平成21年９月15日発行　第８巻２号（通巻29号）

健康・栄養ニュース

第29号

Health and Nutrition News No.29

目　次 Contents

消費者保護の強化と国立健康・栄養研究所の役割……2
理事　芝池　伸彰

インスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償メカニズムの解明
―遺伝子改変モデル動物を用いて―……3
臨床栄養プログラム／栄養療法プロジェクト

健康的な生活を根付かせるための栄養教育の展開……4
栄養教育プログラム／生活習慣病予防プロジェクト

食品分析精度の向上を目指して……5
食品保健機能プログラム／食品分析プロジェクト

科学的根拠に基づく健康・栄養情報の系統的収集と評価……6
情報センター／健康・栄養情報プロジェクト

生物統計学観点から栄養・健康に着目した研究……7
国際産学連携センター／生物統計プロジェクト

「特別用途食品」「栄養療法エビデンス」
情報データベース　近日公開！！……8

※健康・栄養ニュースは年４回（６月、９月、１２月、３月）発行しています。
当研究所のホームページ(URL:http://www.nih.go.jp/eiken/index.html)でも公開しています。
電子配信（無料）をご希望の方は、ホームページよりお申し込みください。

独立行政法人 国立健康・栄養研究所

消費者保護の強化と国立健康・栄養研究所の役割

理事　芝池伸彰

近年、糖尿病、循環器病などの生活習慣病、あるいはメタボリックシンドロームなどが国民的注目を集め、これらと密接に関連する食生活への関心が高まっています。しかし、健康ブームに乗じて種々の「健康食品」が流通・氾濫している事実は放置できない、ゆゆしき問題です。これらの対応には、主として①健康食品の誤用・乱用による健康危害の発生予防、②健康食品の誤用等により、適切な食習慣が乱されること（健康づくりの脱線）の防止の２つのポイントがありますが、国民に対して、健康食品に関する、公正で科学的な情報を提供することが共通して不可欠です。このため、当研究所は平成14年から「健康食品の安全性・有効性情報」データベースを設け、ホームページからの情報発信に努めてきています[1)]。また、保健医療従事者など専門家への情報提供も重要であることから、上記「健康食品の安全性・有効性情報」においても、会員ページを設けて、現場の専門家との情報・意見交換を行っています。

また、健康食品について専門的な相談指導等を行う、栄養情報担当者（NR）の認定及び支援に取り組んできており、NR認定試験合格者数は、21年度までに約4,100名を数え、この優秀な人材が各所で活躍することが期待されています[2)]。

これら健康食品問題に関する当研究所の取り組みは、消費者保護対策と深い関連があります。独立行政法人国民生活センターによれば2007年度の消費生活相談のうち食品に関するものが約３万５千件（全体の約３％）あり、その45.5％が健康食品に関するものです。このため、当研究所は数年来、健康食品対策と消費者保護対策の連携を図るため、国民生活センターとの情報交換・意見交換を継続しており、昨年３月には、相互に連携・協力するための合意文書を取り交しています。

一方、ここ数年、食品表示の偽装などが相次いで発覚するなか、2008年１月、「消費者行政を統一的、一元的に推進するための、強い権限を持つ新組織を発足」させること等が福田内閣総理大臣（当時）の施政方針演説において打ち出され[3)]、組織・法令の内容について各般の検討を経て、先の第171回通常国会において、「消費者庁関連３法案」が可決成立し、内閣府の外局として、消費者庁が９月１日付けで発足しました。これに伴い、不当景品類及び不当表示防止法、農林物資の規格化及び品質表示の適正化に関する法律（JAS法）をはじめ、表示、取引、安全など消費者保護に関連する多くの法律が移管・共管等により消費者庁の所管するところとなり[4)]、大きな国民ニーズを背負う消費者保護施策の基盤強化が図られたところです。

このような流れのもと、厚生労働省が所管してきた関係法令の多くも、消費者保護の枠組みに組み込まれましたが、特に当研究所と関連が深いところでは「健康増進法に規定する特別用途表示、栄養表示基準及び食品として販売に供する物に関する表示に関すること」は消費者庁に移管されることとなりました[4)]。また、健康増進法の特別用途表示については内閣総理大臣が許可できることとすることから、必要な試験を独立行政法人国立健康・栄養研究所に行わせるため、独立行政法人国立健康・栄養研究所法の主務大臣に内閣総理大臣を加えることとされ[4)]、当研究所は複数の主務大臣を擁することとなりました。

このような消費者保護対策強化の大きな流れの中でも、当研究所の公正・科学的な取り組みは益々重要なものとなり、「健康食品」の安全性・有効性情報ネットワークと貴重な人材である栄養情報担当者（NR）を両輪として、健康食品対策と消費者保護対策が相互に充実・発展することを期待するものです。

なお、今回の一連の法改正の中で、従来から、当研究所が総力をあげて策定作業に取り組んできた、食事摂取基準（以前の栄養所要量）が、健康増進法に基づく厚生労働大臣告示と位置付けられました[4)]。その詳細は別の機会に委ねますが、各種表示や、特定給食施設への指導を含む栄養指導全般の拠りどころとなるものであり、当研究所の使命と責任も一層、大きくなったといえます。

参考資料等

1）「健康食品」の安全性・有効性情報
http://hfnet.nih.go.jp/

2）栄養情報担当者（NR）制度のあり方検討委員会報告書
http://www.nih.go.jp/eiken/info/arikata.pdf

3）第169通常国会議事録（衆院本会議2008年１月18日）

4）消費者庁及び消費者安全委員会設置法の施行に伴う関係法律の整備に関する法律
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/shouhisha/3houan/090529/5seibi_houritu.pdf

インスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償メカニズムの解明
―遺伝子改変モデル動物を用いて―

臨床栄養プログラム／栄養療法プロジェクト

【はじめに】

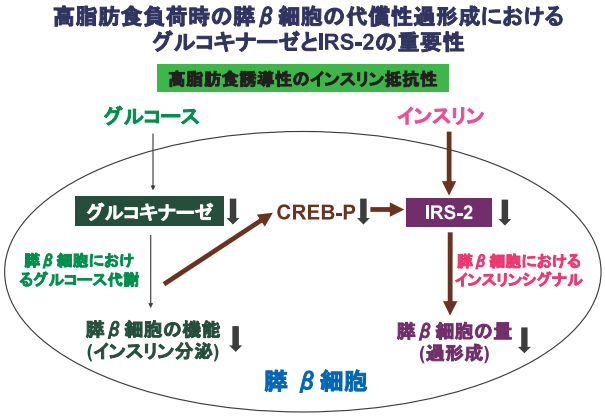
近年の我が国における糖尿病患者数の急増については、高脂肪食に代表される食習慣の欧米化や車の普及などによる運動不足といった生活習慣に基因する肥満、そしてそれによって引き起こされるインスリン抵抗性に加え、日本人が欧米人に比べ膵β細胞のインスリン分泌能が低いという遺伝的素因をベースとして、肥満・インスリン抵抗性状態に対して、膵β細胞がこれを十分に代償できないことがその一因と考えられています。そこで、栄養療法プロジェクトでは１．インスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償メカニズムの解明と２．高脂肪食負荷に伴うインスリン抵抗性についての発症メカニズムについてモデル動物を用いて詳細に検討しております。今回はインスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償メカニズムについてこれまでの研究成果を紹介します。

【インスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償メカニズムにおけるインスリン受容体基質（IRS）-2の役割の解明】

我々は以前よりインスリン伝達機構を担っているIRS-2に着目し研究しています。全身でIRS-2を欠損したマウスでは、肝臓で認められたインスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償性過形成の障害により、糖尿病を発症しました（関連研究論文1）。次に膵β細胞でのみIRS-2を欠損したマウス（膵β細胞特異的IRS-２欠損マウス）を作製したところ、インスリン抵抗性がないにも関わらず、膵β細胞の量がコントロールマウスに比べて有意に減少していました（関連研究論文２）。この分子メカニズムを明らかにするために膵β細胞のアポトーシス・増殖能について検討したところ、膵β細胞特異的IRS-2欠損マウスではアポトーシスはコントロールマウスと差を認めませんでしたが、BrdU陽性細胞の割合が有意に低く、増殖障害を呈していることが分かりました。この結果から、膵β細胞のIRS-2はインスリン抵抗性に対する代償性過形成のみならず、生理的な増殖にも重要な役割を果たしていることが分かりました。

【高脂肪食誘導性インスリン抵抗性による膵β細胞の代償性過形成のメカニズムの解明】

高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性に対する膵β細胞量増加の分子メカニズムを解明するために、膵β細胞のグルコースセンサーであり、若年発症成人型糖尿病（MODY）の原因遺伝子であるグルコキナーゼのヘテロ欠損マウスを用いて、このマウスに高脂肪食を負荷し解析を行いました（関連研究論文3）。野生型マウスではインスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償性過形成が起こり、耐糖能は正常に保たれていましたが、グルコキナーゼヘテロ欠損マウスでは膵β細胞の代償性過形成が認められず糖尿病を発症しました。この分子メカニズムを明らかにするために、両群膵島の遺伝子発現をDNA chipにより網羅的に解析したところ、グルコキナーゼヘテロ欠損マウスにおいてIRS-2の発現が最も低下していました。また蛋白レベルにおいても高脂肪食負荷グルコキナーゼヘテロ欠損マウスの膵島では、野生型マウスで認められるIRS-2の発現上昇が認められませんでした。そこで膵β細胞IRS-2過剰発現マウスを作製し、このマウスとグルコキナーゼヘテロ欠損マウスを交配し、IRS-2の補充により高脂肪食負荷グルコキナーゼヘテロ欠損マウスの表現型がrescueされるかどうかを検討しました。膵β細胞にIRS-2を補充したグルコキナーゼヘテロ欠損マウスでは、コントロールのグルコキナーゼヘテロ欠損マウスと比較して、膵島増大と耐糖能の改善が認められました。このことから、高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性に対する代償性インスリン分泌亢進において膵β細胞の代償性過形成が生じていること、その代償性過形成にIRS-2が重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。



【今後の研究について】

現在、IRS-2の膵β細胞における生理的･病態生理的役割をさらに明らかにする目的でIRS-2を欠損した膵β細胞株の樹立を試みております。これによりモデル動物から単離した膵β細胞では長期間培養ができなかったため不可能であった、膵β細胞の増殖メカニズムにおけるIRS-2の詳細な役割や膵β細胞増殖の分子機構を解明することができると考えています。将来的には新規の糖尿病治療薬や予防薬の開発に結び付けていきたいと考えています。

関連研究論文

1）Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, Eto K, Yamauchi T, Suzuki R, Tsubamoto Y, Komeda K, Nakano R, Miki H, Satoh S, Sekihara H, Sciacchitano S, Lesniak M, Aizawa S, Nagai R, Kimura S, Akanuma Y, Taylor SI, Kadowaki T. Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia. *Diabetes*. 49: 1880-1889, 2000.

2）Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Yano W, Suzuki R, Ueki K, Takamoto I, Satoh H, Maki T, Kubota T, Moroi M, Okada-Iwabu M, Ezaki O, Nagai R, Ueta Y, Kadowaki T, Noda T. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. *J. Clin. Invest.* 114: 917-927, 2004.

3）Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N, Matsui J, Suzuki R, Komeda K, Hara A, Toyoda Y, Miwa I, Aizawa S, Tsutsumi S, Tsubamoto Y, Hashimoto S, Eto K, Nakamura A, Noda M, Tobe K, Aburatani H, Nagai R, Kadowaki T. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 117: 246-257, 2007.

健康的な生活を根付かせるための栄養教育の展開

栄養教育プログラム／生活習慣病予防プロジェクト

【はじめに】

我が国において現在大きな問題となっているメタボリックシンドローム等の生活習慣病の要因として、遺伝的素因と環境因子である生活習慣（食生活や運動習慣）が挙げられます。

栄養教育プログラムにある生活習慣病予防プロジェクトは、生活習慣病と遺伝的素因や生活習慣との関連性を明らかにするとともに、これら知見に基づいて健康的な生活に変容するための効果的な栄養教育法について研究を行っています。

【行動科学理論に基づいた肥満克服プログラムの評価】

2006年７月から、長野県Ｓ市の総合病院と共同で、人間ドック受診者で肥満者の方（235名）を対象に減量プログラムを実施しています。参加者の遺伝子多型、性格、食生活、運動習慣、内臓脂肪面積、身体計測指標、生体指標等についての調査を行い、行動科学理論に基づいた１年間の食生活と運動習慣の改善のための介入を実施しています。栄養教育は、参加者自身が問題を把握し、行動を変容させるための行動目標を設定するように行動変容理論に基づきながらサポートします。日々の記録は、体重、歩数、食事（簡易）の記録のほか、設定した目標に対する自己評価を記録するセルフモニタリングです。毎日の記録を行いながら１か月の終わりには目標等の見直しを行い、１年間の減量に取り組みます。その結果、介入群においては男性で平均５kg減少し、女性は平均４kg減少しました。体重の減少に伴って、最高血圧や、最低血圧、腹囲、内臓脂肪も減少していました。

また、参加者の肥満関連遺伝子の多型について解析した結果、グレリンの遺伝子多型と糖尿病や血清脂質等についての関連性が認められました。

【行動科学的なアプローチの展開】

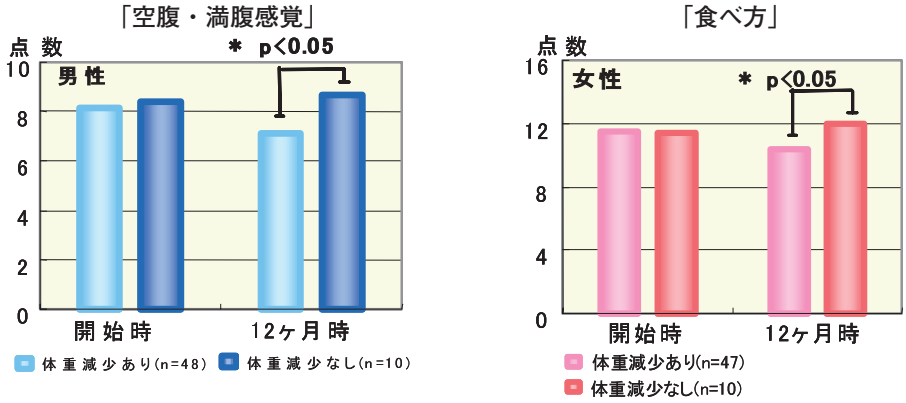
減量の成功と不成功の要因について検討すると、男性の減量成功者は、食行動の「空腹や満腹感覚」が是正されていたのに対し、女性では、食事の「食べ方」が是正されていました。このように、男性と女性とでは、減量につながる食行動の変容の方向性が異なり、一律的な栄養指導では減量に導けないことが明らかになりました。また、減量成功者の方が、周りからのサポートがあり、毎日の目標を達成することに対してのストレスも感じていませんでした。より良い食習慣（行動）を確立するためには、毎日の実践が必要となります。そのためには、個人の行動ステージレベルや、遺伝的素因にあったアプローチをしながら、ストレスにならない程度の目標を設定し、周りからのサポートが得られるようにすることが、継続的な目標達成を容易にし、最終目標である減量を成功させる要因であると思われます。

関連研究論文

1）Aiba, N, Morita A, Suda N, Taguchi H, Miyachi T, Sasaki S ,Watanabe S. Nutritional Education and Exercise Treatment Based on Cognitive Behavioral Treatment inthe Saku Control Obesity Program（SCOP）. Anti-Aging Med.; 5(2): p39-p45, 2008

2）Takezawa J, Kouichi Yamada, Morita A, Aiba A, Watanabe S. Preproghrelin Gene Polymorphisms in Obese Japanese: Association with Diabetes Mellitus in Men and with Metabolic Syndrome Parameters in Women. Obesity Research and Clinical Practice（in print）

（図）体重減少有無による食行動の平均点数の変



食品分析精度の向上を目指して

食品保健機能プログラム／食品分析プロジェクト

【はじめに】

食品分析プロジェクトは、厚生労働省（９月より消費者庁）が収去した特別用途食品、栄養表示がなされた食品について表示通りの栄養素や成分が含まれているのか評価検定を行うとともに特定保健用食品関与成分の分析、表示に関する適正化の確認などを行っています。また特定保健用食品における新たな食品成分分析への技術的対応を図るため、分析法や標準品の規格化等を試み、食品試験業務の適正かつ効率的な実施のための環境整備なども行っています。

【食品成分の分析法の見直しと開発】

これまでにいくつかの特定保健用食品関与成分分析法の見直しを行い、再現性の高い分析法の確立を試みました。具体的な例として、プロピオン酸菌による乳清発酵によって生じる成分である1,4-ジヒドロキシ-2-ナフトエ酸（DHNA）の分析において、分析条件の工夫により安定した検出が可能となる条件を作成しました（図）。この他にもペプチドであるイソロイシルチロシンの分析法を検討し、分離に優れ再現性の高い分析法を提示しています。この様に分析法の工夫や改良を行い、適正な関与成分分析のための精度向上に関する技術的な情報提供を申請企業などへ行っています。

【登録試験機関間の精度管理】

現在、特定保健用食品の許可試験や特定保健用食品以外の特別用途食品の許可試験は、民間の登録試験機関（４機関）でも実施可能です。これらの施設は健康増進法に基づき各事業所ごとに管理されていますが、これまで施設間の統一した分析精度管理システムは確立されていませんでした。そこで適正な食品成分表示のため、あるいは食品試験業務の適正かつ効率的な分析実施のための環境整備の一環として、施設間相互の分析精度管理のシステム構築に取り組んでいます。

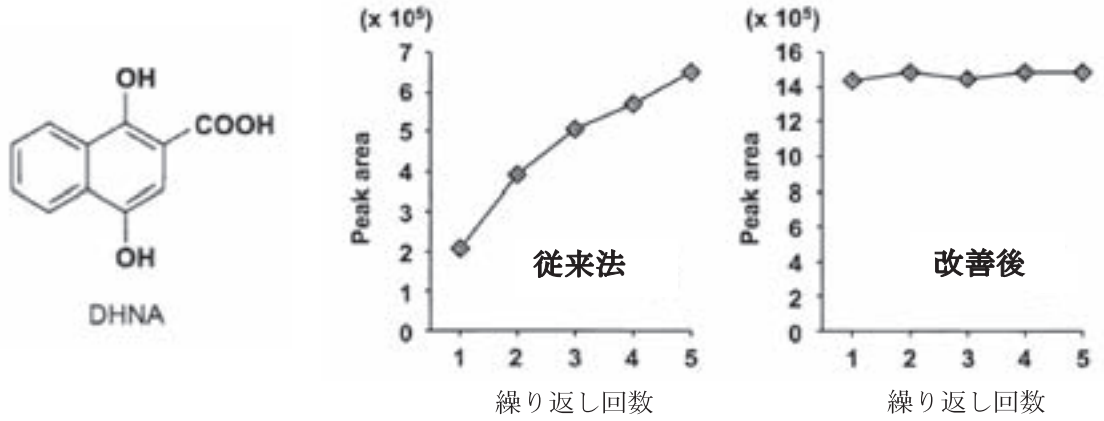
【今後の取組み】

食品分析プロジェクトは、栄養成分を含む食品成分の適正な表示および保健機能食品の製品規格の確認など技術的な側面から、今後も食の安全・安心に貢献します。

食品収去とは：健康増進法第27条により「厚生労働大臣（９月から内閣総理大臣）又は都道府県知事は、必要があると認めるときは、当該職員に特別用途食品の製造施設、貯蔵施設又は販売施設に立ち入らせ、販売の用に供する特別用途食品を検査させ、又は試験の用に供するのに必要な限度において当該特別用途食品を収去させることができる。」と規定されています。

関連研究論文

1）Takebayashi J, Nagata J, and Yamada K: Improved Analytical Precision of 1,4-Dihydroxy-2-naphthoic Acid by High Performance Liquid Chromatography Using Dithiothreitol as a Mobile Phase Additive. Food Sci. Technol. Res., 14(5): 509-512, 2008



DHNA標準溶液の繰り返し分析例

科学的根拠に基づく健康・栄養情報の系統的収集と評価

情報センター／健康・栄養情報プロジェクト

【はじめに】

健康・栄養情報プロジェクトでは、国民、健康や栄養・食品分野の専門家など、それぞれの立場の方が必要としている健康や栄養・食生活に関する国内外の情報を収集するとともに、それらの情報を精査・評価してデータベースとして蓄積し[1)]、研究所のホームページやニュースレターを通じて分かりやすく提供しています。こうした取り組みにより、皆様が正確かつ適切な情報を把握し、望ましい健康行動が選択できるように支援しています。

【対象及び方法】

国内外の文献データベース（PubMed, EMBASE, CENTRAL, ICHUSHI, CNKIなど）より、健康・栄養に関する科学的文献、特にエビデンスレベル（科学的根拠の信頼性）が高いとされている無作為化比較試験に関する論文を網羅的に検索・収集し、関連データを抽出し、各研究の質を考慮した上で系統的レビュー・メタ分析手法を用いて総合的に評価を行っています。メタ分析は、過去に行われた複数の研究結果を統計的に統合し、より信頼性の高い科学的根拠を求める研究方法です。

【研究結果】

これまで、ヒトにおいて大豆タンパク質そのものの影響をコントロールし、分離大豆タンパク質中のイソフラボンの血中脂質（総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪）への効果を解明するためにメタ分析を行ってきました[2, 3)]。今回はその結果に基づき、大豆イソフラボンの脂質代謝改善作用について報告します。

イソフラボンは大豆食品の成分として大豆タンパク質と同時に1－3ヶ月間摂取した場合、特に高コレステロール血症の対象者において、血中コレステロールへ相加的または相乗的改善効果がありますが、血中コレステロールが正常な閉経期の女性においては、抽出大豆イソフラボン単独摂取による脂質への改善効果を認めないことが示唆されました。従って、血中コレステロールが高めの方、特に閉経後の女性において、抽出大豆イソフラボンのサプリメントではなく、日常的に大豆食品（完全な分離大豆タンパク質を含む）を多く摂るようにしたほうがむしろ血中脂質改善効果が期待できると思われます。大豆抽出イソフラボンの中長期効果及び安全性を検証するためには、さらなる研究が必要です。

（図）　機能性食品因子データベースのホームページ

【今後の方向性】

今後、科学的根拠に基づく健康・栄養情報の系統的収集と評価を継続的に行い、信頼性のある情報の提供に努めていきたいと考えています。また、「機能性食品因子データベース」（http://www.nihn.go.jp/FFF/）などをより多くの方々にとって役立つ情報提供システムに発展させるために、関連の専門職や機関と連携できるネットワークを強化していきます（図）。

関連研究論文

1）渡邊昌、卓興鋼．ファンクショナル・フードファクター・データベースと食品の安全性．日本補完代替医療学会誌、2（2）：101-111, 2005

2）Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total a-nd LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Am J Clin Nutr, 85(4): 1148-1156, 2007

3）Taku K, Umegaki K, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of extracted soy isoflavones alone on blood total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. Therapeutics and Clinical Risk Management, 4(5): 1097-1103, 2008

生物統計学観点から栄養・健康に着目した研究

国際産学連携センター／生物統計プロジェクト

【はじめに】

戦後、栄養食糧不足改善の後、最近30年ほどはエネルギー過剰摂取から肥満の動向に関心が寄せられています。肥満には出生世代効果がみられます（図１）。今回、高血糖予防のための「トクホ」ヒト有効性臨床試験成績を振り返り「糖尿病用トクホの問題点」にて簡単にまとめました。健康維持のための栄養・食事介入は重要であり、デザイン、実施、結果の解析評価を支援いたします。

【対象と方法】

2007年12月現在「食後の血糖値の上昇を緩やかにする」「トクホ食品」は100品目にのぼり、国立健康・栄養研究所HP等を利用して質の高い31文献にあたりました。

【結果】

関与成分はL-アラビノース１品、グァバ葉ポリフェノール１品、小麦アルブミン３品、豆鼓エキス３品、難消化性デキストリン91品でした。食後の血糖値上昇に関しては、Test群において10～30mg/dLほどControl群より上昇を抑制する成績が多く見られました。

【解釈と今後の方向性】

エネルギー摂取は一定量必要として、脂質とたんぱく質は適量とし、糖質に関しては、日本食の多くがそうであるように低GI（グリセミックインデックス）食品を利用することが推奨されています。上記31文献から、HbA1Cと空腹時血糖の相関のよいことが分かりました（図２）。最近では一般健康男性50人に１人は透析の生涯リスクをかかえています。健診や人間ドックからみいだされた High Risk集団に対して、膵臓肝臓腎臓に瞬間的（食後）にも日常的（平時）にもやさしい、食事栄養介入研究の計画実施を支援し結果の蓄積を望みたいと考えています。

関連研究論文

１）水野正一、渡邊昌，糖尿病用トクホの問題点，Functional food，2(1)，17-22, 2008

２）Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S, Watanabe S, New equol supplement for relieving menopausal symptoms: Randomized, placebo-controlled trial of Japanese women, Menopause, 16(1), 141-148, 2008

３）冨田真佐子、笠井みさこ、石井徹、吉野泉、内山寛子、高梨一紀、横田和彦、水野正一、職域における推定GFRの検討（10年間の推移）第44回日本循環器病予防学会、2008.05.23（学会発表）

図１．肥満の動向：継続健診成績（1978-1991）から

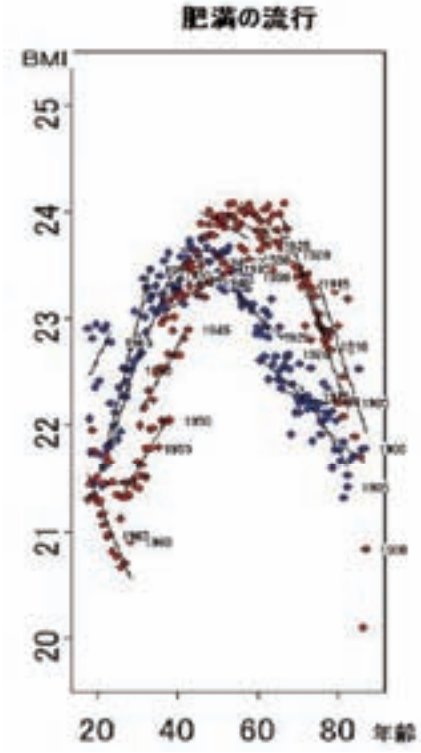
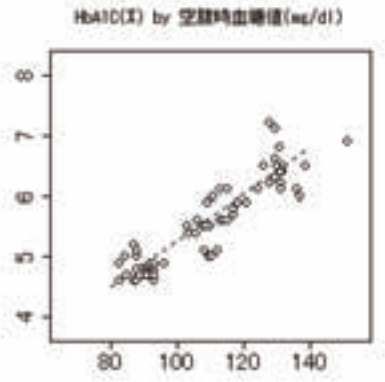


図２．空腹時血糖（X）とHbA1C



「特別用途食品」「栄養療法エビデンス」情報データベース　近日公開！！

平成21年４月１日、特別用途食品制度が改正されました。しかし、一般の方や医師、栄養士などの専門職にも、その制度や意義、食品の内容についてあまり理解されていないという現状があります。

また、栄養療法に関する情報については、インターネットの普及等によって科学的根拠（エビデンス）に乏しい情報が氾濫し、信頼できる情報源までなかなかたどりつけないという問題が出ています。

このデータベースは、特別用途食品の制度や科学的根拠に基づく「栄養療法」に関する情報を、できるだけ多くの方に紹介することを目的としています。ひとりでも多くの方にご利用頂き、お役立て頂ければ幸いです。

http://fosdu.nih.go.jp/

メニュー

1 基礎知識

特別用途食品の利用および栄養療法に関する基礎的な知識や用語の解説

2 特別用途食品の製品情報

特別用途食品の製品紹介

3 旧特別用途食品の製品情報

新制度（2009年４月１日）後失効した特別用途食品の製品紹介

※「旧特別用途食品」とは、正式な名称ではありません。
新制度後失効した食品をさす便宜上の名称とお考え下さい。

4 栄養療法エビデンス

特別用途食品を中心とした栄養療法エビデンスを日本語で紹介

担当：情報センター　健康食品情報プロジェクト