

機能性食品の科学的評価手法の調査研究

実施予定期間：平成19年度調査研究実施計画
代 表 者：吉川 敏一（京都府立医科大学
内科学教室 内分泌・免疫内科学部門）

中 核 機 関：京都府立医科大学

I. 調査研究の全体計画

1. 調査研究の趣旨

国の第3期科学技術基本計画では「健康と安全を守るー安心・安全で質の高い生活のできる国の実現に向けてー」の理念のもと、「生涯はつらつ生活ー子供から高齢者まで健康な日本を実現」を目標に掲げており、代替医療を導入した統合医療の推進は、国民の疾病治療法の選択肢を増すだけでなく、疾病予防を増進し、国民の生活の質を大きく向上させる可能性の高いものとして期待されている。特にいわゆる機能性食品は代替医療の一つとして国民の生活に深く浸透しているが、科学的評価が不十分な機能性食品も少なからず存在し、一部の誤った情報の流布による国民の不適切な摂取も社会問題化している。その大きな理由として、機能性食品を開発する上での一般認知された効能評価法は未確立であるという現状がある。多くの機能性食品は一連の摂取過程の中で疾病の発症リスクを削減していると考えられている一方で、機能性食品がどのように疾病の発症リスクを下げているか、その客観的な測定方法が存在していないことが問題となっている。実効性のある機能性食品を開発していくためには、その効能の科学的評価手法の早期の確立が喫緊の課題である。そこで、本研究では、生活習慣病予防を目的とした健康食品を開発するために必要な、疾病発症前段階いわゆる「未病期」を診断できるバイオマーカー（疾病発症リスクマーカー）を用いた科学的評価手法を構築することにより、機能性食品の効能をヒト介入試験で正しく立証することで予防医学を普及し、国民の健康増進を進めることを目的とする。

2. 調査研究の概要

a. 機能性食品の科学的評価手法の調査研究

(1) 機能性食品のヒト介入試験における科学的評価手法の開発及び研究統括

目標：代替医療の科学的評価手法を新たに構築する
研究の内容：機能性食品の科学的評価手法確立のモデルケースとして、糖尿病動物モデルにて効能を立証済みの水溶性食物繊維を試験物質として糖尿病発症リスクの高い被験者を対象としたヒト介入試験を実施し、ヒトでの効能評価を行う。さらに、糖尿病発症リスクマーカーの有効性評価並びに末梢血リンパ球におけるヒストンのアセチル化測定を行うため、血液試料を(株)バイオマーカーサイエンス、京都府立医科大学へ供出する。被験者は、空腹時血糖（110mg/dl 以上126mg/dl 未満）、随時血糖（200mg/dl 未満）、OGTTテスト（140mg/dl 以上200mg/dl 未満、HOMA-IR（1-1.5付近）にて境界域もしくは正常域でも境界域付近であり、望ましくはBMI23以上（好ましくは25以上）または腹囲85cm以上の男性であり、さらに望ましくは3親等までに糖尿病の家族歴のあるものである。試験期間は、摂取期90日、ウォッシュアウト30日、プラセボ期90日の合計210日、被験者は1群20人・2群20人の40人とし、ダブルブラインドクロスオーバーで行う。水溶性食物繊維は、1日10.5g（3.5g/食）を毎食後摂取する。水溶性食物繊維摂取直前および摂取後に身体測定（項目：身長・体重・腹囲・血圧・体脂肪率・CTによる内臓脂肪）および採血を実施する。採血により、OGTTテスト（空腹時、糖負荷後30分および1時間後：血糖・インスリン、保存用血清）、血液生化学性状（空腹時：HbA1c・アディポネクチン・マーカータンパク質）等の項目について検討する。

さらに、(株)バイオマーカーサイエンスでの糖尿病発症リスクマーカーの有効性評価、京都府立医科大学での末梢血リンパ球におけるヒストンのアセチル化測定の結果をとりまとめ、糖尿病発症リスクマーカーを用いたヒト評価系を構築し、これを機能性食品の新しい科学的評価手法として創出する。

(2) 機能性食品素材の疾病予防作用における分子メカニズムの解明

目標：分子レベルでのエビデンスに基づいた、機能性食品の科学的評価手法の確立

研究の内容：サブテーマ(1)にて実施したヒト臨床試験で採取した血液試料を用いて末梢血リンパ球におけるヒストンのアセチル化測定を行う。水溶性食物繊維摂取前、及び摂取30日目、60日目、90日目、ウォッシュアウト30日目、プラセボ摂取30日目、60日目、

90日目の血液試料を用いた測定を実施し、水溶性食物繊維摂取及びプラセボ摂取によるヒストンのアセチル化の経時変化を解析する。前述のように酪酸にはヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害活性があるが、本解析で HDAC 阻害活性を測定することによって、摂取した水溶性食物繊維が代謝された結果暴露される、機能性成分としての酪酸の量を計測できるのかを評価する。すなわち、酪酸産生のサロゲイトマーカー（食品の機能性成分が生体にどのように作用しているかを検証する暴露マーカー）としての HDAC 阻害活性測定の有用性を検証する。また、酪酸産生に関与する遺伝子群、酪酸による癌予防効果に関与する遺伝子群の発現を解析し、機能性食品素材摂取による疾病予防の作用メカニズム解明のモデルケースとして、水溶性食物繊維が与える疾病予防作用を明らかにする。

(3) プロテオーム解析による疾病発症リスクマーカーの検証

目標：疾病発症リスクマーカーを用いたヒトでの機能性食品の科学的評価手法を確立する

研究の内容：これまでの生活習慣病動物モデルを用

いた試験で得られた疾病発症リスクマーカーの一つに糖尿病発症リスクマーカーがある。本研究では、機能性食品の科学的評価手法の一例として糖尿病発症リスクマーカーを用いた評価手法を確立する。現状の糖尿病発症リスクマーカーは糖尿病動物モデルで発見され、ヒトでは十分に検証されていないため、長期のヒト介入試験における糖尿病発症リスクマーカーの経時変化を追うことによりその有効性を評価する。

現在までに京都府立医科大学と太陽化学㈱との共同研究にて、糖尿病発症リスクマーカーとして3種類のタンパク質を発見、同定している。サブテーマ(1)にて採取した血液試料を MALDI-TOF-MS とプロテインチップを組み合わせた質量分析計 SELDI プロテインチップシステム（バイオラッド社）にて測定し、当該マーカータンパク質の増減を解析し、ヒトでも動物モデルと同様に増減するかどうか、ヒトでの糖尿病発症リスクマーカーとしての有効性を評価する。本研究で有効性が確認できた糖尿病発症リスクマーカーを用いて科学的評価系を構築する。

3. 年次計画

調査研究項目	19年度
機能性食品の科学的評価手法の調査研究 機能性食品のヒト介入試験における科学的評価手法の開発及び研究統括	機能性食品のヒト介入試験における科学的評価方法の開発 ←→ 研究統括 ←→
機能性食品素材の疾病予防作用における分子メカニズムの解明	機能性食品の疾病予防作用における分子メカニズムの解明 ←→
プロテオーム解析による疾病発症リスクマーカーの検証	プロテオーム解析による疾病発症リスクマーカーの検証 ←→
所要経費（合計）	30百万円

II. 平成 19 年度における実施体制

調査研究項目	担当機関	担当者
機能性食品の科学的評価手法の調査研究	京都府立医科大学（中核機関）	◎吉川敏一
機能性食品のヒト介入試験における科学的評価手法の開発及び研究統括	京都府立医科大学（中核機関）	○吉川敏一
機能性食品素材の疾病予防作用における分子メカニズムの解明	京都府立医科大学	○酒井敏行
プロテオーム解析による疾病発症リスクマーカーの検証	(株) バイオマーカーサイエンス	○三原憲一

(注：◎は代表者、○はサブテーマ責任者)