



東京大学農学部公開セミナー 第44回

健康を支える食の科学

講演要旨集

~~~~~ プログラム ~~~~~

【 開会の挨拶 】

13:35~14:25

### 食に対するからだの応答を遺伝子から探る

—ニュートリゲノミクス入門—

機能性食品ゲノミクス寄付講座

特任准教授 中井 雄治

【 休憩（10分） 】

14:35~15:25

### 味覚と健康—その先端科学のあゆみ—

味覚サイエンス寄付講座

特任教授 朝倉 富子

【 休憩（10分） 】

15:35~16:25

### 次世代の健康を考えて食べる

—遺伝子に刻まれる栄養の記憶—

総括寄付講座「食と生命」

特任教授 加藤 久典

【 閉会の挨拶 】

|   |   |                          |
|---|---|--------------------------|
| 日 | 時 | 2013年6月15日（土）13:30~16:30 |
| 場 | 所 | 東京大学弥生講堂・一条ホール           |
| 主 | 催 | 東京大学大学院農学生命科学研究科・農学部     |
| 共 | 催 | （公財）農学会                  |

# 目 次

## 食に対するからだの応答を遺伝子から探る

### —ニュートリゲノミクス入門— …………… 1

機能性食品ゲノミクス寄付講座 特任准教授 中井 雄 治

日本で始まった機能性食品研究は、2000年代に入ってゲノム情報とバイオインフォマティクス的手法を取り入れ、「ニュートリゲノミクス」という新たな学問分野を生み出した。本日の公開セミナーでは、その成り立ち、中心的手法であるDNAマイクロアレイ、実際の研究例などについてお話ししたい。

### 味覚と健康—その先端科学のあゆみ— …………… 9

味覚サイエンス寄付講座 特任教授 朝倉 富子

私たちは食物を摂取する際、それが体にとって有害であるか否かを匂いや味によって判断する。腐敗した食品は異臭を放ち酸味が増すなど、もとの食べ物とは異なった匂いや味を呈するようになる。味覚は生物が食物摂取する際の是非を決めるシグナルであると同時に食欲の亢進、減退など健康との関わりも大きい。味覚は基本味とその他の味に分類されている。味覚の末梢受容器は味蕾であり、舌、口蓋、咽頭に存在する。味蕾は味細胞で構成され、味細胞には、味物質を受容する味覚受容体が存在する。本セミナーでは、味覚受容体を利用した味覚修飾物質のスクリーニング等、最近の味覚研究について紹介する。

## 次世代の健康を考えて食べる

### —遺伝子に刻まれる栄養の記憶— …………… 16

「食と生命」総括寄付講座 特任教授 加藤 久典

胎児期から乳幼児期にかけての栄養などの環境因子の違いが、成長後の生活習慣病のリスクに明確な影響を及ぼすことがヒトや実験動物での研究からわかってきた。こうした変化は孫の世代にまで影響を与える場合がある。私たちが進めている高血圧モデルラットの研究例でも、妊娠中にタンパク質

の少ない餌を与えられた子は症状が悪化しやすい。こうした現象には DNA および DNA と結合するタンパク質が修飾を受けるエピジェネティクスの機構が関わっていると考えられている。生活習慣病の有効な予防の重要性が増している現代において、特定の時期の栄養が長期に影響を及ぼす機構を明らかにすることは、栄養学に課せられた新しく大きな使命であるといえる。

司会進行 ..... 25

応用生命工学専攻 准教授 日高 真誠

# 食に対するからだの応答を遺伝子から探る

## －ニュートリゲノミクス入門－

機能性食品ゲノミクス寄付講座 特任准教授 中井 雄治

### 1. はじめに

「ニュートリゲノミクス」という言葉を耳にされたことのある方は、いったいどれくらいいらっしゃるだろうか。現在、私が専門としている食品研究の分野では、ようやく市民権を得つつある学問分野であるが、一般の方にはまだそれほど浸透していないのでは、と思われる。本日の公開セミナーは、「ニュートリゲノミクス」を知っていただくよい機会であると考えている。

ニュートリゲノミクスとは、「栄養」(nutrition)と、遺伝情報の全てを解析すること、またはその解析法を示す「ゲノミクス」(genomics)の複合造語である。ひと言でいえば、食べ物を摂取したときに生体がどのように変化するのか、について、「遺伝子の使われ方がどう変化するのか」という観点で研究すること、である。文献に初めて登場したのは2000年で、2000年代前半に徐々に広まっていった。本日の話題は「ニュートリゲノミクス入門」ということで、学問分野としての成り立ちからご紹介したい。

### 2. 日本で始まった機能性食品研究

ニュートリゲノミクスについてお話しするにあたり、その源流となる機能性食品研究の話から始める必要がある。ニュートリゲノミクスは知らないが、トクホ(特定保健用食品)は知っている、という方は多いのではないだろうか。トクホとは、「血圧が高めの方に」とか「おなかの調子を整える」など、健康に関する効能(ヘルスクレーム)に関して、一定の表示を認められた食品である。この、ヘルスクレームの基となる、食品(成分)の持つ生理的機能についての研究は、今から約30年前、この日本で始まった。1984年、東京大学農芸化学科を中心とした研究者による当時の文部省科学研究費補助金特定研究「食品機能の系統的解析と展開」である。このプロジェクトでは、食品の機能を栄養的側面の一次機能、嗜好的側面(おいしさ)の二次機能、そして生理的側面の三次機能と明確に定義した。この、食品のもつ三次機能(生理的機能)の研究はその後1988年からの文部省科学研究費補助金重点領域研究「食品の生体調節機能の解析」、1993年からの文部省科学研究費補助金重点領域研究「機能性食品の解析と分子設計」、2000年からの文部科学省科学技術振興調整費「食品中の非栄養性機能物質の解析と体系化」へと

引き継がれ、「機能性食品研究」という食品科学の大きな潮流となった。現在では、“functional food”という言葉は世界中の食品研究者に使われており、日本が世界をリードする研究分野のひとつとなっている。

こうした食品中の機能性成分の生体に及ぼす効果に関する研究は、当初、主として「どのような効果があるのか」に着目するものが多かったが、様々な機能性成分、様々な効果が明らかになるにつれ、「なぜそのような効果が現れるのか」に研究者の興味が徐々に移っていった。このような疑問に答えるために、食品を摂取した時に生体で起こることを詳細に解析する必要が生じた。そこで登場したのが「ニュートリゲノミクス」なのである。すなわち、食品摂取時の生体の応答を遺伝子の使われ方の変化として捉え、後述するゲノム情報を有効に利用した網羅的な解析で、全ての遺伝子の発現量を測定することによって、その時何が生体に起こっているのかを明らかにしようとする研究分野である。

### 3. 医食同源

機能性食品研究の根底には「医食同源」という考え方がある。どうやら医食同源という言葉は、中国古来の「薬食同源」という言葉を近年日本に伝える際に、よりわかりやすくするために日本人によって作られた造語らしい。しかし、同じような考え方はもともと日本にもあった。江戸時代の日本の観相家（占い師）の水野南北（1760-1834）が医食同源に近い考え方を持っており、南北自身の著書や、南北の弟子達が残したいくつかの書物にその考えが記されている。南北の著書である「南北相法」には多くの解説書、現代語訳があるが、それらの中の一つに、「脩身実験録」（弟子が南北の教えのエッセンスをまとめたもの）がある。本書の一節に「夫（そ）れ人の性命（生命）は食を以て本とす。假令（たとえ）良薬（薬）を服すといへども食をなさざれば性命を保つべからず。まことの良薬は食なりと知るべし。」という記述がある。この文自体で十分理解できるので現代語に直すまでもないが、「人間の生命の根本は食である。たとえどんなに良い薬を飲んだとしても、食事が正しくなければ生命を保つことができない。真の良薬は食なのである。」といったところであろうか。南北自身、一年間粗食を続けたことで、運勢が上向いたという実体験に基づき、「食事を正しく摂ることによって健康になる」「食は命なり」という境地に達したようである。

南北の、粗食で運勢が変わるという体験は、すなわちカロリー制限という食事法の効能と考えることもできる。最初のニュートリゲノミクス研究は、カロリー制限の老化に与える影響について、マウスの腓腹筋（ふくらはぎに相当する部分の筋肉）の遺伝子発現を DNA マイクロアレイ（後述）で調べた論文であった。必須栄養素を減らさず、カロリーだけを制限した餌をげっ歯類に長期間与えると、寿命を延ばす効果があることは知られていたが、遺

伝子発現を網羅的に解析することによってそのメカニズムを解明しようとする試みは初めてであった。ニュートリゲノミクスという言葉が世に登場する直前の 1999 年のことである。世界初のニュートリゲノミクス研究と、日本の医食同源の考え方のルーツともいえる南北の教えの共通点がカロリー制限であったことは、不思議な偶然である。

#### 4. ゲノムプロジェクトとバイオインフォマティクス、ニュートリゲノミクス

今年（2009年）はヒトゲノムの完全解読宣言からちょうど 10 年にあたる。ゲノムとは、その生物のもつ全ての遺伝情報のセットである。すなわち全染色体の全 DNA 塩基配列情報と考えることができる。ヒトのゲノムサイズは約 30 億塩基対、イメージしやすいように 1 塩基対を 1 文字とすると 400 字詰め原稿用紙にして 750 万枚分の情報である。この膨大な情報を研究に利用する際、人間の目でひとつひとつ追っていくのは不可能である。そこで重要となるのがコンピュータである。コンピュータを駆使して生物学から得られる大量のデータを扱う「バイオインフォマティクス（生物情報科学）」という学問分野はゲノムプロジェクト以前からあったが、ゲノムプロジェクトとともに重要度が増してきている。現在では、ヒト以外にもショウジョウバエ、マウス、ラット、線虫など様々な生物種のゲノムが次々に解読され、バイオインフォマティクスの発展とともに生物学の研究を加速している（図 1）。



図 1 これまでにゲノムが解読された生物の例（ゲノム解読に関する論文が掲載された科学雑誌の表紙）

上段左からヒト、ミツバチ、チンパンジー、線虫、下段左からマウス、ラット、イネ、ショウジョウバエ

ゲノムプロジェクト以前は、「ゲノムが解読されればその生物のことが全てわかる」というような空気もあったが、その認識が間違いであることはもうすでに常識になっている。もちろん基本となる DNA の塩基配列情報は重要ではあるが、それはスタートに過ぎず、どの遺伝子が、いつ、どの場所で、どれくらい発現するか（使われるか）ということが、もっと重要なのである。例えば、一人のヒトは 1 個の受精卵から発生し、それが最終的に 60 兆個の細胞からなる人間の体を形作ることになる。全ての細胞が持っているゲノム DNA の塩基配列情報は基本的に同じはずなのに、ある細胞は目になったり、皮膚になったり、臓器になったり、と異なる形態や機能を示す。これは、それぞれの細胞や組織で「遺伝子の使われ方」が異なるからである。従って、どのように体が形作られるのかを知るためには、遺伝子の使われ方やその制御の仕組みについて解明しなくてはならないということになる。

一方、生物は生きていくために栄養源を必要とするが、自身の栄養状態に応じて遺伝子の使われ方は変化する。「食べる」という行動をとる動物においては、食物の摂取によっても遺伝子の使われ方が変わるのである。例えば、食事をとると、しばらくして食物中に含まれる炭水化物が消化・分解されて生じた糖分が吸収され、血糖値が上がる。するとインスリンが分泌されて血糖値を元に戻そうとする。この時、体の各組織はインスリンに応答して糖の取り込みだけでなく、タンパク質や脂質の同化作用も引き起こす。これは、インスリンに応答して遺伝子の使われ方が一時的に変わったことを意味している。

また、食物は多様な他の生命体であり、当然、生命体の作り出す多様な二次代謝産物も含まれている。このように摂取した多様な成分を含む食品（食物）に対しても、遺伝子の使われ方は変わる。この変化を測定すれば、多成分複合体である食品を摂取した際に生体に何が起こっているかについて理解できるのではないかと、ということで、従来の栄養学の方法論にゲノム情報を用いて遺伝子の使われ方を網羅的に解析する手法を取り入れたのがニュートリゲノミクスという訳である。ゲノム情報を利用する、ということで、当然バイオインフォマティクスの方法論も必要となってくる。私たちの研究室では、実験系に軸足をおきつつ、バイオインフォマティクスの新しい手法を取り入れることによって成果を挙げてきている。

ゲノミクスという言葉はゲノムに対応しているが、単にゲノムを解析する（= DNA の塩基配列を解析する）だけでなく、遺伝子がどのように使われるかを調べる（= mRNA レベル、タンパク質レベルでの遺伝子発現を調べる）トランスクリプトミクスやプロテオミクスの意味合いも含んで使用されることが多いのである（図 2）。ニュートリゲノミクスはまさに摂取した食品に対して生体がどのように遺伝子発現を変化させるかについて調べる学問分野であり、その中心的な手法は DNA マイクロアレイという、何万と

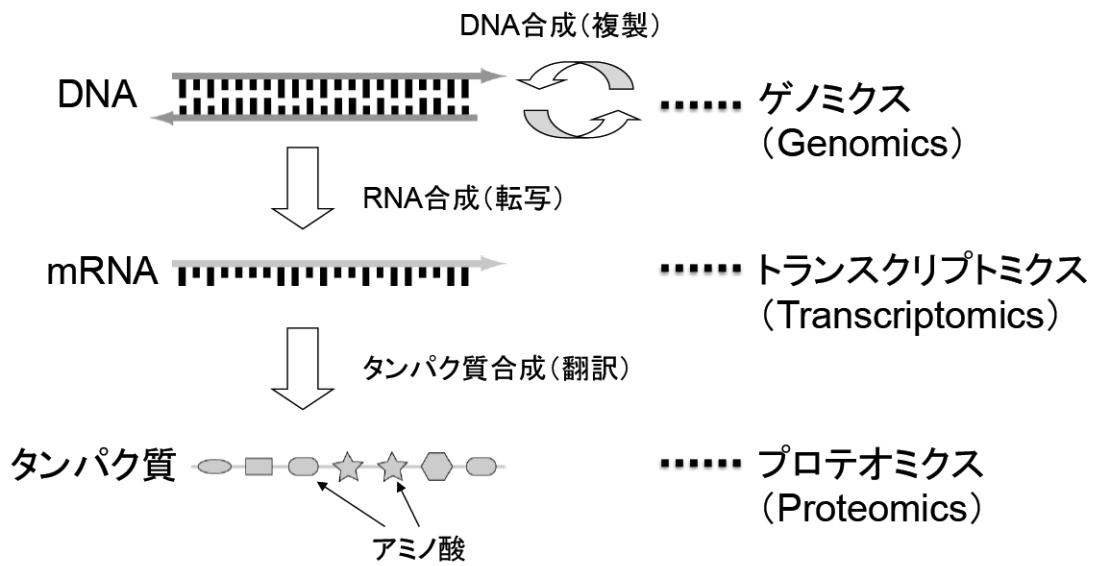


図2 セントラルドグマと対応するオミクス（網羅的解析）技術  
 図左の部分は遺伝情報が発現するまでの流れを示している。全ての生物が同じシステムを利用している。図右は対応するオミクス技術。

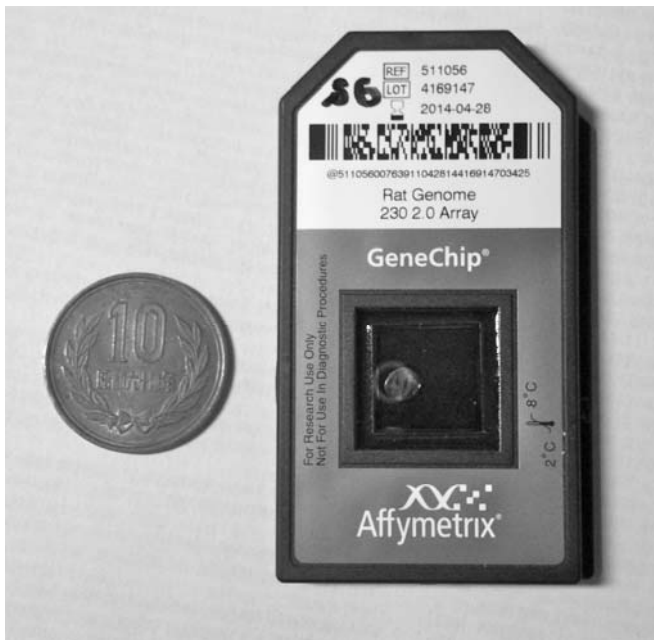


図3 DNA マイクロアレイ  
 (写真は Affymetrix 社の GeneChip)



いう数のほぼ全ての遺伝子について mRNA レベルでの発現量を同時に測定することができるツール（図3）を用いたトランスクリプトミクスである。十円玉よりも小さいエリアに、各遺伝子に対応する塩基配列を持った DNA プローブが高密度で整列（アレイ）している。この DNA マイクロアレイを用いると、サンプル中にどの遺伝子がたくさん発現しているのか、数値化して解析することができる。すなわち、遺伝子の使われ方を知ることによって、栄養条件の変化に応じて体の中で起こっていることを推定することが可能となる。

本日のセミナーでは、上記のようなニュートリゲノミクスの成り立ちや、ニュートリゲノミクスで使われる DNA マイクロアレイとはどういうものであるかについてご紹介する。また、ニュートリゲノミクスの研究例として、水野南北のエピソードにも登場したカロリー制限に関する研究や、私自身が初めて DNA マイクロアレイを使って行ったニュートリゲノミクス研究である、絶食時に起こる臓器中の遺伝子発現変化に関する結果をお話する予定である。

## プロフィール

なかい ゆうじ  
中井 雄治

### 所 属

イルシージャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」

### 略 歴

- 1996年 東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了  
(博士(農学))
- 1996年 ヒューマンサイエンス振興財団 流動研究員
- 1997年 理化学研究所 奨励研究員
- 1998年 理化学研究所 研究協力員
- 2000年 金沢大学薬学部 助手
- 2004年 金沢大学自然科学研究科 助手
- 2005年 東京大学大学院農学生命科学研究科アグリバイオインフォマ  
ティクス人材養成ユニット 特任助教授
- 2007年 東京大学大学院農学生命科学研究科アグリバイオインフォマ  
ティクス人材養成ユニット 特任准教授
- 2009年 東京大学大学院農学生命科学研究科 ILSI Japan 寄付講座 機  
能性食品ゲノミクス 特任准教授

### 主な研究活動

栄養条件の変化が生体に及ぼす影響を、遺伝子発現の変動として捉え、主として DNA マイクロアレイを用いた解析で明らかにする研究を行っている。エネルギー状態の変化(摂食/絶食)、ミネラルの過剰/欠乏などが現在の主要な研究テーマ。

### 主な著書

- (1) 抗肥満食品・素材の開発と応用展開—メタボリックシンドロームにおけるバイオマーカーの確立と応用—, 第4章「ニュートリゲノミクス」(共著) シーエムシー出版、2007年
- (2) Present Knowledge in Nutrition, Ninth Edition (Edited by B.A. Bowman and R.M. Russell)  
専門領域の最新情報 最新栄養学[第9版], I. システム生物学 1. 「ゲノミクス, プロテオミクス, メタボロミクスおよびシステムバイオロジーと, その栄養学へのアプローチ」(共著) 建帛社、2007年

# M e m o

# 味覚と健康—その先端科学のあゆみ—

味覚サイエンス寄付講座 特任教授 朝倉 富子

## はじめに

私達は食物を摂取する際、それが体にとって有害であるか否かを匂いや味によって判断する。腐敗した食品は異臭を放ち酸味が増すなど、もとの食べ物とは異なった匂いや味を呈するようになる。味覚は生物が食物摂取する際の是非を決めるシグナルである。よって、味覚は、成長の早い時期から発達している。

## 1. おいしさを決める因子

味覚は基本味とその他の味に分類されている。基本味とは、その味を他の味を混合することによって作り得ない味といえる。これら基本味を受容する細胞は、同一ではなく、味質を受容する受容体の発現する細胞ごとに応答する細胞が分類される。

基本味以外にも辛味や渋味のように味と称されるものもあるが、これらは体性感覚（物理的刺激）の一部であり、広義の意味としては、味に分類される場合もあるが、基本味とは異なる。

味はおいしさを規定する因子としては最も重要である。その他にも食物の持つおいしさは香り、食感、温度、外観（形や色）、音（咀嚼音、喉ごし）など、五感全てが‘おいしさ’を決める(図1)。

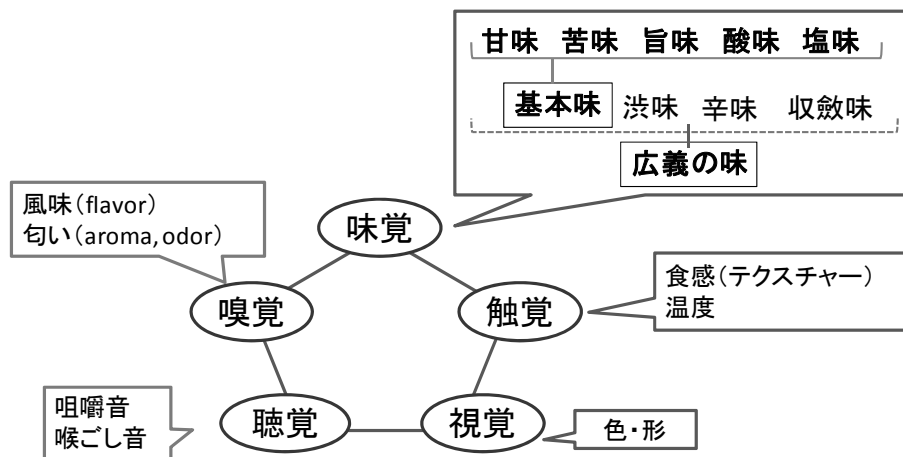


図1 おいしさの構造

匂いは鼻腔から入り、嗅球に達して匂いとして感知される場合（orthonasal olfaction）と、口腔内で発生した香り成分が口腔から嗅上皮に達して感じる風味

(retronasal olfaction) とがある。先に食品の「おいしさ」を決める要因として味は最も重要であると述べたが、私達が「味」と感じているものも、実は、匂いと合体して「味」として認知している場合が少なくない。例えば、オレンジ、グレープ、モモなどのキャンディーは鼻をつまんで味わうと識別するのが難しい。つまり、これらは、retronasal な香りが、オレンジらしさ、グレープらしさを決めていることがわかる。

食感<sup>1)</sup>は英語では、織物を示す単語 texture として表されている。織物のような複雑な絡み合いがあるということであろうか。日本の主食であるコメは最も texture が「おいしさ」に重要な因子となる食物である。食感は咀嚼、嚥下と深い関わりがあり、近年この分野の研究は誤嚥<sup>2)</sup>などとの関連から注目されるようになった。

温度は体性感覚に分類され、辛味を受容する受容体である TRPV1 は、温度 (43℃以上) に対しても感受性を示す。このほかに冷感 (メントール) に応答する TRPM8 なども報告されているが、これらは、味覚シグナルとは異なる経路を経て認知される。

色、形などの外観もまた重要である。日本食は「器を食べる」と言われるほど食器、すなわち外観が重要視される。食材の色合いも考慮され、食事をする雰囲気もまた、広い意味では、おいしさの要素と言える。このように食品、食事の質は五感すべてで認知され、判断されている。

## 2. 味覚器の構造と味を検知する能力の変化

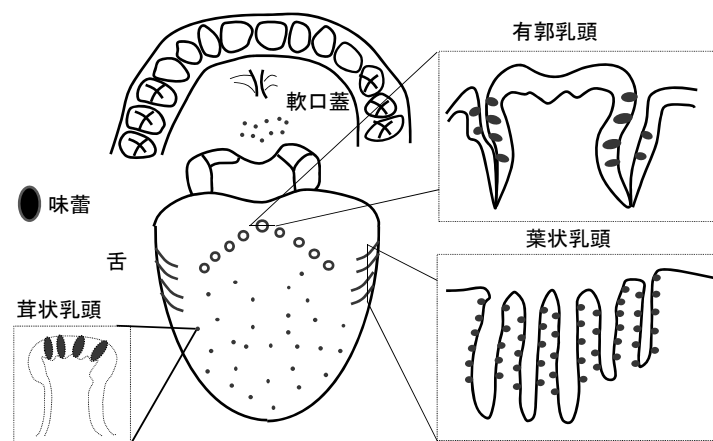


図 2 ヒトの味覚受容器と味蕾の存在部位

味覚の末梢受容器は味蕾で、舌、口蓋、咽頭に存在するが、舌乳頭に存在する数が最も多い。味蕾は胎生 8 週でその原基が見られるといわれている。ヒトの味蕾の分布を図 2 に示す。ヒトの味蕾は舌後方に有郭乳頭、舌側方に葉状乳頭、舌前方の茸状乳頭に存在する。舌後方部の乳頭は舌咽神経舌枝支配下にあり、前方は鼓

索神経支配下にある。有郭乳頭の数<sup>3)</sup>は成人で 9 個、味蕾数は約 2000 個である。葉状乳頭には約 1300 の味蕾があると言われ、茸状乳頭は舌の部位によってあるいは、個人差が大きい<sup>4)</sup>が、平均的数として 1 個の茸状乳頭当たり 4 個の味蕾が存在する。舌全体では茸状乳頭の総数は約 400 で、味蕾数は約 1600 となる。味の感度は閾値によって示される。閾値には味が有るか否かを認知する刺激閾と、他の味との区別が出来るか否かを示す認知閾がある。閾値は味に対する感度を示す尺度となるが、加齢とともに上昇し、感

度が低下する傾向がある。味覚の末梢受容器である味蕾の数は年齢とともに減少するという報告もあるが、定かではない。

### 3. 味覚受容体

味覚受容体は、1999年に苦味受容体(T2R)が発見され、2001年に甘味受容体(T1R2-T1R3)が、うま味受容体(T1R1-T1R3)は2002年に相次いで発見された。これらは、いずれもGタンパク質共役型受容体(GPCR)で、7回膜貫通領域を有している(図3)。これらは、シグナルの伝達物質としてGタンパク質を介してそのシグナルを下流へと送る。ヒトのT2Rは25種類が知られ、多様な苦味物質に対応している。

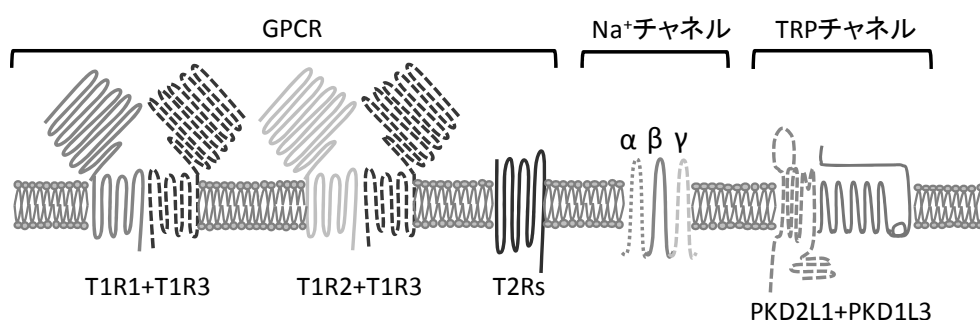


図3 味覚受容体

一方、甘味受容体はT1R2-T1R3の一種類で、様々な甘味物質を受容する。ショ糖、アスパルテーム、サッカリン、甘味タンパク質のモネリンなど、分子量も構造も全く異なる物質を一つの分子で受容している。T1R2-T1R3は、N末端の細胞質側に大きな細胞外領域を有している。一方、旨味物質のL-グルタミン酸はT1R1-T1R3ヘテロダイマーによって受容される。甘味受容体も旨味受容体もT1R3は共通である。ネコでは甘味受容体遺伝子が欠損している。酸味を受容については明らかとなっていないが、受容体の候補分子として、酸受容型イオンチャンネルPKD2L1-PKD1L3複合体が、報告されている。塩味は、濃度によって嗜好と忌避の二面性を持つ味質である。すなわち、低濃度の塩味は嗜好されるが、高濃度の塩味は忌避される。このように濃度によって嗜好性が変化する味質は基本味の中で塩味だけである。2010年に、Jayaramらによって嗜好される塩味に応答するイオンチャンネルとしてナトリウム性上皮チャンネルENaCが報告された。しかし、高濃度の塩味に応答する分子は発見されていない。

味覚受容体は舌の味蕾で発現しているが、舌以外の組織でも発現している。小腸、胃、膵臓などの消化器官で発現しており、味覚以外にもこれらの受容体が、グルコースセンサーなどの機能を有することが予想される。

## 4. 塩味と健康

### 4-1. 塩の健康への影響

食塩は、人間にとって重要な栄養成分であり、水分バランスの恒常性や pH、浸透圧、神経コンダクタンスの調節など人体において様々な働きを担っているが、現代においてはむしろ、その過剰摂取が問題視されている。

高血圧は、心血管疾患の主要な原因であり、脳卒中の 62%、冠状動脈性心疾患の 49% が、高血圧が原因によるものだと推定されている。その他にも、食塩の過剰摂取は、胃がん、骨の骨密度低下、肥満などの様々な疾患を引き起こすと考えられている。

このような背景を受け、疾病リスクの上昇を予防する為、厚生労働省は、現在、成人における食塩の目標摂取量を男性で 9.0 g 未満/日、女性で 7.5 g 未満/日と設定している。また、WHO では食塩摂取量を 5.0 g 未満/日を推奨している。しかし、平成 23 年度国民栄養・健康調査によれば日本の成人の食塩摂取量は、男性 11.4 g/日、女性 9.6 g/日であり、WHO の基準はもちろんのこと、国内の基準値にも届いてはいない。

### 4-2. 塩味代替・増強剤の必要性

前述した食塩摂取の現状からも、食塩の摂取量を減らすことが強く求められている。しかし、減塩食品は、味がぼやけてしまい呈味性が著しく低下するため、食塩摂取の抑制は進んでいない。そこで、食品の呈味性を低下させることなく減塩を行うために、塩味代替品や塩味増強剤が求められている。

食塩代替品としては、KCl、MgCl<sub>2</sub>、あるいは NH<sub>4</sub>Cl などが主に知られ、それらを食塩の一部と置き換える使用法がとられている。しかしながら、これらは苦味・渋味・収斂味・金属味など、不快な味を有する為、食品の呈味を損なうという欠点がある。

一方、塩味増強物質には、メイラードペプチド、数種のアミノ酸が報告されているが、効率良く塩味を増強する化合物は見当たらず、新たな塩味代替物や増強物質が強く求められている。

### 4-3. 塩味増強物質のスクリーニング

先にも述べたとおり、塩味は ENaC というナトリウムチャンネルによって受容されると考えられている。これらの研究では、マウスを用いて塩味に対する応答を検出している。ヒトにおいても ENaC が塩味受容体として働いている可能性があると考えられ、ヒトの ENaC を活性化する分子は、塩味を増強するという仮説のもと、ENaC 活性化物質の探索を行っている。まず、ENaC を培養細胞に発現させ、ENaC を活性化させる物質をスクリーニングする。さらにアフリカツメガエルの卵母細胞に ENaC を発現させ、活性化能を検証するという方法である。候補化合物は、創薬の分野で用いられる低分子化合物のライブラリーを使用し、活性化物質を探索中である。

## 5. 味覚修飾物質の利用と健康

味覚は健康との関わりが非常に大きい。私達は、無意識のうちに味によって食べ物を取捨選択している。食欲は「おいしさ」と直接関わっている。日本料理は、世界でも希にみる繊細で豊かな食事形式を持つ。先進諸国では、カロリーの過剰摂取が問題視されているが、日本食は低カロリーで栄養価のバランスがとれたスタイルである。日本食の中心となるのは、塩味と旨味である。特に旨味は、鰹節の旨味成分である核酸、昆布のグルタミン酸ナトリウムがだしの中心的役割を果たす。昆布と鰹節の混合だしは、単独で用いる場合よりも混合して用いると旨味が増強される。味の相乗効果である。また、ミラクルフルーツやクルクリゴの果実に含まれる味覚修飾タンパク質は酸味を甘味に変換させる味覚修飾活性を有している。これらは、近年生理機能が注目されている有機酸などを、甘味に変えることで摂取し易くすると共に、糖などの摂取が制限されている人に糖を摂取することなく甘味を与えることができる。このように、味を修飾する物質を探索することによって健康増進を促進することができる。味覚と健康は、新しい研究分野として益々発展することが期待される。



## プロフィール

あさくら とみこ  
朝倉 富子

### 所 属

味覚サイエンス寄付講座

### 略 歴

|             |                              |       |
|-------------|------------------------------|-------|
| 1993年       | 跡見学園女子大学短期大学部家政学科            | 専任講師  |
| 1996年       | 跡見学園女子大学短期大学部家政学科            | 助教授   |
| 2005年-2006年 | 跡見学園女子大学短期大学部家政学科            | 教授    |
| 2006年-2007年 | 跡見学園女子大学マネジメント学部生活環境マネジメント学科 | 教授    |
| 2007年       | 東京大学大学院農学生命科学研究科             | 特任准教授 |
| 2012年       | 東京大学大学院農学生命科学研究科             | 特任教授  |

### 主な研究活動

食品中の味物質および食品成分間相互作用に関する研究、  
植物に存在するタンパク質分解酵素の機能に関する研究

### 主な著書

- (1) Rice Studies, present and future 小川誠一郎監修 Aspartic Protease in Rice 三共出版 (2012年) -Function Analysis and Application in Food Processing-
- (2) 新・櫻井総合食品事典 (分担執筆) 荒井綜一、倉田忠男、田島眞編 (2012年)
- (3) 「味の持続性を計測する」生物の科学 遺伝 (2012年) p.661-667 NTS
- (4) 「味覚修飾蛋白質ネオクリンの活性化機構と新規甘味蛋白質」中島健一朗、古泉文子、朝倉富子、三坂巧 蛋白質 核酸 酵素 (2009年) P843-848 共立出版
- (5) 食と味覚 (分担執筆) 建帛社 (2008年)
- (6) 機能性食品の事典 (分担執筆) 朝倉書店 (2007年)
- (7) 調理科学実験 朝倉富子、久木野睦子 京大出版センター (2004年)

# M e m o

# 次世代の健康を考えて食べる

## — 遺伝子に刻まれる栄養の記憶 —

「食と生命」総括寄付講座 特任教授 加藤 久典

### 1. 生活習慣病胎児期発症仮説

いささかショッキングな言葉を最初に出しました。これは、1986年にイギリスのBarker博士らによって提唱されたもので、出生時の体重と成長後の心血管疾患との関係を調べたところ、低出生体重児ほど心血管疾患での死亡の割合が高くなるという観察が元になっています。その後、成人後の脂質代謝異常、肥満、高血圧、脳梗塞、2型糖尿病（いわゆる成人型糖尿病）など様々な生活習慣病の病態と出生時体重との関係が明らかにされて、生活習慣病の素因が胎児期に形成されるという考え方が支持されるに至りました。これは、その後の様々な研究の蓄積により、DOHaD（ドーハッド）と呼ばれる概念に発展して現在に至っています。DOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）説とは、胎児期から乳幼児期の栄養等の環境因子によって、成長後の健康や疾患リスクに関連する不可逆な変化が生じて、その後の過栄養、ストレス、運動不足などのマイナスの環境要因とのミスマッチによって疾病が生じるというものです（図1）。

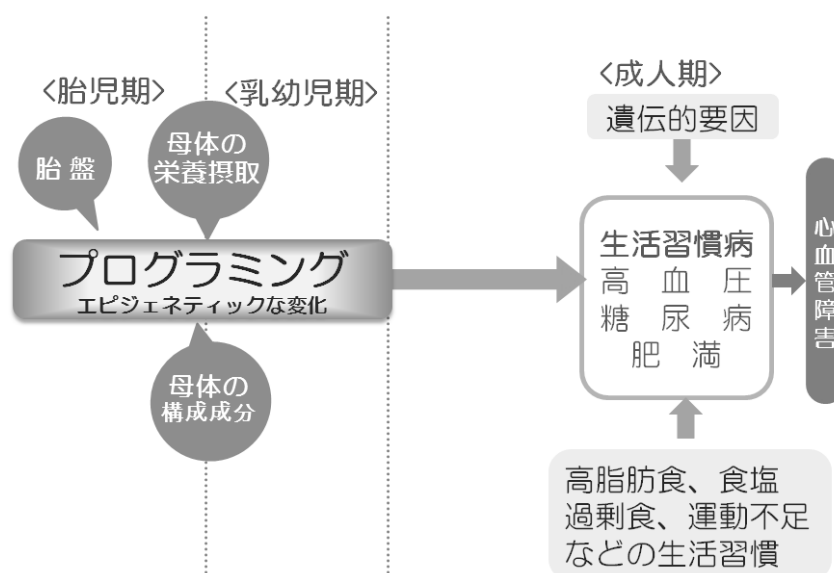


図1 DOHaDの考え方

## 2. DOHaDに関わるヒトにおける事象

上にも挙げましたが、出生時の体重と成長後の生活習慣病のリスクの関連を示す疫学的調査の報告は既に多くなされてきました。日本における結果の例として、妊娠糖尿病（妊娠時に糖尿病になる。出産後も2型糖尿病に移行しやすい。）の患者さんが生まれたときの体重を遡って調べたものがあります。低体重（2,500g未満）で生まれた妊婦さんは正常体重で生まれた妊婦さんの5倍も妊娠糖尿病になりやすいというデータとなっています。また「オランダの飢餓の冬」と呼ばれている事件は、DOHaDを裏付ける歴史上の不幸な事例です。第2次世界大戦の末期に、ナチスドイツがオランダに運び込まれる食料を遮断しました。その冬の寒波も相まって、その地方の人々は大変な飢餓状態に陥りました。その後、この期間に母親の胎内にいた子供に対して、疫学的な調査が行われました。胎児期に母親の飢餓に暴露された子供は、出生時体重が低く、統合失調症やうつ病などの頻度も高く、肥満、糖尿病、高血圧、心血管障害の割合も高いことが明らかとなりました。

これに対して、わが国においては従来「小さく産んで大きく育てる」ことが推奨されてきたという経緯があります。難産になることを防ぐため、妊娠中毒症や妊娠糖尿病のリスクを低減させるためなど、妊婦さんには妊娠中の体重増加を低めに抑えるようにという指導が行われることが普通でした。また、妊婦さん自身がファッション性を重視する傾向や、出産後に体重を速やかに戻したいという願望も背景にあります。その結果、1993年には6.3%であった低体重出生児の割合が2003年には9.1%と急速に増加する結果となりました。しかし、低体重で産まれた場合、特に生後初期に急速な成長を遂げると最も2型糖尿病になりやすいことが様々な国の研究で明らかになっています。こうした流れを受けて、厚生労働省は2006年の「妊産婦のための食生活指針」において、妊娠中の推奨体重増加量をより柔軟に設定しています。

出生時体重は、小さいのだけが悪いというわけではありません。上記のBarker博士らの調査においても、その後の研究においても、過体重で生まれた赤ちゃんは、やはり肥満や生活習慣病の率が高くなることが明らかになっています。例えば、妊娠期糖尿病の母親から生まれた子は、出生児の低体重も過体重の何れも割合が高くなりますが、どちらの場合も成長後の生活習慣病の発症率が高くなります。大き過ぎず小さ過ぎずが望ましいということになります。

## 3. DOHaDを支持する動物での研究

DOHaDの現象は、様々な動物実験からも明らかにされてきました。例えば妊娠中のラットに与える餌を制限すると、子の高血圧、過食や肥満、その他糖尿病につながる変化などが見られます。妊娠中に子宮への血流を制限し

たり、インスリン（血糖を下げるホルモン）を作らせないモデルなどにおいて、小さく産まれた雌の子ラットは妊娠期糖尿病になること、さらにその雌ラットから生まれたラット（孫）は出生時体重やその後の体重も大きく、早く糖尿病になることも報告されています。

DOHaD の現象が最も顕著で良く研究されている動物実験モデルとして、妊娠期にタンパク質含量の低い餌を食べさせる（低タンパク質食）というのがあります。これについては、後で詳しく述べたいと思います。さらに、母獣の亜鉛欠乏や鉄欠乏でも、低体重出生、インスリン抵抗性、脂肪蓄積などが報告されています。

こうした動物モデルを用いた研究により、次に述べるような DOHaD の分子機構が明らかになってきました。

#### 4. DOHaD の意味とメカニズム

では、胎児期の栄養状態が悪いと成長後の生活習慣病のリスクが高くなるというのは、どのような意義があるのでしょうか。人類の歴史において、そのほとんどの期間は飢餓と背中合わせでした。すなわち、食餌から摂取したエネルギーをできるだけ効率よくため込むことができる方が生存に有利だったと言えます。これと関連して、胎児期の母親の栄養が悪い場合には、出生後も栄養が十分でないという可能性が高いと言え、そうした中でも生き抜くためにそんな環境にさらされた胎児は、栄養が不十分な状態に対して準備がされていれば有利になると考えることができます。そうした胎児は逆に生まれた後に栄養が十分あるいは過剰な場合に、体内の状態と栄養などの環境の不均衡が生じ、生活習慣病を発症しやすくなると考えることができます。母親の胎内で、生活習慣病の素因がプログラムされる、ということになります。

では、そのプログラムはどこに成されるのでしょうか。現在の最有力候補は（候補であるだけでなく多くの証拠が蓄積されていますが）、遺伝子（または DNA）に刷り込まれる、というものです。良く知られているように生命活動の主体はタンパク質ですが、遺伝子とは DNA の A、C、G、T の 4 種類の文字（全部で 30 億文字）の並びによって、どんな種類のタンパク質をどのくらい合成するかを決定するものです。遺伝子からタンパク質が作られるその過程を、遺伝子の発現と呼びます。各遺伝子には、タンパク質のアミノ酸の並びの情報を示す部分と、その遺伝子の発現の強さを示す部分（プロモーターと言います）とが含まれます。もし文字の並びが変われば、作られるタンパク質の種類や量が変化したりすることが予想されますね。そういうことはガンなどの原因になったりします。しかし、今議論しているような胎児期から小児期にかけての発達ステージにおける環境による遺伝子の変化は、文字の並びの変化ではありません。乱暴な例えをすれば、文字のフォン

トを変えたり、下線を引いたり、そんな変化です。

詳しく説明しましょう。DNAはAとCとGとTからなる長いひもですが、そのうちCの次にGが来るCGという並びのところに、分子の付加（メチル基というものがつくので、メチル化と言います）が起こることが知られています。また、DNAのひもは、ヒストンというタンパク質（8つのタンパク質がひとかたまりになっています）にぐるぐる巻き付いた形になっています。こうしたヒストンへの巻き付き方を含めたDNAの構造を、クロマチン構造と言います。ヒストンには、やはり分子の付加が起こります（メチル化、アセチル化、リン酸化など）。ここで大事なことはこのようなDNAやヒストンに飾りがつくこと（修飾）によって、その部分にある遺伝子の発現が増えたり減ったりするということです（図2）。例えば、ある修飾によって巻き付き方がきつくなると、発現が低下することが考えられます。

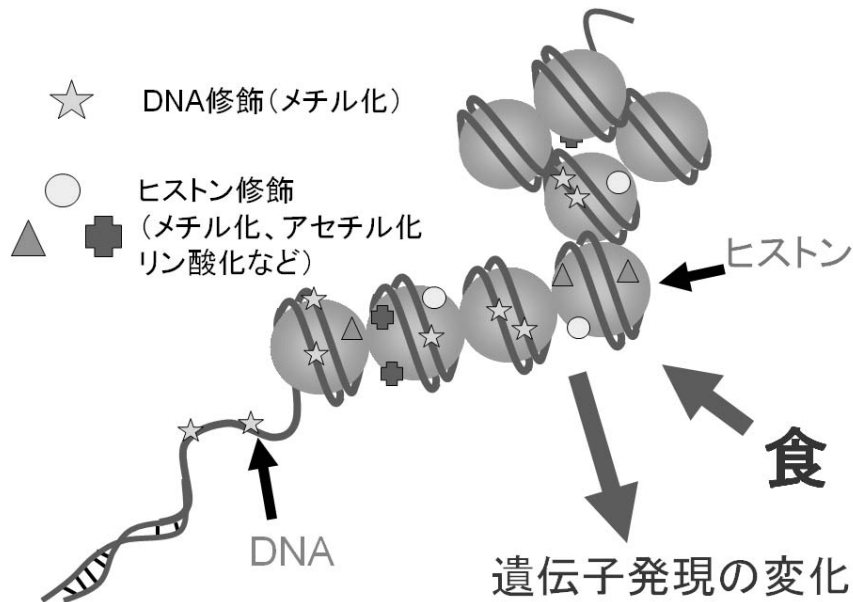


図2 クロマチンに対するエピジェネティックな修飾と食による遺伝子発現の変化

DNAの配列（ジェネティックな情報）によらない遺伝子の構造の変化を、「エピジェネティック」な変化と言います。胎児期（あるいは出生後の初期）の栄養等の環境は、胎児の遺伝子にエピジェネティックな変化をもたらし、その変化がその後長く維持され、その結果として後々の生活習慣病のリスクが変わると考えられています。

既に報告されている胎児期の栄養とエピジェネティックな変化との関係の例をいくつか挙げます。まず、ラットの実験で母親に低タンパク質食を摂取させると、子供のいくつかの遺伝子（代謝を制御する重要な遺伝子であるGR, PPAR $\alpha$ など）のプロモーターの領域のメチル化が下がっていたという

ものがあります。また、オランダの飢餓の冬の場合も、子供世代の白血球の DNA メチル化を調べると、IGF2 という遺伝子で差が見られたという報告があります。さらに、子宮内発達遅延の子の臍帯血でも、糖尿病との関わりが示されている HNF4 $\alpha$  という遺伝子のメチル化に変化があったそうです。

## 5. 妊娠期の低タンパク質食摂取と子の高血圧についての研究事例

胎児期低タンパク質の親から生まれたネズミを、その親から離して十分なタンパク質を食べていた親に里子に出して授乳させた実験があります。そのネズミでは、寿命が 25% も短くなるという結果があり、食べさせる餌を高脂肪食にすると寿命がさらに縮まるとのことです。生まれる前は低栄養でその後栄養が豊富にある場合の、生体内のプログラミングと環境の不一致が悪影響を及ぼすという例のひとつと言えます。

一方、私たちのグループでは、DOHaD のモデルとして、高血圧発症ラットを用いてきました。このラットは、SHRSP という系統で、これは高血圧を自然発症し、ほとんどのラットが脳卒中で死亡する遺伝モデルで、ヒトの本態性高血圧症および脳卒中の疾患モデル動物として用いられています。私たちは妊娠中の SHRSP ラットに十分な量のタンパク質（牛乳のタンパク質であるカゼインを 20%）を含む餌、またはタンパク質の少ない餌（低タンパク質食、9% カゼイン）を摂取させました。生まれた子供に対して、生後 10 週目くらいから食塩入りの水（1% 食塩）を飲ませ始めますと、図 3 の A にあるようにタンパク質の少ない餌を食べた母親から生まれたラットの方が血圧の上がり方が大きくなります。図 3 の B はそれぞれのグループの生存曲線です。胎内で低タンパク質状態に曝された群の方が早く脳卒中で死んでいきます。興味深いことに、この現象はその次の世代にも伝わります。すなわち妊娠中に低タンパク質食を摂取させた母ラットから生まれた子供を、通常の餌で成長させて妊娠させ（妊娠中も通常の餌）、その子供が成長してから食塩を負荷するということをしますと、祖母タンパク質制限群の方が正常餌群よりも早く死亡することがわかりました。

さらに私たちは、このように胎児期低タンパク質暴露が成長後の高血圧に影響を及ぼす機構について調べて来ました。例えば DNA マイクロアレイ法を用いて、胎児期に低タンパク質に曝された子はどんな遺伝子の発現が影響を受けているかなども、解析を行いました。また、腎臓等での血圧調節に関わるアンジオテンシン系のタンパク質のうち、AT2R というタンパク質の量が胎児期栄養の影響を受けて変わっていることを見出しました。さらに、AT2R の遺伝子について、この遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化の程度も調べ、タンパク質栄養の影響でメチル化を受けている程度が変わっている場所があることを見出しています。これらのことから、胎児期のタンパク質栄養の悪化により、DNA にエピジェネティックな変化が生じ、それ

が出生後もある程度維持されるということが考えられます。

最近の技術の進歩により、エピジェネティックな変化を全ゲノムレベルで解析することも可能となっています。胎児期から小児期にかけての栄養などの環境が、どのようなエピジェネティックな変動を引き起こすか、より広範で詳細な情報が蓄積していくことでしょう。

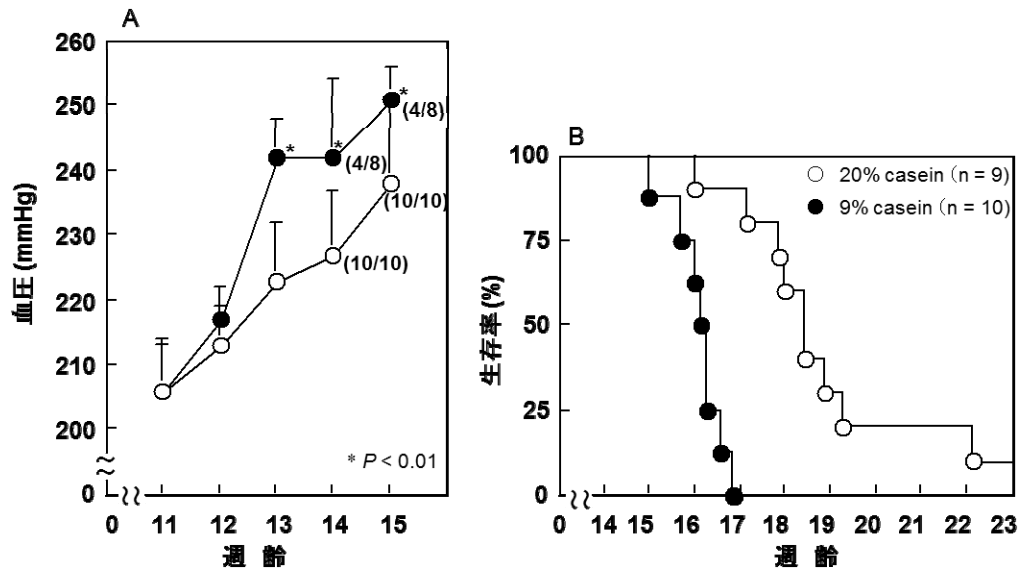


図3 妊娠中に低タンパク質食を摂取した母ラットから生まれたラットに食塩を負荷した後の血圧と寿命

## 6. おわりに

さて、ここまで述べてきた胎児期の栄養と肥満や生活習慣病との関係についての話題は、母親あるいは祖母と子供・孫との関連でした。では男性に関しては関係ないのか、という点が気になるでしょう。そのような伝達を示唆する動物実験の論文が2010年に続けて発表されて非常に話題になりました。ひとつは高脂肪食を摂取させた雄ラットの雌の子供において、インスリンの働きやDNAのメチル化が変化しているというもので、他は低タンパク質食を摂食させた雄マウスの子供で、脂質代謝に関わる遺伝子等の発現が変わっていたというものです。またヒトにおいて、父親が肥満である場合に母親が肥満である場合よりも子供が肥満になるリスクが高いという報告もあります。

このように、どんな食生活をするかによって変わりうるエピジェネティックな制御が、場合によっては孫にまで伝わり、場合によっては父親からも伝わるということが示唆されてきました。今後の研究に期待されることとして、食べ



物によるエピジェネティックな変化がどのようにしてもたらされるかを明らかにすること、そして胎児期や発生初期に生じたプログラムの乱れはその後の食によってどのように改善できるかを明らかにすることであると考えています。

#### 謝辞

高血圧モデルラットの研究を共同で行わせていただいた近畿大学名誉教授村上哲男博士、また研究を進めた食と生命総括寄付講座の연구원や大学院生、特に大谷りら博士に御礼申し上げます。

## プロフィール

かとう ひさのり  
加藤 久典

### 所 属

「食と生命」総括寄付講座

### 略 歴

1988年-1993年 東京大学農学部 助手  
1991年-1993年 米国 NIH 客員研究員  
1993年-1999年 宇都宮大学農学部 助教授  
1999年-2007年 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授  
2007年-2009年 東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授  
2009年 東京大学総括プロジェクト機構 特任教授

### 主な研究活動

食や食に関連する習慣が、どのようにして体に影響を及ぼすか、遺伝子の働きの変化、ホルモンの働きの変化などを中心に調べてきた。遺伝子、タンパク質、代謝物などの変化を網羅的に調べるニュートリゲノミクスを活用した研究を進めている。また、発達期の特定の時期における栄養がその後の健康に及ぼす影響の解析にも力を注いでいる。

### 主な著書

- (1) 「健康栄養学－健康科学としての栄養生理化学－」小田裕昭、加藤久典、関泰一郎（編著）共立出版（2005）
- (2) 栄養学の新しい潮流－分子栄養学からニュートリゲノミクスへ、加藤久典 食品と技術、404, 1-9 (2005)
- (3) Nutrigenomics: the cutting edge and Asian perspectives. H. Kato, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 17(S1), 12-15 (2008)
- (4) 胎内の低栄養環境で生じる高血圧の発症機序、大谷りら、加藤久典、村上哲男 医学のあゆみ、235, 833-837 (2010)
- (5) 「食べ物と健康」佐藤隆一郎、加藤久典（編集）学文社（2012）
- (6) 「基礎栄養学」佐藤隆一郎、加藤久典（編集）学文社(2012)
- (7) タンパク質およびアミノ酸栄養に起因する生活習慣病発症機序の解明、大谷りら、佐藤正幸、小山彩香、村上哲男、加藤久典 アミノ酸研究、6, 141-147 (2012)

# M e m o

< 司 会 進 行 >

応用生命工学専攻

准教授 日高 真誠

## プロフィール

ひだか まこと  
日高 真誠

### 所 属

応用生命工学専攻 分子育種学研究室

### 略 歴

1986年 東京大学農学系研究科農芸化学専攻(農学博士)

1987年 東京大学農学部 助手

2000年 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授

2007年 東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授

### 主な研究活動

1. イネを取り巻く窒素固定細菌に関する分子生態学的研究  
—窒素固定細菌は生物窒素肥料としてどのように活用すればよいのか
2. 出芽酵母における tRNA を題材とした細胞生物学的研究  
—細胞が生きるか死ぬかはどのように決定されるのか

### 主な著書

- (1) Inoue-Ito S, Yajima S, Fushinobu S, Nakamura S, Ogawa T, Hidaka M, Masaki H. (2012) Identification of the catalytic residues of sequence-specific and histidine-free ribonuclease colicin E5. J Biochem. 152, 365-372.
- (2) Shigematsu M, Ogawa T, Kitamoto HK, Hidaka M, Masaki H. (2012) Specific phase arrest of cell cycle restores cell viability against tRNA cleavage by killer toxin. Biochem Biophys Res Commun. 420, 750-754