれるフエは居心地が良かった)。また、ベトナム人の気質は日本人と似ていると指摘する人も多く、どことなく昔の日本のような雰囲気も感じた。気候に関しても、湿度は高いが、連日の猛暑だった日本より過ごしやすい日もあるくらいであった。ベトナム料理は、東南アジア独特のハーブや刺激的な調味料を利用したものも多いが、フランスや中国の食文化をバランスよく取り入れており、日本でベトナム料理店が増えている理由も理解できるような気がした。

2015 年 10 月号

【9年後の雑感】

この次の年もベトナムに行ったんですが、きっちりお腹を壊してかなり苦戦しました(原因不明)。やはり 2 年目という事でどこかで油断があったのかも知れません。一方、最近では日本でもベトナム料理店が目に見えて増えており、また、バインミーはブームと言えるほど身近な食品になってきていますね。2 回の訪問は仕事だったので、次回はぜひプライベートで訪れたい国の一つです。

あり得ないダイエット法

Unreal diet method

はじめに

やせるために美味しいものを我慢する。やせるために面倒くさい運動を頑張る。欲望のままに生活していて理想的な体型が維持できれば最高だが、ダイエットが難しいのは、必ず何らかの代償を伴うことに関係しているだろう。では、ヒトはどの程度の代償まで耐えられるのか。今年の夏、「重度の火傷を負う」という究極の代償による脂肪燃焼現象が *Cell Metabolism* 誌に掲載された[1)]。

2種類の脂肪・2種類の脂肪細胞

この論文の内容に触れる前に、脂肪の性質について簡単に復習しておきたい。一口に脂肪と言っても、お腹周りにつき、指でつまむことができるお馴染みの皮下脂肪と、肉眼ではあまり判別できず、人間ドックのpositron emission tomography（PET）などの機会で可視化される内臓脂肪がある。前者は文字通り皮膚のすぐ下に、後者は腸管や腹膜などに蓄積する。

これらは単に蓄積される場所が異なるだけでなく、種々の性質が違う。内臓脂肪は皮下脂肪に比べて、比較的、増えやすく減りやすいのが特徴であり、「内臓脂肪は普通預金で皮下脂肪は定期預金」と例えられることもある。また、いわゆるメタボリックシンドロームで問題となるのは内臓脂肪の方であり、蓄積した脂肪が炎症細胞を誘引することで慢性炎症が起きると考えられている。

次に、2種類の脂肪細胞とは何か。栄養学では古くから、脂肪組織は「単なるエネルギーの貯蔵庫」と考えられてきた。摂取した余分な栄養素を脂肪という形で貯金しておけば飢餓状態になっても脂肪を分解することでエネルギーは確保できる。しかし、近年の研究の進展によって、脂肪組織は脂肪組織周囲の環境変化に応じて様々なホルモンを分泌する、いわば「シグナル伝達組織」としての顔も明らかにされている。

脂肪細胞は、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の2種に大別され性質は大きく異なる。中性脂肪を多く蓄えた白色脂肪細胞は全身に広く分布し、特に下腹部、臀部、太もも、上腕部、さらに内臓周囲に多い。一方、褐色脂肪細胞は文字通り褐色を呈しており、腋か部、頸部、肩部、腎周囲、副腎周囲などに存在する（褐色を呈するのは鉄を含んでいることに因る）。褐色脂肪細胞の機能は体熱維持のための熱産生、あるいは食事由来の余分なエネルギーを熱という形で発散するという興味深いものだ。熱産生メカニズムにおいて鍵となるのは脱共役タンパク質（uncoupling protein-1:UCP-1、別名「サーモゲニン」）である。UCP-1 は、カテコールアミンがβ3受容体[29]に結合すると活性化し、主な ATP 産生の場であるミトコンドリアにおいて熱を産生する。

このように、褐色脂肪細胞が体内に多くあり、常に活性化できていれば多少、飽食していてもそのエネル

[29] ちなみに、日本人の3人に1人はβ_3受容体に変異があり熱産生効率が低下しているためにカロリーを消費しにくく、イメージとは異なり太りやすい体質であると言える。

ギーは熱という形で体から放出され、肥満の心配はない。しかし残念なことに、この細胞の数は幼児期では多いが成長につれ減少するのだ。また、成人になるとほとんど消滅する、あるいは痕跡量存在していても実質的な機能は有していないと考えられていた。

しかし 2009 年、斎藤ら(天使大学)は新しい知見を報告した[2)]。彼らは PET と X-ray computed tomography (CT)を組み合わせた分析方法を駆使して、56 名(23-65 歳)の脂肪組織を解析した。その結果、19°C で2時間過ごした場合、褐色脂肪組織で糖の取り込みが活性化していることを見出し、脂肪全体の 1%にも満たない褐色脂肪組織が意味のある生理的役割を担っていることを示した。また、27°C では特に変化がなかったことから、寒冷状態における体熱産生機構における重要性が明らかとなった。

さらに、20 歳代の男性を集め、寒冷条件下でのエネルギー代謝量を解析したところ、褐色脂肪組織が多い方が少ない方よりもエネルギー消費能が高いことがわかった[3)]。また、褐色脂肪組織のエネルギー代謝活性と肥満度には逆相関があることや加齢と共に褐色脂肪組織の検出率が低下し BMI や内臓脂肪が増加することも見出された。

以上から、褐色脂肪細胞を増やす、あるいは効率的に活性化できれば、同じカロリーを摂取していても脂肪の蓄積量が低減化できる可能性が期待できる。また、慢性炎症の原因となる内臓脂肪における白色脂肪細胞を褐色脂肪細胞へ変化させる因子が発見できれば、薬剤や機能性食品のターゲットとしても魅力的であることは言うまでもない。

関連先行研究

エネルギー消費機構における鍵分子の peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator (PGC)-1α4 は遺伝子転写共役因子の1種であり、運動などで活性化し、糖の取り込みに関与する glucose transporter type-4 (GLUT-4)の発現増加やミトコンドリア産生などを促進する。ハーバード大学の Spiegelman らは、マウスを使った実験で PGC-1α4 によって制御される未知因子を探索し、Metrnl(Meteorin 様ホルモン)を同定した[4)]。マウスに運動を負荷したところ、Metrnl は筋細胞から、また低温下では脂肪組織から分泌され、いずれの場合も好酸球からの IL-4 と IL-13(いずれも Th2 サイトカイン)の分泌を誘導した。そして、これらのサイトカインがマクロファージからのカテコールアミンの分泌を促し、最終的に褐色脂肪組織におけるエネルギー消費や熱産生増加、耐糖能の向上(糖尿病抑制)、炎症抑制機能を促進するというメカニズムが示された。

さらに、Metrnl の発現量を増加させると耐糖能の増加や体重抑制が観察され、逆に Metrnl の機能をその中和抗体で抑制すると、低温環境における褐色脂肪細胞の活性化は認められなかった。このように、運動や低温環境下における褐色脂肪組織のエネルギー消費機構において Metrnl が重要なメディエーターであることが示された。

大火傷ダイエット!?

以上を踏まえ、今回紹介する論文の内容に入ろう。

火傷はその程度に応じて、I 度、浅達性 II 度、深達性 II 度、および III 度に分類される。III 度は、組織の

壊死や炭化を伴い、治癒期間は一ヶ月以上で瘢痕が残るとされており最も重篤である。

不思議なことに、III 度の火傷を負った患者では、治療期間中に体重を維持するためのカロリーが健常人よりも多く必要となる、という現象が以前から知られていた。この点に興味を持ち、Sidossis(テキサス大学)らは、重度の火傷を負った子供(9.3±4.8 歳、男子 31 名/女子 11 名)および大人(39±19 歳、男性 4 名/女子 2 名)を対象として脂肪細胞におけるエネルギー代謝に関する研究を行った(いずれも体表面積の50%前後を火傷した重篤群である)。各被検者の脂肪組織は、負傷後の早期(約4日後、以下「火傷早期群」)と後期(約2週間後、以下「火傷後期群」)の2回、サンプリングされた。また、火傷を負っていない健常人をコントロール群として設けた(以下「健常群」)。

まず、皮下の白色脂肪組織を免疫染色しUCP-1の発現を解析してみると、火傷患者群では顕著なUCP-1 の発現に加え、脂肪滴が小さくなっているのが特徴的であった。また、培養した脂肪細胞を継時的に観察して行くと、培養後9日から UCP-1 の発現が検出され、31 日目までは日数が経つに連れ増加した。

さらに、UCP-1 mRNA の発現については、火傷後期群では火傷早期群の約 15 倍、そして健常群の約 80 倍にも増加していることがわかった。また、ミトコンドリアの機能を評価するため、その特異的酵素であるクエン酸合成酵素の活性を測定した。その結果、火傷後期群では火傷早期群の約 2 倍、さらに健常群の約 4 倍に増加しており、火傷群ではミトコンドリアにおけるエネルギー産生効率が上がっていることがわかった。

一方、火傷してから1週間後の尿中アドレナリン量(24 時間の蓄積量)は、健常人の 6-10 倍にも増加していた。上述の IL-4 や IL-13 に関する記載は論文中には見当たらなかったが、血中の炎症性サイトカイン(IL-6/IL-8/G-CSF/MCP-1 など)に関しては増加が見られ、火傷による炎症状態が褐色脂肪組織に何らかの影響を与えている可能性も示唆されている。

今回の研究結果に関する、最も根本的で重要な疑問は、「なぜ、火傷を負うと褐色脂肪細胞が増えて熱産生やエネルギー消費が増えるのか」というものだろう。この点に関して論文の著者らは、「火傷によって皮膚組織が破壊され、体熱維持機能が低下したために、白色脂肪組織を熱産生能のある褐色脂肪組織へ分化させたのだろう」と推察している。

おわりに

白色脂肪組織は、そう簡単には褐色化しない頑固な組織である。しかし、重度の火傷による体温維持機能の不全という、生命の危機状況におかれると、火事場の馬鹿力で(?)ダイナミックな分化を遂げてしまうのだから生体の恒常性維持機構にはまだまだ未知の部分が隠されていると感じる(「極度のストレス環境による劇的な分化」という意味では「酸に漬けたら万能細胞ができた」という幻の話を思い出させる…)。

冒頭で述べたように、やせるためには何らかの犠牲が必要だ。たとえ、未来の話であっても、負担のない、あるいは極端に少ないダイエット法というのは確立されているのだろうか(※当然のことであるが、論文の著者らも私も「火傷ダイエット」は決して推奨していない!)。

参考文献

1) Sidossis LS, et al.: Cell Metab., **22**(2):219-27 (2015)

2）Saito M, et al.: Diabetes., **58**(7):1526-31 (2009)
3）Yoneshiro T, et al.: Obesity (Silver Spring), **19**(1):13-6 (2011)
4）Rao RR, et al.: Cell., **157**(6):1279-91(2014)

2015 年 11 月号

【9年後の雑感】

寒冷地での消費カロリーは高いとか火傷治癒後の摂取カロリーは多く設定するなどは環境栄養学（応用栄養学）の講義でも説明したことがありますが、学生のウケは良いですね。体温維持のため栄養素を必要とするとか傷を治すにもエネルギーがいるなどの事実は確かに意外に感じられると思いますが、ヒトがいかに巧妙に環境ストレスに適応しているかを如実に物語っていると感じます。

臭い食べ物

Bad smell foods

はじめに

先日、「羊肉会」というグルメサークルを作っている友人のお誘いで羊肉づくしの料理を食べに行った。羊肉の匂いが気になる人も多いが、私は子供の頃からそこそこの頻度で食べてきたので全く気にならない。臭い料理と言えば、例えば納豆は日本人でも好き嫌いがあり、また「世界一臭い」と称されるシュールストレミング（ニシンの塩漬けを発酵させたスウェーデン料理。私は食べたことはない）でも、好きな人には堪らない風味なのだろう。これまでに食べたことのある臭い料理について、いくつかまとめてみた。

ふなずし

滋賀県の郷土料理であり、京都で何度か食べたことがある。ふなずしの歴史は古く、奈良時代の木簡には「鮒鮨」の文字が刻まれていたということだ。琵琶湖のニゴロブナを発酵させたもので、まさに「これは腐敗か発酵か？[30]」という議論が盛り上がることが必至なほどの強烈な匂いだ。すし飯の周りに白味噌のような部分が付いていることもあるが、これは御飯の発酵が進んでドロドロになっているからだ（いっそう、匂いがキツイ部分でもある）。

ふなずしの匂いは、良いように表現すれば熟成したチーズのようだが、生ごみのようでもある（すいません…）。卵部分は鮮やかなオレンジ色で、この部分はまだ食しやすい。強烈な香りがあり塩分も多いので、普通のお寿司のような大きさで食べるのではなく、普通は1センチくらいにスライスする。値段も決して安くないので、質の良いものを少しだけ食べるのが賢明だろう。当然、日本酒や焼酎との相性も良い。お茶漬けとして出す店もあり、これはかなり食べやすかった印象だ。

山羊料理

私の祖先はおそらく南国育ちだったのだろう、と思えるくらい、沖縄や東南アジアへ行くと気持ちが落ち着く。現地の食べ物との相性も抜群に良いと感じるし、暑い分にはいくら暑くても良いタイプだ（冷え込むと途端に元気がなくなる）。余談になるが、沖縄が日本へ返還された 1972 年か、その次の年に、旅好きな私の母は私を沖縄に連れて行ってくれた（今から考えると単に、当時、小学生だった私を家において行けないという理由だったのかも知れないが）。子供心に感じた、ネット柵越しの米軍基地の恐ろしい雰囲気や四ツ竹を使った琉球舞踊のエキゾチックさは今でも脳裏にしっかりと刻まれている（観光バスの運転席が左側にあったのも衝撃的であった）。

これまでに何度か訪れた沖縄で、今月のトピック「臭い」にマッチすると言えば山羊を使った食品かも知れ

[30] どちらも微生物による食品成分の物質変換であるが、ヒトにとって害があれば腐敗、有益であれば発酵となるので、あくまで主観的な基準だと言えるだろう。

ない。例えば山羊の乳。これは那覇市の市場で飲んだが、予想していたほどは臭くはなく、かと言って「美味い！」と絶賛するほどの味でもなかった印象だ。山羊には炭素鎖数6個のカプロン酸（capric acid）が含まれており、これが体臭を印象付けていると言われている（ちなみに、山羊の学名「*Capra aegagrus*」からcapric acid という名がついている）。また、山羊チーズも事前のイメージほど臭くはなく、むしろこれはアリだと思った（牛のチーズにも、強烈な匂いがするものもあるので、心の準備ができていたのかも知れない）。

山羊汁も有名だろう。沖縄の方言では「ヒージャー」と呼ばれ、農村地域ではお祭りや祝い事の際に山羊を一頭つぶして大人数で食べるらしい。骨がついたままの山羊肉を泡盛の入った水で長時間煮込むが、出汁を入れるか入れないか、あるいは内臓や血液を含めるかどうかで個々の味は異なってくる。山羊乳と違って温度が高く、香りが立ち込めてくるせいか、匂いはかなり強烈だと言える。いわゆる「獣（けだもの）臭」が強く、苦手な人は店に足を踏み入れた瞬間から立ち去りたくなるかも知れない（下品な話で恐縮だが、次の日、汗や尿にもその残香が残っていたのが印象的であった…）。味付け自体はシンプルなので、店によっては、ヨモギ（現地名：フーチバー[31]）やおろしショウガが添えられる。

山羊料理で最もインパクトがあったのは刺身だ。鮮やかな赤色をしていて、皮つきのまま生姜醤油で食べる。少しクセがあるが、コリコリした皮の部分が軟骨のような感触でビールとの相性が良かった（もちろん例の沖縄ビールだ）。また、睾丸部分の刺身もあるらしいが私は食べたことはない。

ホンオフェ

次は韓国料理だ。南部の拠点である釜山は、有名な港町で新鮮な海の幸が安価で愉しめる。様々な刺身があるが、特に印象に残っているのがコノシロだ。日本ではそれほどメジャーな魚ではないが、若魚であるコハダは高級な寿司ネタとして有名だ。韓国では人気の魚の一つであり、特に焼いたコノシロが絶品だった。香りが上品で身が柔らかいが、脂も乗っていて、「日本でコノシロの焼き魚で食べたことあったかな？」と感じたことを記憶している（もう 15 年くらい前の話だが、未だにその感動を覚えているほど美味しかった）。

さて、臭い料理の話。ホンオフェはガンギエイ（韓国名：ホンオ）の刺身のことだ（刺身は「フェ」と言う）。これはずばりアンモニア臭がきつい。エイは海水に対する浸透圧を保つために体内に大量の尿素を溜め込んでいるが、死後、これがアンモニアに変化するために臭いのである。しかし、こうした大量のアンモニアの存在によって他の魚と比べて腐りにくいという利点もあるのだ（他の多くの魚では、尿素は腎臓から排出されるためさほどエイほど匂わない）。

ホンオフェに似た他国の料理を調べて見ると、アイスランドのハウカットル（Hákarl）というのがあった。これはサメを使ったもので、ホンオフェと同じ原理で強烈なアンモニア臭がするらしい。9世紀ごろ、アイスランドに移住したバイキングたちが山の中で食べる保存食として考案したそうだ。面白いのは、ホンオフェの場合は、口に入れた後、その匂いを抑えるためにマッコリ（コメをベースとした醸造酒でアルコール度数は 7%前後）で流し込むことが多いが、アイスランドでもブレニヴィン（Brenivin、穀類を使ったアルコール度数40度

[31] ちなみに、本土の一般的なヨモギ（学名：*Artemisia indica* var. *maximowiczi*）とフーチバー（一般名：ニシヨモギ、*A. indica* Willd. var. *orientalis* (Pamp.) Hara）は植物学的には異なる植物である。

の蒸留酒)というお酒で同じような習慣があるそうだ。

ドリアン

ドリアン(*Durio zibethinus*、アオイ科)は、東南アジアではお馴染みの巨大なフルーツだ。あまりの強烈な匂いのため飛行機への持ち込みが断られたことがあるという噂もある(真偽は知りません)。この果実の匂いの特徴は含硫化合物に由来する「腐った卵や玉ねぎの匂い」であり、主要な匂い物質として 1-プロパンチオールが同定されている。私も何度か食べる機会があったが、「ゲップまで臭くなる」ほどの強者だ。現地の人々もこの匂いを 100%支持しているというはなく、タイでは匂いを抑えた改良種「Mon Thong(モントーン)」も開発されている。

あの強烈な匂いさえなければ、私は「ドリアン大好き」と堂々と宣言できるだろう。食感はカスタードクリームのように滑らかであり、適度に甘く、若干の苦みもあるので味わい深い。現地では「一度、食べたら病みつき」、「嫁を売りに出してまでドリアンを食べたい」(フルーツが非常に安価な東南アジアでもドリアンは高価)、「この世にはドリアンが好きな人間とそうでない人間しかいない」などと言われているそうだ。

納豆

これまで紹介してきた超臭い食べ物に比べれば、臭い食品とは言えないかも知れない。しかし、多くの外国人にとって納豆は、おそらく「腐った豆」というイメージなのではないだろうか(また、あのネバネバ感も恐らくマイナス要因だろう)。私自身は納豆の匂いは全く気にならないし、大好物でもある。最近では匂いを抑えた納豆も開発されているが、やはり物足らない気がする。

納豆の匂い成分は何だろうか。もちろん、大豆自身にも青臭い香りはあるが、匂い成分の多くは納豆菌が新たに生産したものである。納豆メーカーのホームページ[1)]では、納豆の「香り成分」としては 68 種類が同定されており、それらが統合されて、あの特有な「匂い」が醸し出されているようだと記載されている。

具体的な匂い成分としては、ピラジンがあり、ピーマンやキュウリの匂い成分でもある。他にも納豆には、バターやチーズなどの乳製品を特徴づけるジアセチルが含まれているが、酒や食酢などの発酵食品中では好ましくない臭気成分として知られている。また、アミノ酸から発酵過程で生成する低級分岐脂肪酸(イソ吉草酸、イソ酪酸、2-メチル酪酸など)も納豆の匂いに関与しているが、匂いが弱い納豆はこの変換能力が低い納豆菌を使用しているということだ。

おわりに

臭いもの、苦いもの、辛いものは、子供の頃は真っ先に敬遠するが、不思議なことに成長するに連れ、自らそれを欲したり、病みつきになっていたりする。こうした特殊な味を呈する化学物質は体に害を与えるものが多いが、成長するに連れ、それらに対する防御能が上がってきているのか、鈍化(馴化)しているのか、あるいはその両方なのだろうか。食への興味は尽きない。

参考文献

1)http://www.mizkan.co.jp/chilled/mame/chemistry.html

2015 年 12 月号

【9年後の雑感】

臭い物にはフタをされる場合もあれば人によっては、むしろそれを好むことも多いですね。同じ人間でありながら主にそれまでの食経験によって差異が生まれるのでしょう。そうなると、猿以下の生物ではこうした嗜好性の多様性はどうなっているんでしょうか？

ICoFF2015@Seoul

ICoFF2015@Seoul

はじめに

大盛況だった台北での ICoFF(International Conference on Food Factors)からはや4年。海外での開催としては 2 回目、通算で 6 回目となる ICoFF がソウルで開催された(11 月 22-25 日)。韓国で大問題となった MERS などの影響で大会の運営が容易でないという話も漏れ聞いたが、結果的に参加者は 1300 名(総計 42 ヶ国)を超えたそうで、大会関係者の方々も胸をなで下ろしておられるのではないだろうか。メモ書きのようで恐縮だが、今月は帰国早々のホットな気分で印象に残った点を記録しておきたい。

概要

会場の COEX(Convention & Exhibition)は、韓国を代表する巨大な国際会議・展示会施設で、空港から直通バスもありアクセスが便利だった。巨大なホテルやモールも併設され、いかにも大都市ソウルの施設という印象だ。その一方で、COEX の正面には奉恩寺という曹渓宗(韓国仏教の最大宗派)のお寺があり、朝4時には鐘が鳴らされるという、独特の雰囲気を持つロケーションでもあった(見方を変えれば無機質な巨大ビル群のオアシスとも表現できる)。

会場に足を踏み入れ、まず目に留まったのは、事前登録者全員の名前が書かれた巨大なボードだった(写真1)。国別に分類されていて、どの国の参加者が多いのか、などの情報がひと目でわかるようになっている。絶好の記念撮影ポイント・待ち合わせ場所にもなっており、良いアイデアだと感心した。

写真1　学会会場の入口付近に掲げられた事前登録者名を記した看板

大会会長である Suk Hoo Yoon 博士(Woosuk Univ., Korean Food Research Institute: KFRI の前所長でもある)による開会スピーチに続いて、今回、最もご苦労をされた組織委員の1人であろう Jong-Hyun Park 博士(Gachon Univ.、プログラム委員会の委員長)が Plenary Lecturer の紹介や各セッションの概要を説明した。

講演会場は1つの建物の1階から3階に集まっており、各講演は合計 10 会場でほぼ同時に行われた。同時並行の講演が多いために、聴きたい講演が聴けなかったり、また頻繁にあちこちの会場を移動する必要があったことは少し残念であった(しかし、実質2日半という日程を考えるとこのように講演を詰め込むしか方法がないのかも知れない)。ついでに小さな不満を述べておくと、ポスター発表の説明時間が 30 分しか設けられておらず、これでは若手が活躍・勉強するには少し時間が足りないと感じた。

講演に関しては、Plenary Lecture が7件、Special Lecture(後述)が 2 件であり、一般のセッションは「Disease(10 種類)」と「Products(16 種類)」に二分され総計 41 題の口頭発表があった。またスポンサーシンポジウム(10 件)や 10 分程度の発表を行う「Short Communication」や「Young Investigator Award(YIA)」に関連する発表機会もあった。Poster Award には 610 題の中から 63 件が、Travel Grant と YIA は、それぞれ 6 件および 10 件、選出された。また、大会への貢献度によって、スポンサーが「Diamond(1 件)」、「Gold(2 件)」、「Silver(3 件)」、「Bronze(2 件)」などに分類されていたのも印象に残った(2007 年の京都大会と同じだ)。

印象に残った講演

阿部啓子先生(東京大学)は「Functional Foods-History and Perspective」と題する Special Lecture を行った。本講演は、大会 2 日目の懇親会(Korean Night)の乾杯前の時間帯に組み込まれており、言わば「お腹を空かした 200 名近くの聴衆」の前での講演となっていた(このタイミングはどうなんでしょうね…)。講演内容については、機能性食品研究における我が国の先進性や独創性を強調したものであり、日本における機能性研究の歴史(鈴木梅太郎博士によるビタミン B_1 の、池田菊苗博士によるグルタミン酸の発見、荒井綜一博士をリーダーとした、世界に先駆けての機能性研究体制の発足や研究成果など)、日本における機能性食品の具体例(特定保健用食品、栄養機能食品、機能性表示食品など)、内閣府 SIP(戦略的イノベーション創造プログラム)による「次世代機能性農林水産物・食品の開発」研究プログラムの研究目的やこれまでの成果についての紹介があった。

Plenary Lecture では、Dong 博士(ミネソタ大学)の大腸がんマーカーの話題[1)]に意外性があり興味深かった。彼らはメイヨクリニックとの共同研究で、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis; FAP)の患者[32]を対象として、血中に特徴的な発がんマーカーを検索した。その結果、健常者に比べて、TXA_2(thromboxane A_2)の濃度が高くなっていることが明らかにされた。また、遺伝には関係のない散発性の大腸がんでも同様な結果であったという。講演者自身が「意外なことに」と表現していたよ

[32] APC 遺伝子に変異があり、先天的に大腸がんのリスクが高い。早い場合は 10 歳くらいから大腸ポリープが数百～数万個のスケールで発生し、40 歳でほぼ半数、60 歳でほぼ 100%の患者で大腸がんを発症する。アスピリンなどの有用性も注目されているがまだ完全な治療法は確立されていない。

うに、この情報は私には意外なものに感じられた。古くから炎症や発がんに関連するエイコサノイド（アラキドン酸から変換される炭素数 20 個の生理活性物質の総称）が詳しく解析され、PGE_2（prostaglandin E_2）などの重要性は知られていたが、TXA_2 についての知見はほとんどなかったからだ。なぜ今までに、この現象が知られていなかったのかを不思議に思った。大腸発がんにおける TXA_2 の役割についてはまだ解明されていないようだが、アスピリンの投与での血中 TXA_2 濃度が下がるというヒトのデータも報告されていた。

森光博士（御茶ノ水女子大学）は、食品化学的に興味深いデータを発表して会場を沸かせていた。彼らは、たくあんの黄色化や独特の臭みの原因が 4-methylthio-3-butenylglucosinolate（4MTB-GSL：含硫化合物）にあることに着目し、その改善を試みた。大根の様々な品種の種子 600 個以上を精査した結果、4MTB-GSL の代わりに、その二重結合部分が還元された glucoerucin に置き換わった「だいこん中間母本農 5 号」という品種を見出した[2)]。実際にこの品種では黄色化速度が遅く、匂いもさほど気にならないという。さらに、含硫化合物に特徴的な「デトックス」作用も低下していないということで、この有用性の高い品種が店頭に並ぶ日も遠くないのかも知れない。

Choi 博士（KFRI）は、様々な疾病の進行状況に伴う遺伝子変化に関するデータベースと種々の植物抽出物をマウスに投与した際の大腸、肝臓、脳、脾臓などにおける遺伝子発現制御プロファイルを照らし合わせ、研究対象とする抽出物が最も機能性を示すと予想される疾病の絞り込みを行うという、ユニークな研究アプローチを紹介していた。この方法を使うことによって、ある植物抽出物（名前は失念しました）が大腸炎の予防効果が期待できる遺伝子発現制御プロファイルを持っていることがわかり、マウス大腸炎モデルで試験したところ、実際に、その予防効果が証明できた、ということだ。

雑感

前回の ICoFF の大会会長である Hwang 博士と同様、本大会会長の Yoon 博士は、温かく、カリスマ性のある人柄で「これぞリーダー」というオーラが随所に出ていたように感じる。何回もスピーチの機会があったが、ネタ切れになることなく、簡潔でありながら言葉が尽くされていたのが印象に残った。また、ときおりジョークを交えることで人を引きつける魅力もあった。「学会では Workshop がよく開かれますが、これは Working も大切だが Shopping も大切という意味なので、私が’Working!’と言ったら、皆さんは’Shopping!’と答えて下さい」といった調子で聴衆に合言葉を復唱させる一幕もあった（要はオヤジギャグを絡めた韓国製品購買促進戦略？）。

国際学会の大会会長ほどの要職に就くと、本部にゆっくり腰を落ち着かせて、せいぜい部下に指示を送るだけ、という態度になってもおかしくないと思うのだが、Yoon 博士はポスター会場にも頻繁に現れ、また、口演会場でも全体の様子をチラッと見に来るのではなく、興味ある講演をチェックしに来たと思われる場面もあり、そのフットワークの軽さに驚いたものだ（ある一般講演を聴いていた私の方をトントンする人がいたので振り返ると Yoon 先生だったのだ）。

懇親会（Gala Dinner）では、色んな点で煌びやかだった前回の台湾（本誌 2012 年 2 月号に詳細記載）に比べると、正直なところ、シンプルな感じも受けたが、韓国の民族楽器を使った演奏は非常に幻想的で美しいものであった（写真2）。また、先の Korean Night では、「Korean Wine」として紹介された百歳酒

（ペクセジュ、米から作ったお酒で朝鮮人参やクコの実が使用される）で乾杯し、韓国料理も多く出され、食べ物が余るほどの贅沢感があった。

写真2　Gala Dinner で催された韓国の伝統音楽

受付や講演会場では学生と思われる大会スタッフも多くいたが、もれなく英語が堪能なのでコミュニケーションという点でトラブルが起こる様子は全くないように感じられた。また、何か小さな問題が起きた時の対応も誠実であり、やはりこうした hospitality が大会を印象付ける、重要なポイントであることを再認識した。

コングレスバッグは A4 サイズよりやや大きめのもので、これは過去の ICoFF、いや他の国際学会を考えても画期的に小さく良いデザインであったように思う（色は黒かオレンジ系のどちらか好きな方を選べた）。コンパクトにできた理由は恐らく学会要旨の pdf ファイルをダウンロードするシステムになったことと関係があるのだろう。バッグの中には学会や演題に関する最小限の情報が書かれた小さな冊子やボールペン、数枚のチラシなどしか入っておらず非常に快適であり、こうしたスタイルがこれからの主流になるのだろうと感じた。

次の ICoFF は神戸です！

実は大会期間中、大事な会議が開催された。Yoon 先生を議長、中山勉先生（日本獣医生命科学大、JSoFF 会長）を書記とした、ICoFF の国際組織委員会だ（表1）。ICoFF 自体が国際学会なので、「ICoFF の国際組織委員会」というと奇妙な感じもするが、第4回までの ICoFF は全て日本（JSoFF）だけの判断によって日本で開催され、前回の台湾開催も JSoFF と台湾との二国間での話し合いだけで決定していた。つまり、これまで、「International Conference」でありながら、開催国の決定に関して国際的なコンセンサスが得られていたとは言えない状態であり、大きく一歩前進したと言える。

今回の会議では、次期開催候補国の代表として芦田均先生（神戸大学）が神戸市の特長や学会予定会場である神戸国際会議場の説明などに関するプレゼンを行った。特に問題点もなく穏便に議決されたが、議決書に全員が署名する作業などは個人的に初めてであり、国際会議の緊張感を味わった次第である。

表 1 ICoFF 組織委員（ABC 順）

Name	Affiliation	Country
Hitoshi Ashida	Kobe Univ.	Japan
Kevin Croft	Univ. Western Australia	Australia
Zigang Dong	Univ. Minnesota	USA
Lucy Sun Hwang	Natl. Taiwan Univ.	Taiwan
Hyung Joo Lee	Seoul Natl. Univ.	South Korea
Akira Murakami	Univ. Hyogo	Japan
Tsutomu Nakayama	Nippon Veterinary & Life Sci. Univ.	Japan
Fereidoon Shahidi	Memorial Univ. Newfoundland	Canada
Young Joon Surh	Seoul Natl. Univ.	South Korea
Junji Terao	Univ. Tokushima	Japan
Gow-Chin Yen	Natl. Chung Hsing Univ.	Taiwan
Suk Hoo Yoon	Woosuk Univ.	South Korea

おわりに

ICoFF への参加を通して、今回も国内外の研究者と旧交を温められたと共に新たな出会いもあった。学生さんなど若い研究者には日頃の研究室生活では体験できない刺激を受けたことだろう。4 年に 1 回の開催というのは国際学会の頻度としては決して頻繁とは言えないが、その分、希少価値がありまた密度が濃くなるという面も感じる。

私事で恐縮だが時期開催都市の神戸は私が育った故郷でもあり、今回の開催決定には特別な想いもある。大会会長である芦田先生の下、関泰一郎先生（日本大学）と私が副会長を拝命し、庶務幹事の中村宜督君（岡山大学、私の大学の後輩にあたる）を筆頭とした強力な組織委員が集結し、すでに ICoFF2019@神戸のための準備を開始している。

2019 年、12 年ぶりに ICoFF が日本へ帰ってきます。この場をお借りして、各方面の皆様のご協力を心からお願い申し上げます。

参考文献

1） Li H, et al.: EBioMedicine, **2**:165-171（2015）

2） Ishida M, et al.: Theor Appl Genet., **128**:2037-46（2015）

2016 年 1 月号

【8 年後の雑感】

ICoFF2011 の大会長であった Lucy 先生と同じく、Yoon 先生も真の人格者と感じました。たとえば、ICoFF2019 の神戸大会の確か閉会式の時に大会実行委員をアルバイトが壇上で記念写真を撮ったのですが、後日、Yoon 先生からメールが届き、「この写真に写っている全員の名前を教えてもらえないか？覚えたいから」ということでした。なかなかできる発言ではないと思います。

講義と講演

Chalk talk and lecture

はじめに

今年の4月に新しい職場へ移って講義回数が増えた。3月までは年間を通した講義の担当はなかったので、大きな環境変化と言える。研究成果を紹介する講演などに関してはある程度の経験値もあり、良いデータさえあれば、自信を持って臨むことができる。しかし、半期 15 回の大学の講義を担当することは思ったよりも大変で、毎日、その準備に追われる始末だ(仕事なのに「始末」と言ってはいけない)。食とは関係のない話で恐縮だが、4月からここまで、講義について感じたことをまとめてみた。なお、講義についてはずいぶん前の拙稿[1)]でも触れたことがある。

講演との違い

まず、比較的取り組みやすい講演との違いまとめることで講義の難しさを浮き彫りにしてみたい。講演会では、ある程度の興味を持って話を聴きに来て頂くことが多いので、聴衆に対しては何となく安心感や親近感がある。それとは対象的に、大学の講義では、少しばかり興味があったとしても、「単位のため、卒業のため」という要素がまず前提であり、また、中には後ろ向きな気持ちで席に座っている学生もいることだろう。加えて、まだまだ講義に対して自信がないこともあり、始まる前は「アウェイ感」を覚えることが多い。

また、講演会の場合は1回で完結する場合がほとんどだが、講義の場合は、半年、あるいは1年かけて体系的な知識を伝えるという、実践期間の長さに関する絶対的な差異がある。いわば、講演の構成要素と言える、背景や導入、結果、考察、展望などの個々の講義でも組み込まなければいけない一方で、年間を通しても、何らかの形の起承転結を盛り込む必要があり、色々と頭を悩ませる。

さらに近年では、授業の質を学生に問われる授業評価システムが整備され、匿名性を武器に容赦ない批判を教員に浴びせることも制度的には可能となっている。講演会でも匿名でアンケートを取ることもあるが、大学の講義のように評判が悪ければ反省文を書かされるということはないし、この点についても頭が痛い。

どの伝え方が良いのか

半年間の講義を担当するにあたって、頭を悩ませている(現在形)ことの一つは、基本的にどのメディアを使うか、ということだ。具体的な講義の方法に関しては、例えば、パワーポイントを使用する、あるいはプリントを配布するなどがあるだろう。もちろん、板書という方法も大切だが、パワポで説明すればアニメも使えるし、講義準備段階の初期の頃は、「悪筆な私にはパワポしかない」と思っていた。

しかし、講演会ではその場で聴いたことに興味を持ってもらえれば最低限の使命が果たせるのに対し、講義ではその場で説明したことを学生がきちんと身に付ける必要があるという側面が引っかかっていた。パワポで情報を次々と流していけば説明する方も聴く方も楽チンだが、知識というのは楽して身に付くものではないからだ(漢字や英単語だって何回も書かないと覚えられないではないか)。

ということで、毎回の講義の中で最も重要な内容をパワポ換算で3－4枚分くらいは板書することにした。また、複雑な図や写真の場合はパワポを使い、細かな数字が密集したデータの表などはプリントで配布することを基本方針とした。また、自分の経験上、受身の姿勢ではどうしても「わかった気になる」傾向が多いと思うので、講義の最後の時間を利用して講義内容をまとめるミニレポートの提出を課すことにした。

自分なりに考えたこれらの講義方法が適切であったのかどうかに関しては、現段階では把握できていないが、しばらくは試行錯誤が続くように思っている。

FD 講師のメッセージ

そんな不安が続く中、先日、大学の FD（Faculty development，大学教員の教育能力を向上させるための組織的な取り組み）研修会があり、出席した。その FD 講師はいかにも講義のプロという雰囲気に満ちており、研修会自体がエンターテインメントと化していた。とにかく人を引きつける話術が印象的で、研修会出席者とのやりとりなどは、まるでお笑い芸人のようでもあった。

そのプロ中のプロが強調していた講義のポイントをいくつか整理しておきたい。まずは、「ツカミ」が非常に大切であること。学生は講義の最初の数分でその講義を能動的に聴くかどうかを判断するというのだ。まさにお笑いの世界と同じであり、そのことは自覚していたつもりだが、やはりそうかと再認識した。

では、巧いツカミを実践するにはどうすれば良いのか。いくつかの方法が紹介されていたが、たとえば、一見、講義とは関係がなく、学生が食いつきそうな話題で講義を始めて、自然な流れで講義内容へ移行するという方法。あるいは、「抒情型」と題して、いきなり学生がドキっとする感情を表して「いったい何が始まるのか？」と、ある意味パワープレイで学生の注意を引きつける方法。また、「目標明示型」のように、その講義が目指していることや学生の到達点を最初にしっかりと説明することで意識を高めるという手法も紹介されていた。

また、もう一つ、FD 講師が特に強調していたのは「発問」、すなわち講義中に学生に対して質問を投げかけることであった。その目的はいくつかあり、質問を投げることで学生の思考の質を上げる、事例を挙げさせることによってクラス全体で思考をシェアする、学生の理解度を把握する、などである。また、意外性のある事例を効率的に紹介するために、わざと間違った答えを学生から誘導した後で、最後に意外な事実を伝えることで学生に「え～！？」という反応を起こさせるというテクニックにも言及していた。

さらに、アクティブラーニング（active learning、教員による一方向的な講義形式の教育ではなく、学修者の能動的な学修への参加を取り入れた学習法）の一環としてグループディスカッションのような要素を多分に取り入れ、学生間で考えや知識を交換することで能動的な姿勢を引き出すことやディベート力の向上も重視していた。さらに、グループディスカッションの間、教員はボヤっと立っているのではなく、こまめにグループを周り、議論の進行状況を見守り、必要に応じて刺激する必要があるということだ。

こうしたきめ細やかな学習方法の導入によるデメリットは、教える内容が量的に減ってしまうことであろう。発問を繰り返して、その講義のポイントを学生から引き出し、また、グループディスカッションをするにも時間がかかるからだ。しかし、この点に関しても FD 講師は以下のように理論武装していた。「100 のことを教えても、学生が1割しか理解しなければ、その教育効果は 10 しかない。しかし、内容を 80 に減らしても、

学生がその 8 割を理解すれば、その教育効果は 60 を超える」。数字が少しトリッキーな気もするが、確かに正論である。教科書は分厚く、教える内容が多いので、教える内容をバッサリ切ることは難しいが、消化不良になっても意味がないので、適度な頃合を模索することが重要なのだろう。

上記したポイントの他にも、板書の技術(字の大きさや書くスピード、場合によっては書きながら話すことの重要性、学生が板書を写す時間の確保、板書の消し方の工夫など)や話し方(一本調子ではなく適度な間を作る、強弱をつける、質問的な説明「〜はどういうことでしょうか」など)、視線の置き方の工夫(学生を見ることはもちろん、板書しているときも学生の存在を意識、書いたら学生を見回し、ピンポイントではなく Z 字状に視線を動かす)、立ち居振る舞い(ずっと壇上に立っているのではなく、机の間を歩き回る)まで、色々と目からウロコの話を学ぶことができた。上記のポイントが講演会などでも有効であることは言うまでもない。

冷や汗が

私が担当している講義の1つでは、1年生を対象として、食と健康に関するプレゼンをさせている。毎回、自分の考えを含めて調べてきたことを学生が 2 名ずつ発表するのだ。そして、聴いている学生は、そのプレゼンの良かったところ、改善した方が良いと思うところを自由に記載し、また、スライド、発表(説明)、質疑応答の3項目に関してなどを 10 段階でスコア化する。もちろん、匿名評価だ。

学生ばかりの発表では不十分なので、先日、私が「手本」のつもりでプレゼンを行うこととなった。それに際し、「仮にも先生やし、自分の評価票の配布はナシで エエか…」という気持ちと「いや、何かフェアじゃないし、どんな評価を受けるのか知りたい気もある…」という気持ちが葛藤していたが、結局、後者が勝った(笑)。自分としては「手本」の名に恥じぬようスライドをいつも以上に丁寧に磨き、しゃべる方に関しても淀みがないように準備をした。質疑に関して言えば、1年生相手にオドオドする要素などあるわけもない(ちなみに、トクホ、栄養機能食品、機能性表示食品に関する最近の話題について紹介した)。

自分がプレゼンした講義の時間が終わり、部屋に戻って少しドキドキしながら自分の評価票に目を通した。すると、「スライドが見やすかった」、「原稿を読まずに説明ができて凄いと思った」など予想通りのコメントがある一方で、「しゃべり方が少し単調だった」、「もう少し抑揚をつけたほうが良いと思った」などの率直な講評が突き刺さった。迷った挙句、評価票を配って本当に良かったと感じた次第である(プレゼン道に終わりはないのだ)。

おわりに

何事も経験が大切だ。若い人から何かしらアドバイスを求められる機会でも必ず「経験することが何よりの成長のチャンス。失敗してもそのことは変わらない」と伝えている。ある意味「実験台」にされている今年の講義学生には申し訳ないが、スキルを磨き経験値を積むことで早く自信を持って講義に臨めるようになりたい。

参考文献

1)教えること、教わること、FOOD Style 21、**10**(12); 97-99 (2006)

2016 年 2 月号

【8 年後の雑感】

本格的に講義を始めて丸 9 年になります。さすがに小慣れてきた感もありますが、やはり予習は必要ですし、「今日は我ながらいまいち」という日もよくあります。最後にミニレポートを書かせて必ず何か質問を含めるようにし、次週にその一部を解説する、その日の最初に学生自身が先週の復習プレゼンをする(講義内容以外に何か自分で調べたことを含める)などの講義方法についての工夫は学生にも評判が良いようです。

清酒造り体験

Experience of making sake

はじめに

今から約 30 年前。大学の学生実験で印象に残ったことの一つは清酒造りだった。どんな方法で作ったのか、ほとんど記憶にない。しかし、各班で造ったお酒にそれぞれ適当な名前をつけ、「うちの〇〇が一番美味い！」などとバカなことを言い合ってことだけは覚えている（理由は知らないが、現在のこの微生物学実験では赤ワイン造りに取って替わっているようだ）。今年度、県立大学へ移ったことがきっかけで、部分的だが清酒造りを再び体験することになった。

「う米ぜ！」

私が所属する環境人間学部の特長の一つは、フィールドワーク（FW）を重視していることだ。「環境」という冠の通り、近くの山々まで出かけて水質を検査する、あるいは希少動物・昆虫の生態などを調べる FW もある。学生は、それぞれ自分の興味に合う FW をいくつか選ぶのだが、その中の一つに清酒造りがあるのだ。これはいわゆる一日体験のような、その場限りのものではなく、製造した清酒は大学ブランド品「う米ぜ！（うまいぜ）」として市販されている。

この名前は、FW に参加した学生さんが話し合って決めたもので、米作りからこだわった体験を反映させたそうだ。もちろん、学生や教員だけで日本酒を造ることはできないので、地元の酒蔵や県立工業技術センター、さらには NPO 法人などの全面協力あってのことだ。2012 年から、「五百万石」という品種を使用した棚田での酒米造りが始まり、基本的に化学肥料は使用せず、草引きや稲刈りは学生自身が手作業で行った。2014 年 4 月から販売が開始され、今年度製造した 450 本はあっと言う間に完売になったということだ。

田植え

私の酒造り体験談に移る。まず6月に、生まれて初めての田植えを行った。学生と共に朝早くから酒蔵に集合し、概要の説明を聞いた後で田んぼに入ったが、これが予想以上に足元が悪くて苦戦した。もちろん、普通の靴を履いていては話にならないので、靴下だけで田んぼに入るのだが、それでも足がいったん深く入ってしまうと、それを「引っこ抜く」ことは容易ではなかった（長靴も予想外に機能しない）。まず、苗をまっすぐに植えるため、野球場のグランド整備などでよく登場する「トンボ」の先の部分が熊手状になった器具を使って、一定間隔の平行線を引く作業をした（この器具も非常に重く、結構な重労働だった）。

酒米の苗は、予め「プラグ苗」という状態で準備されていた（数本の苗が親指ほどの小さなポットに束ねられている）。約 500 本のプラグ苗が収納されたトレイを抱えながら1本ずつ取り出して一定間隔で田んぼに挿していく。プラグ化されているので、挿したときに苗が傷む心配は全くないし、挿す作業自体は問題ない。しかし上述したように、田んぼ内での移動が容易ではなく、また前傾姿勢を続けることが体力を奪った。

だが、晴天の下、汗をたっぷりかいて非常に気持ちの良い体験でもあったことも事実だ。また、文字通り土色だった田んぼが、作業完了後、鮮やかな緑色の苗で埋め尽くされている様子を見ると達成感も覚えた。さらに、お昼に出して頂いた、姫路名物の穴子丼とその場で藁焼きされた鰹のタタキや冷えたビールは最高であった(やはり肉体労働後はビール！)。

仕込み

そして、私が参加できなかった草引きや稲刈り作業がなされた後の 12 月初旬、日本酒の仕込み作業に参加した。たっぷりと削られた酒米が巨大なタンクの中で予め水浸されていたが、この水分量は厳密に決められており、適度な柔らかさであることが麹菌の発酵にとって重要だそうだ。食用の米とは違い、酒米は水が余った状態で炊飯するのではなく、吸水させた米を蒸すことで最適な硬さになるのだ。しばらくすると大量の蒸気が発生し、タンクを覆っている布はパンパンに膨れ上がっていた(写真1)。

酒米が蒸し上がるまでに1時間ほどかかるため、その間に麹米を作る部屋を見せてもらった。この作業部屋は「麹室(こうじむろ」と呼ばれ、蒸米に麹菌を効率よく繁殖させるために高温で維持されている。使われる麹菌(*Aspergillus oryzae*)がいわゆる「もやしもん」であり、緑色の粉末であった(写真2)。これを蒸し上がった酒米にまんべんなく振り掛けていくのだが、「各酒蔵によって振り掛け方法が微妙に異なる」という話は興味深かった(素人考えでは、どの位置からどのように振り掛けても、結果的に発酵具合にはあまり差が出ないような気がするが、おまじないのような意味合いなのだろうか)。

酒米に振り掛けられる麹菌は粒子が小さすぎるために、部屋が明るい状態では判別しにくかったが、電気を消し、懐中電灯を照らすと、幻想的に空間を漂う姿を見ることができた(いわゆるチンダル現象だ)。この麹菌によって、酒米のデンプン質が糖質に変化するが、その発酵過程には約2日間かかることのことであった。また、湿気を保つため、麹菌を被った蒸米はビニールや布で何重にも覆われていた。

写真1　蒸米タンクから沸き立つ蒸気

写真2 「もやしもん」(麹菌)

さらに、待ち時間の間に酒母のタンクも見学した。酒母とは、麹菌、水、蒸米に清酒酵母の種を加えて予め発酵させたもので、ある程度、酵母が増えた状態になっている。本発酵の準備段階において酵母の密度を高く保つことで、pH は酸性側で維持されるのだ(これが酵母の生育には最適であり、雑菌の混入を防ぐことができる)。また、よく日本酒のCMなどで「三段仕込み」などの言葉を聞くが、これは麹菌・水・蒸米セットの発酵タンクへの投入を三段階に分ける製法を指している。

タンクを覗きこんでみると、芳醇な良い香りを感じ取ることができ、すでに発酵がある程度、進んでいることが体感できた。また、酒蔵の若旦那から「中にスマホなどが落ちても絶対に拾いに行かないように」との注意を受けたが、これは発酵によってタンクの底では酸素濃度が低下し、窒息死してしまう可能性があるからだ。

そうこうしている間に蒸米工程が終わった。この次は地味な作業で、蒸米を発酵タンクに移すのだが、非常に大きなスケールなので大変な重労働であった。土木作業用のシャベルで蒸米をすくい取ってベルトコンベアに乗せるのだが、水を吸った蒸米は比重も大きく、また蒸す前と違って粘度も高いので、その取り扱いは容易ではなかった。一人でこの作業を続けることは素人の体力ではとても無理なので、巨大なタンクが空っぽになるまで交代で作業にあたった。後は、この蒸米を発酵タンクに入れ、アルコール発酵が充分に行われるのを待つだけだ。

新酒搾り

そして、仕込み作業から2週間ほど経った 12 月 30 日。ワクワクしながら発酵タンクを覗きこむと仕込み時よりもさらに強烈なフルーティな香りが鼻の中に飛び込んできた。いわゆる醪(もろみ)の状態となっているのだ。そして、発酵過程では炭酸ガスが発生するため、無数のあぶくがプチプチと弾けている様子も見られた(見えにくいですが写真3)。「日本酒は生きている!」と強く感じた。

写真3　発酵タンクの醪には無数の泡が

写真4　自動醪圧縮機

まずは醪の状態で味見をさせて頂いたが、これが本当に美味しかった。最終的な清酒よりも炭酸や香りが強く、ほど良い甘みも感じられる。この状態でのアルコール度数は約 18 度と高かったが、クセがなく非常に飲みやすいので意外だった(これがいわゆる「どぶろく」あるいは「醪酒」と称され、醪を少し濾過してなお濁

っているものを「にごり酒」と呼ぶ)。しかし、この醪の状態のままでは様々な酵素反応や化学反応によって、味が変化するので管理が難しい。だから、多くの場合は醪を搾り、また加熱処理などを行うことで酵素反応を止め、味の変質を防ぐということであった。

さて、その醪を絞る工程だ。あれだけ大量の醪をどうやって絞るのだろうと思っていたら、やはり専用の自動醪圧縮機が設置されていた。洗濯機の排水ホースよりも一回り太いホースが発酵タンクから圧縮機へつながれ、ポンプで効率よく醪が搬送される。圧縮機では、板状の濾過装置が蛇腹ように何枚もつながっており、送られた醪はここでお酒と酒粕に分離される(写真4)。また、この濾過装置には特殊フィルターがついており、醪はその粒子の大きさによって順に濾しとられていくのだ(醪が密になるとそれ自体がフィルターして機能するので、最初は比較的粗い微粒子が、後になるほど細かな粒子が濾過されていく仕組みだ)。

濾し取られたお酒はステンレス槽に徐々に溜まっていくのだが、なんと素晴らしいことに、「継時的に味見する実験(!)」を体験させてもらった。濾過装置から最初に出てくる、いわゆる「あらばしり」は濁りがあり、香りが強い反面、雑味も強い。しかし、時間が経つにつれ、角が取れて行き、炭酸は弱まり、上品な甘みが感じられるようになり、味や香りが刻々と変化していく様子が興味深かった。ちなみに、「あらばしり」の後で出てくる酒は「中取り」、最後に圧力をかけて搾られる酒は「責め」と称される(積極的に搾るからだろうか)。通常の清酒の製造方法では、上記の3種が混ざりあった状態で次の工程へと回されるのだ。

話は清酒から逸れるが、この試飲体験で思い出したのが宮崎県の焼酎製造場で味見させてもらった「ハナタレ」の衝撃だ(10 年くらい前のことだろうか?)。焼酎は日本酒と異なり、蒸留して造る。初期に蒸留される焼酎は「ハナタレ」と呼ばれ、低沸点の香気成分が非常に豊富だ。口に入れた瞬間、何とも言えない華やかな良い香りが口や鼻じゅうに広がったことを昨日のことのように記憶している。

ところで、今回、お世話になった酒蔵では、自動醪圧縮機が導入される前は手搾り作業をやっており、その道具も見せてもらった。搾ったお酒を溜める槽(ふね)は木製で、容積は家庭用のユニットバスの5倍くらいであろうか。醪は鞣された酒袋に入れられ、最初は自然濾過し、最終的には圧搾していたということだ(「袋吊り」と呼ばれる濾過方法だ)。この木槽には歴史を感じさせる工芸品の趣があり、搾ったお酒を一滴たりとも漏らさないような堅強な造りであった。なんでも、昔は船大工が副業として、こうした木槽を作っていたということを聞いて非常に納得した。

こうして搾られたお酒を貯蔵タンクでしばらく放置することで澱を落とし、再び濾過・脱色・加熱殺菌などの処理を行った後、出荷可能な製品となる(これらの工程内容は酒蔵や酒類によって基本的に異なる)。

おわりに

初夏に酒米の苗を植え、寒い冬に出来たての新酒を試飲するという体験は実に貴重で新鮮なものであった。非常に単純な感想になるが、日本酒という日本の食文化(飲文化?)が豊かな自然や伝統技術に育まれ、地域に強く根付いたものだということが再認識できたように思う。今年度の「う米ぜ!」の味や売れ行きも今から楽しみにしているが、近年、個人的に日本酒がますます好きになっているので、別に機会にその味わいについても触れてみたい。

2016 年 3 月号

【8 年後の雑感】

この FW は今でも続いていて学生にも非常に好評です。ただ履修学年が基本的に 1 回生なので自分達が製造に関わったお酒を飲めるのはだいぶ後になるのが残念ですね(それでも生協で扱っている「う米ぜ！」には履修学生の名前が記載された箱が使用されており、良い記念となっているので保護者用などで購入する学生は少なくありません)。

科学情報の受け止め方

How to receive scientific information

はじめに

私は結構、単純な人間だ。たとえば、雑談している時など、後から考えると見え見えの話でもすぐに信じてしまい、「えっ、冗談か～」と苦笑いすることもよくある。しかし、テレビなどで食と健康に関する話題が流され、妻が「〇〇が良いらしいよ」と言ってきても、その情報にどこに問題があるのかを解説できるし、鵜呑みにすることは決してない。先日、「栄養科学は健康に悪い！」というコメントで始まるコラムを目にする機会があった。質の悪い健康情報は結果的に健康に悪いという内容だ。このコラムを紹介することで、科学情報とは何か、真実とは何か、といった点について考えて直してみたい。

チョークはなぜ割れたか？

高校生や大学生相手のプレゼンで、よく使うツカミの手がある。おもむろにチョークをつかみ、わざと落として粉々にして聴衆に見せるのだ。そして、参加者名簿を見ながら、誰かを指名して「このチョークがなぜ割れたか、説明して下さい」と尋ねる。すると、当然のことながら、多くの場合は「落ちたから」という答えが返ってくる。大学生が相手の場合は「高校生は、落ちたからって答えるけど、君たちは大学生やし、もうちょっと深く考えてみよか」などと煽ったりもする。しかし今までに、私が期待している答えが出たことはない。そこで、「【落ちたから】でも間違いじゃないけど、現代科学では【空に太陽があるから】と解釈できるよ」と言うと、聴衆は少しザワザワして良い感じに温まってくる（ちなみにこの時のスライドでは、「空に太陽がある限り（にしきのあきら）」のレコードジャケットの写真を見せているのだが、世代的に伝わっていないだろう笑）。

さて、「なぜ割れたか」。こじつけ的な部分もあるが、「重力のことはひとまず置いておいて、チョークが位置エネルギーを獲得するために私がエネルギーを使った。そのエネルギーは食べものから来ている。食品には動物性と植物性のものがあるが、究極的には全ての栄養素は独立栄養生物である植物に由来している、植物が育つのは空に太陽があるから」と説明するのだ。さらに、「将来的に科学が進歩して【〇〇が原因で太陽ができた】という説明が可能になれば、チョークが割れた原因も書き換えられることになる」ということを伝えてこのツカミ部分を結ぶようにしている。「人の見方や考え方は多様だ」、あるいは「ものごとを突き詰めて考えるのが科学だ」というメッセージを若い人達に伝えるのがこの話の意図なのだ。

疫学研究の手法

本題の栄養科学のコラムに触れる前に、疫学研究の方法についても概説した方が良いだろう。食の健康効果に関する調査に限ったことではないが、何らかの生理機能を調べる上で、ヒトのデータが最も信頼できることは言うまでもない。これには疫学研究が必須であるが、その手法は「介入研究」と「観察研究」に大別できる。

前者では、たとえば新しい健康食品を食べる群とその健康効果を持たない食品を与える群に分け、一定

期間の摂取後に健康状態がどうなっているかを調べる。この2群間では実験を始める前の健康状態に問題となるような差異がないことや、試験期間中の食事や運動状態なども厳密に制御されるが多く、介入試験後の健康状態の差異がその健康食品に因る可能性が非常に高い。ただ、この手法はデータの信頼性が高い一方で、莫大な費用がかかることが短所と言える。

それに対して、観察研究では、文字通り、「生活様式を分析し、その情報を元に健康状態がどうなるか」を観察する。観察研究の1種であるコホート研究(「前向研究」とも呼ばれる)では、たとえば、被検者の塩分の摂取量を調べ、多い群とそうでない群に分け、それぞれの群で血圧がどう変化して行くかを観察する。また、ケース・コントロール研究(後ろ向き研究)では、逆に、生活様式に関する要素が過去の健康状態にどのように影響したかを解析する。この方法だと調査に必要な期間が短くて済むが、過去の生活様式がどれくらい正確な記憶として残っているか、回答者が正直に答えるか、という要素で情報にバイアスがかかる可能性がある。この欠点が以下で述べるコラムで突かれているのだ。

「栄養科学なんてうんざり」

さて、以上を踏まえ本題に移ろう。このコラムは、Ross Pomeroy 博士という動物学者が「Real Clear Science(http://www.realclearscience.com/) [33] 」というサイトに寄稿したものだ(http://goo.gl/GUj6hc)。コラムの冒頭では、かなり煽った表現が使われている__「肉の赤身で発がん?人工甘味料で肥満?牛乳で骨折?[34] 栄養科学なんてうんざり。皆さんもでしょ?(一部略)」。彼の主張の骨子は、「あれもダメ、これもダメじゃあ、息苦しいよ」ということなのだが、そう嘆く根拠も提示している。例えば、Young らは、12 件の観察研究によって得られた結論を、介入研究で得られた結果と比較し、両者に相関があるかを調べた[2)]。その結果、同じ結果が得られた例は皆無で、むしろ逆の結果を示したものが5編もあった。データの信頼性は介入試験の方が高いということを考えると、12 件の観察試験の結果は、極めて怪しいと断定せざるを得ない。

これら 12 編の論文が査読という客観的なプロセスを経て掲載されたという事実は、「論文に書かれていることも真実とは限らない」ということを再認識させる。科学的な知見は論文を基盤として構築されるが、*Nature* 誌のような権威ある科学雑誌に掲載されている内容であっても万能ではない(最近の STAP 細胞事件が良い例だ)。科学は神様が支配するものではなく、人間が作りだす知の体系だから、意図的であれ、不可抗力であれ、間違いはいつでも起こり得る。

Pomeroy 博士は、思わず苦笑いを誘うような調査例も紹介する。米国の The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) は 1971 年から栄養状態と健康についての幅広い調査を行ってきた。しかし、近年、Archer らは驚くべき事実を報告した[3)]。この調査では、被検者(約 2 万 8 千人の男性と約 3 万 4 千人の女性)が自己申告した摂取カロリーと基礎代謝量との比を算出して「申告カロリー/基礎代謝量比(reported energy intake to estimated basal metabolic rate, rEI/BMR)」に

[33] 本サイトは幅広い科学に関するエッセイなどが無料で読めてなかなか面白い。

[34] 「牛乳を飲むと骨折のリスクが上がる」というのは逆のように感じたが、それを主張する論文があった[1)]。

関する膨大なデータが集められた。通常、ヒトが健康に生きて行くためには、「摂取カロリー/BMR 値」は 1.35 以上でなければならない。しかし驚いたことに、rEI/BMR の平均値は 1.31（男性）および 1.19（女性）であり、6割前後の被検者が実情に合わない過少申告をしていた（また、予想されることだが、この傾向は肥満者で特に顕著だった）。本論文では、「約 40 年にもわたる NHANES による広範な調査結果は決して信頼できるものではない」と結論し、観察研究の限界を浮き彫りにしている。

Pomeroy 博士の批判の矛先は観察研究に留まらず介入研究にも向けられている。Wiebe らは、人工甘味料を使った介入研究 53 件の試験デザインを検証した。その結果、参加者が 10 名以上で試験期間が1週間以上の試験がたったの 13 件に過ぎず、最長の試験期間ですら 10 週間であったことを指摘している[4)]。また、この 13 件の中の 10 件の Jadad score（ハダッドスコア：介入試験の質を評価するスコアで、最低が 0 点、最高が 5 点）は1点であり、非常に精度の低い試験デザインが多い事実を酷評している。

一方、Pomeroy 博士は、こうした栄養科学に関する研究の多くが大手食品企業[35]からの助成研究費を基盤として推進されていることや食事のガイドラインの策定に関与するアドバイザーにもこうした企業と関連のある人が多く名を連ねている点も批判している。さらに、ダメ押し（？）として、個人差の問題を指摘している。Zeevi らは、約 800 名をリクルートし、総計約 4 万 7 千回の食事後の血糖値を網羅的に追跡した[5)]。その結果、研究者が用意した全く同じ内容の朝食を摂っているにも関わらず、食後血糖値にはかなりの差異があり、こうした誤差は、BMI、睡眠時間、運動、血圧、血中コレステロール値、腸内細菌叢などの個人差が関係していることを報告した。この結果自体は驚くべきことではなく、ある程度、想像できるものだが、実際にそれを証明したという点で意義深いと感じる。特定の疫学研究結果が万人に当てはまるわけではない、ということを私たちは忘れがちではないだろうか。

おわりに

消費者が最も必要な情報は「自分にとって悪い・良い食品が何なのか」ということだ。しかし、上述したように、科学的精度の不足や、個人差の問題などで真に必要な情報が得られているとは言えない。Pomeroy 博士の嘆きには極端な部分もあるが、食情報の問題点を的確に突いている面も多々あると感じた。確たる情報が不足し、混乱している今日の状況は短絡的に考えると決して好ましいものではない。しかし、現実を直視することも重要であり、科学的知見であっても抜け穴が多いという事実はもっと広く知られるべきだと感じる。また、チョークの例で触れたように、真摯な姿勢で科学的な解析を試みたとしても、その解釈には多面性があることが多く、また科学の進歩によって「真実」は塗り替えられていく、という流動性にも留意が必要だろう。

メディアによる健康情報が独り歩きし、それによって社会が簡単に踊らされる現状を改善していくためには、より精度の高い科学の追究とその情報を社会へ正確に還元するシステムの確立に依存しているだろう__これまでに何度か述べたことかも知れないが未だに見に目える進展がないと感じるのは私だけだろうか。

[35] 原文には企業名がいくつか明記されているがここでは省略。

参考文献

1) Michaëlsson K, et al.: BMJ., **349**:g6015 (2014)

2) Young S and Karr A: Significance., **8**:116–120 (2011)

3) Archer E, et al.: PLoS One., **8**:e76632 (2013)

4) Wiebe N, et al.: BMC Med., **9**:123. doi:10.1186/1741-7015-9-123 (2011)

5) Zeevi D, et al.: Cell., **163**:1079-94 (2015)

2016 年 4 月号

【8 年後の雑感】

「〇〇は体に良い(悪い)」という単純な捉え方は危険です。その食品を 1 回に摂る量、頻度、継続期間などによって影響は大きく変わるからです。さらにこの原稿中にも書いていますが、ここに個人差という大きな要素が絡んできます。市民講座などでのアンケートでも、「講演を聴いて神経質になりすぎていたことがわかった」などのコメントもよくあります。本稿の最後でリテラシーの現状について嘆いていますが、いま、小学校から大学までさまざまな形でリテラシー教育が実施されていますので、数年後にその効果が徐々に表れることを願っています。

食感と美味しさ

Food texture and tastiness

はじめに

食品の美味しさは、うま味や甘味物質、さらには塩味や脂の含量やそれらの組成などによって左右される。そうした化学的要素に加えて、歯応えやなどの物理的要素が重要であることも広く知られている。私は食品の三次機能(生理機能性)が専門であり、美味しさなど二次機能、ましてや食感に関する科学的知識は極めて少ない。しかし、根っからの食いしん坊でもあり、食べ物の美味しさを決定する因子が何なのかという問題にはとても興味がある。

食感とは何か？

まず、改めて食感という感覚について考えてみたい。食感とは、食品が経口的に入ってきた際に感じる感覚であり、感知部位としては舌や歯を含む口腔、さらにはのどなども含まれるであろう(口当たり、歯応え、のど越しなどの食感表現が頻繁に使用されることは象徴的だ)。次に、食品が口腔内を通過するプロセスに沿って食感に影響する要素を整理してみたい。まず始めに考慮すべきなのは、食品の形や大きさ、温度、さらには舌触りに影響する分散性や粘度であろう。

その後、咀嚼過程に移るが、最も重要な因子としての歯応え、さらには付着性・残存性・粘着性、また、食塊の形成しやすさ及び崩れやすさなども挙げられる。そして、最後の嚥下段階では、のど越しの良し悪しが美味しさに影響する。一方、こうした食感に影響する各段階が食品を嚥下しやすい形状に変化させ、さらにはアミラーゼなどの酵素によるデンプン質の消化を促す機能も兼ねていることは言うまでもない。

食感多彩な食文化

ところで、食感を表現する言葉として、例えば「しこしこ(したうどん)」、「かちかち(のお餅)」、「ぷりぷり(の生牡蠣)」などの表現があるが、日本語にはこうした食感を示す言葉はどれだけあるのだろうか。早川博士ら(食品総合研究所)は、2003 年に食品分野の研究者総計 116 名に対して、自由記述式のアンケートを実施し、食感に関する言葉を調査した[1)]。その結果、何と 445 語[36]もの言葉が集められたという[2)]。また、特筆すべきことに、この数は食感を表す中国語数の 3 倍であった。さらに、別の調査方法による結果ではあるが、フランス語では 226 語、フィンランドでは 71 語に過ぎなかったことから、日本における食感表現の多様性が浮き彫りになっている[1)]。

また、擬音語や擬態語が多く、全体の 70%を占めていたことも特徴的だ。例えば、「さくさく(のパイ)」、「しゃきしゃき(した大根)」、「(お茶漬け)さらさら」など、各食品に特徴的な表現を適切に選択することによって、その食感が効果的に連想されるのだ。さらに、食材の粘りを表す言葉が多いことも興味深い。「ねばね

[36] このうち一般消費者の 75%以上が認知している言葉は 135 種であった。

ば」、「ねちゃねちゃ」、「ねっとり」、「ねとねと」、「べたべた」など、微妙にニュアンスの異なる言葉を私たちは無意識のうちに使い分けている。これに対して、例えば英語では、粘性に関しては「sticky」の一言で片づけられてしまうのではないだろうか。

粘性に関する表現が多彩であることは、もちろん日本の伝統的な食材と関係がある[1)]。すなわち、納豆を始めとして、とろろ芋、里芋、オクラ、昆布、なめこなどが長年に渡り食されてきた食文化を反映していると言えるだろう。一方、「もちもち」、「ジューシー」、「ぷにぷに」、「シュワシュワ」、「口どけが良い」など、特定の食品やお菓子がヒットしたことで定着性を獲得した言葉が存在する事実も面白い[1)]。

いかに測るか？

私は食感評価法に関する知識は乏しいが、食感と聞いてまず頭をよぎるのは大学院時代に受講した森友彦先生（当時・京都大学食糧科学研究所教授）の講義だ。おそらく、食感を議論する上で不可欠な「レオロジー（rheology：流動学）」という言葉を初めて知ったのも先生の講義の機会ではなかっただろうか（余談だが、森先生には大学院時代に草野球でも大変お世話になった）。

個人の感想と違い、食感を科学的に測定し評価することは困難だ。例えば、森先生の講義でも「同系統の食品の食感を比較することは可能だが、蒲鉾と豆腐のように質的に異なる場合、科学的データによって区別することは難しい」と仰っていたように記憶している。1963 年、米国ゼネラルフーズ社のツェスニャク（Szczeniak）博士は、食感を決定する因子を、硬さ、凝集性、弾力性、付着性、脆弱性、噛みにくさ、ガム性の 7 種に分類し、これらを測定することで「テクスチャープロファイル」を作成することを提案した。森先生らは、このコンセプトをさらに押し進め、弾力性、脆弱性、硬さの 3 要素を 3 次元グラフとしてプロットし、「テクスチャーマップ」を作成することで、より客観性や汎用性が高い食感評価法を提示されている[3)]。

一方、櫻井博士ら（広島大学）は、食感を左右する因子として食品と触れた際に歯が受ける振動に着目し、興味深いデータを報告している。歯に相当するプローブを食材に差し込むことで生じる振動を電圧変化として検出し、さらに振動周波数に変換して食感を評価する方法だ[4)]。例えば野菜の食感を調べた場合、噛んでもほとんど音がしないトマトでは低音域（50-100 Hz）にピークがあるのに対して、食感の良いキャベツでは中音域（200-800 Hz）と高音域（4480-6400 Hz）に特徴的なピークが観察された。また、キャベツと同じ葉野菜でも歯応えが少ない白菜の場合は、高音域にピークが全く見られなかったことから、本音域のピークがキャベツの「シャキシャキ感（音）」を反映していると推察している。

食感を客観的に測ることは難しいが、裏を返すと将来的に優れた方法が開発される余地がまだまだ残っているということではないだろうか。

偶然に聴いた講演

2007 年の 9 月、福岡で第 54 回日本食品科学工学会大会が開催され、私は若手の会で講演する機会に恵まれた。世話人の先生から「若い研究者へのメッセージになるような内容を含めて欲しい」という依頼を受けていたので、「私が考える食品機能性研究のおもしろさと醍醐味」というタイトルで、機能性研究のどこが

面白いのか、また、研究を進める上で自分が重視していることなどについて、自由に述べさせてもらった[37]。この時の話は別の機会に譲るとして、同会場で行われたある講演に感銘を受けた経験をお話したい（私は同学会の会員ではないので、若手の会から招待を受けていなければ、今でも知らないトピックと言えるかも知れない）。演者は坂本宏司博士（当時・広島県総合技術センター、現・広島国際大学）で、「食品の凍結含浸法」という食品加工技術に関する講演だった。

その内容に触れる前に、老人ホームなどにおける食事について簡単に述べたい。老化の進行に従って、噛む力が衰えてくる。従って、こうした介護施設では、噛む力に応じて、「通常の食事」、「きざみ食・極きざみ食（食品を小さく刻んだもの）」、「ソフト食（よく煮込むことによって舌でつぶせるくらいに柔らかくしたもの）」、「ミキサー食（文字通りミキサーにかけて液状にしたもの）」、「嚥下食（柔らかくした食品をミキサーにかけ、ペースト状やゼリー状にしたもの）」、「流動食（液状のおかずや重湯など）」などが適宜提供される。咀嚼・嚥下能力の低下に従って、食事の色合いは地味になり、また、個々の食材の味や香りを愉しむこともできなくなってくる。言うまでもなく、食は人生の愉しみの中でも非常に大きな部分を占める。従って、このステージの進行速度を遅らせることや食材の外観や色などがなるべく維持された状態で、かつ食べやすくなるような食品の加工法を開発することの意義は大きい。

坂本博士の講演内容は、正にこの課題に着目したものだった。スライドに映し出された加工食品は、外見は普通の食品とほとんど変わらない。それにも関わらず、舌でつぶせるほどに柔らかくなっているという説明を聞いた時は本当に驚き、また強い感銘を受けた。これは 2002 年に特許化された「凍結酵素急速含浸法（凍結含浸法）」という技術によって加工された結果である。

基本的な方法は以下の通りだ。まず、凍結した食品をペクチナーゼ（植物の細胞壁に含まれるペクチンを分解する酵素）を含んだ液に浸漬・解凍する。そして、減圧処理した後で常圧に戻すことでペクチナーゼを食材の内部にまで浸透させる。これによって酵素反応が効率的に起こり、食材は言わば「骨抜き」の状態になるのだ。

面白いのは、研究開始当初から食材の軟化を目的としていたのではないという点だ。従来の方法では、ペクチナーゼ処理をすると浸透圧の関係で栄養素が流失されるため、何とかペクチナーゼを食材の内部に浸透させようと試行錯誤した結果、ボーナスとして食品の軟化現象が観察されたという。

この方法で加工すると硬い食品が食べ易くなるだけでなく、煮炊きによる栄養素の流出も少なく、加熱による変色や香りの変化も抑制できる。施設で暮らしているお年寄りの食に対する欲求というのは、もしかすると健常人より強いのかも知れない。もし、そうだとすると、こうした食品加工法が果たす役割は非常に大きいと言えるだろう。

凍結含浸法を使用するには、特許許諾契約を結ぶ必要があるが、病院や介護施設などでは凍結含浸専用調味料「ベジとろん（野菜類）」や「ミーとろん（肉類、魚介類、キノコ類など）」が利用できる（価格に特許使用料が含まれている）。真空装置など特殊な機器が必要なので、残念ながら手軽に家庭でも実施できる加工法ではないが、さらなる技術の発展・改良が期待される。

---

[37] 幸いなことに、この時の概要は私の友人である津田博士（中部大学）がまとめて下さっている[5)]。

おわりに

先日、老人ホームでの臨地実習体験についての学生のプレゼンを聴く機会があり、そこで初めて、咀嚼・嚥下力に応じた食事のカテゴリーがあることを知った。見た目の魅力を完全に失った「ミキサー食」の写真を見た時、非常に複雑な気持ちになった。生まれてから死ぬまで、人は誰でも、「ああ、美味しい！」という感覚を毎日、味わい続けたいであろう。もちろん三次機能研究も大切だが、超高齢化社会であるが故に、食感に関する研究開発はもっと重視されるべきだと強く感じている。

参考文献

1) http://goo.gl/SlkMjy
2) http://goo.gl/dX4vPY
3) http://goo.gl/3Wdoxk
4) http://goo.gl/CaG5v4
5) http://goo.gl/N56ryw

2016 年 5 月号

【8 年後の雑感】

その後、ASMR（autonomous sensory meridian response: 人が聴覚や視覚への刺激によって感じる、心地よい、脳がゾワゾワするといった反応・感覚，Wikipedia）という概念が流行しましたが、まさにこれは嗜好における聴覚の重要性と関係してますよね。そして、ペクチナーゼから凍結含浸法の発見へのストーリーは本当に好きです。

奥深い保存食

Profound preserved foods

はじめに

「保存食」と聞くと何を想像されるだろうか。たとえば、災害時に備えた乾パン、漬物や塩鮭などの伝統食品、そしてカップ麺や缶詰など身近な食品を挙げることができる。食品は新鮮であるに越したことはない。しかし、様々な理由で保存する必要性が生じ、また、単に保存性が上がるだけでなく、味や香りが向上する例もあり食品科学的にも興味深い対象だ。今月は保存食について少し考えてみた。

何のためか？

保存食の多くは、通常の食品が入手できない状況で活躍する。台風や地震などの災害時のように、緊急事態に備える場合もあれば、たとえば、北極地方のイヌイットが狩猟に出かける時や命がけの大航海時代、そして南極探検や宇宙旅行など、長期間にわたって新鮮な食糧が手に入らない場合なども保存食に依存せざるを得ない。

また、冷蔵庫が普及していない時代に、少しでも長く食品の品質を保つための知恵が絞られてきた歴史も見逃せない。インドを始めとする南アジア地方においては、香辛料で食品の防腐を試みてきた歴史が独自の食文化の発展につながって来ている。こうした流れは食品保蔵法の開発だけでなく、香辛料の使用による嗜好性の多様化やそれらの生理機能性の解明にも大きく貢献してきたと言えるだろう。

一方、缶詰などの場合は、昔に比べて種類が激増し、凝った味のものが多くなったので、「いざと言うときの食糧」の枠を超え、「お好みの味が小分けされ、いつでも手軽に食べられる食品」という色合いを兼ね備えていることも事実だ（※ちなみに私は某社タイカレーシリーズの大ファンである）。さらにインスタントラーメンの中には、「国民食」とまで表現できるほど普及しているものもある。

保存方法

次に、いかにして保存期間を延ばすかという点について整理してみたい。食品の劣化は乾燥・吸湿や酸化など物理化学的な原因もあるが、やはり微生物による腐敗が致命的となる。従って、食品の質を劣化させずに微生物が繁殖しがたい環境を設定することが肝要だ。この方法としては、食品の乾燥（微生物の生育に水分が必要）、塩蔵や糖蔵（浸透圧による制御）、冷凍（生育阻止）、化学物質処理（アルコール、酢、香辛料、食品添加物など）、天然抗菌物質（卵白リゾチームなど）、物理的殺菌（加熱、放射線など）、缶詰・瓶詰・レトルトパウチ（物理的封鎖）、ガス処理（真空・脱酸素、窒素・炭酸ガスなど）、燻製（煙成分による殺菌）などが挙げられる。

食品機能学的に注目されるのはワサビなどに含まれるイソチオシアネート（ITC）類の抗菌作用だ。ご存じの方も多いと思うが、ダイコンやブロッコリーなどのアブラナ科植物には ITC 類が広く分布しているが、植物体内での役割の一つは外敵防御だと考えられている。すなわち、ITC 類は化学反応性が高く、生物種を問

わず内因性抗酸化物質のグルタチオンを消費し、またタンパク質のチオール基(-SH 基)に結合することで毒性を示す。しかし、この反応が適度に起こる場合は、そのストレスに対する適応応答として抗酸化・解毒酵素群の発現誘導が起こり、これが俗にいう「デトックス効果」として理解されている。

通常、植物細胞内で ITC 類はその前駆体であるグルコシノレート(GLS)の構造で液胞と呼ばれる細胞内の貯蔵庫に潜在している。しかし、例えば、昆虫や微生物などがワサビに侵入する過程で細胞が壊れ、液胞内の GLS が細胞質中の酵素ミロシナーゼと反応することで ITC 類が生成する。私たちがワサビをすりおろす行為も本質的にはこれと同じ結果をもたらすのだ。つまり、ワサビの細胞を破壊することによって初めて、ヒトにとっては香味成分、そして昆虫や微生物にとっては毒性成分が発生する仕組みだ。この反応が起こらないようにするためは、ミロシナーゼを失活させれば良い。事実、ワサビや大根を予め加熱しておけば、その後ですりおろしても ITC 類の量は激減する。

天然抗菌物質とも言える ITC 類の効果を巧く利用した商品もある。ワサビや辛子の抽出物を紙やフィルムにコーティングしたものがその一例だ。弁当箱でお馴染みのバランやシートに ITC 類をコートし、そのまま食品にかぶせることで抗菌作用が期待できる。この抗菌シート中の ITC 類は包接作用のあるシクロデキストリンに取り込まれていることから、湿気の存在下で徐々に放出され、抗菌効果が長時間持続するように工夫されている。

保存食と乳酸菌

乳酸菌は、発酵乳や乳酸菌性飲料などを始め、馴れずし、高菜、すぐき漬けなど日本独特の食材を語る上で不可欠な存在であり、食品の保蔵にも重要な役割を果たしている。また、食生活への直接的な貢献というだけでなく、たとえばサイレージ(動物飼料の作物をサイロなどで発酵させたもの)の熟成過程にも不可欠である。乳酸菌などの微生物による食品成分の代謝は、味や風味に変化を与えるが、発酵による物質変換や機能性の変化に関しては、まだまだ未知の面も多く、発酵食品は研究ネタの宝庫と言えよう。

また乳酸菌は有害菌を制御することで保蔵効果を増強する。乳酸菌による発酵過程では、発酵産物である乳酸や酢酸が生成するために pH が低下し、腐敗の原因となるカビや好気性菌(乳酸菌は嫌気性)の生育を抑制する。pH 効果以外にも、乳酸菌が産生するβ-ヒドロキシプロピオンアルデヒドや 2-ピロリドン-5-カルボン酸などの低分子化合物、ナイシンやペディオシンなどペプチド性の物質にも抗菌性があると報告されている。さらに興味深いことに、乳酸菌は過酸化水素を無毒化するカタラーゼ活性を持たないため、生育域周辺で発生した過酸化水素も抗菌作用に貢献している可能性がある。

ユニークな保存食

世界にはアッと驚くような保存食がある。まず、比較的知名度が高く、私の好物でもあるピータン(皮蛋)から始めよう。基本的な作り方は、鳥類(アヒル、ウズラ、ニワトリなど)の卵に石灰、木灰、塩、茶葉の煎じ汁、炭酸ナトリウムなどを混ぜた粘土を塗り付け、もみ殻をまぶして土中や甕の中などの冷暗所で 50-60 日間放置する。卵は生のものを使うが、熟成過程で炭酸ナトリウムなどの作用でアルカリ変性し、白身は黒～深緑のゼリー状、黄身は翡翠色と変化していく。悪質な製造業者の場合は、変性を加速させるため鉛化合物が添

加することがあるため、頻繁に食べたり、大量に食べることは避けた方が良いだろう。保存状態にもよるが、保存期間は 2 か月くらいが標準であり、普通の卵よりも遥かに長い。

ペミカン（pemmican）は、あまり聞き慣れない保存食だ。豚肉、鶏肉、そして野菜を炒めたものを脂で密封して固めた保存食で、登山家などに利用されている。たっぷりのラードやバターが使われるが、これは冬山登山に必要なエネルギー源として重要である。材料を全て炒めた後、熱いうちにビニール袋などへ移し、冷めたら冷凍して完成だ（冬山であれば一週間は保存できる）。現地では、お湯にペミカンを融かしてシチュー様の食品として食する。もともとは北米のインディアンが考案した料理で、彼らは粉々にした肉（バイソンやヘラジカ）やドライフルーツ（クランベリー、チェリー、セイヨウカマツカなど。果実を加えることで、ビタミン類も補給できる）を塩などで殺菌し、水牛や豚の脂で固めて密封保存していた。この元祖タイプのペミカンの保存期間は、3-4 年とも言われている。

キビヤック（kiviak）は、イヌイットなど北極圏の民族が考案した保存食だ。かなり強烈な印象の保存食で、なんとウミスズメなどの海鳥をアザラシの中に入れて保存するのだ。アザラシは内臓などを全て取り出したものを使い、その内部に海鳥をそのまま詰め込み、アザラシの腹を縫い合わせるというカルチャーショックレベルの保存食である。このアザラシのずだ袋を土の中に埋めて保存するが、数ヶ月から数年という長い期間かけて熟成させるという。食べ方もユニークで、取りだした鳥の羽をむしった後、普通に肉の部分も食べるが、総排出口（排泄器と生殖器を全て束ねた一つの穴）からドロドロになった内臓をすすったりする（！）そうだ。想像通り、ひどい悪臭を放ち（我々にとっては、だが）、シュールストレミングやホンオフェなどと並んで世界の臭い料理ランキング（本誌 2015 年 12 月号「臭い料理」参照）で上位に位置している。

チューニョ（Chuño）はアンデス地方の先住民の保存食だ。乾燥させたジャガイモだが、この乾燥方法が地域独特のものであり、現地の日夜の大きな寒暖差を利用している。まず、新鮮なジャガイモを屋外に放置しておく。夜には気温が氷点下（-5°C 前後）となり、凍りつく。そして、次の日の昼（15°C 前後）には太陽光によって解凍され、再び夜になると凍る。このプロセスを1週間ほど繰り返すことでジャガイモの水分が表面に出てきて、柔らかい状態になる。このブヨブヨなイモを足で踏みつけ、水分を除去し、さらに乾燥させることで 2-3 センチほどに縮小する。水分がほとんどなくなっているので、数年間は保存できるそうだ。興味深いことに、日本の寒冷地でも同じような乾燥芋を作る習慣があり、『しばれいも（寒いの方言「しばれる」に由来すると思われる）』や「しみいも（凍みいも）」などと呼ばれている保存食がある。

一方、米国の NASA では、ハイテクを駆使して賞味期限 25 年という「サバイバルフーズ」が開発されている。合成保存料などは使用されていないが、水分を 98%以上除去し、窒素充填や脱酸素剤の利用によって缶内の酸素が 98%以上除去されているので非常に長い期間、保存できるのだ。また、基本的にはフリーズドライ製法で製造されているので、味も良いらしく、クラッカーやチキンシチューなどの品目がある。

おわりに

一口に保存食といっても、伝統的なものから最新技術を駆使したものまで様々である。その利用目的や用途も、いざと言うときのために備蓄している場合や長期間にわたってコンスタントに食事を摂ることが困難な場合、さらには日常的なものもあり幅広い。また、上述したように、保存食品の製造過程で味や香り自体が

変化する場合もあり、むしろそれを求めることが主になっている例もある事実は食文化的な視点でも興味深い。

2016 年 5 月号

【8 年後の雑感】

日本では災害が多く発生し、その度に食糧の確保が問題となります。被災することで甚大な被害を受けている状況において食の果たせる役割は大きいと思いますし、中長期的に見れば栄養バランスという側面も非常に重要です。

学生の質問やコメント：その1

Questions and comments from students, part 1

はじめに

昨年度から大学で「栄養健康科学入門」という講義を担当している。オムニバス形式であり、私の担当は6回分だ。所属する環境人間学部だけでなく、理学部や工学部の学生を含め 150 名以上もの学生さんを相手に奮闘している。1年生が対象の講義なので「入門」の文字通り、初歩的な内容だ。

毎回、講義後にミニレポートを提出させているが、そこには質問なども積極的に記載するように指示している。目に留まった質問を適宜選び、次の講義の冒頭で紹介し、それに対する私の回答を伝えているが、これがなかなか好評だ。もちろん学生にとっては良い復習になるが、それ以上に「他人はこんなことを考えているのか！」という効果を与えることが大きい。講義があまり理解されなかったことを如実に物語る残念な質問やありきたりの質問もあるが、時折、ユニークな視点の疑問や鋭い問題提起が書かれていることもあり、私自身もミニレポートを読むのを愉しんでいる。

講義時間の都合上、毎回、全ての質問には答えられないが今年度は 6 回の講義を通して約 100 問を講義でシェアした。その一部をご紹介したい。

講義1.「健康情報の正しい読み取り方」

食と健康に関する情報をどう読むかいうトピックで、たとえば「相関関係と因果関係の違い」、「【ない】を証明することの難しさ」、健康食品の機能性表示問題などについて概説した。

【学生の質問・コメントその1】「朝食を摂ると成績が良い」は相関関係すらないのでは？

「朝食を摂ると成績が良いか」という命題に関して、「朝食をきちんと食べさせる家庭は教育にも熱心なケースが多く成績も良くなる」と勘違いしがちである。しかし「成績が悪く、朝食を食べる習慣がない生徒が急に朝食を食べ始めても成績は上がらない」ので、「相関関係はあるが因果関係はない」という例として挙げた。しかし、この学生の指摘する通り、最近では成績に関わらず朝食を抜く生徒の数が増えているので朝食を食べない優秀な生徒が多い傾向は確かにあるかも知れない。鋭い感覚である。

【学生2】「前に座る人ほど成績が良い」に相関関係はあるか？

ときおり、思わず吹き出してしまう質問・コメントに出くわすが、その一例である。「そういう印象はあるが、実際に検証した例があるのか知らないので即答できない」と答えた。

【学生3】マスコミの報道姿勢は商売としてはしょうがないのでは？

CM などでエスカレートする健康情報に気をつける必要がある、というごく当たり前の話をしたが、このクールなコメントを頂いた。この問題については以前に自分でも少し考えたことがあり、「自分がもしメーカー

の立場で情報発信するならどうするか」などと空想したこともある。もちろん、答えは自明で「法に触れない範囲で煽る宣伝を考えること」に専念することだろう。だから、この学生は私の言い放った「きれい事」に対して華麗なツッコミを入れたと言えるだろう。講義では「基本的に同感だ」と伝えた。

【学生4】トクホの基準を変えて「効く」食品に限定できないのか？

これも鋭い視点だ。講義では「トクホということで科学的な信ぴょう性は比較的高いかもしれないが、臨床試験における種々の条件は極めて限定されている。日常生活とはかけ離れた条件で実施されることが多いので、試験結果をそのまま当てはめることは難しい」、「トクホが実際に購入者の健康増進に寄与しているのか、残念ながらメーカーも国も検証できていない」、「一般消費者が思っているほどに効果は期待できないと私は思う」などの説明を受けての学生の建設的な提案である。数は少なくても良いからもっとエビデンスの強い商品を開発し、それだけに何らか新しい特別なお墨付きをつけるべきという意見であり、私は素晴らしいと感じた。

【学生5】トクホのプラセボ効果についてどう思うか？

理系の大学生らしい視点だ。たとえプラセボ効果であっても効果が体感できる、あるいは実際に何らかの数値で確証できるのであれば本人にとっては適切な効果のある健康食品と言って良いのかも知れない（もちろん副作用がない、という条件付きだ）。それとは全く別次元の話で、プラセボ効果を排除できる実験方法をデザインするべきことは当然だという話を加えた。

【学生6】人の話を聞くときの注意点は？

情報を正しく受信するためにはもちろん幅広い知識が不可欠。しかし、それに加えて第六感も重要ではないかと感じる。色々なタイプの人間と接していくことでこの感覚が磨かれることはあると思う。しかし、先入観が強すぎて誤解が生じることもあるので要注意だ。

【学生7】医学博士などがコメントしてるのに…

「権威ある先生がなぜ胡散臭い宣伝に加担するのか」という純粋な疑問である（本誌の読者はその理由をお分かりだと思うのでここでは回答略）。

講義2.「なぜ生活習慣病になるのだろう？」

食生活の欧米化に伴い特定部位のがんや肥満、また動脈硬化による心患やなどが増えている。この講義では主な生活習慣病の発症機構やそれを促進する食事スタイルや関与成分を取り上げた。

【学生8】BMI は筋肉量や体脂肪率を反映していない

学生に自分の BMI を計算させた。また、BMI と生活習慣病リスクの関係に関する疫学データなどを紹介したが、それに対して「BMI だけでは健康状態は評価できない」というツッコミである。もちろん、そういうニ

ュアンスで BMI を取り上げたつもりはなかったが、誤解を与えたということは、やはり講義者としてまだまだ未熟なのだろう。

【学生9】マヨネーズに含まれているのは LDL か HDL か？

これも私の力不足ゆえだ。でも、何でそういう発想になったのかなあ（笑）。

【学生10】今後の日本で生活習慣病は増える？減る？

上記の講義 1 で「わからないことをきちんとわからないと言えることが大切」と伝えていたので、まず「難しい問題なので定かなことは言えないが」と断った上で、予備軍を含めて小学生の生活習慣病が増えていることや、飽食スタイルや運動不足がこれほど定着していると「生活習慣病が見る見る減少する」ような状況なるのは難しいのではないか、との予想を伝えておいた。

【学生11】「不味い・いつも空腹→ストレス溜まる？→結局は不健康？」

「一般的に体に良いものは健康に悪い。不味いものの中には体に良いものが多い。また、腹八分目という言葉があるように飽食を避ければ健康的」という話をした。すると、当然の反応として「私は食べたいものを好きなだけ食べる。早死にしても構わない」という意見と「少しでも長生きしたいから、食生活には気を配りたい」という立場と半々くらいに分かれる。もちろん、多くの人間はどちらか一方の極端な選択をするのではなく、色々と葛藤しながら両極を行ったり来たりしているのだろう。そういう意味では「人生の幸せの総和は一定」と表現できるのかも知れない。

【学生12】和食は塩分が多いのに健康食なのか？

和食がユネスコの無形文化遺産に登録されたことや昔の和食の機能性研究結果などを紹介した。野菜や魚の使用量が多く、また、欧米に比べると低脂肪、低カロリーであることがもちろん重要な要素だが、この講義では同時に塩分過剰による高血圧症や胃がんのリスク増加についても触れていたので、和食における塩分量について疑問に思ったのだろう。もちろん、塩分が多いという要素が和食全体の評価を覆すことはないが、いわば「唯一の欠点」とも言える塩分を減らすために、出汁や香辛料などを活用する方法を紹介した。

【学生13】エネルギー倹約遺伝子は検査でわかる？

日本人の三人に一人はβ_3 アドレナリン受容体遺伝子に変異があり、基礎代謝が落ちることで意外と太りやすい体質だという話をした。これはいわゆる倹約遺伝子と呼ばれるもので、食糧の供給が安定していない狩猟民族時代に獲得した形質だと考えてられている。すると当然のことながら自分がどっちのタイプなのかが気になり、この質問が浮かんだのだろう。最近では、遺伝子検査を利用すれば、この変異があるかどうか、あるいはお酒に強い体質なのかなど、様々な情報を取得するとはできる（その是非は別として）。

【学生14】お酒は少量なら体に良いか？

この講義を聴いている学生はほとんどが未成年である。しかし当然のことながら、お酒を飲むという行為に興味を抱いている学生が多く、「成人したらぜひ飲んでみたい」というコメントは少なくない。「悪の酒は百薬の長」に言及するまでもないが、ファイトケミカルによるホルミシス（hormesis）効果を専門とする研究者として、さらに、「日々の適量の飲酒、そして何かあったときの大酒の健康効果（少なくとも主に精神的な）」を体感する一人の人間として、この説は支持したい。しかし、ご存知のように、こうした情報には諸説あるのが通常だ。意見のバランスを保つ意味でも、最近、この健康説に対する強烈な反論[1)]が出ていることにも言及した。

おわりに

今回は講義6回分の質問を全てまとめようと思ったが、面白いコメントが非常に多く、2回分で今月号の字数が尽きてしまった。残りは次回以降にでもご紹介したいと思う。

参考文献

1）Stockwell T, et al.: J Stud Alcohol Drugs., **77**:185-98 (2016)

2016 年 7 月号

【8 年後の雑感】

いいですね。集合知のパワーを感じます。自分が思いつけない発想に遭遇することはたびたびですし、回答を考えることは自分のトレーニングや考え方の整理にもなります。この講義はまだ続いているのですが自分が所属している環境人間学部だけでなく理学部と工学部の 1 回生も受講している関係上、各学部のカラーなども垣間見ることができて面白いです。

学生の質問やコメント：その2

Questions and comments from students, part 2

はじめに

先月に引き続き、大学で行っている講義「栄養健康科学入門」の学生レポートで目に留まったユニークな質問と私の回答や雑感についてご紹介したい。

講義3.「環境ストレスと健康」

この世のあらゆる生物は様々な環境ストレスに晒され、また適応を試みている。今日、健康効果が注目されているファイトケミカルは、紫外線や昆虫による食害などのストレスから身を守るために植物が作っている化学物質である。一方、ストレスと聞くと悪いイメージを持つかも知れないが、適度なストレスは防御機構を活性化するという側面もある。

【学生の質問・コメントその15】動物細胞にも液胞があるのでは？

典型的な植物の防御機構として、ワサビの例を挙げた。植物細胞内には液胞と呼ばれる細胞内小器官があり、ワサビの場合は防御成分であるイソチオシアネート（ITC）の前駆体であるグルコシノレート（GLS）がそこに蓄えられている。これに対して、昆虫などが食害する、あるいは人間がワサビをおろすと細胞が壊れ、GLS が酵素ミロシナーゼと反応し ITC が生成するという仕組みがある。

この話をした時に、「液胞があるのは植物だけで動物細胞にはない。植物はある意味凄いねえ～」などとコメントしたのだが、それを受けての上記のツッコミである。えっ？と思いながら、恐る恐る調べてみると確かに「ある」いう教科書の記載が目に入り冷汗が出た。動物の場合はかなり退化し、あまり重要な機能もないようだが、次の講義では謹んで訂正しておいた。

【学生16】体が異物だと判断する基準は？

この質問も素晴らしい。ファイトケミカルは体に良い成分、優しい成分とされているが、実はそうではない。毒物や薬物と同様に吸収効率が悪く、また体内に入るとそれを解毒、排出するための体謝機構が活性化することは異物として認識されていることの裏返しだ。一方、栄養素は積極的に取り入れられ生命の維持に不可欠である。そんな話を聞いて上の質問が思い浮かんだのだろう。人の話を受動的に聞き流さず、「不思議だなあ」、「なぜだろう？」と捉える姿勢であり、研究者向きの素養を持っているとさえ言えよう。

糖、アミノ酸、脂肪、ビタミン類などの栄養素については、体はそれらを積極的に取り込むための仕組み（レセプターやトランスポーター）を持っており、逆にそうしたメカニズムの発達があったからこそ生存を勝ち取ってこられたのだろう。同時に、ファイトケミカルを含む異物に対しては、上述のような解毒機構が働く。仮にこうした機構を持たず、危険物質が自由に体内に入り込み、また蓄積すれば体がどうなるかは明らかである。このように、ヒトは必要なものと不要なものを識別する分子を発現させることで進化してきたと推察で

きる。

【学生17】ラフレシアの悪臭は？

ラフレシアは東南アジアなどに自生し、巨大な花をほんの一瞬だけ咲かすことで知られている。おそらく、植物がファイトケミカルを作ることでストレスに対抗しているという話を私がした際に、ラフレシアの悪臭が防御物質として機能しているのか気になったのだろう。恥ずかしながら、この件については知らなかったので調べてみた。すると、確かに便所のような匂いを発するらしいが、これは外敵防御のためではなく、むしろハエを誘因し、受粉を促すためのメカニズムらしい。このように、学生からの質問で自分の知識が少し増えるということも少なからずあるのだ（苦笑）。

【学生18】自分にとって適度なストレスはどのくらいか？

レポートの感想欄に「下宿生活がストレスです」、「2時間の通学時間がしんどいです」、「精神的に強くなるには？」といったように様々な悩みが記載されることもある。上の質問に対してはまず、「それを知ることは非常に難しいと思う」と釘を刺した上で、「たとえば、筋トレなんかの例を考えれば、キツいけど何とか頑張れる程度、ジョギングでは今までより少し長い距離、のように多少の無理をすればイケる程度が適度なのではないかな」と答えた。しかし、たとえば強い精神的打撃を受け、その時は立ち上がれないほどに絶望していても、何年も経ったあとで「あの経験が肥やしなっている」ということもあるし、なかなか即断できる問題ではないと感じる。

【学生19】メンタル面で強くなれるか？

これも同じような悩みだが、私の答えはズバリ「なれます」。ただし、これには条件があり、ストレスに晒される状況に陥った時に、基本的には逃げないことだと思う。たとえば、人前でしゃべると緊張する、練習ではうまくいっても本番に弱い、などの場合があるが、基本的には誰でも最初はそうだろう。私など、思い出すと赤面しそうな局面をいくつも経験しているが、そのたびに色々と学び、それを繰り返すうちに場慣れしてきたというのが実際のところだ。緊張の場面が訪れても、逃げたりしないことが肝要だ（一言で表現すると「迷ったらゴー！」）。事前に危惧した通りに恥をかくこともあるが、命までを取られることはないし、たとえ失敗しても「また経験値が上がった」と思えばいいのだ。

講義4.「がんと食事スタイル」

日本や世界におけるがんの現状や、その発生原因やメカニズム、さらに食生活との関連性などについて述べた。若い学生たちにとってはまだ縁遠い疾病と言えるが、両親や祖父母が罹患しているケースもあるようで、この講義は予想以上に関心を持たれていたように感じた。また、「がんの原因は長寿」という事実が意外だったようで、「なるほどと思った」との感想が頻繁に書かれていたのが印象的だ。

【学生20】家やバイト先の副流煙が嫌だ。心配です

がんの原因として喫煙が重要であることは学生でも知っているが、副流煙の毒性が高いという事実はあまり知られてないようである。単にタバコの煙が嫌な上に、喫煙者自身より危険なものを半ば強制的に吸わされるという事実に憤怒した学生も多かった。しかし、家庭では親の力が強く、子供から親に対して「ホタル族」になることを指示できるケースは極めて少ないのだろう。一方、飲食関係のアルバイトの場合は、「本当に嫌であれば他のバイトを探すべき」というアドバイスに尽きる。

【学生21】なぜ画期的に効く抗がん剤が開発できないのか？

やはり正常細胞とがん細胞を識別する方法が確立されていないことが一つの大きな原因だ。また、「がん」と一口に言っても、臓器によって原因遺伝子や発生機構がかなり異なることも大きなハードルになっていると思われる。ところで、この関連で「がんの治療法を確立すればノーベル賞か？」という質問があったので「もちろん。そうなれば、たぶん3個くらいもらえる（笑）」と答えておいた。

【学生22】がんの治療法が確立されると超高齢化社会はどうなる？

上の問題に関連しているが、これは非常に重い問いかけである。がんが国民の死因の第一位を占めるようになって久しいが、その治療法が確立されたとは言い難い状況だ。しかし、もし仮に結核や肺炎が戦後に激減したように（肺炎はまた不気味な増加傾向にあるが）、がんが完全に撲滅されたらどうなるのか。このまま少子化傾向が続いた状態で高齢者数が激増すれば、社会保障制度などが崩壊することは避けられないであろう（現状でも充分に危ぶまれている）。この重い重い問いに対して、「こうなれば全て解決」という夢みたいな方策は思い浮かばない、と伝えるのが精いっぱいだった。

【学生23】私の祖父はタバコをガンガン吸っているが元気だ

講義では、このコメントを紹介した後、「それは本当に良かったね」と伝えた。あなたのおじいさんがヘビースモーカーであるにも関わらず、健康で長生きしてもそれは不思議ではない、また逆に、生涯、一本もタバコを口にしなくても肺がんで亡くなる方もおられるだろう。このような説明をした後、疫学における統計学の重要性を紹介し、また「個人の体験」に騙される危険性ついて、メディアバイアスを絡めて話をした。

【学生24】がんは遺伝するか？がん家系なので心配だ

肉親にがん患者がいる場合、やはりそれが自分に影響するか気になるというのは、ごく自然な感情だろう。遺伝するがんがあるのは事実だが、これももちろん、確率の問題だと言える。生活スタイルなど後天的な要素は 100%自分の自己責任となるが、遺伝的な部分は自分では変えようがない。この学生に何か言えるとすれば、自分が他人よりリスクが高いことを認識し、生活様式に気を配り、またある程度の年齢になれば定期的に検診を受けることくらいであろうか。

【学生25】脳にもがんはできるか？

　これはもちろんイエスで、質問としてはあまり面白くないのだが、ここから少し展開できると思い講義で紹介した。「もちろん脳でもがんはできます。脳腫瘍って聞いたことありますよね。ところで、ほとんどがんができない臓器があるのを知ってますか？」と言って数人に指名質問したが、思惑通り、答えられる学生はいなかった。正解は心臓で、他の臓器に比べ細胞分裂が少なく、また温度が高いこと（がん細胞は比較的高温に弱い）が原因のようであるが、詳細は不明のようだ。

おわりに

　あと一回、本シリーズにお付き合い下さいませ。

2016 年 8 月号

【8 年後の雑感】

ストレスに関する話は他の講義でもやっていますが、やはり学生の食いつきは良く、若者ならではのストレスに苛まれている様子が窺えます。長い目で見ればストレスで悩んだ経験はまちがいなく自分の肥やしになっていると思いますが、渦中の立場ではそれどこではないですよね。そして、「適度なストレスとはどれくらい？、どうやって判断するのか？」もよく受ける質問です。気の利いた回答はできないんですが、運動を例に挙げ、「疲労が残って次の日までマイナスの影響が出るようでは適度ではないのでは？」みたいな回答でお茶を濁しています。

学生の質問やコメント：その3

Questions and comments from students, part 3

はじめに

今月も大学の講義「栄養健康科学入門」の学生レポートで目に留まったユニークな質問と私の回答や雑感についてご紹介したい（完結編）。

講義5.「お茶の健康成分」

世界中で飲用されているお茶の種類やその製造法、また、その健康効果に関する疫学研究や動物試験の結果などについて解説した。また、私の研究グループで報告している高用量の緑茶ポリフェノールによる副作用[1, 2)]や「紅い緑茶」の新品種であるサンルージュ[3)]についても紹介した。

【学生の質問・コメントその26】疫学研究の対象で中年～お年寄りが多いのは？

緑茶の飲用とがんの発生率などに関する疫学研究を紹介する際に「この調査は〇歳から×歳の女性約〇万人を対象に実施された」などの解説をした際に感じた疑問なのだろう。自分のような若者がなぜ調査対象となってないのか、気になったのかも知れないが、いずれにしても講義をぼんやりと聴いていては出てこない疑問かも知れない。これはもちろん、病気に罹患するリスクが年齢によって異なるからであり、「皆さんのような若者の発がん率を追いかけるような研究デザインにしてしまうと、結果が出る頃にはその研究者の寿命は尽きているかも」などと軽口を叩いてしまった。

【学生27】宵越しのお茶しか飲んでいないのですが大丈夫ですか？

これは冗談なのだろうか。確かに講義では、お茶のポリフェノールが自動酸化することに言及し、前日に淹れて室温で放置したお茶には酸化成分が多くなっている場合があるという説明をした。この学生が自宅で特殊な環境に置かれている可能性も頭によぎったが、「なぜ宵越しのお茶しか飲まないのか気になりますが、できるだけ早く飲むようにしましょう」とありきたりな回答をしかできなかった。

【学生28】どうやってお茶のカフェインを低減化するのか？

これは受けて嬉しい質問だ。以前に、お茶の製造現場の見学に行った時に教えてもらったことがあり、答えを知っていたからだ。幸いなことにカフェインはお茶の葉の表面近い部分に存在するので、葉の表面に熱水をかけることである程度、洗浄除去できるのだ。不要な成分が除きやすい場所にあるというのは非常に都合よくできていると感じる。

【学生29】煎じたお茶とペットボトルのお茶で成分は違うのか？

この質問は非常に多かった。ペットのお茶を飲む学生も多いからだろう。実はペットでは酸化防止剤とし

てビタミン C が添加されていることくらいしか知らなかった。そこで、知り合いの緑茶研究者に尋ねたところ、ペットのお茶では繊維質が除去されている、加熱殺菌するためにその過程でカテキンの異性化が起こる、などの差異があるということであった。

【学生30】サンルージュの味は？どこで売ってますか？

講義では、見た目がワインカラーで美しく、アントシアニンが豊富なので食酢などで弱酸性にするとさらに鮮やかな紅色になる、ということは強調した。しかし、味について触れるのを忘れてしまっていたため、この質問を受けた。サンルージュの機能性研究班に入れて頂いていた時に試飲する機会はあったが、アントシアニンの効果なのだろうか、残念ながらお世辞にも美味しいと高評価できるような味ではなかった（この時、「原則的に美味しいものは摂りすぎると体に悪い。逆に、体に良いモノは不味いことが多い」と補足したことは言うまでもない）。私の知る限り、サンルージュはまだ市販されていないが、栽培が安定化してお茶の間に普及する日を待ち望んでいる。

【学生31】野生の動物が死ぬと微生物によって分解されて土になる。これは教科書では腐敗と呼んでいるが今日説明した定義では発酵になるのでは？

緑茶、ウーロン茶、紅茶が実は全て同じお茶の木からできている、という話は学生にはかなり意外だったようで反応が良かった。その時に、発酵と腐敗の違いについて、どちらも微生物や酵素による物質変換の過程を意味するが、ヒトによって都合の良い場合は発酵、悪い場合は腐敗と呼ぶ、という説明をした。上の質問に対する答えは難しいが、あくまでヒト視線ではどうかという問題なので、悪臭を放っている段階では腐敗だが、完全に土に還っていれば発酵とも言えるかも知れない、と答えておいた。

【学生32】緑茶は健康に良いのになぜ世界に広がらないのか？

お茶屋さんに聞かせたい質問だ。すでにコーヒーや紅茶の文化がしっかりと根付いており、また日本人とは違って、緑茶を青臭く感じていることも大きな原因ではないか。一昔前に比べると緑茶を飲む外国人はこれでも増えてきているし、緑茶の健康効果に関する研究成果は次々と世界へ発信されているので、これからも増え続けるのではないだろうか。

【学生33】先生はどんなお茶が好きか？

普通の緑茶も好きでよく飲むが、香りのよいほうじ茶、ジャスミン茶、そば茶なども愛飲している。

講義6.「香辛料の機能性」

世界各地の香辛料の歴史や種類、さらには様々な生理機能性について解説した。特に、トウガラシについて辛味の伝達機構、またハバネロやトリニダード・スコーピオン・ブッチ・テイラー（現存する最強辛品種と言われている）など激辛品種について紹介した。また、辛み成分カプサイシンの類似化合物であるカプシエイトのユニークな特性についても取り上げた。

【学生34】辛い物を食べるとなぜお尻が痛くなるのか？

これは私自身、子供の頃から気になっていた。激辛な料理を食べた次の日は痔になったかと思うくらいにお尻がヒリヒリするし、カプサイシンが肛門に蓄積するはずはないのになあと不思議に思っていた。調べてみると、カプサイシンの受容体が肛門を含む消化管に広く分布しているためらしいことがわかった。その意義までは理解できなかったが、よくよく考えてみれば非常に不思議な事実ではないだろうか。

【学生35】昔の人は保存料としての機能を知らずにスパイスを使うようになったのか？

鋭い視点だと思う。もちろん、香りや味付けが主目的である場合も多いと想像できる。保蔵と嗜好性は完全に切り離せる問題ではないが、個々の香味料がどのような目的が主で利用されてきたのかという問題は私自身、非常に興味がある。

【学生36】七味の材料である麻の実やケシの実は危なくないのか？

講義では「七味唐辛子の材料を知ってますか？」という質問を投げた。トウガラシはもちろん、ゴマなどはすぐに出て来るが陳皮などはなかなか答えられない。正解の中に麻の実やケシの実が含まれていることを受けてのこの質問だ（ちなみに、他には山椒、シソ、海苔、青海苔、生姜、菜種などが知られており組成には多少の差異がある）。私も実は即答できず「そう言われればそうだなあ..」ということで、これも調べる羽目となった。その結果、麻薬成分はこれらの葉っぱ部分に含まれており、実の部分は安全だということであった。勉強不足である。

【学生37】なぜ、時々辛いシシトウがあるのか？

ご存じのようにシシトウは基本的には辛くないが、時々、ロシアンルーレットの如く、当たることがある。本来、シシトウの正式名称がシシトウガラシと呼ばれるように、先祖はトウガラシである。しかし、明確な原因は解明されていないようだ。カプサイシンの生合成遺伝子は持っており、普段はそれが抑制されているが高温などの環境ストレスで発現する（しかし、これでは頻度の問題は説明できない）などの説がある。

【学生38】人によって辛さの感じ方が違うのはなぜか？

これもまた知識不足でうまく説明できなかった。辛い食品を継続的に食べることで耐性がつき、多くの場合、どんどん辛いものが食べられるようになるのは間違いない。韓国では幼少の頃からトウガラシを食べているという話を聞いたこともあるし、「トレーニング説」が正しいことは間違いないであろう。しかし、それがTRPV1 などの甘味受容体やそれ以下のシグナル伝達系が鈍感になってくるのか、カプサイシンの代謝機能が増強されるためなのか、あるいは他の原因なのか、興味のある問題だ。

【学生39】ミントを食べると清涼感があるのは？

トウガラシは TRPV1 を介して辛みを体内に伝えるが、これが実は熱や酸の受容体としても機能している、という話を受けてこの疑問を思いついたのだろう。素晴らしい。これについても調べてみると、ミントの清涼

成分であるメントールは TRPM8 を介して機能するが、これが低温センサーでもあるということであった（馬鹿げた発想だが、トウガラシとミントを同時に食べると口の中はどうなるのだろうか…）。

【学生40】山椒とレモンの香りは似てないか？

こんな鋭い嗅覚を持ちたいものである。山椒はその外観からは想像できないが、レモンと同じくミカン科の植物であり、レモンの代表的な香り成分であるシトラールは山椒にも含まれている（また、植物科は違うが意外なことにショウガにも含まれる）。

おわりに

ここまでお読み頂ければ、学生が投げてくる質問の中には非常に鋭い視点のものや、新たな研究ネタにさえなりそうな重要な疑問が含まれていることがおわかり頂けたことだろう（私の知識不足も然り）。このシリーズの最初に述べたが、次の講義時に学生全員と質問をシェアするというやり方は学生にはとても好評であったように感じる。言うまでもないが、質問するという行為は自分の疑問点を解決する以外に、他学生への刺激、さらには学生の理解度や興味を推し量ることができるという意味において教員にも極めて有意義なのだ。

参考文献

1)Inoue H, et al.: Cell Stress Chaperones., **16**:653-62(2011)
2)Inoue H, et al.: Biosci Biotechnol Biochem., **77**:1223-8(2013)
3)Murakami A, et al.: J Food Drug Anal., **23**:407-416 (2015)

2016 年 9 月号

【8 年後の雑感】

いい質問ばかりですね。講義をきかっけとして自らが興味を持った内容を掘り下げ、さらに学びを深めると知識の身につきやすいですし、大学における学修方法の基盤だと思います。そして今の自分の研究課題に関連しているトピックスもあり、ミニレポートの質疑応答は学生にも私にも重要で有意義な機会です。

カレーという奥深い料理：その1

Curry as a profound cuisine, part 1

はじめに

私はカレーに目がない。たとえば、何かの用事があって梅田駅（大阪）を通過する時は、あるカレー店に必ずと言って良いほど立ち寄るほどだ。十数席のカウンター席しかないその店では、ほとんどのお客さんは会話もなく黙々とカレーを口に運ぶ。カウンターに仕切りを作り、食べることに集中させる博多のラーメン店も話題だが、このカレー店では隔離されなくても皆が憑りつかれたように食べているのが印象的だ（安易な推測だが、何か常習性のあるスパイスが入っているように思えてならない）。カレーの魅力とは何だろう？

カレーの定義

全日本カレー工業協同組合のHPには、『カレーは（Curry）の語源としては、各種スパイスで具材を煮込んだ汁状のもの、即ちインドのタミール語のソースの意のカリ（Kari）から転じたという説や「香り高いもの」、「美味しいもの」という意味で使われるヒンズー語の「ターカリー」（Turcarri）から「ターリ」（Turri）に転じ、英名になったという説やその他の説があります。いずれにしても、インドを中心とした熱帯、亜熱帯地方でのスパイシーな料理を総称して英語でカレーと呼ぶようになったものです』という説明がある。

しかし、科学とは異なり、こうした（食）文化に関する定義と言うのは諸説あるのが普通で、ご飯の上にスパイシーなソースがかかっていても必ずしもカレーとは断定できない。たとえば、今ではすっかり定着したタイカレーも、タイ人に言わせれば「あれはカレーではない」。事実、国際的には「グリーンカレー」と称されるあのタイ料理は、タイ語では「ゲーン（汁物）・キャオ（緑）・ワーン（甘い）」と呼ばれ、もちろんカレー粉も使用していない（タイ料理には様々なゲーン料理があるが、グリーンカレーはあくまでその1種であり、カレーではないのである）。

このように、カレーの特長は多様性にあると言ってもあながち間違いではないだろう。

カレーの歴史

カレーのルーツはインドにあるが、その誕生のきっかけはトウガラシが入手可能となった食事情の変化にある。トウガラシの原産地はインドではなく中南米地方であり、大航海時代の 1500 年代にポルトガル人がインドにトウガラシを持ち込んだことが発端となっているのだ（それ以前、コショウを使った類似料理はあったが、トウガラシを使用しない料理はやはりカレーとは定義し難いだろう）。また同時期にインド亜大陸を支配していたムガール帝国の一族が騎馬遊牧民であったため、インドに肉食文化を定着させたこともカレーの創製や進展に寄与している。

その後の世界的なカレー料理の広がりを語るには、ポルトガルやイギリスによる植民地時代に触れる必要がある。16 世紀初頭に、西洋人が初めてインドでカレーを目にするようになり、現地人の食文化として本国にも紹介された。しかし、イギリス本国で食されるようになったのは、ずっと後の 18 世紀後期のことであり、

「みじん切りにしたタマネギとぶつ切りにした鶏肉をバターで炒め、ターメリック、ジンジャー、ペッパー、クリーム、レモン汁を入れて煮る」というレシピが「明解簡易料理法」(1774 年出版)で紹介されたことが一つのきっかけだ。しかし、イギリス本国ではカレーに必要なスパイスが入手困難であることがネックとなり、急速に普及することはなかった。だがその後、C&B(Crosse & Blackwell、1706 年設立)社がカレー粉を開発・販売したことで、カレーは一気に人気料理の地位を獲得したのである。

一方、日本人で最初にカレーを目撃したのは幕府遣欧使節団の一員であった三宅秀氏だと言われている。1863 年(超余談だが私が生れるジャスト 100 年前だ！)、使節団一行は船でヨーロッパに向かっていたが、そこにインド人が乗船しており、三宅氏は日本人で初めてカレーを見ることになる。ところが、その時の日記には次のように書かれていた。「飯の上へ唐辛子細味に致し、芋のドロドロのような物をかけ、これを手にて掻きまわして手づかみで食す。至って汚なき人物の物なり」。見た目や匂いが異次元なだけでなく、手で食べるという奇異な光景を初めて見た三宅氏の困惑や憤りは容易に想像できる(残念ながら、こうして彼は日本人で初めてカレーを食べるという栄誉を逃してしまった)。

それから 8 年。国費留学生として米国に向かっていた山川健次郎氏(東京帝国大学・京都帝国大学・九州帝国大学総長などを歴任した日本初の理学博士)は、船内の西洋料理が口に合わず苦悶していたが、米を使った料理ということでカレーに目をつけた。しかし、彼の回想録にはカレールゥは食べず米だけにありついたという記載が残っているので第一号の称号が妥当かどうかは議論のあるところだ。

ところで、上述したイギリスのカレーレシピと日本のそれでは内容が少し違っていることも面白い事実だ。「西洋料理通」や「西洋料理指南」(共に 1872 年出版)に記載されているレシピでは、ジャガイモ、ニンジン、タマネギなど、今日では必須な野菜が使われていない。この理由は、当時、日本ではこれらの野菜の栽培量が少なかったためであり、野菜に関しては長ネギだけが使用されていたのだ。

その後、日露戦争や第一次世界大戦時に、「大量に作れて保存ができる」という利点から軍人のための食事としてカレーが重宝され、帰郷した軍人が家庭でカレーの作り方を伝えることで家庭料理として普及していった。軍隊のカレーと言えば、横須賀などの「海軍カレー」を思い出すが、海上自衛隊では毎週金曜日は「カレーの日」と定めている。これは海上自衛隊では休暇の曜日が決まっていないため、曜日感覚が薄れて行くことを防ぐ目的があるということだ。

初のカレー粉

国産のカレー粉を初めて開発したのは日賀志屋(1923年創業、現在のヱスビー食品)であったが、質の良い商品であったにも関わらず売れ行きは良くなかった。その理由は、レストランのシェフ達の間で「カレー粉は C&B 社でないとダメ」という偏見が広がっていたからだ。しかし面白いことに、その当時、輸入缶詰の偽装事件が起こり、国内で流通している C&B 社のカレー粉の荷動きも完全に止まってしまった。そこでシェフ達は国産のカレー粉を使わざるを得なくなったが、これが C&B 社と遜色ないことに気が付き、その後、広く普及していったということだ。この事件は、当時、高級洋食料理であったカレーが庶民の食べものとして定着する一つのきっかけになったと言えるかも知れない。

初のカレールゥ

カレー粉に続き、カレールゥの開発も家庭料理における不動の地位の確立に大きく貢献したと言えるだろう。小麦粉をカレールゥに混ぜておくことで家庭における調理の手間が大幅に省けるようになったからだ。1926 年、浦上商店(1913 年創業、現在のハウス食品)は「即席ホームカレー」という商品名でカレールゥを初めて販売した。また、1945 年に販売開始となった「オリエンタル即席カレー」(オリエンタル社)も本格的なカレールゥの草分け的存在だ。当時の営業部員・加藤巌氏(現オリエンタル社顧問)は、宣伝カーを使っての全国的な販売活動に関して、「音楽を奏でながら町を走り、人が集まってきたところでショーを見せ、最後に即席カレーを試食してもらうという内容。娯楽のない時代でしたから、ハチの巣をつついたように人が集まってきて、一回に 1000 個ぐらい売れました」(同社 HP)とコメントしている。

初のレトルト

今やレトルトカレーの販売量はカレー商品全体の三分の一をも占めるそうだ。簡単便利なだけでなく、「これがレトルト？」と思えるような美味しいカレーがコンビニで手軽に買える時代である。国産初のレトルトカレーは、私の世代では誰もが知っている仁鶴師匠の CM「3分間待つのだぞ」でお馴染みのボンカレーだ(1968 年販売開始)。また、ボンカレーは大塚食品の商品だが、レトルトカレーの開発過程で、関連会社の大塚製薬が保有していた点滴液の加圧殺菌技術が応用されたというのは興味深い事実だ。

給食に登場

カレーといえば、やはり夏の食べものだが、意外にも「カレーの日」は 1 月 22 日と定められている。これは 1982 年の全国学校栄養士協議会で、1 月 22 日の給食のメニューをカレーにすることが決められ、全国の小中学校で一斉にカレー給食が出されたことに関係している。私が小学生だった頃の給食の主食はパン(コッペパンと食パン)だけであり、カレー関連の給食に関してはカレーシチューしか記憶にない。1976 年くらいから米飯が本格的に導入されたが、それと共にカレーライスが定着し、今では大人気メニューの一つとなっている。

ライスカレーかカレーライスか

昔は比較的、ライスカレーの呼び名が一般的であった。カレールゥとライスが予め同じ皿に盛ってあるのがライスカレー、ソースポットにルゥが入っており、別皿のライスと少しずつ混ぜながら食べるおしゃれなタイプをカレーライスと呼ぶ傾向にあったが、今では一つの皿に盛っていてもカレーライスという名称の方が一般的だ。しかし、どちらが正しいということはなく、また、ヱスビー食品の HP では、「カレーライスの命名者に関しては未だ不明な点が多い」と書かれており、決め手はないようである。

おわりに

今月は、ここで紙面が尽きてしまった。来月は世界のカレーなどについて触れてみたい。

2016 年 10 月号

【8 年後の雑感】

忙しいときの職場の昼食はカレーが多いですね。パックのご飯をチン、レトルトをチン、併せて 5 分もかからずに熱々の美味しいカレーが食べられます。ご存じのように、いまではレトルトの種類も星の数ほどあり、またその味の進化にも目を見張るものがあります。また、「世界の伝統料理ランキング」では「日本の」カレーが堂々の一位に輝いています。インドやイギリスなどのカレー伝統国を抑えての一位にも戸惑いもありますが、それだけ日本人のカレー愛や食品企業の創意・努力が実を結んだと言えるのかも知れません。

カレーという奥深い料理：その2

Curry as a profound cuisine, part 2

はじめに

先月に続いてカレーの話である。まだまだ暑さが続くこの季節（本稿を書いているのは9月初旬だ）、この一ヶ月間にカレーを食べた回数は数えきれない。

甲子園のカレー

自分のカレーのルーツは何だろう、と考えることがある。もちろん、料理が得意な母のカレーは大好物で、それが原点の一つであることは間違いない。それ以外のカレーの洗礼と言えば、甲子園球場での食経験だったかも知れない。甲子園のカレーが美味しいことは一般的にも広く知られているし、食べたことがある方も多いだろう。甲子園球場ができたのは1924年で、カレーはその当時から販売されていたが、特に味に凝ったものではなかった。しかし、その後、ベテランコックさんが腕によりをかけて開発し、実際に名物として認知されるようにまでなったのである。

小学生の頃、野球観戦好きな父によく西宮球場や甲子園球場へ連れて行ってもらったが、その時に食べたカレーの味は今でも忘れられない。家庭の味とはまた少し違った、洗練された味は幼い私の舌に完全に刷り込まれたように思う。また、「野球を観ながら」という特別な状況が気持ちをさらに高揚させていたのだろう。

カレーうどん最強説

カレーはもちろん、うどんも美味しい。そして、両者を合わせると、そのスープは全く別次元の美味さに進化する。カレーうどんの発祥は東京・早稲田の三朝庵（さんちょうあん）と言われており、1904年頃から販売されたそうだ。それ以前の三朝庵では、うどんやそばだけで商売をしていたが、近所にカレー専門店ができたことでお客を奪われ、一発逆転を狙ってうどんにカレーを乗せてみたそうだ。その結果、ハイカラなものが好きな学生を中心に人気が出て、瞬く間に全国へ広がった。ちなみにカツ丼（最初はソースかつ丼）も三朝庵が発祥と言われているので、一度は訪れてみたいと思う。どんな雰囲気や味の店なのだろうか。

カレーうどんが画期的に美味しい理由は、うどんの出汁のうま味とカレールゥのコク（脂の美味さ）がミックスされることだと思う（ときおり、無性に食べたくなるのもそのせいだろう）。さらに、普通の和風出汁のうどんとは違い、この特別な混合スープが絡みついたうどんだと、多少、質が悪い麺でも美味しく食べられる。さらなるコクを貪りたい人は、バターやチーズをかける、あるいは炒めたミンチを入れても良いだろう。

ご当地カレー

少し前の話になるが、梅田駅（阪急電鉄）の構内で、「梅田カレーコレクション」という店があった。なんと、全国約350種類のレトルトカレーがその場で食べられる期間限定の店舗である。好奇心にかられ、さっそく訪れると、まるで本屋のようなレトルトカレー展示コーナーとカレーを味わうカウンター席のエリアに分かれ

ていた。値段設定は「レトルトカレー定価＋300円」（わかりやすい）。希望に応じてカツやウインナーなどのトッピングも可能だ。

どうせなら、めったに食べられないカレーということで、私は流氷の写真のパッケージが印象的だった「北海道オホーツク 流氷カレー」を注文してみた。目の前に運ばれたカレーはクリームシチューのような外観であり、具材としては北海道産のホタテやコーンが入っていた。色こそ白いものの、しっかりカレーの味がしていて美味しかった。おそらくターメリックを使用せずに、他のカレースパイスを使っているからであろう。

各都道府県では、特徴のあるカレーが多数、開発・販売されている。ルゥについては上記した北海道のカレーのように独特なものもあるが、やはり具材で勝負しているケースが多い。たとえば青森県では、「大間まぐろカレー（かの有名な大間のまぐろの脂を活かした一品）」、「純米酒カレー（アルコールは除去してあるが純米酒のコクやうま味を添加）」、「青森リンゴカレー（これは言わずもがな）」、「シャモロックカレー（青森の有名な鶏の品種）」、「100万馬力カレー（青森県産の馬肉を使用）」、「田子（たっこ）にんにくカレー（にんにく産地として有名な田子町のカレー）」、などユニークなものが多く販売されていて、興味は尽きない。

付け合せ

やはり福神漬けやラッキョウが王道であろう。カレーの刺激をひらすら浴び続けていたいという気持ちもあるが、時々、箸休め（スプーン休め？）のため、辛さを和らげる食材で一休みすることも大切なのかも知れない。福神漬けと言えば私はある漫画のストーリーをいつも思い出す。「包丁人味平（原作：牛次郎、1973年-1977年週刊少年ジャンプに連載）」は当時小中学生だった私を魅了していた漫画の一つだ。主人公味平のライバルである鼻田香作（カレー将軍と呼ばれ6000種類のスパイスを嗅ぎ分けられる天才・奇才という設定）のカレー店「インド屋」では、複数の辛さのルゥを用意することで客の好みのカレーを選ばせ繁盛していた（現在の某カレーチェーン店と同じアイデアだ）。一方、ストイックな味平は「一種類の辛さで、万人が美味しく感じられるカレー」をひたすら追究し、試行錯誤の上に出した結論は「カレーに福神漬けを添え、お水を出す」というものであった。水を出すなんて当たり前の話なのだが、なんとカレーの辛さを中和するための最適な水温を発見したというのだ（ただし、漫画には具体的な温度が書かれておらず幼心にがっかりした笑）。いずれにせよ、その当時、福神漬けが辛さを中和する役割を果たしているという発想がなかったため、ともて感銘を受けたことを覚えている（他にも鼻田香作のブラックカレーの話なども最高に面白いのだが割愛）。

カレーの付け合せに適した食材の条件としては、やはりカレーの辛さや刺激性を中和できる要素、つまり福神漬けや酢漬けラッキョウのように甘味や酸味を持つことが重要なのであろう。酸味の例としては、他にもキャベツ・白菜・セロリなどの酢漬けも人気だ。また、甘味の付け合せとしては、リンゴや洋ナシ、あるいはオレンジなどを甘くソテーしたものも少量なら美味しい。また、パセリや青ジソなどの緑色野菜はカレーの黄色と白色に対しても鮮やかに映え、またカレーの味を邪魔しないので、良い付け合せだと思う。さらに、ニンニクやオニオンのフライドチップや粉チーズなどはカレーのコクや香りを増してくれるので、カレー店で卓上に置いてあると嬉しいものだ。

カレーの不思議

突然だが、読者の中で、たっぷりお酒を飲んだ次の日、無性にカレーが食べたくなる方はおられないだろうか。私の場合は正に「本能」というレベルでカレーを欲することが多いが、これはいったい何を意味しているのだろうか。酒という毒物にまみれ、また併せて飽食によるストレスに晒された状態を一刻も早く正常に戻すべく、自身の体は、スパイスの刺激で汗をかかせ、また俗にいうデトックス効果で毒物や老廃物を排除しろと指令しているのだろうか。

この興味深い現象を考える上で、やはり「悪酔いしない」ということで評判の飲料に触れないわけにはいかない。皆様ご存じのこの飲料は、偶然なのか必然なのか、ターメリックを主たる原料としている。実に面白い事実だ。ターメリックの主要な生理活性成分であるクルクミンに加え、近年では精油に含まれるセスキテルペン類の機能も注目されているが、真の活性成分やその作用メカニズムはよくわかっていないようである。

いずれにしても、この飲料は「よく効く」との定評があるが、この事実と「二日酔いの日にはカレーが食べたくなる」という欲求には関連性があるのだろうか。私の場合は「カレーを食べたら二日酔いがマシになる」という自覚症状を覚えたことはほとんどなく、単純に欲しているだけだと理解している。しかし中には、回復が早くなると感じている方もいるのだろうか。いずれにせよ、回復速度に関係がないと思われる私の場合はなぜカレーを欲するのだろうか。実に不思議な食べ物である。

もう1点は、「カレーの謎」とは言えないかも知れないが、「カレーに合うお酒はない」という私見だ。言うまでもなく、食べ物とお酒には相性があり、「刺身には日本酒や焼酎」、「肉には赤ワイン、魚には白ワイン」、「揚げ物にはビール・酎ハイ」など枚挙に暇がない。しかし、カレーに合うお酒はなかなか思い浮かばない（逆に赤ワインや清酒など、考えただけでもゾッとする）。おそらくカレーの後味が強く、口腔内に風味が残ってしまうため、どんなお酒を飲んでもそれ自身の味が死んでしまうのが原因なのだろう。ビールが合うという人もいるが、ヒリヒリした口腔内にさらに炭酸系で刺激される感覚は好きではない。カレーの刺激性を和らげるという観点であえて挙げると、マッコリくらいであろうか（試したことはないが、カレーとよく合うラッシーに少し似ていると思うので…）。

おわりに

今月は世界のカレーについて触れる予定であったが、ここで紙面が尽きてしまったので、また別に機会に紹介してみたい。リクルート社の調査によると、「幸せになれる家庭料理は何か？」という問いでは世代を越えカレーが一位に輝いたという。子供の頃、思いっきり外で遊んだ後、家に帰る途中でどこからともなく漂ってくるカレーの匂いは特別なものとして記憶に刻まれている。

2016 年 11 月号

【8 年後の雑感】

現在ではスパイスカレーがブームとなっていますが、あの複雑な味というのは本当に病みつきになりますね。具材の可能性も無数にあり、楽しみ方は無限ですね。

ハワイの食

Foods in Hawaii

はじめに

学会などでハワイに行く機会がある。もちろん、世界中から集まった研究者に対して、自分の研究内容をアピールし、議論を交わすためだ。ただ、ホノルル空港に降り着いた瞬間に感じる、あの爽やかで乾いた風を浴びた途端、学術活動に加えて何かを求めたくなるのは全く否定できない。そのいくつかの欲求のうち、今回は食に焦点を当ててみたい。

ロコモコ

「ハワイの食べもの」と言えば、やはりまず思い浮かぶのはロコモコ(Loco moco)ではないだろうか。ロコモコの「loco」は、「local」からきており、地元住民の意味合いもある(しかし、「moco」は何だろう?)。ご飯の上に目玉焼やハンバーグを乗せ、グレービーソースをかけて食べる大衆料理だが、これだけだと栄養バランスや見た目が悪いのでレタスやトマトなどが添えられることも多い。1つのお皿に盛られることから日本では「ロコモコ丼」と呼ばれることもある。

中野次郎氏の著書「ハワイ・マナ」には興味深いロコモコ誕生ストーリーが書かれている。1950 年頃のハワイで、日系二世のリチャード宮城・ナンシー井上夫妻はレストラン「リンカーン・グリル」を営んでいた。近くの公園で野球やフットボールを楽しむ若者に人気があったそうだ。ある日、数人のヒロ高校(Hilo)の生徒が店に入って来たが、そのうちの一人が「ナンシー、今日、俺は財布に 35 セントしかないんだ。腹がペコペコだから、何でもいいから 35 セントでできるものを食べさせてくれ」と頼んだ。それを受けてナンシーは、サイミンボール(ドンブリ鉢のこと。「サイミン」は後述)にたっぷりの熱いご飯を入れ、その上にハンバーグと目玉焼きを乗せ、夫のリチャードが大量に作っていた牛肉のブラウングレービーソースをかけて若者に出した。それを食べた彼らは口々に「これはうまい!」、「これはすごい!」と大絶賛し、ナンシーに感謝して店を出たそうだ。後日、同じ高校生が店に入ってきて「ナンシー、こないだ作ってくれたハンバーグ・エッグライス料理を俺たちは「ロコモコ」と名付けたよ」と伝えた。その後、ロコモコはリンカーン・グリルの看板メニューとなり、あっという間に小さなヒロの街で広がった後、ホノルルでも普及したということだ。

サイミン

サイミン(Saimin)の名前を初めて耳にしたのは、2010 年にホノルルで開催された Pacifichem(環太平洋化学会議)で寺尾純二先生(現・甲南女子大学)とご一緒させて頂いた時のことである。事の詳細は忘れてしまったが、何かの話の流れで、寺尾先生から「キミ、サイミンって知ってるか?」とのお言葉が発せられたのだ。私も、隣にいた学生も「サイミン?催眠?」のようなリアクションだったので、寺尾先生による「熱いサイミン語り」が始まった。どの説明を聞いてもサイミンは普通のラーメンのように思えたが「スープが優しい」と連呼されていたのを記憶している。そして、じゃあぜひ一度、食べてみましょう、という流れになりサイミンを

食べられる店を探したが、これがすぐには見つからなかった。しかし、ホロ酔いの寺尾先生が例の英語で（わかる人にはわかる笑）、道行く人々に尋ねて回った結果、ようやく店を知る人が見つかり、タクシーを飛ばした。

着いた店はファーストフード店のような雰囲気で意外であった。しばらく待つとサイミンが運ばれてきたが、やはり普通のラーメンにしか見えなかった（笑）。比較的小さなサイズで、値段は 3-5 ドルくらいだっただろうか。しかし、そのスープを口に入れると確かに「優しい味」というのは本当にその通りであり、「締めのサイミン」は大いにアリだと感じた。このスープは干しエビをベースに鰹節や昆布で出汁をとっているので日本人に人気があるのは容易に理解できる（あまりに素朴な味なので、刺激が必要な人はカラシ醤油やタバスコをかけたりするそうだ）。

麺の方は、昔ながらの中華麺というところで少し黄色がかった太麺だ。沖縄ソバの麺にも少し似ていると感じた。具材はシンプルでカップ麺に入っていそうな（すいません）、赤色が鮮やかなナルトやワンタン、そして青ネギなどの野菜が少しだけ入っていたように記憶している（店によって具材はマチマチで、ゆで卵やチャーシューが入る場合もあるようだ）。今から思うとサイミンは、私の勤務地である姫路の B 級グルメ「駅そば」に似ていると思う。駅そばは、ロコモロが開発されたのとほぼ同時期に JR 姫路駅で販売開始された。和風出汁に中華麺を合わせていることが特徴で熱心なファンも多い。

Wikipedia によると、サイミンの起源はよくわかっていないようだ。しかし中華麺は中国系移民による影響であり、また、その味わいから考えても日系移民が関与していたことも充分に考えられる。遅くとも 1920 年くらいにはすでにサイミンという言葉はあったそうだが、この少し変わった響きの言葉についてもその語源は不明であり、中国語説、日本語説、琉球語説、ハワイ語説など諸説あり謎に満ちている（広東語の「細麺（saimin）」という漢字の字音が同じなのは興味深い）。

ところで、インターネットでサイミンについて調べていると、「ミスターサイミン」という文字に目が留まった。1919 年生まれの日系二世であるフランツ松尾史郎氏は高校卒業後、陸軍に入った。しかし、小柄だったためにコンバットチームには入れず、トイレ掃除や料理人のアシスタントをしていた。その後、料理の腕を磨き、除隊後はロイヤルハワイアンホテルで勤務し、また、日本では寿司職人の下で修業もしたそうだ。1963 年からは旧友でもある当時のハワイ州知事ジョン・バーンズ氏の専属シェフも務めた。そして 1967 年にアイエア・ボウル（Aiea Bowl、オアフ島にあるボーリング場）に自分の店を構えた後、「Shiro’s Saimin Haven」という店では、なんと 60 種類ものサイミンを提供しているそうだ。

調味料

アロハ醤油（Aloha Shoyu）の会社ロゴはユニークだ。ハングルのようにも、中国語の「喜」を横に寝かせたようにも見えるが、英語で「ALOHA」と書かれている。第二次大戦直後の 1946 年に創業し、最初は 5 組の日系人家族によってスタートした。ハワイではもちろんナンバーワンだが米国全土でも販売されている（逆に米国産の醤油会社が存在するのはハワイだけである）。日本の醤油より少し甘く、塩分が少な目でマイルドな味なので人気なのだ（そういえば、九州の醤油も甘いものが多いが何か気候や風土と関係があるのだろうか）。ちなみに、塩分濃度については、アロハ醤油のオリジナルで 10%、日本の平均的な醤油では 16-19%

である。また、ハワイの某ハンバーガーチェーン店では米国で唯一、醤油を置いており、そういう意味では醤油文化が少し根付いた地域とも言えるだろう。

私は岩塩と聞けばヒマラヤかハワイを連想する。アラエアシーソルト(Alaea Sea Solt)は、ハワイ周辺の海底で採れる赤土を炒ったものに海塩を添加したものでピンク～赤味がかった外観が印象的だ。土が含まれているということもあって、85 種のミネラルが含まれているというから驚きだ(通常の食塩のミネラル含量は 1%以下だがこの岩塩は 15%以上)。地球上のミネラルの種類全体で約 100 種類、そのうち食事摂取基準として定められているものはカルシウムやリンなど 13 種類に過ぎない。だから、この 85 種類という数字が意味するところは良くわからないと言えるだろう。ミネラルが栄養として必要なことは自明だが、これだけの含量となると副作用も気になるが、やはり使用量や使用頻度によって違ってくると考えられる。

一方、ハワイアンソルトチリペッパーも有名だ。こちらは海水、トウガラシ、黒コショウ、砂糖、そしてフライドガーリックやパプリカなどが使われており、文字通り、スパイシーな塩ということになる。さらに、黒溶岩ソルトというものもあり、これは真っ黒な塩で溶岩流から得られた活性炭に海塩が混ぜられている(私はなぜかこの岩塩をサンパウロの市場で見つけて購入した)。

日本風

面白いもので日本の料理が「ハワイ料理」として認識されている例も多い。たとえば、ハワイの「Musubi」と言えばオニギリのことだとすぐに連想できる。これは寿司状に握ったご飯の上に Spam(香辛料を加えた豚の挽肉を型に入れて固め、オーブンで加熱したソーセージの 1 種)が乗せられそれを細い海苔で巻いたハワイの料理だ。また、「Bento(弁当)」、「Furikake(ふりかけ)」、「Sashimi(刺身)」、「Tofu(豆腐)」、「Sunomono(酢の物)」などのハワイ語はそのまま通じるし、日本のものにも近い。一方、「Nori(海苔)」は現地では照り焼き風がポピュラーで醤油や砂糖に加えチリペッパー・唐辛子なども添加される場合が多く、スナックとしても食されている。また、「Andagi」は、小麦粉と砂糖で作る沖縄伝統の揚げ菓子「サーター・アンダギー」のことであり「オキナワン・ドーナッツ」とも呼ばれている。ハワイではソーセージにアンダギーの衣をつけた「アンドッグ」も好んで食べられているようだ。

おわりに

正直なところ、ハワイは食を目的として行く場所ではないと思う。上記した料理も言葉は悪いが二番煎じであり、また、味自体も強烈なインパクトがあるわけではないからだ。しかし、冒頭で述べたように、ハワイの特別な風を感じながら飲み食いした時に味はやはり格別なものがある。

2016 年 12 月号

【8 年後の雑感】

「こだわり食業人の備忘録」の巻頭言をお願いした寺尾先生から「本書ではサイミンを取り上げて欲しかったところ」とのコメントを頂いていたので今回、公開できて安堵です。

高校生の偉業

Great achievements of a high school student

はじめに

昨年から、文科省の SGH(スーパーグローバルハイスクール)事業の関係で何度か母校を訪れる機会がある。高校生自身が海外で集めた植物試料を使って、私の研究内容に少し関係する実験をしてもらい、その結果を大学などで発表しているのだ。5-10 名くらいの生徒が対象となるが、中にはセンスの良い逸材もおり、「自分が高校生の時とはエラく違うなあ」と尊敬の視線を送ることもある。

この夏、NHK のテレビで放映されたのでご存じの方もおられると思うが、高校生が「蚊に刺されやすい」原因の一つを究明した。しかし、その人物について色々と調べてみると規格外の才人であることがわかった。食とは全く関係のない話だがご紹介したい。

蚊のおさらい

蚊はある意味、人類の敵だ。蚊を好む人を聞いたことがないし、痒みで済めばまだ許せるがマラリアやデング熱のように時には重篤な症状も起こすからだ(叩き潰せばイチコロだが、それも容易ではない)。蚊はハエ目の糸角亜目カ科(*Culicidae*)に属し、属として 35 種、種類として約 2,500 種もいる。体重は 2 mg ほどだが、1 秒間に 500 回以上も羽ばたいているらしく、そうした点でも特異な昆虫だと言える。

蚊が私たちの体を刺す目的は、毛細血管中のタンパク質を吸収することであり、メスが産卵時の栄養確保のため行う行為だと考えられている。面白いことに、吸い出した血液が凝固しないよう、刺すと時に血小板凝固抑制成分が含まれる唾液を注入しているのだ。刺されると痒みが出るのもこの唾液のためであり、唾液が体内に残る限り痒みは続く。

本稿で重要となる「刺される要因」について、まず二酸化炭素は有名だ。運動後やお酒を飲んだ時など新陳代謝が高い状態では呼吸回数も多くなり、おのずと二酸化炭素排出量が多くなるので刺されやすくなる。また、同じく運動では汗をかくが、汗に含まれる乳酸には蚊を誘引する性質があり、「汗っかきは噛まれやすい」というのは事実のようである。さらに体温についても蚊は高い方が好むので、やはり運動後は要注意である。

妹が原因で

さて本題に入ろう。主人公の田上大喜(たがみだいき)君は京都の高校2年生で、事の発端は小学生の時だった。2 つ年下の妹と山に虫を獲りに行った時、なぜか妹だけが蚊に噛まれ、それに疑問を持ったのが研究のきっかけなのだ。仮に私がこの謎を解こうとすれば、どんな実験を組むだろうか。呼吸量や体温など、上記した既存の情報を参照しながら妹と自分の差異を探っていったかも知れない。

しかし田上君は違った。まず、やぶ蚊の1種であるヒトスジシマカの雌を飼育する環境をセッティングした後、妹が身に付けているものに注目し、次々と飼育箱に入れて蚊の様子を観察した。その結果、妹の靴下

を入れた時に限って、蚊が反応する現象を見つけたのだ。さらにこの靴下は、吸血行動の促進作用だけに止まらず、交尾回数をも増やすことがわかり、これも大発見となった。それまでヒトスジシマカは一生に一回しか交尾を行わないと考えられていたのが、靴下を入れるという単純な操作によって複数回が可能となることが初めて明らかになったからだ。こうして彼は、「一生に一度しか交尾をしないヒトスジシマカの雌に、複数回交尾を行わせる条件について」という研究タイトルで、第55回自然科学観察コンクールの佳作を受賞した

さて、なぜ靴下なのか。正確には靴下自体ではなく、足、主に足裏に原因があることが突き止められた。なるほど、臭い足ほど蚊が集まるのかと私は単純に思ったがそうではなく、足の匂いと蚊の吸血行動に相関はなかったのだ（妹の足は決して臭くなく、家族の中では普通に父親が一番臭かったということだ笑）。そこで何人かの足裏に生息する常在菌を培養し、そのプロファイルを解析してみた。その結果、「常在菌の種類が多様であるほど蚊に刺されやすい」という事実がわかった。面白いことに、足裏をアルコール消毒だけで妹さんの噛まれた箇所は 81 カ所から三分の一に減少したそうだ（しかし 81 カ所とは天才科学者の妹も辛い…）。ただ、どの常在菌が重要であるのか、足以外の場所の常在菌はどうなのか、さらにはどの物質が実際に吸血行動に関与しているか、などの点は現在でもまだ不明のようであり、各研究機関との共同研究が期待されている。

いずれにせよ、これまで私たちは主に肌が露出している部分に虫除けスプレーなどを噴霧していたが、「足裏消毒」という、全く新しく、かつ手軽な対策方法が確立されつつあるというわけだ。これは少なくともイグノーベル賞級の業績ではないだろうか。

マルチな才能

田上君の才能は蚊の研究だけに止まらない。上記した交尾行動の発見をした同じ中学三年生の時には、「全ての子どもたちに読み書きを」というタイトルで弁論大会に出場し、「宇治市連合会育友会賞」を受賞している。また、文才にも恵まれており、同時期には「子供が欲しいプレゼントが映る鏡」という SF 小説で、第 2 回星新一賞（ジュニア部門優秀賞）を受賞（応募数は 767 作品で、優秀賞は 5 人、他にグランプリと準グランプリ各 1 名）。その受賞コメントがまた効いていて、「作品の中の T 博士はとても頭が良く、いつも人を助けるための道具を発明している心優しい科学者です。こんな科学者になりたいなという僕の将来の夢を描いたものなので、とても楽しく書くことができました」（一部抜粋）と優等生ぶりを見せつけている。さらに、昨年 2 月にカナダで開催された国際数学コンテストの高校生部門でも優秀賞（受験者総数 15987 名中 66 位）にも選ばれており、学問分野を問わず活躍しているのだ。

おむすびころりん

受賞歴は他にもある。物理オリンピック日本委員会が主催する「物理チャレンジ 2015」では、『摩擦係数の測定による「おむすびころりん」が実現可能であるかどうかの検証 』（妹さんとの共同研究）という研究テーマで、「楽しんだで賞（審査員特別賞）」を受賞した。審査員の講評はこうだ。『「おむすびころりん」の昔話を題材とした研究である。絵本にあるさまざまな形のおにぎりを斜面に置いて運動を始める角度や運動の速

さを求め，おじいさんがおむすびに追いつけない条件があることを見つけている。題材もユニークであるが，同時にレポートの完成度も高い。優れたレポートとして，審査員特別賞（楽しんだで賞）とした』。

この受賞対象レポートは自由にダウンロードできるので私も読んでみたが、これが衝撃の内容であった（URL: http://goo.gl/HIBHfN）。A4 用紙に手書きで 20 枚。写真や図表も豊富で、高校一年生が書いたものとはにわかには信じがたいクオリティだ。中身の構成も素晴らしく、6 種類も実施した実験の目的、結果、考察、結論が明解に書かれており、さらに問題点や今後の課題にまで踏み込んでいる様子は圧巻である。物理の難しい内容は私には理解できないし、中途半端、あるい誤った解説になっても問題なので、それ以外で目に留まった箇所をいくつか拾い上げてみたい。

例えば条件を設定する上で重要な、山道斜面の傾斜角度を決める実験では、彼は実際にお爺さんと同じくわらじを履いて約 30 度の角度を体感した。その結果、「とても歩ける状態ではない。（中略）意外にわらじは滑るため、わらじの摩擦角を調べる」と次の実験につなげている。そして、摩擦角を決定するための実験の結果、「お爺さんは高齢ではあるが、毎日山へ芝刈りに行くほどの健脚である。したがって、わらじさえ滑らなければある程度急な勾配に慣れていると仮定し、山道の斜面傾斜角度はわらじが滑らず歩ける 20 度未満と設定する」と結論している。この判断が本当に正しいのか、正直なところ私にはわからないが、思考の展開パターンが一人前の科学者そのものであることは実感できる（かつユニーク！）。

さらに、彼はおにぎりの種類にもこだわったあまり、「おむすびころりん」の書籍を 10 冊も読んだ。そして、丸型が 6 例（うち、海苔がついているもの 1 例）、三角型が 4 例（同 2 例）、俵型が 1 例というデータを取得後、実験では、それぞれのパターンのおにぎりについて、大と小、あるいはラップの有無（昔はもちろんラップなかったが比較のため）という諸条件を設定し総計 18 種類ものおにぎりについての摩擦角を求めている。さらに、各種おにぎりについて、70 cm という距離の移動時間を計算で求めた後、計算値と実測値との比較を行い、実験誤差を検討した。ところが予想よりも誤差が大きかったようで、その原因について「置くおむすびの面によって速度が変わっていることや、ストップウオッチを押すタイミングが影響したのだと思う」と推察している。また、上記した実験は全て比較的滑りやすいポリスチレンのシート上で行っていたが、次の実験ではその上に芝生を置くことで山道のシミュレーションを実施した。

参考文献（絵本、教科書、WEB 情報など多彩）は 21 件もあり、また、自分自身と共同研究者（妹）の役割分担内容を記載しているあたり、本格的な論文と遜色ない構成だと言えよう。また、レポートの最後には、妹さんの役割として「実験に使われたおむすび全て（540 個）をにぎる」と明記し、さらに「※清潔なパネルの上で行われたおむすびは全て、実験後おいしくいただきました」（原文のまま）という一節が書かれていたこともお伝えしておきたい。

おわりに

上記の内容をお読みになり、「理科離れと言われるけれど頼もしい人材が育ってきている」と感じた方も多いかも知れない（私がそうでした）。しかし、楽観はできない。彼は 1999 年にシカゴで生まれ、その後も親の転勤によってオーストラリアやシンガポールで多感な時期を過ごし、2014 年に日本の中学に編入したという経歴の持ち主なのだ。日本でも 2002 年から文科省の SSH（スーパーサイエンスハイスクール）などの

プログラムが始まり、理科離れに歯止めをかけようとする試みが多くなされている。しかし、私はそうした政策によって田上君のような独特な才能が育つかどうかについては悲観的だ（そう思う理由についてはまた別途触れてみたい）。いずれにせよ、今後の彼の活躍っぷりが非常に楽しみであることは間違いない。

2017 年 1 月号

【7 年後の雑感】

田上大喜君はその後、米コロンビア大と大学院修士課程を 4 年で終えた後、現在は英オックスフォード大大学院の博士課程で遺伝子のビッグデータに関する研究をしているようです。本当に若者研究者の可能性は無限ですね。私も県大へ異動してから SSH 高校生の研究課題のお手伝いをしたことがありますが、自由な発想で研究の面白さに触れる様子を見て自分自身も愉しんでいます。

米麹を造る

Making malted rice

はじめに

次年度から大学で新しいフィールドワークの授業を立ち上げることになった。すでに本学では、例えば山奥まで湧水を取りに行き大学近辺の河水と水質を比較する、ハーブガーデンでハーブについて学習し採集を行う、など様々なプログラムがある。さて、どんな内容にしようかとモヤモヤ考えている時、ちょうど発酵関連企業の方と談笑する機会があり、「発酵」をテーマにすれば面白いのではないかと思いついた。

日本の発酵食品

日本を含むアジアの食文化は発酵抜きには語れない。もちろん、ワインやチーズをなど世界で広く愛されている発酵食品もあるが、微生物の生育に適した多湿な気候を活かして多様な伝統的発酵食品が創造されてきたことはごく自然な流れだと言えるだろう。例えば、なれずし(滋賀のふなずし、福井のへしこ、秋田のハタハタ寿司など)などはユニークな発酵食品だと言える。また、最近、富山で初めて食べたかぶら寿司は印象深いものであった。塩漬けのかぶらにブリ、人参、昆布などを挟み込み、発酵源として米麹を加えて作る。数週間するとデンプンの糖化と乳酸発酵が進み、うま味、甘み、酸味などが醸し出されてくるのだ。富山は酒どころとしても有名だが、日本酒に最適な味だと感じた。

ユニークな発酵食品としてもう一例を挙げたい。ご存じのように緑茶、ウーロン茶、紅茶の原料は全てチャの木(*Camellia sinensis*)である。これらの色合いは、緑～茶色と異なるが、これは微生物発酵でなく茶葉中のポリフェノールオキシダーゼの作用に因ることが知られている。しかし、日本には微生物発酵を利用したお茶もあり、その一つが碁石茶だ。主に高知県で生産されており、茶葉が小さくまとめらていることからこの名がついているのだ(しかし、厳密には碁石のような円形ではなく、四角い形状である。そういう意味では碁石というより碁盤の目の方が近いと言えるのではないだろうか)。収穫した茶葉を蒸した後、カビをつけてまず1週間ほど好気発酵させ、その後、さらに 10-20 日間の乳酸発酵を行う。私も一度飲んだことがあるが、全体的な印象は烏龍茶やどくだみ茶に近いが、乳酸発酵が効いているためか酸味も感じた。ちなみに碁石茶は「Goishicha」として世界的にも知られているが文献検索サイト PubMed でのヒットはなく、機能性の解明は今後の課題のようである。

一日目

前置きが長くなったが、米麹造りの体験話に移る。麹(糀とも書く)は基本的には穀類(米、麦、豆など)にカビなどの微生物を繁殖させたものだ。漫画「もやしもん」(2004 年～2014 年まで長期連載)で、「かもす(醸す)」というフレーズと共に麹は一気に知名度を上げた。日本で麹を作る場合、使用する主な微生物はニホンコウジカビ(*Aspergillus oryzae*)、ショウユコウジカビ(*Aspergillus sojae*)、黒麹菌(*Aspergillus luchuensis*)、白麹菌(*Aspergillus luchuensis* mut. *kawachii*)であるが、これは

長年の日本の食文化が形成される過程で選抜されてきた種なのだろう。それぞれの微生物が独自の発酵スペクトル（微生物が変換・産生する化学物質の組成）を持っており、例えば、沖縄の泡盛に使われる黒麹菌はクエン酸の産生量が多いなどの特長がある。

さて、次年度のデモということで、発酵関連企業の技術職の方（以下、職人と称する）と調理学を専門とする同僚の先生の御協力を得て米麹を学内で作ってみることになった。ごく普通の米を買い、7.5 kg を量り取り、洗米後、水浸した状態で一晩放置した。

二日目

次の日、水を切り 2 時間放置後、蒸し工程に入ったのだが、ここで小さな問題が発生した。職人の会社では麹米専用の蒸し器があり、その使用方法はもちろん職人が熟知している。しかし、大学に設置されているスチームオーブンに関して、麹米を作るための最適条件は未知だ。湿度はもちろん 100%に維持するが、他の条件は手探りなので、まず 100°C で 35 分ほど蒸した。しかし、職人曰く「まだ硬すぎる」。その後、「95°C で 10 分」、「98°C で 10 分」、「95°C で 10 分」と小刻みに蒸す操作を追加したが、結局、職人が納得するような状態には仕上がらなかったのだ。

ところで、なぜ「蒸し」米である必要があるのか？「炊き」米の方が米も柔らかくなり麹菌が中へ侵入しやすくなるのではないのか。以前から抱いていた素朴な疑問を職人に投げてみた。すると意外なことに、中に水分が入ると逆に麹菌は生えにくくなるという回答であった。これは考えてみればもっともで、麹菌の周りが水分だらけで米の栄養から遠ざかってしまうと生育には不利になるからだ。逆に水分が少ないと米は硬くなり菌糸を伸ばすことが難しくなる。要は最適な水分含量というのがあり、職人は蒸米を触っただけでそれが判断できるのだ。

結局、蒸米が理想的な硬さには仕上がらなかったということで、若干の不安を残しながら麹菌の種付け作業に移った。一口に麹菌と言っても、その用途（例えば味噌を作るのか清酒なのか）に応じて最適な特性を持った麹菌が選ばれる。今回の試作で使用したのは甘酒専用の麹菌で、10 g ほどを蒸米にふりかけた。また、この時の温度管理には気を配る必要がある。蒸し立てのアツアツ状態では菌が死んでしまうし、低すぎると発酵効率が悪くなるからだ。具体的には、蒸米の深部温度が 50 度前後で種付けを開始、最終的に発酵機へ移した後に 31-32 度になるように気を配った。この発酵機にはヒーターとファンがついていてサーモスタットで温度管理できる。しかし、夏場などには予期せぬ昇温が発酵を台無しにすることもあるらしく、いかにも生き物を扱った作業だなあと感じた。こうして、この日の作業は完了した。

三日目

次の日の朝、研究室にカバンを置いた後、真っ先に発酵機のある部屋に向かった。すると扉を開けた瞬間、ほんのり甘い香りが立ち込めていたので発酵が順調であることがすぐに感じられた。また、実際に麹米を見てみると、前日とは違って表面が純白になっており麹菌が生えているのが肉眼でもわかるのだ（この様子を見て、職人も一安心の表情であった）。また、温度は 37 度にまで上がっていたが、これは発酵熱に因るものだ。この日は午前に「切り返し」、午後に「手返し」と呼ばれる作業を行った。固まっている麹米を一粒ずつに

細かくする作業で、どちらも全く同じ操作なのだが伝統的にそれぞれ呼び名が決まっているのだ。素人目にはすでに麹菌は十分に増殖していると感じたのが、さらに最大限にまで増やすための作業である。

麹米をほぐす作業を始めてしばらくすると手がツルツルになっていることに気がついた。俗に言う米麹の美肌効果なのだろうか。実際に麹を頻繁に扱っている杜氏の手は「白くてツルツル」なことが多いようである。この理由に関して、「麹のプロテアーゼが古いタンパク質の分解を促進する」などの説もあるようだが、速やかには信じがたい。また、麹に含まれるコウジ酸にはチロシナーゼ合成阻害作用によるメラニン抑制効果が謳われているが「ツルツル効果」は説明できない。例えば、単に脂肪酸やビタミン E のような脂溶性成分によって肌がスベスベするだけではないかと思うのだが実際はどうなのだろうか。

いずれにしても、この時に顕微鏡で観察した麹米の像は必見とも言える、興味深いものであった。最も的確な表現としては、「繭」あるいは「綿菓子」ではないだろうか。蒸米の表面に純白の麹菌がびっしりと生えており、時おりもやしのような菌糸がひょろひょろと伸びている様子は生命の神秘を感じさせるものであった。まさに「もやしもん」である。

最終日

麹米の完成までは、さらに 1 日かかる。全体を混ぜ込むことによって、まだ麹菌が繁殖していない場所にも麹を生やし、ようやく完成となるのだ。最終日には麹米全体が「おこわ」のように固まっており、それまでとはまた違った顔を見せていた。こうして完成した麹米は冷凍保存可能であり、その後、味噌や甘酒、さらには塩麹など、多様な用途で使うことができる。私もいずれ何かに挑戦してみようと思うので、またその体験談などをご紹介できればと思う。

おわりに

これまでに、私は発酵をテーマに据えた研究に従事したことはないが、昔から興味のある分野だ。例えば、大豆を *Aspergillus saitoi* で発酵させるとイソフラボンがカテコールタイプのフラボノイドに代謝されるという大澤俊彦先生（愛知学院大学）らの先駆的な研究例[1)]は非常に興味深く感じている。この現象は、ヒト目線で考えるとカテコール構造の生成によって抗酸化性が増加するという解釈で良いのかも知れないが、微生物目線では何を意味するのだろうか。発酵とは、微生物と他生物（植物や動物など）との相互作用における化学物質の変換プロセス（代謝・解毒・活用など）とも捉えることができるが、おそらくそこには何らかの必然性や意味が潜在しているのだろう。近い将来、こうした視点で発酵に関する研究にも挑戦してみたいと考えている。

参考文献

1）Esaki H, et al.: Biosci Biotechnol Biochem., **62**(4):740-6 (1998)

【7 年後の雑感】

米麹はもちろん市販もされていますが、実際に自分で作ってみると、それがいかに「生き物」であるかを実感でき、実に興味深いですね（このフィールドワークでは簡易発酵器をある企業から貸与して頂いていたのですが、その運搬などが少し負担になっていたことから数年前に止めてしまいました）。

アルコールと健康・食欲

Alcohol, health, and appetite

はじめに

ご存じのように、お酒の歴史は古く、宗教的な問題がない国では各地域で庶民に愛されてきた。その一方で、アルコール中毒や飲酒による様々な事件・事故が社会的問題にもなることもあり、飲酒の是非は常に議論されている。私自身、お酒は大好きで、「お好きな方ですか？」と聞かれると、最近では「いえいえ、それほどでも」と妙な謙遜をするのも面倒になり「はい」と率直に答えている。幸いなことに、今のところは特に肝臓の数値が悪いわけでもなく、依存症の気配はないというところだ（これまで他人に迷惑をかけた「負の実績」については自覚している…）。

最近、アルコールに関して気になる論文が発表されたので、それらを引用しながら、飲酒にまつわる問題について少し考えてみたい。

飲酒の現状

日本におけるお酒や飲酒に関するデータに関しては、少し古いが健康日本 21 企画検討会がまとめた報告書[1)]に分かりやすく記載されている。たとえば、飲酒に因る経済的マイナス面として、飲酒に関連する疾病の治療などに必要な医療費は 1 兆 957 億円、アル中などによる収入減額は約 6 兆 6 千億円と見積もられている（特に後者は予想以上に高額ではないだろうか）。

問題となる飲酒者に関するデータも興味深い。まず多量飲酒者については、年代・性別で分類すると 30 代以上の男性で多く、1 日当り平均の酒量が日本酒換算で 3 合以上を消費する割合は成人男性では 4.1%、成人女性でも 0.3%にも上るそうだ。また、未成年者の飲酒も重要な問題だが、月に 1-2 回以上の頻度で飲酒する者の割合は中学 3 年生男子で 25.4%、女子 17.2%、高校 3 年生男子で 51.5%、女子で 35.9%と驚きの数字が報告されている。

とは言うものの、世界的に見れば日本人の平均飲酒量（アルコール 22.4 g/日）は少ない方で、WHO のデータ（2010 年）ではランキングで 144 位に過ぎない（ちなみに、アルコール 20 g という量は、ビールでは中瓶 1 本、日本酒で一合、ワインでグラス一杯、缶チュウハイで 1.5 缶にそれぞれ相当する）。また、目にとまった他国のデータとしては、アメリカ（28.7 g：意外と少ない）、ドイツ（31.7 g：もっと多いかと思った）、中国（32.7 g：想定範囲）、韓国（54.9 g：多い！）、インド（62.7 g：これも意外）、チャド（一位、71.8 g：全くの想定外）などが挙げられる。しかし、「飲める量」は、アセトアルデヒド脱水素酵素などの遺伝子型と密接に関連しているので、「酔っ払いランキング」はまた別の結果となるであろう。

健康効果の真偽

過度な飲酒が体に悪いことは誰もが認めている。議論になるのは、「適度な」飲酒は体によい、つまり「酒は百薬の長」という伝統的な概念が科学的に正しいのかどうか、という点である。広く知られた研究例とし

ては、津金ら（国立がんセンター研究所）による、日本人を対象とした大規模な疫学調査[2)]がある。40-59 歳の男性 19,231 名を対象として、1990 年から 1996 年までの期間にアルコール摂取量と発がん率や死亡率が追跡された。調査期間中、総計 548 名が死亡したが、死亡率に関しては、1-149 g/週のアルコール摂取群では相対リスクが 0.64 になり、適度な飲酒のメリットを強く支持する結果となった。一方、予想通り、多量飲酒群（同 450 g 以上）では相対リスクは 1.74 と増加した。しかし面白いことに、この「適度な飲酒による健康効果」は非喫煙者に限定されていたのだ。また、発がんに関しては死亡率ほどの明確な結論は出なかったが、多量飲酒群の方が高い傾向にあった。

恐らく、他にも適度な飲酒によるメリットを支持する研究例は多く存在するであろう。しかし近年、これを真っ向から否定する論文[3)]が発表され各方面で議論を呼んでいる。ヴィクトリア大学（カナダ）と豪州国立薬物調査研究所は、これまでとは違った仮説に基づいてメタアナリシスを実施した。つまり、過去の疫学研究において「全く飲酒をしない」と回答した集団の中には、調査以前に何らかの病気に罹患し、それがきっかけで禁酒をした集団が含まれていた可能性に着眼した。つまり、適度な飲酒量の集団にはそういった既往歴を持つ人の割合が少ないために、「病気のため禁酒した」集団より健康だという結果になってしまったのではないか、という推察だ。

総計 87 編の疫学調査論文が精査されたが、その際には、お酒を飲まない理由（純粋に嗜好性からなのか既往歴のためなのか）や、その後の経過などに関する情報が不明な論文は除外され、純粋に飲酒だけの影響が結果に反映するような条件で解析を行った。その結果、上記の仮説の通り、適度な飲酒量の集団の死亡率は全く飲酒していない群に対して有意な差異はないことが判明した。しかし、この論文の著者らも適度な飲酒の効果を全面否定しているのではない。たとえば、動脈硬化症や冠動脈疾患などに関してはリスク低下効果があるとの立場を取っており、「アルコールによる何らかの健康効果はあるかも知れないが、おそらく飲酒によってリスクが上昇する疾患もあり、結果的に相殺されているのだろう」とコメントしている。

何で「締める」？

気を取り直して次にアルコールと食欲の話題に移ろう。私に限らず、呑んだ後のラーメンやアイスが常となっている方は多いのではないだろうか。一般的に、お酒を飲んでいるときは食欲も旺盛なので、終宴時にはお腹がパンパンになっているというのに、「ラーメンで締めますか？」「いいね！」という流れになることが多い。また、私の場合は、飲んだ後の帰り道、自宅近くのコンビニに立ち寄って「締めのアイス」にかぶりつきながら上機嫌で我が家を目指すことも少なくない。ほとんど条件反射的にアイスを欲する感覚であり、お口直し、あるいは酔い覚まし（実際には覚めないが）という目的や意味合いがあるのだと思う。

これに対して、なぜ私を含めた多くの人は締めのラーメンを欲するのだろう？お酒を飲んでいる時はツマミ的な料理が中心であることも多く、まだ実際に食べ足りていない場合もあるかも知れない。しかし、もう満腹であるにも関わらず心の底からラーメンが食べたくなる時があるのも確かだ。一方、「どんな炭水化物で締めるか？」を考えた場合に、チャーハンや牛丼などの飯類もあり得るがラーメンほどの人気はない。この理由は不明だが、「熱いスープをすする」という行為はリラックス効果をもたらすだろうし、もしかすると水分を摂ることで本能的に血中のアルコールを希釈しようとしているのかも知れない。そうなると、うどんやそばに

もラーメンと同様の「締め効果」があると思うが、店舗数の関係なのか、ラーメンのライバル視されることはあまりないと感じる（むしろ、飽食した後はあっさりとした和風出汁の方が締めとしては好ましいと本来は考えられるが、よりラーメンを欲する理由はこれまでに蓄積された報酬効果に関係しているのか…？）。

食欲と AgRP ニューロン

お酒を飲むと「締め」のタイミングに関わらず食欲が上がる。私はこれまで、食欲が増す理由は、単に胃が刺激される、あるいは血中のアルコールやアセトアルデヒドを解毒するためにエネルギーが消費され、結果的に血糖値が下がることが原因だと思っていた。ところが最近、その理由として「アルコールが脳に働きかけるからだ」と主張する論文[4)]が発表され話題となった（特に酒飲み研究者の間で）。

まずその論文の主役となる AgRP（agouti-related peptide）ニューロンについて概説する。Agouti は色素沈着に関する分泌性タンパク質であるが、脳の視床下部には AgRP を産生するニューロンが存在することが知られている。興味深いことに、肥満の発症機構に、この AgRP ニューロンが深く関与する可能性を別の研究グループが報告している[5)]。そのメカニズムは次のようなものだ。飢餓状態になると AgRP ニューロンがオートファジー（昨年のノーベル賞の受賞対象となった、飢餓状態などで起こる細胞の自食現象）を起こし、細胞内に蓄えられた中性脂肪から脂肪酸が生成する。これにより、AgRP の発現量が増加し、結果として食欲促進シグナルが活性化するというものだ（一方、食欲抑制ホルモンであるレプチンは AgRP を抑えることで食欲を低下させることもわかっている）。これに対して、肥満状態では血中の脂肪酸濃度が常に高い傾向にあり、これが AgRP ニューロンのオートファジーを抑制し、食欲抑制シグナルが活性化しなくなるという悪循環メカニズムだ。こうした研究結果から、現在、AgRP を抑える薬剤は抗肥満薬として期待されている。

「締め」との関係は？

以上を踏まえ、最後にお酒による新しい食欲増進機構に触れる。英国の Cains らは、マウスにアルコールを投与するとヒトと同様に食欲が増加することを確認し、脳神経科学的な手法を駆使してそのメカニズムを解析した[4)]。その結果、アルコール摂取によって AgRP ニューロンが活性化すること、あるいは AgRP ニューロンの活動を抑制する薬剤でマウス処理するとアルコールによる食欲増進効果が消失することを明らかにした。つまり、お腹の充足具合に関係なく、アルコールの摂取が神経生理学的に飢餓状態と同じ状況を創り出している可能性が示されたのである。

ところで、上記の研究ではアルコール投与は 1 回だけであり、マウスの食欲は投与 2 時間前から投与後 4 時間まで観察されている。また、血糖値は測定されておらず、論文中にも「アルコールの解毒のために血中の糖がエネルギー源として消費され空腹感を覚える」という既存の仮説に対するコメントは記載されていなかった。従って、今回の研究結果によって、ヒトにおける「締めたい」という欲求の理由が本当に説明できているのかという点については少し疑問が残った。それと同時に、脳に摂食を促す理由や必然性を考えた場合、結果的にアルコール解毒のためのエネルギー補給という意味合いがある可能性についてはまだ残っていると言えるだろう。

おわりに

まず、アルコールの健康効果に関する上記の調査結果については、率直なところ少し残念に思えたが、今後、再び異論を唱える論文も出て来るのではないかと思っている（希望的観測込み）。ファイトケミカルと同様、アルコールはヒトには異物であり、それらの適度な摂取は様々な生体防御機構を活性化する可能性があるからだ。一方、アルコールと食欲との関連性については、やはり「締めたい」欲求がどこから来るのかを知りたいし、今後、自己分析も続けながらさらなる研究結果を待ちたい。

参考文献

1) 21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）について（報告書）、健康日本 21 企画検討会、健康日本 21 計画策定検討会、平成 12 年 2 月

2) Tsugane S, et al.: Am J Epidemiol., **150**(11):1201-7 (1999)

3) Stockwell T, et al.: J Stud Alcohol Drugs., **77**(2):185-98 (2016)

4) Cains S, et al.: Nat Commun., **8**. doi:10.1038/ncomms14014 (2017)

5) Susmita K, et al.: Cell Metabolism, **14**(2):173-183 (2011)

2017 年 3 月号

【7 年後の雑感】

このコラムではお酒の話題が多いですね（笑）。お酒の飲み方は個人によって様々、また遺伝子多型以外にも体質の問題があるので「一概には言えない」という地点に着地するのではないかと思っています（最近は「お酒は少量でも体に悪い」説が優勢なので辛い…）。

食品の味と機能性 ～自己と非自己の観点から～

Food taste and functionality from a view point of ‘endogenous and xenobiotic substances’

はじめに

学生がレポートの感想欄で「いくらたくさん食べても体に悪くなく、美味しいものはありますか？（将来作れますか？）」などと書くことがある。もちろん、そんな理想的な食品が創製できればノーベル賞級の発明ということになるが、気持ちは良くわかる。多くの美味しい食べものには、脂肪分、塩分、糖分などが含まれており、味覚を刺激する。これらの「食欲刺激性栄養素」が生命の維持に不可欠である一方、過剰摂取が続くと生活習慣病の要因ともなる。一方、ファイトケミカルは動物には異物であるが生理機能性を示す化学物質群と言える。今回は、自己（栄養素）と非自己（例えばファイトケミカル）の化学物質という観点から、嗜好性や機能性について考えてみたい。

判断基準

どんな食品であっても単純に「体に良い、悪い」と断定することは基本的には間違いだ。また、個人の嗜好性の問題があるので「美味しい、不味い」と決めつけるのも正しいことではない。それらを承知の上で、「美味しいものは一般的に体に悪い」、逆に「体に良いものは不味いと感じることがある」と実感する機会が多いことを指摘したい。

こうした漠然とした区別が正しいとすれば、そこには何か意味や必然性があるのだろうか。言い換えると、摂取後の食品成分は嗜好性と機能性（あるいは毒性）の双方に関して、ほぼ同時に働きかけるが、両者の間に機能的なつながりや関連性はあるのだろうか。この問題を考える上で「危険忌避」の概念は重要だ。つまり、「体に悪い化学物質が入って来た」というシグナルを苦味や酸味といった形で神経系へ伝え、すぐに吐き出す、あるいはそれ以上、食べないように脳へ指令が入る仕組みだ。さらに、消化管や肝臓などでは毒性物質を速やかに排泄するための代謝・解毒機構を活性化させる。これとは対象的に、糖分や脂などの美味しい化学物質は特異的な受容体やトランスポーターを介して積極的に摂り入れる。脳に「美味しい」と感じさせることで成長に必要な化学物質をより効率よく充填するシステムとも表現できるだろう。

このように考えると、栄養素である自己成分は美味しい、そして非自己成分は異物で不味いという大雑把な捉え方が見えてくる。そこで次に、いくつかの食品成分の例についてこの原則が当てはまるのかを考察した。

タンパク質・ペプチド・アミノ酸

三大栄養素であるタンパク質は積極的に吸収すべき化学物質群であるが、その多くは特徴的な味を呈さない（また言うまでもないが、タンパク質を選択的に吸収する機構はなく、ペプチドやアミノ酸まで分解する必要がある）。一方、アミノ酸にまで分解されれば基本的に無毒であるが、タンパク質の段階では食物アレル

ギーの問題があることも指摘できる。卵や牛乳などに対してアレルギー症状を示す患者の場合、アレルゲンを含むと知らずに摂取すると、口腔内でしびれや違和感を覚えるという話を聞いたことがある。これは自分にとって有害な化学物質が入って来た時の警鐘システムと捉えることができるかも知れない。

一方、魚や植物由来のタンパク質が体内あるいは人為的に分解して生成する生理機能性ペプチドが血圧降下作用[1)]や抗不安作用[2)]を示すことが見出されている。前者の場合はアンジオテンシン変換酵素に作用し、また、後者の場合はオピオイド受容体が分子標的と考えられているが、こうした分子間相互作用が存在する事実には必然性はあるのだろうか。つまり、ヒト体内には他生物由来のペプチドを感知するシステムが偶然的に備わっていた(鍵に合う鍵穴を偶然に持っていた)のか、あるいは長年の食歴の過程で、より効率的に機能性ペプチドを受容するタンパク質を発現するように進化してきたのか、という問題である。一方、こうした機能性ペプチドは消化管内で生成するため味覚に対する影響を議論しても意味がないが、その点に関しては少し気になった。

アミノ酸といえば、グルタミン酸が強い旨味を呈することは広く知られているが、これには必然性はあるのだろうか。グルタミン酸は必須アミノ酸ではなく、特に多く摂取する必要があるわけではない。しかし、神経伝達物質としての機能があるのでより多く摂取するために旨味を呈するのだろうか。いずれにしても、フェニルアラニンやチロシンなどの芳香族アミノ酸、さらにメチオニンなどは苦味を呈する。これらを直接的に摂取する機会はあまりないと思うが、必要な栄養素が好ましくない味を呈することは少し不思議だと感じる。

糖類

砂糖などの糖類の味はいまさら言及するまでもないが、炭水化物はどうだろう。一般的には取り立てて特徴的な味はないと考えられている。しかし、オレゴン州立大の Lim ら[3)]は、ヒトがでんぷん粉の味を識別できることを実証した。重要なことに、甘味受容体の機能を薬剤で阻害した状態でも感知できたことから、でんぷん粉が分解して生じた単糖などの影響ではないのだ。もちろん、砂糖のような明確な味覚刺激作用ではないが興味深い結果であり、本論文の著者は「でんぷん味」という新たな味覚の存在を提唱している。

核酸

核酸系の化学物質はどうだろう？上述したグルタミン酸と同様、イノシン酸(煮干し、かつお節など)やグアニル酸(干しシイタケなど)は和風出汁には必須な旨味成分である。これらは salvage 経路によって遺伝子の構成塩基に代謝されることから他生物由来の異物というよりは内因性物質と表現した方が近いであろう。しかし、遺伝子の構成塩基は *de novo* 経路によって体内でも合成できるし、上記の salvage 経路においてもイノシン酸とグアニル酸を特に必要とするわけでもないので、これらが旨味を呈することに必然性があるのか否かは私には判断できない。

脂肪酸

魚油に含まれるドコサヘキサエン酸などのω3 系脂肪酸は抗アレルギー作用や脳機能に対する作用などを中心として古くから注目されてきた。また、リノール酸やγ-リノレン酸のような必須脂肪酸も必須アミノ

酸などと同様、生体成分でありながら食品から摂取する必要がある化学物質群と言える。生体はこれらを生合成することはできないが、特異的に代謝する酵素は持っており、かつ生命活動にも必須という側面を考えると栄養素に近い位置づけで良いだろう。

では、脂肪酸の味をヒトはどう感じるのだろう。パデュー大学の研究者らは、脂肪酸と五味(甘味、塩味、酸味、苦味、うま味)を示す化合物を使って 102 名の被検者に知覚試験を実施した[4)]。その結果、多くの被検者が脂肪酸と五味を区別できたことから新たに「脂味」(あぶらみ:脂身ではない笑)というカテゴリーを創設し、「オレオガスタス(oleogustus[38])」と呼ぶことを提案している。

また、オーストラリアの Keast らは 31 名の被検者を対象に、オレイン酸、リノール酸、ラウリン酸などの溶液を摂取した際にどう感じるのかを解析した[5)]。その結果、これらの脂肪酸の味を感じる閾値は様々であり、敏感な人は鈍い人に比べて BMI が低いという興味深い事実も判明した。つまり、脂に対して鈍感な人ほどより多くの脂を摂ってしまう悪循環機構に味覚が関与しているという実験結果だ。

腸内細菌

腸内細菌は新生児が生後数時間で感染・定着が開始すると考えられている。微細な生物である一方でその総重量は 1-2 kg とも考えられており、生体への影響は大きい。腸内の善玉菌であるプロバイオティクスは、様々な好ましい機能性を有しており、本来は異生物であっても、「自己の一部」あるいは「準自己」と表現しても良いのかも知れない。ところで、健康食品中の善玉菌が胃内酸性環境などに耐えて「腸に届く」ことは事実であっても、「自分由来の腸内細菌」でない限りは増殖せず数日で排出される。そういう意味では、「自分の腸内に棲息する細菌」は、そうでない場合に比べより自己に近いと言えるだろう。一方、腸内の悪玉菌は、病気の要因となる外来細菌やウイルスと同じく「外敵=非自己」と明確に区別できる(いずれにしても腸内細菌の味は….知りません)。

ビタミン・ミネラル

最後にビタミンやミネラルについて考えてみたい。ご存じのように、これらの由来の多くは植物、微生物、土壌などであり、生合成はできない。また、欠乏症が知られていることから、長年に渡る摂取でと生体が「これは有用」と判断した結果、積極的に取り込むシステムを進化させて来たと想像できる。実際に、多くのビタミン類には受容体やトランスポーターが知られており、その作用機構に関する知見も多い。しかし全ての機能性が確定しているわけではないことも指摘できる。例えば、ビタミン E は発見当初から脂溶性の抗酸化物質と考えられてきたが、その輸送体(tocopherol transfer protein, TTP)が発見されて以来、抗炎症作用などの新しい機能も見出されている[6)]。また、骨代謝などで重要なビタミン D に関しても、ごく最近、その代謝産物に脂質合成抑制作用があることが見出され[7)]注目を集めている。

ビタミンの味を考える時、やはりまずビタミン C の酸味が思い浮かぶのではないだろうか。しかし、ビタミ

[38] ラテン語の「オレオ(oleo)=油」と「ガスタス(gustus)=味覚」の組み合わせ。

ン C の実際の酸味はさほど強くなく、食用される濃度では無味に近い[39]。一方、ビタミン B 群に関しては、パントテン酸やナイアシンは「えぐい」系の嫌味が、また、ビタミン B_6 や B_{12} には酸味があり、さらにビオチンと葉酸はあまり味がしないためビタミン B 群の味は様々だと言える。

ミネラルにもそれを特異的に輸送、あるいは透過させるシステムがあるという点でビタミンに似ている側面がある。また、その味については、濃度によって異なってくるので一概に表現することは難しい。基本的にはナトリウムやカリウムは塩味・甘味、マグネシウムは甘味・苦味・渋味、カルシウムは甘味、マンガンは苦味などが感じられる。ミネラルウォーターの味は硬度[40]が深く影響し、120 までが軟水、それ以上が硬水と分類されているが、同じ「ウォーター」でも味は全く違う。日本人は、まろやかでさっぱりとした軟水に慣れており、また、無味に近いことから素材の味を活かす日本料理にも適している。一方、ヨーロッパや北米における一般的な硬水は口当たりが重く、特に日本人は苦味が強すぎると感じることが多い。しかし、ミネラル補給と言う観点からはやはり硬水の方が適しており、ある意味「良薬は口に苦し」の概念に沿っていると言えるのではないだろうか。さらにもう 1 点、亜鉛が不足すると味覚障害が起きる可能性があることにも言及しておきたい。これは味覚の感知システムに亜鉛が関与していることを意味しており非常に興味深いと感じる。

おわりに

ファイトケミカルの味や機能についての話はこれまで何回か触れたことがあるので今回は割愛した（異物であるが故に苦味や苦味を呈するものもあり、また、生体防御機構を活性化できる、過剰摂取は毒性に転じることもあるという内容だ）。

ところで、食の話題からは外れるが、物質の自己・非自己という観点では、リポタンパク質の例も面白い。それ自体は自己物質であるが、酸化されるとマクロファージには異物と認識され炎症反応を惹起する。また、老化や種々の血管病の要因とされる AGE（advanced glycation end-products）も同様に異物認識されることで炎症反応を誘引するが、元をたどれば糖とタンパク質ということで完全なる自己物質だ。つまり双方とも、「自己物質の非自己化」によって生じる弊害と捉えることができる。

さらにこの話を、がんや免疫にまで広げるととても紙面に収まらないので今月はこの辺りで筆を置きたい。「内なる敵」とどう向き合うのか、興味は尽きない。

参考文献

1）Fujita H, et al.: Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl., **22**(1):S304-5 (1995)

2）Hirata H, et al.: Peptides., **28**(10):1998-2003 (2007)

3）Lapis TJ, et al.: Chem Senses., pii: bjw088 (2016)

4）Running CA, et al.: Chem Senses., **40**(7):507-16 (2015)

[39] ビタミン C が豊富に含まれている食品、例えばレモンの味から条件反射的に酸っぱいと思い込んでいるだけであり、むしろ酸味はクエン酸など有機酸の方が強い。

[40] カルシウムとマグネシウムの量を炭酸カルシウム量（$CaCO_3$）に換算したものを硬度としており、mg/L または ppm で表される。

5）Stewart JE, et al.: Br J Nutr., **104**(1):145-52（2010）
6）Guo W, et al.: Biofactors., **31**(3-4):171-9（2007）
7）Asano L, et al.: Cell Chem Biol., **S2451-9456**(16): 30478-0（2017）

2017 年 4 月号

【7 年後の雑感】

自画自賛になりますが実に面白い話題ですね。ヒトの進化過程における食嗜好の役割というのは証明方法が極めて困難である一方、さまざまな想像力が掻き立てられます。また、これは決して過去へ遡る方向性だけでなく、今日の食嗜好性が遠い将来にどのような影響を与える可能性があるのか、興味は尽きません。

食べものを包む

Wrapping foods

はじめに

食品は様々な目的で包まれる。昔のおにぎりの例のように、ビニール袋などの包装材料がなかった時代は天然素材で包むことが普通であった。また、物理的な包装目的はもちろんのこと、味付けのため、あるいはちまきを包む笹の葉のように、香りづけの目的で使用される場合もある。食べものを語る上で主役になることは多くないが、食品を包む、あるいは食品に敷く素材について考えてみた。

朴葉

「包まれた料理・食品」と言えば、一般的には、餃子、小籠包、ピロシキ、ロールキャベツ、コロッケ、ソーセージ、オムライスなど無数にある（偶然かもしれないが私の好物ばかりだ…笑）。上記した料理は全て「皮や衣もおいしく食べる」タイプだが、もちろん食用でない素材もよく使用される。たとえば、ホウノキ（モクレン科）の葉っぱである朴葉（ほうば）は、抗菌作用に優れていることから様々な食材を包むために利用されてきた。

飛騨地方では「朴葉寿司」という伝統料理があり、寿司飯に鱒の切り身、シイタケ、タケノコ、紅ショウガなどを混ぜ込んだものを包むために朴葉が使用される。さらに、乾燥させた朴葉にネギと味噌を乗せ、火であぶった「朴葉味噌」は日本酒の肴やご飯のお供として最適であり、地元の人には欠かせない素材だ（飛騨牛を食べた時に朴葉味噌を初めて経験したがお酒が止まらなかった記憶がある）。

また、お寿司の代わりに餅を包んだら「朴葉餅」、ご飯を包めば「朴葉飯」となるが、面白いことに後者は福井県の名産品としても知られている。朴葉の上に砂糖と塩で味付けした黄な粉を敷き、その上に炊き立てのご飯を乗せ、さらにその上にも黄な粉を敷く。朴葉で包み込んだら重石などで押したり、蒸したりして食べるものだ。朴葉の香りがほどよく移り、また、砂糖と塩が使われていることから主食という色合いは薄い。実際に、昔は田植えの合間のおやつとして愛されていたそうだ。

桜餅

「包むのに使われ、かつ食べられる」という一石二鳥な食素材に関して、私の頭に浮かんだのは桜餅の葉っぱである。もっとも、「包む」と表現するには表面積が不足しているかも知れないが、子供の頃から慣れ親しんだ味であり、季語としても使用される伝統的な和菓子だ。使用されている葉っぱは、もちろん桜であり、本来は食用ではない。しかし、ご存じだと思うが、桜餅の葉っぱは、食べる人と食べない人がいる（ちなみにTitter アンケートでは約 70%が「食べる派」であった）。私は一貫して食べる派なので、この世に食べない人がいると知ったときは少なからず驚いたものだ。本来は食用しないから、よく考えれば食べないという選択も理解できるし、葉柄部分は確かに少し硬い。しかし、あの塩漬けの葉っぱには、甘い餡子部分を良い意味で中和させる効果があり、このコンビネーションが絶妙だと感じる。他にも「甘塩系」の例としては、ぜんざいに塩昆布、ポップコーン、チョコポテチ、白糖がコートされた塩せんべいもあり、これらが「病みつき」になる理

由も同じではないだろうか。

ところで、桜餅といえば、ある関東の方が「桜餅買いました～」と SNS に投稿した写真を見て驚いたことがある。それは私が慣れ親しんでいる桜餅と比較した場合、「ピンク色のお餅を桜の葉で包んでいる」という共通点はあるものの、餅自体の形状や餡の状態が全く違ったからだ。まるでクレープのような皮が使用され、餡は完全には包み込まれず外から見える状態で、俵型に近い形状なのだ。これに対して、関西の桜餅はほぼ完全な球状で皮にはツブツブ感があり、餡は完全に内包されている（逆に、関東の方がこのタイプを最初に見たときも同じように驚くことだろう）。両者はどちらも「桜餅」だが、別名が違う事実も面白い。関西の桜餅は道明寺粉（大阪の藤井寺市にある道明寺に由来し、炊飯した米飯を天日干しし粉状にしたもの）が使用されていることから「道明寺」とも呼ばれている。これに対し、小麦粉や上新粉などが使われた関東のそれは「長命寺」と呼ばれているのだ（隅田川の近くにある長命寺の桜の木の葉っぱを使って桜餅が作り始められたことと関係しているようだ）。

葉っぱを食べる、食べないという問題に戻ろう。そもそも関西風は葉っぱがお餅にべったりとついており、この「はがしにくい」という側面が食べる理由の一つになっているようにも思える。また、それに対して関東風は、写真で判断する限りでは葉っぱがやや硬いようにも見えるので関西の方が「食べる派」が多いのかも知れない（未確認）。実際に、関東の桜餅の老舗のホームページでは「あくまでお好みですが、お召し上がる時には葉っぱを外してお餅に移った桜葉の香りをお楽しみください。桜葉は、お餅の香りづけと乾燥防止の目的で使っています」と書かれている例もあった。ところで、この桜葉の香気成分はクマリン系の化合物であることからその毒性を危惧する声もあるようだが、摂取頻度や摂取量を考えるとこれは全く問題にならないであろう。

経木

「経木（きょうぎ）」という素材をご存じだろうか。アカマツなどの木を紙状に削って加工したもので、ビニール袋やプラスッチックのトレイがなかった時代は、おにぎり、鮮魚、揚げ物、豚饅頭などの包装で使用されていた。適度に水分や脂分を吸い込む、あるいは通気性に優れるという長所があり、また、松脂（マツヤニ）による抗菌作用や香りづけ効果という付加価値もある。したがって、食品衛生上、あるいは嗜好性という面でも優れた天然素材と言えるだろう。おまけに、使用後、燃やしても土に埋めても環境に優しいという特性もあり、現代社会ではもっと見直されるべき素材ではないだろうか。

食文化研究で著名な小泉武夫氏の「丸ごと小泉武夫 食 マガジン」よると、「経木は納豆菌の生育という観点からも適しており、豆がふっくらとして味わい深くなる」ということだ。納豆は古くなるとアンモニア臭が発生し、さらにアミノ酸のチロシンが結晶化して食感がじゃりじゃりする。しかし、経木中で冷蔵保存した場合はアンモニア臭は 14 日目から発生し（発泡トレイでは 9 日目）、じゃりじゃり感はなく（発泡トレイでは 18 日目から）であり、保存効果に明らかな差異があったと記載されていた（府中市保健所調査）。

重要なことに、わざわざ最初から経木に包まれた高級な納豆を買わなくても、普通の納豆を通販で購入可能な経木で保存してもメリットがあると（上述の小泉氏は「適度な湿度が保たれ、経木の香りもよく、旨味が増す」とコメントしている）。さらに、使用後も魚の水切りや煮物の落し蓋としても再利用できる、というよう

に応用範囲も広いので、私もぜひ一度、活用してみたい。

かいしき

「掻敷」、「会敷」、「皆敷」、「改敷」、「苴」など様々な漢字があてられ（ここでは「掻敷」を使用）、和菓子の下などによく敷かれている紙も「紙掻敷」と呼ばれる。これらは言わば、「経木の葉っぱ版」ということになるが、広義には花や小枝にまで適用される名称である。葉っぱの場合の使用植物は、シイ（椎）、笹、もみじ、南天、花しょうぶなど多様であり例を挙げればきりがない。また、カシワが使われることもあるが、これは柏餅の例でよく知られている。季節によって使い分けられることが多く、伝統的な懐石料理などでは必須の素材ともいえる。もちろん、視覚効果や殺菌効果という側面があるが、その起源は食器がなかった時代、神様にお供えする食べもの「神饌（しんせん）」に敷くための素材であることから神聖な意味合いもあるのだ。

笹の葉は「バラン（葉欄）」の呼び名がよく知られている。お寿司、刺身、あるいはお弁当にもよく使用されるが、現在ではご存知のようにプラスチックの代替品が汎用されている。また、お弁当や箱詰めの懐石料理などで食材同士が接触しないように使うものは「剣笹」あるいは「関所」と呼ばれる。一方、刺身や寿司の下に敷かれるのが「敷き笹」、お祝いの席で出される料理などに添えられるのが「化粧笹」で、鶴亀などを切り抜いた縁起物が多い。こうした精緻な工芸は職人の修行の目的でもよく利用され、まるで手の込んだ切り絵のような芸術品を見かけることもある。

最後にナンテンの葉に軽く触れよう。「南天」と書かれるが「難転（難を免れる）」という意味合いがあり、赤飯やおせち料理にも乗せられることも多い。ナンテン葉にはアルカロイドの1種であるナンジニン（nandinine）が含まれており、これが分解するとシアン化水素が発生する。しかし、発生するとしてもシアン化水素の量はごく微量であり、故意に葉っぱをちぎったりしない限りは安全性に問題はないであろう（誤解して万が一口に入れてしまうと「再難転」が起こるかもしれないが）。しかし、虫や微生物がナンテン葉へ侵入しようとするとシアン化水素の発生が想定でき、これが抗菌作用機構に重要だと考えられる。

おわりに

スポーツもドラマも主役だけでは成立しない。役割は地味でも、それを欠くと一気にクオリティが落ちるという点で脇役の必要性や存在意義は自明である。それと同様に、「包む食材・敷く食材」は、味や香りという食の二次機能、さらには抗菌性などの三次機能に貢献するという点で重要だ。したがって、グルメ視線からだけではなく、食文化や科学的な観点でも非常に興味深い対象だと強く感じる。

最後に蛇足を。『「オブラートにいろんな食材を包む会」を主催して分かった 9 つのこと』というネット記事（https://goo.gl/PmuRhj）がある。ハンバーグのような普通の食材から七味などをオブラートで包んで食べたときの様子やみそ汁にオブラートを入れた場合に、その枚数によってお麩にも鼻水（！）にもなるというバカバカしさ満載の面白いレポートが記載されているので興味ある方はご一読下さいませ。

2017 年 5 月号

【7 年後の雑感】

普段の自分にはほとんどない視点ですが、こんなニッチな内容を取り上げていたということはやはりこの時期はネタ切れだったんでしょうか（ですが、Food style21 の連載コラムをストップした理由はネタ切れではなく、単に大学での仕事が忙しくなったということでした）。

急いてはことを仕損じる

Haste makes waste

はじめに

いつの頃からか、研究環境に余裕がなくなってきていると感じる。これはおそらく個人的なことではなく、日本全体の風潮と言えるのかも知れない。基礎研究に対する研究費の分配率が低くなり、科研費のような基盤的研究助成金の申請を行う場合でも「社会への波及効果」や「産業活性化への影響」などの要素を提示することが必須となっている(「社会実装」という言葉はいつから汎用されるようになったのだろう)。

そうした傾向に加えて、非常に大きなブレークスルーを目的とする研究課題が重視・評価されている側面も感じる。こうした大型研究課題に対して「一極集中型」で分配される研究予算は、もっと「拡散型」になっても良いのではないだろうか。

今年、内閣府予算による巨大な研究プロジェクトチームがプレスリリースを行ったが、科学的根拠が充分ではないなどの問題で話題となった。その背景などについて考えてみたい。

ImPACT

この研究プロジェクトは 2015 年に立ち上げられた革新的研究開発推進プログラムの一つで ImPACT (Impulsing Paradigm Change through Disruptive Technologies Program)と総称されている。大学や企業が失敗を恐れず困難な研究開発課題に取り組み、新たな経済成長分野を切り拓くための科学技術システムを構築することを目指している。特徴の一つは、研究代表者(プログラム・マネージャー, PM)の権限が既存の研究課題より強いことだ。つまり、PM 自身が自分の研究実績を最大限に活かし、数多くの研究課題から優れた技術の芽を拾い上げる一方で、様々な研究分野の優れた人材を組織の枠を超え束ね、いわゆるトップダウン方式で連携・融合させる権限を持っている。予算規模も、16 課題に対して約 550 億円ということで過去に例がないほど大規模なものである。

また、「ImPACT の目指すところ」として内閣府は 2 つの目標を掲げている。一つは「非連続イノベーションの創出」であり、これは社会や産業のあり方にまで革新をもたらすような成果を「ハイリスク・ハイインパクト」の考え方で挑戦するというものだ。もう一つの目標は「イノベーション創出の行動モデルの提示」ということで、「イノベーションに最も適した国」、あるいは「起業、創業の精神に満ちあふれた国」の実現を目指している。要は、PM は与えられた権限を最大限に活かし、既存の研究課題ではチャレンジすらできなかったような独創的な内容に取り組み、研究や産業の枠組み自体の構造改革を目指すというものだ。

具体的な研究課題名を見てみよう。「タフ・ロボティクス・チャレンジ」、「バイオニックヒューマノイドが拓く新産業革命」、「重介護ゼロ社会を実現する革新的サイバニックシステム」、「無充電で長期間使用できる究極のエコ IT 機器の実現」、「核変換による高レベル放射性廃棄物の大幅な低減・資源化」など、いずれも「近未来」、あるいは「夢物語」といった言葉が頭に浮かんでくるタイトルである。

問題となったプロジェクト

言葉は悪いが、こうした「当たればデカイ」研究課題の中で、今年 1 月のプレスリリースで話題となったのが「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」（山川義徳 PM）という研究課題だ（https://goo.gl/W1ERjS）。戦後の経済発展による生活の豊かさの実現の一方で、現在、未曽有の災害や少子化などによって未来への不透明性が懸念されている。こうした、漠然とした不安の解消に貢献するため、「脳・情報・経営」をキーワードとし、産学連携によって事業を推進することが目的として掲げられている。具体的には、不安、ひらめき、記憶力、集中力、共感などの脳内における感情や知覚の変化を可視化することで脳情報をビッグデータ化し、それを 2020 年までに共有可能なリソースとして提供することがミッションだ。加えて、脳の健康状態の予測アルゴリズムを用いたメンタルヘルスケアサービスや専門家と自分の脳活動パターンのマッチングを行うことで暗黙知[41]学習支援サービスなどの脳情報産業の創出をも目指している。

また、研究成果の社会実装を促進するため民間企業と連携して「BHQ（脳の健康指標：Brain Healthcare Quotient）チャレンジ」というプログラムを実施していることも特徴的だ。これは、脳の健康維持・促進に資する製品やサービス（食品、アロマ、健康器具、環境設計、健康サービスなど）に関する革新的なアイデアを企業から募集し、その健康効果を BHQ によって評価するシステムだ。BHQ には、GM-BHQ（大脳皮質の量）と FA-BHQ（神経線維の質）の 2 種があり、前者は様々な学習に対する脳の柔軟性を、後者は脳における情報の伝達効率を反映しているとされている。

「BHQ スクール」も関連プロジェクトの一つだ。これは、脳科学研究に一般市民の参加を呼びかけ、例えばある食品を摂取するによる BHQ の変化を解析し「脳年齢が〇歳若返った」などの形でフィードバックすることなどを目的としている。さらに、国際連合の専門機関である ITU-T（International Telecommunication Union Telecommunication Standardization Sector）が WHO と連携し進めている eHealth[42]における BHQ の標準化も目指している。これは GM-BHQ や FA-BHQ に続く脳機能マーカーを開発し、介入試験などで活用することやその結果のデータベース化などが目的である。また、研究基盤となる研究開発プログラムでは、「脳ビッグデータ」、「脳波めがね」、「脳ドッククラウド」、「ニューロテイラーメイド」、「携帯型 BMI（Brain Machine Interface）」など、近未来的なキーワードがずらりと並んでいる。

実証試験

プロジェクト初年度の2015年、上述の「BHQチャレンジ」では、応募総数49件のうち12件が入選し、その中で、パプリカキサントフィル（江崎グリコ・生産開発科学研究所）、ビール苦味成分（キリン）、オフィスストレッチ（コクヨ）、臨床美術（凸版印刷）、カラーレンズ（東海光学）の5件について実証試験が実施された。

---

[41]知識というものがある場合に、その背後には必ず暗黙の次元の「知る」という動作が付随することを示した概念。

[42]インターネットなどの情報通信媒体を介して、個人だけでなく、集団の公衆衛生も含めて健康、疫学、医療、予防情報などを提供する社会システムのサービス。

試験の結果として山川PMは以下のように記載している。「5つのアイデア全てにおいて約1ヶ月の実証活動に全参加者が継続して参加できたことから、それぞれ実生活での無理ない取り組みであることが示されました。また、得られた脳情報の解析を進めた結果、加齢による低下傾向を示す脳の健康指標に対して、実証トライアル前後で脳の容積の増加や神経繊維の増強の影響が示唆され、商材ごとに異なる結果が得られました」(https://goo.gl/kJkrCh)。

そして、次年度のBHQチャレンジでは、抹茶(伊藤園)、手書き習慣(コクヨ)、コラーゲンペプチド(新田ゼラチン)、ラベンダーハンドマッサージ(日本アロマ環境協会)、ユーグレナ(ユーグレナ)についての試験が行われた。また、上述のプロジェクトはいずれも公募型であるが、共同研究型BHQチャレンジでは、高カカオチョコレート(明治)とゼラニウム精油(日本アロマ環境協会)の実証トライアルが実施されている。

そして、プロジェクト実施2年間における結果を総合的に評価するため、効果のあった集団の割合や効果量についてのランキングが作られた。たとえば、GM-BQHに関しては高カカオチョコレートの場合では集団の60%と最も高い効果を示し、FA-BHQではラベンダーハンドマッサージが73%でトップであった(ただし、研究報告に関するプレスリリース資料には、「単純集計に過ぎず統計的な検定結果でないことを注意して下さい」という但し書きが記載されている)。

そして騒動に

高カカオチョコレートに関する研究成果は今年の 1 月にプレスリリースされ、「高カカオチョコを 45-68 歳の総計 30 人(男女 15 人ずつ)が 4 週間継続して毎日摂取したところ、大脳皮質量が増えた。これにより、学習機能を高める(脳の若返り)可能性があることを確認した」という内容が公開された。これを受けて、一部の科学ライターや関連研究者は大きな疑念を抱いた。というのも、この介入試験では、一般的に必須とされる対照群(高カカオチョコを摂取しない群)が設定されていなかったからだ。

批判の対象となる点は他にもあった。大脳皮質量は高カカオチョコの摂取で増加したが、その平均値は 94.7 ポイントから 95.8 ポイント(P 値は 0.02 であり統計学的に有意差はある)というわずかなものであった。それにも関わらず、プレスリリースされた資料のグラフの縦軸は最小値が 94、最高値が 96 という極めて狭い範囲であったために、非常に大きな変化と誤解する表示法だったからだ。

さらには大脳皮質量の増加というデータを根拠として「脳の若返り」と表現できるのか、という根本的な問題点も指摘できる。加齢につれて大脳皮質量が減少するというデータはあるようだが、だからと言って大脳皮質量が増えることが若返りや脳機能の改善へとつながるかどうかは別問題だ(事実、山川 PM 自身が「大脳皮質量と年齢以外の要素(脳機能など)との関連性はまだ研究を始めたばかり」とコメントしている)。

何が問題だったか

明治のホームページでは「脳の若返り」という言葉は使いつつも、「可能性があることを確認した」、「可能性が期待される・見えてきた」などの婉曲表現が併用されており、明治も山川 PM も高カカオチョコの健康効果を明言しているわけではない。しかし、プレスリリースの数日後、「高カカオチョコレートで、脳は若返るか?」という新聞の全面広告が掲載され、本文中には「研究を開始した」との弱いニュアンスが使われる一方

で、「高カカオチョコレートの新しい発見」との強い表現もある（おそらく社内でも表現の強弱に関して様々な議論があったのではないだろうかと想像する）。また、今回のプレスリリースをバレンタインデーシーズンに合わせたと邪推したのは私だけだろうか。研究結果の表現方法に関して法的な問題がなくとも、いわゆる「消費者に行間を読ませる」姿勢と指摘されても仕方がないと言えるだろう。

ところで、対照群を置かなかったヒト試験のデザインが不適切であったことはもちろん問題だが、これに対して企業側は「対照群を設けるための予算を PM に要求したが断られた」とコメントしている。一方、PM は、「できるだけ多くの企業に参加してもらうことを優先し、比較対照群をおかなかった。医療系の研究者から批判はあった。だが開発した脳の指標が役に立つことを早く示さなければ世界に遅れを取る。自分の責任のもと進めた」と返答した。これは PM に権限が集中している本プロジェクトだからこそ起きてしまった結果ではないかと強く感じる。

また中間報告とはいえ、不確定な脳機能マーカーを主たる評価基準として使ってしまったことも批判の対象だろう。加えて、効果が明確であると誤解させるようなデータの表示方法については、誠意に欠けていると捉えられても仕方ないだろう。「そもそも論」として、大脳皮質量が脳機能と関係していると仮定しても、ポイントが 1.1 だけ増えたという結果にどんな意味があるのかはもちろん議論のあるところだ（脳の若返りを切望する私であっても、チョコレートを 4 週間、毎日食べ続けることは到底無理だし）。

しかし、私が最も強く感じた問題点は、論文に未掲載の試験結果を広くメディアを通して公開してしまったことだ。同様に、PubMed で「Brain Healthcare Quotient」と検索してみても山川 PM の論文はヒットせず、また上述した加齢と BHQ との相関性についてもまだ論文になっていないようである。今回の介入試験結果の内容を論文として投稿すれば、実験デザインや結果の解釈について査読者からは当然クレームがついたであろう。プレスリリースされる科学情報に関して論文が伴っていないというケースは稀だろうし、内閣府を始めとするプロジェクト関係者がそれを求めなかったという姿勢にも強い違和感を覚える。

おわりに

大学で健康食品の問題について講義した時、「食品企業が出す情報は良い要素がほとんどで研究や製品の弱点や問題点は、普通は表に出てこない」という話をした。すると学生のレポートにこんな文章があり、目に留まった。「健康食品に限らず、良いことばかりアピールされると疑念を抱く。臨床試験に関することなど、弱点も含めて包み隠さず公表した方が結果的には売り上げ増につながるのではないか」。私はこのコメントを次の講義で紹介した上で、「この意見は本質を突いていて素晴らしい。でも、残念ながら、そうした方向性で売り上げが増えるほど社会の情報リテラシーのレベルはまだ高くないと思う」と学生たちに告げ、その後、何とも言えない虚無感に包まれた。

経済が長期間低迷している現在、経済効果が期待できる事業や研究プロジェクトにお金や注目が集まるのはある程度理解できる。安倍総理が「トクホだけでは中小企業にチャンスがない」という視点から導入を決定した機能性表示食品制度も経済活性化という発想が基盤であろう。しかし、果たして、届出のハードルが非常に低い機能性表示食品によって、長期的で安定的な経済効果をもたらすことができるのだろうか。健康効果が体感できない可能性のある食品が現状より増えるのだとすれば消費者の戸惑いも増えるだけではな

いだろうか。経済効果が前提とされる、あるいは見慣れないカタカナが躍る研究課題名でなければ評価されない世の中だとすれば非常に窮屈に感じる。

日本は今、目先のメリットを追うことしかできないほど多方面で衰退しているのだろうか。

2017 年 6 月号

【7 年後の雑感】

全体には「研究費の配分批判（大型プロジェクト偏向）」や「健康食品批判」ということでいまでも全く同じ心境です。長期に亘る大学の校費縮減によって、「最小限」の研究を継続することも困難となってきている研究室も多く発生していると聞きます。さらに、「企業に就職してから即戦力となるような人材の育成」を大学に求める政治圧などもあり、昔と比べて今の大学の研究者は「富裕層」を除いておしなべて疲弊していると言えるのではないでしょうか。

酒呑みの進化？

Evolution of heavy drinkers ?

はじめに

いつぞやの拙稿（本誌 2016 年 3 月号「アルコールと健康・食欲」）を脱稿した後、「この話題も含めておけば良かった」と後悔したことがあった。少し前の話題で恐縮だが、「アル中になると酢酸がエネルギー源になる」というものだ[1)]。一見すると「ふーん」と感じてしまうかも知れない。しかし、これが事実だとすると、生物の神秘やアルコール中毒の恐怖を反映しているようにも思えるので取りあげてみた。

お酒の栄養データ

お酒にはどのような栄養素が含まれているのか。まずエネルギーに関してはお酒 100 g 当たりの場合で、約 40 kcal（ビール）、約 70 kcal（ワイン）、約 100 kcal（日本酒）、約 140 kcal（乙類焼酎）、約 200 kcal（甲類焼酎）、約 240 kcal（ウイスキー・ブランデー・ウオッカ）とかなりの幅がある。焼酎やウイスキーなどの蒸留酒では炭水化物やタンパク質など高沸点の栄養素は全く含まれないが、日本酒、ビール、そしてワインなどでは微量ながら炭水化物（1.5-3.6 g）やタンパク質（0.1-0.4 g）が含まれている。一方、全てのお酒に関して脂肪分はほとんど含まれない。

多くのお酒が穀類や果実などから作られているために「アルコール≒糖質」というイメージを持っている人も多いであろう。「お酒を飲む時は糖質を控えることが大切」などの俗説もあり、お酒と同時に糖質を摂ろうとしない人も多い［ちなみにアルコールのエネルギー含量（7 kcal/g）と糖質のそれ（4 kcal/g）は近い］。事実、長野市周辺の健康な成人男性 2,165 名を対象に飲酒と栄養摂取の関係について調べられたところ、飲酒量が増加するに従って、穀類、芋類、菓子類、砂糖類などの摂取量が減少していたということだ[2)]。

アルコール代謝

次にアルコールの代謝経路について簡単に触れておきたい。口から入ったアルコールは主に胃から約 20%、残りは小腸上部から吸収され、吸収速度は非常に速い。これはもちろん、その分子量が 46 と小さく液体だからである。実際に、アルコールは飲酒後 1-2 時間でほぼ全量が吸収され、血中濃度のピークは 30 分-2 時間後であるが、その後は（深酒をしない限り）徐々に減少していく。また、吸収されたアルコールは門脈に入った後、肝臓を経て全身の臓器へと分散して行くが、代謝・分解が起こるために濃度は急激に減少して行く（全くの余談だが、ツマミを食べることなしにお酒を飲むと吸収速度も速くなる。なので、悪酔いしないためにも、またお酒の味を愉しむためにも美味しいおつまみを一緒に食べるのがベストだ）。

アルコールはヒトには異物であるため、そのほとんどは代謝される。この解毒反応は主に肝臓で行われ、次の 2 段階の酸化反応を伴う。最初はアルコールからアセトアルデヒドへの酸化過程であり、多くはアルコール脱水素酵素（alcohol dehydrogenase, ADH）によるが、過酸化水素を消去するカタラーゼやミクロソーム酵素のシトクローム P450 (CYP) 2E1（microsomal ethanol-oxidizing system: MEOS）も関

与する。MEOS によるアルコールの酸化反応は、ADH によるそれとは異なり活性酸素の産生を伴う。そして重要なことに、アルコールを慢性的に摂取しているとMEOSの誘導が起こるが、これがアルコール酸化反応の 50%を占めるとの報告もある[3]。さらに、慢性飲酒者ではアルコール代謝が非常に速くなるが、その原因も MEOS の誘導に関連があるとされている[4]。つまり、「酒は飲むほどに強くなる」と思われているが、その原因が MEOS にあり、「お酒に強くなったので少々飲んでも酔わなくなった」というのは経済的に悪いだけでなく、活性酸素によって体が蝕まれていく状態に陥っているということなのだ(甚だ耳が痛い)。

ADH や MEOS によるアルコールの酸化物がアセトアルデヒドであり、これが有毒であり「酔い」の原因物質であることは広く知られている。植物の果実などにも微量で含まれているが、建材などからも放出され、ホルムアルデヒドと同様、シックハウス症候群の原因物質でもある。その毒性発現機構は DNA やタンパク質などの生体分子に付加することであり、変異原性や発がん性があると考えられている。

第 2 段階目の酸化酵素はアルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase, ALDH)であり、これには 1 型と 2 型があるが、後者よる代謝が主である。欧米人に比べて日本人はお酒に弱いが、これはALDH2 の遺伝子型によるためであり、ホモ欠損型(全く飲めない, 日本人の 5-10%)、ヘテロ欠損型(弱いが飲める, 30-40%)、活性化型(飲める, 約 40%)の 3 タイプに分類できる。一般的に男性の方がお酒に強い傾向にあるのは肝臓の大きさとの関係であると言われているが、まずはこの遺伝子型で飲める量が規定されるのだ。ALDH による酸化反応では、アセトアルデヒドは酢酸へと代謝され、血中に放出された酢酸は最終的に炭酸ガスと水に解毒される。

ところで、お酒はほとんど脂肪分が含まれていないにも関わらず、なぜ脂肪肝が進むのだろうか。これはALDH による、アセトアルデヒドから酢酸への変換過程において、補酵素 NAD^+(nicotinamide adenine dinucleotide)が必要となるからだ。NAD^+はクエン酸回路でも使用されるため、ALDH による解毒反応が忙しくなるとクエン酸回路へ使用できる NAD^+濃度が低下する。クエン酸回路の機能低下によって余剰となったクエン酸はアセチル CoA からマロニル CoA への変換へ転用され、脂肪酸の合成量が増加する。最終的にトリグリセリドの蓄積量が増加する同時に脂肪酸のβ酸化(分解)も抑制されるので脂肪肝が進行するのだ。さらに悪いことに、脂肪肝の状態が長期間続くと、脂肪肝→肝炎→肝硬変→肝がんという肝臓病シーケンスへとつながっていく。

飲酒時の生存メカニズム？

さて、本題の論文内容に入ろう。脳は特殊かつ極めて重要な臓器であり、そのエネルギー源も他の臓器とは少し異なっている。通常、脳が利用できるエネルギー源はグルコースであり、他の臓器と違い、脂肪やアミノ酸は利用されない。ただ、飢餓状態になり、グルコースやその貯蔵源であるグリコーゲンが枯渇すると肝臓で脂肪酸からケトン体(アセト酢酸やβヒドロキシ酪酸)の合成が起こる。脂肪酸と異なりケトン体は血液脳関門を通過できるため、脳内に運ばれた後、アセチル CoA に変換されることでエネルギー源として使用されるのだ。

しかし、これまでに飲酒の有無に関わらず、酢酸が積極的にエネルギー源として利用されるという知見はなかった。上述したように、アルコールを解毒するためには様々な代謝系を動かす必要があり、当然、これに

はエネルギー（ATP）が必要である。お酒をしこたま飲んだ後に「シメ」の炭水化物を欲するのも、解毒で失ったエネルギーの補充という本能的な理由だという説もある（本稿の冒頭で言及したようにそれ以外の説もあるが）。しかし、そのエネルギー源として、アルコールの代謝物である酢酸を活用するメカニズムが発動するという説が事実であれば、ヒトの適応・生存機構として、非常に興味深いではないか。

Jiang ら[1)]は、慢性飲酒群（女性で 1 週間に 8 ドリンク以上、男性で 14 ドリンク以上、そして飲む場合は 1 日に 4 ドリンク以上飲むが、まだアルコール依存症ではない集団。※但し「ドリンク」の定義は言及されていない）とあまり飲まない対照群（週に 2 ドリンク未満）に分けた（両集団の年齢層は 21-46 歳、8 名ずつの小規模試験である）。^{13}C でラベルした酢酸を被験者の静脈内に投与し、MRS（magnetic resonance spectroscopy）を使って、*N*-アセチルアスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、および γ-アミノ酪酸などの酢酸の代謝物が解析された。その結果、慢性飲酒者の脳内では ^{13}C ラベルされた酢酸の濃度は血中の 2 倍にもなっていた。また対照群に比べて標識グルタミン酸とグルタミンの濃度は 2 倍になり、さらに対照群では検出されなかった γ-アミノ酪酸も検出された。これらの結果から、飲酒が慢性化することによって、脳への酢酸輸送効率が増加し、グルコースの代替エネルギー源として活用される可能性が強く示唆された。つまり、多量のアルコール摂取による脳の低血糖状態に対する適応機構として、酢酸のエネルギー利用という新たな選択肢を進化させているのかも知れない、という興味深い仮説だ。

さらに興味深いことに（恐ろしいことに）、酢酸がクエン酸経路で代謝される際にはアデノシンが生成するが、この論文の著者らは慢性的なアデノシンの高濃度化はアルコール依存性の増加にもつながるのではないかと警鐘を鳴らしている（アデノシンは神経抑制的に作用することが知られている）。また、本論文の最後では「慢性飲酒者が禁酒を試みる際に現れる禁断症状を緩和するには、酢酸、あるいはアデノシン量が増加するような薬剤を投与することが有効ではないか」と提案している。

おわりに

この仮説が正しければ「大酒飲みになるにつれ、酸っぱい食べものをより欲するようになる」ということになるが、実際にはどうであろうか（少なくとも私の経験では相関関係はないような気がする。年々、締めサバやアジの南蛮漬けが好きになっているのはおそらく偶然だろう…？）。お酒を大量に飲み、脳が低血糖になることで生命の危機が訪れるのであれば、その原因となる毒物の代謝物である酢酸を新たなエネルギー源として利用するというのは、何ともダイナミックな生命現象だと感じる。

参考文献

1） Jiang L, et al.: J Clin Invest., **123**:1605-14 (2013)

2） 中島民江ら、飲酒による栄養摂取状況の変化 －炭水化物・蛋白質・脂肪の摂取量を中心に－、日本公衆衛生雑誌 **39**:90-99 (1992)

3） Shigeta Y et al.:Biochem Pharmacol., **33**:807-814 (1984)

4） Tsutsumi M. et al.: Arch. Biochem. Biophys., **304**:209-218 (1993)

2017 年 7 月号

【7 年後の雑感】

これは実に面白い仮説ですね。生物は「簡単には死なない」ための無数の仕組みを持っています（だからこそ今日まで生存していると言える）。特に餓死（エネルギーの枯渇による細胞死）することを最も恐れているために、蓄えている脂肪や筋肉を削って「ガス欠」状態を回避しようとします。もし、アルコールやアセトアルデヒドを解毒するために低エネルギー状態になり、普段は使わない酢酸（酢酸はアセトアルデヒドから代謝されて生成するのがミソ）をエネルギーとして利用するという仮説が真実であれば、実に合理的な適応反応という捉え方ができます。

空気は読むのか、読まないのか、吸うものか？

Air should be read or not, or inhaled ?

はじめに

少し前に、「KY」という言葉が流行った。「空気を読む」の略で対話の相手に気遣いできない状況で使われる。コミュニケーション能力の低下が問題となっている現代社会では、相手のことをより慎重に分析しながら的確な受け応えをする姿勢が要求されている。その一方で、「空気は読むものではなく吸うもの」のような主張もときおり見かけることがある。これは「あれこれモヤモヤ考えず、時には相手にズバッと意見をぶつけることも大切」ということなのだろう。

今月は研究室でのコミュニケーションの重要性に触れながら、空気をどうすればいいのか考えてみたい。

KY のおさらい

日本語俗語辞書によれば、「KY」という言葉は 2007 年ごろから使われ始めたらしく、その年の新語・流行語大賞にもノミネートされている。「空気を読む」という表現自体が新しいが、その意味はもちろん、「その場の雰囲気や状況などを的確に察すること」である。また、KY 自体は「空気」と「読む」の頭文字をとったもので主に「空気を読めない人」を指す。さらに、そうした鈍感な人に対して、KY は「空気を読め」という命令形としても使われることもある。

人間関係における KY（空気読む）

研究室には様々な人間がいる。たとえば、教授などの教員スタッフ、秘書、技術補助員、派遣研究員、ポスドク、留学生、大学院生、そして学生などであろうか。職位や立場の幅も大きく、年齢的には 20 歳過ぎから 60 歳代までの大きなスパンがある。学生や大学院生に関しては、立場的には均一な集団と言えるかもしれないが、やはり新人の 4 年生と博士課程の院生では、年齢差以上に研究経験の差異が大きく、私自身も昔を振り返れば博士課程の先輩方は「殿上人」のような存在に感じていた。ま知識量や実験のスキルが圧倒的に違うし、「自分たち（同級生）とは違う人々」という敷居や壁を作ってしまうことも多いかも知れない。

学生対教員という関係になると、さらに距離をとってしまう傾向にあるだろう。教授ともなれば、研究室に顔を出す時間も短く、ヘタすると会話するのは研究報告会や文献セミナーのような研究室の公式行事だけということにもなってしまうケースもあるのではないだろうか（もちろん、日ごろから学生とのコミュニケーションを重視しているため、特に用がなくても気さくに学生に話しかける先生も多くいるだろう）。しかし、本当は研究に充てたい時間を会議や出張で奪いとられ、学生がアポを取ってこない限りあまり顔を合わす機会がないケースが多いと想像する。

事実、ラボ外の学生と雑談する際に「先生が忙しすぎてなかなか論文を見てもらえない」、「先生の机の上に未決書類がうず高く積もっていて順番待ち」みたいな話も時々、耳にする。一方、学生側としては、たとえば学位や奨学金申請など自分自身の締め切りとの兼ね合いで「忙しいのはわかるが自分の将来もかかって

いる。何とか早く見てもらえないか」といら立つこともあるだろう。私が懸念しているのはこういう危機的状況であっても先生に強い念を送るだけで、能動的な行動に出られない性格の学生が増えてきている傾向だ。先生が多忙を極めている最中に強い調子で「いい加減に早く見てください！」と態度を荒げると周りからKY と称されるかも知れない。かといってメールで事情を説明してリアクションを待つという作戦を選んでも、肝心のメールをいつ読んでもらえるかわからないし、下手をすれば大量のメールに埋もれてしまうという悲劇が起こる可能性もある。このような状況で、いかに活路を拓いていくのか、悩ましいケースもあるだろう。

私の教え子の中には、ディスカッションをしようとする際に「いま、時間いいですか？」と毎回のように丁寧に断ってくる学生がいた。さらにそのタイミングも学生自身に都合の良い時ではなく、おそらく私の様子や状況を分析ながら「今だ」とばかりに絶妙なタイミングで切り込んで来ていた（その学生とは机を何個か隔てて座っていたのでおよその私の忙しさは把握できる）。これとは対象的に、どう見ても忙殺され少しイラついている状況でいきなり「昨日、こんな結果がでた」と土足で踏み込んでくる学生もいる。

教員にとってどちらのタイプの学生が有難いかは言うまでもないが、こうした両極端なケースを体験すると同じ大学生といっても、その感受性や想像能力には大きな差異があることを痛感する。

研究者は対等

学生には自分のことを「村上先生」ではなく「村上さん」と呼ぶように頼んでいることは以前にも書いた。研究室に配属したての未熟な学生であっても、ベテラン教授でも一人の研究者であることに変わりはない。小中学校のように、「教える側」と「教わる側」が明確に分かれている場は良いだろう。しかし、「先生」という呼称は、研究室で妙な上下関係や壁を作るきっかけであるようにも思う（そんなこと言っていたら医学部では完全に浮いてしまうだろうけど）。たとえ教授であっても、研究する場では学生に対しても謙虚でなければいけないと思うし、学生であっても一人の研究者としての自覚や自負を持たなくてはならないと強く感じる。

ただ、この「村上さん」という呼称は研究室内限定で、たとえば他の教員の前で「私は村上さんの研究室の学生です」などと口走ってしまうと「言葉の使い方を知らない失礼な学生」というレッテルを貼られるかも知れない（この潜在的リスクについて、私から言われなくても器用に使い分ける学生もいれば、それができない学生もいて、この辺りにも判断能力や柔軟性に個人差があると感じる）。

ところで、会社勤めをしている、高校時代の何人かの同級生に「会社ではお互いに何て呼び合ってる？やっぱり〇〇部長とか△△課長とか？」と以前に聞いてみたことがある、すると、「いや、うちは〇〇さんで通している。これは社長相手でも同じ」という回答が意外と多かったので少し驚いた。また、こうした風潮は同級生が入社した当初からあったわけではなく、10-20 年くらい前からその傾向にあるようだ。一方、肩書を外した呼び名やニックネームなどで呼び合うことで社内の風通しが良くなり生産性が上がったというネット記事を目にしたことがある。しかし、これには「本当に良い会社は呼称がどうあれ風通しが良い」、「ニックネームで呼ばれる風土を嫌う社員もいるはずだ」などの反論も寄せられていた。

KY（空気読むな）も必要？

研究室で学生が教員に異議を唱えたり文句を言うことは勇気が必要だ。ただでさえ歳上であり、もし、ブ

ラックラボと称されるような環境であれば自分の立場がたちまち悪くなってしまう可能性もあるからだ。学生側の立場にいたとき、私はこれを 1 回だけやったことがある。詳細には触れないが、研究室のメンバーがほぼ全員いる状況での「異議申し立て」であった。何かに触発されて突発的に発言したのではなく、以前から不満に思っていたことを「ここだ」というタイミングで噴出させたのだ。その発言をしている時の胸の鼓動の感覚は今でも覚えているほどであり、自分で言うのも何だが、内向的な自分がよく思い立ったものだと思う。

逆の体験もある。教員として、自分の学生には「何か不満や違和感を覚えることがあれば、遠慮せずに伝えて」と日ごろから言っていた。しかし、やはり教員への壁は厚いのだろう、おそらく抑制、あるいは陰口でストレス解消していたことも多かったのではと想像する。そんな中、研究グループの個々の学生に対する私の態度に一貫性がないという点をある学生から直に指摘されたことがある。常日頃、研究内容以外のことで他人からあまり批判・批評を受ける機会がなかった私は、最初、その指摘を受けて正直なところ、少し動揺した。学生に対しては様々な形で注意・批判することがあるクセに逆の立場になるとこの有様である(「研究者として対等」というフレーズが泣いている)。動揺から少し落ち着いて、その学生が言ったことを噛みしめてみた。すると、確かにその学生が指摘したような側面もあり、自分の落ち度について自覚することができた。

ところで、この学生はどういう気持ちや意図でわざわざ面倒な「教員批判」をしたのだろうか。先輩として声が小さな学生の代弁をしたという面もあるだろうし、私がこれ以上おかしな言動をしないように楔を打ってくれたのかも知れない。あるいは、自分のため、すなわち研究室の雰囲気が悪くなると自分の研究活動にも悪影響が及ぶ、という冷静な計算が含まれていたのかも知れない。いずれにせよ、この行為は KY(空気を読まない、無礼な発言)とは対極と言える KY(空気を読み切った発言)だったと強く感じる。

このように、一見すると「大胆」あるいは「無礼」と思われる言動であっても、それが冷静な計算に基づいていたり、相手を思い図った上での行為、ということもある。また、ある程度、所属する組織や言葉を放つ相手に思い入れがあるからこその重みのある言動だと言えるのではないだろうか。

おわりに

少し生々しい話になってしまった。コミュニティにおけるコミュニケーション不足が指摘され、また若者のコミュニケーション能力がとやかく言われる時代である。コミュニケーションが互いの意思の交換行為であるならば、その基本は五感を活かして相手の心の内をつかみ取ることであろう。それには、喜怒哀楽など様々な感情を他人と共有した経験がどれだけあったか、という点が問われるのだと思う。

2017 年 8 月号

【7 年後の雑感】

これはかなり切り込んだ内容で、自分が学生に批判されていたことも隠さず書いていて我ながら潔いですね。今の学生さんは昔よりさらにナイーブになっているという印象です。上述しているように、これはもちろん良い面もあるのですが、「空気を読み過ぎず、たまには抱え込んでいることを爆発させてみたら?」と感じることも少なくないです(もちろん、教員による開放的な雰囲気づくりが重要)。

ウナギをめぐる諸問題

Problems on eel

はじめに

生まれて初めてウナギを食したのはいつ頃だろうか。近年の不漁でその価値はまさにウナギ上りだが、私が幼かった頃はもっと希少だったような気がする。2013 年にウナギの輸入量と国内漁獲量が激減し、衝撃の価格高騰をもたらしたことは記憶に新しい。一方、「丑の日」に言及するまでもなく、古くから日本の食文化に触れる上で欠かせない食材であり、また、後述のように学問的にも謎に満ちた生物である。水産庁が今年の 7 月に発表したデータ[1)]を参照しながら、何が問題になっているのか整理してみたい。

種類

ウナギは、ウナギ科(*Anguillidae*)/ウナギ属(*Anguilla*)に分類され、亜種を含めて 19 種が知られている。そのなかで食用とされているのは、ニホンウナギの他に、ヨーロッパウナギ、アメリカウナギ、オーストラリアウナギなどだ。また、IUCN(国際自然保護連合)がレッドリスト(絶滅危惧種)として指定している種はニホンウナギ、ヨーロッパウナギ、アメリカウナギの 3 種である。中でも、ヨーロッパウナギは「絶滅危惧 IA 類」という最も絶滅可能性が高いとされ、アメリカウナギとニホンウナギは、その次の危機的ランク「絶滅危惧 IB 類」と評価されている。私たちが主に食している種はニホンウナギだが、頻度は低いとはいえ、絶滅危惧種が食卓に上がっているというのは、よくよく考えれば不思議な話ではないだろうか(絶滅危惧種を食べることに関しては法的拘束力がない)。

生態

長らくの謎だったウナギの産卵場所が日本人によって突き止められ、それが日本から約 2000 キロも離れたマリアナ諸島付近であったというニュースを覚えておられる方も多いだろう。今から 6 年前の大発見だが、産卵場所を究明する研究が開始されてから 36 年後という息の長いプロジェクトの大きな成果であった。産卵のため日本を離れた親ウナギは西マリアナ海溝で産卵する。その後、ミンダナオ海流や北赤道海流に沿いながら最終的に黒潮に乗って親ウナギの故郷である東アジアへ戻ってくるのだ。

孵化後は、レプトファルス、シラスウナギ、クロコと形態を変えながら成長し最終的に親ウナギとなるが、産卵のために遠距離を遊泳する親ウナギ、卵、レプトセファルスの間は海洋域で、それ以外の時期では淡水域に生息する。その一方で、興味深いことに、淡水域でほとんど生息経験のない「海ウナギ」と称される種も存在することが発見されている。調査結果によれば、タグをつけたウナギを放流し、産卵場で捕獲した親ウナギを分析したところ、川(15%)、河口(淡水に近い、39%)、河口(海水に近い、15%)、海(31%)の 4 種に分類できたということだ。

産地

ウナギをめぐる話題で少し面白いと感じるのが産地の問題だ。スーパーなどでウナギが販売されている場合、国産、中国産、台湾産、あるいは国内でも静岡産、宮崎産、鹿児島産など、産地が明記された表示を目にする。私たちは「中国産よりやはり国産のウナギが美味い」などとよく口にするが、よく考えてみればウナギは広い太平洋を泳ぎ回っているので、考え方によっては「多国籍魚」とも言えないこともないだろう。しかし、産地にはちゃんと定義があり「シラスから出荷サイズになるまでに、一番長く養殖された場所」ということになっている。したがって、稚魚が捕られる採捕地ではなく、ほとんどの場合は養殖されている場所が産地ということになるのだ。ウナギの味がどういった要素によって左右されるのかよく知らないが、おそらく水質やエサなどの影響が大きいのだろう。だとすると、味については個々の養鰻業者の腕の見せ所であり、「ウナギは○○県産に限る」などの感想は的を射ていない可能性が高い。

ところで、マグロの例と同じく、日本人は世界でもウナギの消費量が多いとよく言われる。事実、2000 年前後では、世界生産総量約 20 万トンのうち、日本の消費量が約 15 万トンとなっており、「日本人は世界的に希少な魚資源を独占的に消費している」ということにもなろう。しかし、2012 年のデータでは、前者が約 24 万トン、後者は約 4 万トンと日本の消費量は世界全体の 15%少々にまで減っている。ちなみに、現在の世界のウナギ消費量ランキング 1 位から 5 位までは、中国、日本、韓国、台湾、オランダの順だ。

価格変動

次にウナギの供給量や取引価格などについてのデータを見てみよう。私たちが口にするウナギは、漁業生産(天然もの)、養殖生産、そして輸入もの、のいずれかである。まず、全体の供給量としては、2000 年がピークで 158,094 トンであったのに対し、2016 年では 50,479 トンと 3 分の 1 にまで減少している。また、漁業生産量に関しては、1975 年がピークで 2,202 トン(2016 年では、わずか 68 トン！)、養殖生産のピークは 1988 年で約 39,704 トン(同:約 18,941 トン)、輸入量は 2000 年が最大で約 133,211 トン(同:31,470 トン)である。輸入量が激減した理由は、中国から輸入しているヨーロッパウナギが 2007 年にワシントン条約の附属書 II(「現在は必ずしも絶滅の恐れはないが、取引を厳重にしなければ絶滅の恐れのある種」)に記載され、2009 年から貿易取引が制限されたことが影響している。

また、稚魚であるシラスウナギの取引価格も最近 15 年間で大きく変動している。すなわち、2003 年には 1 キロあたり 16 万円だった稚魚の値段はほぼ毎年、高値を更新し、2012 年にはなんと 215 万円、その翌年には東アジア全域での漁獲量の減少のため最高値の 248 万円にまで高騰した。約 15 倍にまで稚魚の価格が高騰しているにも関わらず、私たちの財布からの支払額はそこまで高騰していないことにむしろ感謝するべきではないだろうか。ちなみに、この年の 6 月、水産庁は「ウナギに関する緊急対策」に関するプレスリリースを行い、①養鰻業者向け経営対策、②放流と河川生育環境の改善、③国内の資源対策、④国際的な資源管理対策、の 4 項目を提示した。

2012 年の急激な価格高騰後、ウナギの稚魚価格は 2014 年には 92 万円にまで下がったが、その後の 2 年間は 180 万円前後にまで戻っている。今年は 109 万円と少し落ち着きを見せているが、これは台湾、韓国、中国、そして日本で捕獲量を管理・制限したことによる漁獲量の増加による効果らしい。昨年に比べて

ウナギが安くなったという実感はあまりないが、少しは安堵できる傾向ではないだろうか。

密漁問題

シラスウナギの乱獲は安定的なウナギの供給には致命的な打撃をもたらす可能性がある。実際に、採捕者は 1 人 1 日、数グラムしか採捕できないが、その経済的価値の高さから、無許可で捕獲する業者が後を絶たないという。たとえば、2015 年の水産庁のデータでは、採捕報告された量が 7.7 トン、輸入量が 6.1 トンで計 13.8 トンであったが、実際に流通した量は 19.7 トンであり、差し引いた 5.9 トンは無許可による密漁などによると見積もられている。各都道府県への聞き取り調査では、①採捕者が他人に自分の採捕量を知られたくない（優良な採捕場所を秘密にしたい、大漁に対する妬みを回避したい）、あるいは報告するのが面倒、②採捕者が指定された出荷先以外へ、より高い価格で販売し、その分を報告しない、③無許可による密漁、などのケースがあると判明したそうだ。ちなみに、密漁した場合、3 年以下の懲役若しくは 200 万円以下の罰金の罰則の対象となる。

完全養殖への道のり

近畿大学水産研究所の研究グループが世界に先駆けてマグロの完全養殖法を確立したことは記憶に新しいが、ウナギの場合も水産総合研究センターが実験レベルでは成功している。河口域で採捕したシラスウナギは親ウナギにまで育てて出荷されるが、飼育したウナギはほとんどがオスとなり繁殖は困難だ。しかし、同センターは、1960 年代にはメス化・成熟させ、採卵させる技術開発に成功した。卵から孵化した仔魚をシラスウナギにまで生育させるための研究を 1990 年代から開始し、2002 年には世界で初めてこの技術を確立した。さらに、2010 年には人工親ウナギから得た卵を孵化させてついに完全養殖を達成、2013 年には大型化し 1 トン水槽にまで飼育スケールを上げることに成功している。しかし、現在の完全養殖スケールは年間約 1500 匹と未だ限定されている。技術的には、稚魚に与えるエサが最適化されておらず、まだまだ商業化に向けての問題が多いということだ。

ここで、完全養殖が軌道に乗るまで 30 年以上かかったという近畿大学の苦労話を少し紹介してみたい[2)]。マグロの仔魚は、他に魚に比べ泳ぐ力が弱い。そのため、養殖場のエアポンプの水圧で仔魚は押し上げられ、表面張力の影響で潜れなくなって浮上死するという問題があった。そこで、水面に油の膜を張ることで表面張力を弱めた。しかし、さらに夜間、遊泳活動が少なくなった仔魚が、水槽の底で体を傷つけて死ぬという問題も発生した。この対策として、仔魚が空気を吸い込みやすくするため、油膜を一箇所に集めるという工夫をした。仔魚が浮き袋を形成する時期を考慮し、孵化後 3 日目だけ油膜を外し 4 日目からはまた油膜を張ることで浮上死や沈降死を大幅に減らすことに成功したということだ。この結果、仔魚の生存率は 10 年間で 0.1%から 10%にまで増加した。執念を感じずにはいられない。

おわりに

完全養殖ウナギについては、現在、年間で約 1 万匹へのスケールアップが目標として設定されているそうだ。それが達成でき、新技術が全国的に普及すれば多大な波及効果を生むことは想像に難くない。まだ数多

くの高いハードルが残されているのだろうが、ここは根気強く意志の固い、日本人研究者の腕の見せ所ではないだろうか。大いに期待したい。

参考文献

1）http://www.jfa.maff.go.jp/j/saibai/attach/pdf/unagi-34.pdf
2）http://kindaifish.com/index.html

2017 年 9 月号

【7 年後の雑感】

産卵場所の発見や完全養殖など、鰻問題に関する世界初は日本が達成しています。そして、もちろん、鰻の料理法は多々あれど、老舗の蒲焼がダントツで世界一ということについては全人類が同意するのではないでしょうか。今から数年前、「You は何しに日本へ」（テレビ東京系列）で、安物の鰻を食べてしまってその味を全否定していた在日米国人が福岡の「ウナギの神様」が熟練の技で焼いたウナギを大絶賛していた様子はとても印象的でした。

食品の表示 ～栄養成分編～

Food labeling of nutritional ingredients

はじめに

食の機能性や安全性が重視される現在、食べものに含まれる成分に関する情報の開示は必須である。事業者側がアピールしたいことを表示し、都合の悪いことは隠すという姿勢は許されず、そこには法律による表示義務や規制があるのは当然であろう。規格化された食表示情報は誰もが自由に閲覧できるが、その表示内容を食品の主な取捨選択基準にする場合もあれば、ほとんど気にせず味や価格が何よりという価値観の持ち主も少なくないであろう。私自身は典型的な後者であり、食に関する研究者でありながら詳しいことはほとんど知らなかった。そこで今回は、栄養成分表示ハンドブック（東京都保健福祉局、https://goo.gl/YVX89R）を読んで得られた知識を中心として紹介してみたい。

即ブロック

先日、ある管理栄養士がある加工食品をFacebookで痛烈に批判していた。要はその食品の表示内容を見ると添加物だらけ、ということで「こんな食品を子供に食べさせたくない。本物の味がわからなくなる」などの意見が感情的に述べられていた。この人がこの食品をそのように捉え、家族には「本物の食材」だけを使った食事を作るということであれば、それはそれで良いだろう。しかし困ったことに、この投稿記事に対して、読者から「もうあの加工食品は買わない」や「企業倫理を疑う」など、記事の内容を盲信するコメントが多数寄せられていた。

そこで、おせっかいな私は、その加工食品で使用されていたある添加物について、「〇〇の LD_{50} 値がどれくらい高い（＝毒性が低い）のか知っていますか？」、「ここで書かれている内容は科学的ではありません。あなたは影響力ある立場（人気あるフリーの管理栄養士）なので発言内容についてもっと責任を自覚すべきです」などとコメントした。その後、「どうせ無視されるだろう。いや、もしかすると反論してくるかな？」と思っていたが、次の日にはその管理栄養士からブロック[43]された。もうコメントすることはもちろん、記事も閲覧できなくなってしまったのだ。何らかの権威があれば、自分に都合の良い考え方だけがまかり通る世界が構築され、誤った食情報が次々と拡散されるということなのだろう。外からの議論や反論を遮断するという意味では新興宗教にも似た要素があるのではないだろうか。食品の表示制度はこうした社会問題にも関連しているのだと痛感した。

食品表示基準の概要

食品表示基準は、食品表示法に基づいて定められており、食品に関連した商品を取り扱う事業者が加工食品や生鮮食品を販売する場合に適用される。食品表示法が施行される前は任意選択だった栄養成分表示

[43] Facebook上でのつながりを遮断し、自分の投稿などを一切見えないようにする行為。

については、全ての予め包装された一般消費者向け加工食品及び添加物について表示が原則として義務付けられている。また、食品表示基準のうち保健事項に係る事項は、健康づくりに関する国内の政策やCODEXなどの国際的な基準との整合性を図りつつ定められている。要するに、流通食品の栄養成分やカロリー表示をルール化することで、「食品に関する情報量を増やし、消費者の選択の幅を広げよう」という方向性である。

ルールを破った場合には当然、罰則も科される。表示すべき事項を表示しない場合、あるいは遵守事項を守らなかった場合は、1年以下の懲役または100万円以下の罰金（個人の場合）、法人の場合は1億円以下の罰金が科せられる。さらに、食の安全性に関わる表示違反ではさらに重く、法人の場合、罰金は最大で3億円にも跳ね上がる。

表示対象となる栄養成分

食品成分の全ての詳細は表示することはもちろん不可能だ。基本となるのは、タンパク質、脂質、炭水化物、ナトリウム（食塩相当量で表示）、およびカロリー量であり、加工食品と添加物の場合、表示は必須となる（生鮮食品は任意）。しかし、業務用食品であれば、加工食品や添加物の場合でも表示は義務ではない。義務化された表示内容に加えて、推奨表示（表示義務はないが積極的な表示に努めるべき成分、具体例：飽和脂肪酸、食物繊維）や任意表示（義務表示や推奨表示以外に表示対象となり得る成分、具体例：n-3/n-6系不飽和脂肪酸、コレステロール、糖質、糖類、ナトリウムを除くミネラル類、ビタミン類など）の制度もある。

表示方法

テレビで健康食品や金融・保険業のCMが流れる際に、免責事項が表示されることが多い。そもそも表示時間が数秒と限られ、文字が非常に小さいので、「制限時間内に読めたら天才」というケースがほとんどだ（とりあえずルールは守っているというスタンスであり、視聴者に伝えたいという気持ちは微塵もない）。一方、食品表示の場合は時間的にいくらでもジロジロと眺めることが可能だ。表示に用いる文字の大きさは原則として8ポイント以上（ただし、表示可能面積が150 cm^2以下の場合は5.5ポイント以上）、また文字色も背景色とは対照的であることなども要求される。さらに、栄養成分の場合は表示順が、カロリー量、タンパク質、脂質、炭水化物、食塩相当量と決まっており、それ以外の成分、たとえばポリフェノールなどは表の欄外あるいは二重線を引いて栄養成分とは一線を画するような表示法になっている。

様々な表示内容

食と健康に関する世間の関心が高まるにつれ、食品成分の表示内容が売り上げに影響することは言うまでもない。「砂糖不使用」、「コレステロールゼロ」、「カルシウムたっぷり」など、既存食品との差別化のため、どこに特長があるのかをアピールすることは重要だ。具体的には次のアピールポイントに分類できる：（1）栄養成分が多い（「高」、「多」、「豊富」、「たっぷり」などの表現）、（2）栄養成分を含む（「源」、「供給」、「含有」、「入り」、「使用」、「添加」など）、（3）相対的に強化されている（「〇％（g）強化」、「増」、

「アップ」、「プラス」など)、(4)特定の成分やカロリーを含まない(「無」、「ゼロ」、「ノン」、「レス」など)、(5)特定の成分やカロリーが少ない(「低」、「控えめ」、「少」、「ライト」、「ダイエット」など)、(6)相対的に低減化されている(「○% (g) 減」、「オフ」、「カット」など)。

しかしもちろん、こうした特長が「言ったもん勝ち」で表示されては無法地帯になるのでそれぞれに数値基準が設けられている。たとえば、「カロリーオフ」飲料の定義は100 ml当たり20 kcal以下であること、また、「カロリーゼロ」や「ノンカロリー」の場合は同じく100 ml当たり5 kcal以下という定義となっている。また、カルシウムの場合は、食品100 g当たり204 mg以上を含有する場合に「カルシウムたっぷり」など含量が高い旨を主張することができる(比較する商品はなく、この場合は「絶対表示」と呼ばれる)。単なる栄養成分表示では含有量に関する許容差は-20% ～ +50%なので上記の場合、176 mg ～ 330 mgとなる。したがって、ある食品のカルシウム含量が200 mgであった場合は、栄養表示(含まれている)は可能だが強調表示(他に比べて含有量が多い)は不可となる。

また、「食物繊維が2.5倍」など、既存食品に対する優位性を明示するための相対表示を行う場合もルールがある。たとえば、既存食品の食物繊維含量が100 g当たり2.0 gであり、新製品のそれが5.0 gであった場合で考えてみよう。まず栄養表示に関しては、許容差の範囲は-20% ～ +20%(4.0 g ～ 6.0 g)なので当然OKだ。相対表示については、(1)増加した食物繊維の絶対量が100 g当たり3 g以上あること、(2)従来品に対する増加割合が25%以上あること、という2つの条件を満たす必要があるが、この場合はどちらもクリアできておりOKということになる。ただし、実際に表示する際には「当社通常品○○と比較して食物繊維を2.5倍に強化しています」のように比較対象を明記する必要がある。

安全性という面で消費者に関心が高いトランス脂肪酸については、当該食品の100 g、100 ml、又は1食分、1 包装その他の1 単位当たりの含有量をg単位で表示するが、その表示値の誤差はプラス20%までとされている。また、近年、「トランス脂肪酸は含まれてない」ということを主張する食品も増えているが、その定義は、(1)食品 100 g 当たり(清涼飲料水等の場合は100 ml 当たり)のトランス脂肪酸の含有量が0.3 g未満である場合、(2)食品 100 g 当たりの飽和脂肪酸の量が1.5 g(清涼飲料水等については100 ml 当たりの飽和脂肪酸の量が 0.75g)未満、又は当該食品のカロリー量のうち飽和脂肪酸に由来するものが当該食品の熱量の10%未満である場合、のいずれかと決まっている。さらに、「トランス脂肪酸を低減化」などと表現する場合も、具体的な低減値を明示する必要がある。

おわりに

雑駁で恐縮だが、栄養成分の表示方法の概要について述べた。トクホなど保健機能食品成分の表示方法については、また別の機会で触れてみたい。言うまでもないが、食品成分の表示は、食と健康に関する情報リテラシーの問題に直結している。冒頭で Facebook に関する個人的な体験談を紹介したが、SNS における、いわゆる「トンデモ系主導者」の読者数は数千、あるいは場合によっては数万の単位で存在する。さらに、その誤った一次情報がネズミ算式に増幅される危険性も懸念される。科学的に食情報を理解できない人間が誤った個人的見解を拡散するような状況を容認してはならない。

2017 年 10 月号

【7 年後の雑感】

食品学の講義で成分表示の説明をするときに、「船場吉兆のささやき女将」や「逆切れのち土下座の焼肉チェーン社長」などの話を紹介し、その社会的影響の大きさを伝えることがあります（吉兆については当時社長の弟さんが逆境を乗り越え見事に料亭を立て直したということも併せて紹介しています）。こうしたトラブルを起こした業者への風当たりについて、日本は厳しすぎると個人的には感じていますが、皆さんはどう思いますか。

カロリー制限と健康長寿：二点三転

Effects of calorie restriction on health and longevity: changed again and again

はじめに

大学の講義で学生から手応えのある反応をもらうことが時々ある。「どっちの人（猿）生を選ぶ？」というタイトルのスライドで、自由に食事ができる実験群のサルとカロリーを 70%カットされた群の写真を見せたときだ。前者のサルは、かなりの体毛が抜け落ち、精気のない表情だが、対照的に後者の毛は全身でフサフサしており眼光も鋭い。

「糖分やカロリーのことなど気にせず好きなように食べて短命に終わるのか、節制した食生活を継続して長生きするのか」。学生に問いかけると回答は、ほぼ半々に分かれる。「いずれにせよ人生は短い。どうせなら悔いが残らないように毎日楽しい方が良い」、「少しの努力や我慢で人生をより長く生きられるのであれば、そっちを選びたい」などの意見がレポートでも見られる。いずれにしても、こうした極端な食生活を毎日送ることは不可能なので、現実的には「どちらかと言うと」というレベルでの判断になるのだが、個々の人生観を見つめ直すには良い機会なのかも知れない。

ご存じの読者も多いと思うが、カロリー制限がサルの寿命を延伸するという実験結果が報告された後、それを否定する論文が出された、と思えば今年になって、またもや原点に戻るという見解が報告され、まさに「二転三転」の様相だ。以前の拙稿[1)]とも併せて読んで頂ければ幸いである。

おさらい

まず、これまでの経過を振り返っておきたい。1980 年代後半に、ウイスコンシン大学のグループがアカゲザルを使って、カロリー制限と健康長寿効果に関する実験を開始した。その結果、2009 年と 2014 年に発表した論文では「カロリー制限によって健康はより長く維持され、また寿命も延伸する」ことが報告された[2, 3)]（その時の対照的なサルの写真が冒頭での講義の一幕だ）。一方、米国国立老化研究所のチームは、2014 年、「カロリー制限食では有意な寿命延伸効果は確認できなかった」という内容の論文で反論した。

こうした論争状態においては、それぞれが歩み寄ることはまれで、自論が勝利を収めるまではひたすら論文という武器で戦うのが通常であろう。しかし、この 2 つの研究チームは違った。それぞれの生データを照らし合わせ、実験結果に差異が生じた原因を検証する専門チームを結成した。摂餌量、体重変化、生存率や種々の疾患の罹患率などを徹底的に解析し直した結果、カロリー制限による長寿効果はカロリー制限を始めるタイミングや餌の成分の差異によって影響を受けることが明らかにされた。そして、総合的に考えると、「アカゲザルではカロリー制限によって長寿効果が現れる」という結論に達し、今年、共同研究成果として論文発表を行った[4)]。

いたずらに自分達の研究結果に固執せず、「結局のところ、真実はどうなのか？」という、科学者として純粋な疑問を追究した結果であり、賞賛に値する姿勢である。

実験条件の差異

私たちのような、主に動物細胞を使った基礎研究系でも、実験結果に再現性がないことは多々ある。たとえば 2 人の学生が同じ実験をしても、「なんでそうなるの？（お互い）」ということが時たま発生するが、それはやはり本人達が気付いてない実験操作や手癖の差異があるからだろう。ましてや、サルという、遺伝子的にヒトに最も近く、また個々に多様性のある生物を使った研究では、ちょっとした実験条件の差異が結果に大きく影響する可能性は十分に想定できる（アカゲザルはヒトとの遺伝子相同性が 93%もあり、食事や睡眠のサイクルも酷似している）。従って、この 2 つの研究機関で実施された実験条件の差異を検証することは非常に大事である。

なお、以下では、ウイスコンシン大学を「ウ大」、米国国立老化研究所を「国研」と称する。

・どんなサルか？

ウ大の実験で使われたサルは、オスが 46 頭でメスは 30 頭、国研ではそれぞれ 62 頭および 59 頭であり、後から実施された国研の方がより多くのサルを用いていた。また、実験開始時の年齢の幅については、ウ大では 7-14 歳と、ある程度成長したサルに限定されていたのに対し、国研では 1-23 歳（幼年 1-3 歳：38 頭、青年 3-14 歳：48 頭、老年 16-23 歳：35 頭）と非常に幅広い年齢層を含めていた（ちなみに、アカゲザルの平均寿命は約 27 歳、最長寿命は約 40 歳と考えられている）。

もう1点、両者の実験条件の差異に関して、大切な要素は遺伝的背景だ。同じアカゲザルではあるものの、ウ大では全てがインド原産であるのに対し、国研ではインドと中国原産が混ざっていた。体質に関する両者の具体的な差異は知らないが、こうした要素は多少なりとも実験結果に影響を与える可能性があるだろう。

・餌の与え方

温度や湿度、明暗期のサイクルなど、サルの飼育環境は両機関でほとんど同じであったが、給餌方法にはかなりの違いがあった。ご存じのように、同じ食事を摂るにしても、食べる時刻や速度などの要因によって栄養学的効果が異なる現象が注目され、時間栄養学という新しい研究分野も設立されている。つまり、同じ餌をサルに与えるにしても、そのタイミングなどが異なれば結果も違ってくる可能性は大いに考えられるのだ。

この点に関して、まず、ウ大の実験施設では、コントロール群もカロリー制限群も午前 8 時に全ての餌が与えられ、食べ残した分は午後 4 時に回収された（食べ残しは恐らくコントロール群だけであろう…）。従って、両群とも目の前に餌が残っている限り日中なら自由に食べられたのに対し、夜間は絶食状態だった。これに対して、国研ではまず午前 6 時半に 1 回目の餌が与えられ、食べ残した分は午前 9 時半に回収された。続いて、午後 1 時にも餌を与えたが、ウ大とは異なり回収しなかったため、残っていれば夜間でも餌を食べることができた（はなはだ素朴な疑問だが、なぜ国研はウ大の給餌条件を踏襲しなかったのだろうか）。

・餌の栄養成分

いうまでもなく、これも実験結果に大きく影響する要素だろう。マウスやラットを用いた実験でも、いわゆ

る天然食（天然食材をベースとしており、ロットによって栄養素の組成や含量が微妙に異なることがある）と精製食（構成栄養素がある程度一定で実験結果の再現性は高い傾向にある）を用いた実験では、結果について差異が現れる可能性は高くなるだろう。

この点に関して、両研究機関では重要な違いがあった。たとえば、ウ大では比較的構成栄養素が明確な半精製食を使っていたのに対し、国研では微量栄養素の存在を重視したため天然食を基本とした。また、両研究機関のコントロール群では摂取カロリーはほぼ同じあった（3.9 kcal/g 餌）反面、含まれる主要栄養素の配合比率が微妙に異なっていた。たとえばウ大に使用された餌の脂質含量は国研の約 2 倍である一方で、食物繊維量は 25-45%も低かった（数値に幅があるのは国研の餌が天然素材を使っていたためであろう）。また、炭水化物の供給源に関して、ウ大ではその 45%がショ糖であったが、国研ではわずか 6.8%に抑えられており、残りの炭水化物量は小麦などで補てんされていた。以上から、おおざっぱに捉えると、同じカロリー摂取といってもウ大の方がより健康的な餌の栄養構成だったと判断できるだろう。

・餌の摂取条件

カロリー制限による健康効果の比較対象となりえる食事内容とは、過食群あるいは通常食群の 2 通りが考えられる。つまり実験では、（1） 無制限に食べられる群、あるいは（2） 無制限ということはないが、ごくごく一般的な量の食事ができる群、の二種を設定し、それぞれの食事のカロリーを一定量減少させた場合の健康効果を観察すれば良い。サルで実験をする上で（1）の条件を設定することは簡単だ。しかし、（2）の場合、ヒトとは異なり、サルについて「ごくごく一般的な量の食事」がどれほどの量であるのか、については議論の余地があるだろう。

この点について、ウ大では上述のようにある程度成長した個体だけを使っており、コントロール群では自由に摂取できる量を与えるという実験デザインを採用した。しかしながら、実際の摂取量には個体差があるため、事前に個々のサルの摂餌量を 3-6 ヶ月間記録し、それぞれのサルの自由摂取量を設定した。それらのデータをもとに、カロリー制限群では個々の摂餌量を決定したのである。

一方、国研の実験ではコントロール群の餌は完全な自由摂取ではなかったことが指摘できる。すなわち、「食べ放題」にならないように、米国学術研究会議が提唱している摂取基準から、適切な摂餌量を決定したのだ。その一方で、カロリー制限群では、身長、体重、性別ごとにコントロール群とマッチングを行い、それぞれでカロリー量が 30%少なくなるように設定した。

おわりに

ヒトと同じく、アカゲザルは加齢に従い、骨粗鬆症、白内障、がん、心臓病などの疾患を発病する。ウ大と国研のどちらの研究結果においても、カロリー制限をした場合、加齢性疾患のリスクは 0.37-0.5 倍にも下がっていた。寿命が延伸することはもちろんインパクトが高いが、こうした加齢性疾患の予防効果が健康寿命にも深く影響し、目に見えるメリットとなることは言うまでもない。

しかしながら、今回の論文[5)]でアカゲザルのカロリー制限効果に関する論争が一件落着だとしても、その効果がヒトに外挿できるかどうかはまた別の話ではないだろうか。なぜなら、これだけの長期間にわたって

「腹 7 分目生活」を維持できる人間はごくわずかだからである(個人的には、たった一回の腹 8 分目すら難しい…)。

参考文献

1）村上　明:二転三転するカロリー制限による長寿効果、FOOD Style 21、**18**(6); 91-93 (2014)
2）Colman RJ, et al.: Science., **325**(5937):201-4 (2009)
3）Colman RJ, et al.: Nat Commun., **5**:3557. doi:10.1038/ncomms4557 (2014)
4）Mattison JA, et al.: Nature., **489**(7415):318-21 (2012)
5）Mattison JA, et al.: Nat Commun., **8**:14063. doi:10.1038/ncomms14063 (2017)

2017 年 11 月号

【7 年後の雑感】

この猿の研究結果のその後についてはフォローできていませんが、「カロリー制限が健康増進や寿命の延伸に効果がある」ということは変わらず支持されていると思います。動物実験などで安全性が公的に立証されている食品添加物や農薬よりも、習慣化した過食の方が不健康という考え方がもっと広がって欲しいと思います。

空前のパクチーブーム

Coriander boom unexampled in history

はじめに

好き嫌いがはっきりしているユニークな香草「パクチー」が少し前から大ブームとなっている。中国や東南アジアの料理には必須な野菜あり、タイのトムヤムクン、シンガポールのチキンライス、ベトナムのフォーを始めとして、レストランから道端の屋台まで、エスニック料理のアクセントとして一定の存在感を示している。

パクチーを嫌う人は、あの特有の匂いを受け付けないのであろう。私も昔は、例にもれず「カメムシの臭い」（ひどい呼び名だが後述のように的外れではない）などと形容し、敬遠していた。それが、エスニック料理を食べる機会が増えるにつれ、現在では「邪魔にはならないし、料理によってはパクチーがないと寂しい」というレベルにまで格上げされてきている（まだ決して大好物ではないが）。

今日では、パクチーを料理の主役として扱っている専門店もあり、またパクチーを使用したお菓子さえ流通している。さらに、パクチーを愛して止まない「パクチスト」なる人種もいるようなので、特定の人々にとっては「やみつき系」の食材と言えるのかも知れない。忌み嫌う人がいる一方で虜になる場合もあるという事実は、食文化や食嗜好を考える上で実に興味深い。

概要

ご存じのように、パクチーの正式名はコリアンダー（学名 *Coriandrum sativum* L.）であり、セリ科の一年草だ。中華料理では「シャンツァイ」（香菜）と呼ばれる。「中国パセリ」とも称されることもあるが、パセリとは全く別の植物である（しかしパセリも独特の香りをもつセリ科植物という点で共通している）。ちなみに、エスビー食品が実施した消費者アンケートでは、「パクチー」という名前の知名度は 50%以上だが、「コリアンダー」、「シャンツァイ」、「香菜」はそれぞれ同程度で 20%にも達していなかったそうだ。

コリアンダーといえば、カレーに使われるスパイス名としても広く知られているが、これは果実を乾燥したものである。生葉とは違い、スパイスのコリアンダーは爽やかで甘いカンキツ系の香りが特徴だ。スパイスとしての歴史は古く、数千年前の古代エジプト時代から用いられてきた世界最古のスパイスの一種と考えられている。事実、楔状文字板（けつじょうもじばん、紀元前 3500 年頃にメソポタミアの各地から発掘された、古代文字で書かれた当時の記録）の香料植物リストの中にも、コリアンダーの名が刻まれている。当時は薬用植物としても利用されており、医学の祖と呼ばれるギリシャのヒポクラテス（紀元前 460～370 年）が、健胃作用や催眠作用などを見出したと言われている。

利用商品

パクチーを原材料に混ぜ込んだ食品や調味料は過去に例を見ない速度で増加している。「きざみパクチー」や「パクチーペースト」など、素材に近い形態のものもあれば、パクチーを効かせたパスタソース、カレーソース、焼きそばソースなどのように料理の風味づけとして添加されたもの、あるいはドレッシングのように調味

料のアクセントとして用いられる場合もある。さらに、パクチーチップス、パクチープリッツ、パクチー柿の種、パクチーナッツ、パクチーグミ、パクチーチョコ、パクチーキャンディーのようにスナックや菓子類にまで普及しているのだから驚きの一言だ。

人気商品の一つに「パクチー天」がある。天ぷらのごとく、パクチーをそのまま揚げたスナックだが、見た目はあまり食欲をそそるような外観ではない。物性的にデリケートな葉っぱ部分は揚げてしまうとバラバラになるし、色映えも決して良くない。しかし、である。私もミーハーなので、このパクチー天を食べてみたことがあるが、なかなかイケる。パクチーの香りが良い塩梅で残っており、歯ごたえもサクサクいる。また、適度な塩味なのでビールにアテとしても良いのだ。まさに「クセになる味」だった。

利用料理

「今晩のおかずはどうしよう？」と困った時の定番サイト「クックパッド」（http://cookpad.com/）。レシピの総数は 277 万件（！）にも上るらしいが、「コリアンダー」のキーワードで検索をかけても 1 万 4 千件以上の料理方法がヒットする。スープ、サラダ、炒めものに添えるなど、定番のレシピも多数あるが、完全なる主観で目に留ったユニークなものを拾ってみたい。

まずは、「2 分で出来る簡単パクチー天蕎麦」。顆粒出汁と麺つゆでつけ汁をつくり、そこへゆでた蕎麦（レシピでは冷凍蕎麦）をからめてよく混ぜた後でパクチーチップスをのせるというシンプルなものだ。市販のパクチーチップスを使っている段階でちょっとオリジナリティが下がる気もする。しかし、「蕎麦とパクチー」という、誰にでも思いつく発想ではないこと、あるいはこの市販のチップスが普通のポテチのような平板ではなく、親指くらいの大きさで立体的であるため、このレシピの考案者が書いているように「天ぷら感覚」が楽しめそうなところが良いと感じた。

次は「パクグルト」。これはソースの 1 種であり、「パクチー塩糀（しおこうじ）」とヨーグルトを合わせたものだ。パクチー塩糀は、老舗の麹屋さんとパクチー生産者が共同で開発した商品で、「けっこう、鼻につくおいしさ」というユニークなキャッチコピーが添えられた新しい調味料だ。ハーブが入ったフレンチドレッシングのような外観だが、塩麹も含まれているのでその味はあまり想像できない。「パクグルト」は、パクチー塩糀（大さじ 2）、プレーンヨーグルト（大さじ 4）、レモン汁（小さじ 1）、オリーブオイル（小さじ 2）、ニンニク（小さじ 1/2）、パクチー（お好み量）を混ぜて作る。考案者が表現するところでは「さっぱりしたソース」ということだが、「お好み量」と書いてあるパクチーをどれだけ加えるかでずいぶんと風味が変わるのではないだろうか（白身魚に合いそうではある…）。

さらにもう一つパクチーレシピを紹介したい。私はポテトサラダに目が無いので「スパイスを使ったパクチーポテトサラダ」を興味深く思った。まず、ジャガイモを電子レンジでゆでるかチンして柔らかくする。その間にフライパンにサラダ油をひいて、香りが立つまでクミンシードを炒める。次に長ネギと鳥のひき肉を入れ、ターメリックパウダーとコリアンダーパウダーをまぶしてさらに炒める。これに、ゆでたジャガイモと、醤油麹、粒マスタード、そしてパクチーを混ぜれば出来上がりだ。今まで、ポテサラに関して「スパイシーな味付け」という発想はなかったが（コショウは別）、ただでさえビールに合うポテサラに香辛料や香味野菜を加えるのは大いにアリだと思う。今度ぜひ試してみたい。

含有成分と機能性

中国や東南アジアに住む場合でない限り、パクチーはそれほど多くの量を食べるものではない（パクチストは別だ）。従って、栄養価をあまり考えても意味がないのかも知れないが、パクチーにはビタミンC/B1/B2 などやカリウム・カルシウムといったミネラル類が含まれる。また、βカロテンの含量も 100 g あたり 4 mg と少なくない（比較データ：ホウレンソウ 4.2 mg、バジル 6.3 mg 、ニンジン 8.6 mg、モロヘイヤ 10 mg など）。

一方、ゲラニオール、ネロール、1-リナロール、γ-テルピネン、リモネン、カンファーなどの揮発性テルペノイドが豊富なことが特徴で、これが香りのベースとなっている。ところで、例のカメムシの臭い成分には、トランス-2-ヘキサナールやトランス-2-ヘキセナールなどアルデヒド系のテルペノイドが同定されている。一方、パクチーでも、トランス-2-デセナール、トランス-2-ウンデセナール、トランス-2-ドデセナール、及びトランス-2-テトラデセナールなど同族のアルデヒド類が含まれており、パクチーがカメムシ臭と称されることには化学的な裏付けがあると言えよう（余談になるが加齢臭の原因である 2-ノネナールも揮発性アルデヒド類の 1 種だ）。

パクチーの機能性に関するインターネットの記事には、「デトックス」 の文字がよく目につく。活性成分に関する情報も散見される [1)]が、上述のように類似のアルデヒド成分が複数含まれているので、おそらくそうした求電子性物質の複合作用なのだろう。いずれにせよ、「パクチーを食べると体から毒が出ていく」と表層的にしか理解していない消費者が多いことは懸念される。デトックス機構が活性化する理由は、基本的にその物質が異物だからであり、「軽毒を摂ることによって解毒作用を高めている」ことに他ならないからだ（異物ではないのにデトックス作用を示すものは知られてないと思う）。一方、パクチーには抗酸化作用があることも報告され [2,3)]、フラボノイド [4)]も含まれているが、パクチー特有のものは見出されていないようである。また、パクチーの生理活性を文献検索していると抗菌作用 [5)]に関するものが数多くヒットするが、特に精油成分に関するものが多いことから、本作用もアルデヒド化合物が重要なのであろう。

おわりに

パクチーを毛嫌いする人間がいる一方で、病みつきになる場合もあるという現象は非常に興味深いが、その原因については現在のところ不明なのだろう。おそらく、砂糖や脂のように単純な病みつきメカニズムではなく、揮発性アルデヒド化合物のような異物を含んでいるという特性が関係していると推察する（しかし、加齢臭が病み付きなったという話は今までに聞いたことがない…）。

参考文献

1）Laribi B, et al.: Fitoterapia., **103**:9-26 (2015)
2）Zielniok K, et al.: J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)., **100**:988-1002 (2016)
3）Hwang E, et al.: J Med Food., **17**:985-95 (2014)
4）El-Zaeddi H, et al.: Food Chem., **226**:179-186 (2017)
5）Freires IA, et al.: Molecules., **20**:7329-58 (2015)

2017 年 12 月号

【7 年後の雑感】

最後の「加齢臭が病み付きなったという話は今までに聞いたことがない」ですが、まあこれは間違いないんですが、「慣れる」ということはあるのかも知れません。他人により自分は気にしない、というケースは多いでしょうし、辛味や渋味にはだんだん慣れているというのと同じメカニズムのような気もします。ただ、「むしろ病みつきになる」のはこの説では説明できませんね。

JSoFF2017 in 湘南

JSoFF2017 in Shonan

はじめに

2017 年 12 月 2-3 日、日本大学の湘南キャンパスで第 22 回日本フードファクター学会（JSoFF）学術集会が開催された。東京ドーム 12 個分という広大なキャンパスにモダンな建物の数々。中に足を踏み入れてみると、どこのリゾートホテルかと見間違えるような豪華さの建物もあった。また、学会会場には巨大なスクリーンが3面、座席には収納式の小机や電源も設置されており、これ以上ない学修環境に感嘆した参加者も多かったのではないだろうか。もちろん、学術集会自体も、「JSoFF の良心」とも表現できる関泰一郎先生（日本大学生物資源科学部教授）が会長を務められただけあって、温かいホスピタリティーとサイエンスへの情熱が感じられ、私も良い刺激をもらった。

そこで今月は、YIA（Young Investigator Award）にエントリーした若手の発表とシンポジウムでの講演などに関して印象に残った内容をご紹介したい。しかし、何分にも、口演を聴き、またポスターやスライドを見ただけの理解でもあり、記載内容に誤解があるかも知れないが、その節はお許しいただきたい。

YIA

今回の YIA にエントリーした若手研究者は 35 名にも上った。ちなみに、昨年の富山大会では 27 名、2014 年の鹿児島大会では 17 名である（2015 年大会は韓国で ICoFF として開催）。年々、エントリーする若手の数が増加する傾向にあり、また、35 名という数字自体は総演題数の約半分をも占めるが、これだけの数の YIA エントリーがある学会は他にもあるだろうか、と頼もしく感じた。

阿部および福原ら（静岡大学）らは、ヒトおよびマウスの母乳中における CCL25 と CCL28 の役割について報告した。これらのケモカインは免疫系において重要な役割を果たしていることから乳児の免疫機能に対する効果が注目される。今回の研究では、特にヒトの初乳と常乳（初乳後の母乳）におけるケモカインの含量の比較が行われた。その結果、双方の母乳で CCL25 と CCL28 の存在が確認されたが、両者については初乳の方が常乳より含量が高いことが判明した。また、CCL25 欠損マウスが作出され、そのフェノタイプが解析された結果、10 日齢の欠損マウスでは体重、胸腺、脾臓の重量、および腸管免疫において重要なパイエル板の個数と大きさが有意に増加していた。一方、10 週齢では、パイエル板の生成に差がなかったことから、CCL25 は新生仔期のパイエル板形成を抑制しているものと推察された。これらの知見はアレルギーの発症や免疫機能の調節に母乳中の CCL25 が何らかの重要な役割を担っていることを示唆している。

山田、村田および両角ら（九州大学）は、ファイトケミカルの新しい作用メカニズムとして miRNA の制御作用に焦点を絞った研究成果を報告した。miRNA とは 20-20 塩基からなる一本鎖 RNA で、タンパク質へは翻訳されない、いわゆる non-coding RNA の1種である。細胞が様々な環境におかれた場合、恒常性維持のためにその発現が増加、あるいは減少し、標的タンパク質の合成が制御される。

緑茶カテキン EGCG は抗炎症作用を示すことが広く知られるが、マクロファージの M1 型（炎症促進）と

M2 型(炎症抑制)への極性変化と miRNA の発現との関連性について検討された。その結果、EGCG は M2 マーカーである arginase1、found in inflammatory zone (Fizz1)の発現量を増加させたが、その作用が miRNA の1種である Let-7b を介していることが示された。また、アントシアニジンの1種であるデルフィニジンの筋萎縮抑制作用機構が解析され、タンパク質のユビキチン・プロテアソーム分解系で重要な muscle ring finger 1 (MuRF1)活性化抑制作用に miR-23a の誘導作用が関与していることが明らかにされた。

さらに、EGCG で処理したヒト血管内皮細胞 HUVEC から分泌されるエクソソーム(exosome、細胞外小胞の1種で分泌細胞の DNA、RNA、タンパク質、代謝産物を豊富に含んでおり、細胞間コミュニケーションにおけるシグナルメディエーターとして近年注目されている。)に着目した研究成果も報告された。すなわち、EGCG で処理した HUVEC における 446 種の miRNA 発現プロファイルを網羅的に解析した結果、EGCG 処理によって 38 種の発現量が有意に増加し、10 種類が低下することがわかった。次に、EGCG で処理した HUVEC から分泌されたエクソソームでは 179 種が増加した一方で、発現低下した miRNA はなかった。次に EGCG 処理した細胞由来の exosome を蛍光標識し、マウス尾静脈注射したところ、肺や肝臓への集積性が認められた。さらに興味深いことに、この exosome は LPS 誘導性急性肺障害モデルにおいて、炎症性サイトカインの IL-1β の産生を抑制し、その機構に miRNA が関与していることも示唆された。ファイトケミカルの機能性発現機構におけるエクソソームの役割に関する研究報告は今後も増えていくのではないだろうか。

坂之井ら(東北大学)は、イワシの加工法の違いによる n-3 系脂肪酸の含量の変動について報告した。イワシを、「生」、「焼く」、「ゆでる」、「揚げる」の4種類の方法で調理し、その際の DHA や EPA 含量を定量した。その結果、生の状態での EPA 含量を 100%とすると、焼く、ゆでる、揚げる、の順に 70%、67%、12%に減少した。また、DHA の場合は、それぞれ 68%、64%、15%であった。さらに、このように調理した各イワシ試料をマウスに1週間投与し、血中と肝臓中での DHA/EPA 量を解析したところ、EPA の血中濃度については、含量データとは異なり、ゆでた場合が最も高かった。また DHA については検出限界以下であったという(一方、肝臓に関しては EPA と DHA の双方が検出された)。EPA と DHA の代謝吸収結果がこれほど明確に異なるというのは実に興味深いが、今後はそのメカニズムの解明が期待される。

なお YIA には以下の **7** 題が選出された。(演題番号順)山田修平(九州大院・農)「緑茶カテキン EGCG は microRNA Let-7b を介してマクロファージの極性を調節する」、寒川祐美(神戸大院・農)「アシタバカルコンによるデキサメタゾン誘導性筋タンパク質分解抑制効果に関する研究」、中村佳菜恵(ライオン(株))「ラクトフェリンは UCP1 の発現上昇を介して褐色脂肪細胞におけるエネルギー消費を促進する」、太田遊基(大阪府大院・生命環境)「(-)-Epigallocatechin-3-gallate の胃粘膜細胞に対するレプチン分泌刺激作用の発見」、楠ひかり(大阪府大院・生命環境)「トマト成分 tomatidine による肝細胞の脂肪蓄積抑制作用の解明とその機構解析」、榮 まな(日本大・生資科)「魚油含有高脂肪食は熱産生亢進を介さずに肥満を抑制する」、両角麻衣(九州大院・農)「緑茶カテキン EGCG による血管内皮細胞 exosome microRNA 発現調節作用」。

もちろん、受賞演題以外にも数多くの立派な発表があり、本学会における若手の層の厚さを感じた。この

中から将来の食品機能学を背負う人材が輩出されることを望むと共に、他分野の業種に就いた場合でも今回の経験を活かして欲しいと感じる。YIA へエントリーを決めた後の発表準備の苦労、本番当日のプレゼンの緊張感、ポスターセッションでの質問者とのやり取りでの冷や汗(？)、そして交流会の表彰式で「名前が呼ばれるかどうか」にまつわるドキドキ感、全てが今後の肥やしとなるのではないだろうか。また当然のことながら、YIA のセッションでプレゼンをすることは未熟な若手が一人でできることではない。周囲の人間への感謝を忘れず、また後輩を始めとしてこの貴重な体験を伝えて行くことを心がけて欲しいと思う。

シンポジウム

今回の学術集会では、食品機能学研究の中心的内容というよりは、最先端の関連研究に従事する講演者が招へいされたという印象だ。個人的には、大会実行委員会のこの判断に最大限の敬意を表したいと思う。「少し異分野」の研究内容は、自分自身の研究を今までとは違う形で進展させるためのヒントに満ち溢れているからだ。事実、シンポジウム 3 題の反響は非常に大きかったと感じる。

福田真嗣先生(慶応大)は、「腸内環境に基づく個別化ヘルスケアの必要性」というタイトルで、現在、特に注目されている健康や病気における腸内細菌の役割に関する講演を行った。福田先生は、少し前に放送されて非常に話題を呼んだ、腸内細菌に関する NHK スペシャルで使われた CG の製作に関与しており、講演でもその一部が投影され、聴衆の興味を集めていた。私が学生の頃、腸内細菌については、食物繊維を代謝することや悪玉菌が大腸がんの要因であることなど、ごく限られていたように記憶する。しかし、最近の「脳腸相関」という言葉に代表されるように神経系への影響を含め、いかに数多くの疾病メカニズムに対して腸内細菌やその代謝産物が関与しているかを、メカニズムに焦点を当てながら解説して頂いた。また、基礎研究のみならず、個別化ヘルスケアを目指した「腸内デザイン」として、サプリメント開発や創薬、さらには「便移植(健康的な腸内細菌叢をもつドナーの便を高リスク患者に移植)」などを視野に入れたジョイントベンチャー「メタジェン(http://metagen.co.jp/)」を 2015 年に設立している。

大池秀明先生(農研機構)は「概日リズムの制御と食品機能」という講演タイトルで、概日リズムが特に代謝系に与える影響や逆に食品成分が概日リズムをいかに調節しているなどについて解説した。たとえば、マウスに高塩食を与えると小腸におけるナトリウム依存性グルコーストランスポーターの発現が増加し、糖の吸収が亢進することで食餌摂取による末梢時計のリセットが起き、2-4 週間で末梢体内時計が約3時間前進したという。さらに、レスベラトロールやケルセチンなど、お馴染みのファイトケミカルも時計を動かす食品因子であることも示された。また、食餌内容が最も時計に影響する臓器は肝臓であり、たった1回の食事遅延でも応答があり、たとえば、朝食を1回抜くだけで肝臓時計は後退し、エネルギー産生系や薬物代謝系に影響が出る可能性が示唆された。生物時計に関する実験は動物で行われることが多いが、驚いたことに培養細胞における遺伝子発現についても一定の周期を持っている場合があり、観察時間によって実験誤差が出る可能性として想定するべき要因であることが指摘された。がん細胞は、この周期性が低いが、古くから汎用されている NIH3T3 マウス繊維芽細胞などは感受性が高いとのことであった。

滝川 修先生(AMED、豊橋技術科学大など)は「脳リキッドバイオプシー」というタイトルで、脳から分泌されるエクソソームのバイオマーカーとしてのインパクトについて概説した。たとえば、アルツハイマー病の進展

に関係するアミロイドβタンパク質については、単にその血中濃度を測定しても診断技術に応用できるほど相関性は高くない。しかし、血中に存在する脳神経細胞由来のエクソソームを解析すればより高い信頼性が得られる可能性が紹介され、個人的にはインパクトの強い研究結果であった。また、エクソソームのサイズは 50-150 nm という既存情報があるが、実際に測ってみると 500 nm くらいのものもあった、というエピソードに言及することで「既存情報に囚われてはいけない」や「本研究分野への若者の参入を強く望む」などのようにメッセージ性が高いことも印象的であった。

おわりに

今年度の JSoFF 学術集会の模様について、断片的で恐縮だが紹介させて頂いた。なお、今後の本学会関連の学術集会は以下にように予定されており、東京オリンピックの前年まで慌ただしい日々が続くものと予想されている（関係の皆様方のご協力、ご教示をぜひともよろしくお願い申し上げます）。(1)第 256 回 American Chemical Society National Meeting and Exposition（2018 年 8 月 19-23 日、Boston、※JSoFF が主催するシンポジウムを開催予定、オーガナイザー：寺尾純二、侯 徳興、村上 明）、(2)第 23 回 JSoFF 学術集会（会長：内藤裕二、2018 年 9 月 7 日-9 月 8 日、メルパルク京都、※第 12 回日本ポリフェノール学会および第 15 回日本カテキン学会との共催）、(3)The 9th International Conference on Polyphenols and Health（ICPH2019）（会長：芦田 均、下位香代子、2019 年 11 月 28 日-12 月 1 日、神戸国際会議場）、(4)The 7th International Conference on Food Factors（ICoFF2019）［会長：芦田 均、2019 年 12 月 15 日、神戸国際会議場、※The 12th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods（ISNFF2019、会長：佐藤健司）との共催］。

2018 年 1 月号

【6 年後の雑感】

本シンポジウムでのトピックス、脳腸相関、時間栄養学、エクソソームは現在、食品機能学分野でも注目されている内容であり、「食品機能学からは少し離れた分野の最先端」についての最新情報にアンテナを張っておくことは重要だと強く感じます。また、最後に「東京オリンピックの前年まで関連学会が続く」とのコメントがありますが、実際にはその後、コロナウイルスによるパンデミックが発生し、一切の学会活動が停止しました。本当に人生、先はわからないものです。

卵の魅力

Attractiveness of eggs

はじめに

考えてみれば私の好物には卵が多い。おでんの具材トップ3は、大根、卵、スジ肉(順不同)であるし、ピータンも大好きだ。焼き鳥屋で、「うずらの卵2本！」などといきなり注文し同席者の苦笑いを誘うこともある。また、鳥類のみならず、魚卵もまた魅力にあふれている。たとえばタラコに関しては、明太子はもちろん、シンプルに焼いたものも目がないし、イクラなどいくらでも食べられる。食用される卵について色々と振り返り、また調べてみた。

鶏卵基礎データ

卵の話となるとやはりまず鶏が基本だろう。農水省の調査によると、その生産量はここ 20 年でほとんど変化なく、年間 250 万トン前後で安定している。一方、世界生産では中国がダントツで多く 2,650 万トン、次いで米国(60 万トン)、インド(456 万トン)という順であり、日本はメキシコ(272 万トン)に続き第5位である(2016 年データ)。一方、鶏卵の年間消費量は一人当たり約 330 個(2015 年)ということで1日に約1個のペースだ。しかも、あのおなじみの家庭用パックが消費量の約半分を占めるという事実からも、鶏卵がいかに重要な食材か、ということがわかるだろう。ちなみに日本の消費量は世界的にも多い方で、たとえば米国とドイツではそれぞれ年間約 252 個および 233 個と日本より少ない。生産県ランキングでは、茨城県、千葉県、鹿児島県などが多いがいずれもシェアは 10%以下であり、突出した生産県はない。

また、国内の飼養農家数は約 2500 戸で、総飼養羽数は約1億7千万羽(そのうちメスが約1億3千万羽と大多数だ)と人口をも上回っている。鶏卵の輸出入はあまり話題にならないが、輸入量は約 11 万トン(2015 年)で主な輸入先は米国、イタリア、オランダなどである。また、3000 トン前後と量は少ないが輸出もしている。価格的な安定性が卵の魅力の一つだ。1キロ当たりの平均価格は 1954 年で 217 円であったのに対し 2016 年で 205 円、最も高騰した年でも 342 円(1981 年)に留まっている。

魚卵アラカルト

次に魚卵について簡単に整理をしてみたい。サケの卵については、未熟卵巣に塩を加えたものが筋子、成熟した卵巣をバラバラにしたものがイクラである。タラコは単なる塩蔵品であり、調味液で味付けしたものが明太子で、どちらもスケトウダラの卵だ。トビ子はトビウオの卵、子持ち昆布はニシンの卵(数の子、後述)が昆布に産み付けられたもので、どちらも寿司ネタとして人気だ。同様に、タイの卵はタイの子、カラフトマスの卵はマス子と呼ばれている。面白いことに、ハタハタの卵がブリ子と呼ばれる一方、本家の(？)ブリの卵の場合も同じ呼び名だ。一方、カラスミは日本酒などの肴として古くから親しまれているが、これはボラの卵だ。タラコは少しややこしく、上述のようにスケトウダラ以外にマダラの場合もタラコであり、両者を区別するために築地市場などではスケトウダラの場合を「すけ子」と呼ぶ場合もあるそうだ。また、アユの例のように、

「子うるか」という名の塩辛もある(「うるか」はアユの内臓、身、卵、あるいは精巣などを使って作る塩辛の総称)。

数の子

昨年末、古い友達と飲んでいた時に、その友人が例年、正月用に数の子を手作りしているという話を聞かせてくれた。日ごろから色々と料理をしていることは知っていたので驚きはなかったが、「数の子を手作り」という発想がなかったので興味津々である。その流れで「ちょっと味見させて」という話になり、慌ただしい大みそかに無理を言ってお手製の数の子を取りに行った。帰宅後、もらったタッパーを開けてみると市販品より腹太で立派な数の子が所狭しと並んでいた。「特に出汁にこだわっている」とのコメントに違わず、口に含むと出汁の良い香りが鼻に抜け、また「市販品に比べて歯ごたえには自信あり」の言葉通り、ほぐれやすいだけでなく一粒一粒が明確に感じられた。やはり手作りの食べものは美味しい。

数の子はニシンの魚卵で日本では室町時代から食されている。しかし、中国や韓国などのアジア諸国やニシンの漁獲量の多いロシアなどでも食べる習慣はないという。日本でも「子宝に恵まれる」という縁起目的でお正月に食べられる以外は食卓に上がる機会はあまりないと言ってよいであろう。しかしよく考えてみれば、数ある魚卵の中でなぜニシンの卵だけが「子宝に恵まれる」縁起物の食材として選ばれたのであろうか(ニシンソバとセットで普及して来たのであろうか)。国際的な知名度の低さと併せて興味あるところだ。

イクラ

人気という点において、イクラは魚卵界ナンバーワンではないだろうか(ちなみにイクラの語源はロシア語で魚卵という、そのものズバリだ)。キャビアも重宝されるが、コスパや流通量から言えば相手にならないだろう。キャビアが世界的なグルメ食材であるのに対しイクラは愛好される国や地域はごく限られている(マグロの例もあるし、どうぞこのままの世界消費状況が続きますように…)。イクラの生命線はあの歯ごたえと言ってもよいだろう。「プチプチ」という表現がこれだけフィットする食材も珍しいし、粒をつぶした感触も好きだ。そしてまったりとした甘味やうま味、そしてそれらと対照的な塩味とのハーモニー。想像しただけでもヨダレが出そうである。

私はスーパーなどで筋子が並んでいてもそのまま食べるが、少しがんばってイクラに加工する手もあるだろう。北海道漁業協同組合ではイクラの作り方を紹介している。筋子を食塩水でざっと水洗いし、40℃前後のお湯で指の腹を使って卵をつぶさないように気を付けながら薄皮から卵を取り外す。さらに冷水を流しながら浮き上がってくる薄皮を取り除くという少し面倒な作業が続く(そういえば上述の私の友人も数の子作りで一番面倒なのは薄皮を取り除く作業だと言っていた)。そのあと、卵をザルに上げて水気を切り、フタができる容器に、醤油、酒、みりんを適量、そして卵を入れる。そのままフタをして 30 分から1時間冷蔵庫に入れ、味がなじんだら出来上がり、味が物足らない場合は引き続き浸漬を続ければ良いということだ。薄皮取りの作業は少々面倒臭そうだが、一度、自分の好みの味付けのイクラを作ってみるのも良いかも知れない。

ところで今回、イクラのことを調べていると、「魚卵界の王様、黄金イクラ」という文言が目に飛び込んできた。その写真を見ると確かに見慣れた橙色～赤色ではなく、かなり黄色を帯びており「黄金」の冠もガセネタ

ではない黄金色だ。この黄金卵はサケではなくヤマメ、しかも 30 センチを超える「尺ヤマメ」の卵なのだ。サケがカニやエビに含まれるカロテノイドを吸収した結果、イクラはあのような橙色になるが、ヤマメは養殖場でそのような色素系のエサを食べていないことから黄金色を帯びた卵を産むそうだ。肝心の味については特にイクラをしのぐほどではないようだが、一度食べてみたいと感じた。

イクラと言えば「人工イクラ」も有名だ。最近では理科の実験でも取り上げられるくらい一般化してきている。駒込ピペットなどを使ってアルギン酸ナトリウム溶液を塩化カルシウム溶液に1滴ずつ落としていくと球状になったアルギン酸ナトリウムの表面が固化し、イクラの命とも言える、あのプチプチ感が出るのだそうだ。これに食用色素と味をつければ完成だが、天然もののごとく「目」の部分も作りたい場合は、途中でサラダ油を混ぜ込めば良いらしい（逆に遊び心で青や緑のイクラを作ることも可能だ）。ところで、回転ずしなどのイクラが天然か人工か気になる時もあるが、その場合は一粒取り出してお湯をかければ判別できる。天然ものはタンパク質を含むため白濁するが人工イクラはそのままだからだ。

鶉卵命

冒頭で述べたように、私はウズラの卵に目がない。鶏卵ももちろん好きだが、それでもなお、私がウズラに優位性を感じる理由はいくつかある。まず一つ目はシンプルにその大きさだ。鶏卵を一口にほおばることは難しいが、鶉卵は例えば串に刺し、黄身と白身を一気に丸ごと味わうことができる。さらに、味自体についてもウズラの卵の方が「味が濃く、まったりしている」と感じるのは私だけだろうか（特に黄身部分）。ざるそばなどに添えられる理由は、そのサイズに因るところが大きいのであろうが、あの量でもしっかりと出汁つゆにアクセントを利かせることができている事実は味の濃さとも関係があるのではないかと推察する。

仮にウズラ卵の方が濃い味ということが事実であれば、これはどんな成分に起因するのだろうか。栄養価については、鶏卵に比べてビタミンやミネラル、そしてタンパク質含量が多い一方で、脂肪が少なめということが知られている。こうしたデータから、栄養価はウズラの卵の方が高いので良い、というようなコメントも目にする。しかし、両者の摂取量の違いを考えると、栄養価の差異はさほど意味のあることではないだろう。一方、味の違いについては、鉄分などのミネラルが多いことが関係しているのかも知れないが、調べた限りでは決定的な要素はわかっていないようである。

余談になるが、ウズラの肉部分については、あまり流通していないのが現状だ。私もこれまで数えるほどしか食べた経験はないが、京都の伏見稲荷大社の近くに、スズメとウズラが食べられる店があり、ふらりと入ったことがある。どちらの鳥も「丸焼き」の名にふさわしく、「ほぼそのままの姿」で串に刺され、こんがりと焼かれた状態で出された（デリケートな人ならその姿を見ただけで敬遠するかも知れない）。肝心の味の方は鶏に比べ「特に絶品」というほどはなかったと記憶する。

おわりに

今回は様々な卵を雑多な角度から取り上げてみた。現存する生物で最大と考えられているダチョウの卵の味も気になるし、もっと色んな魚の卵も味わってみたい。食材として魅力あるだけでなく、生物学上の神秘を秘めている生命体でもある卵は、身近でありながら特別な存在だと強く感じる。

2018 年 2 月号

【6 年後の雑感】

そういえば昨年、卸売市場で新鮮な筋子が売られており、イクラ作りに挑戦してみました。この原稿に書いてある方法でやりましたが案外、簡単で美味しくできました。手作りの利点は、まず費用がかなり安くなる、そして好みの味付けにできるという点です（味付けしていないイクラは無味に近いです）。大量に処理しても冷凍保存できるので今後も続けてみたいと思っています。

気になった身近な科学の話題

Familiar scientific topics of interest

はじめに

飲酒の旗色が悪い。過度の飲酒はご法度だが、適量であれば古来より「百薬の長」と評価されてきたはずのアルコール。私の日常生活において、これほど精神的な潤いを与えてくれる液体はないと痛感しているのに、最近、「少量でも体に悪い」という記事を目にしてあまり良い心地ではない。今月は、昨年から今年にかけて新たに報告された、飲酒の悪い側面に関する研究結果に加え、少し気になった他の話題を併せて紹介したい。

適量でも脳に悪い？

まず、飲酒に関して全否定的な研究結果を二例取りあげる。最初は、「適量の」飲酒であっても脳機能に悪影響があるとする論文[1)]だ。この研究では、過去 30 年間にわたり、脳の核磁気共鳴画像（MRI）検査を受けた 550 人（平均年齢 43 歳の男女）を対象として、1 週間のアルコール摂取量と脳機能の変化との関連性が調べられた。こうした疫学研究では飲酒量の規格化や定義が重要となるが、ここでは、アルコール 8 g を 1 ドリンクと規定している（たとえばアルコール度数 5%のビールであれば 200 mL が 1 ドリンクに相当する）。

記憶や空間認知力に重要な脳の海馬部分の委縮について、飲酒量との相関性を解析した結果、週 30 ドリンク以上の群では飲酒しない群に比べて海馬萎縮のリスクは 5.8 倍にも高くなっていた。また、週に 14-21 ドリンクという、さほど飲酒量が多くない群でさえもリスクは 3.4 倍だった（私はこの群に属するだろう）。また、重要なことに週に 1-7 ドリンクという、「適量あるいはそれ以下（？）」の飲酒量群に関しても、非飲酒群に比べてリスクを低下させる「良い効果」は確認できなかったという。

この調査研究はオックスフォード大学とロンドン大学という英国の大学が共同で実施したが、英国における食事ガイドラインの「飲酒の適切量」は、週に 17.5 ドリンクまでとされている。日本でもほぼ同様の量と規定されているが、調査結果をそのまま受け取れば基準の見直しが必要となる結果だと言える。

お酒による DNA 損傷

次も科学雑誌「Nature」に掲載された悪影響の話だ。マウスにエタノールを投与したところ、造血幹細胞の DNA 二重鎖が切断され、これは不可逆的であったという[2)]。ただし、これはアルコール代謝能力が十分でないマウスを使った実験結果だという点を指摘したい。体内に吸収されたエタノールは遺伝子変異性があるアセトアルデヒドに代謝される。アセトアルデヒドはその脱水素酵素（ALDH）によって酢酸にまで代謝されれば無害となるが、ALDH1 と ALDH2 の 2 種類あるうち、この実験では後者を欠損したマウスが使われているのだ。アジア人を中心として、ALDH2 の機能が弱いかあるいはない人が多く（約 5 億 4 千万人）、こうした体質の場合は特に注意が必要というのが著者らの主張だ。

しかし、である。この研究は前述の例とは違い、適度な飲酒量を反映する条件下では実験されていない。つまり、アルコール投与量は 5.8 g/kg 体重であり、これを 4 時間空けて二回に分けて投与した、といういささか過激なものである。たとえば、体重 60 kg の場合で概算すると、ビールであれば約 4 L を 2 回に分けて、という量であり、さらにそれぞれイッキ飲みという条件だ。従って、少なくとも「適度な酒量でも遺伝子変異が起こる」という結論にはならないだろう。しかも、投与方法は経口投与ではなく腹腔投与なのでマウスにおけるアルコールやアセトアルデヒドの血中濃度は恐ろしいことになっていたのではないだろうか。

良い情報も！

2017 年は左党にとって旗色の悪い研究報告ばかりで厄年だったかと言えば、実はそうでもない。UC サンディエゴのグループによる朗報[3)]があり、1984-1987 年の期間に認知機能などを対象としたコホート研究結果だ。調査対象は、85 歳の段階で認知症を発症していない 1344 名であり、アルコール摂取量（「moderate」、「heavy」、「excessive」に分類）と認知機能との相関性が解析された。

すると面白いことに、調査された地域がリゾート地であることと関係しているのか、集団における飲酒者の割合は 88%にも上り、また 49%が「moderate」グループであった。さらになんと、「moderate」および「heavy」集団（65 歳の女性で 1 日 3 ドリンクまで、同男性で 4 ドリンクまで）の場合、85 歳まで認知機能に問題がなく生活できる確率は「非飲酒者」よりも 2 倍以上、有意に高かった。また、「excessive」集団でさえ、喫煙要因を補正するとオッズ比はこれまた 2 以上であったということだ。さらに、飲酒頻度の影響に関しても、非飲酒者に対して、1 ヶ月に 2 回程度の人のオッズ比は 1.92、週 1 回程度の人が 1.79、毎日飲む人ではなんと 2.30 と、脳機能が健全に維持できる可能性はかえて高くなるという結果になったのだ（これを知って、リゾート地で生活すると飲酒の悪い面でさえ好転してしまうのか、という考えも頭をよぎったがその可能性については全く不明である）。

指の長さが語ること

話題を変えよう。自分の指の長さが他人に比べてどうかなど、日頃は全く気にかけないだろう。しかし、それが筋力やメンタル面に関係するかも知れない、という研究報告がある[4)]。具体的には、人差し指の長さを薬指の長さで割って算出される数字「示指環指比」が指標となる。オーストラリアの研究グループでは、男子生徒 57 名（13-18 歳）をリクルートし、示指環指比と握力の強さとの相関を解析した。その結果、この比率が小さい、つまり薬指が長くなるに従って握力が強くなる傾向にあり、むしろ年齢や体格などの要素は無関係であったという。ちなみに、一般的に女性の場合は人差し指と薬指の長さは、ほぼ同じあるのに対し、男性では人差し指と比べ薬指の方が長い人の方が多く、筋力との関係性に合致している。

また、この結果は単なる偶然でもないようで、その原因についても仮説が提示されている。すなわち、「指の長さを決定する一つの要因は、胎児の発達時におけるテストステロン量であり、これが多いほど薬指は長くなる。一方、テストステロンは、運動能力の向上にも寄与していることから、示指環指比が小さい人の方が概して運動能力が高い可能性が高い」という説明だ（なぜ薬指が選択的に長くなるのかは不明）。

一方、示指環指比は性格などにも影響するという。この値が平均より小さい場合は、どちらかというと積

極的な性格であり、特に男性の場合は、より男性的で支配的な力を持つ人が多いそうだ。さらに、ある調査では、プロのミュージシャンの場合、平均値よりも小さい人の方がスキルは高い結果になったという。逆に、示指環指比が平均値よりも大きい場合、同調性に優れ「良い人」になる傾向にあり、そして男性の場合、試験の成績は良いが、超常現象や迷信を信じやすい面もあるという。いささか眉唾的な匂いも感じるが、これらの情報に関して、今後さらに科学的な検証が実施されることを望む。

ところで、当然のことだが、気になるので自分の示指環指比が測ってみたが、0.96 という微妙な数値であった…(超常現象は信じる方ではない…※男女の平均値は、それぞれ 0.95 および 0.97)。

犬が北向きゃ？

最後のトピックは 2017 年の論文ではなく、2013 年に公開されたものだが、その内容を知ったのが昨年だったので例外として紹介しておきたい。「犬が西向きゃ尾は東」ということわざがあるが、チェコとドイツの研究グループは「犬が用を足すときは南北を向く」というユニークな仮説を発表した[5)]。私は 5 年ほど前からウェルシュ・コーギー(♂)を飼っているが、飼い始めて間もなく、不思議に思ったことがある。便意が湧いてくると歩く速度が遅くなり、その後、お尻を下げるのだが、その前に必ず体をある程度の角度で回転させ、最適ポジションを探すがごとくの不自然な動きをするのである。どの方向でも同じだろうに、なぜだろう？とずっと思っていたので、この記事を SNS で見つけた時は、「えええっ、そうなの!?」と思ったのだ。そこで、その原著論文を読む前に、彼のしゃがみ込む方角について何度か注意を払って観察したが、特に南北を向くということはなかった(笑)。

論文の内容に入ろう。この研究グループは、総計 70 匹(37 種の犬種)について、ウンチを 1893 回、オシッコを 5582 回、観察し体軸方向との相関性を 2 年間以上にわたって解析した。その結果、「犬は南北の方向を向いて用を足す」という結論に達したのだ。ということは、ウチの愛犬は例外的に鈍いのだろうか？いや実はそうではない。なぜから、この調査では、犬をリードでつないでおらず、広いオープンスペースで実施されていたからだ(また、調査された犬種はビーグルやダックスフンドが多く、コーギーは 1 匹もいなかったので、現段階では彼が鈍感ということは言えないだろう)。つまり、自分の行動範囲が完全に自由であり、またマーキングの対象となるような電柱などの特殊なスポットがない場合は、本能に従って南北を向いて用を足す確率が高くなるということなのだ。

渡り鳥、鮭、牛、あるいは鹿なども、地球の磁場を感知することができると言われている。また、磁性細菌のように鉄イオンを細胞内に取り込むことで磁気を感知する微生物もいる。なので、犬が磁気を感じることができても全く不思議ではないのだが、なぜ用を足す際に一定の方角を向く必要があるのか、という点には非常に興味がある。実際には、そこには大した意味はないのかも知れないが、たとえそうであっても生物の不思議を感じる。

おわりに

今月は比較的身近な科学の話題を取り上げてみた。エビデンスの強さとしては十分ではない報告が全体的に多いようにも感じたが、それぞれの情報を知った時に「えっ!?」と思わされたのは日常生活への密接度

が高いからに他ならない。複雑で難解な基礎科学も重要だが、こうした一般的な現象にも科学的な説明が施されることは非常に大切だろう。

参考文献

1) Topiwala A, et al.: BMJ., **357**:j2353. doi: 10.1136/bmj.j2353 (2017)
2) Garaycoechea JI, et al.: Nature., **553**(7687):171-177 (2018)
3) Richard EL, et al.: J Alzheimers Dis., **59**(3):803-814 (2017)
4) Tomkinson JM, and Tomkinson GR.: Early Hum Dev., **113**:7-9 (2017)
5) Hart V, et al.: Front Zool., **10**(1):80(2013)

2018 年 3 月号

【6 年後の雑感】

昨年、厚労省が「飲酒ガイドライン」を設定しました。1 日当たりの「純アルコール量」が、男性で 40 g 以上、女性で 20 g 以上を摂取した場合、生活習慣病のリスクを高めるという見解です。

★ちなみに純アルコール量 20 g は以下が目安です。

・度数が 5%のビール:500 mL
・7%の酎ハイ:350 mL
・12%のワイン:200 mL
・15%の日本酒:180 mL 弱
・25%の焼酎:100 mL
・43%のウィスキー:ダブルにあたる 60 mL

僕は大丈夫です(笑)。

実験動物に関する最近の話題

Recent topics on experimental animals

はじめに

先日、研究室に配属予定の学生に対して卒論テーマについて説明した。私の研究テーマは細胞系と動物系に分類できるが、後者については、「マウスやラットを解剖することになるので嫌であれば遠慮なく言って」と必ず伝えている。当然、「血は見たくない」という気持ちを尊重するが、面白いことに(面白いと言っては語弊があるが)、動物実験に対して最初は後ろ向きだった学生でも、経験を積むにつれ淡々とメスを入れるようになるケースがある。こうした変化を見せる頻度は比較的高く、動物実験の善悪はさておき、非常に印象的な現象だと思っている。

以前もこの紙面で述べたが、動物実験に対する私の見解は「必要悪」である。その理由は、科学の進展のため、ある程度の犠牲を避けることは困難だとシンプルに思っているからだ。しかし、真摯な反対意見があることも理解できているつもりであるし、そうした意見にも謙んで耳を傾けるべきだと肝に銘じている。

最近、見つけた「Are happy lab animals better for science ?」(意訳:実験動物が幸せであれば科学の質も上がるか?)という興味深い記事[1)]の紹介を含めて、動物実験に関連する最近の話題を拾ってみた。

実験動物数の現状

まず、国内で犠牲になっている実験動物数の推移について、日本実験動物協会(公益社団法人:http://www.nichidokyo.or.jp/index.html)が公開しているデータを引用したい。ちなみに、本協会の公益目的事業としては、(1)調査資料収集など(以下で取りあげる実験動物年間総販売量調査や実験動物関連請負・派遣に関するQ&A集等の作成など)、(2)動物福祉についての相談・助言や動物生産施設等の自主管理に対する第三者による調査など、(3)研修やセミナーなど、(4)実験動物 1 級・2 級技術者や実験動物技術指導員の資格認定試験など、が掲げられている。

国内で使用されている実験動物の数を正確に把握することは非常に難しいが、同協会では国内の主な実験動物販売業者や大学の研究者(総計 45 団体)を対象に、昭和 60 年から 3 年後ごとに、生産販売、仕入れ販売、輸入販売した実験動物数をアンケート方式で調査している。最新の調査結果は平成 28 年度のものであり、使用数の変動に関する概要は以下の通りだ。まず、実験動物として最も汎用されているマウスについては、最多であった昭和 63 年度(939 万匹)の約 1/3(320 万匹)にまで減少、ラットも同様で最多の平成 3 年度(380 万匹)の 1/4(90 万匹)にまで減少している。さらに、モルモット(平成 10 年度 535 千匹から 13%にまで減少)、ハムスター(平成 10 年度 83 千匹から 10%にまで)、ウサギ(昭和 60 年度 334 千匹から 14%にまで)、イヌ(平成 3 年度 39 千匹から 12%にまで)、そしてネコ(昭和 60 年度 114 百匹から 5%にまで)についてはさらに顕著な減少傾向を見せている。

しかし全て種類の実験動物の使用数が減少しているわけではないことも指摘しておくべきであろう。たとえば、サル類は昭和 60 年度から減少傾向にあったが、平成 10 年度からは増加傾向にあり、最近は 3 千頭前後で推移している。またブタは昭和 60 年度から増加し、平成 10 年度から減少したものの、平成 19 年度から再び増加しており、今回の調査では過去最多の 3,199 頭であったということだ。

このように、動物愛護の観点から、実験動物の使用数は全体的に明らかな減少傾向にあるが、動物種によっては使用数の低減化が容易でないことも事実のようである。

3R の概念

動物実験の問題を議論する上で、「3R」に触れることは重要だ。3 つの R とは、replacement（動物実験に代替できる新しい実験方法の探索）、reduction（実験動物使用数の削減）、refinement（動物の負担を軽減し、実験精度を向上させる技術の開発）の頭文字であり、1959 年に英国の Russell と Burch によって提唱された。動物実験を実施する上で世界的な基本的概念・指針である。日本では当初、refinement だけが主眼に置かれていたが、2005 年に動物愛護と管理に関する法律の改正があり、その際に、残りの２つの R の概念も導入されたという経緯がある。また、上記の 3R に比べると普及率は低いが、responsibility （責任）または review（審査）を加えて 4 つの R という概念が提唱される場合もある。

上記の概念を遵守・推進することは、犠牲となる実験動物の数の抑制や苦痛の軽減に極めて重要だと考えて良いであろう。同時に、実験動物の数をゼロにすることが不可能である現状では、それに向けた努力や工夫を常に怠ってはならないと強く感じる。その一方で、各研究機関で達成可能な限界にまで 3R が遂行されているかの検証も必要であろう。

双方の主張

たとえ科学の進展のためであっても、実験動物の使用を全面的に否定する人々の数は少なくない。「動物実験　反対」のキーワードでインターネット検索すると様々な団体のホームページがヒットするが、今回、そのいくつかのサイトを閲覧してみた。反対意見の主なものとしては、（1）実験動物は人間とは性質が違うので無意味、（2）動物の生きる権利を侵害している・残酷である、（3）実験動物を使用する上での受益者はごく一部であり税金の無駄使い、というところであろうか。一方、容認派の主張は、（1）人間と性質が違うことは認識しているが、個体としての情報は動物実験以外では取得できない、（2）これまでの科学の進歩（抗生物質やワクチンなどの開発やビタミン欠乏症対策など多数）において動物実験の役割は不可欠であった、（3）昔とは違い、実験動物の取り扱い方法や情報公開に関してより厳密なルールが施行されている、などである。

ここで重要な論点の一つは、「実際のところ、動物実験はヒトの役に立っているのか」、言いかえると「貴重な動物の命に値するほどのメリットがあるのか」ということではないだろうか。「ヒトと実験動物は生物学的に違う」__これは紛れもない事実であり、ヒトに対する毒性などを正しく評価するには、それこそ新たな実験「動物」としてクローン人間を使うしかないであろう（もちろん 1000%反対です）。その一方で、これまでの科学の進歩を語る上で動物実験が不可欠だったことは自明だとも強く感じる。たとえば、動物実験反対派の人が「私は今日から動物実験が関わった要素を全て生活から排除する」と宣言したらどうなるだろう。化粧

ができなくなるくらいは良いとして（女性の場合）、添加物をいっさい含まない食品を探し求め、病気になっても薬を買うことはできず、また入院した場合に受けられる治療法は限定されてしまうであろう。今後は動物実験を完全に廃止して、それに替わる評価系で開発研究を進めるという選択肢もあるが、それはそれでヒトにおける新たなリスクを生む可能性があり、スイッチの切り替えはそう簡単ではない。

いずれにせよ、世界的に動物実験縮減の傾向が広がってきていることは注目される。EU（欧州連合）では、1990 年代以降、動物実験の規制が厳しくなり、2009 年には実験動物を用いて開発された化粧品の販売が全面禁止となった。また、2013 年には化粧品の開発を目的とした動物実験自体が禁止されている。日本国内でもこうした流れはある程度、支持されており、国内の大手化粧品メーカーの中には、社内外での動物実験廃止の方針を打ち出しているものもある（ただし、すでに市場で流通している化粧品の安全性を証明する際に、動物実験が唯一の手段である場合は例外としている）。動物実験を実施せずに、どうやって安全性を担保するのか。メーカーの話によると、今後の製品の安全性評価には過去に蓄積された実験データやヒトボランティア試験を活用するということだ。こうした方向性の転換により、犠牲となる実験動物数が減少することは明らかだが、上述のように、新たな安全性の問題が浮上することは避けて通れないであろう。

ところで、動物実験への反対姿勢が時として過激になることがあるのをご存じだろうか。SHAC（Stop Huntingdon Animal Cruelty、※Huntingdon は英国の医薬品開発業務受託機関の一つ）という動物愛護団体は、動物実験廃止のため非合法手段にまで訴える過激な活動を行っていることで知られている。たとえば、Huntingdon 研究所の敷地内に無断で侵入し、関係者の傷害事件を起こすだけでなく、研究所と取引のある製薬会社や関連金融機関にまで嫌がらせ行為を拡大しているのだ[2)]。さらに、この団体は攻撃の矛先を日本にも向けており、国内のある大学への侵入し、その後、裁判所に「研究者が真摯に研究を続けている大学に、独善的な考えで動物実験反対を唱え侵入したことは建造物不法侵入である」として懲役 3 年の判決を言い渡されている[2)]。手段を選ばない、こうした過激な活動は論外だが、SHAC が不法に得た大学内の動物実験の情報が国内の動物実験反対団体に流出したケースもあるようで、真摯な活動を行っている動物愛護団体との線引きが難しくなってしまう場合もあるようだ。

実験動物の QOL

最後に、「実験動物の飼育環境を改善すると実験データが違ってくる」という興味深い話題に触れたい。動物実験を行う上で最も大切な要素の一つは飼育条件を統一することだ。実験誤差を最小化するため、同じ実験群の動物に同じ餌や水を与えることはもちろん、飼育環境や取り扱い方などに関しても差異が生れないように配慮することが重要だ。生活環境を揃えることはデータの再現性という意味で必須な要素だが、多様性を基盤とする私たちの日常生活とは対極の状態であることも指摘できる。動物実験での結果がヒトで再現できないケースが多い現状も、こうした絶対的な条件の差異が主因であると考えられる（薬剤開発の場合、9 例中 1 例しか動物実験通りの効果を示さないという報告もある[1)]）。

科学実験に動物が使用され始めたのは 19 世紀半ばであるが、当時の飼育ケージでは自由に穴を掘ったり、回し車を楽しむ環境が許されていた。しかし、この環境では実験誤差が大きくなるため、1960 年代頃から実験動物は、小さく安価で、また衛生的なケージに閉じ込められるようになった。皮肉なことに、こうした

変化によって実験動物には肥満やがんの増加、あるいは免疫機能の低下傾向が見られるようになったことは注目に値する[1)]。また、効率的な実験環境は動物のメンタル面にも深い影響を与えるだろう。飼育スペースにも限りがあることから実験動物は狭いケージの中で一生を過ごし、自由に野原を走り回る機会はない。また、ペット用ハムスターなどとは違い、ストレス解消のため回し車に乗ることもない。生れてから死ぬまで、ずっと単調で刺激のない生活環境を強いられるため、経験値の蓄積は乏しく、知能や知覚の発達に影響する可能性は十分に想定される。そこで生まれてくる研究テーマは、「実験動物の生活環境を充実させ、ヒトと同じように幸福感などを味わう機会を増やせばどうなるのか」というものである。実に興味深いことに、こうした改善操作によって、実験結果が違ってくるという知見がいくつか報告されているのだ[1)]。

生活環境が良い実験動物の方が生体機能に優れているという説は 1940 年代ごろから提唱され始めた。たとえば、心理学者の Hebb 博士は自宅で娘と育てていたラットが実験動物に比べて知能の発達が優れていることを 1947 年に見出している[1)]。同様に、ケージ内に木片や立体式の迷路を置いておくと脳の感覚野領域が増加するという知見も 1960 年代に報告されている[1)]。さらに 2000 年、メルボルン大学の研究グループは、マウスのケージに巣作りのための段ボール、色鮮やかなボール、そして梯子やロープなど、遊びの要素を加えておくとハンチントン病のリスクが低減することを明らかにした[1)]。それまでハンチントン病は遺伝的要素が全てだと認識されていたが生活環境も影響することを初めて実証した研究例である。さらに興味深いことに、こうした生活環境の改善効果は知覚や知能などの脳機能だけに及ぶのではない可能性がある。2010 年、オハイオ州立大の Cao 博士らは、回し車、隠れ場所、迷路、そして木のブロックなどを備えたケージでマウスを飼育すると、コントロールに比べてがんの発生率が 80%も低下することを報告した[1)]。

QOL の高い生活環境で生活している実験動物とは異なり、ストレス負荷の強い旧来の生活環境を強いられている実験動物では、精神面や基本的な生体機能に顕著な差異が生じ、それが臨床試験における結果との乖離要因となることは想像に難くない。しかし、実験動物の生活環境の改善にはコスト増など経済的な問題もあり、また実験誤差という要素においては研究者には厳しい条件変更かも知れない。したがって、明日からすぐにでも導入できる研究アプローチとは言い難いが、今後のさらなる評価や検証に値する観点であろう。事実、実験動物の生活環境改善の効果に関する研究例は年々、増えてきており、2016 年には 160 編の論文が発表されている。また、同年の米国癌学会における実験動物のセクションでは、171 題の演題のうち 83 題が生活環境の改善に関連するものであったという[1)]。

おわりに

動物実験の是非に関する問題に始まり、最近、注目されている関連トピックスを取り上げた。仮に、実験動物の QOL を高くする研究手法が主流となったとしても、動物の命を犠牲にする、という事実に何ら変わりはない。実験動物の苦痛や犠牲を低減化するための 3R のような実験方針は当然として、さらなる改善策は多方面において今後も追究されるべきであり、また動物実験に関する情報公開もこれまで以上に必要だと感じている。

参考文献

1) http://goo.gl/qNnNct
2)黒澤努、YAKUGAKU ZASSHI, **128**(5):741-746 (2008)

2018 年 4 月号

【6 年後の雑感】

動物実験は可能な限り縮減すること、動物愛護団体は「たとえば動物実験なしに開発された薬を飲む覚悟があるのか」などを熟考すること、推進派と否定派は科学に基づいて冷静に議論すること、などが大切だと思います。

アスリートの食

Foods for athletes

はじめに

私はスポーツ観戦が好きだ。自分で体を動かすことも好きだが、一流選手が魅せてくれるパフォーマンスの感動は時として筆舌に尽くし難いものを感じる。芸術や音楽、そしてスポーツなどが大衆に与える恩恵はもっと高く評価されるべきであり、その点において先進国の中で日本は決して胸を張れる状況にはないと痛感する。スポーツ選手が良い成績を収めるためには、質の高いトレーニング（肉体・精神）、適切な休養、そして技術の向上に結びつく栄養素を摂ることが重要であることは論を待たない。今月は、一流スポーツ選手の食事などを取り上げ食の重要性を再認識する機会にしたい。

必須なガソリン

ツール・ド・フランス（Le Tour de France）は、フランスなどで行われる自転車のロードレースとして知られている。プロ選手が参加し、年間の賞金総額は 2.7 億円にも上るということだ。レース期間も 23 日間と長丁場であり、その間、距離にして 3500 km 前後、高低差 2000 km 以上を平均時速約 40 km/h（優勝者の場合）で駆け抜けるという、私のような凡人には想像すら難しい過酷な競技だ。当然、食事量も平均的なものではなく、練習期間中の摂取カロリー量は一般成人男子の 2 倍以上の 5000 kcal/日にも上るという。

このように、個々の競技によって適切な摂取カロリーが異なることは、アスリートにとっての適切な食事を考える上で基盤となる。必要なエネルギー量は、年齢、性別、体格や脂肪・筋肉量、練習の強度や内容、熟練度、そしてトレーニングの目的など多くの要素によって大きく変動するが、日本体育協会の資料[1)]によると、以下の式によって概算できるという：推定エネルギー必要量（kcal/日）＝28.5 x LBM（kg）x PAL（LBM: lean body mass, 除脂肪量、PAL: physical activity level, 身体活動レベル）。PAL については、基本的には 1 日の活動量に応じて 1.50-2.00 と設定される。しかし、アスリートに関しては、トレーニングがない時期とある時期では、それぞれ 1.50 および 2.50 と設定範囲が広くなっている。また、エネルギー源として重要な炭水化物の摂取量については、筋力・瞬発力系のアスリートは体重 1 kg につき 6 g、持久系アスリートは 7 g-10 g 程度、タンパク質の目安量は、それぞれ 1.7-1.8g、および 1.2-1.4g 程度となるように国際オリンピック委員会が推奨している[2)]。

目的に応じて

アスリートと一口に言っても、筋肉をつけたい場合と減量を目的とするボクサーのような場合では当然、食事内容は異なる。たとえば、前者の場合は、筋肉に負荷をかけるレジスタンストレーニングを中心に行うが、トレーニングによって分解した筋肉のタンパク質を食事で補うことが大切である。さらに、事前に糖質を十分に摂り、筋肉中のグリコーゲンを蓄えておき筋肉タンパク質の分解の抑制を試みることも大切だ[1)]。また、タ

ンパク質の摂取量を増やせば増やすほど筋肉量が増えるということはなく[3)]、逆に体脂肪の増加につながるリスクもある。このため、日本体育協会ではタンパク質の摂取量を2 g/kg程度を上限にすることを推奨している。

また、筋肉タンパク質の補強や疲労回復に関する分岐鎖アミノ酸の効果も注目されている。筋タンパク質において分岐鎖アミノ酸含量が多いことから、それらを摂取することで分解抑制効果が期待される。また、分岐鎖アミノ酸は、トリプトファン（脳内の疲労感伝達物質であるセロトニンの前駆体）と血液脳関門で拮抗作用を示すことから疲労感を軽減するとも考えられている。こうした効果については議論の余地があるようだが、私はその問題とは別に、トレーニング時に疲労感を感じることはアスリートとして大切な要素だと思うので、それをマスクすることの必要性には少し違和感を覚える。

逆に、体重を落としたい場合は、筋肉などの除脂肪量の著しい低下を防ぐことが鍵となる。しかし、体脂肪、特に皮下脂肪を落とすには時間がかかるので、食事やトレーニング方法には十分な計画性が必要だ。具体的には、アルコールなどは排除し、脂質や糖質など必須な栄養素については余分な量を減らし、逆に、野菜類、海藻類、きのこ類などの摂取量を増加させる。また、肉や魚を摂る際には、脂肪分を除去するなどの配慮が必要となり、そうした目的の調理法の導入も効果的であろう。

また、持久力が必要なアスリートに関しては、グリコーゲンの貯蔵量が重要となるため、トレーニング後などでの糖質の補充に配慮する。たとえば、コンスタントに中～高強度の持久性トレーニングを行うアスリートには、7-10g/kg/日の糖質摂取が推奨されている[2)]が、これは、体重60 kgの場合で420-600 gの摂取量となり、ご飯の量に換算すると、1日あたりどんぶり4-6杯にも相当する[1)]。同時に、糖質代謝に必須なビタミンB1などの微量栄養素の摂取に努める必要があることは言うまでもない。

水の重要性

私が中学校でサッカーをしていた時代は、「練習中に水を飲まない」ことが常識であり、顧問や先輩の目を盗んでコソコソ飲んでいた水道水の美味しさは今でも覚えている。水を飲んではいけない理由として、当時の顧問は「疲労感が出るから」と言っていたように記憶するが、現代社会ではこれが非常識であることは言うまでもない。漫画「巨人の星」でもお馴染みの「ウサギ跳び」についても同じであるが、スポーツにおける昔の常識が覆されている例は少なくないのかも知れない。

日本体育協会の「スポーツ活動中の熱中症予防ガイドブック」には、気温の高い日には15-20分ごとに休憩を取り、1回に200-250 mlの水分を1時間に2-4回に分けて飲むことが推奨されている。また、飲料水の温度は5-10°Cくらいが適当で、0.1-0.2%の食塩と3-6%の糖分を含んだものが望ましいということだ。もちろん、これらの数値は目安に過ぎず、気象条件、トレーニングの強度、あるいは個人の熟練度や健康状態によっても異なってくる。また、水分や電解質の損失は、その程度に応じて、熱痙攣（筋肉の痙攣）、熱疲憊（頭痛、おう吐、失神など）、熱射病（多臓器不全や昏睡状態など）などの重篤な症状をもたらす可能性がある。「練習中には水を飲まない」という「掟」がいかに常軌を逸した悪習であったかを痛感する。

具体例と公認スポーツ栄養士

アスリートが栄養について深く勉強し、自らの健康や体調を管理できれば理想的だ。しかし、実際には自分のトレーニングのことで頭がいっぱいでそこまで気が回らないのが現状であろう。

2008年に開催された北京五輪のソフトボールで、上野由岐子投手の大車輪の活躍などで金メダルを獲得した感動は記憶に新しいが、この大会でスポーツ栄養マネージメントの重要性が注目された[4)]。紙面の都合上、その詳細は省略するが、栄養指導に関して、1年目は食事・栄養の基礎的な知識とスキルを身に付け自己管理すること、2年目は勝つための身体に作り上げ，試合時の食事・栄養管理を完成させること、オリンピック期間中は暑熱環境下での長期間の試合を良好なコンディションで戦い続けること（チームの目的は猛暑の北京で「バテない」だったそうだ）、というように段階ごとの目標を掲げ、選手達のコンディション作りを通して金メダルに貢献した。

一方、2013 年 1 月の NHK クローズアップ現代では、「アスリートごはん ～最新科学が支える究極の食～」という内容が放映された。その概要をインターネットで見ることができるが（https://goo.gl/BGCT5C）、ロンドン五輪のフェンシング男子団体の千田健太選手の興味深い話に目が留まった。オリンピックが開催される 4 年前、千田選手はスタミナ不足に悩んでいた。そこで、管理栄養士に栄養指導を依頼し、筋肉のグリコーゲンの貯蔵を増やすべく、糖質やビタミン B_1 が豊富な食事を練習直後に摂るように努めた結果、試合の後半でもスタミナ切れしなくなったということだ。千田選手のもう一つの悩みは、体重が増えやすい体質でこれが瞬発力の阻害要因になっていたことであった。栄養指導を受ける前は、筋肉をつける目的でタンパク質を摂るために肉類などを多く食べていたが、これが過剰だったため、前述のように脂肪として蓄積される可能性が考えられた。この問題点に着眼した食生活改善の効果もあってか、結果的に銀メダルを獲得。千田選手は「食事でここまでパフォーマンスが変わるんだなと思いました」とコメントしている。

一方、リオデジャネイロ五輪の水泳種目で、400 m 個人メドレーの金メダルを始め、総計 4 個ものメダルを獲得した萩野公介選手についても食とパフォーマンスに関する逸話がある（日刊スポーツ、2016 年 6 月 10 日）。萩野選手は小中学生時代から水泳選手として頭角を現していたが、野菜や牛乳が苦手でお菓子は自由に食べていたそうだ。しかし、高校へ進学後、「これではいけない」と感じた母親がコーチや栄養士と相談しながら、毎日の食事の食材やメニューを記録し、同時に体重や体脂肪率もチェックした（高校の 3 年間で母親がつけた食事ノートは 4 冊にもなったという）。そのデータをもとに、月 1 回の頻度で栄養士から栄養指導を受け、パフォーマンスを上げるための食事を追究していった。たとえば、体格を大きくし、スタミナもつけるため、6 時半に朝食、10 時に補食、12 時半に昼食、練習前の 17 時に補食、練習後の 20 時半に補食、22 時に夕食、就寝前の 24 時にも補食、というように 1 日 3 食から 7 食に変更し、1 日の摂取カロリーは 4000 kcal にも上った。もちろん、単なるカロリー過剰にならないように、夕食は基本的に「ご飯、主食 2 品、副食 2 品、果物、乳製品」とバランスを重視した。また、大豆や豚肉などを多用する一方で、脂肪分の多い鶏肉の皮などは除去するなどの配慮もなされた。こうした周囲の協力がアスリートの背中を一押しも二押しもすることは想像に難くない。

こうした背景から、日本栄養士会と日本体育協会が共同認定する公認スポーツ栄養士という資格が

2008年に作られた。資格取得条件としては、1)管理栄養士であること、2)公認スポーツ栄養士養成講習会を受講しようとする年度の4月1日時点で満22歳以上であること、3)スポーツ栄養指導の経験があること、またはその予定があること、4)日本体育協会と日本栄養士会が認めた者、の4項目が掲げられている。平成26年7月の段階で、150名が本資格を取得しているということだ。今後も公認スポーツ栄養士が活躍する機会は増えていくのではないだろうか。

強烈な反証

今回のコラムは、「このように、アスリートのパフォーマンスは栄養によって左右される」という、ある意味わかりきった結論で終わることもできただろう。しかし、その結論でおしまい、ということにはならないから食の問題は面白いのだ。というのも、一流アスリートが極端な偏食家であったり、栄養などに全く気を配っていない例が少なくないからだ。たとえば、アスリートとして説明が不要なイチロー選手は、打席に入る前に投手に向けて右腕を伸ばすなど、独自のルーティンを持っていることが有名だが、一度目のマリナーズ時代は毎朝のようにカレーを食べていたそうだ(このルーティンは、今では食パンとそうめんという、これまた摩訶不思議なスタイルへと移行しているらしい)。また、独身時代は野菜を嫌い、オリックス球団のあった神戸では牛タンで有名な焼肉屋へ足しげく通っていたという。

同様に、イタリアのセリエ A などで活躍したサッカーの中田英寿選手は子供の頃から野菜を食べるとじんましんが出るということで(本当だろうか…)、スナック菓子を好き放題食べていたらしい(2006 年のドイツワールドカップでは大量のお菓子を宿舎に持ち込んでジーコ監督に驚かれたという)。また、体操の内村航平選手も同じく野菜嫌いで「好きなものを好きなだけ食べる」というモットーのもと、五輪の時も選手村ではお米と肉以外はチョコレートばかり食べていたというから驚きだ。しかも彼は喫煙の習慣もあるということで、アスリートのイメージ、「健康に気を配るストイックな性格」からはかなり距離がある。

こうした意外な一面を知ると、「食事に気を配ることにどれだけ意味があるのか」という疑問がわくのは当然だ。しかし、上記した達人たちは日頃の鍛錬のレベルがあまりに高すぎて栄養的要素の重要性が相対的に低くなっているだけなのかも知れない。もう一つ、この謎を考える上でヒントとなるかも知れないのは次のイチロー選手のコメントだ。すなわち、彼は自分が偏食である理由について、「食事でストレスを溜めたくない」と言っているのだ。イチロー選手の日頃のプレッシャーやストレスについては私たち凡人の想像の域を超えるが、それゆえに、「食事のときくらい自分が好きなものだけをたくさん食べてリラックスしたい」、という心情なのだろうか。また、偏食を続けていても実際には体調不良などに陥った経験がないのでこうした独自のスタイルに自信があるのかも知れない。いずれにせよ、こうした「偏食一流アスリートの謎」について栄養生理学的あるいは精神医学的な解析を実施すれば何か面白い知見が得られるのではないだろうか。

おわりに

食べものが健康に与えるインパクトについて今さら言及する必要はないし、アスリートのパフォーマンスへ影響も一部の例外を除いては自明であろう。凡人であれ、一流アスリートであれ、食べるもの(= input)によって、健康やパフォーマンス(= output)が左右される様子は、まさに''We are what we eat.''だと

強く感じる。

参考文献

1)「アスリートのための栄養・食事ガイド」小林修平／樋口　満(編集)、2014 年、第一出版
2) IOC Consensus Statement on Sports Nutrition 2010
http://www.olympic.org/Documents/Reports/EN/CONSENSUS-FINAL-v8-en.pdf
3) Tarnopolsky MA, et al., J Appl Physiol, **73**(5):1986-95 (1985)
4) 鈴木志保子、栄養学雑誌、**70** (5):275-282 (2012)

2018 年 6 月号

【6 年後の雑感】

「偏食一流アスリートの謎」は本当に面白い研究ネタになると思ってますが、未だそうした研究成果を聞いたことはありません。イチローさんのコメントにあるようなメンタル的な効果だけでは説明できないでしょうし、「アスリートだから偏食 OK の人間が発生するのか、一般人でも一定割合の人は同様なのか」、非常に興味のあるところです(栄養学関係者の皆様、ぜひご検討くださいませ)。

「ヘンな食べもの」その1

Odd foods, part 1

はじめに

最近、ハマっているブログがある。ノンフィクション作家である高野秀行氏の「ヘンな食べもの」というサイトだ（https://goo.gl/fJ1V2o）。「誰も行かないところへ行き、誰もやらないことをやり、それを面白おかしく書く」をモットーとしているらしく、常人なら絶対に口にはしようとしないであろう食材に次から次へとチャレンジし、その模様をレポートしてくれるのだ。

人となり

高野氏は早稲田大学では探検部[44]に所属し、在学中に「幻の怪獣・ムベンベを追え」で作家デビューしている（Wikipedia、ムベンベは恐竜のような姿と想定されている未確認生物）。また、2002 年の海外取材では、中国出国時に、出国スタンプなしで出国し、以降正式な国境検問所を一切通らずにミャンマー北部のゲリラ支配域を横断しインドに入国したことから、国外追放処分となった。そして、日本へと強制送還されたが、インドの入管のブラックリストに載り、インドへの入国ができなくなったという強者である。しかし、その一方で、タイ国立チェンマイ大学日本語学科や上智大学題国語学部で講師を務めた経験もあるということだ。20 作以上の著作があるが、2005 年には第1回酒飲み書店員大賞[45]を受賞している。

ナマズ

高野氏は、これまでに 40 編を超える「ヘンな食べもの」に関する体験記を投稿しているが、まず私の目に留まったのはナマズ。というもの、もう 20 年以上も前になるが、私はタイ王国北部の美しい都市チェンマイでナマズを食べた経験があったからだ。から揚げのような料理法であったが、真っ黒な外観で、最初はグロテスクに感じたが、実際に食べてみると肉厚・ジューシーな歯応えで、大げさに表現すればウナギのように美味であった（そういえば、実際に、ナマズの養殖方法を工夫することで食味をウナギに近づけようとする近畿大学の試みがニュースとなっていた）。調べてみると、ナマズは中国を中心として、ベトナム、バングラデシュ、さらにはアフリカやアメリカでも養殖されているということだ（日本でも規模は小さいが、意外なことに琵琶湖周辺などでも養殖されているらしい）。

さて、高野氏の話に移そう。ナマズのトピックでは特に気合が入っていたようで、第一話と第二話のタイトルは「“魚界のスタープレーヤー“ナマズ肉の“爆発“料理」、「タイの不思議料理“爆発ナマズ“はビールに合う！」というものだ（笑）。「スタープレーヤー」の冠をつけた理由は、東南アジアにおけるメコン川などの領域

---

[44] 探検部は、コンゴ共和国のテレ湖で約 50 日間、監視を続けたが、ムベンベらしきものは一切目撃できず、湖周辺にも痕跡は一切発見できなかったということだ。

[45] 千葉県近辺の本と酒が好きな書店員と出版社の営業担当が集まり、最も売り出したい本をコンペティションで決定する賞で現在も継続している。

では、海魚より淡水魚が主流だからだろう。タイ王国のナマズ料理には、から揚げ、炭火焼、燻製などがあるらしいが、ここで紹介されているはから揚げの外観は私の食べたものとは少し違った。表面が茶色になっており、巨大なかき揚げという印象だ。ヤム・プラードゥック・フーという名前の料理で、ヤムは「和え物もしくはサラダ」、プラードックは「ナマズ」、フーは「サクサクした」とか「ふわふわした」という擬態語ということだ。ポイントとしては、私が食べた姿揚げとは違って、炭火で焼いた身をほぐし、叩いた後で素揚げしていることだ。また、辛味の強い青マンゴーなどが添えられ、辛くて甘酸っぱいソースがかけられている。この料理に関する別のサイト(https://goo.gl/RXCpsg)には、「(1)肉をミンチになるまで叩いて潰して、臭みを抜いて、(2)ポリポリの食感を楽しんで、(3)甘みと酸味がアクセントになっている、というタイ料理の 3 拍子が揃った素晴らしいメニュー」という表現も見られた。

今回、高野氏は東京の大久保にこの料理を出す店があることを知り、突撃した。厨房の中に入り込み、調理の様子を詳細に観察していたが、所要時間わずか 10 分程度で完成という手際の良さだ。実際に食してみると、油が多いにも関わらず、高温で揚げていることと青マンゴーの爽やかさで、油っぽさを感じなかったということだ。また、身の部分以外にも、頭、骨、尾なども揚げることでスナックのように食べることができ、特に骨部分は香ばしいとか。この高野氏のコラムでは、誰にでもお勧めできる料理はほとんど出てこないが、「爆発ナマズ」はビールに合い、「世界のどこにで出しても恥ずかしくない堂々たる逸品(高野氏)」というとこで私もぜひ一度食べてみたくなった。

口噛み酒

次に目に留まった文字が、「口噛み酒」。これはなんと 5 回に渡って連続で紹介されている。大ヒット映画「君の名は。」の中で、先祖代々巫女という家系の主人公の女子高生が、儀式の際に、米を口に含んで唾液とともにそっと吐き出すというシーンがあるのだが、それを彷彿とさせるものらしい(私はこの映画は観ていない)。なぜ口で噛むのか?もちろん、これは唾液中のアミラーゼでデンプンを糖へ分解することでアルコール発酵を促すための行為であるが、もちろん衛生的なことを考えると現代では到底考えられない製法だ。

高野氏は、南米でこの口噛み酒が嗜まれているという話を聞いて、ペルーのマチゲンカという先住民を訪ねた。まず、かつて首都だったクスコに入り、そこからバスに揺られること二日間(!)。さっそく原住民に取材したところ、「今どき、口噛みで作っているところはないよ。どこでももっと近代的な方法で作っている」と衝撃の事実を聞かされた。しかし、粘り強く取材を続けていると、テオフィラ氏(ワチペリという村の村長夫人)が口噛み酒の作り方を知っているということがわかった。

まず、キャッサバを切り、皮をむいて鍋でゆでる。この時に感心したのは、伝統的な口噛み法と近代的な方法の二種類のデモンストレーションをお願いしたことだ(実験上、極めて重要な、いわゆる「コントロール(対照)群」である)。30 分ほどゆでると、実に甘くて美味しい焼き芋のようになるが、それをマッシュポテト状につぶす。伝統文化に詳しい原住民によれば、自分が五、六歳の頃、この口噛みは、虫歯のない若い娘だけに許されていたということだ。これはまあ、口噛み酒を飲む側の心情を考えればリーズブルであり(笑)、なにより衛生的でもある。

そしてついに、口噛みの時間がやってきた。残念ながら、上記の条件に該当する娘がいなかったため、「口の中をきれいにするため」、ひとしきりサトウキビを噛んだテオフィラ氏夫人自身がキャッサバを噛み始めたのだが、その時の描写が壮絶だ。「マッシュ状のイモをまんじゅう程度の塊に丸めると口にぎゅうぎゅう押し込み、猛烈な勢いでバクバク食べるように噛むのだ。まんべんなく噛み終わったら、ドバッと鍋の中に吐き戻し、次の塊を口に押し込む。(中略)何かに似てると思ったら、”大食い大会”だった。(中略)噛んでは戻すという、まるで牛の反芻みたいな作業が延々と 30 分も続き、やっと鍋一つ分が終わった」。いっぽう、近代的な方法はシンプルで、サトウキビを板の上に乗せ、石で叩きつぶし、そこから出る汁(糖分)とマッシュポテト状のキャッサバを混ぜるだけであった

そこからの展開がまた面白い。現地の滞在期間中に発酵が完了しないため、高野氏は「唾液ペースト」とともに旅をつづけ、そして一緒に帰国することになったのだ。税関では、まだ(おそらく)お酒でもなく、生ものではないので特に申告はせず自宅に持ち帰った。しばらくすると、酒粕のような甘い香りが漂い、味の方はヨーグルトのような酸味で乳酸発酵が進んでいるようであった。

そして帰国後、一週間経ち、友達数人を自宅に招き、お披露目会が始まった。そのままでは固体に近いので、この「芋ペースト」を水で薄め、ザルで濾過、そしてついに試飲だ！結果は、ヨーグルトドリンクにちょっとアルコールが混ざった感じで臭みはなく、薄いマッコリのような印象だったようだ。これに対して、近代法によるお酒は、ツンとくる匂いがあり、味は硬く、やや苦味があり、結果として手間がかかる口噛み法に軍配が上がった。近代法で作られたお酒は、いわばサトウキビの発酵酒であり、キャッサバのデンプンがどうなったのかという点が気になったが、いずれにしても実に興味深い食文化だと感じた。

水牛

水牛は肉質が硬く、そう食べる機会はないだろう。事実、高野氏もチェンマイに住んでいた時に食べる機会があったが閉口したそうだ。それが、カトマンズのレストランで「水牛肉のモモ(ネパール風餃子)」を食べる機会があり、挽肉であったこともあり、これがなかなかの味だったそうだ。ヒンドゥー教のネパールでは牛肉はご法度だが水牛は許されるということで人気があり、さらに「生肉まで食べる」という驚きの事実がわかった。

この情報を得た高野氏はカトマンズの東へ 15 キロほど行ったところの世界遺産バクタプルの中にある食堂へ。この地域に住むネワール族は、水牛で食べない部分は骨と尻尾と角だけで、ほぼ丸ごと食べるらしい。熱した油へ、ショウガ、ニンニク、クミン、卵を投入し、少し加熱した後、小さく刻んだ生肉に混ぜ込む。さらに手で念入りに全体を練り込んだ後、パクチーとネギを加えたら完成だ。写真を見る限り、ある程度は美味しそうな外観で、実際に、高野氏によれば、油をかけることで生臭さが抑えられ、肉のうま味は残っていたということで、「まるで熊本の良質な馬肉のたたきみたいだ」と表現している。

この料理以外にも、水牛の皮のピリ辛和え(案外適度な歯ごたえ)、水牛の脊髄炒め(案外マシュマロのような歯応え)、水牛の血の煮こごり(なぜか白くプリン風)、水牛の頭の丸ごと煮(ただし脳みそは除外)、水牛の髄液胃袋包みカリカリ揚げ(高野氏曰く「水牛の最強ゲテモノ」、カリカリの皮から濃厚な汁があふれ出る)、など、世にも珍しい料理に次々とチャレンジし、珍食家(？)の面目躍如といったところだ。

おわりに

　言うまでもなく、外国人にとって奇妙な料理であっても自分達にはごく自然な食べものであるケースは多い。高野氏のブログまだまだ興味深い食体験が掲載されているので、また機会を見て別途、ご紹介したいと思う。

2018 年 7 月号

【6 年後の雑感】

食文化の広大さの一端が垣間見える原稿ですが、高野氏の「ヘンな食べもの」のサイトは移動しているようですね（新 URL: https://bunshun.jp/list/author/5dce8b837765611ab6f60000）

ワールドカップと食文化

FIFA World Cup and Food Culture

はじめに

昨夜、日本は FIFA ワールドカップ(W 杯)のグループリーグ(予選)を突破した。いわゆる「ドーハの悲劇」を生で自宅観戦し、ロスタイムの痛恨のゴールを目の当たりにした時の私の嬌声は十分に近所迷惑なものだったろう。また、小中学時代にサッカーをしていたこともあり、この 4 年に一度の世界の祭典にはもちろん興味がある。今回の予選で日本、はコロンビア、セネガル、ポーランドの順に戦った。読者の皆様が本稿を読まれる頃には W 杯について、話題になることすらあまりないと思うが、これら 3 国について、食文化を中心に少し勉強してみた。なお、食文化の情報は主に「世界料理マップ(http://e-food.jp/map/)」などを参照した。

コロンビア

コロンビア共和国はちょうど南北アメリカ大陸の接点付近にある。アメリカ大陸発見者であるクリストファー・コロンブスの名前にちなんで国名がつけられた。南米ではブラジル、メキシコに次いで人口が多く、95%以上がキリスト教信者だ。農業としては、やはりコーヒーが有名であり、産出量はブラジル(約 301 万トン/年、2016 年データ)、ベトナム(約 146 万トン)、に次いで三位である(約 75 万トン)。

コロンビアの主食は、トウモロコシをベースとしたものだ。たとえば、トウモロコシの粉で作った「エンパナーダ(Empanada)」は、牛の挽肉、ジャガイモ、チーズ、ゆで卵、マメなどの具材を包み込み、それを焼いたり揚げたりして食べる料理だ(ロシアのピロシキに似ている)。また、同じく主食の「アレパ(Arepa)」もトウモロコシのパンだ。ゆでた後、薄く円形に引き伸ばして、そのまま素焼きあるいは素揚げするか、または中にチーズ、鶏卵、肉などをつめこみ、砂糖やアニスなどで甘く味付けして食べることもあるようだ。

副菜としては、「サンコーチョ(Sancocho)」に興味がある。要は肉と野菜のスープなのだが、例えば食材として、豚スペアリブ、ニンニク、ジャガイモ、ニンジン、タマネギなどを使うが、ポイントはやはりここでもトウモロコシを使うことだ。しかし、それを一粒一粒にバラすのではなく、幅が 5 センチくらいの輪切りを使うので非常に見た目が鮮やかだ(スープにトウモロコシを入れることは普通だが、案外、この形状で使用することはあまりないのではないだろうか)。味付け香りづけとしては、塩、コショウの他に、ローレル、クミン、パクチー、ライムなどを加えることも多く、エスニック感もありそうで一度、食べてみたいと強く感じた。

余談だが、今回の W 杯の日本対コロンビアの試合で開始直後、いきなりコロンビアのカルロス・サンチェス選手が痛恨のハンドのファールを犯した。試合後、コロンビアのファンは彼に対する痛烈な批判を浴びせたが、私はこの状況を知りアンドレス・エスコバル選手の事件を思い出した。1994 年のアメリカ W 杯で、コロンビアはエスコバル選手がキャプテンを務めており、カルロス・バルデラマ選手やレネ・イギータ選手などのスター選手も配していたことから優勝候補国の一つに挙げられていた。しかし、初戦のルーマニア戦に負け、続くアメリカ戦でエスコバル選手は痛恨のオウンゴールを許してしまい、予選ラウンド敗退が決定した。国内

では当然、大ブーイングが起こり、多くの選手は批判の嵐が収まるまで米国に残ったという。しかし、責任感の強いエスコバル選手は説明責任を感じて１人で帰国した。ところが、ある晩、バーで食事をしているときに背後から銃殺されたのだ（享年 27 歳）。しかし今回のロシア W 杯では決勝トーナメントへ進むことができ、サンチェス選手のミスは事実上消えた。安堵の一言だ。

セネガル

セネガルがアフリカのどの辺りに存在するのか、W 杯での対戦が決まるまで知らなかった人は私を含めて多かったのではないだろか（私が、セネガルについて知っていたことは、世界的に有名な歌手であるユッスー・ンドゥールの母国ということだ）。セネガル共和国は、サハラ砂漠の西南、大西洋に面した場所にある。首都ダカールは「世界一過酷なモーターレース」（走行距離およそ 12,000 km）と言われる「パリ・ダカールラリー」の終着点として有名だ（しかし、テロのリスクを避けるなどの理由で、2009 年からはレースの場所を南米に移している）。1960 年までフランスの植民地であったため、フランスとの結びつきが深く、公用語がフランス語である反面、宗教としては 94%がイスラム教でキリスト教は 5%に過ぎない。

セネガルの主食は私たちと同じく米（インディカ）であるが、キャッサバなどをよく食べる地域もある（もちろん、フランスの影響からパンも食される）。豚肉を決して摂らないイスラム文化に基づいた伝統的な料理に加え、やはりフランス料理の影響もあり、アフリカ諸国の中では特に洗練された料理が食べられている。食材としては、やはり海に面していることから、マグロ、シマアジ、メカジキなど日本人にもお馴染みの魚類や海岸沿いのマングローブではロブスターもよく獲れるそうだ。タコもよく獲れることから、日本への輸出量も多い。

「ヤーボイ」は外観が少しイワシに似たニシン科の魚（*Sardinella* spp.）で、水揚げ量が特に多い（2002 年度には約４万トン）。「チェブジェン（Thieboudienne）」（チェブは魚、ジェンは米を意味する）という炊き込みご飯は、トマト、ナス、キャベツなどの野菜を加え、ナツメグ、ショウガ、クミン、トウガラシなどのスパイスで味付けし、米を加えて炊き込まれたものだ。また、これは独特な加工法でも食される。すなわち、ヤーボイを敷き詰めた上にオガクズやバオバブの木を乗せ、一晩、じっくりと弱火で加熱し、燻製を作る。その後、頭と皮は取り除き、一晩、塩漬けにする。その後、2日間ほど天日干しをすれば、セネガルの伝統料理「ケチャ（Kethiakh）」の完成だ。

また、「スンバラ（Sombala または Soumbala）」という料理は、ヒロハフサマメノキ（Parkia biglobosa）の種子を発酵させることで独特の臭気を放ち、日本における納豆と同じく、好き嫌いがはっきりと分かれるそうだ。面白いことに、この別名は「ネテトゥ」であるが、これが「ナットウ」に近いのは偶然なのだろうか。ところで、先月ご紹介した珍食家の高野氏は 6 月 22 日の Twitter で、「納豆 W 杯。出場国 32 カ国の中で、納豆を食べている民族が多数派を占めているのは日本、セネガル、ナイジェリアの三カ国だけ。次の日本 VS セネガルは納豆国対決でもある」と書いており、食通ぶりを披露している。

一方、セネガルの食文化を調べていて驚いたのは緑茶だ。アフリカ地域で紅茶が人気なのは知っていたが、中国産のお茶を飲むらしいのだが、日本とはかなり違う飲み方だ。茶葉をミントと一緒にじっくり時間をかけて煮出して、砂糖を大量に入れ、さらに高い所から注ぐことで泡立ちを良くするのが作法のようだ。この

緑茶は現地では「アタイヤ（Ataya）」と呼ばれるが、見た目は茶色で渋みと甘味がかなりきついらしい。このお茶を飲みながら数時間、ずっとおしゃべりするのがセネガル人の日常なのだそうだ。

ポーランド

さて最後はポーランドだ。W 杯では終盤の 10 分弱、日本代表は 0-1 のまま試合を終わらせるために、代表歴最長といって良い、いわゆる「パス回し」で時間をつぶした。これの戦略に対し、各国のメディアはもちろん、日本のファンの一部まで強烈なブーイングが浴びせた。賛否両論あることも理解できるが、あくまでルール範囲内の戦略であることを忘れてはいけないと思う。何より、「ドーハの悲劇」以降、終盤の 5 分やロスタイムで痛恨の失点を繰り返してきた日本代表としては、これはむしろ「欧州や南米の域」に近づいたと、むしろ私は思う（が、パス回しが始まったときに違和感を覚えたことは事実だ）。

ポーランドのことを調べていて面白いと思ったのは名字の種類の多さだ。人口が 3800 万人程度であるのに対し、名字は 40 万種以上にも上るという。つまり同じ苗字の人と出会う平均的な確率は 0.00025%に過ぎない。日本も世界の中では比較的名字の種類は多いが、この確率は約 0.00033%であり、韓国に至っては、名字は約 250 種類しかなく、この確率は 0.4%（同じ名字の人は平均約 20 万人）と極めて高い（金という性は約 2 割も占める）。

料理の特徴としては、寒冷地であることから肉の脂身やバターなどの使用量が多く、濃厚なクリーム状のソースも頻繁に使われる。また、一般的に食事量が非常に多いそうだ。さらに、現在のポーランドは、ほぼ単一民族国家であるが、過去において様々な侵略、分裂、統合などがあり、そこで多数の民族の往来があったため、多様性があることも特筆される。

特徴的な料理として、ピロシキや餃子に似た小麦粉のダンプリングである「ピェロギ（Pierogi）」や「ナレシニキ（Naleśniki）」（皮がクレープ状でフルーツやジャムを入れたスイーツ系とホウレンソウ、肉、チーズなどを包んだ副菜用がある）があるが、上述のコロンビアの「エンパナーダ」に似ているという事実は面白い。ウクライナやリトアニアなどでも食されている「ビゴス（Bigos）」は、元来、貴族が狩猟をする際に愛用された伝統的な煮込み料理だ。キャベツの千切りやザワークラウトを豚肉（ソーセージやベーコン）、さらには炒めたタマネギ、キノコなどじっくり煮込むもので、各家庭でバリエーションがあることから、「おふくろの味」と言えそうだ。

「プラツキ（Placki）」もポーランド人が最も好きな料理の一つ。材料はシンプルでジャガイモと少々の小麦粉を混ぜ、塩、コショウ、溶き卵などを加えて焼く料理でパンケーキもしくはハッシュポテトのイメージだ。写真を見るとこんがりとした焼け目が綺麗で何ともビールに合いそうな外観。シチュー系の料理に合わせて食べたりもするが、軽く粉砂糖を振り、サワークリームを添えるデザートバージョンもあり、汎用性も高いことも国民に愛されている理由なのだろう。

おわりに

以上、W 杯の予選で対戦した各国で愛されている料理について簡単にご紹介した。何の因果か、世界的なサッカーの祭典である W 杯で、しのぎを削り合うことになった対戦国。単に戦力分析を行うだけなく、その

国の文化や風土などを知ることも有意義であり実に愉しい。世界に 200 近い国がある中で、それまでは名前しか知らない程度の国々が、いろんな面で急激に身近になる機会はそうあるものではないだろう。

2018 年 8 月号

【6 年後の雑感】

日本の選手が世界のトップリーグで活躍するという点では、今はこの時代よりさらに進化していますね。残念なことにここで紹介した 3 か国へは行く機会がありませんでしたが W 杯で対戦国が決まるたびにメディアで国の紹介があり、それをきっかけとして食文化を調べるのは愉しいことです。

身近なアレルギー、意外なアレルギー

Familiar allergy and unexpected allergy

はじめに

3 年ほど前、私の職場が京都市から姫路市に移って変わったことが一つある。アレルギー症状が軽減、いや、ほぼなくなったのだ。その内容は後述するが、アレルギーは完治しにくく、また「国民病」と言えるほどに増加していることは言うまでもない。花粉症のシーズンになると、マスクをする人が町中にあふれ、この光景は外国人旅行者にはかなりのインパクトらしい。アレルギー症状には、軽度の花粉症から死に至ることもあるアナフィラキシーまで実に多様なものがある。しかも、それらを制御することは難しく、対症療法が中心だ。雑多な内容で恐縮だがアレルギーについて色々な角度から考えてみた。

私のアレルギー歴

私に初めてアレルギー症状が現れたのは大学受験に失敗し、浪人生活が始まってから数ヶ月のことだった。それまではアレルギーと言えば全くの他人事で、症状の出ている友人を見ても単に「大変だなあ」と思うだけであった。しかし、ある日突然、くしゃみが止まらなくなる日が多発し、苦悶の日々が始まった。1日に1箱のティッシュを開ける日も珍しくなかった。また、くしゃみという行為がこれほど肉体的疲労にキツいとは想像もしていなかった。さらに、図書館などでのこうした行為は厳禁なので、症状が始まったら屋外へ避難していたことも記憶している。しかし、幸いなことにこの悪夢は約 1 年で完治した。大学へ入学するのとほぼ同時に治ったということは、やはりこれは受験のプレッシャーやストレスが引き金になっていたのではないかと感じる。

その後、非常に長い期間にわたって私はアレルギーで悩むことはなかった。しかし博士課程の頃からだっただろうか、1 年間である一定期間中だけ鼻づまりやくしゃみがひどくなる時期を毎年迎えるようになった。もちろん、博士課程においてストレスを感じていたことは間違いない。しかし、この場合は、ストレスは主因ではなかった。

突然だが、私はせっかちだ。当時の通学ルートでは、阪急電鉄の河原町駅から大学までは市バスが通っていたが、バスがなかなか来ない時は少し苛立っていた（ちなみに、現在の勤務地の姫路市内では神姫バスの本数は非常に多く、ほぼ時間通りにバスは来る）。そこで、自転車を使うことにした（待ち時間を合わせると通学にかかる時間もほぼ同じであったし）。しかし、この通学方法にも問題があった。河原町駅周辺には駐輪場が整備さていないからだ。そこで、悪いこととは知りながら、どこか停められそうな場所を駅付近であちこち探すのだが、京都市に自転車を撤去されることも多く、年に何回かは撤去された自転車の保管所へ出頭しなければならなかった。

こうしたことが面倒になり、ある時から思い切って駅から歩くことにした（徒歩でも速足なら 40 分くらいで行ける）。するとこれが予想していなかったメリットを生んだ。まず、高血圧が落ち着きを見せるようになり、健康における運動の重要性が体感できた。また、どうせ歩くなら気忙しい街中でなく、できるだけ気持ちよ

く歩きたい。ということで、鴨川べりを歩くコースを選んだところ、これが素晴らしい体験につながった。川の名前にも関係する鴨を始めとする様々な鳥類、コイやフナのような普通の魚だけでなく、季節によってはアナゴかウナギ(!?)も見られた。さらに上空を見渡せば、ピンクや紅色など多彩な色とパターンの雲が空に広がり、大自然のパノラマを堪能することができた。また、ラッコに似たヌートリアという動物や、大雨の次の日などは巨大なオオサンショウウオや鹿まで目撃したこともある(ちなみに私は鴨川の定点観測を数年に渡って行っていた時期があり、その模様を YouTube にアップしているので興味ある方はぜひご覧ください。オオサンショウウオや鹿の証拠写真も見ることができます:https://youtu.be/CA3kFimtgH0)。

話がアレルギーから大幅にズレてしまった。この鴨川ウォークを始めてから何年か経った頃、ふと気が付けば私のアレルギー症状が始まっていた。多くの花粉症の方が 2 月～4 月頃にマスクをする中、私の場合はその後、6 月頃から梅雨明けくらいまでの期間限定で起こっていた。調べてみると、春先のアレルギーがスギ科やヒノキ科の花粉が主原因であるのに対し、後発の私のケースはイネ科である可能性が高いことがわかった。実際に、鴨川ではエノコログサやヒメアブラススキなどのイネ科植物が数多く繁殖しており、これらが原因であることは疑いの余地はなかった。症状がひどい時は実験もままならないほどで薬に頼ることもあった。薬はある程度の効果を示したが、睡魔という副作用もあり、毎年、症状が止まる梅雨明けが待ち遠しかった。しかし面白いことに、姫路へ移り、鴨川ウォークに終止符を打った年からは明らかに症状が軽くなり、その後、年を経るごとに軽減してきている。

同級生の講義

数年前に、私と同じく大学教員を務めている大学の同級生に学内で講演をしてもらった。彼の専門分野は食物アレルギーであり、発生原因によるアレルギーの分類やアレルギー症状の緩和効果が期待できる食品の話をしてもらった。軽妙な語り口もあって学生にはとても好評で、学生のアンケートでは特に「口腔アレルギー(OAS: oral allergy syndrome)の話が面白かった」とのコメントが多く見られた。確かにこれは面白い(患者さんのことを考えると気軽に「面白い」とは言えないが)現象であるが、発症メカニズムは次のように考えられている。花粉症患者は花粉中のアレルゲン(アレルギーの原因となるタンパク質)に反応する IgE 抗体を持っている。興味深いことに、食品(特に生野菜や果物)の中には花粉アレルゲンと構造が似たものが含まれることがあり、これらを摂取した際に起こるのである。もちろん、アレルゲンが分解するとこの反応性は消失するので OAS は主に口腔内で起こる。実際の原因となる食品としては、トマト(スギ花粉に似ている)、リンゴやモモ(シラカンバ)、メロンやスイカ(イネ科やブタクサ科植物)などである。症状としては、口腔内でのかゆみなどの軽いものから、喉の奥が詰まるような感じを覚える、あるいはアナフィラキシーが起こることもあり、要注意だ。

サーファーと納豆

サーファーやダイバーに納豆アレルギーを持つ人が多いことはご存じだろうか(ちなみに、私はサーフィンをしたことがない)。納豆でアレルギーを起こすことはまれであるが、実に納豆アレルギーの 8 割がこうしたマリンスポーツ関係を趣味や職業にしている人々であるというデータもあるようだ。最初は原因がわからな

かったそうだが、色々と調査を進めるうちに、両者をつなぐものがクラゲであることがわかった。ダイバーなどはクラゲに刺されることが多い。そして、クラゲの触手に含まれるポリガンマグルタミン酸(PGA)がアレルゲンとして作用し、さらにこれが納豆にも多いことから、ダイバーらが納豆を食べるとアレルギー症状が起きることがわかったのだ[1)]。PGA は納豆のみならず、化粧品、石鹸、保湿剤、増粘剤、スポーツ飲料などに使用されることもあるため、マリンスポーツ愛好家は時にこうした化学製品や食品に注意を払う必要がある。通常の食物アレルギーは食後 2 時間以内で発症するが、納豆アレルギーは食後 5-14 時間と他のケースに比べて発症までに時間がかかる。そのため、納豆が原因として気づくことが遅いこともあるそうだ(アレルゲンを迅速に特定することがアナフィラキシーの治療に重要であることは論を待たない)。アレルギー症状の原因として、サーファーと納豆の組み合わせとは実に意外ではないだろうか。

ディズニーの気配り

東京ディズニーランド(TDL)は今年で開園 35 周年を迎えるが、なんと年間で約 3000 万人もの入場者数があるそうだ。私も自分の子供が小さい頃に何度か訪れる機会があったが、体験前の偏見が崩れ、自分自身も自然に楽しむことができた。もちろん、色んなアトラクションも素晴らしいがキャストと呼ばれるスタッフ陣の気配りや見事なエンターテイナーぶりが強い印象に残っている。

そんな場所だからこそ、TDL は食物アレルギー対策も徹底している。いくら夢の国とは言っても、万が一、場内の食べものでアレルギー症状がでてしまうと台無しだ。具体的な対策として、たとえば、5 大アレルゲン(卵、牛乳、小麦、落花生、そば)を原材料に含まない低アレルゲンメニューを提供しているレストランがいくつかある、TDL のホームページではアレルゲン不使用のメニューが検索できる(上記の 5 大アレルゲンに加え、20 種類のアレルゲンが表示されており、除外したいアレルゲンを選択すると、それを使用していないメニューが検索できる)、食物アレルギーの場合は食べものの持ち込みも OK(もちろん、持ち込んだ食品を温めたりできるだけでなく、嚥下機能の低下によって食品を持ちこんだ場合でもペースト加工やきざみ加工などまでもしてくれるそうだ)、などの配慮がされているのだ。

増加原因

高度経済成長期以降、アレルギーが急増している主な要因は生活環境の変化だと言われている。アレルギーを起こす異物に対して、適度に接触していれば、それに対する免疫応答が適度に起こるが、「いきなり」大量に曝露されると反応が過敏になるという仮説である。この考え方の妥当性を議論する上で、興味深い疫学研究結果が報告されている[2)]。2015 年、英国の研究グループは、「赤ちゃんに早い時期からピーナツを食べさせると、ピーナツアレルギーになる可能性が低くなる」という研究結果を報告したのだ。これはある意味、衝撃のデータだと言えるだろう。なぜなら、それまでは、むしろ「アレルギー予防のためにはアレルゲンを含む食事は制限をすべきだ」という考え方がコンセンサスであったからだ。

研究背景としては以下だ。ピーナツアレルギーに関して、ロンドンで暮らす子どもはイスラエルの場合と比べると 10 倍も多く、卵アレルギーや湿疹の頻度もロンドンの方が多かった。重要なことに、2008 年当時、

英国では生後 1 年間はピーナツを食べさせるべきでないという政府のガイドラインがあった。一方、イスラエルでは離乳食にピーナツ由来のタンパク質が含まれていた。

そこで次のような研究が実施された。湿疹もしくは卵アレルギーがあるがピーナツアレルギーは発症していない 4～11 カ月の乳児 640 人を集め、ピーナツを含んだ離乳食を食べさせるグループと食べさせないグループに無作為に分けた。そして、5 歳になった時点で 628 人を対象にアレルギー症状の有無を解析したところ、ピーナツを食べたグループの発症率は 3.2%、食べなかったグループは 17.2%で、むしろ食べた方がアレルギーは低減されるという結果となったのである。

おわりに

ピーナッツの摂取に関する上記の試験では、食べさせる量や頻度、そして食べさせる時期や期間によって結果が異なり、害作用が出てくる可能性もあっただろう。しかし、この現象は、「軽毒を摂っていれば強毒への備えが増強される」というホルミシスの概念にも通じることもあり興味深い。また、「アレルギーがこれほど増えている要因は、生活環境が衛生的になり(すぎ)、寄生虫などの感染がなくなったためだ」という「衛生仮説」とも関係しているであろう。

もし仮に、過剰ともいえるほどのレベルで、衛生安全面が要求され、また衛生グッズが飛ぶように売れるような社会が構築されたことがアレルギーの増加原因だとすれば、代償としてあまりに大きすぎないだろうか。

参考文献

1）Inomata N, et al:J Dermatol, **41**:752-753（2014）
2）Du Toit G, et al.: N Engl J Med., **372**:803-813（2015）

2018 年 10 月号

【6 年後の雑感】

アレルギーも講義ネタの中では学生には関心が強いと感じます。「適度に汚い環境で育った方がアレルギーのリスクは低い」という「衛生仮説」は、潔癖症社会とさえ揶揄できそうな現代社会の風潮にくさびを刺すものとして期待もしています。もちろん、コロナ禍のような状況では手洗い・うがいなどの予防策は必須ですが、衛生仮説の考え方はもっと社会に広がって欲しいですね。

虫の時代が来るか？

The insect era comes ?

はじめに

国連と FAO の予測では、2050 年には世界人口が 90 億人を超えるため、それまでに食糧生産量を60%(！)も増加させる必要があるそうだ。とはいっても地球は一つ。農畜産物を生み出す土地を大規模で新たに開拓することは容易ではないだろう。日本の食料自給率は、1960 年度では約 80%(カロリーベース)もあったが、その後、ご存じのように減少しつづけ、昨年度では 38%にまで落ちている。同様に、韓国(食料自給率 39%)、スイス(同 51%)、イタリア(同 60%)なども 100%を下回るが、逆に、アメリカ(同130%)、フランス(同 127%)、オーストラリア(同 223%)、カナダ(同 264%)などは自給自足しても余分がある状態だ。

日本において、食料自給率が低下している傾向には、食生活の欧米化による小麦や肉類の輸入量の増加が関係しているのが一因と考えられている。言い換えると、新たな食糧生産の場が創出できない場合は、食べるもの自体をシフトすることでこの難局を乗り越えるという方策に期待が寄せられる。昆虫にその役割が担えるのか、少し考えてみた。

日本のホットスポット

昆虫食は古代ローマ・ギリシャ、アフリカ諸国、南米、アジアなどの広域において古くから食文化として普及していたと言われている。日本では、長野県伊那市の昆虫食文化が有名で、私も子供の頃、家族旅行に行った時にハチの子の洗礼を受けた(食べる前は戦々恐々だったが、案外、すんなりと食べられた記憶がある。これは、歯応えや舌触りに多少の違和感があったものの、味付けがしっかりしていたからだろう)。現地では、ハチの子の他にもザザ虫、蚕のサナギ、イナゴなども食され、日本では最も昆虫食が普及している地域の一つだ。

昆虫食が普及した理由は、決してこの地域が貧しく食べるものがなかったからではないらしい。たとえば、ハチの子については、現地の子供にとっては、昭和 40 年くらいまではハチの巣を取ることが遊びの一つとなっており、その流れで巣の中の幼虫をほじくり出して食べるのが風習になっていたという。一方、ヘビトンボやカワゲラの幼虫の総称であるザザ虫は天竜川で捕獲されていたが、漁をする際には漁業協同組合の免許が必要で、希少価値があった。もちろん地元の人々にとっても重要な食材であるが、高級珍味として都心の料亭などへ販売する流通システムが作られ、地場産業として確立されたために地元でも食文化として定着した。

このように、珍しい食材が地域で定着するためには、食文化として受入られること、さらには経済的な側面に問題がないことなどが重要なのであろう。

具体例

（最初に断わっておくが私はハチの子しか食べたことがない臆病者である）。地球上には実際に食用可能な昆虫はなんと 1900 種以上もいるらしい。代替食品として、国連が推奨する食用昆虫には、以下の 10 種がある：タランチュラ（クモ、主に揚げる）、ミルワーム（オーブンで焼く、ミルキーな味らしい…）、カメムシ（煮ることであの悪臭は緩和されるらしい…）、シロアリ（タンパク質含量が高く、これでシロアリ問題も同時に解決？）、イモムシ（燻製などにすることが多い、見た目は私にはかなりキツい…）、サソリ（主に中国で食される。高温の油で炒めることで毒素を分解し、ご飯のお供にするそうだ…）、ハチ（幼虫/サナギ/成虫など様々なライフステージで食用できる。これはまだイケそうだ…）、バッタやコオロギ（これも比較的、組みやすしかも知れない。あぶったり揚げたりでスナック的なポジションか？）、ゴキブリ（バッタの仲間だと思えば…？、しかし、その生態上、表面に様々な細菌やウイルスが付着している可能性があるので、衛生面については十分に気を配る必要があるだろう）。

スーパーフード？

この言葉を初めて聞いたのは比較的最近で、ある学生が「食と健康に関するプレゼン」で取りあげた時であった。社団法人日本スーパーフード協会は、その定義を次のように定めている：「栄養バランスに優れ、一般的な食品より栄養価が高い食品であること。 あるいは、ある一部の栄養・健康成分が突出して多く含まれる食品であること。一般的な食品とサプリメントの中間にくるような存在で、料理の食材としての用途と健康食品としての用途をあわせもつ。」。定義としては、漠然した印象だが、もちろん厳密な定義が難しいことも容易に想像がつく。

昆虫食の特長はやはり栄養価が高いことであり、そうした意味においてすでにスーパーフードとしても期待されているようだ。しかし当然のことながら、最新の日本食品成分表には昆虫のデータは掲載されておらず断片的な栄養情報しか入手できない。たとえば、昆虫食文化辞典（三橋 淳、2012 年）では、ワモンゴキブリ 100 g 当たりのタンパク質含量と脂肪含量は、それぞれ約 65 g および 28 g とされている。これを同量の豚ロースで比較すると、双方とも 38 g であり、ゴキブリにおけるタンパク質含量の多さに目が留まる。また、上記の三橋氏が出版した「虫を食べる人びと」には様々な昆虫のタンパク質が記載されているが、多くの昆虫で 60%前後であり「昆虫はおおむね高タンパク質」とくくっても問題なさそうである。一方、同書によるとアミノ酸組成については、リジンとトレオニンが豊富だとされている。これらのアミノ酸は小麦、米、トウモロコシなどの穀類やキャッサバでは少ないことから、昆虫食によるアミノ酸の補充は栄養バランスの観点でも重要となるかも知れない。

機能性にも期待？

昆虫食が栄養価に優れており、さらに野菜や果物のような健康効果に優れていれば、食糧難時代の新しい食材としての有用性は高くなる。ざっと論文を検索したところ、昆虫と言っても種類が多すぎることと関係があるのか、あまり有益情報を得ることはできなかった。しかし、今年の夏に発表された、ヒト試験において腸内細菌への影響を調べた臨床試験結果は興味深い[1)]。この試験で使用されたのはコオロギだが、食用昆

虫の中でも比較的ポピュラーであり、伝承情報を含め様々な健康効果が知られている。実際に、この論文の著者らは、コオロギの表面がエビやカニなどの甲殻類と同様、キチンなどの食物繊維質を含むことに着眼し、腸内細菌叢への影響について検討したようだ。

試験では健康な男女 20 名(18-48 歳)が参加し、朝食で 25 g のコオロギ粉末を含んだマフィンやシェイクを摂り、無添加のコントロール群と比較された。摂食期間は 2 週間、途中のウォッシュアウト期間をはさんで、コウロギ食群とコントロール食群も入れ替えられた。もちろん、ダブルブラインド試験(研究者も被験者もどちらの朝食を摂っているかを把握していない)である。その結果、コオロギ食では懸念された副作用も特になく、むしろ期待通り、善玉菌の1種である *Bifidobacterium animalis* の量がコントロール群の 5.7 倍にも増え、さらに代表的な炎症性サイトカインとして知られる TNF-α (tumor necrosis factor-α) の血中濃度が低下していたという。

本論文の筆頭著者である Stull 博士は、世界中で昆虫食を体験しており、特に、ザンビアで食されるシロアリが好物で「ポップコーンのような味がする」と表現している。また、昆虫食の普及による食糧難の改善活動も手掛けており、南アフリカで昆虫が食されている地域では、近い将来、家庭用の昆虫飼育キットを提供することも考えているそうだ。米国においても同様な食文化の変革を起こすには、まだまだハードルが高いが、同博士は「20-30 年前、米国人の多くが寿司を嫌っていたが、今ではネブラスカのガソリンスタンドでも食べられるようになっている」と息巻いている。

デメリット

昆虫食について色々とネット記事をあさっていると、「半年間昆虫食を試してわかったこと[2)]」というタイトルに目が留まった。貴重な昆虫食体験を通して感じたこととして、5 つのポイントが挙げられている。

まず一つ目はわかりやすく、「見た目が気持ち悪い」(これは説明不要だろう)。しかし、2 つめは逆に「慣れると自然に食べられる」、ということで、最初はイヤイヤ食べていても数ヶ月すれば不思議と慣れてくるらしいのだ(これもわかるような気がする)。そして 3 点目として、シンプルなデメリット「昆虫食は単価が高い」を指摘している。事実、前述のように機能性が期待されるコオロギの乾燥粉末はたったの 15 g で 1000 円以上もするらしく、これではコスパ云々以前の問題だ(小麦粉なら同じ量では 10 円しない)。もちろん、現在の価格が高い大きな理由は、需要があまりに少ないことに関係している。何らかの理由で昆虫食の社会的評価が激変し、供給量が増大するまでは相場が大きく動くことはないだろう。

4 つめのポイントは、上述のように「栄養素が豊富・栄養価が高い」ことだ。また、今年から、EU においては昆虫食の自由貿易が始まること、日本では実は昆虫食は平安時代からある程度、庶民に浸透していたこと、さらに食料自給率が問題となっていることなどを指摘し、最後のポイントとして、「昆虫食の可能性は無限大だと思う」という見解でこのコラムを締めている。

おわりに

昆虫食が普及するためには、まず、食料自給率の問題解決法としての重要性がもっと認知されること、昆虫の安価な大量生産法や食べやすい処理・調理方法が開発されること、などが重要であろうか。なかなか容

易ではないだろうが、こんな例もある。MLB マリナーズの本拠地セーフコフィールドでは昨年、メニューにバッタの素揚げが登場した（トウガラシ、ライム、塩で味付けしたメキシコ料理で値段は 4 ドル）。その結果、なんと 3 試合で合計約 18,000 匹のバッタが食され、あまりに人気が出たため、販売数に制限がかかったという。

食糧問題解決の切り札として昆虫食は決してムシできないのかも知れない。

参考文献

1）Stull VJ, et al.: Sci Rep., **8**:10762（2018）
2）http://takeo.tokyo/note/health/nutrition/learn/

2018 年 11 月号

【6 年後の雑感】

150 編にわたる本コラムの最後の最後はおやじギャグでした…。本稿を脱稿したときは最後になるとは思ってなかったので、それを知っていればもう少し気の利いた締めにしたのになあ、と少し後悔しています。昆虫食に関しては、その後、四国の高校の給食で提供されたことに対して社会的に非難され、また関連ベンチャー企業が倒産するなど現在のところはやや逆風が吹いているようですね。かといって、これに代わる生物食が一気に普及することも想像し難く、昆虫素材や調理・加工法を改善することで社会から支持されることを願います。

書下ろし

Newly written manuscripts

サプリメントによる過去最悪の健康被害

Worst health damage ever caused by supplements

はじめに

紅麹を使ったサプリメント「紅麹コレステヘルプ」(小林製薬製)のユーザーに死者 5 名が出ている(2024 年 5 月現在)。ある程度のリスク(副作用)が想定されている薬ではなく、安全であることが大前提の食品による副作用で命を失うことは本当に痛々しく、亡くなられた方々のご冥福をお祈りしたい。原因物質はまだ特定されておらず、まだ情報も錯綜しているが、現段階で感じていることをまとめてみた。

事件の概要

まず、事実関係について整理してみよう。小林製薬から第一報があったのは今年の 3 月 22 日。「紅麹コレステヘルプ」のユーザーに腎臓疾患等が発生し、紅麹原料を分析したところ、「意図しない物質」の混入の可能性がある、という内容であった。同時に、紅麹コレステヘルプはもちろん、関連製品の「ナイシヘルプ+コレステロール」と「ナットウキナーゼさらさら粒 GOLD」の自主回収が呼びかけられた。

3 月 25日には同社から 2 回目のニュースリリースがあり、腎臓疾患による入院患者数が 26 件あること、特定のロットに「当社が想定していない成分」が含まれること、他社(170 社以上)へ提供している紅麹原料が約16トンあることなどが報告されている。

その翌日、腎臓疾患で亡くなった方が生前に「紅麹コレステヘルプ」を使用していることが報告されたが、その因果関係については「鋭意確認中」ということであった。一方、その同日、厚労省からは「紅麹を含むいわゆる健康食品の取り扱いについて」と題する通知が発出され、「健康被害との関連性は明らかになっていない」としながらも当該商品の廃棄等の措置が要請された。そして、4 月 26 日には、小林製薬では臨時取締役会が開催され、症例報告後の事実経過の調査および内部統制システム・品質管理体制の精査を実施する事実検証委員会を設立することが決定された。

厚労省は、健康被害のあったロットに想定していない成分であるプベルル酸と複数の成分が検出されたという報告を小林製薬から受けたことを発表した(3 月 29 日)。プベルル酸はアオカビが産生する物質で、グラム陽性菌には抗菌作用を示すが、ヒトを含む動物への毒性についての情報は十分でない(医学系情報データベースの PubMed では「Puberulic acid」のヒットは 6 件しかなく、マラリア以外の生物への毒性情報は見当たらない)。このように、紅麹による健康被害の原因物質は未だ特定されていないのが現状である。

一方、同社は把握している健康被害状況として、医療機関受診者が 1599 名、入院治療者が 277 名、死亡者が 5 名、そして同社への相談件数は約 12 万人にも上っている(いずれも 2024 年 5 月 21 日現在)。また、厚労省のコールセンターへの相談件数は約 5 千件に上り、ホームページの Q&A ページ(全 14 問)には、たとえば以下の回答が公開されている。

Q: 小林製薬の対象 3 製品について、紅麹の何が原因だったのでしょうか。

A: 原因物質については、現時点で詳細は不明であり、国立医薬品食品衛生研究所の協力を得ながら、原

因究明に向けて取り組んでおります。

Q: 現在、入院・通院をしている人の症状について教えてください。

A: 自治体に対して医療機関から報告されている情報によれば、症状としては「浮腫(むくみ)」「頭 痛」「倦怠感(だるさ)」「食欲不振」「吐気・嘔吐」「動悸・息切れ」「めまい・ふらつき」などが見られるとのことです。

ユーザーの感想

あるネット通販サイトに「紅麹コレステヘルプ」についてのユーザーレビューが残っていたので、気になって評判を調べてみた。その結果、「数値が気になるから購入した。健康診断が近いので期待している」など、効果について特に言及していないコメントが 200 件、「効果がなかった」や「副作用がある」など否定的なコメントが 8 件、そして、(私にとっては)意外なことに、「劇的な効果がありました」など効果を支持するコメントが 67 件もあったのだ。こうしたコメントでは具体的な数値を挙げている例も多いが、誤差範囲の場合もあれば劇的な数値変化も見られた。また、評価のスコアについても 5 点満点で 4.4 点と非常に高評価だ。

この結果をどう捉えれば良いだろうか。気になったのは、圧倒的多数の「効果について特に言及していない」人たちだ。「数値が気になるので購入しました。結果が出たらまた報告します」というコメントが多く見られたが、その中には、「結局は効果がなかったから、わざわざ再投稿しない」というケースも含まれるのではないだろうか。逆にメーカーを批判する意図で投稿することも考えられるが、ネガティブな意見でコメント欄を乱したくはないという、日本人特有のバランス感覚もあるような気がする。やはり本当に効果があった場合は、その喜びを共有したいという感情になるのが自然だと思うので、この「可もなく不可もなく」の200件では、「効果はなかった」が優勢だと推察するが、どうだろうか。

いずれにせよ、コメントを分析した結論として、紅麹コレステヘルプには全く機能性がなく、いい加減な健康食品ということはなく、一定の健康効果を持っているのだと感じた。それだけに今回の事件は、小林製薬はもちろんのこと、一部のユーザーにとってもショックの大きな出来事であったと想像する。

真の原因物質は？

上述したように、毒性原因物質として、本来の商品には含まれていないプベルル酸が候補として挙げられているが、結論はついていない。もし、本物質が原因であれば、プベルル酸産生菌の混入ルートの解明などが事件の原因究明には重要になるが、まだその土俵には上がっていない状態だ。恐らく現在、実験動物を用いたプベルル酸についての毒性実験が実施されているのであろう。その結果が待たれるところだが、化学屋の端くれとしては、プベルル酸の化学構造を見て特に毒性が強いという印象はあまりない。

本物質はトロポロン誘導体の 1 種で、類似構造を持つ化合物としてスチピタン酸(stipitatic acid)が知られているが、これについても毒性に関する論文はないようである。7 員環構造が少し奇異に映るかも知れないが、この部分構造は紅茶の色素成分であるテアフラビン(theaflavin)にも存在する。また、仮に紅麹コレステヘルプに混入したとしても微量と想像されるので真犯人とは考えにくいと私は捉えている。

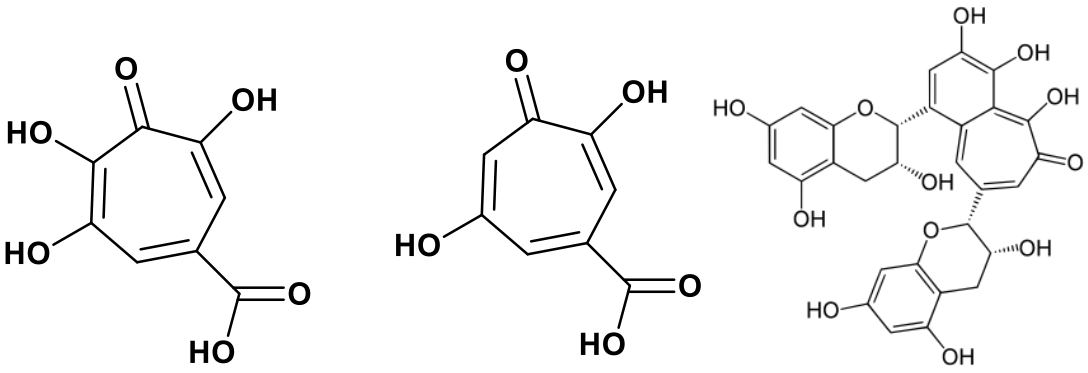


図 1　プベルル酸（左）、スチピタト酸（中）およびテアフラビン（右）の化学構造

プベルル酸が原因でないとすれば、他の毒性物質が混入したということになる。紅麹の培養条件で繁殖しやすい微生物の混入による毒性物質の産生というケースも想定できるが、食品への毒物混入事件といえば私は、「アクリフーズ事件」を思い出す。2013 年、アクリフーズ（現マルハニチロ）の冷凍食品に契約社員がマラチオン（農薬）を混入させた事件である。毒性がさほど強くなかったために重症患者や死者は出なかったが、どの工場でも起こりうる事件として記憶に新しい（この時は、11 月 13 日に消費者から苦情発生、12 月 29 日に原因物質発表、1 月 25 日に容疑者逮捕ということで、2 ヶ月少しで一区切りとなっている）。

おなじみの酷い風評被害

厳密には、小林製薬が製造した紅麹コレステヘルプを含む3商品、しかも特定のロットだけを避けるべきなのだが、現実には恐ろしい範囲で風評被害が拡大している。まず驚いたのは、麹を使った食品まで被害を受けている点だ。「紅麹と麹」、確かに字面は似ており、どちらもカビを繁殖させたという点で共通しているが、前者は *Monascus* 属、後者は *Aspergillus* 属であり、全く異なる微生物である。そして言うまでもなく、古来より麹は味噌や清酒など多彩な食品・飲料の製造に使用され、その安全性に全く問題はない。

麹でさえもこのような状況なので、紅麹は小林製薬製でなくても多くの消費者から疑惑の目で見られている。紅麹は、その名の通り、発酵により鮮やかな紅色色素（ankaflavin など複数の色素）を産生するが、この特性を活かして沖縄料理で有名な「豆腐よう」など多様な食品に用いられている。伝統食品として長い歴史を持ち、その安全性が立証されていても、風評に晒されている状況を見るのは本当に心が痛い。

また、一部の消費者は、食品添加物の「ベニコウジ色素」についても疑念を持っているようだが、この点について日本食品添加物協会は、「ベニコウジ色素は紅麹から精製した色素であり、今回、厚労省が回収対象としている紅麹原料とは異なるものである」というコメントを表明している。全く正当な主張であり、「紅麹の何が問題なのか、何に疑念が持たれているのか」を冷静に考えようとしない消費者のリテラシー問題を浮き彫りにしている状況だ。

一方、小林製薬が製造した紅麹は多くの食品会社が製造している飲食品の原料としても使用され、その情報は開示されている。こうした会社の中には、商品回収やクレーム対応で忙殺され、経済的損失も甚大な例も多いようだ。小林製薬が製造した紅麹であっても被害に関連したロットではなく、実質的な安全性に問題

がないにも関わらず、全く罪のない会社に取り返しのつかない被害が及んでいることに強い憤りを感じる。

機能性表示食品への批判

一連の事件について、少しでも良かった点があるとすれば、機能性表示食品という健康食品のカテゴリーが社会に広く知られるようになったことだ。臨床試験の結果が必須で大企業しかチャンスのないトクホとは異なり、機能性表示食品はエビデンスレベルが低くても上市できる。国民の健康より経済活性化を重視した政策を基盤とする制度であり、SNS では本制度を施行した第 1 次安倍内閣への批判が集まった。

私は大学の講義や市民講座でトクホの臨床試験結果を詳細に解説し、その健康効果の微弱さと CM などでの誇張表現のギャップについての問題点を指摘することがある。また、「トクホでさえも、どれだけが本当に効いているのかは疑問、ましてや、さらにエビデンスの脆弱な機能性表示食品は問題点が多すぎる」と批判もしてきた。しかし、SNS による批判コメントの大規模な拡散状況を見るにつけ、一人の研究者による情報発信力との絶大な差を痛感している。

こうした社会的状況下、機能性表示食品制度を管理する消費者庁もさすがに傍観していられないようで、同庁の有識者会議では、本制度を改善するための議論が始まっている。具体的には、ある機能性表示食品を摂取して健康被害が起こり、医師が「症状との関係が否定できない」と判断した場合に国や自治体への報告を法的な義務(現行では「努力義務」)とする案などが策定されているようだ。

おわりに

率直に言って、機能性表示食品制度は廃止すべきだ。トクホの品目数については、2016 年の 1238 品目をピークに徐々に減少し、2024 年 4 月の段階では 1082 品目となっている。それに対して、2015 年から販売を開始した機能性表示食品は、なんと現在、7923 品目にも上っている。しかし、その一方で、健康食品全体の市場規模は、1988 年から 2005 年までは右肩上がりで順調な成長ぶりであったが、それ以降は現在まで、ほぼ横ばい状態となっている。これらの情報を考え合わせると、①トクホから、よりハードルが低い機能性表示食品への転換、②新規機能性表示食品の増加、③企業にはメリットのある機能性表示食品制度を導入しても消費者は単純にそれには乗っかからず、むしろ離れていく傾向、などが垣間見える。

ヒトは特定の健康食品を摂らなくても、1975 年型の食事を選択すれば健康へ向かう可能性が高い [1)]。今回の紅麹事件がきっかけとなって、今後の健康食品の在り方について様々なコミュニティにおける議論が深まれば良いと考えている。それと同時に、健康効果とは関係なくともよく売れる、新たな食品の可能性についても、メーカーにはこれまで以上に追究してほしいと思う。お菓子や食品・飲料の開発力という点で、日本には世界に誇る発想力・技術力、そして伝統があるのだから。

参考文献

1) Iwagaki Y, et al., Mol Nutr Food Res., **61**, doi: 10.1002/mnfr.201700430 (2017)

(2024 年 5 月30日)

母乳ポリフェノールの不思議

The wonders of breast milk polyphenols

はじめに

研究活動を 30 年以上続けていると、「鉱脈」と呼べるような研究テーマに出会うことがある。鉱脈を一度探りあてると、その後も連鎖的に良いデータが出続けることが多く、胸躍る気持ちになる。しかし残念なことに、その頻度は非常に低いもので、5-10 年間に一度という感覚だ。

今回、紹介する私たちの研究内容は、母乳中のポリフェノールに関するものであり、まだ始まったばかりだが鉱脈感が強い。私たち成人が野菜や果物に含まれるポリフェノールを摂取した際の機能性などについての研究例は多い。しかし、赤ん坊への影響については全くと言って良いほど知見がない。果たしてどのような効果をもたらすのだろうか。

ポリフェノールの代謝

国内で食品機能性研究が盛んに実施され始めた 1980 年代では、ポリフェノールの体内動態についての研究例はほとんどなかった。乱暴な表現になるが、試験管内での実験で抗酸化活性が示されれば、それによって「ポリフェノールは生体内でも抗酸化作用を持つだろう」と単純に解釈されていた（現在でも一般大衆はこの認識を持っているだろう。リテラシーの問題もあるが、研究者の情報発信が足りていないことも原因だ）。

もちろん、現代科学の水準では、試験管データだけではエビデンス不十分だ。摂取したポリフェノールがどの程度に吸収され、どのような代謝物に変換されるのか、という点が機能性の発現メカニズムの解析においては極めて重要となるからである。

こうした状況下、Terao ら [1)]や Williamson[2)]らを含む多くの研究グループがポリフェノールの体内動態についての先駆的研究に取り組んだ。その結果、明らかにされたことを要約すると、①ポリフェノールの吸収効率は非常に低い（高くても数%）、および②わずかに吸収されたポリフェノールは薬物と同様、抱合体として排泄される、となるだろう。

ポリフェノールはグルクロン酸や硫酸による抱合反応を受けるが、これら代謝物の水溶性は高いため、大部分は細胞内へ入らず、血中から尿中へ移行する（図1）。したがって、「消化管からの吸収性が悪く、また細胞へも入りにくいポリフェノールが細胞内で機能性を発現するのはなぜか？」という謎については、未だ結論は出ていない。

一方、多くのポリフェノールは植物体内では配糖体として生合成されているが、これらもまた水溶性が高く、生物活性的には不活性である。しかし、昆虫による食害などのストレスを受けると植物はグルコシダーゼを活性化させ、糖が外れた「アグリコン（aglycone）」に変換する。重要なことに、これらは配糖体と比較して受動輸送による細胞への吸収性が高いので様々な生物活性を示す（図1）。

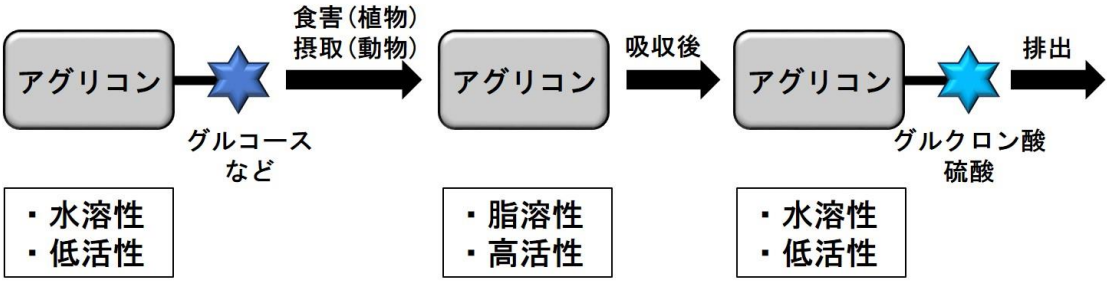


図 1　ポリフェノールの代謝・吸収と生物活性の変化

母乳中のポリフェノール

母乳は母親の血液から作られるが、血液中のタンパク質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラルなどの栄養素の大部分はそのまま母乳中へ移行する。また、母乳には免疫機能が充分に発達していない乳児にとって必要な IgA やラクトフェリンのような生体防御物質も含まれる。加えて、乳児の腸内細菌叢生成のために重要なオリゴ糖なども存在する。これらに加え、母乳にはカロテノイドのような植物二次代謝産物が含まれていることが明らかにされている。たとえば Song ら [3] は、特に食事介入をしていない母親 17 名を対象として、出産後、1、4、13 週目の母乳中カロテノイドとポリフェノール濃度を測定した（表1）。

表1　母乳中に検出されたポリフェノールとカロテノイド [3]

ポリフェノール	**母乳中濃度（nM）**
Epicatechin	63.7-828.5
Epicatechin gallate	55.7-645.6
Epigallocatechin gallate	215.1-2364.7
Naringenin	64.1-722.0
Kaempferol	7.8-71.4
Hesperetin	74.8-1603.1
Quercetin	32.5-108.6
カロテノイド	**母乳中濃度（nM）**
α-Carotene	23.2-59.0
β-Carotene	88.0-164.3
α-Cryptoxanthin	13.5-30.6
β-Cryptoxanthin	24.8-57.4
Zeaxanthin	21.4-46.3
Lutein	56.4-121.2
Lycopene	49.5-119.9

その結果、個人差はあるものの、母乳中には多様なポリフェノールやカロテノイドが存在することが判明した。特に食事介入をしていないにも関わらず、epigallocatechin gallate（緑茶）や hesperetin（柑橘類）の母乳中濃度が 1 μM を超える検体もあり注目される。また興味深いことに、ポリフェノールの濃度は出産後 1～13 週の期間で有意差はなかったが、カロテノイドの場合は経時的に減少したという。

胸躍るデータ

表1に示したポリフェノールは全てアグリコンである。しかしこれは、母乳中にはアグリコンだけが存在しているということではない。上述のように、血中のポリフェノールは大部分が抱合体の構造で存在しているが、表1のデータは代謝物（抱合体）を脱抱合させてアグリコンに変換後、定量したものだからである。

したがって、母乳中にどのような代謝物が存在しているか、などの情報は得られていない。さらに、実験動物の母親にポリフェノールを食べさせた場合に、それが母乳中ではどのような構造で存在し、乳児へと伝播していくかは全く不明であった。そこで私たちは、まず動物モデルを作るところから研究を開始した[4)]。

雌雄のマウスを同居、妊娠させた後、出産後から 1%の用量で quercetin を添加した餌を 2 週間、母マウスに与えた。その結果、既報の結果と同様、血漿中において、99%の quercetin はグルクロン酸や硫酸抱合体へと代謝されており、quercetin アグリコン濃度は 130 nM と極めて低濃度であった。

しかし驚いたことに、母乳中のアグリコンの濃度は約 15 μM と予想外に高く、血漿中濃度より 100 倍以上も高いことが判明した。この実験テーマを担当する大学院生が研究室内の報告会でこのデータを見せた時、まさに「5-10 年間に一度」の胸躍る感覚を覚えた。もちろん、これが計算ミスであったり、再現性のないデータの可能性もあるので、ぬか喜びは禁物なのだが、この感覚が持てることは研究者の特権だとつくづく感じる（もちろん、計算ミスではなくデータの再現性もあった）。

異物という観点

このアグリコンを多く含む母乳にはどんな機能性が期待できるのだろうか。抗酸化性も評価してみたがあまり切れ味の良いデータではなかった。そこで次に着目したのは解毒能であった。Quercetin を含むポリフェノールなどのファイトケミカルは動物にとっては異物である。健康効果を示すことから栄養素と誤解されがちだが、ファイトケミカルを摂取しなくても欠乏症にはならない。また、糖質やアミノ酸のように特別なトランスポーターを介した吸収経路がなく、薬物と同様な解毒代謝を受けることから、生体はファイトケミカルを不要な異物と認識している（事実、今回の実験でも血漿中ではほとんどが抱合体へと代謝されている）。

Quercetin のような異物が体内へ入ると肝臓を中心として抱合酵素活性の発現量が増加する。こうした解毒酵素の活性が上がることは、がん細胞では薬剤耐性につながるためリスクとなるが、正常細胞では異物の毒性が緩和できることから、いわゆる「デトックス効果」と解釈できる。新生児では、免疫系と同じく、こうした化学物質に対する防御能は低いが、成長に連れて強化されていく。この強化機構として、肝臓や腎臓などの臓器の成長という側面も重要と考えられるが、「異物に対する適度な暴露が防御能を強化していく」可能性もあるだろう。そこで、仔マウスの肝臓と小腸における解毒酵素の活性を測定したが、母マウスの quercetin 摂取により解毒活性が増加するというデータを得ることはできなかった。

ホルミシスに則した結果

このネガティブなデータが得られた原因について、ホルミシス（hormesis）[5)]の関与を想定した。これは、「適度な環境ストレスは生体防御能を強化する」という、自然界に広く見られる現象である（もちろん、ストレス強度が閾値を超えると防御系も破綻する）。身近な例としては、「適度な紫外線暴露で皮膚が強くなる」、

「適切な負荷の筋トレは筋肉の増量・強化につながる」などが挙げられる。

重要なことに、薬物暴露量と解毒酵素発現量との相関関係についても、ホルミシス様の現象が報告されていた [6)]。そこで、私たちの実験においても、quercetin の投与条件を最適化すれば解毒酵素活性が増加するのではないかと考えた。具体的には、投与期間を半分に減らし(2 週間→1 週間)、さらに用量を下げた群も設定した(1%→0.01%, 0.1%, 1%)。その結果、いずれの用量で投与した実験群でも仔マウス肝臓における解毒活性は有意に増加した。さらに中用量である 0.1%群が最も高い活性を示したことから、ホルミシスに則した解毒機構の活性化現象が観察できた。

おわりに

母乳にポリフェノールが含まれているということは、ヒトは離乳食を待たずしてポリフェノールを摂取していることになり、これは基本的に死ぬまで続く。IgG やオリゴ糖のように乳児における機能性が明確なものあるが、ポリフェノールのような異物を摂取することの意義は解明されていない。しかし、本研究結果は、「適度な異物暴露を受けることで解毒能が鍛えられる」可能性を示唆している。

私は近年、この仮想現象を「ケミカルトレーニング」[7)]と称しているが、これは「衛生仮説」[46]と共通点があると考えている。つまり、現代のように、極端に衛生的な環境で育った場合に異生物暴露を受けるとアレルギー反応が起こる現象は、異物暴露が不足すると防御機構が鍛えられず有害物質に対して弱くなる可能性と関連があるだろう。つまり、免疫力を獲得していく一つの原因が適度に汚い環境で育つことであるのと同様に、成長過程で解毒能が強化される現象は適量ポリフェノールの継続摂取と関連するのかも知れない。

謝辞

ここで記した私たちの研究内容は、石坂朱里助教が PI として主導しているプロジェクトにより実施されました。また、実験の多くは大学院生(当時)の藤原なおさんが実施したものです。併せて御礼申し上げます。

参考文献

1) Terao J, Sies H., Arch Biochem Biophys., **559**:1-2 (2014)
2) Scalbert A, Williamson G., J Nutr., **130**(8S Suppl):2073S-85S (2000)
3) Song BJ, et al., Nutrition., **29**:195-202 (2013)
4) Fujiwara N, et al., Biosci Biotechnol Biochem., **87**:442-447 (2023)
5) Calabrese EJ. Int J Mol Sci., **19**:2871 (2018)
6) Yi Y, et al. Evid Based Complement Alternat Med., 7104513 (2018)
7) Murakami A., Curr Opin Toxicol., 100337 (2022)

(2024 年 6 月 6 日)

[46] 微生物や寄生虫などが適度に存在する生活環境で育った方が免疫系は適切に機能するという仮説。

アルコールの味の秘密

The secret behind the taste of alcohol

はじめに

一ヶ月ほど禁酒した経験がある。その間、晩御飯のお供にノンアルビールやノンアル酎ハイを試してみたが、やはり味気ない。それぞれ複数の商品を試したが、率直に言って、どれも「コクが弱い」、「味が薄い」という物足りない印象だった。結局は、レモン風味の炭酸水やカルピスソーダのような飲料に落ち着き、残念なことに「美味しいノンアル」に出会うことはなかった。エタノール自体に旨味があるわけでもないことを考えると、この事実は不思議に感じる。

約半世紀を隔てて公開された 2 編の論文「味覚に対するアルコールの作用」(1976 年)と「アルコールの味」(2024 年)について紹介し、「お酒はなぜ美味しいのか」について考えたい。

五味に与える影響

富田ら(日大医学部、生理学)は 1976 年、味覚に対するアルコールの効果についての総説[1)]を公表した。この総説の冒頭では、味蕾(みらい、味を感知する器官)における味覚受容器の機能を変化させる「味覚変革物質(taste modifier)」について論述している。また、その具体例として、有名なミラクルフルーツ(*Synsepalum dulcificum*)を紹介し、「ギムネマ酸のように、ある特定の味に対する感受性を抑制するのではなく、ある特定の味(酸味)を有する物質が舌に添加されることにより、他の味(甘味)が誘導されるように味覚受容器の機能を変える性質を有する」と記述されている(ただし、活性物質であるミラクリンには言及していない)。

続いて、エタノールを用いた官能試験の結果について述べられている。その閾値の中央値は 0.5 M であり、苦味(テスター13 名中 13 名が感知)、甘味(同 7 名感知)、塩味(同3名感知)の順で感知された。また、3 M の濃度を超えるとテスター全員は、刺すような、あるいは灼けるような感覚を受けたという(ちなみに消毒に用いられる 70%エタノール水溶液の濃度は 13 M である。※ノンダラアカン！)。

話は変わるが、法廷の場では、酩酊状態にある人間が固有な味のする毒物を感知できるかについて議論になることがあるという。そこで、ショ糖(甘味)、食塩(塩味)、クエン酸(酸味)、キニーネ(苦味)、ルミナール(別名フェノバルビタール、苦味)、Metasystox(有機リン系の殺虫剤で腐敗味がある)が呈する味に対してアルコールがどのように影響するかが調べられた。

被検者は 60 名の警察官で、お酒に対する好みによって、32%～38%のウイスキーを 1 時間から 1 時間半かけて飲み、飲酒前後の味覚認感知度が評価された。その結果、Metasystox 以外の5種の味覚能力については、血中アルコール濃度が高くなるにつれ全て減衰し、特に味覚に敏感な被検者ほど鈍化は顕著であったという。

逆に薬剤が酒の嗜好性に影響を与える例についても示されている。抗糖尿病薬のフェンホルミン(ビグアニド系の薬剤でインスリンの効果を高める)を服用している 50 例について、アルコールの嗜好性に対する作

用が検証された。33 例に飲酒習慣があったが、そのうち 10 例では、不思議なことにアルコール忌避の傾向が見られたという。忌避の理由は、アルコールに金属性の味を感じるというものであった。薬の服用を止めるとアルコール嗜好性は 1 週間ほどで約半分にまで戻ったということだが、フェンホルミンには食欲不振の作用もあるようで興味深い。どういうメカニズムなのだろうか。アルコール中毒の治療に役立つのだろうか。

そして本総説の最後には次のような記載があり、思わずうなずいた。「生理学的な実験結果からみると、アルコールは基本的な味覚能力を、総じて低下させるという結論になる。ただこれは酒の主成分であるエチルアルコールの作用であって、香りを初め種々の要素が混然一体となって熟成された名酒が、食欲を増進し、料理を美味にすることは紛れもない事実である」。

酒の表面張力と味

言うまでもなく、キンキンに冷えたビールは美味しい（あまり温度や泡の量・質にこだわらない国もあるが、その度に日本の良さを実感する）。また、日本酒は冷酒でも燗酒でも美味しいが、それぞれに向いている銘柄があるし、赤ワインと白ワインでは最適温度は明らかに違う。このように、最適なお酒の味を楽しむため、人類は様々な経験や試行錯誤を通して、温度を含めた最適な条件を追究してきた。

中国科学院と中国の白酒メーカー[47]の研究グループは、「お酒のアルコール感[48]はアルコール濃度と完全には比例しない」ことを見出した。また「冷たいビールは美味しい」といった既存事実に対する新しい理由を科学的に説明しようとしている [2)]。

具体的な研究内容に入る前に、論文のデータを理解する上で重要となる表面張力について復習しておきたい。表面張力とは、液体や固体が分子間力を使って、その表面をできるだけ小さくしようとする性質のことである。お酒の主役であるエタノールの表面張力は約 23 dyn/cm、主成分である水の場合はもっと強く、約 72 dyn/cm である。両者にはかなりの差があるが、これは水分子同士の水素結合力が顕著に強いことに起因する。こうした特性から、たとえば机の上に水滴を落とした場合は、ある程度、盛り上がった形状で存在するのに対し、エタノールの場合はもっと水平に広がる。

これを踏まえ、実験結果について説明する。まず、著者らはエタノール濃度を 0%から 100%まで変化させ、表面張力を測定した。当然のことながら、エタノール濃度は表面張力と完全に反比例すると予想されたが、結果はそうではなかった。全体的には反比例していたものの、局所的に表面張力が急激に減少するポイントが複数箇所あり、階段状に変化することを見出したのである（図 1）。

そして驚いたことに、この表面張力の変換点は、14-17%（ワインや日本酒）、39-42%（ウオッカ、ウイスキー、ブランデー）、50-53%（ウオッカ、ウイスキー、ブランデー、白酒）、66-70%（白酒）、75-78%（白酒）というように、主な酒類のエタノール濃度と一致していた。ただし、変換点は他にも 3 点あったが（9-11%、28-31%、91-94%）、これらのエタノール濃度に一致する有名な酒類は知られていない。

---

[47] 中国の白酒は「シロザケ」ではなく「パイチュウ」あるいは「バイジュウ」などと呼ばれる。この会社は「五粮液」という白酒ブランドで有名。

[48] 飲む前の香りや飲んだ後に鼻から抜ける香りなどアルコール独特の香り、さらには喉が焼けるような灼熱感。

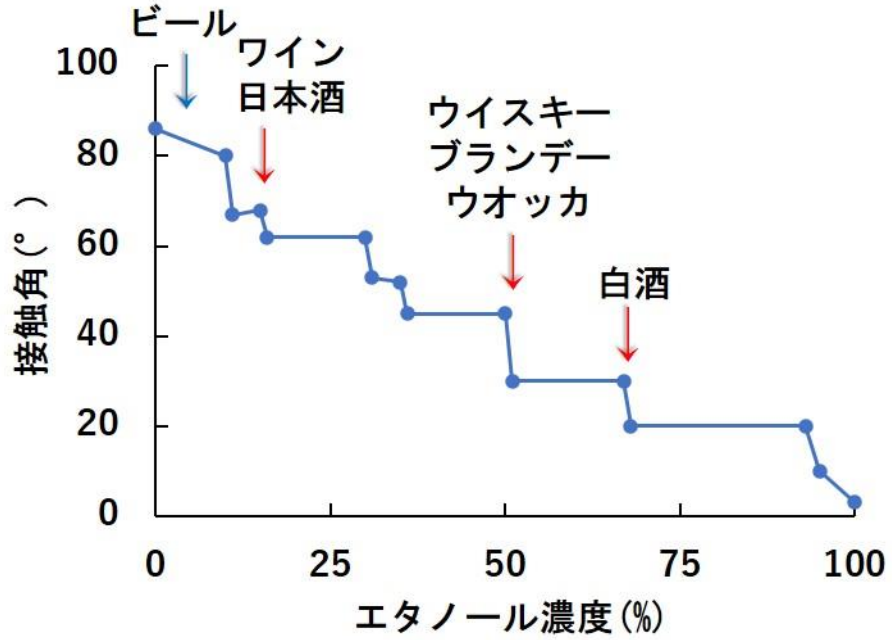


図１　エタノール濃度と表面張力の関係（接触角は表面張力と相関する）

※文献 [2]の図を著者が簡略化した。

次に、表面張力が急激に変化するメカニズムを解明するため、^{1}H-NMR 測定と分子動力学計算によりエタノールと水の分子構造が解析された。まず、低エタノール濃度においては、水分子の周りをエタノール分子が取り囲むような四面体構造を取る一方で、エタノール濃度や温度が上がると、これが横方向に伸び鎖状へと変化することが判明した。

一方、アルコール感がエタノール濃度によって、どのような影響を受けるかを調べるため官能検査が行われた。その結果、興味深いことに、49%と 50%ではほとんど差が感じられなかったのに対し、同じ 1%差でも、52%では 51%より強いアルコール感を覚えることがわかった。そして重要なことに、この濃度域はエタノール水溶液の表面張力が劇的に変化する領域であった。

さらに 51%と 52%では、エタノール水溶液の分子構造が四面体から鎖状構造へと大きく変化することも判明した。したがって、メカニズムは不明だが、この分子構造の急激な変化がアルコール感に強く影響することが示唆された。また、これらの結果と同様、官能検査では、38-42%の白酒の味は 51%と大きな差異はない一方で、52%以上では急激にアルコール感が強くなり、これは 60%までほとんど差がなかったという。

伝統的な白酒のエタノール濃度は、低レベルで 38-42%、中レベルでは 52-53%、高レベルでは 68-75%となっている。しかし、それぞれのレベルにおいて、1-2%でもエタノール濃度が低くなるとひとつ下のレベルに感じられてしまうことから、それぞれ最適な濃度に設定されていたことが判明したのである。

一般的に飲酒者は高いエタノール濃度を欲するが、メーカーはなるべく低く設定することで利益を確保したいので基本的に両者の思惑は逆方向だと言える。そうした意味において、ちょうど両者の折り合いをつけたとも表現できる濃度域でお酒の表面張力が劇的に変化し、味に影響するするポイントであった事実は実に興味深い。今後は、表面張力の変化がアルコール感としてより強く感知されるメカニズムに関する研究が進

展することだろう。

冷えたビールやぬる燗の意味

キンキンに冷やしたビールが美味しい理由は水やジュースと同じく、単なる清涼感に因るという考え方もできるが、この研究グループは分子配列の変化に着目した。図1をもう一度見て頂きたい。エタノール濃度5%付近に青矢印があり、これは一般的なビールの濃度を示しているが、この濃度域には表面張力の変化点はなく、上述した理論に則るとビールの味が最適化される温度とは言えない。しかし興味深いことに、5%エタノール水溶液を 5℃に冷却すると、室温に比べて鎖状の分子構造が増え、エタノール濃度が上がった場合のような挙動を示した。さらに官能検査でも、アルコール感は 5℃付近の方が強かったという。この分子構造変化が冷やしたビールの美味しさの一端を担っているのだろうか。

ところで、40℃付近に表面張力の境界線があるということは、もしかすると 40℃前後のビールも意外と美味しいのであろうか。試したことがないのでわからないが、可能性はあるだろう。しかし、もし 40℃のビールが美味しくないとすれば、表面張力以外の要素、たとえば香りが不快に感じることなどが原因となるのかも知れない。やはり、「エタノール水溶液」と異なり、市販のお酒では様々な味・香気成分が影響する可能性があることは言うまでもないだろう(まさに上述した文献[1)]の最後のコメント通りである)。

一方、39%と 52%のエタノール水溶液を 40℃に温めたところ、39%溶液の分子構造は大きく変化し、52%溶液に似た構造になった。さらに、39%と 52%の白酒を室温で飲むと、当然のように 52%のアルコール感は強いが、40℃に加熱して飲み比べると、両者の違いが分かりにくくなっていた。つまり、エタノール濃度の低いお酒を 40℃に加熱すると、より高いアルコール感が味わえるという結果だ。40℃という温度が、いわゆる「ぬる燗」程度の温度であることは偶然だろうか。

おわりに

以上のように、水とエタノールの分子構造がお酒のアルコール感や味に影響する可能性が示されたが、その作用メカニズムについては今後の検討課題として残されている。人類が発明したお酒という嗜好飲料は、味の最適化を主目的として様々な改良が続けられてきた。美味しくなった原因の一部が科学的に説明できることの意義は大きく、また伝承的な知恵や創意工夫の偉大さを再認識させてくれる。アルコール感の強い鎖状構造をノンアル飲料で再現することは難しいのかも知れないが、「美味しいノンアル」の需要は大きいと思うので、今回の研究成果を活かしたブレークスルーも期待したい。

参考文献

1) 富田 寛、石井恭平、青柳允雄、アルコールと味覚、日本醸造協會雑誌、**71** (3), 141-145 (1976)
2) Yang X, et al., Matter, **7**:1724-1735 (2024)

(2024 年 6 月 27日)

おわりに

今年の 2 月末くらいから本ファイル公開の準備を始めました。編集作業は1, 2ヶ月で完了するだろうと漠然と思っていましたが、WORD と PPT ファイルで保存している原稿データの体裁を整え、「時差セルフツッコミ」や新稿を書き、全体の校正作業をしていると、あっという間に盛夏到来。。

今回の拙書電子化に際し、全原稿を読み返しました。恥ずかしくて直視できない内容もあれば、「いまでもそう思うわ」という一貫した内容もあれば、「えっ、こんなこと考えてたんや!?」という意外な内容もありました。まあ、第１回のコラムを書いたのが 18 年前の 2006 年ですから、色々な印象を持つのは当然なのかも知れません。

しゃべるのは苦手ですが、自分の考えを文章で表現することは嫌いではありません。また、こうした形で昔の出来事や当時の想いなどを記録していなければ、かなりの部分は忘却の彼方へすっ飛んでいたでしょう。一ヶ月以上、日記が続いた実績がない自分としては、「こだわり食業人の備忘録」は貴重な人生メモであり、また長すぎる遺言と言えるのかも知れません。

50 歳をすぎてから、ほぼ毎年、母校である兵庫高校でキャリアについての話をしています。大学教員という特殊な道筋を進んできたので、キャリア講師としてはあまり適切ではないのですが、これまでの人生で感じたことなどを大後輩たちに紹介しています。たとえば、「人生で大切なことは？」というタイトルだけの真っ白なスライドを見せ、何人かの生徒さんに答えてもらいます。すると、「一生懸命に努力すること」のような優等生回答から、「おいしいものをめっちゃ食べること」のような、教室をほっこりさせる回答まで様々です。次に私は、そのスライドに、「3K」という大きな文字をアニメーションで出し、「僕は人生で大切なのは 3K だと思ってます、何やと思う？」と問います。そして、少し間を置いてから、「考えること・経験・健康」という3つのキーワードを見せます。もちろん、人によって大切なことは異なる訳ですが、いまのベスト3はこれです。

その理由についてはここでは割愛しますが、それに続くスライドでは、「元気があれば何でもできる」、「人生で最も大切なのは経験」（アントニオ猪木さん）、「目の前に立ちはだかるトラブルは私の栄養でしかない」（上原ひろみさん）という名言を紹介し、「3K 説」の説得力強化を試みます（また、3Kと直接的には関係しませんが、「どうせ死ぬ」、「環境にこだわれ」[本田圭佑さん]という言葉にも言及しています）。

あらら、いつの間にか「おわりに」路線から少し外れてますね…。まあ、ここで言いたかったのは、自分の経験を話すことで少しでも誰かの役に立つのであれば、これほど楽で他人に貢献できる活動はない、ということです。微々たるレベルでも、このファイルがそんな仕事をしてくれたらいいのですが。

ちょうど今日で61歳。生まれる時代が違えば天寿を全うしていたかも知れない年齢。いつ死んでもいいように、できるだけ悔いが残らない生活を送り、人生のラスト1/4？くらいは少しでも献身的に生きることができればなあと素直に思います（それによって若い頃の素行不良に対する量刑が軽くなるのか不明ですが）。

あともう一つ。食べることは最高。No Food, No Life !（当たり前か…）

（2024 年8月6日）

FOOD Style 21 連載コラム「食品機能学の周辺」の全タイトル（掲載順）

＊印は「こだわり食業人の備忘録」に収載しており、このファイルには掲載されていません。

＊印以外のコラムはタイトルをクリックすれば内容を読むことができます。

1) 機能性成分の光と陰、FOOD Style 21、10(4); 96-97 (2006)
2) 研究手法を考える、FOOD Style 21、10(5); 82-84 (2006)
3) ＊学会の意義と方向性、FOOD Style 21、10(6); 96-98 (2006)
4) 研究の次元、FOOD Style 21、10(7); 81-83 (2006)
5) ポリフェノール研究を見つめ直す、FOOD Style 21、10(8); 98-99 (2006)
6) 今が旬！ポリメトキシフラボノイド、FOOD Style 21、10(9); 93-95 (2006)
7) 身をもって知った食のパワー、FOOD Style 21、10(10); 110-112 (2006)
8) ＊クリッカーの心得、FOOD Style 21、10(11); 76-78 (2006)
9) 教えること、教わること、FOOD Style 21、10(12); 97-99 (2006)
10) 食品因子の標的分子、FOOD Style 21、11(1); 94-96 (2007)
11) ストレスと鎧（よろい）、FOOD Style 21、11(2); 90-92 (2007)
12) ＊2006 年を振り返る、FOOD Style 21、11(3); 92-94 (2007)
13) 誰の責任か？、FOOD Style 21、11(4); 93-95 (2007)
14) 食品因子5人衆：前編、FOOD Style 21、11(5); 84-86 (2007)
15) 食品因子5人衆：中編、FOOD Style 21、11(6); 84-86 (2007)
16) 食品因子5人衆：後編（その1）、FOOD Style 21, 11(7); 90-92 (2007)
17) 食品因子5人衆：後編（その2）、FOOD Style 21, 11(8); 85-87 (2007)
18) ヒトに潜んでいた植物ホルモン、FOOD Style 21, 11(9); 81-83 (2007)
19) ICoFF における「Cancer Prevention II」、FOOD Style 21, 11(10); 106-108 (2007)
20) ＊健康食品についての雑感、FOOD Style 21, 11(11); 92-93 (2007)
21) ＊基礎実験あれこれ、FOOD Style 21, 11(12); 103-105 (2007)
22) 研究発表のノウハウ、FOOD Style 21, 12(1); 78-80 (2008)
23) 国際学会 ABC、FOOD Style 21, 12(2); 83-85 (2008)
24) COMT の意図、FOOD Style 21, 12(3); 96-98 (2008)
25) ＊卒業論文を仕上げる、FOOD Style 21, 12(4); 94-95 (2008)
26) 動物実験　－善悪と要不要－、FOOD Style 21, 12(5); 99-101 (2008)
27) ＊失敗を見つめる、FOOD Style 21, 12(6); 81-83 (2008)
28) 英語という難物、FOOD Style 21, 12(7); 76-77 (2008)
29) ＊査読のお仕事、FOOD Style 21, 12(8); 84-85 (2008)
30) 研究の進め方、FOOD Style 21, 12(9); 116-117 (2008)

31) ＊ラボディスカッション、FOOD Style 21, 12(10); 76-77 (2008)
32) メタボがもたらすもの、FOOD Style 21, 12(11); 72-73 (2008)
33) 留学生体験、FOOD Style 21, 12(12); 76-77 (2008)
34) 気になる研究(その1)、FOOD Style 21, 13(1); 99-101 (2009)
35) セミナーバトル、FOOD Style 21, 13(2); 64-65 (2009)
36) ＊講義　－聴く立場と行う立場－、FOOD Style 21, 13(3); 90-91 (2009)
37) 体育会系研究者、FOOD Style 21, 13(4); 72-72 (2009)
38) プロジェクト研究、FOOD Style 21, 13(5); 68-69 (2009)
39) 食べ残し、FOOD Style 21, 13(6); 76-77(2009)
40) フードケミカルバイオロジー、FOOD Style 21, 13(7); 80-81(2009)
41) ＊アンテナ、FOOD Style 21, 13(8); 66-67 (2009)
42) ＊料理と実験、FOOD Style 21, 13(9); 84-85(2009)
43) 好きな食べもの(その1)、FOOD Style 21, 13(10); 68-69(2009)
44) グュエン先生へ、FOOD Style 21, 13(11); 94-95(2009)
45) Xenohormesis、FOOD Style 21, 13(12); 58-59(2009)
46) JSoFF2009@KOBE、FOOD Style 21, 14(1); 68-69(2010)
47) 「事業仕分問題」を契機に、FOOD Style 21, 14(2); 55-57 (2010)
48) ＊野に放つ、FOOD Style 21、14(3); 60-61 (2010)
49) 仕事の流儀、FOOD Style 21、14(4); 54-55 (2010)
50) ハダカデバネズミ、FOOD Style 21、14(5); 72-73 (2010)
51) 不要なものを処分する、FOOD Style 21、14(6); 58-59 (2010)
52) 科学情報とツイッター、FOOD Style 21、14(7); 70-71 (2010)
53) GAPDH に垣間見る生物の神秘、FOOD Style 21、14(8); 84-85 (2010)
54) サリドマイドの標的分子、FOOD Style 21、14(9); 66-67 (2010)
55) ＊研究室のセミナー、FOOD Style 21、14(10); 66-67 (2010)
56) 実験をする(久しぶりに)、FOOD Style 21、14(11); 80-81 (2010)
57) シューカツ、FOOD Style 21、14(12); 66-67 (2010)
58) 緑茶の副作用研究、FOOD Style 21、15(1); 80-81 (2011)
59) 日本農芸化学会 2011@京都シンポ予告編、FOOD Style 21、15(2); 64-65 (2011)
60) ＊食歴が遺伝する？、FOOD Style 21、15(3); 78-79 (2011)
61) ＊ポスドク問題、FOOD Style 21、15(4); 92-93 (2011)
62) 食品添加物の安全性、FOOD Style 21、15(5); 92-93 (2011)
63) 植物をいじめて創る機能性食品、FOOD Style 21、15(6); 63-65 (2011)
64) 別れと出会い、FOOD Style 21、15(7); 80-81 (2011)
65) ＊ガスバイオロジー、FOOD Style 21、15(8); 69-71 (2011)

66) ロイヤラクチンの発見、FOOD Style 21、15(9); 80-71 (2011)
67) 未体験ゾーンの摂取量へ、FOOD Style 21、15(10); 80-81 (2011)
68) ＊抗酸化物質は寿命を延ばすか？、FOOD Style 21、15(11); 73-75 (2011)
69) 植物 miRNA が動物で見つかった？、FOOD Style 21、15(12); 90-91 (2011)
70) 健康に関わる hormesis、FOOD Style 21、16(1); 68-70 (2012)
71) ＊私的回顧台北 ICoFF、FOOD Style 21、16(2); 84-85 (2012)
72) 研究室を選ぶ、FOOD Style 21、16(3); 78-79 (2012)
73) レスベラトロールの実績と可能性、FOOD Style 21、16(4); 89-91 (2012)
74) 研究のアウトリーチ活動、FOOD Style 21、16(5); 120-121 (2012)
75) 気になる研究(その2)、FOOD Style 21、16(6); 80-81 (2012)
76) 食に関することわざ、FOOD Style 21、16(7); 74-75 (2012)
77) 韓国弾丸出張、FOOD Style 21、16(8); 86-87 (2012)
78) ＊研究のメンタル面、FOOD Style 21、16(9); 102-103 (2012)
79) ピロリ菌の新しい制御法、FOOD Style 21、16(10); 64-65 (2012)
80) ＊身近で面白い研究、FOOD Style 21、16(11); 100-101 (2012)
81) GM トウモロコシ騒動、FOOD Style 21、16(12); 96-97 (2012)
82) 健康に関わる hormesis その2、FOOD Style 21、17(1);106-107 (2013)
83) 予想外のデータが出たらどうする？、FOOD Style 21、17(2); 104-106 (2013)
84) ターメリックのターメロン、FOOD Style 21、17(3); 105-107 (2013)
85) ＊冬の王様・鍋料理、FOOD Style 21、17(4); 108-109 (2013)
86) 食品成分のプロテオホルミシス効果(その1)、FOOD Style 21、17(5); 104-105 (2013)
87) 食品成分のプロテオホルミシス効果(その2)、FOOD Style 21、17(6); 88-89 (2013)
88) ＊いつ、食べるか？、FOOD Style 21、17(7); 60-61 (2013)
89) 中国の食事情、FOOD Style 21、17(8); 90-91 (2013)
90) 食に関する新しい職業や資格、FOOD Style 21、17(9); 96-97 (2013)
91) 想定外の薬効、FOOD Style 21、17(10); 102-103 (2013)
92) 3,000 万円のハンバーガー、FOOD Style 21、17(11); 87-89 (2013)
93) ブラジルの食や酒、FOOD Style 21、17(12); 97-99 (2013)
94) ファイトケミカルの活性本体、FOOD Style 21、18(1); 99-101 (2014)
95) 科学情報を正しく読み取る、FOOD Style 21、18(2); 95-97 (2014)
96) ＊牡蠣は食材の王様、FOOD Style 21、18(3); 81-83 (2014)
97) 植物におけるフラボノイドの存在意義、FOOD Style 21、18(4); 88-89 (2014)
98) 春の美味しい食べもの、FOOD Style 21、18(5); 101-103 (2014)
99) ＊二転三転するカロリー制限による長寿効果、FOOD Style 21、18(6); 91-93 (2014)
100) 連載 100 号に寄せて、FOOD Style 21、18(7); 91-92 (2014)

101) 人工化学物質にまつわる誤解、FOOD Style 21、18(8); 98-99 (2014)
102) 鰻、FOOD Style 21、18(9); 100-101 (2014)
103) 情報を正しく流す、正しく理解する、FOOD Style 21、18(10); 114-115 (2014)
104) 初心いろいろ、FOOD Style 21、18(11); 108-109 (2014)
105) 研究テーマの設定、FOOD Style 21、18(12); 116-117 (2014)
106) お酒を嗜む、FOOD Style 21、19(1); 94-95 (2015)
107) 年末年始の食、FOOD Style 21、19(2); 76-77 (2015)
108) 食べるものを腸内細菌に指示される？、FOOD Style 21、19(3); 84-85 (2015)
109) 顧みる、FOOD Style 21、19(4); 1-2 (2015)
110) 運動ホルモンは幻に終わるのか、FOOD Style 21、19(5); 94-95 (2015)
111) ビールもろもろ、FOOD Style 21、19(6); 86-87 (2015)
112) 学生への頻発メッセージ、FOOD Style 21、19(7); 68-69 (2015)
113) 食と健康に関する最近の話題、FOOD Style 21、19(8); 66-67 (2015)
114) 東北の食べもの、FOOD Style 21、19(9); 86-87 (2015)
115) ベトナムの食、FOOD Style 21、19(10); 64-67 (2015)
116) あり得ないダイエット法、FOOD Style 21、19(11); 81-83 (2015)
117) 臭い食べ物、FOOD Style 21、19(12); 70-71 (2015)
118) ICoFF2015@Seoul、FOOD Style 21、20(1); 89-91 (2016)
119) 講義と講演、FOOD Style 21、20(2); 70-71 (2016)
120) 清酒造り体験、FOOD Style 21、20(3); 73-75 (2016)
121) 科学情報の受け止め方、FOOD Style 21、20(4); 81-83 (2016)
122) 食感と美味しさ、FOOD Style 21、20(5); 71-73 (2016)
123) 奥深い保存食、FOOD Style 21, 20(6):77-79 (2016)
124) 学生の質問やコメント:その1、FOOD Style 21, 20(7):72-73 (2016)
125) 学生の質問やコメント:その2、FOOD Style 21, 20(8):92-93 (2016)
126) 学生の質問やコメント:その3、FOOD Style 21, 20(9):85-87 (2016)
127) カレーという奥深い料理:その1、FOOD Style 21, 20(10):78-79 (2016)
128) カレーという奥深い料理:その2、FOOD Style 21, 20(11):80-81 (2016)
129) ハワイの食、FOOD Style 21, 20(12):92-93 (2016)
130) 高校生の偉業、FOOD Style 21, 20(1):79-81 (2016)
131) 米麹を造る、FOOD Style 21, 20(2):84-85 (2017)
132) アルコールと健康・食欲、FOOD Style 21, 20(3):75-77 (2017)
133) 食品の味と機能性　～自己と非自己の観点から～、FOOD Style 21, 21 (4):75-77 (2017)
134) 食べものを包む、FOOD Style 21, 21 (5):98-99 (2017)
135) 急いてはことを仕損じる、FOOD Style 21, 21 (6):75-77 (2017)

136) 酒呑みの進化？、FOOD Style 21, 21 (7):89-91 (2017)

137) 空気は読むのか、読まないのか、吸うものか、FOOD Style 21, 21 (8):92-93 (2017)

138) ウナギをめぐる諸問題、FOOD Style 21, 21 (9):83-85 (2017)

139) 食品の表示 ～栄養成分編～、FOOD Style 21, 21 (10):110-111 (2017)

140) カロリー制限と健康長寿：二転三転、FOOD Style 21, 21 (11):78-80 (2017)

141) 空前のパクチーブーム、FOOD Style 21, 21 (12):99-101 (2017)

142) JSoFF2017 in 湘南、FOOD Style 21, 22(1):83-85 (2018)

143) 卵の魅力、FOOD Style 21, 22(2):85-87 (2018)

144) 気になった身近な科学の話題、F00D Style 21, 22(3):89-91 (2018)

145) 動物実験に関する最近の話題、FOOD Style 21, 22(4):98-100 (2018)

146) アスリートの食、FOOD Style 21, 22(6):71-73 (2018)

147) 「ヘンな食べもの」その1、FOOD Style 21, 22(7):67-69 (2018)

148) ワールドカップと食文化、FOOD Style 21, 22(8):105-107 (2018)

149) 身近なアレルギー、意外なアレルギー、FOOD Style 21, 22(10):80-82 (2018)

150) 虫の時代が来るか？、FOOD Style 21, 22(11):80-82 (2018)

以 上