機能性食品の研究-回顧と展望

荒井 綜一, 清水(井深) 章子*

東京農業大学応用生物科学部栄養科学科

生活習慣病のリスク軽減の働き（機能）をもつ新食品として日本が世界へ発信した機能性食品の名称と概念と実例（低アレルギー米）は、*Nature* (1993) に紹介されて以降、国際的に認知され、各国の鋭く追随するところとなった。機能性食品の効果の基因は主にポリフェノールなどの非栄養性因子であるが、最近ではこれにプロバイオティクスが含まれ、世界的関心を呼んでいる。欧米が特に注目する機能性研究の新しい方法としてニュートリゲノミクスがある。これは、機能性の有無を遺伝子発現変動の大小から予測する方法で、各国の産業界も積極的に採用し始めている。近い将来、遺伝子の変異によって生じる多型と機能性の個人差の関係が解明され、テーラーメイド食品が創出されよう。機能性食品の研究は第二世代を迎えようとしている。

Key words : functional food, nutrigenomics, probiotics, tailor-made food, neoculin

はじめに

1984年から3期10年に亘って活動した文部省（当時）科研費重点領域「機能性食品」研究班は、生体に対する食品の働きを①栄養面での一次機能、②感覚（嗜好）面での二次機能、③生体調節（病気予防）面での三次機能に類型化して研究を進めた。このコンセプトを食品機能論といい、上記の3つを研究対象とする。が、単に“食品機能”という場合には③を指す。そして、③を効果的に発現するように設計した新食品を“機能性食品”という^{1,2)}。時として、三次機能を有する食品成分（表1）そのものを機能性食品とすることもあり、またこのような成分を多量に含む既存の食品を、とくに設計したものであるのではないにもかかわらず、機能性食品と呼ぶこともあって、国際的定義はまだない。半面、「機能性食品」あるいは“functional food”を主題とする成書が国の内外で多々出版され始めているのも事実である³⁻¹⁶⁾。

国内外の研究状況

“機能性食品”の名称と概念と実例を世界に先駆けて

To whom correspondences should be addressed.

* Department of Nutritional Sciences, Faculty of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture

* Phone: +81-3-5477-2446 Fax: +81-3-5477-2626

* E-mail: a3shimizu@nodai.ac.jp

提示した文部省研究班は、機能の解析のみならず、その応用すなわち機能性食品の開発をも研究の目的とした¹⁾。機能性食品開発上の考え方には2通りがある。1つは、機能性成分の量的強化を図り、発現する効果を最大限に

表1 非栄養性の機能性食品成分とその効果の抄例

機能性食品成分	例(存在)	推定の効能
ポリフェノール		
フラボノール	ケルセチン(タマネギなど)	遊離基捕捉
フラボン	ルテオリン(野菜)	抗酸化
イソフラボン	ゲニスチン(ダイズ)	抗骨粗鬆、抗がん
フラバノン	ナリンゲニン(柑橘類)	抗酸化、抗がん
カテキン	エピガロカテキンガレート(茶)	抗酸化、抗肥満
アントシアニン	ナスニン(ナス)	抗酸化
単純ポリフェノール	クロロゲン酸(コーヒーなど)	抗酸化
カロテノイド	リコペン(トマトなど)	一重項酸素消去
トリテルペノイド	ソヤサポニン(ダイズ)	抗酸化
トコフェロール類縁体	トコトリエノール(ダイズなど)	抗酸化
植物ステロール	β -シトステロール(ダイズ)	コレステロール低減
リグナン	セサミン(ゴマ)	抗酸化、抗悪酔い
イソチオシアネート	スルフォラファン(ブロッコリー)	抗がん、解毒
アルカロイド	カフェイン(コーヒーなど)	覚醒、抗肥満
フェニルプロパノイド	フェルラ酸(種実)	抗がん
機能性タンパク質		
難消化性ポリペプチド	プロラミン(コメ)	整腸
疎水性ポリペプチド	グリニン(ダイズ)	コレステロール低減
プロテアーゼ阻害剤	オリザシスタチン(コメ)	抗ヘルペスウイルス
オリゴペプチド	Val-Pro-Pro(発酵乳)	血圧調節
アミノ酸	γ -アミノ酪酸(発酵食品)	血圧調節
有機酸	酢酸(食酢など)	血圧調節
機能性脂質	イコサペンタエン酸(魚)	中性脂肪低減
難消化性多糖	アルギン酸(海藻)	コレステロール低減
プレバイオティクス	ガラクトオリゴ糖(乳)	ビフィズ菌生育
プロバイオティクス	乳酸菌(ヨーグルト)	整腸
非グリセミック甘味物質	ネオクリン(食用熱帯植物)	抗糖尿、抗肥満

引き出す方途である。この場合、機能性成分を精製して利用するのは医薬品となってしまう可能性がある。それが薬価収載されていれば食用には許可されない。薬事法に抵触しなければ、普通食品に添加することによって機能性食品とすることができる。私見であるが、より好ましいものとして、原料食品を加工して機能性成分を濃縮したり、発酵や酵素反応によってその成分を増強したりする方法がある。将来的には分子育種も実行可能な機能性食品作製方法となろう。プロバイオティクスは微生物そのものであり、ユニークな例である。2つ目は、原料食品から有害成分を除去することにより、結果として病気の予防に役立つ食品をつくる考え方である。この場合の有害成分は毒素（例えばフグ毒など）ではない。好例は、食品アレルギーの原因物質（食品アレルギー）である。これを低減することにより、低アレルギー食品を作製し得る¹⁷⁾。現実にはこうして作製された低アレルギー食品は機能性食品の初例の1つとして認知され、現在 600 種類にも及ぶ公認の機能性食品である特定保健用食品の第1号として認可された²⁾。が、現在は病者用食品へと分類変更されている。

ヨーロッパ連合（EU）は日本が発信した「機能性食品」に大きな関心を示し、直ちに受け入れ、これを 21 世紀の食品産業の中核として育成しようと考えた。そのためには、栄養学に加えて、生理学、生化学、病理学、薬理学をも動員し、機能性食品科学という新しい学問体系を確立することが必要になる。その音頭を取ったのは民間企業で構成される国際生命科学協会（ILSI）のヨーロッパ支部であった。これにより①特定の食品成分が身体にプラスの効能・効果を与える場合それを科学的に実証するための基礎研究、②従来の栄養学の枠を超えた病気の予防の視点で活用できる応用研究を国際的ネットワークのかたちで確立しようとするシステムが出来上がった。具体的には、ヨーロッパ食品産業界、EU 政府間連絡団体、そして学識経験者グループ（アカデミア）が1つの産・官・学協力チームをつくり、自国の利益代表としてではなく中立的立場から意見・情報を交換し、機能性食品科学体系を築き、機能性食品産業を育てようというのが、その活動の骨子である。

こうして結成されたのが“The Functional Science in Europe”（FUFOSE）という組織で、機能性食品の科学的根拠に基づく評価法を調査し、表示の実用化を促進するためのプロジェクト“Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Food”（PASSCLAIM）を開始した。ここでは、健康機能の表示として一般に認められてきた栄養上の表示を超えた「増強機能表示」（enhanced function claim）と「疾病リスク低減表示」（disease risk reduction claim）に

役立つ指標である「マーカー」（あるいは「バイオマーカー」）の研究を行っているのである¹⁸⁾。

新しい研究の展開

ライフサイエンス分野では、この頃から、ヒトを含めた主要生物の遺伝子群（ゲノム）が次々と解明され始め、どんな遺伝子についてもコンピュータ検索によって誰でも簡単に情報入手が可能になった。世の中は、個々の遺伝子の解明を競い合っていた時代から、解明された遺伝子情報の利用を競い合う時代へと移った。これを“ポストゲノム時代の到来”という。その波は機能性食品分野へも敏捷に押し寄せてきた。

ゲノム情報を最初に利用し始めたのは医薬品分野であった。ある薬を投与した後のヒトまたは動物の体内で、どの遺伝子がどのように変化するかを計測し、その薬のプラス面（効果）とマイナス面（副作用）を予測した。こうして誕生したのがファルマコゲノミクス（医薬品ゲノム科学）である。その食品版がニュートリゲノミクス（栄養ゲノム科学）である。誕生の背景には栄養学の新領域を自認するヨーロッパ機能性食品科学の発展があって、2002 年にオランダで第 1 回国際ニュートリゲノミクス会議が開かれた。これを皮切りに、同会議は同地で毎年行われ、世界的に強い関心を集めている。日本からも多くの企業の研究者・技術者が参加し始めている。

日本でも大学の研究者たちがいち早くニュートリゲノミクスを導入したが、私の知る限り、その最初は東京大学農学部の阿部啓子教授であった。そして 2003 年 12 月、同学部に ILSI ジャパン寄附講座「機能性食品ゲノミクス」（担当：松本一朗客員助教授）が開設され、食品企業 32 社の共同利用施設の役割を果たしている¹⁹⁾。国際的に見ても、この新科学の強力な担い手は食品産業界なのである。こうした研究の主要な目的は、とりもなおさず機能性食品の「表示」に利用し得るバイオマーカーとくに DNA マーカーの開発なのである。

この寄附講座との共同研究の例を紹介すると、不二製油(株)グループは、大豆タンパク質の長期摂取が血中の中性脂肪およびコレステロールを低減させる理由を、DNA マイクロアレイ解析により詳しく調べた結果、前者については脂肪酸の生合成に関与する一連の酵素群の活性低下が、後者についてはコレステロールの代謝（胆汁酸の生成）に関与する酵素群の活性上昇が、それぞれの理由であることを明らかにした²⁰⁾。

森永製菓(株)グループは、ココアのポリフェノール（主にカテキン）が体脂肪を減少させる働きを示す理由をラット肝臓のアレイ解析から検証した。その結果、脂肪酸合成への転写因子 SREBP（肥満マーカー）および脂肪酸

輸送と関係する核内レセプター PPAR（肥満マーカー）の下向き調節、熱産生（脂肪酸燃焼）に寄与する脱共役タンパク質 UCP（肥満マーカー）の上向き調節などがその理由であると推定し得た²¹⁾。

サントリー(株)グループは、ゴマのセサミンの機能をアレ解析によって検証した。セサミンは抗酸化力の強い機能性成分である一方、酒酔いを和らげる効能があることも知られていた。解析の結果、この成分の摂取は、酒の強い人が持っているアルコール脱水素酵素の遺伝子発現よりも、むしろ悪酔いの軽減に関係するアルデヒド脱水素酵素の遺伝子発現を促すことが判明した²²⁾。

私自身は、かつて特定保健用食品第1号に認定された低アレルギー米に続いて、低アレルギー小麦粉の開発を渡辺道子教授と共同で行った²³⁾。さらに最近、その安全性の予測を加藤久典助教授とともに試みた。すなわち、安全性が保証されている通常的小麦粉を対照試料とし、開発した低アレルギー小麦粉を被検試料としてラットに投与し、肝臓と小腸のアレイ解析を行った。その結果、解析対象とした8,000種類の遺伝子のうち、肝臓では30種類、小腸では63種類が僅かの程度の発現変動を受けたに過ぎなかった。しかも、発現変動した遺伝子にアレルギー関連、がん関連、その他病態に関連するものは皆無であった。したがって、両小麦粉の間に量的にも質的にも遺伝子発現の有無の差はなく、低アレルギー小麦粉は通常小麦粉と同等に安全であることが予測された²⁴⁾。この方法は、食品安全性の事前予知のツールとして一般的に活用されるようになるであろう。

次世代の機能性食品に向けて

食品の安全性は、その機能性と同様に、きわめて強い関心を集めている。しかも、安全性・機能性ともに、含有される有害成分・有用成分の質的問題によってばかりでなく、摂取する側の個人差によっても大きく左右される。同じ薬を同じ量だけ飲んでも効く人もあれば効かな

い人もある。副作用が出る人もあれば出ない人もある。安全な食品であっても、食べ過ぎれば有毒になる。食品で過食・偏食によって有害にもなる。抗酸化成分が盛んに宣伝されているが、一度にたくさん摂り過ぎると、体内に蓄積されている間に酸化を促進する物質へと変化してしまう可能性があるので注意を要することは以前から知られていた。では個人差とは何だろうか。最新の知見によれば、要するにそれは個人個人の遺伝子の変異なのである。ヒトの22,000種類の遺伝子のそれぞれには、ほんの僅かな塩基配列上の違いがある。何千何万と配列しているA、T、G、Cのどれか一つに違いがあれば、さまざまな型の変異遺伝子となってしまう。これを一塩基多型 (single nucleotide polymorphism) といい、頭文字をとって SNP（スニップと発音）と呼ぶ。それが原因で、医薬品や食品に対する生体の応答に有無強弱が生じるのである。

抗肥満に関与する β -アドレナリン受容体（表2）を例にしよう。この遺伝子には T→C 変異による SNP がある。この変異が起こると、生成するタンパク質は W64R（N末端から64番目に存在するトリプトファンがアルギニンに変わってしまったタンパク質）となる。しかも、何パーセントかの日本人でのヒトでこの変異が実際に生じているという²⁵⁾。正常の β -アドレナリン受容体が脂肪の燃焼のきっかけとなるのに対し、W64Rはその作用を示さない。つまり、トウガラシのカプサイシンの摂取で肥満を予防しようとしても効かない人がいる。これが個人差の実態なのである。

こういうところから、個人差を考慮した食事設計が必要だと考えられるようになった。こうして設計された食品をテーラーメイド（通称オーダーメイド）食品と呼ぶ。あたかも、その人の体型に合わせて仕立てられる特注の洋服に相当する。上記の例で言えば、トウガラシで肥満予防のできない人には、例えばアディポサイトカインの分泌を促進する大豆タンパク質が有効かもしれない。

栄養学では“個”に対応した栄養 (personalized nu-

表2 肥満に関係する主な遺伝子、発現タンパク質の機能、変異で生じる一塩基多型 (SNPs)

遺伝子(略号)	タンパク質機能	変異	変異による変化
$\beta 3$ アドレナリン受容体 ($\beta 3AR$)	脂肪分解	W64R	香辛料無効
SREBP 切断活性化タンパク質 (SOAP)	抗高脂血症	I796V	—
ペルオキシソーム増殖活性受容 (PPAR γ 2)	脂肪酸輸送	V12P	ココア無効
脂肪酸結合タンパク質 2 (FABP2)	脂肪酸吸収	A54T	—
小胞体脂肪輸送タンパク質 (MTP)	抗高脂血症	c493g	—
脱共役タンパク質 2 (UCP2)	体熱発散	45bp 欠失	香辛料無効
アディポネクチン受容体 (AMP1)	抗内臓脂肪	t54g など	大豆無効
レプチン受容体 (LEPR)	食欲抑制	N233R など	食欲増進
ネスファチン 1	食欲抑制	?	?

trition) が重要視され始めており、近い将来、現在の平均的な (average) 栄養処方にとって替わろうとしている。同様の兆しが食品分野にも見え始めた。テラーメイド機能性食品が市場に登場するのも遠い将来ではあるまい。

おわりに

最後に、プロバイオティクス研究の新側面として共生菌 (シンバイオティクス) の探索・開発の重要性を挙げることができる (最近、プレバイオティクスとプロバイオティクスの協力形態をシンバイオティクスと表現することがあるが、これは生物学的にいうと正しくない)。真の意味での共生の研究例が最近報告された。これによれば、無菌マウスに消化グリカンを投与しておく、ある種の腸内細菌はこれを資化して定着し、グリカンの投与をやめた後も、今度は腸管粘液の多糖類を資化して生き続け、同時に宿主 (マウス) には多糖類分解物 (ヘキソース) を栄養として供給するという共生の成り立つことが、ゲノミクスから明らかにされた²⁶⁾。その細菌は

Bacteroides thetaiotaomicron であった。食餌の有無にかかわらず腸内環境をこのように定常化させるプロバイオティクスの開発は健康維持・病気予防の観点から非常に重要な課題となろう。

もう1つの例として、味覚を考慮に入れた機能性食品の開発に向け、我田引水になるが、われわれ自身が行っている研究を紹介する。われわれは、抗肥満・抗糖尿病に役立つであろうユニークな植物タンパク質 (neoculin と命名) を発見し、その味覚修飾 (酸っぱいレモン味を甘いオレンジ味に変えてしまう) 活性の所以を X 線結晶解析と分子動力学シミュレーションから明らかにした²⁷⁾。このタンパク質の甘味はヒトだけが感じるため、HEK 培養細胞にヒト甘味レセプター hT1R2・hT1R3 および共役 G タンパク質を発現させた系を樹立し、それをヒト味蕾モデルとして用いて解析を行った。嗜好特性 (おいしさ) を考慮した機能性食品因子の開発は、とくに食品産業によって、きわめて重要になろう。しかも、それが世界のトレンドになりつつあることを付言しておく²⁸⁾。

文 献

- 荒井総一監修:「機能性食品の研究」(文部省科学研究費重点領域研究 成果報告集) 学会出版センター (1995).
- Swinbanks, D., and O'Brien, J.: Japan explores the boundary between food and medicine. *Nature* **346**, 180 (1993).
- Mazza, G.: Functional Foods: Biochemical and Processing Aspects, Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster-Basel. (1998).
- Gibson, G. R., and Williams, C. M.: Functional Foods: Concept to Product, CRC Press, Boca Raton - London -New York-Washington D. C. (2001).
- Wildman, R. E. C.: Handbook of Functional Foods, CRC Press, Boca Raton -London -New York -Washington D. C. (2001).
- Hurst, W. J.: Methods of Analysis for Functional Foods and Nutraceuticals, CRC Press, Boca Raton - London -New York -Washington D. C. (2002).
- Shi, J. Mazza, G., and Maguer, M-L.: Functional Foods: Biochemical and Processing Aspects. CRC Press, Boca Raton -London -New York -Washington D. C. (2002).
- Watson, D. H.: Performance Functional Foods. CRC Press, Boca Raton -London -New York -Washington D. C. (2003).
- Karver, O., Kuhn M. C., and Richardson, D.: The Functional Foods Dossier: Building Solid Health Claims. Foodlink Forum, The Netherlands. (2004).
- Eisenbrand, G.: Functional Food: Safety Aspects, Wiley-Vch Verlag GmbH and Co., KGaA Weinheim. Deutschland (2004).
- Hasler, C. M.: Regulation of Functional Foods and Nutraceuticals, IFT Press, Blackwell Publishing Oxford (2005).
- 奥田拓道監修:「機能性食品情報事典」東洋医学舎 (2003).
- 奥田拓道監修:「健康・栄養食品事典:機能性食品・特定保健用食品」東洋医学舎 (2004).
- 清水俊雄、志村二三夫、篠塚和正:「機能性食品素材便覧」薬事日報社 (2004).
- 吉川敏一、辻智子:「機能性食品ガイド」講談社 (2004).
- Arai, S., and Fujimaki, M.: Bioprocesses and Biotechnology for Functional Foods and Nutraceuticals (Neeser, J. R., and German, J. B. eds.), Marcel Dekker Inc., New York-Based. pp. 17-82 (2004).
- Watanabe, M., Miyakawa, J., Ikezawa, Z., Suzuki, Y., Hirano, T., Yoshizawa, T., and Arai, S.: Production of hypoallergenic rice by enzymatic decomposition of constituent proteins, *J. Food Sci. USA* **55**, 781-783 (1990).
- Anonymous, Concepts of functional foods. ILSI Europe Concise Monograph Series (ed. M. Ashwell), ILSI Press, (2002).
- Abe, K.: Functional food science and nutrigenomics as pioneering model of industry-academia collaboration in Japan, *Science & Technology in Japan* **98**, 23-24 (2006).
- Tachibana, N., Matsumoto, I., Fukui, K., Arai, S., Kato, H., Abe, K.: and Takamatsu, K., Intake of soy protein isolate alters hepatic gene expression in rats, *J. Agric. Food Chem.* **53**, 4253-4257 (2005).
- Matsui, N., Ito, R., Nishimura, E., Yoshikawa, M., Kato, M., Kamei, M., Shibata, H., Matsumoto, I., Abe, K., and Hashizume, S.: Ingested cocoa and prevent high-fat diet-induced obesity by regulating the expression of genes for fatty acid metabolism, *Nutrition* **21**, 594-601 (2005).
- Tsuruoka, N., Kidokoro, A., Matsumoto, I., Abe,

- K., and Kiso, Y.: Modulating effect of sesamin, a functional lignan in sesame seeds, on the transcription levels of lipid- and alcohol-metabolizing enzymes in rat liver: A DNA Microarray Study, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **69**, 179-188 (2005).
- 23) Tanabe, S., Tesaki, S., Yanagihara, Y., Mita, H., Takahashi, K., Arai, S., and Watanabe, M.: Inhibition of basophilhistamine release by a haptenic peptide prepared by chymotryptic hydrolysis of wheat flour, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **223**, 492-495 (1996).
- 24) Narasaka, S., Endo, Y., Fu, Z. W., Moriyama, M., Arai, S., Abe, K., and Kato, H.: Safety evaluation of hypoallergenic wheat flour using DNA microarray, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **70**, 1464-1470 (2006).
- 25) Kagawa, Y., Yanagisawa, Y., and Hasegawa, K.: Single nucleotide polymorphism of thirty genes for energy metabolism, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **295**, 207-222 (2002).
- 26) Sonnenburg, J. L., Xu, J., Leip, D. D., Chen, C. - H., Westover, B. P., Weatherford, J., Buhler, J. D., and Gordon, J. L.: Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* **307**, 1955-1959 (2005).
- 27) Shimizu-Ibuka, A., Morita, Y., Terada, T., Asakura, T., Nakajima, K., Iwata, So., Misaka, T., Sorimachi, H., Arai, S., and Abe, K.: Crystal structure of neoculin: insights into its sweetness and taste-modifying activity, *J. Mol. Biol.* **359**, 148-158 (2006).
- 28) 荒井綜一：食糧の化学「化学と工業」**58**, 647-650 (2005).

Functional Food Research - Retrospects and Prospects

Soichi Arai and Akiko Shimizu-Ibuka

*Department of Nutritional Science, Tokyo University of Agriculture
Setagaya-ku, Tokyo 156-8502, Japan*

The old Chinese saying "Medicine and food share a common origin" has had a resurgence. In 1984, Japan proposed the terminology and concept of "functional foods" as those which function to reduce the risk of lifestyle-related diseases. The hypoallergenic rice which the author and co-workers produced offers a good example (*Nature* 1993). Since then, interest in functional foods has been propagating globally. One of the most interesting examples of functional food factors would be probiotics. A recent trend of research is to assess the functionality by means of nutrigenomics using sophisticated DNA microarray techniques. It will be possible to give rise to personalized nutrition and tailor-made foods based on single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes. Functional food science is proceeding to open a new door.