

contents  
5

---

牛乳をもっと深く知る



## 乳糖の最大無作用量は、体重50kgの女性なら 実は牛乳ビン4本分も

被験者は私の勤務する大学の学生を公募、BMIが普通の範囲で、抗生物質を飲んでいない、便秘の症状がないことなどを条件にインフォームドコンセントを行った後に実験を開始しました。乳糖の摂取は30gから始めて40、50gと増量していき、最大量が60gです。ラクチトールは下痢を誘発しやすいことが分かっていたから12gから始め、最大量は40gに設定しました。被験者は下痢を起こした時点で実験を終了します。また乳糖は水に溶かして飲んでもらうのですが、非常に飲みにくく、途中でドロップアウトする人も出てきますから、被験者数には多少違いがあります。

結果を申しますと（表1）、乳糖30g摂取では下痢を起こした人はなく、40gでは49人中5名、50gでは42人中16名が下痢を起こしました。ところが60gをとっても半数近くの人には下痢を起こしていません。かなり個人差があるということです。ラクチトールの場合は40gをとるとほとんどの人は、下痢とは判断しないまでも、おなかがゴロゴロと鳴ったり、おなかが張って、おならがよく出たりといった症状が出ます。しかし、ここでもデータには乳糖と同じようなばらつきが出ています。日本人にとって乳糖の下痢誘発には感受性の高い人もそうでない人もいるということですが、それを含めて実験データを基に体重当たりの下痢誘発時の摂取量を算出し、最大無作用量を計算しました。結果は、乳糖で体重1kg当たり0.71g。つまり体重50kgの人であれば、35.5gの乳糖を摂取しても、特異体質でない限りほとんど下痢を誘発する心配はないだろうということです。これは牛乳ビンに換算すると4本ぐらいに相当します。一方、ラクチトールは0.36gという値が出ました。

これまでに私自身、あるいはほかの研究者の実験結果からほかの難消化吸収性オリゴ糖、糖アルコールの最大無作用量を紹介します（表2）。これでお分かりになると思いますが、乳糖の最大無作用量は他の糖類

に比べてかなり高いのです。エリスリトールなどは容易に吸収されるために大腸に到達する量が少なく、そのために大腸で高浸透圧性の下痢が起こりにくいわけです。ということは、乳糖の値が高いのもラクターゼ活性が高いことが原因ではないかと推測できるはずですが、ところが、ラクターゼ活性を計測してみると、意外にも低いという結果が出てきました。

乳糖の最大無作用量が小さくないにもかかわらず、牛乳を飲むと下痢を起こしやすいというのであれば、ここで牛乳に含まれるタンパク質やミネラル、脂肪の影響を考慮に入れなければいけません。そこで、牛乳の中に、先の実験と同じように段階別に量を調節した乳糖を加えて実験してみました。結果は、牛乳の形で飲むから下痢しやすくなったという法則性は見いだしませんでした。ただ、冷たい牛乳と温めた牛乳とでは、胃から十二指腸への移行がゆっくりと進む温かい牛乳の方が消化が進むので、下痢を起こしにくいことは十分考えられます。

## ラクターゼ活性は誰でも低い 下痢の原因は腸内細菌にあり

いずれにせよ、乳糖の最大無作用量が他の難消化性オリゴ糖や糖アルコールに比べて大きい理由が十分に説明できていません。そこで私たちは乳糖と腸内細菌との関係に注目しました。

ここで消化されない糖類やオリゴ糖、糖アルコールが体内でどのような経路をたどっていくかを見てみましょう（表3）。いわゆる、腸内細菌の働きによって糖類からピルビン酸ができ、それが酢酸、酪酸、プロピオン酸といった短鎖脂肪酸に転換されて大腸から吸収され、エネルギーとして利用されます。消化しにくいオリゴ糖や糖アルコールでも、砂糖の半分ぐらいはエネルギーとして利用されているということです。

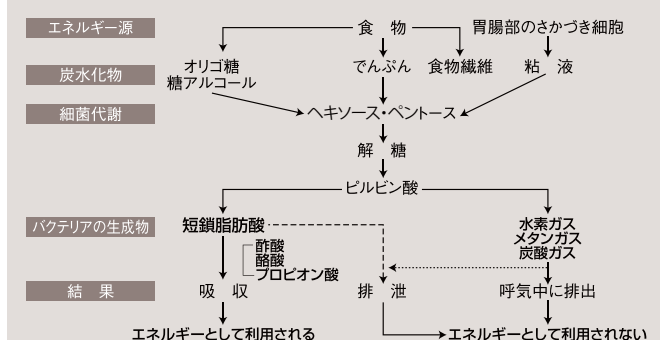
一方、ピルビン酸から短鎖脂肪酸が生産されるときに、水素ガス、メタンガス、炭酸ガスが発生し、これは呼吸の中に排出されます。私たちの細胞からは水素

表2 難消化吸収性オリゴ糖・糖アルコールの最大無作用量

|            | 男 (g/kg 体重)  | 女 (g/kg 体重)  |
|------------|--------------|--------------|
| エリスリトール    | 0.46         | 0.68         |
| キシリトール     | 0.37         | 0.42         |
| ソルビトール     | ① 0.17 ②0.15 | ① 0.24 ②0.30 |
| マルチトール     | ① - ②0.30    | ① 0.30 ②0.3  |
| ラクチトール     | 0.25         | 0.36         |
| ラクトース (乳糖) | -            | 0.71         |
| トレハロース     | -            | 0.65         |
| ラクチュロース    | -            | 0.32         |
| セロビオース     | -            | 0.36         |
| フラクトオリゴ糖   | ① - ②0.3     | ① 0.34 ②0.4  |
| 乳果オリゴ糖     | ① - ②0.6     | ① 0.8 ②0.6   |
| ゲンチオオリゴ糖   | -            | >0.61        |

①奥らによる測定値 ②その他のヒトによる測定値

表3 腸内細菌の発酵作用が、難消化性糖 / 難吸収性糖からエネルギーを生成するまでのメカニズム



ガスは発生しませんから、この水素ガスは腸内細菌の働きによって出てきたものと考えられます。逆に呼気中の水素ガスの量を測ることによって、大腸の中でどれだけの糖類が腸内細菌によって分解されているかを知ることができます。

私たちはこの考え方を使って、乳糖を摂取したときに呼気に水素ガスがどれくらい出るかを測ってみました。実験は最初に乳糖30gを飲んでもらい、その後30分おきに採血と呼気の採取を行い、これを6時間続けました。

まず血糖値とインスリンの量を計測してみました。先ほど申しましたが乳糖は分解されるとガラクトースとグルコース（ブドウ糖）に分かれます。消化酵素などで分解されれば15gのグルコースができるわけですから、その分、血糖値が上がるはずですが、そこで対照とするために15gのブドウ糖を飲んでもらった被験者のデータと比較すると、ブドウ糖を摂取した被験者では30分後に血糖値の明らかな上昇が見られますが、乳糖でははっきりとしたピークが見られませんでした。ごくわずかな上昇は、乳糖が加水分解されてブドウ糖がわずかに遊離したことによるものと思われる。

血中インスリン濃度の測定でも30gの乳糖を摂取した場合に有意差が出るほどの変化は見られませんでした。

一方、このとき呼気に出てくる水素ガスの量では、消化されて大腸に到達しないグルコースは腸内細菌に分解されることはないわけですから、ほとんど出ていません。逆に小腸ではほとんど消化されないラクチトールは、摂取して1時間から90分ぐらいたつと次第に増加、乳糖でもそれなりに増加してきます。つまり、ラクチトールと同じように、消化されない分が大腸に移行して、そこで腸内細菌に分解されていることを示しているのです。

同じことを、乳糖摂取量を10gに減らし、若い女性を被験者にして実験してみたところ、血糖値とインスリン濃度では有意差が認められるほどのピークは観察できませんでしたが、呼気中の水素では摂取後3~4時間後に小さなピークが見られました。

30g摂取のデータと10g摂取のデータを重ね合わせて検討してみると、要するに乳糖を10g摂取しても血糖値や血中インスリン濃度はほとんど上昇しない。しかし乳糖10g摂取では呼気水素ガスがわずかに上がり、30g摂取では顕著に上がる。そして6時間後ぐらいに元のレベルに戻ってくる。つまり、この10g程度が日本人のラクターゼの消化吸収の能力ではないのか、というふうに考えております。

## 腸内活性を高めるコツは “早い時期から” “繰り返し飲む”

にもかかわらず、先ほどの最大無作用量で見た通り、

ほとんどの人は30gをとっても下痢を誘発するに至りません。恐らくこれは、牛乳や乳製品を日常的に繰り返していることにより、乳糖を分解する腸内細菌が増え、そのために大腸の浸透圧を上がりにくくし、下痢の誘発も少なくなっている——このように考えられるのではないかと思います。

それでは日本人の小腸のラクターゼ活性がいったいどれくらいなのか、長崎の医師の協力を得て、手術で摘出された小腸の組織片をいただき、それを使って小腸のラクターゼ活性を測定してみました。患者さんは60代、70代の高齢者なのでラクターゼ活性は低いとみていいと思います。

問題は組織のどの部位を採っているかなんです。というのは、同じ小腸内でも場所によって活性に差があります。今回の実験では小腸の一番下、大腸に近い部分、それから下から20cmぐらい上の部位、それに空腸の下側（消化酵素の活性が高いと推定できる部分）、2名の患者さんは、かなり下の方をサンプルにしています。いずれも、がんなどの患部のちょっと横、酵素活性が測れそうな部位をごく一部使いました。

乳糖の活性はスクラーゼやマルターゼ、イソマルターゼといったほかの二糖類消化酵素に比べてきわめて低いことが分かりました。消化酵素活性も高い空腸の部分でも、例えばスクラーゼは「6」程度、マルターゼ活性は「20」といった値が出ていますが、乳糖は0.21に過ぎません。サンプルを提供していただいた患者さんが高齢であることを考慮に入れても、日本人の場合はラクターゼ活性は低いということが言えると思います。ラットと比較してみたデータもありますが、やはり動物でもほかの酵素に比べて乳糖の活性は低いのです。

最後に、ラクターゼによって分解されるラクトースの量は1回10g程度と申しましたが、これは6時間で計測していますから、1日分は単純計算して4倍、40g程度ではないかと考えられます。

また腸内細菌による乳糖の分解量には個体差がありますが、6時間で25gぐらいではないかと推定されます。これは1日で約100g。消化酵素が消化する能力と、腸内細菌が分解してエネルギーとして利用する、つまり資化する能力を合わせて単純計算すれば、日本人の場合、1日に100gぐらいまで耐えられるのではないかと思います。

本日紹介しました研究以外でも、動物モデルを使った実験などから、乳糖を繰り返すことで乳糖を資化できる腸内細菌が増える傾向にあることは分かりました。しかし具体的にどういう種類の細菌が増えているのかは明らかになっておりませんので、これからの研究成果が待たれます。



Q 例えば乳糖を分解する腸内細菌を持たない人でも、下痢をしないように加工した牛乳は開発されているのでしょうか？

A 最初から乳糖を分解した商品が市販されていますが、乳糖そのものを最初から抜いてしまうというのは、抜くこと自体がなかなか大変だと思います。胃腸に冷たい刺激を与えないため、温めて飲むという方法もあります。

Q 妊娠前は牛乳で便秘を解消されていた方が、妊娠後に牛乳を飲んでも、便秘が解消されないと言われる妊婦さんが多いようなのですが、妊娠すると乳糖に対する反応が鈍くなるものなのでしょうか？

A ホルモンのバランスの変化に伴って腸内菌叢が変わることで、ラクターゼ活性が高くなったり低くなったりすることは考えられますが、ラクターゼ活性が高くなって乳糖が大腸にあまり行かないから便を柔らかくする力がなくなるわけではないと思います。むしろホルモンバランスの影響で、二次的に腸内菌叢が変わるということではないでしょうか。乳糖自身が腸内細菌によって分解された場合、この時にビフィズス菌や乳酸菌が多くなることで、便やおならの悪臭が、マイルドになることがいろいろな面で分かっております。ただ妊婦さんの場合は、腸内菌叢が変わってきているのではないかと思います。もちろん、だんだんおなかが大きくなって腸が圧迫され、大腸のぜん動運動が抑えられ排便機能が抑制されてくるために便秘になるということも考えられます。

※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。

# 牛乳タンパク質における生体防御機能

～ミルクムチン複合体が示す抗がん作用と感染防御作用～

岐阜大学応用生物科学部教授・農学博士 金丸 義敬 氏

母乳には赤ちゃんを感染から守るための成分が含まれていることはよく知られています。しかし、実は牛乳にもヒトの免疫力の向上に役立つ成分が多く見つかっているのです。牛乳をはじめとする乳の生体防御機能について研究されている岐阜大学応用生物科学部の金丸義敬教授に、牛乳と免疫についてのお話を伺いました。

## 自然免疫と獲得免疫の二つのシステムで感染を防御する

私たち人間の体は、微生物などの外からの攻撃に対して自らの体を守る高度に発達したシステムを持っています。感染の原因となるものが体の中に入ってくると、まず自然免疫というシステムが働きます。自然免疫は食細胞やナチュラルキラー細胞などが担いますが、その効力は強くないため、獲得免疫を発達させて、感染源に対して特異的に防御をし、感染から回復します。獲得免疫の最も大きな特徴の一つが免疫学的記憶で、この記憶があるために再感染が起りません。これにはよく知られる抗体(免疫グロブリン)などが働きます。

今日は、自然免疫系と獲得免疫系のそれぞれの物質が牛乳の中にあり、それが実際にわれわれの役に立ってくれるということをお話します。

赤ちゃんに母乳を飲ませるのは非常に重要です。赤ちゃんは免疫のシステムだけではなく、体全体のあり方が未熟で、体を守るために補助的な、あるいはもっと重要な働きをするものを母親が母乳を介して伝えるのです。人間の場合は科学技術の発達で育児用調製乳がありますから、必ずしも母乳を飲ませなくても赤ちゃんは十分に育ってくれます。ところが、ほかの哺乳動物は母親の乳を与えないと死んでしまいます。つまり、ほかの動物にとって、乳は不可欠な食べ物なのです。

牛乳にはたくさんの物質が含まれていますが(図1)、中でも覚えておいていただきたいのは、牛乳が白く見える理由になっているカゼイン、クリームとも呼ばれる脂肪球、ヨーグルトの上澄みの透明な液体である乳清(ホエー)です。今回取り上げるのはミルクムチン複合体、乳清タンパク質(ホエータンパク質)の $\alpha$ -ラクトアルブミンや抗体です。

図1



母乳には抗体やムチンがあり、それらが乳幼児の体を守ることに役立っていることはよく知られています。私の研究は牛乳においても、これらの物質が本当に体を守ってくれるのかどうかを実験で示すことです。

## 牛が作ったロタウイルスの抗体が赤ちゃんの下痢を抑える

感染は、微生物や毒素といった病原体が、ある標的とする細胞に影響を与えて成立します。牛乳中の成分が感染を防ぐメカニズムとしては、①獲得免疫成分としての抗体がまず直接病原体に作用して、感染の最初の出来事をブロックする、②ミルカムチン複合体のような自然免疫成分がやはり病原体の標的細胞への影響をブロックする、③ $\alpha$ -ラクトアルブミンのように病原体には直接作用せず、病原体の標的細胞の側に作用して、結果的に病原体の感染をブロックするという、三つのパターンがあります(図2)。

まず最初に獲得免疫成分である抗体を取り上げます。

われわれは血液中に大量の抗体を持ち、腸管に抗体を流し出して環境中の微生物に対して抵抗しています。抗体にはIgA、IgD、IgE、IgG、IgMといった種類があり、それぞれ違う役割を持っています。

赤ちゃんは誕生時には母親の体から受け取ったIgGを血液中に高いレベルで保っていますが、その後は消費され、母親由来の抗体は8カ月程度でなくなります。一方、胎児のうちから、自身でも徐々に抗体を作り、血液中のIgGは1年ほどで80%程度とほぼ成人レベルにまで達します。ところがIgAやIgMは、1年たっても20%程度にしかありません。特にIgAは腸管の生体防御を担う最も基本的な抗体で、そのため赤ちゃんは腸管の感染を起こしやすいのです。

そこで、それを補うように、母親は母乳を介して赤ちゃんにIgAをはじめとする抗体を伝えます。母親は自分が住む環境中の微生物の影響を受けて抗体を作り、分娩(ぶんべん)すると自分の抗体を乳腺の細胞に取り込ませて、母乳に移行させるのです。こうして母乳を飲んだ赤ちゃんのおなかの中では母親由来の抗体が働きます。

ただし、これは母親と赤ちゃんが同じ環境に生きてい

ればの話で、例えば乳母のように違った場所にいた女性と赤ちゃんの間では、個別的で厳密な意味での母子の抗体のやりとりはないかもしれません。そういう意味では母親が母乳を与えるのは非常に重要なことなのです。

さて、牛乳の抗体をヒトの免疫に利用するアイデアは100年近く前から出されていました。

われわれはロタウイルスを予防するために牛乳の抗体が利用できないかと考えました。ロタウイルスは激しい下痢とそれによる脱水症状を起こし、主にアフリカやアジアの発展途上国で毎年約87万人の赤ちゃんの死亡原因になっています。有効なワクチンの作成が急務なのですが、残念ながら一度できたワクチンは副作用が強く、市場から消えてしまいました。現在は有効なワクチンがなく、このロタウイルスを予防できるかは大きな課題です。

そこで牛にロタウイルスを注射して(過免疫という)抗体を作ってもらい、牛乳に伝わったその抗体がロタウイルスの予防に使えるかどうかをマウスを使って確認しました。便の状態は、ティッシュペーパーの上に落とすと、かろうじて形を保つのが軟便、完全に形が崩れるのが下痢と判断します。

ロタウイルスの投与の1時間前にこの抗体の入った牛の初乳(分娩直後の母乳)を与えておくと下痢が全く見られず、一方、そういう処置をしない、あるいはロタウイルスの代わりに別のもの(ウイルスの培地)を投与しても、ほとんどの場合で下痢が起きてしまいます。つまり、過免疫した牛から採った初乳を与えることによって下痢を予防できるという結果が出ました(図3)。

古いデータですが、宮城県がんセンターの海老名先生との共同研究で、1991年1月から2月にかけてのロタウイルスの流行時に、ある保育所の1歳までの赤ちゃんたちに、抗体入りの牛乳を投与しました。A:抗体入りの牛乳を与えない群10人、B:下痢の症状が見られた後で投与した群4人、C:1日おきに投与した群

図2 乳による生体防御

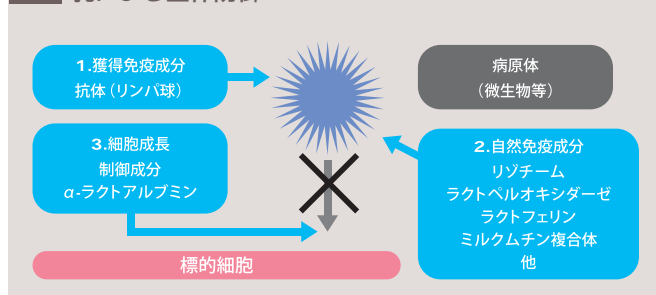


図3 Protective Effect of Cow Colostrum Against MO-Induced Diarrhea\*

| 初乳試料                  | 実験群 | マウスの数 | 下痢の数 | 下痢/トータル | 下痢の割合 |
|-----------------------|-----|-------|------|---------|-------|
| W-350                 | A   | 5     | 0    | 0/10    | 0     |
|                       | B   | 5     | 0    |         |       |
| K-428                 | C   | 5     | 0    | 0/10    | 0     |
|                       | D   | 5     | 0    |         |       |
| 3-16-A                | E   | 9     | 0    | 0/16    | 0     |
|                       | F   | 7     | 0    |         |       |
| 3-16-P                | G   | 10    | 0    | 0/15    | 0     |
|                       | H   | 5     | 0    |         |       |
| Unimmunized colostrum | I   | 5     | 5    | 10/10   | 100   |
|                       | J   | 5     | 5    |         |       |
| Control MEM           | K   | 8     | 7    | 21/23   | 91.3  |
|                       | L   | 8     | 8    |         |       |
|                       | M   | 7     | 6    |         |       |

\*One hour before being challenged with  $10^6$  FCFU of the human rotavirus MO strain, 5-day-old BALB/c suckling mice were orally inoculated with 50  $\mu$ l of colostrum

From Ebina, T. et al.: Passive Immunization of Suckling Mice and Infants with Bovine Colostrum Containing Antibodies to Human Rotavirus, J. Med. Virol., 38, 117-123, 1992

3人、D：毎日投与した群3人 それぞれのグループに分けると、AとBではほとんどの赤ちゃんに下痢が見られましたが、Cでは下痢をしたのは1例、Dでは誰も下痢をしませんでした。こうしてヒトでも病原体に対する予防手段として牛の抗体を使えることが明らかになりました。

このように過免疫した牛の抗体を使う研究は既に多く発表されています。しかし、過免疫をすると、その牛の出す牛乳は一般の市場に出せず、限られた使い方しかできません。そこで普通の牛乳にこのような働きがないかを調べてみると、いろいろな病原体に対する抗体があることが分かります。

例えば、ロタウイルスに対する普通の牛の初乳では、過免疫した牛の初乳に劣らない、強い活性を示すものがあります。これは恐らくロタウイルスに自然感染をしたためで、多数の牛をスクリーニングすれば、必ずしも過免疫しなくてもこういった抗体が得られると推測されます。ただし、スクリーニングの方法や抗体の有効性は今後検討しなくてはならないでしょう。

### ミルクムチン複合体も ロタウイルスの感染防御に有効

さらに、標的細胞への病原体の感染を予防できる成分を探すうち、ミルクムチン複合体という物質に出会いました。ミルクムチン複合体は、牛乳から脂肪とカゼインを除くとできる乳清に含まれるタンパク質の濃縮物から分離します。分子が大きいのが特徴で、牛乳の中では一番大きなサイズの分子の塊といえます。牛乳に近い白さで白濁していますが、沈殿はせず、溶液状になっています。

ムチンは一般的にウイルスの感染作用を防御するとされ、いろいろな種類があります。そこで、ミルクムチン複合体のほか、牛の顎下（がくか）腺、豚の胃、卵にあるムチンにロタウイルスとロタウイルスが増殖するためのMA104細胞を混ぜた後、培養して観察しました。すると、ミルクムチン複合体はほかのムチンに比べ、強い活性を示しました。

次に、まさに多くの成分の複合体であるミルクムチン複合体の中で何が重要かを見るために、ミルクムチン複合体を分子の大きさによってバラバラに分けました。量は一番大きなサイズの集合体が最も多かったのですが、最も強い活性を持っていたのは一番小さい分子サイズの集合体でした。また、別の方法でタンパク質の性質によって分離しても、やはり小さい分子サイズのものの集合体の活性が高いことが分かりました。

実際にミルクムチン複合体を応用するために、市販される牛乳と同様、加熱殺菌をした場合の活性を調べてみました。そうすると、ミルクムチン複合体の活性

そのものは加熱によって落ちるところかむしろ若干増え、加熱の影響を受けずに十分使える状態で保持されることが示されました。さらに、ミルクムチン複合体の活性の本体に近いと考えられる分子のサイズの一番小さい部分を取り出すと、この部分は過免疫した牛の抗体と同レベルの高い活性を持っていました。

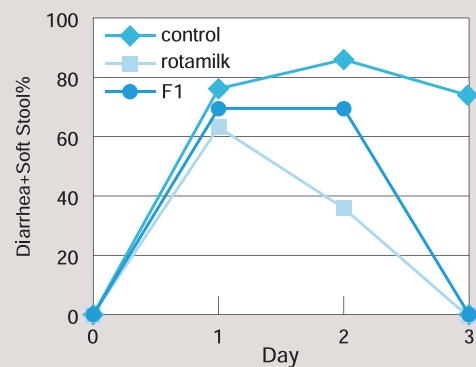
続いて、やはり動物実験も行いました（図4）。分娩後5日目の赤ちゃんマウスにロタウイルスと投与すると下痢を起こし、自然に回復するものの、3日目でも80%近い感染状態になります。しかし、ロタウイルスの投与1時間前にミルクムチン複合体を与えると下痢が完全に抑えられます。これは抗体入りの初乳を与えた前述の実験と同様の結果でした。

こうして細胞レベル、それから動物レベルで感染防御の可能性が示されたことで、赤ちゃんたちに応用できるのではないかと研究を続けているところです。

ミルクムチン複合体がどのように働くかは、抗体とよく似ています。抗体はウイルスが標的細胞に付く前にウイルスに先にくっつくことで、標的細胞への結合を防ぎます。ミルクムチン複合体も標的細胞にあるウイルスがくっつく部分（レセプター）とよく似た化学構造を持っており、ウイルスが誤って認識して結合するために、感染がブロックされると考えられます。

ミルクムチン複合体には、感染阻害のほかにも、がん細胞増殖阻害、コレステロール吸収阻害、微生物の阻害など、さまざまな生理活性があると推測されています。

図4 ヒトロタウイルスが引き起こす下痢に対する予防効果



|                    | MIC | Litter | n | Diarrhea |   |   |
|--------------------|-----|--------|---|----------|---|---|
|                    |     |        |   | Day      |   |   |
|                    |     |        |   | 1        | 2 | 3 |
| Control            |     | A      | 5 | 2        | 4 | 0 |
|                    |     | B      | 3 | 2        | 3 | 2 |
| Rotamilk<br>3mg/ml | 0.3 | C      | 4 | 0        | 0 | 0 |
|                    |     | D      | 4 | 0        | 0 | 0 |
| F1<br>60mg/ml      | 25  | E      | 4 | 0        | 0 | 0 |
|                    |     | F      | 2 | 0        | 0 | 0 |



## 間接的に免疫作用をする $\alpha$ -ラクトアルブミン

一方、抗体やミルクムチン複合体のように病原体に直接作用するのではなく、標的細胞の側に影響を与えて感染を防御するものについても調べると、 $\alpha$ -ラクトアルブミンにその可能性があることが明らかになりました。

$\alpha$ -ラクトアルブミンは乳にしかない乳糖（ラクトース）を合成する際の必須のタンパク質として知られていますが、カルシウムや脂肪酸と結合することから、最近、カルシウムや脂肪酸の有効利用に使えるかもしれないと注目されています。

この $\alpha$ -ラクトアルブミンをラットの腸細胞IEC-6を培養する際に入れると、IEC-6のDNA合成が止まり、数が増えません。細胞が死滅してしまうのです。その後、 $\alpha$ -ラクトアルブミンの分子の大きさを分けると、分子の大きな $\alpha$ -ラクトアルブミンと通常の $\alpha$ -ラクトアルブミンとに分離され、細胞を死滅させる能力を持つのはこの大きな $\alpha$ -ラクトアルブミンであることが判明しました。別の方法で分離しても、やはり大きな分子量を持つ群に活性があることが分かりました。このことは今まで全く知られていなかった事実です。

この $\alpha$ -ラクトアルブミンの細胞を殺す作用は感染防御につながるのか、あるいは逆に感染を促進させるのかを確認するために、動物実験を行いました。

今度は、ロタウイルスの投与の前には何もせず、ウイルス投与の後に下痢が起こって1日目に $\alpha$ -ラクトアルブミンを与えます。何も処置をしない群では4日目でも40%程度の感染状態ですが、 $\alpha$ -ラクトアルブミンを下痢後の1日目に与えると、4日目には感染が全く見られなくなり、回復の速度が速いことが見てとれます。つまり、 $\alpha$ -ラクトアルブミンは感染防御に働くわけで、今このメカニズムを研究中です。

また、この $\alpha$ -ラクトアルブミンはヒトの大腸がん由来のCaco-2細胞を死滅させることも分かっており、がんにも有効かもしれないと考えられます。

人間も含め、新生哺乳動物にとって、乳は成長に必要な栄養素の供給源であるとともに、新生時期の感染などから身を守る防御機能の未熟さを補うためにも不可欠です。

今日お話ししたように、乳タンパク質には、病原体に直接働いて病原体の標的細胞への吸着を妨げるものと、標的細胞に働き掛けて防御作用を発揮するものの二つの働きがあります。前者の作用の主役は獲得免疫成分として特異的そして効率的に病原体を排除する抗体、さらには抗体が足りないときに補完する自然免疫成分としてのさまざまなタンパク質です。後者は細胞の成長を調節するタンパク質で、細胞の増殖を促進する、逆に阻害する、あるいは分化誘導といって、細胞の状態をコントロールするという作用を通して、感染から消化管を防御していると考えられます。このように牛乳を含め、哺乳動物の乳は身体を守るための自然の知恵がまだまだたくさん秘められていることがお分かりいただけたと思います。

### 質疑応答

**Q** ロタウイルスについて教えてください。

**A** ロタウイルスは衛生環境の良くないところに存在しており、便を媒体として食べ物から感染しますが、空気感染はありません。感染すると激しい下痢を起こし脱水症状を起こします。発展途上国では、ロタウイルスの感染により多くの新生児が死亡しておりますが、先進国では死亡例はほとんどありません。感染しても正しい処置を施せば、死に至ることはありません。

**Q** 牛乳中に含まれるミルクムチン複合体の含有量はどのくらいでしょうか。

**A** 量としては微量です。1kgの牛乳を使って、数十mgのミルクムチン複合体を分離することが可能です。

**Q** 初乳と通常乳とで成分や免疫作用に関してどのくらい差がありますか。

**A** 獲得免疫に作用する抗体も、他の成分に関しましても一般に初乳の方が通常乳よりも多く、作用も強いといえます。しかし、 $\alpha$ -LA（アルファラクトアルブミン）は初乳と常乳で変わらず、ミルクムチン複合体微粒子よりももっとたくさん含まれておりまして、1kgのミルクに対して1200mgつまり1.2gという非常に高濃度なタンパクとして牛乳内に含まれております。

※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。

# トランス脂肪酸、いま分かっていること、分からないこと

～脂質摂取からみた日本人への影響・牛乳乳製品の関わり～

九州大学・熊本県立大学名誉教授、加工油脂栄養研究会会長 菅野 道廣 氏

食品中に含まれるトランス脂肪酸は、大量に摂取すると動脈硬化などによる心臓疾患へのリスクを高めるとして、世界各国で食品表示の義務化や規制などが始まっています。注目を集めるトランス脂肪酸について、長年研究を続けてこられた九州大学・熊本県立大学の菅野道廣名誉教授にお話いただきます。

## 米国での規制をきっかけに 世界中で注目が高まった

脂肪成分の90%以上は脂肪酸です。グリセロールに脂肪酸が三つくっついた中性脂肪を私たちは食品として摂取しています。脂肪酸のうち、トランス脂肪酸は何度も話題になっていますが、今回ほど大きく取り上げられたことはなかったように思います。それは2003年7月9日に米国FDA（食品医薬品局）が「2006年1月1日よりトランス脂肪酸の表示を義務化する」との公示をしたことがきっかけです。以降、日本でも“米国の情報をうのみにして”騒動が始まりました。トランス脂肪酸は確かにある意味では危険ですが、この“危険”はどう考えればいいのか。

トランス脂肪酸は酸化しにくく、優れた物性（テクスチャー）を持つ特徴があり、代表的なものではマーガリンやショートニングなどに含まれています。ショートニングは菓子に使用するとサクサクとした食感が出せ、揚げ菓子はカラッと仕上がるため、さまざまな加工食品に使われています。

米国では心臓病が死因のトップで、日本の数倍の人が亡くなります。心臓病のバックに血液中のコレステロール濃度があるため、悪玉のLDL-コレステロールを増加させ、心臓疾患のリスクを高めるとされるトランス脂肪酸を恐れる人がたくさんいます。カリフォルニアの小さな町Tiburonでは、2004年にトランス脂肪酸を含まない油しか使わない“Trans fat-free zone”を設けているほどです。

日本でも、トランス脂肪酸は2%以下にすべきだとい

うデンマークでの勧告に基づき、一部雑誌で各種食品の判定が行われていますが、このような判定をすることにどのような意義があるかは疑問です。

## 国によって規制の対象となる トランス脂肪酸はばらばら

すべての脂肪酸は炭素が鎖のようにさまざまな長さでつながった物質です。脂肪酸には飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸があります。炭素と炭素が二重結合したものが不飽和脂肪酸と呼ばれ、炭素に結びつく水素の向きでシス型とトランス型の2種類に分かれます。(図1)

天然の脂肪酸のほとんどはシス型（シス酸）です。液状のシス酸を固体にして取り扱いやすくするために水素を添加すると、一部がトランス型（トランス脂肪酸）に変わります。私たちが日常口にする食品にはトランス脂肪酸が含まれているものがあり、一番多いのは部分水素添加油脂です。マーガリンやショートニングではその量が50%に及ぶものもあります。そのほか、精製植物油に2%ほど含まれています。牛など反芻（はんすう）動物の体脂・乳脂にも約5%含まれていますが、これは反芻動物の胃の中で微生物が作るもので、バクセン酸のような限られた種類です。食品に使われるトランス脂肪酸は化学的な触媒反応で作るため、実際にはいろんなトランス化合物ができます。

規制の対象となるトランス脂肪酸の定義は各国でさまざまです。FDAの「非共役で、トランス配位の二重結合を一つ以上含む不飽和脂肪酸」という定義は広く受け入れられています。これは化学構造に基づく定義で、反芻動物由来のトランス脂肪酸も含まれることとなります。ところが、デンマークの法規制では、反芻動物由来のトランス脂肪酸は含めません。これは反芻動物由来のトランス脂肪酸が安全なためか、あるいはデンマークの国策なのかは定かではありませんが、バクセン酸は体内で一部が健康に好ましい影響力を持つ共役リノール酸に転換されることが分かっています。

図1 飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸の構造の違い



(2004年12月、内閣府食品安全委員会トランス脂肪酸ファクトシートより)

## 食品表示など規制が 広く行われるようになった

米国ではFDAの規制で2006年1月1日から、1回の摂取（サービング）でトランス脂肪酸0.5g以上含まれる食品に表示が義務化されました。FDAは表示義務化で年間250～500人の命が救われると試算していますが、0.5g以下の食品を数多く摂取した場合にどうなるかは分かりません。また、ニューヨーク市など、都市単位でのレストランの食事の規制が始まっていますが、トランス脂肪酸は材料だけでは正確な値が出ないので、トランス脂肪酸の含量をどのようにして測定するかが問題です。

デンマークは世界で最初に厳しい規制をした国です。2003年6月から、トランス脂肪酸含有量が油脂100g当たり2gを超える食品の販売を禁止、また、「トランス脂肪酸フリー」の表示は、トランス脂肪酸1g/100g以下の製品にのみ許可しています。カナダは米国と同様の規制をしています。EUや英国では諮問中で、まもなく規制表示案が出そうです。オランダでは企業が自主規制に動きまし、オーストラリアやニュージーランドでも企業が任意表示を始めています。韓国でも、トランス脂肪酸の摂取量を2010年までに2005年の5分の1以下にし、2007年後半から表示を義務化するようです。

日本では2004年6月、内閣府の食品安全委員会が、トランス脂肪酸を含む食品について、安全性を検討することを決めました。その後、食品安全委員会のファクトシートでは「諸外国と比較して日本人のトランス脂肪酸の摂取量が少ない食生活からみて、トランス脂

肪酸の摂取による健康への影響は小さいと考えられます」と結論づけています。実際に、日本人のトランス脂肪酸摂取量は1日当たり平均1.56gで、摂取エネルギーに占める割合は0.7%程度です。（図2）

厚生労働省が発表した日本人の食事摂取基準（2005年版）では、「欧米諸国の研究で、トランス脂肪酸摂取量の増加は虚血性心疾患のリスクを高めるとの報告があるが、日本人での摂取量や、各摂取レベルにおける安全性については未知である」として、触れていません。

## コレステロールを上げることが、 心臓血管疾患のリスクを高める

トランス脂肪酸の影響としては、心臓血管疾患が最も恐れられています。血清コレステロール濃度への悪影響と動脈硬化促進作用があるとされているからです。

従来、血清コレステロール濃度を下げするためには、飽和脂肪酸の低減が言われていましたが、臨床研究の結果、不飽和脂肪酸であるトランス脂肪酸は悪玉のLDL-コレステロールを増加させ、善玉のHDL-コレステロールを減少させるため、飽和脂肪酸より悪い作用をすることが分かっています（図3）。また、疫学調査や動物実験から、がん、糖尿病、肥満、肝機能障害、妊婦・新生児への影響（多価不飽和脂肪酸代謝への干渉）、不妊症などが関係すると報告されています。

米国の疫学調査では、トランス脂肪酸摂取量がエネルギー換算で2%増加するごとに心臓血管疾患のリスクが23%増し、トランス脂肪酸を減らせば毎年3万人が救われる、また、影響の出る摂取量については摂取エネルギーの3%でも悪影響が見られる、とされています。日本では1%程度なので、統計的には有意差はない範囲の摂取量です。米国の研究者の解析では、LDL-コレステロールはエネルギー比で4%から、HDL-コレステロールではもう少し多くなってから有意差が出るとしています。

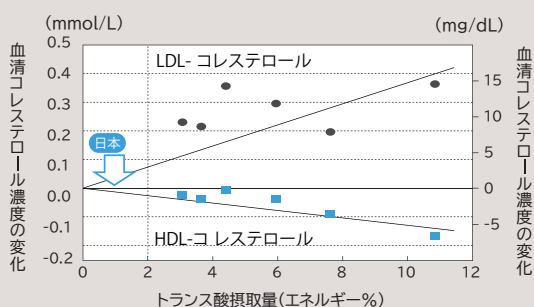
そして、なぜかこの事実はほとんど考慮されていませんが、不飽和脂肪酸の仲間のリノール酸には血清コレステロール濃度低下作用があります。同時に食べて

図2 トランス脂肪酸の1人当たりの摂取量

|          | 1日当たり摂取量(g) | 摂取エネルギーに占める割合(%) |
|----------|-------------|------------------|
| 日本(平均)   | 1.56        | 0.7              |
| 米国(成人平均) | 5.8         | 2.6              |
| EU(男性平均) | 1.2~6.7     | 0.5~2.1          |
| EU(女性平均) | 1.7~4.1     | 0.8~1.9          |

（2004年12月、内閣府食品安全委員会トランス脂肪酸ファクトシートより）

図3 トランス酸の血清コレステロール濃度に及ぼす影響



P.L.Zock and M.B.Katan(1996)

図4 トランス酸とリノール酸との関係

| 脂肪酸(%)   |          | 血漿コレステロールの変化(%) |
|----------|----------|-----------------|
| トランス酸(A) | リノール酸(B) |                 |
| 35       | 13       | 2.69            |
| 27       | 11       | 2.45            |
| 18       | 6        | 3.00            |
| 27       | 11       | 2.45            |
| 19       | 10       | 1.90            |
| 18       | 22       | 0.82            |
| 10       | 37       | 0.27            |
| 11       | 31       | 0.35            |
| 8        | 33       | 0.24            |

E.A.Emken(1992)



いる脂肪酸の種類と量がトランス脂肪酸の影響を修飾するのです(図4)。米国人と比べ、日本人のトランス脂肪酸摂取量は少なく、リノール酸の摂取割合は高いため、日本人ではトランス脂肪酸の影響は低いとみなされます。

このことは日本人と米国人の脂質の摂取を比較するとよく分かります(図5)。米国人はエネルギー中の脂質の割合が高く、また脂質のうちリノール酸の摂取割合が低くて、多価不飽和脂肪酸(polyunsaturated, P)と飽和脂肪酸(saturated, S)の比(P/S比)が低いのです。つまり、トランス脂肪酸の影響が出やすいのです。しかも米国人は $\alpha$ -リノレン酸などのn-3系脂肪酸の摂取量が低く、トランス脂肪酸の摂取量が多いので、心臓病を起こしやすいと考えられます。

### 反芻動物由来のトランス脂肪酸は問題がない？

いまや部分水素添加により生成するトランス脂肪酸は“Industrially produced trans fatty acid”と呼ばれ、自然界に存在するトランス脂肪酸と区別されています。両者の生理機能に差があるのかが、問題となっています。

ヒトに実際に食べさせて比較した臨床実験はなく、報告があった四つの疫学調査の結果では、反芻動物由来のトランス脂肪酸は心疾患とは結びつかず、心疾患を進行させるという正の相関は報告されていません。むしろ低下作用があるとの報告もありますが、統計学的には有意ではありません。少なくとも、反芻動物由来のトランス脂肪酸はそう問題がないのではないかと考えられます。この原因は、反芻動物由来のトランス脂肪酸の摂取量が少ないこと、あるいは生物学的な効果に違いがあるためなのかもしれません。別の因子が関係している可能性もあります。

図5 脂質の摂取状況

| 脂質       | 米国        | 日本       |
|----------|-----------|----------|
| 総脂質      | 35 en %程度 | 25 en %  |
| P/S比     | 0.5 程度    | 1        |
| n-6/n-3比 | 15 程度*    | 4        |
| トランス酸    | 2 en %以上  | 1 en %程度 |

\*事実上 n-3系脂肪酸欠乏状態

Dietary Guidelines for Americans, 2005および食事摂取基準(2005年版)

図6 マーガリンのトランス脂肪酸含有量

| マーガリン            | トランス酸(%) |           |
|------------------|----------|-----------|
|                  | 1996     | 2002/2003 |
| 日本 マーガリン プリントタイプ | 19.3     | 13.5      |
| タブタイプ            | 11.1     | 9.9       |
| ファットスプレッド        | 12.2     | 8.0       |
| 英国 マーガリン プリントタイプ | 10.9     | —         |
| タブタイプ            | 8.0      | 2.5       |

日本食品油脂検査協会(油化学, 1998)

デンマークの規制対象から反芻動物由来のトランス脂肪酸が外された理由は、①摂取量が少ないこと、②水素添加でできるトランス脂肪酸を避けることは容易であり、避けても健康を障害することはないが、反芻動物由来のトランス脂肪酸を避けるのは難しい、というものでした。

この問題については、昨年、EFSA (European Food Safety Authority) は、「現時点で、反芻動物由来のトランス脂肪酸と水素添加した植物油由来のトランス脂肪酸との間での代謝的リスクパラメーターに及ぼす影響に違いがあるのかどうかを結論することはできない」としています。

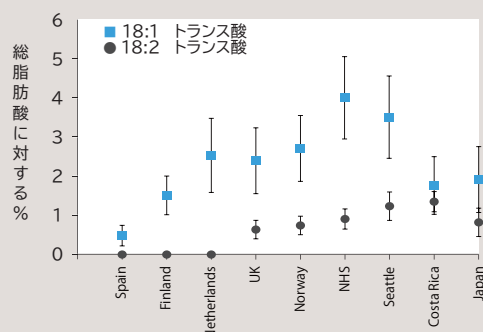
### 食品のトランス脂肪酸の含有量は減少傾向にある

トランス脂肪酸が規制される前に米国で食品中の含有量を調べたところ、1食で15gを超えるものもありました。しかし、最近では含有量は減っています(図6)。

トランス脂肪酸の含有量を減らす技術は開発されていますが、マーガリンからトランス脂肪酸を減らすときに、飽和脂肪酸を増やすケースもあるので、注意が必要です。せっかくトランス脂肪酸を減らしても、飽和脂肪酸を増やすと、心臓血管疾患のリスクは改善できません。

実際にトランス脂肪酸をどれくらい食べているかについての報告は多くありませんが、体内の脂肪組織中のトランス脂肪酸のレベルは、米国人では多く、日本人は少なめでした(図7)。体内に入った脂肪酸の組成は、食事脂肪の脂肪酸組成を反映しますので、これは食事から摂取するトランス脂肪酸が少ないことを間接的に証明しているといえます。

図7 欧米人の脂肪組織中のトランス酸レベル：Nurses Health Study (US)



日本人の脂肪組織中のトランス酸  
t-18:1: 1.8±0.9%  
tc- & ct-18:2: 0.7±0.3%

(超 英子ら, 1984)



## トランス脂肪酸の低減策には 注意も必要

トランス脂肪酸を減らすためには、味覚、組織（テクスチャー）、利便性、価格などのすべての条件を満たして新しい製品を作る必要があります。

トランス脂肪酸を低減したり、除去したりするテクノロジーとしては、①トランス脂肪酸を含まない油を混ぜるブレンドング、②遺伝子組み換えや育種によって水素添加の必要のない油を作る、③トランス脂肪酸ができにくい水素添加の方法の検討、④油から希望する性質を持つ部分を分取する、⑤油と油を化学反応させるエステル交換で組成の違う油を作る、⑥①～⑤の組み合わせ効果、が挙げられます。

例えば、②については、米国では、 $\alpha$ -リノレン酸を多く含む大豆油でサラダ油を作ると酸化しやすいため、軽度の水素添加が行われていますが、大豆の遺伝子組み換えで $\alpha$ -リノレン酸を減らす方法が研究されています。一方で、そうすると米国人のn-3系脂肪酸欠乏はさらに重篤化するかもしれません。

③では、トランス脂肪酸は減らしても飽和脂肪酸が増える可能性があります。①では、原料を熱帯産のパーム油に置き換えると飽和脂肪酸が増えてしまいますが、⑤のエステル交換では両者とも低く抑えられます（図8）。そのため、エステル交換が多用されているようです。ただ、微妙な物性を要求されるケーキなどのお菓子類などは企業秘密が多く、実際のところは分かりません。

## トランス脂肪酸には 意外に関心が低く、誤解も多い

米国でのトランス脂肪酸に対する規制にもかかわらず、実際のところ、米国の消費者の関心の中心は肥満にあり、トランス脂肪酸への関心はまだまだ低いようです。ユニリーバ社が米国で行ったオンラインでの消費者調査によると、3分の1が「トランス脂肪酸は健康的である」と誤解しており、本来健康に良いモノ不飽和脂肪酸を96%の人が「悪い脂肪」とみなしていると

図8 トランス脂肪酸低減策の効果

| 製品                           | トランス酸(%)              | 飽和酸(%) |
|------------------------------|-----------------------|--------|
| 水素添加方法を改良した油脂                | <6(3)                 | 25~29  |
| 育種あるいは遺伝子組み換えにより脂肪酸組成を修飾した油脂 | <1.5(8) <sup>a</sup>  | 6~10   |
| 熱帯産油脂                        | <0.4(12) <sup>b</sup> | 36~73  |
| エステル交換油脂                     | <1(6) <sup>c</sup>    | 4~10   |
| その他の油脂                       | <2(4) <sup>d</sup>    | 10~33  |

( )内は例数。<sup>a</sup>ゼロ, 2例; trace, 2例; ~1, 2例;

<sup>b</sup>1例のみ0.4, 他は0; <sup>c</sup>1例のみ<0.1, 他は0; <sup>d</sup>1例<1.

M. Teresa et al., J. Am. Diet. Assoc., 106: 867-880(2006)

いうものでした。このような調査から、「日頃から健康に意を配る人々はトランス脂肪酸を知っていて、ラベルを読んでいるが、大部分の消費者はほとんど認識しておらず、他の油脂と識別できない。表示義務や禁止などの措置は、消費者の対応にほんのわずかなインパクトしか与えていない。米国の消費者は、便利さ・価格・おいしさを犠牲にしてまでトランス脂肪酸を避けようとはしておらず、徹底した教育が不可欠である」と捉えられています。

日本でも同じようなもので、一般の消費者の食品表示に対する関心や理解度は高くなく、トランス脂肪酸はほとんど理解されていないのが現状でしょう。しかも、日本人では影響を無視できるため、「トランス脂肪酸について表示の意義はあるのか」といった意見も出ています。むしろ、特定の偏った情報に踊らされないうために正しい啓蒙（けいもう）が必要です。

つい最近、米国で「どのくらいの量ならトランス脂肪酸を食べてもよいか？」という学会報告がありました。Dietary Guidelines for Americans (2005)では「できるだけ少なく」とされ、米国心臓病学会ではエネルギー比で1%以下としていますので、計算すると、1日1800kcalを摂取する場合、トランス脂肪酸が2gなら大丈夫となります。リノール酸など多価不飽和脂肪酸の摂取量を考慮すると、日本人はもうちょっと多くてもいいかもしれないと考えられます。

しかし、日本人でもファストフードのようにトランス脂肪酸を多く含む食品を多食する人の場合は無視できませんし、大学寮食の例ではトランス脂肪酸2.5g/日以上以上の摂取が、かなりある可能性が指摘されています。もともと食事摂取基準は国民の97%をカバーしており2~3%は無視されています。例外的な食事をする人は考慮されていないのです。

この場合でも、1日5gのトランス脂肪酸を摂取したとして、エネルギー比では2%程度の摂取量のため、リノール酸の摂取量が適当であれば、影響は無視できるでしょう。従来の日本型食生活をしていれば、トランス脂肪酸のリスクは避けられます（図9）。

トランス脂肪酸の生理機能に関する研究が広範に行われてきた結果、トランス脂肪酸の健康へのリスクが指摘されています。しかし、その多くは疫学研究あるいは動物実験・試験管内実験によるものであり、ヒトでの因果関係を証明するものではないことを理解しておくべきです。ヒトでの臨床実験、特に日本人についての実験が絶対的に必要です。現在、加工油脂栄養研究会では日本マーガリン研究会と共同で臨床実験を計画しています。

トランス脂肪酸が“あるだけでダメ”ならば、食べるものはなくなります。常に日本人の食生活の特徴を考慮して影響を判断する必要があります。実際に摂取す

る量とともに、同時に摂取する多価不飽和脂肪酸の量を考慮すべきなのです。しかし、たとえトランス脂肪酸含有量を低減あるいはゼロにしたとしても、「工業的につくられた脂肪酸」という一種の汚名は消えないため、トランス脂肪酸問題はいつまでも残るだろうと思われま

図9 日本人のトランス酸摂取量 (g/日)

| 摂取源 | 総トランス酸 | t-18:1 |
|-----|--------|--------|
| 硬化油 | 0.91   | 0.72   |
| 乳製品 | 0.24   | 0.20   |
| バター | 0.03   | 0.02   |
| 牛肉  | 0.13   | 0.11   |
| 精製油 | 0.25   | 0.02   |
| 合計  | 1.56   | 1.07   |

日米間の摂取比較 (g/日)

|    | 硬化油  |      | トランス酸 |      |
|----|------|------|-------|------|
|    | 1990 | 1998 | 1990  | 1998 |
| 米国 | 45.9 | —    | 13.3  | 8.1  |
| 日本 | 5.8  | 5.4  | 1.8   | 1.35 |

米国、1999年の報告例:4~5 g/日程度

硬化油からのトランス酸摂取量 (g/日)

| 油の種類  | 摂取量   | 合計    |
|-------|-------|-------|
| ナタネ油  | 0.312 | 0.830 |
| コーン油  | 0.161 |       |
| 大豆油   | 0.158 |       |
| パーム油  | 0.094 |       |
| 綿実油   | 0.039 |       |
| パーム核油 | 0.006 |       |
| ヤシ油   | 0.001 |       |
| その他   | 0.059 | 0.518 |
| 魚油    | 0.378 |       |
| 牛脂    | 0.066 |       |
| 豚脂    | 0.052 |       |
| その他   | 0.022 |       |
| 合計    |       | 1.348 |

岡本ら(1993):1.8 g/日(食品分析)

古賀ら(1997):1.8 g/日(食事分析)

古賀ら(2000):2.6 g/日(学食分析)

1.8 g/日(モデル食事分析)

油化学(1998~2001)など

※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。

## 牛乳のウソ、ホント

～人間にとって牛乳を飲む意味は？牛乳の成分とその機能を知る～

東京大学大学院農学生命科学研究科教授 清水 誠 氏

牛乳はからだにいいのか、悪いのか・・・情報があふれ、消費者は混乱しています。そこで、食品の機能について長年研究されてきた東京大学大学院農学生命科学研究科の清水誠教授に、牛乳の成分とその機能、そして人間が牛乳を飲む意味を伺いました。また、昨今の牛乳をめぐる風評についてもお話いただきました。

### 整腸を助ける乳糖、 エネルギー源となる乳脂肪

昨今、何を食べるとからだにいい、あるいは健康に悪いという短絡的な話題が多いように思います。その食品がどういうものであるかを知るためには、成分を知っておく必要があります。

まず、普段から飲んでいいる牛乳がどういうものであるかを復習してみます。

光学顕微鏡では、脂肪（油滴）は丸い玉として見えます（図1）。脂肪は一般の牛乳には約3.6%含まれています。さらに細かく見える電子顕微鏡では、脂肪の白い粒に加え、タンパク質（カゼイン）とカルシウムを中心とするミネラルが凝集してできる「カゼインミセル」が黒い粒子として見えます。カゼインは約2.6%、ミネラルは0.7%あり、それ以外に牛乳には乳糖が4.5%、カゼインとは違う乳清タンパク質が0.6%、さらに微量のビタミンがあります。

牛乳中には10～12%の固形分があり、実は野菜のキュウリより水分が少ないのです。牛乳はそれだけ栄

養が含まれたリッチな食品であるといえます。

乳糖はガラクトースとグルコース（ブドウ糖）が結合したもので、自然界では牛乳のみに含まれる糖です。乳糖分解酵素ラクターゼによってガラクトースとグルコースに分解されます。

乳糖の栄養学的特性としては、エネルギー源である（4kcal/g）、腸内の乳酸菌の発育を助ける＝整腸作用につながる、腸の中が弱酸性になり、腸内のカルシウムの吸収を助ける、といった点が挙げられます。

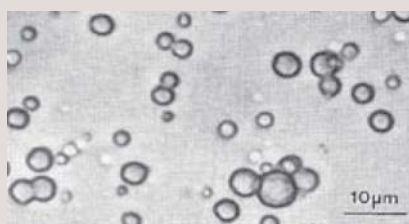
食品学的特性としては、乳糖がなければヨーグルトやチーズを作ることができません。これらを作るのに必要な乳酸菌のような微生物は、乳糖を栄養源として要求するからです。

乳脂肪は先に述べたように油滴の形で小さな粒子として存在し、牛乳を遠心分離すると脂分の生クリームとなって浮いてきます（図2）。電子顕微鏡で見ると、クリームには直径約1～10 $\mu$ mの油滴が集まっています。油滴の周りに脂肪球膜という膜ができていて、お互いに融合したりしないのです。

この形には、巧みな哺乳類のメカニズムが関わっています。

牛の乳房の中には乳腺胞と呼ばれる小さい袋がたくさんあります（図3左）。この袋は乳腺上皮細胞の層でできています。周りには1日に数千～1万L血液が流れ、その栄養分が細胞内に取り込まれて、牛乳のタンパク質、乳糖、脂質などが合成されます（図3右）。合成された乳糖やタンパク質は細胞から出て袋にたまった後、乳管を通して、本流として集まり、乳頭から出てきます。

図1 牛乳中の脂肪（油滴）



Schlimme & Buchheim「乳とその含有成分」

図2 乳脂肪

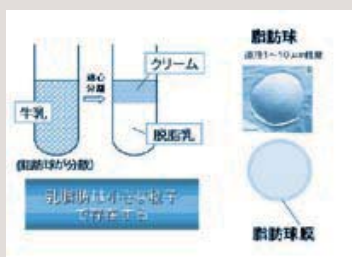
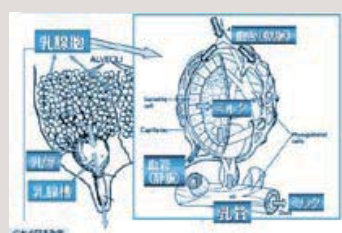


図3 牛の乳腺の構造と乳の分泌



B.Mepham「The Secretion of Milk」(1976)の図を改変



一方、脂肪滴は細胞内で集まってだんだん大きくなり、乳腺上皮細胞から出るときに、まるで包み紙で包まれるように細胞膜に覆われます(図4)。この膜のために脂肪は分離しないで、いつまでも油滴のままです。

乳脂肪の役割としては、エネルギー源となり、体内に不可欠な脂肪酸・コレステロールを供給するという栄養的な特性が挙げられます。また、バター・クリームの原料となる、チーズなどの風味形成に必要という食品学的特性もあります。

牛乳に限らず、脂肪の主成分はグリセリンに脂肪酸が3個ついているトリグリセリドで、脂肪酸の性質が栄養的にも食品的にもいろいろな意味を持ちます。脂肪酸の性質は、炭素の数、二重結合があるかないか、あるとすればいくつあるかで異なります。

牛乳は短い脂肪酸から長い脂肪酸まで幅広く分布し、炭素が14~18個くらいが一番多く、二重結合(不飽和結合)を1個持っているものが非常に多いという特徴があります。一方、大豆はほとんどが長い脂肪酸で、不飽和結合が2個あるリノール酸などが多くなっています。

### 牛乳のタンパク質は、必須アミノ酸のバランスがいい

牛乳の重要な成分であるタンパク質はその約8割がカゼインで約2割が乳清タンパク質です。脱脂乳に、お酢など酸性の物質を加えてpH4.6くらいにするとタンパク質の一部が凝集し、固まって沈みます。これがカゼインで、牛乳の2.6%くらいあり、沈まないで残ったものが乳清タンパク質です(図5)。この性質の違

いは大きな意味を持ちます。

牛乳タンパク質の栄養学的特性は、必須アミノ酸を多く含み、消化性が高いこと、カルシウムの運び屋となることです。また、食品学的特性はチーズやヨーグルトの素材となることです。逆にいうと、これらの食品はカゼインがないと存在しません。

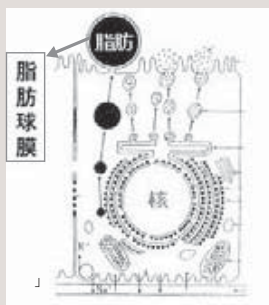
アミノ酸はバランスが良くないと栄養的に役に立ちません。牛乳のタンパク質は必須アミノ酸のすべてが必要量を超過して存在する一方、お米はリジンが少ないなど、バランスに凹凸があります(図6)。

有名な“桶(おけ)の理論”は、それぞれのアミノ酸を桶の材料の板とみなし、アミノ酸バランスを見るものです。アミノ酸のバランスに凹凸があると、桶に例えた場合に一番低い板の所までしか水がためられないのと同じで、一番少ないアミノ酸に合わせて栄養価が決まってしまう。母乳は赤ちゃんにとって完全なアミノ酸バランスであるのに対し、小麦のタンパク質ではアミノ酸にばらつきがあり、水を注ぐと水がたまりません(図7)。こうして見ると牛乳はアミノ酸バランスがいいことが分かります。

それだけでなく、消化性が良いのも特徴です。タンパク質はそのままでは消化酵素がアタックしても切れない構造を持っていますが、食品の場合は加熱して変性させると消化性が高くなり、栄養になります。牛乳のタンパク質の8割を占めるカゼインはもともと変性した構造を持っており、残り2割の乳清タンパクは加熱すれば消化性が上がります。

カゼインはカゼインミセルという粒子の構造をとっており、カゼインミセルはサブミセルといわれる、サイズ150nm(1μmの数分の1)くらいの粒子が集まった

図4 脂肪球膜



M.Mulder and P.Walstra 「The milk fat globule」(1974)の図を改変

図6 牛乳タンパク質を構成するアミノ酸はバランスが良い

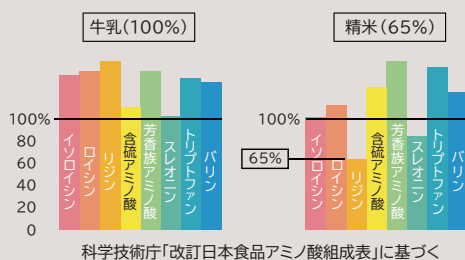


図5 牛乳タンパク質 -カゼインと乳清タンパク質-

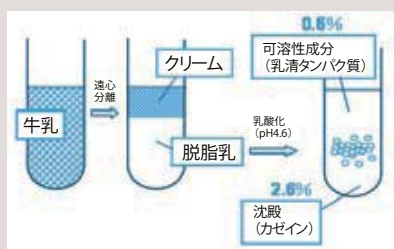
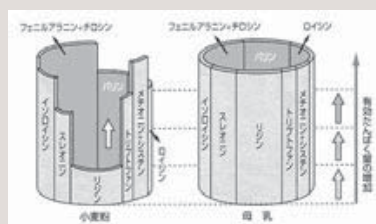


図7 アミノ酸のバランスは大切:「桶の理論」



「広がるアミノ酸の世界」(味の素株式会社)より



ています（図8）。サブミセル同士の間をつなぎ合わせているのはリン酸カルシウムで、カゼインミセルはカゼインというタンパク質同士をカルシウムとリンが結び付けているのです。言い換えると、カゼインミセルはタンパク質とカルシウムとリンがリッチに凝集されている塊で、牛乳は優れたタンパク質、ミネラルの供給食品といえます。

例えば、牛乳コップ1杯（200mL）を飲んだときの栄養充足率を見ると、18～29歳の女性ではカルシウムの1日の所要量の37.8%をとることができます。カルシウム源としては、ひじきなども挙げられますが、実際に食べる量で換算すると、カルシウムをとるには牛乳が一番です。カルシウムは吸収率が大切で、牛乳は40%であるのに対し、小魚は33%、野菜は19%、と低くなり、その意味からも牛乳は優れた食品です。

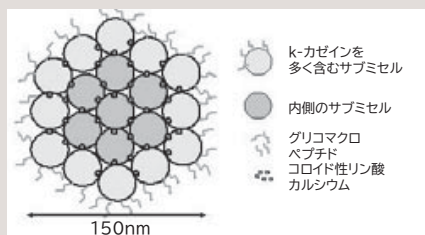
ビタミンは、種類によっては1日の所要量の10～30%を補強してくれます（図9）。エネルギーの充足率は7.7%で太るとはいえません。タンパク質と炭水化物は12.4%、脂質は15.6%です。

## 牛乳の短所は 乳糖不耐症とアレルギー

ただし、牛乳にはもちろん短所もあります。

一つは乳糖不耐症で、牛乳を飲むとおなかがゴロゴロ鳴ったり、下痢をしたりするもので、アジア人に多く見られます。原因は乳糖分解酵素ラクターゼの不足で、乳糖のグルコースとガラクトースが結合したまま吸収されずに腸に残ります。そうすると腸の浸透圧が上昇して水が入ってきたり、細菌がエサだと思ってガスを産生し、おなかを張らせたり下痢を起こしたりします。

図8 ユニークな粒子 - カゼインミセル



仁木良哉、乳業技術VOL.54(2004)

図9 コップ1杯（200mL）のビタミン充足率

|                      |       |
|----------------------|-------|
| ビタミン A               | 14.8% |
| ビタミン D               | 24.4  |
| ビタミン E               | 2.5   |
| ビタミン K               | 7.3   |
| ビタミン B <sub>1</sub>  | 10.0  |
| ビタミン B <sub>2</sub>  | 31.0  |
| ビタミン B <sub>12</sub> | 25.0  |
| パントテン酸               | 22.8  |

●栄養充足率:成人女性(18～29歳)  
牛乳・乳製品健康づくり委員会「牛乳と健康」のデータに基づく

水に溶かした乳糖を飲ませてどのくらいで下痢が起こるかを見た実験結果があります（図10）。それによると、乳糖30g（牛乳700mL相当）では1人も下痢を起こさないため、コップ1～2杯の牛乳では多くの場合、問題がないといえます。

パラドックスのようですが、乳糖不耐症の人は牛乳を飲んでも乳糖からブドウ糖を吸収できず、血糖値が上昇しないというデータもあります（図11）。そのため、糖尿病の人は牛乳を飲んでも大丈夫だという学者もいますが、これはいいのか悪いのか分かりません。

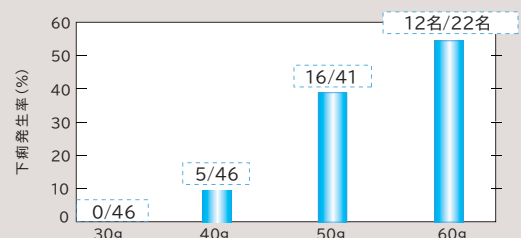
牛乳を飲むとおなかがゴロゴロする、といったような乳糖不耐症の人でも少しは乳糖分解酵素があるので、①一度に多量に飲まないで、分けて飲む、②牛乳を温めて飲む、③乳糖を少量にした牛乳を利用する、④乳糖が分解されているヨーグルトやチーズを食べる、⑤できるだけ毎日牛乳を飲む習慣をつけ、腸内の乳酸菌を増やして処理をしてくれるようにする、といった工夫で牛乳をとることができるようになります。

もう一つの牛乳の短所は、牛乳アレルギーです。アトピー性皮膚炎、腸炎、下痢、喘息（ぜんそく）などの症状を引き起こします。少量の牛乳を飲んで下痢をする人は、乳糖不耐症でなくてアレルギーである可能性があります。

しかし、これによって牛乳を危険な食品だと考えることはありません。

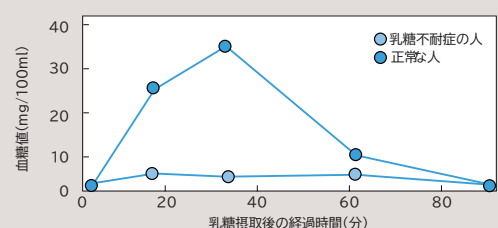
食物アレルギーを起こす食品とその原因物質としては、牛乳のαs-カゼイン、β-ラクトグロブリンのほか、鶏卵のオボムコイド、オボアルブミン、小麦のグルテニン、そばの24kDタンパク質、エビのトロポミオシン、Antigen II、ラッカセイの Ara h1、Ara h2、大豆のGM30K、コングリシニン、米の16k D グロブリン

図10 乳糖の摂取量と下痢発生率



奥 恒行「牛乳栄養学研究会・委託研究報告書」(2001)

図11 乳糖不耐症の人は血糖値が上昇しない



●乳糖50g(250cc水溶液)を摂取後の血糖値の変化  
E・Renner「Milch und Milchprodukte in der Ernährung des Menschen」に基づく(1974)

などが挙げられます。これらはいずれも日常よく食べる食品です。たくさん食べる分だけアレルギーのリスクが高くなるので、免疫系が破綻すれば普段食べているものに対してアレルギーが起こりやすいのです。牛乳に限った話ではなく、食品全体に起こる問題です。

牛乳アレルギーは、赤ちゃんには4人に1人見られますが、その後は年齢が上がると減り、中学生くらいでほぼ緩解します（図12）。

このように、乳糖を分解する酵素を持たない方や、アレルギーを引き起こしやすい体質の方にとってはある種のリスクがありますが、栄養素が豊富に含まれる、吸収されやすい仕組みを持っているという長所から見れば、牛乳は一般的には大きな問題のない食品と考えられます。

### 栄養成分に加え、 生体調節を担う成分も豊富

牛乳には、生体調節機能を持つ成分も含まれています。例えば、骨の強化に役立つ成分、腸内細菌を改善する成分、感染防御作用を持つ成分、免疫系を活性化させる成分、睡眠を促進する成分などです。実際に飲んで効くかは明確でないものもありますが、いろいろな報告が出ています。

その一例として、抗菌・免疫増強作用を持つラクトフェリン、抗炎症作用を持つ $\alpha$ -ラクトアルブミン、骨形成を助けるシスタチンのような機能性タンパク質があります。

また、機能性ペプチドとして、カルシウム吸収を高めるCPP（カゼインホスホペプチド）、骨形成を助けるキニノーゲン由来ペプチド、血圧上昇を抑えるACE阻害性ペプチド、抗菌作用を持つラクトフェリン、コレステロール値の上昇を抑えるラクトスタチン、免疫増強作用を持つペプチドなどが世界各国で発見されています。

カルシウムの腸管吸収を促進する成分は歴史的に早く見つかったものです。

カルシウムの腸管吸収の仕組みは案外複雑で、腸の細胞にあるカルシウム輸送タンパク質が重要です。活性型ビタミンDをとるとカルシウム輸送タンパク質の

量が増え、吸収が促進されます。胃の中は酸性ですが、小腸内を進むにつれてpHがだんだん上がり、カルシウムなどは不溶性の塩を作り、吸収されずに体外へ排出されてしまいます。

しかし、CPPはカルシウムを結合してその可溶性を保つ働きがあることがずいぶん前に分かってきました。カゼインの中にある、セリンにリン酸がくっつくという特殊な配列構造がその機能を持っており、この配列は牛だけでなく哺乳類では遺伝子的に保存されていて、変異を起こさないようになっています。

また、牛乳に含まれるキニノーゲン由来ペプチドは骨を作る骨芽細胞を活性化させ、シスタチンは骨を吸収させる破骨細胞の働きを抑制する働きがあることが分かりました（図13）。牛乳には、カルシウム代謝を改善し、骨粗鬆症を防ぐ道具がたくさんあり、これらは特定保健用食品にも使われています。

このように見ていくと、牛乳は機能性食品の原点であるといえます。

### 牛乳に関する風評は 科学的根拠に乏しい

最後に、牛乳に関する風評についてお話しします。

①「牛乳カゼイン（タンパク質）は消化が悪い？」

先ほどカゼインは酸を入れると凝集するとお話ししました。赤ちゃんがミルクを飲んだ後に吐くとタンパク質が凝集しているのが分かります。これは自然のことで、消化に悪い影響はありません。電子顕微鏡で凝集したカゼインを見ると、間に酵素が自由に入り込める構造であることが分かります。カゼインはゆっくりであっても分解するので問題はないと考えていいと思います。

②「牛乳を多く飲むと骨粗鬆症になる？」

牛乳が骨粗鬆症の予防に効果があるかどうかについて議論があるのは確かです。P.Herneyが1975年から2000年までの25年間の論文をレビューした結果、118(86%)の論文が「骨の健康を良くする」、19(13%)の論文が「どちらとも言えない」、2つ(1.4%)の論文が「効果がない」という結果であったことを報告しています(2000年)。

図12 アレルギーの種類とアレルギーの患者年齢

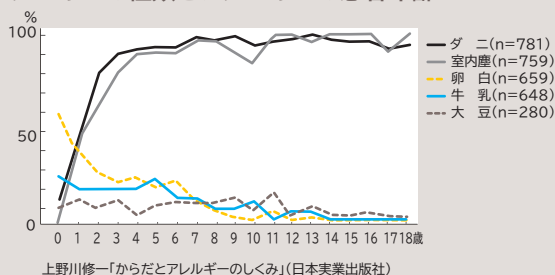
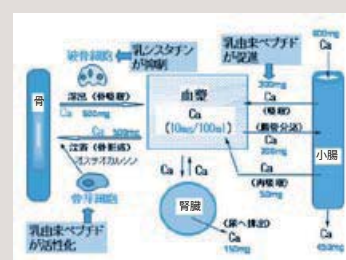


図13 生体内でのカルシウム代謝



ただし、「牛乳を飲むと骨粗鬆症になる」と言及した論文はなく、これが根拠のない説であることが分かります。

大量の牛乳を飲むことでカルシウムを補給すればカルシウム・バランスが狂う、何リットルも飲んだら何か不都合があるかもしれないというのは理解できますが、コップ1~2杯の量で何か悪いことが起こるとは考えにくいと思います。

③「牛乳の脂肪は過酸化脂肪である？(酸化されやすい)」

脂肪の酸化されやすさは二重結合の多さで決まります。炭素数18の不飽和脂肪酸で比べると、二重結合が1カ所あるオレイン酸と2カ所あるリノール酸と3カ所あるリノレン酸の酸化されやすさの比は1:12:25です(図14)。

乳脂肪はそれぞれの脂肪酸の比が26%、2%、1%あり、これら二重結合を持つ脂肪の割合は29%です。一方、大豆油はそれぞれ24%、54%、8%で合計86%あります。乳脂肪は大豆油に比べて酸化されにくいことが分かります。

牛乳のコレステロールは100g中に12mgあり、1杯200mLとして24mgになります。卵1個を食べると252mgになるので、牛乳でコレステロールが上がるかどうか心配する必要がないと思います。

④「ヨーグルトの常食は腸相を悪くする？」

ヨーグルトなど発酵乳に含まれる乳酸菌には整腸作用、血清コレステロール低下効果、有害物質排泄作用、ミネラル吸収促進作用、免疫調節作用(感染防御)、免疫調節作用(抗アレルギー作用)、がん予防効果などが知られており、悪い作用は今のところ出てきていません。

⑤「牛乳は仔牛のためのもの、人間が飲むのは摂理に反する？」

私は食物を、異物とそうでないものの二つに分類できると考えています。人間にとって、母乳(人乳)以外は牛乳を含めたすべての食べ物が異物です。つまり、乳児期をすぎた人間の食物はすべて異物なのです。

健康にいいフラボノイドのような野菜や果物に含まれる有効成分を食べたときも、ダイオキシンをとったときも、腸の中では同じように解毒酵素系が活性化されます。私たちの腸は野菜の成分を異物として応答するのです。

人間は、エネルギー源として、栄養素として、生体調節成分として異物を食べざるを得ません。それに当たり、「なるべく有害性のないものを選び、なるべく食べやすい形に加工して、なるべくおいしく調理して、なるべく適量食べる」というのが、歴史の中で学んできた人類の知恵です。

昔、牛乳を加熱すると牛乳中の抗体がなくなってしまっただけでなく、という説が出ました。これは仔牛にとっては良くありませんが、ヒトにとっては重要ではありません。むしろ加熱しないことによるリスクはるかに高いのです。牛乳は搾ったまま置いておいてもヨーグルトにはならず、腐るだけで、よほど清潔な環境で細工をしないと乳酸菌は生えず、雑菌が増えます。私たちは牛ではないので、母から子への免疫因子の伝達を牛乳に期待すべきではありません。牛乳は、栄養素の補給に適した「安全な食品」「おいしい食品」と位置付けるべきです。「食品」として考える以上、加熱して病原菌を殺すことは大切で、加熱で一部の栄養・健康機能が失われることはあっても、安全には替えられませんし、加熱によってタンパク質が消化されやすくなる利点もあります。食品として摂取するには加熱する方が利点が多いというのが、多くの研究者の一致するところです。

また、加工することで、アイスクリーム、チーズ、クリームなど多様性のあるおいしい食品を作り出せるのが牛乳の良いところです。それに加えて、工夫すれば牛乳本来の良い健康機能を生かすことも可能で、その性質は特定機能食品の開発に生かされています。

牛乳は、われわれ人間にとっては完全食品ではありませんが、極めて優れた食品であり、賢く利用すべきであるということを多くの人に認識してもらうことが日本の将来にとって重要です。若い人たちが牛乳を敬遠して骨粗鬆症大国にでもなれば、医療費軽減どころではなくなるでしょう。この際、こういった風評は払拭して、国民のみなさんに良い食生活を送っていただきたいと思います。

※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。

図14 乳脂肪は酸化され難い！

| 二重結合数    | 1箇 | 2箇   | 3箇   |
|----------|----|------|------|
| 乳脂肪(29%) | 26 | 2    | 1    |
| 大豆油(86%) | 24 | 54   | 8    |
| 酸化されやすさ  | 1  | : 12 | : 25 |

炭素数18の不飽和脂肪酸

1箇:オレイン酸、2箇:リノール酸、3箇:リノレン酸

森田ら「食品学総論」および藤田「食品油脂」を参考に作成



## ビタミンDの「新しい役割」

～中高年女性の約半数は欠乏！高齢者の転倒予防やがんの予防・治療効果も～

国立長寿医療センター先端医療部長 細井 孝之 氏

骨の健康にはビタミンDが不可欠です。骨の材料であるカルシウムを多く含む乳製品とともに、ビタミンD源である魚やきのこ類を積極的にとりたいものです。ビタミンDの体内での合成や最近明らかになってきた新たな作用について、国立長寿医療センター・先端医療部の細井孝之部長に伺いました。

### ビタミンDは骨、腎臓、腸などでホルモンのように働く

ビタミン (vitamin) とは、一般的に「生物の生存・生育に必要な栄養素のうち、炭水化物やタンパク質、脂質、ミネラル以外の栄養素であり、微量ではあるが生理作用を円滑に行うために必須な有機化合物の総称」といわれています。「微量で効く」というのがビタミンのキーワードかもしれません。

ビタミンはかつてvitamineと、末尾に“e”がついていました。もともと「生理活性作用を持つアミン類」の意味であるvital amine (バイタル・アミン) から、ビタミンと呼ばれるようになり、その後アミン類でないビタミンも見つかりそれらも含めて、ビタミンと呼ばれるようになりました。

ビタミンには多くの種類があり、A、B<sub>1</sub>～x、C、D、E、Kがよく知られており、ビタミンFは必須脂肪酸で、ビタミンに入れない場合もあります。各ビタミンの特徴をいくつかの軸で整理してみます。

まず、物性としての分類では、脂溶性 (A、D、E、F、K) と水溶性 (B<sub>1</sub>～x、C) に分けられます。これは体にどのくらい留まるか、外に出やすいかに関わる分類といえます。

ビタミンは補酵素として発見され、その後いろいろな作用が分かってきました。機能で分類すると、補酵素としての役割がB<sub>1</sub>～x、C、K、受容体に結合してホルモンのように働くのがA、D、E、Kです。ビタミンDは骨、腎臓、腸などで受容体を介して働きます。

### 骨の健康は、全身の健康状態に関係する

本日は、骨の健康から見たビタミンの分類についてお話ししますが、その前に骨とはどういうものかを説明します。

私の専門は老年医学で、この分野では寝たきりが大きなテーマになっています。寝たきりの原因としては転倒や骨折が10%以上で、注目されるのが骨粗鬆症です。

骨粗鬆症は、主に骨の量が減って骨の脆弱（ぜいじゃく）性が増すもので、これが骨折の危険性を高めます。骨の中の「柱」や「壁」が細く、または薄く弱くなり、骨折しやすくなっている状態に、さらに加齢に伴い骨量の減少のほかに骨の質的な劣化も加わることで、骨の強度の低下につながるといわれています。

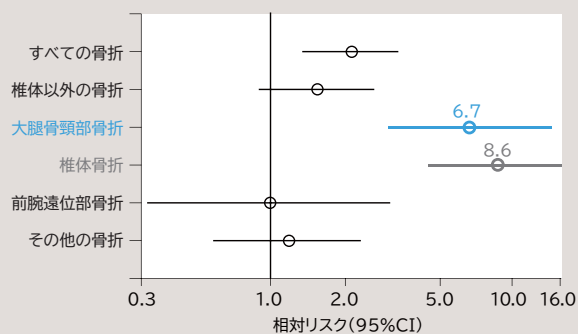
骨粗鬆症の合併症として頻度が高い骨折は、①脊椎圧迫骨折、②前腕骨遠位端骨折、③大腿骨頸部骨折が挙げられます。②③のような手足の骨折は転倒しなければあまり起こりません。

大腿骨頸部骨折は、年間12万人くらいに起こり、20年前に比べると倍増しています。80歳以上の100人のうち2～3人の頻度で起こり、女性は男性の3倍の頻度です。

脊椎圧迫骨折は年齢とともに増え、70歳以上では3人に1人の頻度で起こります。X線で撮影すると、本来は四角い形をした腰椎がつぶれているのが見え、2カ所以上骨折している人も増えています。症状は、急性期の骨の痛み、慢性期の関節、靭帯（じんたい）、筋肉の痛み、さらに脊椎変形による症状として、脊柱の変形（円背、亀背）、身長低下、逆流性食道炎、便秘、肝機能低下、破裂骨折による脊髄障害などがあり、さらなる骨折の再発率も増大します。

転倒・転落に伴い、骨粗鬆症の合併症としての骨折が起こると、ADL (activities of daily living : 日常生活動作) やQOL (quality of life : 生活の質) が低下する

図1 臨床骨折発生後の死亡率上昇



Cauley JA, et al : Osteoporos Int. 11, 556-561, 2000



だけでなく、病気の経過や寿命の長さも悪化して、介護保険でいう「要介護状態」になります。

海外のデータ（図1）では、大腿骨頸部骨折を起こした人は起こさなかった人に比べると死亡率は1年後に6.7倍になり、椎体骨折（脊椎骨折）を起こした人では8.6倍になります。骨は全身の健康状態を示しているといえるかもしれません。

## ビタミンDの体内での合成には紫外線が不可欠

丈夫な骨に必要なビタミンも「骨の量」と「骨の質」の二つの観点から考えることができます。

主に骨の量に関係するのが、ビタミンA、D、K、骨の質に関係するのがビタミンB<sub>1</sub>~x、C、Kです。ただ、ビタミンAと骨の量との関係は多ければいいというものではなく、ビタミンAが過剰になると、骨が弱くなることが知られています。ビタミンKは骨の質にも量にも関係します。

今日のテーマであるビタミンDは、食品からの摂取のほか、体内でも合成され、その両方が大切です。

ビタミンDには、植物が作るビタミンD<sub>2</sub>と動物が作るビタミンD<sub>3</sub>があり、性質が若干異なります。

動物の体内で合成されるビタミンD<sub>3</sub>の元をたどると、コレステロールにたどり着きます（図2）。スクワレンからコレステロールができ、酵素が作用して、プロビタミンD<sub>3</sub>、プレビタミンD<sub>3</sub>という2段階の前駆

体が合成されます。そこに紫外線が働くとビタミンD<sub>3</sub>ができるのですが、逆にいえば、紫外線がないと欠乏になりやすいのです。なお、食品から摂取する場合は、紫外線は関係しません。

ビタミンD<sub>3</sub>は、肝臓で25位、腎臓で1α位の2カ所が水酸化されて初めて活性化します。そのためには内臓の働きが不可欠です。活性化されたビタミンD<sub>3</sub>はホルモンのように骨や内臓などの受容体にくっついて作用します。

ビタミンDが足りているかどうかを知るための血液検査は、25位が水酸化されたビタミンD<sub>3</sub>の量を測定して行います。

## 骨は神経や血管、筋肉などに働きかける指令センター

ビタミンDの受容体は、主に腎臓、骨、腸管にあります。そこで体内のカルシウムの量を調節し、特に腸管ではカルシウムの吸収を効率良くします。ほかに血液、筋肉にも受容体があります。

ビタミンDは正常細胞だけでなく、悪性細胞にも働くため、ビタミンDの摂取ががんの予防にもつながるのではないかとわれています。また、ビタミンDが不足すると死亡率が高くなることも知られています。

骨は体の支えであると同時に、骨髄で血液を作り、カルシウムを貯蔵し、放出するという役割もあります。骨は神経や血管、脂肪、感覚器、筋肉、関節などにも働きかけ、指令センターとして働いていることが考えられます。

また、骨はただ硬いのではなく、作ったり壊されたりという「リモデリング」をしています（図3）。これは骨芽細胞が骨を作り、破骨細胞が古い骨を壊すというサイクルのことです。

## ビタミンDが不足すると副甲状腺ホルモンの分泌量が増える

加齢とともに変化する骨の量は20代でピークになり、40代を過ぎると減少し始めます。女性は閉経でさ

図2 ビタミンDの生合成と活性化

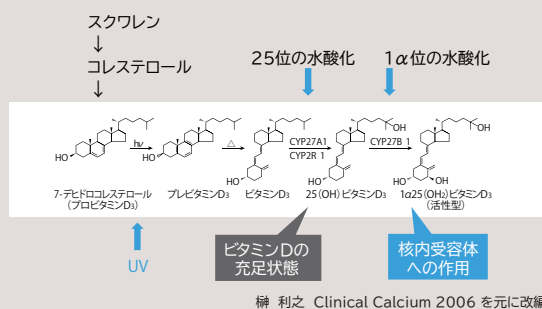


図3 骨のリモデリング

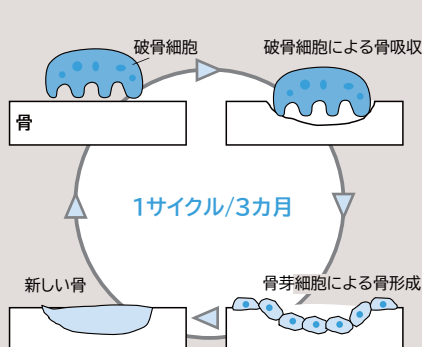
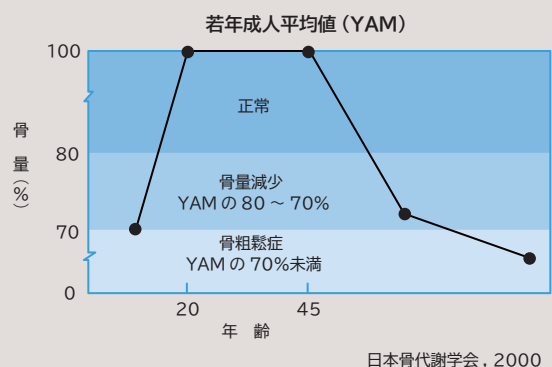


図4 加齢による骨量変化と骨粗鬆症の診断基準



らに減ります(図4)。YAM (young adults mean: 性別の若年成人20~44歳の平均値)の70%未満になると骨粗鬆症と診断されますが、70代後半の約半数は骨粗鬆症になります。骨量は女性ホルモンとカルシウムの二つが大きく関係しています。特に女性ホルモンはカルシウム同等あるいはそれ以上に関係しています。

神経や筋肉が正常に働くためには、血液中のカルシウム濃度は8~10mg/dLに安定していなければなりません。そのため、カルシウムが足りなければ、骨を削ってでも血液中のカルシウム濃度を保ちます。

血中のカルシウム濃度や、カルシウムの吸収や利用に不可欠なビタミンD不足を副甲状腺が感知して、副甲状腺ホルモンを出し骨を溶かします。一方で腎臓で排せつされるカルシウムを取り返して、恒常性を保ちます。

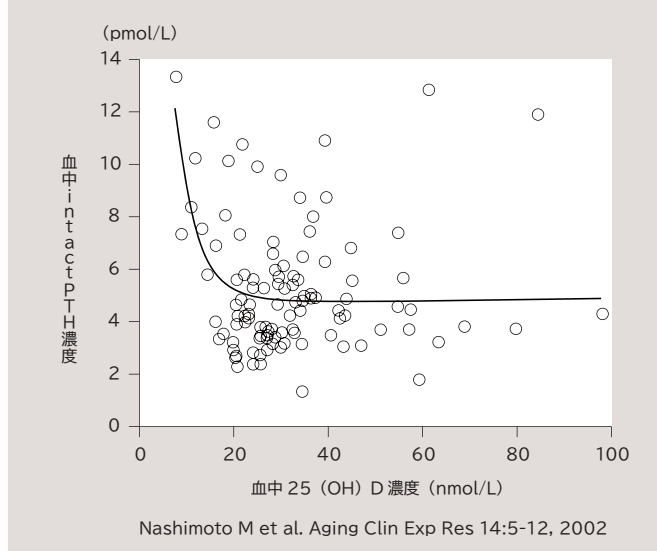
血液中のビタミンDが少なくなるほど、血液中の副甲状腺ホルモンが増えるという強い負の相関があります。カルシウム不足がカルシウムの摂取不足かビタミンDの不足によるかは、食事の調査だけでなく、血液中の副甲状腺ホルモンも指標になります。

また、ある報告では、血液1cc当たりのビタミンDの量が32nmol/L以下であれば、副甲状腺ホルモンが出やすくなるとして、ビタミンD不足とみなしています。

新潟大学の梨本先生らの報告(図5)では、日本人ではビタミンDが20nmol/L以上であれば、副甲状腺ホルモンの量は変わらないが、それ以下になると副甲状腺ホルモンが増えていました。この報告により、日本人では20nmol/Lが目安になるのではないかとする根拠の一つが得られました。神戸薬科大学の岡野登志夫先生の調査(図6)では、20nmol/L以下の人が半数以上もいました。

なお、副甲状腺ホルモンの分泌が血管の石灰化を進めることも分かっており、カルシウムやビタミンDの不足はさまざまな面で悪いということになります。

図5 血中 25(OH)D 濃度と副甲状腺ホルモン濃度の相関



## 食事摂取基準では 骨粗鬆症対策にはビタミンD不足

ビタミンDの不足や摂取量をどう捉えるかは、専門家の間でも意見が分かれます。

食品からの摂取量を示す「日本人の食事摂取基準」には、推定平均必要量、推奨量、目安量、目標量、上限量があります。このうち推定平均必要量は特定の集団を対象として測定した結果から、病気にならないための1日の必要量の平均値を推定したものです。これは、くる病や骨軟化症に陥らないという極端な欠乏状態での摂取量が考慮されており、血中のビタミンDや副甲状腺ホルモンの濃度を調べたわけではないため、骨粗鬆症の予防という一歩進んだ基準と比べると基準量がずれることがあります(図7)。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」では、骨粗鬆症治療のためのビタミンDの摂取目標量は1日当たり400~800IU(10~20 $\mu$ g)で、「日本人の食事摂取基準」の成人の目安量200IU(5 $\mu$ g)と倍以上の開きがあります。また、ビタミンKもガイドラインでは250~300 $\mu$ gとなっていますが、食事摂取基準の成人の目安量は男性75 $\mu$ g、女性65 $\mu$ gと大きな差になっています。

ビタミンDは食品からとる分と、体内で合成される分の両方が必要です。体内での合成に不可欠な紫外線

図6 血清 25(OH)D 濃度の分布

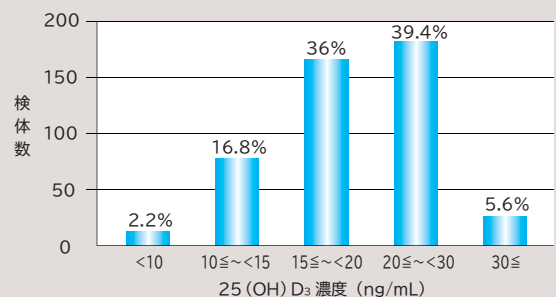
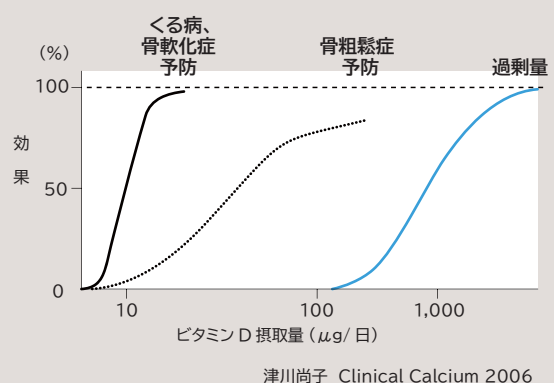


図7 ビタミンD 摂取量の意義



を浴びるためにはあえて日焼けする必要はなく、両手の甲を約15分日光に当てる、あるいは木陰で約30分過ごせば十分だと考えられます。

ただ、ビタミンDは肝臓と腎臓で活性化されるので、肝臓と腎臓に障害があれば、食品から多めにとるなど別の取り入れ方を考えないといけません。

食事からのビタミンDの摂取源は国によって差があります(図8)。

日本人は魚から約9割をとり、ノルウェーは魚やマーガリンのほか、約半量をサプリメントからとっています。米国では牛乳やサプリメント、英国は摂取量そのものが日本の半分くらいで、魚などから摂取します。

米国ではほとんどの牛乳にビタミンDが添加されていますが、これは建国の歴史と関係しています。英国から移民が入ったとき、母国よりも緯度が高く、紫外線が少ないためにビタミンDの合成がうまくいかず、さらに栄養状態も悪かったために、くる病になる人が多かったのです。そこで国策としてカルシウム源である牛乳にビタミンDが添加され、それが今でも続いています。

日本ではビタミンD摂取源の91%が魚ですが、魚を食べる量は減っており、魚を食べられないときには工夫しないとビタミンDが不足すると考えられます。ちなみに国立長寿医療センター病院で食事から1日の摂取量(約1800kcal)を調べてみると、ビタミンDが8 $\mu$ g、ビタミンKが250 $\mu$ gでした。病院の献立では魚が1週間に3回以上入っています。

### ビタミンDの新しい働き、筋肉や悪性細胞にも働く

ビタミンDのカルシウム吸収以外の役割、特に筋肉との関係に目を向けてみましょう。

ビタミンDは、転倒予防にも役立ちます。疫学的な

調査やビタミンDを食事などに添加した調査を解析した結果、ビタミンDが筋肉や神経に有効に働くことが明らかになってきました。

ビタミンDの血中濃度が低いほど、台の上に乗って体のバランスを測定すると、揺れ幅が大きい、つまり動揺性が高いことが分かっています(図9)。動揺性は転倒しやすさにもつながります。

悪性細胞とビタミンDとの関係は、20年以上前からいわれており、ビタミンDを摂取することが腸がんや白血病の予防につながるという報告も出ています。

ビタミンDが核の受容体に働くときに、カルシウムに関係する作用と、悪い細胞を良くする分化誘導作用の二つの作用を発揮しますが、その効果を利用して薬を開発するという動きがあります。

### ビタミンKをとるほど骨折の発生率が低い

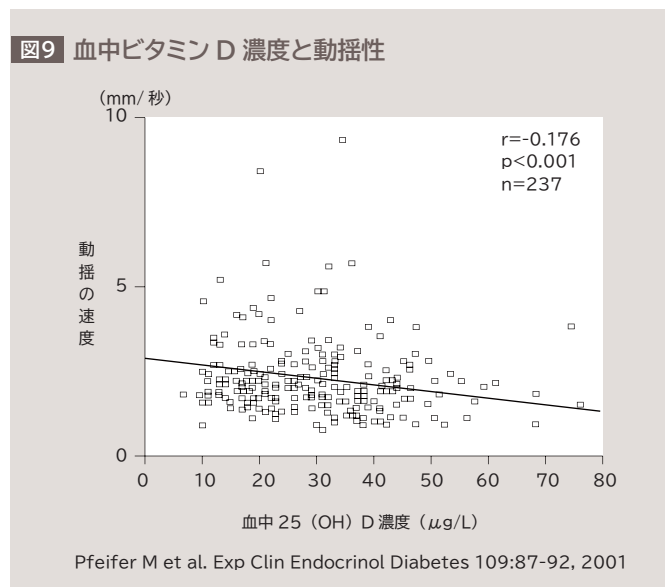
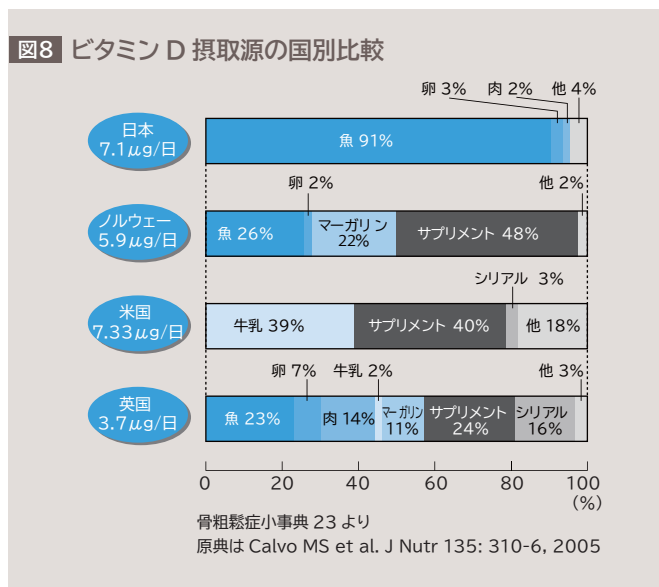
最後に、骨の質に関するビタミンKについて触れておきます。

ビタミンKの“K”は、「血液凝固」を意味するドイツ語“koagulation”に由来しています。

日本における大腿骨頸部骨折の発生率を調査すると西高東低で、これはビタミンKを豊富に含む納豆の食べ方に関係していると報告しています。そして、最近、岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座の八重樫由美さんらの調査で、ビタミンKをとるほど骨折の発生率が低いというデータが出ました。

最後に、加齢に伴う骨質の変化をまとめてみると

- 骨超微細構造の変化
- 基質タンパク質の酸化
- 「悪玉」コラーゲン架橋の増加
- ホモシステインの増加
- ビタミンKの不足





以上が要因となります。ちなみに、基質タンパク質の酸化に対しては抗酸化物が、「悪玉」コラーゲン架橋の増加に対してはビタミンB<sub>6</sub>が、ホモシステインの増加に対しては葉酸やビタミンB<sub>12</sub>が役立ちます。このように水溶性ビタミンも骨の質に関係しているのです。本日は、ビタミンDを中心にお話ししました。ビタミンDの不足は、カルシウムやビタミンKの不足とともに骨粗鬆症の危険因子として挙げられていますが、それ以外にもビタミンDには多面的な作用があり、全身の健康につながっているのです。

ビタミンDが豊富なシイタケ、キクラゲなどのきのこ類、魚、ビタミンKが豊富な納豆、乳製品など、いろんな食品を一緒にまんべんなくとることで健康を保ちたいものです。

### 質疑応答

**Q** ビタミンDの筋肉への働きについて詳しく教えてください。

**A** これまで腎臓や骨、腸などがビタミンDの主な受容体とされてきましたが、実は筋肉もビタミンDの受容体ということが最近の研究で分かりました。ただ、骨量減少に比べると、筋肉減少に関する研究はまだまだ進んでなく、今後新しい研究結果が出てくると思われます。

**Q** 日本ではビタミンDのほとんどを魚から摂取しており、魚でこれ以上伸ばすのは大変難しいのではないかと思います。紫外線からはどれくらいのビタミンDを摂取できますか。

**A** 日に当たっていれば口からとらなくてもいいのか反対に口からとっていれば日に当たらなくていいのかということではありません。現在の指導としては、口から10マイクログラムとるのが目標であり、日光にも適度に当たりましょうというのが目安です。なお、紫外線は有害な側面もあり、当たりすぎはよくありません。

※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。

## 注目されるミネラル・リン

～リンの過剰摂取が招く危険性と最新の代謝機構～

徳島大学医学部栄養学科教授・徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部教授 宮本 賢一 氏

カルシウムなど、ほかのミネラルに比べるとあまり話題になることがないリンですが、研究が進み、代謝の仕組みやさまざまな機能が明らかになってきました。徳島大学医学部栄養学科教授の宮本賢一先生に、リンの性質や疾病との関わり、摂取方法、最新の知見などを伺います。

### 体に良くないという イメージを持たれているリン

私は管理栄養士として大学病院で患者さんの栄養指導をしています。今、栄養指導の現場では、リンは非常に重要視されています。

カルシウムやビタミンDが皆さんによく知られているのに対し、リンは「体に悪いものでしょうね」という程度にしか思われていないようです。確かにそういう面もあります。

高齢化社会になり、特にカルシウムの欠乏が関係する骨粗鬆症がよく取り上げられていますが、骨の研究者はカルシウムを中心に研究しており、同じ骨の成分であるリンはほとんど研究していません。リンの研究は主に腎臓の研究者が担ってきました。

これまであまり注目されていなかったリンですが、最近いろいろな話題が出てきました。本日はそれを紹介させていただきます。

リンは地球上に多く存在する元素（ミネラル）の一つで、1669年に錬金術の実験中に尿の中の光る成分として発見されました。ギリシャ語の“phos”＝「光」、*“phorus”*＝「運ぶもの」が由来で、「光を運ぶもの」として英語の“phosphate”“phosphorus”の名前がつけました。

元素記号は“P”で、生化学では無機リン酸（Pi）、リン酸塩（PO<sub>4</sub>）がよく使われます。

リンは窒素、カリウムとともに化学肥料の三つの大事な元素であり、農薬や殺虫剤の成分でもあります。サリンなどの有機リン酸系の化合物の中毒がリンの印象を悪くしているようです。

また、水質汚染の原因としても悪者になっています。リンはもともと土壌にはあまり含まれていませんが、動物の体からふん尿として出てそれが水質汚染の原因になります。最近では合成洗剤にも含まれており、水質を富栄養化させるとしてリンは嫌われ者になっているわけです。

一方、リンの化合物はかつてグアノと呼ばれる、コウモリのふんから採取していました。現在リン資源は枯渇していて、日本では中国からの輸入に頼っています。

リンは再利用する方法がなく、そういう意味ではリンはいずれ高騰すると思われます。

### 体内ではリンとカルシウムは 1：2の割合で存在する

私たちの体内で最も多いミネラルはカルシウムで、リンは体重の1%とその次に多く、リンとカルシウムは1：2の割合で存在しています（図1）。

カルシウムは体内のシグナルを伝達する、非常に大事なイオンです。ほとんどが骨に含まれ、細胞内にはほとんど含まれません。

一方、リンは細胞内にあるDNA、RNA、細胞膜などすべての組織にあります。その85%が骨に存在します。ATP（アデノシン三リン酸）の成分としてエネルギー代謝に不可欠で、糖代謝や脂質代謝に使われます。また、酸化還元系の反応にも必要で、呼吸に利用されます。

### リンはすべての食品に 含まれている

リンは細胞に存在するため、どんな食品にも含まれています。特に肉や干し魚、チーズや脱脂粉乳などの乳製品、アーモンドやゴマのような種実類に豊富です。食品中のリンはほとんどがタンパク質と結合しているため、タンパク質の摂取量が増えるとリンの摂取量が増えます（図2）。

図1 生体内におけるリンの分布

|      | カルシウム含量      | リン含量        |
|------|--------------|-------------|
| 骨    | 1,300g(99%)  | 600g(85%)   |
| 歯    | 7g(0.6%)     | 3g(0.4%)    |
| 軟部組織 | 7g(0.6%)     | 100g(14%)   |
| 血液   | 350mg(0.03%) | 2g(0.3%)    |
| 細胞外液 | 700mg(0.06%) | 0.2g(0.03%) |
| 総含量  | 約1,300g      | 約700g       |

体重70kgの成人男性

・体内の総リン量は体重の1%(カルシウムは2%)

・0.3%の血液中のリンが大事

出典：鈴木継美、和田攻編「ミネラル・微量元素の栄養学」第一出版 1994 より一部改変

日本人の食事摂取基準では、1日のリンの摂取量の目安は約1,000mgで、カルシウムと同じくらいです（図3）。成長期には骨の成長のために多くのリンが必要になり、12～14歳では男性が1,350mg、女性が1,100mgと、18～69歳男性の1,050mg、女性の900mgに比べて目安量が高く設定されています。

ところが、18歳以上では上限値である3,500mgを超えると、病気の原因になります。

では、実際にどのくらいとっているかを見てみましょう。典型的な和食では

- ・ご飯 112mg
- ・豆腐のみそ汁 52mg
- ・アジの干物 312mg
- ・白あえ 145mg
- ・高野豆腐の煮物 145mg
- 計 766mg

とかなり多くなります。

さらに加工食品が多いファストフードでは、

- ・ハンバーガー 212mg
- ・フライドポテト M 182mg
- ・チキンナゲット 243mg
- ・コーラ M 52mg
- 計 689mg

となり、この2食をとっただけで、1日の摂取の目安量を超えます。しかもここには食品添加物のリン化合物は含まれていません。このような状況から、リンは大事なミネラルであるものの、とりすぎになりやすいと考えられます。

### 食品添加物中のリンにも気をつける必要がある

リンはあらゆる食品に含まれているといえますが、特に多いのはリン酸化合物の食品添加物です。

かまぼこやハム・ソーセージ、麺類などの歯ごたえを良くし、肉の色をきれいにさせる結着剤（ポリリン酸カリウム・ナトリウム、ピロリン酸カリウム・ナトリウム、

メタリン酸カリウム・ナトリウム）、醸造用剤（リン酸、リン酸カリウム、リン酸アンモニウム、リン酸ナトリウム）、中華麺、即席麺、ワンタンの皮に使われるアルカリ剤＝かんすい（リン酸カリウム、リン酸ナトリウム）、粉乳などに使われる栄養（鉄）強化剤（ピロリン酸第1鉄、ピロリン酸第2鉄）などです。インスタント食品、加工食品、菓子、調味料に多いことが分かります。

しかし食品添加物には添加物の使用基準や表示義務がないので、現状ではどのくらいとっているかは分からず、食品添加物中の全てのリンの量が厳密に表示されるとかなりの量になると予想されます。

特に酸味のもととしてリン酸が使われているコーラ系の清涼飲料水には、1缶当たり（354mL）に41～70mgのリン酸が含まれています。米国ではコーラ系清涼飲料水が大量に飲まれているため、リンの過剰摂取が心配されています。

コーラ系の清涼飲料水については、大量に飲んだ場合は、①カルシウムの吸収障害で骨や歯が弱くなる、②低カルシウム血症の悪化の危険因子である、③腎臓の機能低下が起こる、④清涼飲料水を制限しない人は制限した人に比べて腎結石の再発率が上がる、といった論文が出されています。

また、スポーツ選手は、運動能力を高め、筋肉量を増やすために高タンパク質食品、液状食品、クレアチンモノリン酸補給食品などをとることがあります。リンは筋肉でグルコースが利用される場合や筋肉繊維でクレアチンが機能する場合に不可欠で、このようなリンを多く含んだ補助食品に期待が持たれています。現在市販されているいくつかの製品は、1日当たり3,000mg分のリンを含有しており、ある若年選手では、1日に食事から1,400mg、補助食品から3,000mgを摂取していて、明らかに上限量を超えていました。こういうケースではカル

図2 タンパク摂取量とリン摂取量の関係

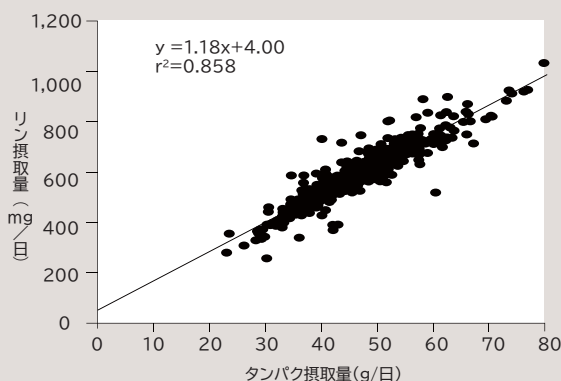


図3 リンの1日当たり摂取基準量

(日本食事摂取基準 五訂 増補版 2005年)

| 年齢(歳)   | 男性    |       | 女性    |       |
|---------|-------|-------|-------|-------|
|         | 目安量   | 上限量   | 目安量   | 上限量   |
| 0～5(月)  | 130   | —     | 130   | —     |
| 6～11(月) | 280   | —     | 280   | —     |
| 1～2(歳)  | 650   | —     | 650   | —     |
| 3～5     | 800   | —     | 800   | —     |
| 6～7     | 1,000 | —     | 900   | —     |
| 8～9     | 1,100 | —     | 1,000 | —     |
| 10～11   | 1,150 | —     | 1,050 | —     |
| 12～14   | 1,350 | —     | 1,100 | —     |
| 15～17   | 1,250 | —     | 1,000 | —     |
| 18～29   | 1,050 | 3,500 | 900   | 3,500 |
| 30～49   | 1,050 | 3,500 | 900   | 3,500 |
| 50～69   | 1,050 | 3,500 | 900   | 3,500 |
| 70以上    | 1,050 | 3,500 | 900   | 3,500 |
| 妊婦      |       |       | +0    | —     |
| 授乳婦     |       |       | +0    | —     |

mg/日



シウムの摂取が低い場合、カルシウムとリンの比が極端なアンバランスになります。

### 食品中のリンはタンパク質と結合していることが多い

食品添加物やコーラ、補助食品などに入っているリンと、牛乳などの食品に自然に含まれているリンではどう違うのでしょうか。

食品中では、リンはリン酸という形で、ある種のアミノ酸にくっついたり、カルシウムとともにタンパク質に含まれたり、そのほとんどがタンパク質に含まれています。タンパク質と一緒にいるリンは有機のリンですが、もちろん毒性はありません。

体内で吸収されるときには、タンパク質との結合が切れ、単独の無機リンとなり、ゆっくりと吸収されます。一方、カルシウムは分解機構がなく、どのような形でも吸収されます。なお、リンもカルシウムも小腸での吸収の際にはビタミンDの作用が大事になります。

「カルシウムをとるとリンの吸収が悪くなる」「リンをとるとカルシウムの吸収を阻害する」などとよく聞きますが、基本的には全く別の経路で体内に入るため、よほどの高濃度でないと、そのようなことは起こりません。

ただ、穀物にあるフィチン酸（リンが結合している）はカルシウムの吸収を阻害することがあります。

体に良いリンと悪いリンがあるのかどうかは、まだ明らかになっていません。ただ、コーラ系清涼飲料水や食品添加物のようにタンパク質と結合していない無機リンは、体内に速く入るために、カルシウムとのアンバランスを生じるのかもしれない。

### 体はリンとカルシウムのバランスを感じ取って調節している

では、リンとカルシウムはどんなバランスでとると

いいのでしょうか。また、リンを多くとってもカルシウムの吸収を阻害しないとすれば、なぜリンの大量摂取は良くないのでしょうか。

体内にリンが過剰に存在しているとき、あるいはカルシウムが不足しているとき、そのアンバランスを解消するために副甲状腺ホルモンがすぐに応答します（図4）。副甲状腺は甲状腺の横にあり、もともとは魚のエラから発達しました。ここから副甲状腺ホルモンが出て、腎臓での再吸収を調節して、血中のカルシウムを上昇させ、リンを低下させて、血中のリンとカルシウムの濃度をコントロールするのです。

体は「カルシウムが少ない＝リンが多い」「カルシウムが多い＝リンが少ない」と判断し、副甲状腺ホルモンの量を調節します。つまり、体は個々の栄養素を認知しているのではなく、双方のバランスを感じ取って調節しています。

### 成長期にリンが不足すると、くる病になりやすい

これまでリンの欠乏や過剰による病気については、十分に研究が進んでいませんでした。ところが最近、リンが関係する病気が注目されるようになり、研究が盛んになってきました。

子どものときには、リンは大人に比べてより多くの量が必要です（血液中のリン濃度：成人の正常値＝2.5～4.5mg/dL、小児の正常値＝4.0～7.0mg/dL）。なぜなら成長期には骨を作り出すために、多くのカルシウムが必要となりますが、この時期は血液中のカルシウム濃度は一定に保たれ、変化しません。そこで、リンの血中濃度を高めることでカルシウムとリンの積を高め、骨を作ります。

カルシウムやビタミンDが不足すると、リンの濃度が下がり、骨が硬くなくなると、くる病（骨軟化症）が起こります（図5）。この場合、カルシウムやビタミンDの摂取を増やしても、リンが少なければ病気が進みます。

図4 血中リン濃度調節

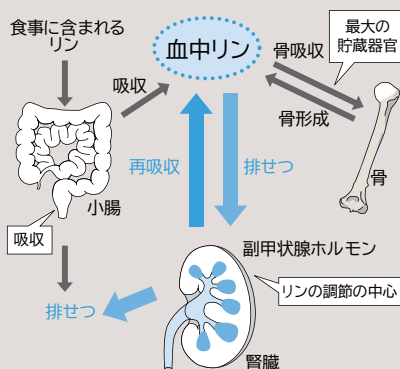


図5 くる病のX線写真



## カルシウムとリンのバランスに 優れている食品、牛乳

食事から摂取するカルシウムとリンのバランスは1：1が理想ですが、加工食品の需要が高まる現代の食生活ではリンはとりすぎの傾向にあり、一方で、カルシウムは不足しがちです。成長期には特にカルシウムを十分とってバランスを取るべきです(図6)。

牛乳は非常にバランスの良い食品です。牛乳(200mL)中には186mgのリンと220mgのカルシウムが含まれ、そのバランスはほぼ1：1であり、さらにリンがタンパク質に結合しているため、ゆっくり吸収されます。また、カルシウムの吸収率も40%と高く、優れた食品といえます(図7)。

なお、清涼飲料水の約66%はリンを含んでいますが、カルシウムをほとんど含まないため、清涼飲料水を飲んだら、カルシウムの摂取が必要になります。

## 成人では血中リン濃度を 下げないと悪影響がある

前述した通り、血液中のリンの濃度は、小児の正常値が4.0~7.0mg/dLであるのに対し、成人では2.5~4.5mg/dLです。骨の成長に必要であったリンは、成長後には腎臓を利用して排せつする方向に向かいます。つまり、成人では血中リン濃度を低く保つ必要があるということです。

血中リン濃度が高いままで、カルシウムとのバランス異常が起こると、骨や歯以外の軟組織に炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、ハイドロキシアパタイトなどの結晶が沈着する「異所性石灰化」が起こります。例えば、血管に石灰化が起こると、血管が硬くなって脳血管障害や心筋梗塞を発症しやすくなります。

また、現在は人工透析患者の異所性石灰化が大きな

問題になっています。タンパク質と結合しているリンは人工透析によってろ過することができないため、人工透析患者は血液中のリンの濃度が上がり、異所性石灰化が起こりやすいのです。

糖尿病患者が増加するなか、糖尿病腎症の患者、人工透析を受ける患者が増えています。人工透析患者は30万人近くにも上り、新しく人工透析患者になる人が年間1万人ずつというハイペースで増加しています。

対策としては、腎臓病そのものの進展を食い止める一方で、リン吸着剤を服用して腸からのリンの吸収を減らすこと、そして、リンを多く含むタンパク質を制限することです。

ただ、リンの制限は簡単ではありません。週3回人工透析を受けている人のリンの1日の摂取の目安量は700mgであり、先に述べた和定食を1食食べるだけでオーバーします。リン吸着剤を服用するとはいえ、やはり人工透析患者のリン摂取量のコントロールは困難といわざるを得ません。

腎臓病、糖尿病の人はリン摂取について常に意識するべきで、特に医師からリン制限の指示をされている患者は注意が必要です。

腎臓病患者にとって牛乳や乳製品はカルシウムをとりやすい反面、リンも摂取してしまうため、腎臓病患者が牛乳を採り入れる場合は、リンの含有量が1/2~1/5と低い低リン乳なども利用するといいでしょう。

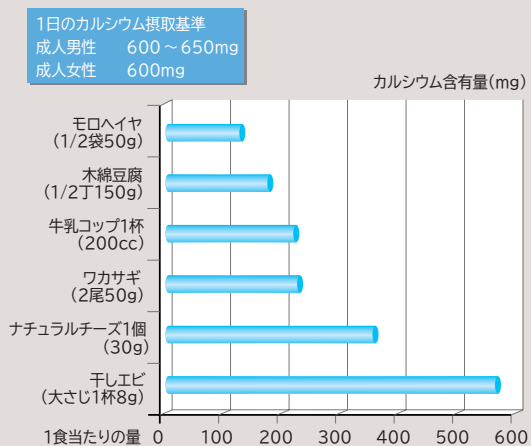
## 重要な役割を果たしている リン代謝機構

これまで述べてきたように、リンについては少しずつ研究が進み、今、新たな知見も出始めています。

例えば、リンの代謝をコントロールするホルモンの研究から、その役割を持つ遺伝子 Klothoが見つかり、Klotho遺伝子は寿命と関わっていることが分かってきました(図8)。

また、リンの代謝とコレステロール代謝、グルコース代謝、脂質代謝が関連しており、リンの代謝を改善すると、コレステロールやグルコース、脂質の代謝も

図6 カルシウムを多く含む食品群



出典:実教出版編集部編「オールガイド五訂増補食品成分表」  
実教出版 2008 より一部改変

図7 牛乳摂取とリン

| 牛乳中のリンとカルシウム(200ml) |       |
|---------------------|-------|
| カルシウム               | 220mg |
| リン                  | 186mg |

↓  
バランスが◎

牛乳中のリンはカルシウム吸収に悪影響を及ぼさない。

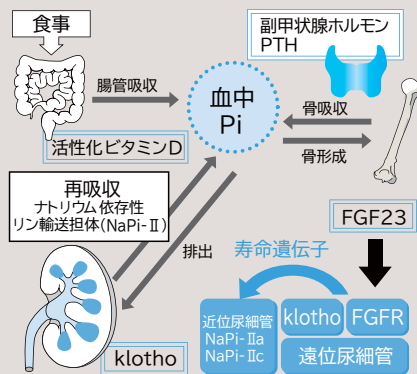
タンパク質に含まれている



改善することが明らかになってきました。さらに今後研究が進むと、腎臓機能の保護作用、骨石灰化の調節システムなどについても解明されるのではないかと予想されます。

日本では欧米に比べると腎移植があまり進んでおらず、腎臓を患うと人工透析による治療が主体になり、そのためリンの蓄積が問題化しています。そういう視点から、欧米とは異なる、日本発のユニークなリンの研究が発展するのではないかと期待しています。

図8 新しいリン代謝のしくみ



リン摂取過剰が長期間におよぶと、骨細胞からホルモンFGF23が分泌され、血中FGF23濃度が増大する。FGF23は、腎遠位尿管細胞膜に局在する遺伝子klothoを介してFGFR(FGF受容体)に結合し、何らかのリン利尿因子を介して近位尿管のナトリウム依存性リン輸送担体NaPi-IIaおよびNaPi-IIcの発現抑制を行う。また、リンが欠乏状態になると、血中FGF23濃度は低下し、小腸および腎臓のリン吸収は亢進(こうしん)する。

Q 日本食事摂取基準の上限値 3,500mg 程度のリンをとり続けた場合、健康への障害は生じますか？

A 体はカルシウムとリンとのバランスで判断しているので、カルシウムを十分とっていればリンの摂取量は上限値 3,500mg までなら問題ありません。しかし極端にカルシウム摂取が低い人が 3,500mg のリンをとれば、体は普通の何倍ものリンをとったと判断し、腎臓への負荷が増大します。健康のためには、カルシウムと同量のリンの摂取を心がけることが大切です。

Q 慢性腎疾患患者が増えていますが、リンをとりすぎていると分かる、マーカーのようなものはありますか？

A あります。リンが過剰だと、FGF23 というホルモンが骨から出るので、これを基にリンの過剰摂取が判断できます。この FGF23 というホルモンは最近発見されたもので、これにより、腎臓病や骨形成のコントロールが可能になるのではないかと期待されています。

※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。



# 食事によるストレス制御

～脳ストレスを消すための牛乳の栄養価とは～

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床栄養学分野 教授 武田 英二 氏

ストレスが過剰になると心身が変調することはよく知られていますが、日常の食事とストレスがどのように関係するかはあまり知られていないのではないのでしょうか。長年、「ストレス制御を目指す栄養科学」を研究されてきた徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床栄養学分野 教授の武田英二先生に、ストレスに対する心身の反応や、ストレスへの適応を助ける食事についてお話しいただきました。

## ストレスは悪いものとは限らないが、持続すると適応できなくなる

ストレスは誰もが感じるもので、精神的ストレス、肉体的ストレスのほか、気温の変化、騒音、外傷、自然災害などによる物理的ストレスがあります。

「ストレッサー」(生体反応をもたらす刺激)に対する「ストレス反応」は「侵襲に対して生体に生じる非特異的反応の総称」で、生体内環境の恒常性(ホメオスタシス)を保つ生体反応といえます。ストレッサーが来ると、心理的要因(性格、経験、知識、生活環境)や身体的要因(年齢、性、健康度)によって、その反応は異なりますが、多くは不安、怒り、悲しみ、緊張といった情動行動(心理的反応)や自律神経、内分泌、免疫に対する身体的反応が現れます。そして、多くの場合は内部環境の調節や行動の調整で回復できます。しかし、ストレッサーが長く続くと適応できなくなり、食事、睡眠、運動、仕事などの生活の乱れにつながり、最終的には身体症状や精神症状(心身症、神経症、行動異常)が出てきます(図表1)。

ストレス反応の例としては、筋肉の緊張が挙げられます。「手に汗握る」「肩がこる」「筋緊張性頭痛」「書痙」(緊張したときだけ手が震えて字が書けない)、「緊張しすぎていい結果が残せない」などの事例は、皆さんも聞いたか、体験したことがあると思います。

図表2は、1967年に米国の社会学者トーマス・ホー

ムズらが作成した「社会的再適応評価尺度」です。人生で出会うストレスを点数化したもので、合計値が300点を超えたら心身に変調が現れる可能性が高いという結果が出ており、ストレス評価法として広く用いられています。配偶者の死や離婚、夫婦の別居などが上位にある一方で、長期休暇やクリスマスなど、楽しみや生き甲斐になることもストレスの要因として挙げられています。

同じ出来事でも感じ方によって「良いストレス」にも「悪いストレス」にもなります。例えば、小学校で漢字を覚えることはそのときはストレスになりますが、覚えてしまうとストレスはなくなります。今の私のように講演するとき、準備をして自信があればやり甲斐を感じますが、自信がなければ大変なストレスになります。生き甲斐を感じたり、困難を克服して達成感を得たりする経験を考えると、ストレス=悪いこととはいえません。

図表3はカナダの生理学者ハンス・セリエの「ストレス後の生体反応の推移」の仮説です。ストレスを受けた後の生体の反応は、「警告反応期」「抵抗期」「疲弊期」の3段階に分けられます。警告反応期は、スト

図1 ストレスと生体反応

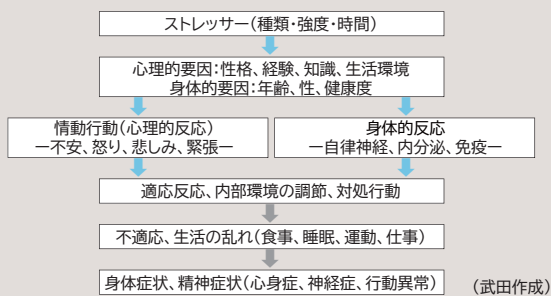


図2 社会的再適応評価尺度

| 順位 | 出来事       | ストレス値 | 順位 | 出来事          | ストレス値 |
|----|-----------|-------|----|--------------|-------|
| 1  | 配偶者の死     | 100   | 23 | 子どもの独立       | 29    |
| 2  | 離婚        | 73    | 24 | 親戚とのトラブル     | 29    |
| 3  | 夫婦の別居     | 65    | 25 | 自分の輝かしい成功    | 28    |
| 4  | 留置所などへの拘留 | 63    | 26 | 妻の転職や離職      | 26    |
| 5  | 家族の死      | 63    | 27 | 入学・卒業・退学     | 26    |
| 6  | ケガや病気     | 53    | 28 | 生活の変化        | 25    |
| 7  | 結婚        | 50    | 29 | 習慣の変化        | 24    |
| 8  | 失業        | 47    | 30 | 上司とのトラブル     | 23    |
| 9  | 婚姻上の和解    | 45    | 31 | 労働時間や労働条件の変化 | 20    |
| 10 | 退職        | 45    | 32 | 転居           | 20    |
| 11 | 家族の病気     | 44    | 33 | 転校           | 20    |
| 12 | 妊娠        | 40    | 34 | 趣味やレジャーの変化   | 19    |
| 13 | 性の悩み      | 39    | 35 | 宗教活動の変化      | 19    |
| 14 | 新しい家族が増える | 39    | 36 | 社会活動の変化      | 18    |
| 15 | 転職        | 39    | 37 | 1万ドル以下の借金    | 17    |
| 16 | 経済状態の変化   | 38    | 38 | 睡眠習慣の変化      | 16    |
| 17 | 親友の死      | 37    | 39 | 家族団楽の変化      | 15    |
| 18 | 職場の配置転換   | 36    | 40 | 食習慣の変化       | 15    |
| 19 | 夫婦ゲンカ     | 35    | 41 | 長期休暇         | 13    |
| 20 | 1万ドル以上の借金 | 31    | 42 | クリスマス        | 12    |
| 21 | 担保・貸付金の損失 | 30    | 43 | 軽度な法律違反      | 11    |
| 22 | 職場での責任の変化 | 29    |    |              |       |

一年間の出来事のストレス値合計が300点以上の80%、200~300点の50%が、心身に何らかの変調をきたす。Holmes TH & Rahe RH:1967

レスを受けて最初に起こる反応で、ショックを受けて少し落ち込みますが、しばらくすると頑張っていこうと立ち上がります。警告期を乗り越えると、ストレスに対して積極的に適応するようにさまざまな反応が全身に現れる抵抗期に移ります。疲弊期は、強いストレスに長期間さらされることにより適応反応が困難になった状態で、慢性疲労に陥り、どんどん抵抗力が落ちて、最後は自分の存在感や価値観が危うくなり、過労や自殺などで死に至る場合もあります。そのため、大きなストレスを受けた場合には長期にわたる心のケアが必要です。

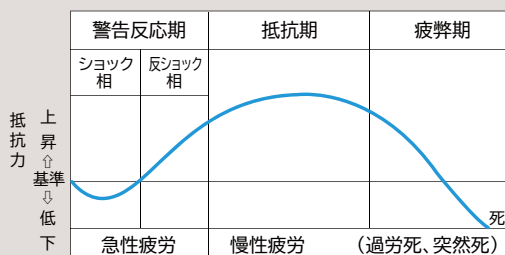
## 心と身体が健康になれる食事 ブレインフード

ストレスを感じ、生体反応を指示しているのは脳です。適度なストレスに対して脳は的確に対応しますが、強いストレスに長時間さらされると、脳は刺激に反応しなくなってしまいます。脳そのものがストレスを抱えた状態になると、身体の病気だけでなく、うつ病やパニック障害、パーキンソン病、統合失調症といった心の病気を引き起こします。

脳が障害される原因は一つではありません。しかし、原因の一つに食事との関係が指摘されています。脳に必要な栄養素が不足することによって、脳の健康に影響を与えているのです。食事をどのように食べるかによって、脳はストレスを抱え込むこともあれば、脳からストレスを消すこともできます。

最近では、食事が脳機能や心に作用することから「ブレインフード」という言葉が生まれています。脳に良い食事というと、頭が良くなる食事のことを思い浮かべるかもしれませんが、脳は心と身体の司令塔ですから、頭が良くなる食事のことではなく、心と身体が健康になれる食事——それが脳に良い食事、すなわちブレインフードということが出来ます。ブレインフードの概念からも、ストレスが克服できる食事とは一つの栄養素、特定の食品というものではなく、献立として捉えるべきでしょう。

図3 ストレス後の生体反応の推移 (Selye 説)



(日本比較内分沁学会(編):からだの中からストレスをみる、P3、学会出版センター、東京、2000による)

## 子どもに安心感と安らぎを与え、 愛着を形成する家庭での食事

食品には①生命の保持、②味覚や嗅覚の刺激、③生体機能調節の三つの機能があります。そして、食事は「日常生活の楽しみ」や「家族との交流や友人との親睦を深める」という機能を持っています。

家族全員で食事をとると、決まった時間にみんなで食卓を囲むことになるので生活のリズムができ、会話によって心の安らぎが得られます。これに対して一人で食べる個食や孤食は、好きな時間に食べられるので生活のリズムが乱れたり、孤独感を感じたりするなど、食事を通して得られるはずの愛着が得られなくなります。その結果、ストレスを増大させたり、摂食障害につながったりします。このように、心の問題あるいはストレスに対しては、食事や食習慣の癒やし効果が有用であり、特に子どもにとっては精神発達や人格形成の基盤になると考えられています。

母親の家出後、父親やその再婚相手から虐待を受けていた女兒の例を紹介します。入院当初は4歳1カ月で身長75cm、体重11kgと1歳半くらいの体格で、発達指数(認知や運動能力、社会性などの発達を見る指数)は50と明らかに低い状態でした。入院後4カ月で身長が3.5cm、体重が6kg増加しましたが、発達指数は上昇したものの標準に届かず、体は大きくなっても、精神神経の傷は残っていることが考えられました。この場合のように、十分な栄養があっても十分な愛情がないと成長障害が見られるのです。

最近、脳下垂体から分泌されるホルモンのオキシトシンが脚光を浴びています。母乳を出すホルモンですが、「母性愛」を促進する作用があることがわかってきたのです。乳汁を乳腺の中で作るプロラクチンと、乳腺を収縮させて母乳を出させるオキシトシンの二つのホルモンによって母乳は出ます。赤ちゃんが母乳を飲むとオキシトシンやプロラクチンが分泌され、さらに母乳が出やすくなるというフィードバック機構があります。そして、オキシトシンには母親側の母性の目覚めや子どもへの愛着(アタッチメント)形成という役割があるわけです。

同じように、食物にも愛着形成の役割があります。家族でお母さんが作ったものを食べるのは愛情の代償物としての象徴的意味があり、安心や安らぎを与え、愛着が育まれると考えられます。

しかし、最近の調査では、1週間のうちで主食・主菜・副菜のそろった食事が1日で2回以上準備できる母親は約38%にすぎないという結果(日本子ども資料年鑑2008、恩賜財団母子愛育会日本子ども家庭総合研究所編集)もあり、母親の手料理を家族そろって食べるという食事形態は減っています。

家庭での食事がおろそかになり、愛情が伝わらないことが摂食障害（拒食症や過食症）につながります（図表4）。摂食障害の根底には自己の存在感に対して空しさがあり、それが拒食あるいは過食という行動として現れます。これは、愛着を有していない人間関係の表現として捉えることができます。

日本の未来を担うのは子どもたちです。子どもたちの豊かな人間性を育てるのは愛情であり、食事であることを改めて認識していただきたいと考えます。

## ストレスが引き起こす 代謝障害で生活習慣病にも

さて、大人の状況はどうでしょうか。現代はストレス社会といわれています。2010年9月に厚生労働省が発表した「自殺・うつ対策の経済便益（自殺・うつによる社会的損失）」（国立社会保障・人口問題研究所調べ）によると、年間3万人を超える自殺者と、推計104万人といわれるうつ病患者による日本の社会的損失額は、2009年の1年間で推計約2兆7,000億円に上ります。そして、日本から自殺やうつ病がなくなった場合、2010年でのGDP引き上げ効果は約1兆7,000億円と予想されています。自殺やうつ病への対応は社会的な責務です。

次にストレスがどのように私たちの代謝機能に影響を与えているかを説明しましょう。

ストレスを感じると交感神経系では、下垂体前葉か

ら副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が出て、副腎皮質に作用してコルチゾールが分泌されます。また、副腎髄質からはカテコールアミン（アドレナリンやノルアドレナリン）が分泌されます（図表5）。

コルチゾールとカテコールアミンは、図表6のような作用を身体にもたらします。二つのホルモンの働きに共通しているのは、血糖値を上げることです。血液中の血糖値を上昇させ、タンパク質からアミノ酸への分解反応を刺激します。血圧が下がると脳や筋肉に十分なエネルギーを届けることができなくなるため、心拍数を上げたり、皮膚や手足などの末梢血管を収縮させて血圧を上げたり、反対に脳や筋肉の血管は拡張させて酸素や糖を供給しようとしています。私たちがストレスで緊張すると、血管を収縮させ、心臓をドキドキさせるのは、身体が脳や筋肉の働きを高めてサバイバルに対応できるようにするためで、副腎髄質やこの二つのホルモンの働きによるものです。

一方、副交感神経はアセチルコリンを分泌して、平滑筋の収縮を促進するなどしてリラックスさせようとします。このように交感神経と副交感神経はバランスをとりながら、生体の恒常性を保っているのです。

ストレスは食欲にも大きく影響します。一般に、強いストレスを受けると食欲は低下します。しかし、ストレスから逃避するために、不安、うつ状態、軽度のストレスに陥ると、やけ食いや気晴らし食、イライラ食、夜食症候群など、過食や摂食障害を起こします。

ストレスを受けると、脳の視床下部からコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）が分泌され、CRHが副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の分泌を刺激し、ACTHが副腎に作用することでコルチゾールが分泌されます。図表6に示したように、コルチゾールは肝臓でアミノ酸や乳酸をグルコースへ変える糖新生を促進してエネルギーに変える働きがあり、身体は空腹時の代謝状態になります。このように、コルチゾールは食欲を促進するのですが、反対にCRHとACTHには食欲を抑える働きがあります。コルチゾールが出てくると食欲は増しますが、CRHとACTHが多く分泌されているときには食欲は抑えられています。したがって、短期のスト

図4 栄養と心理

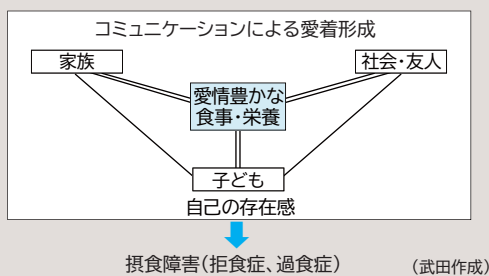


図5 自律神経系の働き

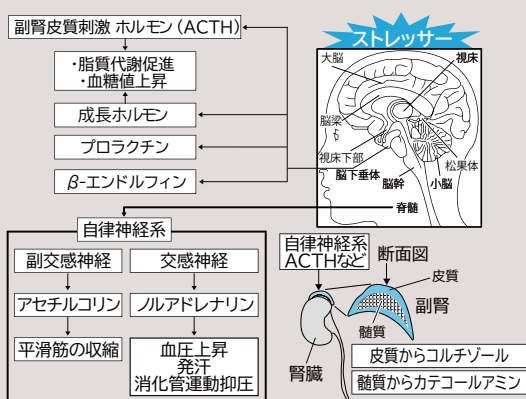
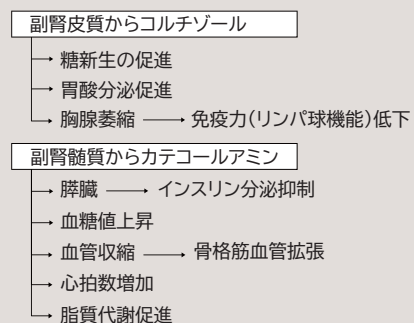


図6 生体のストレス反応





レスの場合はストレスの強度や継続時間によって食欲不振、食欲増進が交互に見られることとなります。

また、コルチゾールには、レプチンやノルアドレナリン、グレリンなどのホルモンや、サイトカイン（生理活性物質）、ニューロペプチドYのような食欲を調節する神経伝達物質を増加させる働きもあります。

ストレスが続くと代謝障害が起こり、糖尿病や肥満などの疾病を引き起こします。ストレスによって副腎からのエピネフリン（アドレナリン）やグルココルチコイドの分泌が促進され、脂肪組織からの脂質や肝臓からのグルコースの放出が進むと、インスリンが過剰に必要なため、ストレスが続くとやがて脂肪組織や肝臓でのインスリンの効きが悪くなるインスリン抵抗性を起こします。これが高血糖や内臓肥満を合併したメタボリックシンドロームにつながるのです（図表7）。

### 脳内のセロトニンが増えると抑うつ気分が改善される

人の精神活動には、脳内の神経伝達物質「セロトニン」が大きく関係しています。セロトニンには神経を興奮させる作用がありますが、一定量を規則正しく出すことで、脳内にある二つの神経伝達物質「ドーパミン」（喜び、快楽の感情を促進）と「ノルアドレナリン」（恐れ、驚きの感情を促進）をコントロールし、脳全体のバランスをとっています。セロトニンが不足すると、ドーパミンやノルアドレナリンの暴走を止めることができなくなり、キレたり、自殺したり、あるいはうつになるといわれています。

脳内でセロトニンは神経と神経の間（シナプス間隙）で作用します。シナプス前細胞から出たセロトニンは後シナプス細胞受容体に吸収されて効果を発揮しますが、時間とともにセロトニンはシナプス前細胞に戻り、分解されます。

セロトニンは全身に存在していますが、脳内には全体の2%があるだけです。セロトニンは、もともと身体に存在するものではなく、食べ物に含まれる必須アミノ酸のトリプトファンを原料に体内で作られます。

トリプトファンは血液によって脳に運ばれ、ビタミンB<sub>6</sub>、ナイアシン、マグネシウムの作用によってセロトニンとなります。

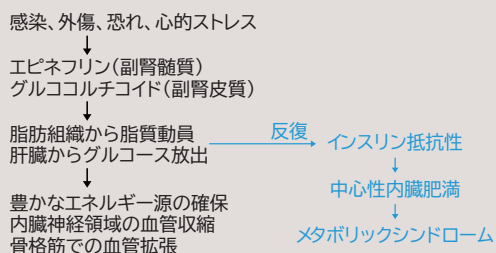
ストレスを感じると、脳内のセロトニン神経が活性化します。セロトニン分泌量を増やして気分を落ち着かせ、ストレスに打ち勝とうとします。ストレスが続いてセロトニン活性が亢進（こうしん）するとセロトニン分解も亢進してきます。そのためストレスが継続すると、分解が合成を上回って神経伝達物質の供給が少なくなり、気持ちや行動意欲が低下、抑うつ気分につながります（図表8）。

セロトニンの原料となるトリプトファンが欠乏することでも、抑うつ気分が見られます。そのためアミノ酸の元になるタンパク質をとることが大切ですが、高タンパク食を食べれば脳内にトリプトファンが増えるというわけではありません。タンパク質が分解される時、そこに含まれる中性アミノ酸が、トリプトファンが脳に入るのを邪魔するのです。有効と考えられているのが高炭水化物低タンパク質の食事です。炭水化物によって分泌されるインスリンが中性アミノ酸を筋肉や肝臓に取り込むので、脳内に届くトリプトファンが増えるのです。

セロトニンには食欲を調整する働きもあります。1998年の野々垣らのマウスを使った実験では、セロトニン受容体を欠損させたマウスには抑うつ症状が出てくるとともに、食欲が約1.3倍になり、多動も見られました。さらに、年齢が増えるとインスリンや脂肪を制御するレプチンへの抵抗性が高まって、糖を取り込むホルモンである糖代謝の異常や肥満になることが分かったのです。

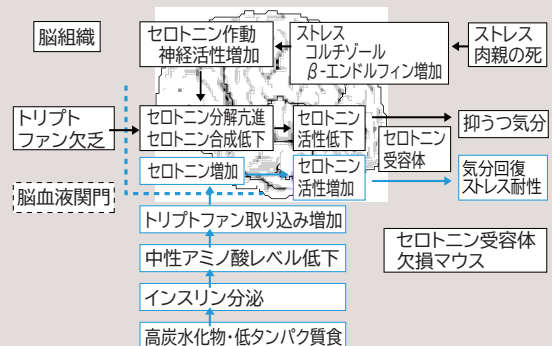
糖尿病とうつとの関連は深刻な社会問題です。糖尿病患者のうつ病性障害は15～20%に見られ、一般人口での発症率の約3倍になります。また、48の疫学研究のメタ解析から糖尿病患者の26%が中等度から重度のうつ症状というデータ（Diabetes Care 24,2001）もあります。

図7 ストレスと代謝障害



エピネフリン(英名:アドレナリン)・グリコーゲンの分解を促進して血糖値を増加  
グルココルチコイド…糖新生や血糖値の上昇などの作用をもつ (武田作成)

図8 ストレス制御と栄養



β-エンドルフィン…下垂体で作られて痛みの感覚を遮断する作用を持つ。  
脳内モルヒネとも呼ばれる。(武田作成)

## 牛乳・乳製品でストレスや ストレスが引き起こす病気に備える

最後に牛乳のストレス軽減効果についてお話しします。図表8で挙げたようにストレス制御には、高炭水化物低タンパク食をとって脳内のセロトニンをいかに増やすかが鍵だと述べました。トリプトファンを直接脳に入れられる食事ができないかということになります。牛乳のタンパク質でその可能性が探られています。

動物実験レベルですが、トリプトファンを多く含む乳製品の $\alpha$ -ラクトアルブミンをとると血液中のトリプトファンの濃度が上昇し、セロトニンによって分泌が促進されるプロラクチンも増えることが明らかになっています。また、ロブ・マーカスらは、ストレスの多い学生29名と少ない学生29名にトリプトファンを多く含んでいる乳性タンパク質 $\alpha$ -ラクトアルブミンと、 $\alpha$ -ラクトアルブミンほどはトリプトファンを含まない乳性タンパク質カゼインを摂取させて、血中トリプトファン・中性アミノ酸比、血中プロラクチン濃度、心拍数、皮膚伝導度、血中コルチゾール濃度、うつ指標を評価しました(図表9)。

それによると、血中トリプトファンと中性アミノ酸の比は $\alpha$ -ラクトアルブミンとカゼインの間で、ストレスの高低によっても変わらなかったのですが、 $\alpha$ -ラクトアルブミン摂取によって高ストレス群ではプロラクチン濃度が上昇しました。つまり、セロトニンが増えたこ

とが考えられます。また、ストレスによって上がる血中コルチゾール濃度、うつの指標でも高ストレス群+ $\alpha$ -ラクトアルブミン群で下がるのが認められました。

この結果から、 $\alpha$ -ラクトアルブミンによるトリプトファン増加を介したストレス制御の可能性が考えられます。

牛乳1本(200mL)を見るとエネルギー量は138kcalと母乳と同じくらいですが、タンパク質や脂質、カルシウム(227mg)が豊富で、各種のビタミンも補給できます(図表10)。その高い栄養価はストレスによって起こる生活習慣病の予防にも効果的です。

食事からのリンの摂取量が多いと血圧が低い傾向があるのですが、中でも乳製品からの摂取量が多いと血圧が下がることが分かっています(図表11)。また、45~59歳のメタボリックシンドロームの男性2,375名を20年間にわたって調査したところ、牛乳摂取量が多いほどメタボリックシンドロームや糖尿病が少ないことも報告されています(図表12)。

## バランスの取れた献立と 家族と囲む食卓でストレスを制御

心と身体に良い食事とは、主食、主菜、副菜がそろった栄養バランスのとれたものです。例えば、ご飯・豚肉のしょうが焼きと野菜添え・カボチャの含め煮・サヤインゲンのごま和(あ)え・リンゴ、という

図9 ストレスに対する効果  
 $\alpha$ -ラクトアルブミンとカゼインの比較

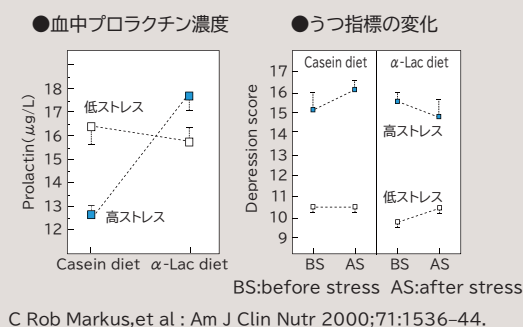


図11 リン摂取量と血圧

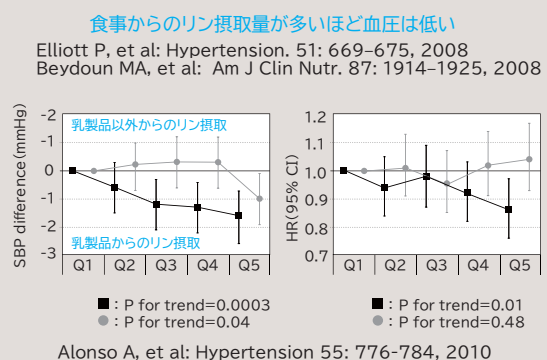


図10 牛乳1本分の栄養価

| 牛乳1本分の栄養           | (200ml=206g) |
|--------------------|--------------|
| エネルギー              | 138kcal      |
| タンパク質              | 6.8g         |
| 脂質                 | 7.8g         |
| 炭水化物               | 9.9g         |
| カルシウム              | 227mg        |
| ビタミンA              | 80µg         |
| ビタミンB <sub>1</sub> | 0.08mg       |
| ビタミンB <sub>2</sub> | 0.31mg       |

(五訂食品成分表より)



図12 牛乳摂取量とメタボリックシンドロームの関係

牛乳摂取量が多いとメタボリックシンドローム  
および糖尿病発症が少ない

対象:45-59歳のメタボリックシンドロームの男性2375名  
調査内容:20年間にわたってメタボリックシンドローム、糖尿病、  
血管障害、死亡状況を調査した。

| 牛乳摂取量(少ない順に) | メタボリックシンドローム | 糖尿病  |
|--------------|--------------|------|
| 0-25%        | 1.00         | 1.00 |
| 25-50%       | 1.04         | 0.80 |
| 50-75%       | 0.76         | 0.82 |
| 75-100%      | 0.43         | 0.57 |

J Epidemiol Comm Health 61: 695-698, 2007

昼食（500 kcal）は、野菜や果物も含まれた非常にバランスのとれた献立です。さらにここに牛乳1本を加えると630kcalになり、カルシウムや $\alpha$ -ラクトアルブミンも増やすことができます。カルシウムは日本人にとって一番不足している栄養素で、不足するとテタニー（筋肉のけいれん）やイライラの原因となります。

本日お話ししたように、ストレス反応は神経や心に影響を及ぼすだけでなく、免疫・炎症、さらには糖尿病やメタボリックシンドロームの原因となる内分泌・代謝にも関与しています。ですから、バランスのいい献立、抗酸化作用を持つビタミンなどを多く含む野菜や果物、牛乳などをとり、家族や仲間と食事をして、ストレスを制御していただきたいと思います。

今年3月に起きた東日本大震災の被災者の方々の心身状況は、図表3「ストレス後の生体反応の推移」で考えるとそろそろ疲弊期の段階となり、自殺する人も出てきました。被災者の方々が周囲の人たちと一緒にバランスのとれた食事ができるような環境をつくり、心身の健康を長期的にサポートしていくことが必要だと考えています。

※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。



## 油脂のおいしさの科学

～食品をおいしくする脂肪の役割～

京都大学 農学研究科 食品生物科学専攻栄養化学 伏木 亨 氏

乳脂肪を含め、油脂のおいしさは誰もが経験的に知っています。しかし、京都大学農学研究科食品生物科学専攻食品健康科学講座栄養化学分野教授の伏木亨先生によると、油脂をなぜおいしいと感じるのか、その全容はまだ分かっていないとのこと。伏木先生が自身の研究を中心に油脂のおいしさの秘密を語っていただきました。

### 油脂をおいしく感じる仕組みはまだよく分からない

「油脂はおいしい」ということは、皆さん実感されることだと思います。実際、食品会社が商品のリニューアルなどで油脂を減らすと「コクが減った」という指摘が来ることがよくあります。ただ、なぜ油脂がおいしいのかは分かっていません。

牛乳は、3.6%程度の濃度で油脂が含まれている飲み物です。牛乳に含まれる乳脂肪は直径3～10ミクロンの脂肪球を脂肪球膜に包んだものです。この乳脂肪のおいしさは、食感から来るのか、独特の乳の香りとして嗅覚を刺激するのか、味わいがあるのか、エネルギーを充足することで満足感を与え、おいしいと感じさせるのか、今日はそのあたりのヒントになるお話をしたいと思います。

油脂はほんとうにおいしいのかは、動物実験で明らかにされています。図1はマウスの食餌に関する実験です。通常の餌である固形飼料で飼育すると1カ月で5g体重が増え、それ以上は増えないのですが、固形飼料に砂糖水を加えたとき、コーン油を加えたときには食べる量が増え、体重が増えていきます。油脂のおいしさには勝てないということです。

1970年代、私が学生だったころは、油脂のおいしさを表現するとすれば“柔らかい食感”のみでした。マグロのトロを想像していただくと分かります。

実は純粋で新鮮な油脂には味もおいもなく、あるのはトロとした舌触りだけです。それなのに料理に入れるとおいしくなるというパラドックスがあります。

古典的には“味覚”という言葉は味やにおいを指すので、油脂は味覚を刺激しているのではないということになります。また、スープのように液状のものに油脂を入れてもおいしいので、油脂のおいしさは柔らかい食感だけでは説明しきれません。

そこで、私は油脂のおいしさは味覚ではなくて、何か化学的な相互作用で脳を興奮させているのではないかと仮説を立てました。この仮説を証明するには、

- ①舌が油脂を化学的に認識しているか（油脂が舌に受容されているか）
- ②油脂の受容体の探索
- ③油脂の摂取信号の脳への伝達を示す
- ④脳で興奮が起こっていることを示す
- ⑤動物行動学的な面からの興奮の観察を調べる必要があります。

### 油脂は舌の奥の方で認識され、脳に信号が伝わる

まず、舌が油脂を化学的に認識しているか（油脂が舌に受容されているか）を調べました。

イヌに餌を与えてベルを鳴らすと、やがてベルの音だけで唾液や膵液が出る反射が起こる“パブロフのイヌの実験”をご存じでしょう。これは口や脳から唾液腺、膵臓へ神経がつながっていて、反射が起こることを示した実験です。私たちはこの実験を応用して、食道をカットしたラットに油脂を与え、膵臓から小腸に向かって消化酵素が出るかどうかを見ました（図2）。消化酵素が出れば、口から脳、脳から膵臓へ神経の伝

図1 固形飼料への油脂と砂糖水添加（自由摂取）によるマウスの体重増加

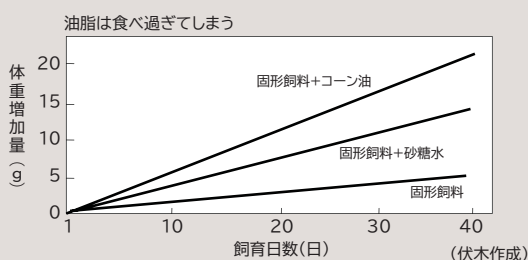
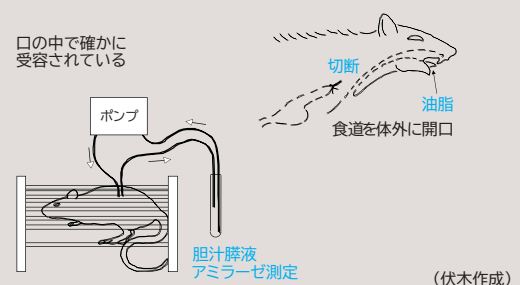


図2 口腔内刺激による膵酵素分泌応答



達があったこととなります。まず砂糖で試してみると、やはり消化酵素が上がり、この実験系が使えることが明らかになりました。そして、油脂で行うと消化酵素のアミラーゼ、リパーゼ、ラクターゼと胆汁、膵液がすべて上がりました。やはり舌に油脂を化学受容する仕組みがあったのです。

次に口で化学受容された油の情報が脳に伝わるかどうか調べました(図3)。味の情報が脳に伝わる神経経路には、大きく分けて、舌の前側3分の1くらいをカバーする鼓索(こさく)神経と舌の奥の方をカバーする舌咽(ぜついん)神経の2系統あります。鼓索神経を切断し、電極を付けて興奮を見ると、鼓索神経はどんな油を与えても応答しませんでした。一方、舌咽神経はリノール酸を1滴垂らすだけで信号が出ました。油脂は舌の真ん中から奥の方で受容され、信号を脳に伝えていました。フランスの料理書に「旨(うま)いものは舌の奥で味わえ」とありますが、実際に舌の奥から油脂の情報が伝わっているのは偶然ではないのかもしれない。

さらに口の中で油脂がどのようにキャッチされているかを知るために、二つの液体の瓶を置いて好みを詳しく調べる実験を行いました(図4)。使ったのは、水と食品に含まれている代表的な脂肪酸であるリノール酸・オレイン酸・リノレン酸で、この三つの脂肪酸はグリセリンと結合すると中性脂肪になります。中性

脂肪は体の脂肪の98%を構成しています。実験の結果、水と脂肪酸では脂肪酸を好み、中性脂肪よりも脂肪酸を好みました。

これら三つの脂肪酸は炭素鎖長がある程度長い長鎖脂肪酸であることが共通で、しかも末端にカルボキシル基(COOH)を持っています。カルボキシル基がメチル化される(CH<sub>3</sub>が付く)とおいしさがなくなり、ラットは脂肪と認識しなくなります(図5)。このような特徴はラットの舌に油脂の分子が脂肪酸の形で認識されるためのきちんとしたセンサー(油脂受容体)があることを示しています。

ただ、実際に油脂受容体はあるのかは決着していません。私たちは油脂受容体の候補として二つの物質を提示しました。一つは味を感じる細胞の表面にあり、脂肪酸と結合するタンパク質であるCD36です(図6)。舌には味を感じる味蕾細胞が集まった部分に溝があり、食べ物は溝に入って、味を感じる細胞と結合します。味蕾細胞の集まりの先端を、CD36を感知する抗体で染めると茶色に染まります。つまり、食べ物がある側に脂肪酸と結合するタンパク質があるというこ

図3 ラット味覚神経応答

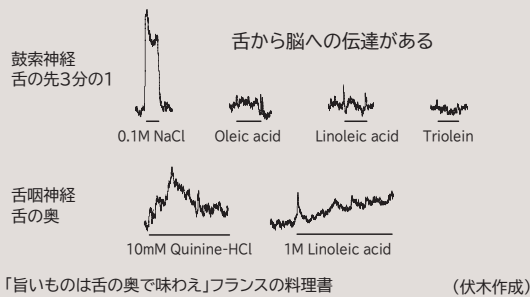


図5 末端がアルコールやメチル化された脂肪酸を飲まない

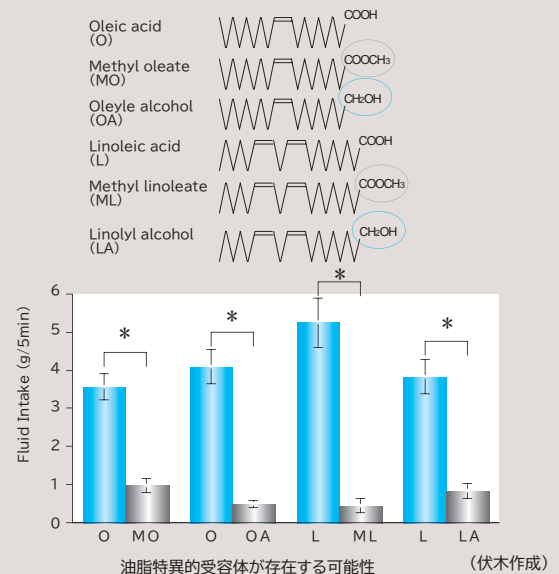


図4 実験動物は長鎖脂肪酸を選ぶ(2瓶選択実験)

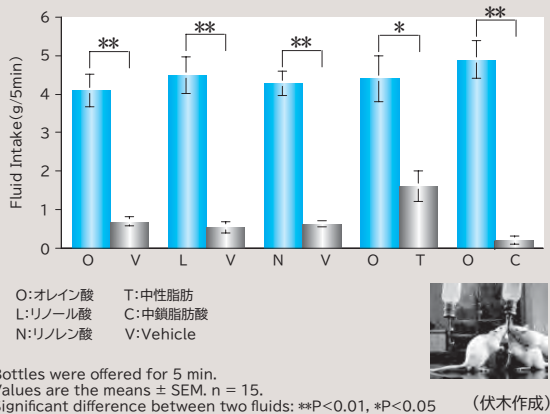
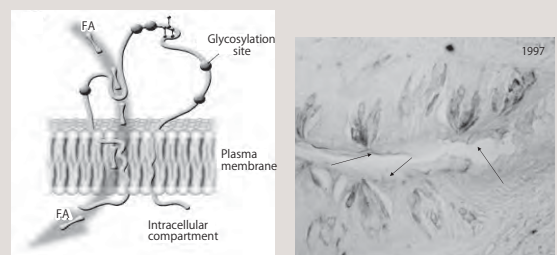


図6 油脂受容体候補ラット舌上皮組織におけるCD36の発現



有乳頭部位の免疫染色  
FukuwatariらFEBS Letter 414, 461(1997)より

とです。味蕾細胞だけを染めてもCD36があります。また、野生のマウスは食用の油脂を好みますが、遺伝子改変でCD36を発現しなくなるノックアウトマウスでは食用の油脂と食用でない油脂の両方を好きで区別が付きません(図7)。CD36は油脂の受容に関係している可能性が考えられます。

もう一つは、味蕾細胞の細胞膜上にあるタンパク質GPR120です(図8、9)。小腸で見つかったGPR120は味蕾細胞の表面にもあり、甘味やうま味の受容体と同様、細胞膜を7回貫通した構造で、油脂と結合します。GPR120分子を実験的に味蕾細胞に多く発現させて、味蕾細胞が脂肪を感じると細胞内にカルシウムイオンの濃度が上がるようにしておくと、リノール酸・オレイン酸・リノレン酸で応答が上がるので、食物の油を認識しているように見えます。

ただ、CD36もGPR120もノックアウトマウスで完全に脂肪の嗜好(しこう)性がなくなるわけではないので、恐らく多くの油脂受容体が油脂全体をカバーしているのだろうというのが私たちの結論です。油脂受容体の特定にはまだ時間がかかります。

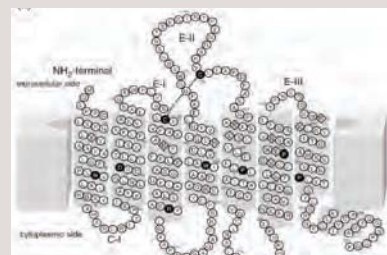
### 油脂をとると快感物質が出て、脳が興奮する

次に、油脂が脳を興奮させるかどうかを動物の行動実験で調べました(図10)。やみつきになるおいしさを評価する“条件付け場所嗜好性実験”で、白箱と黒箱が連結されている単純な装置に赤外線を当て、マウス

がどちらの箱に何秒いるかを調べます。1日目に白箱に油脂を入れ、翌日には黒箱に水、翌日はまた白箱に油脂と同じことを3回繰り返すと、ネズミは白箱は油脂、黒箱は水と学習します。4日目に何も無い白箱と黒箱で観察すると白箱の油脂に執着して、滞在時間が長くなります。この実験では、コーン油、サラダ油、大豆油、綿実油、オリーブ油と油脂の種類を問わず、最終日の白箱の滞在時間が上がりました(図11)。確かに脳が興奮している可能性が考えられます。

また、レバーを押すとシャッターが開いて、油脂などのおいしい液体が1滴だけ出るような装置でもマウスの行動を観察しました。マウスは1滴では満足できないので、何度もレバーを押します。最初は1回か2回でシャッターが開き、その後、2回、4回、8回、16回と押さないとシャッターが開かなくて、ハードルを高くします。10分間で押した回数をブレイクポイント

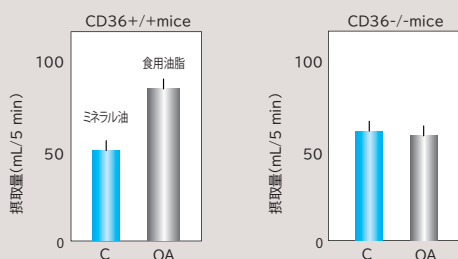
図9 もう一つの受容体候補 GPR120



- ・G蛋白質共役型受容体
- ・センサータイプ
- ・主として肺、腸管などに分布が確認
- ・長鎖脂肪酸に反応し細胞内にシグナルを伝達

(伏木作成)

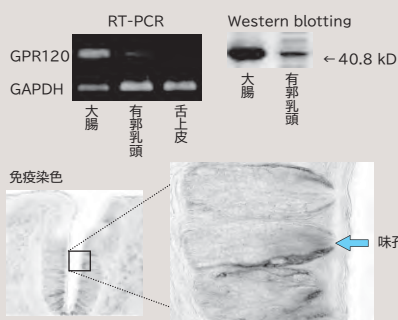
図7 CD36 ノックアウトマウスは脂肪嗜好低下



⇒CD36が口腔内における脂肪化学受容に関与している可能性が高い  
Kawai et al. 2004, Montomayeur et al. 2005

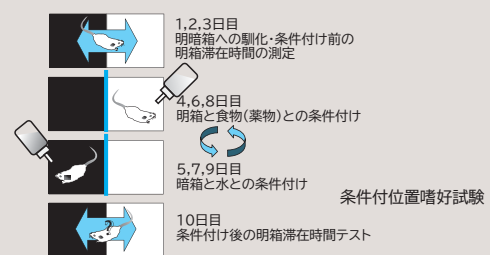
(伏木作成)

図8 味蕾における GPR120 の発現



(伏木作成)

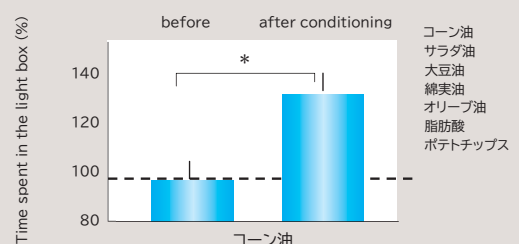
図10 やみつきになるおいしさを評価する：条件付け場所嗜好性試験 (CPP 法)



$$\text{条件付け箱への嗜好性 (\% of pre-conditioning)} = \frac{\text{条件付け後の明箱滞在時間} - \text{条件付け前の明箱滞在時間}}{\text{条件付け前の明箱滞在時間}} \times 100$$

(伏木作成)

図11 3日で食用油脂にやみつきになる

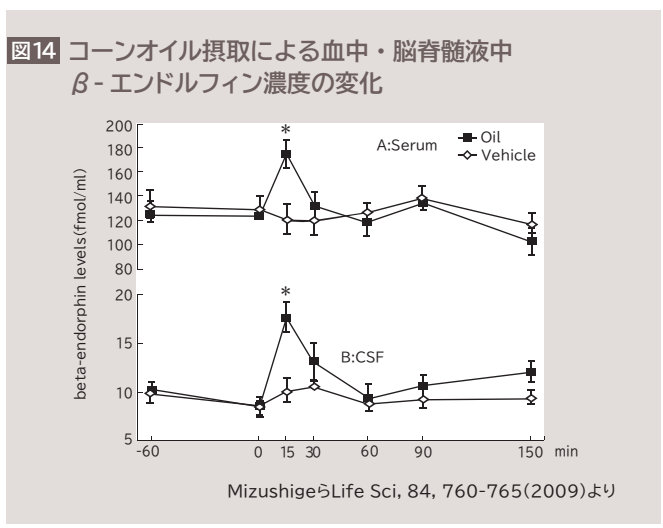
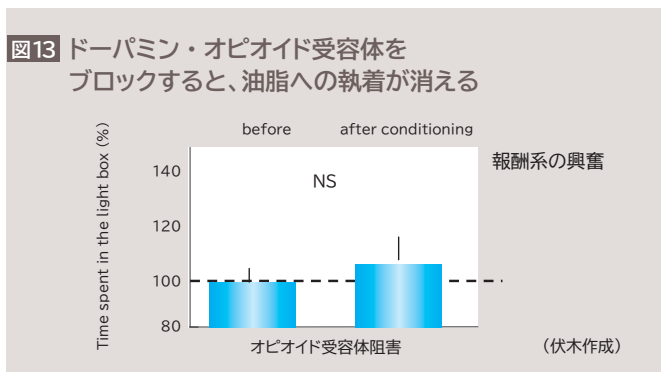
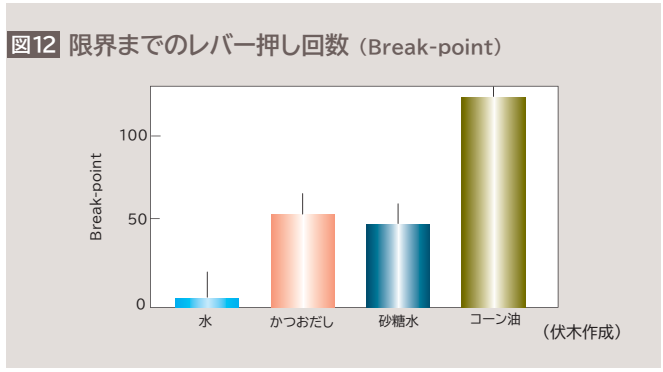


(伏木作成)



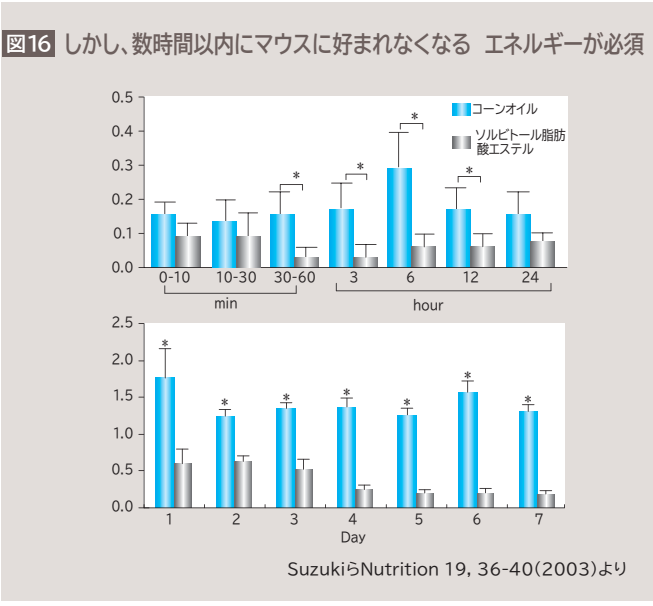
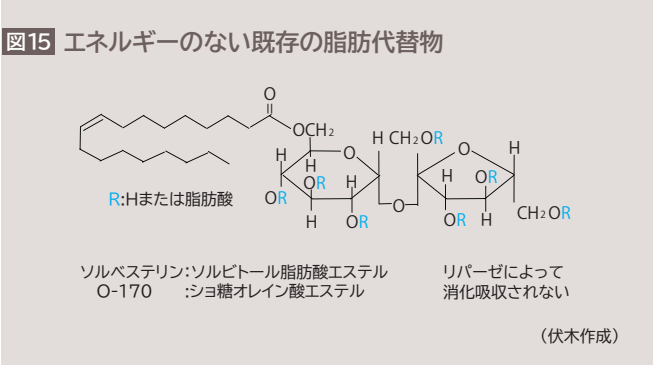
とすると、コーン油は約150回、20%砂糖水は約50回、かつおだしは約60回になりました(図12)。

1950年代にカナダの研究者たちがラットの頭に電極を入れて脳の働きを調べていたとき、中脳の腹側被蓋野から大脳皮質につながる神経の束に電極を入れるとラットが自分の頭を刺激して止めなくなることが分かり、この部分が快感を出していると考えられるようになりました。今では快感の手前の期待感を出しているといわれています。おいしい食べ物もここを刺激すると思われまます。この部分に関係し、快感やおいしさを感じたときに出るドーパミン(オピオイド)の受容体を薬品を用いてブロックすると油脂への執着がなくなること(図13)。コーン油を与えると、同じく快感物質といわれるβ-エンドルフィンの濃度が脳脊髄液や血液中で上がること(図14)からも、おいしさが脳の快感とつながっているのは間違いありません。



**エネルギーがあることもおいしく感じる条件だった**

油脂のエネルギーとおいしさの関係はどうでしょうか。油の分子の周りに脂肪酸を結合させた、消化されない=エネルギーとならないノンカロリーオイル(糖と脂肪酸のエステル)が一部は海外で市販されています(日本では油脂代替物としては認可されていません。ここで用いたソルビトール脂肪酸エステルも糖と脂肪酸のエステルで、市販されていない実験的に作られたものを使用しています)(図15)。コーン油とノンカロリーオイルをマウスに与えると1時間くらいは区別が付かないのですが、3時間5時間とたつうちに、ノンカロリーオイルに見向きもしなくなります(図16、17)。前述の“条件付け場所嗜好性実験”では、ノンカロリーオイルを置いた白箱の滞在時間が延びません。これらは生まれて初めて油脂を食べたマウスの行動で、通常は油脂を食べて3日で油脂にやみつきになりますが、ノンカロリーオイルでは3日間で白箱に執着することがなくなりました。ソルビトール脂肪酸エステルはマウスが好ましく感じて摂取しますが、図10で述べたようなやみつき感を評価する条件付け場所嗜好試験ではやみつき行動が見られませんでした。これは、エネルギーがないため報酬効果がないと考えられるためです。



別の実験で、マウスがノンカロリーオイルを食べた後に、胃の中にエネルギーのあるコーン油を加えました(図18)。そうするとマウスは今食べたノンカロリーオイルにエネルギーがあったように錯覚します。それを3日間繰り返すと、ノンカロリーオイルに執着するようになります。外側からエネルギーを足すと、口で食べた物に執着するのです。

また、胃の中にコーン油の代わりに砂糖やグルコースを入れても、同様に口の中のノンカロリーオイルに執着します(図19)。つまり、口の中は油脂でなくてはならず、その化学受容が認識された信号が保たれています。胃の中はエネルギーさえあればいいということが分かりました。ただ、胃に入れる糖質はグルコースやガラクトースはOKですが、フルクトース(果糖)には同じ作用はありませんでした。これは血糖値を上げる作用か、消化酵素が作用するのか、原因は分かりません。

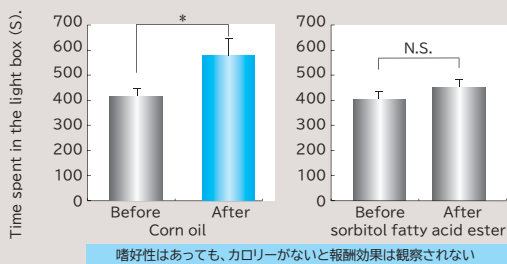
一方、口からとるエネルギー量を半分や4分の1にして、2倍や4倍食べさせるというように、トータルのエネルギー量を同じにして食べさせても満足しないことが分かっています。つまり、口の中は量ではなく、定

性的に認識します。ところが、胃の中では油脂でも糖質でも濃度×量のトータルとしてエネルギー量を認識します。例えば、胃に10%のグルコースを0.4cc入れたときや20%のグルコースを0.2cc入れたときには白箱・黒箱の滞在時間に差が出て執着していることが分かりますが、20%のグルコースで0.1ccだと執着は起こりません(図20)。

このような結果から、油脂など食べ物のおいしさは口と胃の両方が決めていて、口からとる分にはごく少量でも十分刺激になり、胃にはエネルギー量が必要だと分かりました。私たちは口に油脂が入ったことは認識しつつも、そのエネルギーの有無は分からないので、少量で十分おいしく感じる可能性が高いと考えられます。油脂のエネルギー量を減らし、その分は糖質やタンパク質に振り向けるといいでしょう。

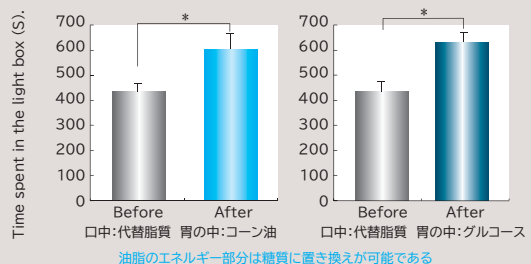
煮物などの料理や小豆などのあんにほんの少量の油を入れるとぐっと味が良くなり、おかきやあられの少量のサラダオイルもおいしさを与えます。少量の油をうまく使う一方で、砂糖の替わりになる人工甘味料のような、低カロリーでおいしい新しい油脂の設計が今後期待されます。

図17 ソルビトール脂肪酸エステルに対して報酬効果は見られない



Suzuki Nutrition 22, 401-407 (2006)より

図19 胃の中に高カロリーを挿入すると代替脂質にやみつきになる



Suzuki Nutrition 19, 36-40 (2003)より

図18 口腔内刺激とカロリーの認識とは独立している

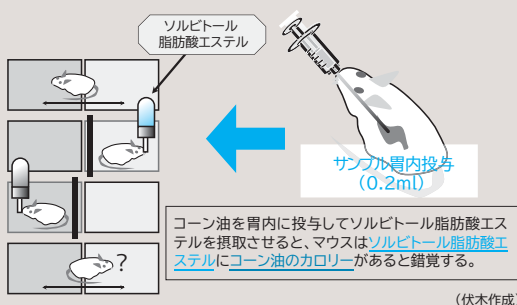
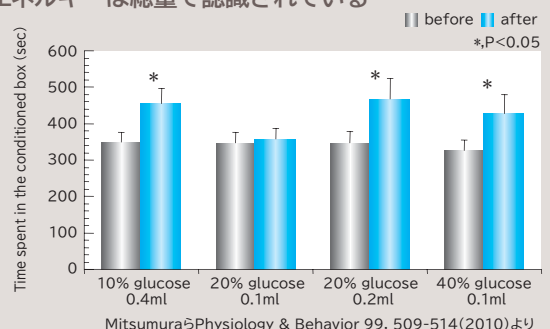


図20 エネルギーは総量で認識されている



※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。

## 優れた食品素材である牛乳 その利点と課題(乳糖不耐など)

東京農業大学応用生物科学部教授 清水 誠 氏

牛乳は、他の食品素材にはない優れた特性をいくつも持ち、子どもの成長や人々の健康維持に資するところの大きい食品として、世界中で利用されてきました。牛乳が食品として優れているのはなぜか、いくつかの視点から紹介するとともに、牛乳が抱えている課題、主に乳糖不耐について、新たな知見も含めてご紹介します。

### 神秘の食品「乳」

ミルクは、数ある食品の中でもユニークな特別な食品です。

ミルクは乳房内で作られます。乳房には、乳腺胞と呼ばれるブドウの房のような小さな袋がたくさんありますが、この袋は乳腺上皮細胞の層でできています。乳腺胞の外側には動脈があって血液が流れており、そこから細胞内に取り込まれた栄養素を利用して、タンパク質、乳糖、脂質などのミルクの成分が作られます(図1)。

脂肪はこの細胞内で集まって油滴になり、最終的には細胞膜にラッピングされた脂肪球の形でミルクの中に分泌されます。このため、ミルクの脂肪は分離しないのです。

このように乳腺上皮細胞はミルク合成のキープレイヤーとなる細胞です。血液の成分をミルクの成分に変換していくという、非常に高度な機能を持っています。

### 牛乳の成分と特徴—牛乳の栄養

こうやって作られた牛乳の構成成分は、水が約88%、残りが糖質(乳糖)、脂質、タンパク質、ミネラルです。このうち、糖質と脂質はもっぱらエネルギー源として重要であり、タンパク質、ミネラルは体の構成要素、筋肉を作ったり骨を作ったりします。

乳脂肪球となっている脂肪は一般の牛乳には約3.6%含まれます。乳糖が4.5%、タンパク質(カゼイン)は2.6%、カゼインとは違う乳清タンパク質が0.6%、カルシウムなどのミネラルは0.7%、さらに微量のビタミンもあります。体を作り動かす栄養素が牛乳には詰まっているのです。

研究者が牛乳成分を分析するときには、遠心分離という操作で乳成分を分離するのですが、上部に浮いてきた油滴部分がクリーム、残ったものが脱脂乳(スキムミルク)となります(図2)。

クリームは顕微鏡で見るとミクロンレベルの小さな脂肪球の集まりであることがわかります。脱脂乳は白い液ですが、お酢などを入れて酸性にすると、ある種のタンパク質が凝集して固まって沈みます。この固まりがカゼインで、沈まないで残ったタンパク質が乳清タンパク質です。カゼインと乳清タンパク質にはそれぞれ異なった特徴があります。

乳清タンパク質にはさまざまなものがありますが、よく知られているものにβラクトグロブリンがあります。これはミルクの主要なアレルゲンで、不思議なことに母乳(人乳)にはないものとして知られています。また、免疫グロブリンやラクトフェリンは乳児の感染予防に重要な役割を果たします。

カゼインも何種類かあります。κ(カッパ)カゼインは、チーズの凝固で重要な役割を果たすカゼインです。また、主要なカゼインであるαやβカゼインは、カルシ

図1 血液をミルクに変える装置：乳腺上皮細胞

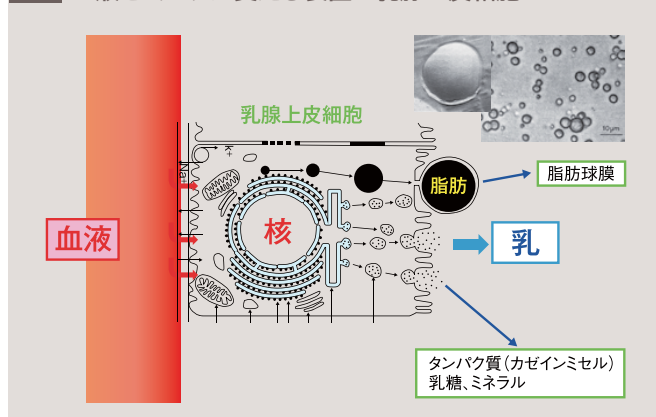
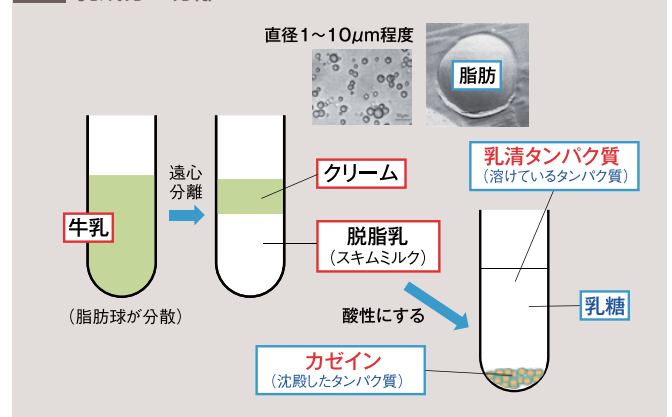


図2 乳成分の分離





ウムの運び屋として働きます。

牛乳を電子顕微鏡で見ると、油滴とともに黒い粒子が見えます。これがカゼインミセルです。カゼインミセルは、タンパク質とカルシウムが高密度でパックされた粒子で、150nmくらいの大きさです。

この粒子がどういう構造を持っているのか、何十年にもわたる研究がなされた結果、例えば(図3)のような構造モデルが考え出されました。カゼインミセルは、サブミセルといわれる小型のカゼイン粒子が集まって形成されているのではないかと、いうモデルです。科学的に解きほぐすと、水になじみにくい疎水性のサブミセルが内側にあり、糖の鎖がついている親水性のサブミセルが表面を覆って、全体として安定した粒子となっているというモデルです。

ここで注目すべきは、サブミセル同士の間をつなぎ合わせているのがコロイド性リン酸カルシウムという成分であるということです。つまりカゼインミセルでは、カルシウムがタンパク質粒子を結び付けているブリッジの役割を果たしているのです。

これが、牛乳ではタンパク質とカルシウムが高濃度にパックされているという意味です。

通常は、カルシウムはタンパク質と結合すると沈殿してしまうわけですが、こういう形だと水に分散していられます。このため、牛乳は高濃度にカルシウムを含んでいるのだけれども、タンパク質が沈殿しないで白い均質な分散状態を保つことができるのです。

カゼインにカルシウムが結合するメカニズムも分かっています。例えばβカゼインは209個のアミノ酸がつながっていますが、その配列の端の方に、グルタミン酸とセリンが並ぶ配列があります。その配列の個々のセリンがリン酸化されている、それが高度に集まった部位があります。そこが、カルシウムが結合する部位(CPP)です(図5)。

面白いことにこの配列は、遺伝子の中に保存されていて、すべての哺乳類のカゼインにはこのような配列があります。つまり、ミルクはカルシウムとタンパク質をパックして中に包み込むように進化学的に位置づけられ

た食品であるといえます。

牛乳コップ1杯(200mL)を飲んだときの栄養充足率を見ると、18~69歳の成人女性ではカルシウムの1日の摂取基準量の4割以上をとることができます。また、タンパク質の10%以上を摂取できます。

つまり、牛乳はタンパク質とカルシウムを効率良く摂取するための最適の食品で、①乳児や子どもの成長、②妊婦(胎児)の健康増進、③成人の健康な身体づくり、④高齢者の骨の強化、免疫力強化、という四つのことに、とても役立つ食品なのです。

## 特定保健用食品と牛乳

次に特定保健用食品(トクホ)と牛乳のお話をします。トクホは消費者庁が許可しているエビデンスのある健康増進食品で、現在は整腸、歯の健康増進など、九つの機能が表示できます。この4月で約1100の品目が許可されていますが(図4)、その約15%は牛乳関連成分を用いた製品です。

整腸機能のトクホとしては、プロバイオティクスが使われます。これは生きてそのまま腸に到達するビフィズス菌や乳酸菌などのことで、摂取すれば腸管内の善玉菌が増えます。善玉菌は腸管内を酸性化したり、ビタミンB群の補給をしてくれたりします。

また、プレバイオティクスは、われわれのおなかの中の善玉菌を増やす成分のことですが、よく用いられ

図4 許可された特定保健用食品の品目数の推移

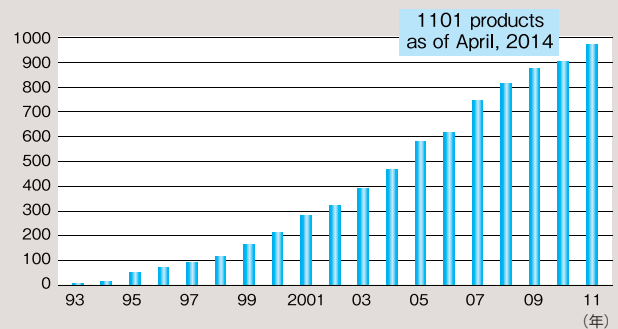
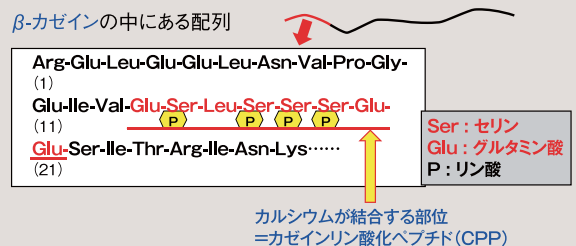


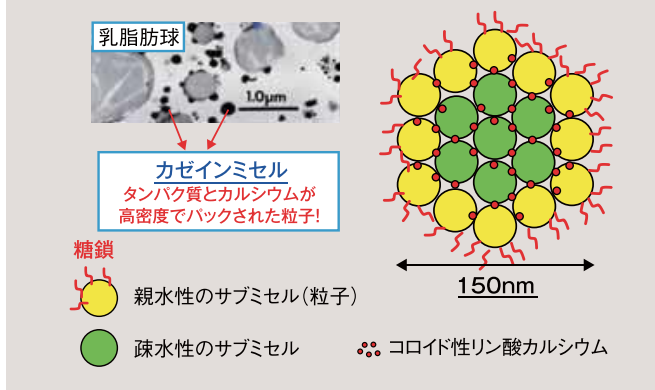
図5 カゼイン由来のカルシウム結合性ペプチド(CPP)



CPPは特定保健用食品の素材となっている。

- ①腸管でのカルシウム吸収を促進する⇒骨の健康
- ②歯の脱灰を抑制し、再石灰化を促進する⇒歯の健康

図3 カゼインミセルはカルシウムの運び屋!



ているものにオリゴ糖があります。オリゴ糖には、さまざまな種類がありますが、それ以外に乳清の発酵物から見つかったプレバイオティクスもあり、これらを摂取することで腸内の状態を改善できます。

血圧関連トクホでも、いろんなタイプの製品が出てきていますが、牛乳・発酵乳関連でよく使われているものにペプチドがあります。牛乳タンパク質を分解したときに出てくるペプチドには血圧上昇を抑制する作用を持つものがあり、世界中で研究・開発がなされています。

また、前述したカゼイン由来のCPPもトクホの素材になっています。腸管でのカルシウム吸収を促進するもので、骨の健康を高めるトクホになっています(図5)。

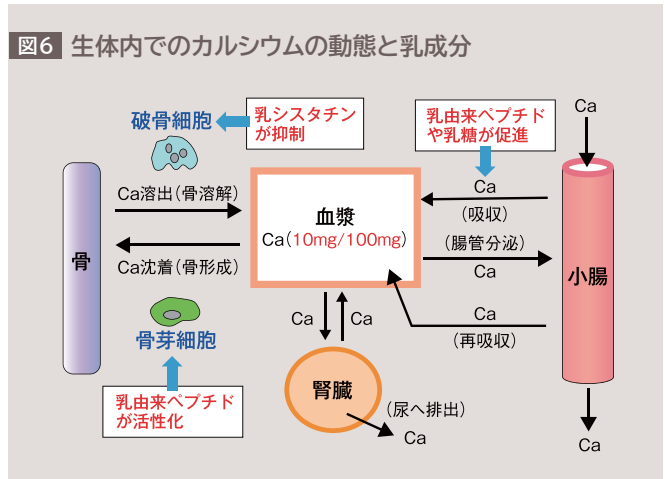
さらに歯の脱灰を抑制し、再石灰化を促進する虫歯予防のチューインガムもありますが、これにもCPPが利用されているのです。

カルシウムと骨の話が出ましたが、骨を強くするには、骨代謝の制御が大切です。血液中のカルシウム濃度が低下すると、骨からのカルシウムの溶出が進むので、食事から十分にカルシウムをとらなければなりません。カゼイン由来のCPPや乳糖は、カルシウムの吸収を促進して、血中の濃度を一定に保つような役割を果たします(図6)。

また、骨の溶解や骨の形成のときには、破骨細胞や骨芽細胞といった細胞が働きます。ミルクの成分の中には、こうした細胞の活性化や抑制をする作用を持つものがあります。日本の乳業メーカーの研究所が見つけたMBP (Milk basic protein) といわれるタンパク質はその代表例です(図7)。

MBPが骨代謝に及ぼす影響については、ヒトを用いた有効性試験の結果があります。MBPを摂取することで、骨からのカルシウム溶出が抑えられるということを示すデータが示されています。

このように、ミルクの成分は健康増進にさまざまな形で役立つという科学的なエビデンスが蓄積されてきています。



## 牛乳の問題点—乳糖不耐

このような牛乳ですから、ぜひとってもらいたいのですが、問題点もあります。

問題点の中には、「飲むと太る」など根拠のない、風評のようなものもありますが、根拠があるものには、牛乳アレルギーと乳糖不耐があります。今日は、乳糖不耐の話をしていきます。

乳糖不耐は、牛乳飲用によっておなかがゴロゴロしたり、下痢を起こしたりするような症状として、昔から知られていますが、これは病気かという点、病気ではありません。

乳糖不耐は乳糖分解酵素が十分に働かないことによるものです。乳糖分解酵素が欠損している人の比率は、地域(民族)によって大きく異なります。北欧ではほとんどの人がこの酵素を持っていますが、酵素が欠損している比率の高い民族(アジアなど)では、乳糖不耐は高い割合で起こります(図8)。

乳糖の構造を見ると、ガラクトースとグルコースがβ結合をしています。砂糖(ショ糖)ではグルコースとフラクトースがα結合をしています。どちらも二糖類ですが、結合がαかβかが重要です。αは消化酵素で容易に切断できますが、βは切断しにくく、その結合を切る酵素がないと消化されません。

小腸に乳糖分解酵素があれば、乳糖のβ結合が切断され、分解された糖はSGLT1(糖輸送体)で速やかに

図7は、MBP (Milk basic protein) の成分と効果を示しています。牛乳の成分として炭水化物(5%)、タンパク質(3.2%)、脂肪(3.7%)、ミネラル(ビタミン)が示され、その中でホエータンパク質(0.6%)とカゼイン(2.6%)が抽出され「MBP®」として抽出されています。MBP®は「生理活性成分の多い画分」であり、これは成分の集まりのことです。MBPの主要な構成成分としてシスタチン(破骨細胞の活性を抑制する)とキニノーゲン由来ペプチド(骨芽細胞の増殖を促進する)が挙げられています。図にはMBPの顕微鏡画像と対照画像も示されています。

図8は、地域(民族)による乳糖分解酵素欠損の比率を示す表です。

| グループ    | 乳糖分解酵素欠損の比率 |
|---------|-------------|
| 北欧      | 2~15%       |
| アメリカ白人  | 6~22%       |
| 中欧      | 9~23%       |
| インド(北部) | 20~30%      |
| インド(南部) | 60~70%      |
| ヒスパニック  | 50~80%      |
| 黒人      | 60~80%      |
| アメリカ原住民 | 80~100%     |
| アジア     | 95~100%     |

Sahi et al. Scand J Gastroenterol(1994)

体内に吸収されていきます。乳児やこの酵素が欠損していない人では、乳糖はすぐに吸収されてカロリーになるのです(図9)。

しかし、この酵素が欠損していて、乳糖がそのまま大腸へ運ばれると、腸内でガスを発生して腹痛が起こったり、下痢が起こったりします(図10)。

これが、昔から知られていた乳糖不耐のメカニズムでした。

しかし、乳糖が消化できないことが下痢の本当の原因かどうかは疑問です。長崎シーボルト大学の奥教授によるヒト試験では、牛乳700ccくらいに相当する乳糖30gを与えたグループでも下痢が起こりませんでした。

そう考えると、実は乳糖不耐は、単に乳糖の消化性の問題ではないように思われます。ごく最近、中国でも同様の報告があり、200cc程度の牛乳飲用では下痢は起こらないということでした。乳糖消化不良と乳糖不耐は同じではないようです。

それでは何が起きているのか、実態がだんだん見えてきています。分解酵素のある人と違い、小腸で乳糖がグルコースとガラクトースに分解されない場合でも、乳糖はその先の大腸で腸内細菌によって分解されることが分かってきました。つまり、乳糖は大腸内できちんと消化・分解・代謝されていくのです(図11)。

大腸内での細菌による代謝では、乳糖はまずグル

コースとガラクトースに切れますが、これらは大腸では吸収されません。その代わりに、酢酸、酪酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸にまで代謝されてから吸収されます。ちなみに、吸収された酢酸は肝臓や末梢組織で代謝・利用されますし、最近注目の成分である酪酸は、大腸上皮細胞のエネルギー源として大腸の健康を保ちます。プロピオン酸は肝臓で代謝されます(図12)。

つまり、乳糖分解酵素であるラクターゼが欠損していても、乳糖は最終的には腸管内で分解され、酢酸や酪酸などの代謝物となって吸収されるのです。ですから、ラクターゼが欠損していても、大腸内の代謝がうまくいけば、下痢は防げるかもしれません。

下痢や腹痛などの症状に関係する要因を整理すると、①大腸内で乳糖から代謝物が産生する速さ、②腸管内代謝物が大腸から吸収される速さ、③腸管内ガスなどへの腸の感受性の差、などが挙げられるでしょう。

乳糖不耐の症状の発現に関わる上記の要因について、図に示しました(図13)。

大腸に乳糖が入ってきて細菌叢(そう)で代謝され、短鎖脂肪酸とガスが産生されます。このガス成分の産生も重要なファクターであり、これが滞留していると腹痛が起こります。そこでガス成分をいかに除くかですが、腸の運動性が良好で、内容物が動いていけば自然にガス成分の排出や分解が進みます。ですから、腹痛

図9 乳糖分解酵素の活性が高いヒト / 乳児

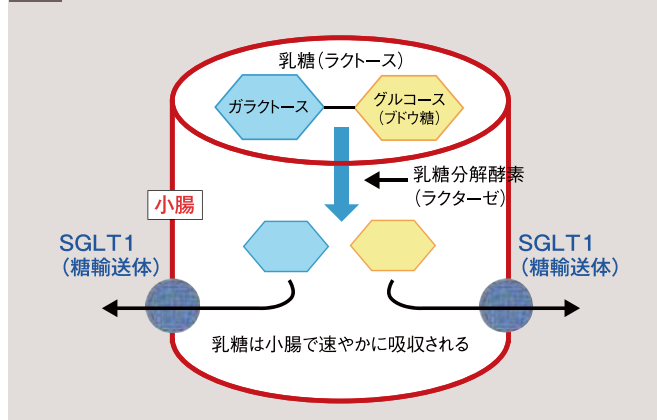


図11 乳糖は大腸で消化分解される

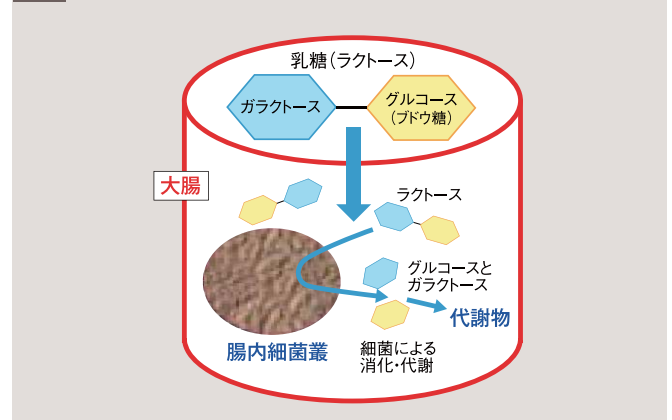


図10 乳糖分解酵素の活性が低いヒト

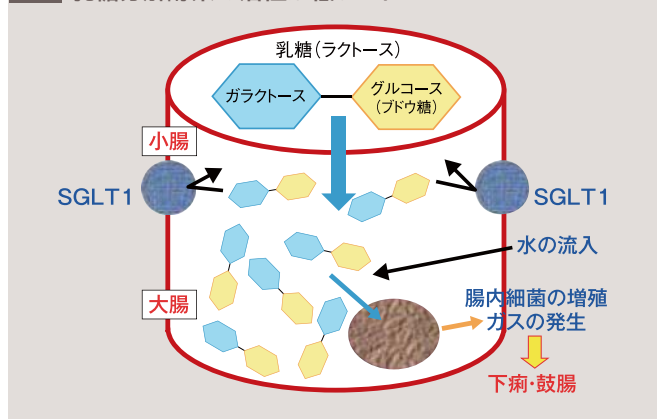
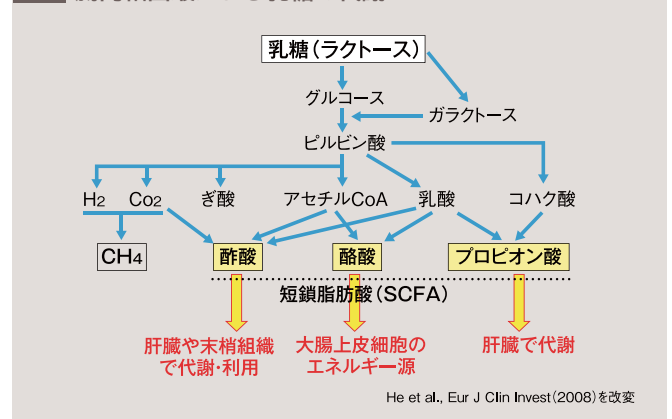


図12 腸内細菌叢による乳糖の代謝



He et al., Eur J Clin Invest (2008)を改変



を起こさないためには大腸の運動性が重要なファクターになります。また、ガス圧に対して知覚過敏になっていなければ、腹痛にはなりにくいだろうとも思われます。もう一方の代謝物である短鎖脂肪酸の方はMCT（モノカルボン酸トランスポーター）と呼ばれる輸送体によって吸収されますので、大腸でのMCTがきちんと機能することも重要です（図13）。

このような要因に注意深く対処していけば、乳糖不耐は解決するのではないかと、現在検討が進んでいるところです。

## 牛乳を飲むとおなかがゴロゴロする人に

牛乳を飲むとおなかがゴロゴロする人も、①一度に多量に飲まないで分けて飲む、②牛乳は温めて飲む、③乳糖を少量にした牛乳を利用する、④代わりにヨーグルトやチーズを食べる、⑤できるだけ毎日牛乳を飲む（牛乳を飲む習慣をつける）、⑥腸内細菌叢を改善する、といった工夫で牛乳をとることができるようになります。

乳糖は難消化性オリゴ糖の一つであり、それ自身が腸内細菌叢に影響を及ぼす可能性がありますから、できるだけ毎日牛乳を飲むことで、腸内細菌叢が変化し、乳糖の分解や代謝を増進できる、という期待が持てます。

牛乳を毎日飲んで乳糖不耐が改善することは、あながち起こらないことではないのです。

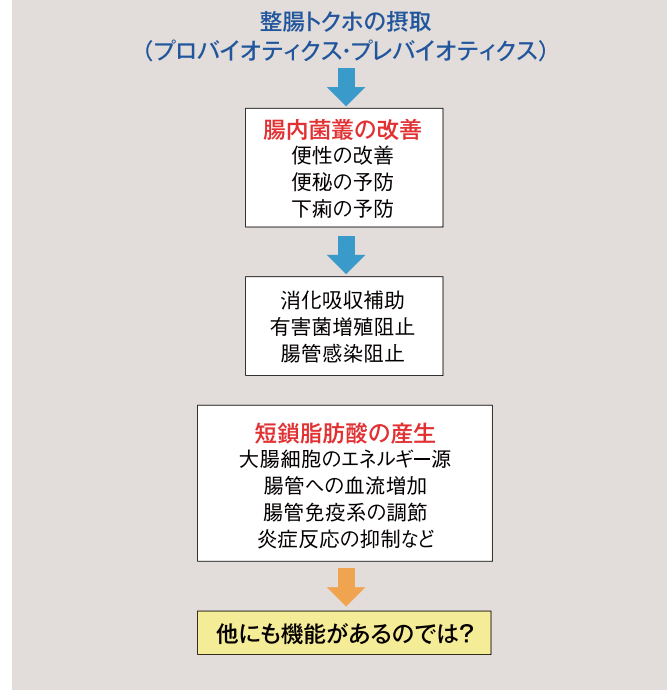
また、腸内細菌が改善されれば、牛乳中の乳糖をうまく処理できるわけですから、食事にプロバイオティクスを取り入れることも有効でしょう。併せてプレバイオティクスの摂取も乳糖耐性の獲得に役立つ、そういう内容の論文はいくつも出てきています。

最近では、腸内細菌と健康に関するいろいろな知見が報告されています。腸内細菌叢の改善によって、乳糖不耐や便通の改善のみならず、さまざまな良い影響が

身体にもたらされることがサイエンティフィックに解明されて、一流ジャーナルにもどんどん掲載されています（図14）。

今後も研究が進んで、牛乳飲用が健康に与える影響について新たな情報がもたらされることを期待しましょう。

図14 プロバイオティクス・プレバイオティクス摂取の効果



※掲載内容は、原則、開催当時のまま採録しています。また、講師の肩書も当時のまま掲載しています。

図13 症状の発現に関わる腸管内の要因

