

2017年8月10日（木）

公開シンポジウム

「食の科学研究最前線—機能性食品と日本食」



日本食の栄養と健康増進機能

- 1) 東北大学未来科学技術共同研究センター（NICHe）
戦略的食糧バイオ未来技術構築 プロジェクトリーダー・教授
- 2) 東北大学大学院農学研究科 食の健康科学ユニット 教授

宮澤陽夫

1

食品に求められる機能性の意義

消費者の健康志向への対応

食品機能研究の進展

新たな高付加価値商品の開発

「機能性に係る表示」

(ナイアガラの滝)

2

最近の 食品機能解析機器の進歩

(仙台青葉城址からの展望)



化学発光-HPLC

生体の過酸化脂質や
ポリフェノールの定量



LC-ESI-TOF MS/MS MicroTOF Q (Bruker)

生体の成分、代謝物の
構造解析
精密質量分析



LC-MS/MS 4000 Q TRAP (AB-SCIEX)

生体の微量成分、代謝物の定量
超高感度分析



クリーンベンチ 細胞操作



顕微鏡 CO₂ インキュベータ
細胞培養



DNA マイクロアレイ

遺伝子発現の変化を識別



リアルタイム PCR

遺伝子発現の定性



動物実験棟

2013年12月 **ユネスコ無形文化遺産**に指定

日 月 日 年 月 日 1950年2月1日第3種郵便物認可

和食 遺産登録へ



昨年11月、京弁当を配って和食のユネスコ無形文化遺産登録をPRする料理人＝京都市

補助機関が勧告

文化庁は22日、ユネスコ（国連教育科学文化機関）の無形文化遺産に推薦していた「和食」について、事前審査をするユネスコの補助機関が「登録」を勧告したと発表した。同行によると補助機関が「登録」を勧告して覆った例はなく、12月にアゼルバイジャンで開かれる政府間委員会で正式に登録が決まる見通しだ。

無形文化、料理で5件目

政府は昨年、「自然の尊重」という精神を表現している「社会的慣習」として「和食」を推薦した。多様な食材を新鮮なまま使用▽コメを中心に栄養バランスに優れた構成▽自然の美しさや季節感を表現▽正月や田植えなどの年中行事と密接に関連、といった特徴を挙げ、食材や料

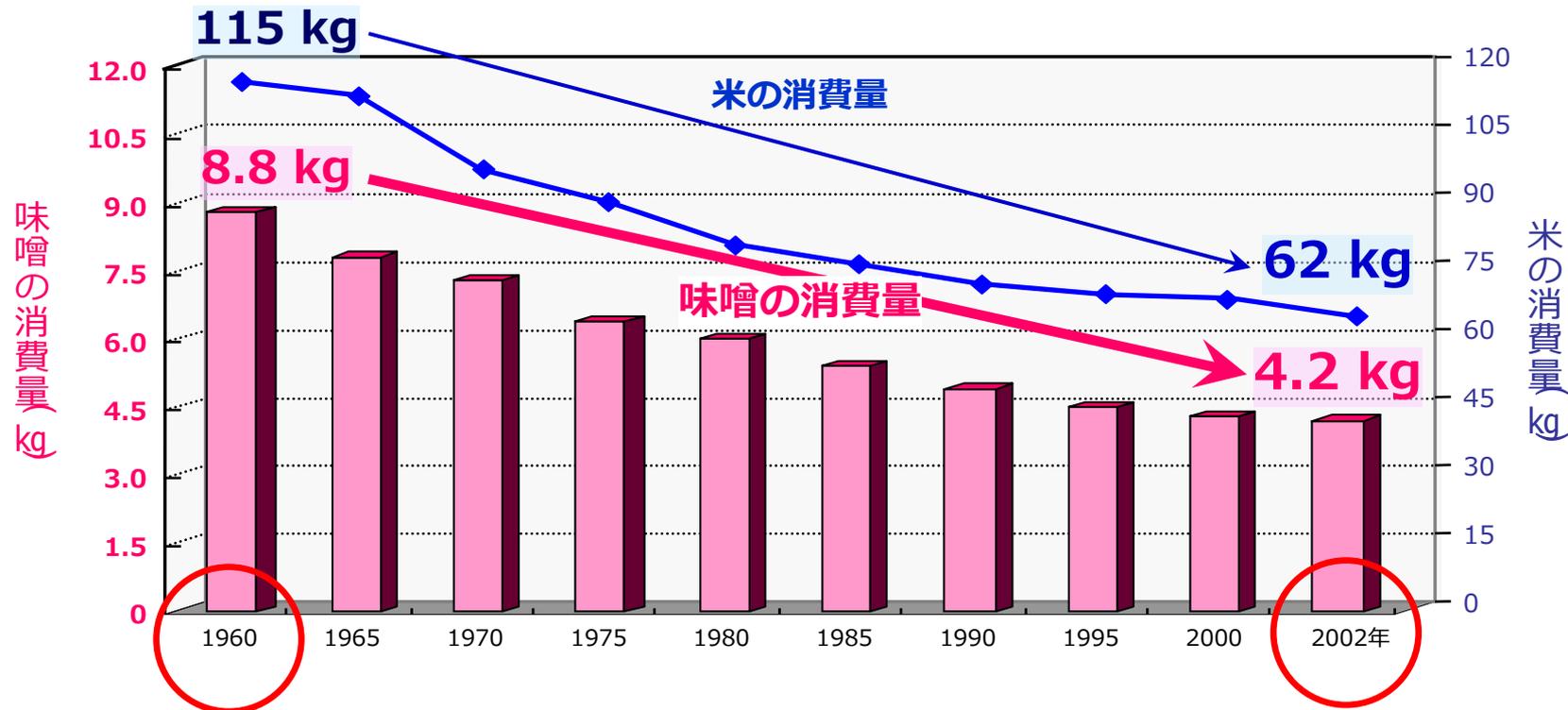
理法だけでなく、家族や地域の結びつきを強める「日本食文化」として登録を目指した。東京電力福島第一原発の事故による放射能汚染で打撃を受けた国産食材のイメージ回復も狙っている。

健康や環境に配慮し、外国の食文化も取り入れて変化してきた「和食」の無形文化遺産登録で、政府は、日本の食文化への理解が広まることや、文化の多様性や人類の創造性を示すことにつながるかと期待する。

「無形文化遺産」は、芸能や祭り、伝統工芸技術などを対象とする。遺跡や自然が対象の「世界遺産」、文書や絵画などが対象の「世界記憶遺産」とともにユネスコの「三大遺産事業」と言われている。国内からは2012年までに歌舞伎など21件が登録されて

- 2010年
- ① フランスの美食術
 - ② 地中海料理
 - ③ メキシコの伝統料理
- 2011年
- ④ ケシケキの伝統食（トルコ）

国民1人当たりの味噌と米の年間消費量の変化

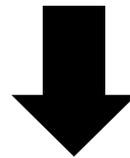


(資料)農林水産省「食料需給表」

肉料理がメインディッシュになり肉消費が増大
主食の米消費が減少し、副食の味噌汁も消費減少

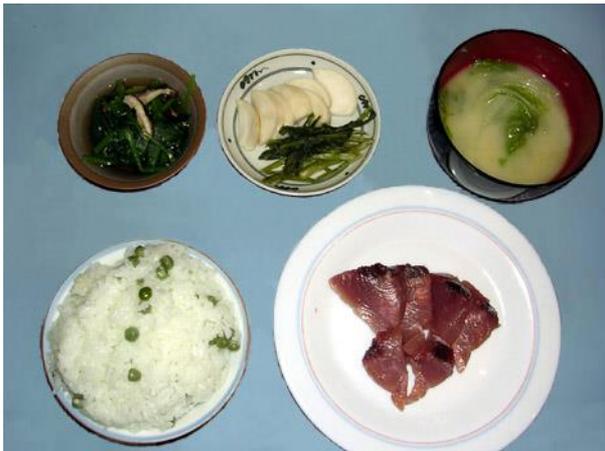
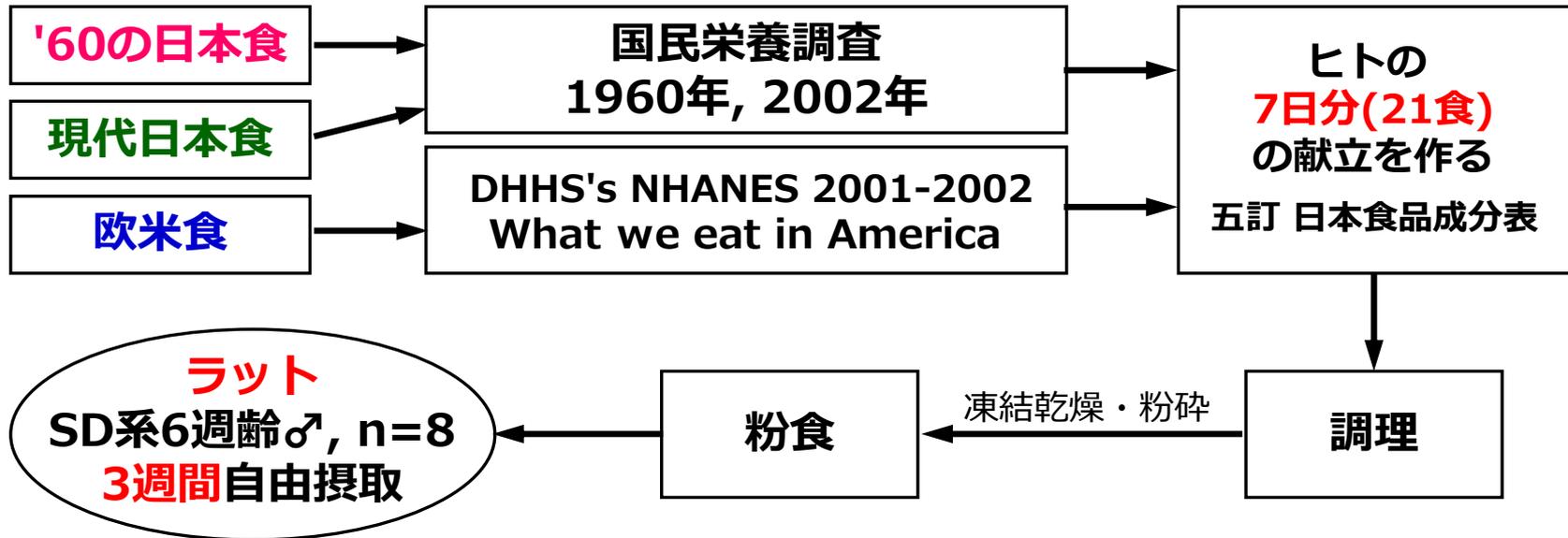
『ご飯（穀類） + 味噌汁 + 魚・豆腐』の日本型食生活の崩壊
⇒ 生活習慣病・肥満の増加なのか

**日本人の食事と欧米人の食事を丸ごとで
その健康有益性を評価できる方法論を確立したい**



**食べ物は消化吸収を経て肝臓に入るので、
肝細胞の遺伝子発現を調べれば評価できるのでは
マウス、ラット、ヒト**

献立を作り、調理し、ラットに与え、肝臓の遺伝子発現を解析



1960年代の日本食



現代日本食

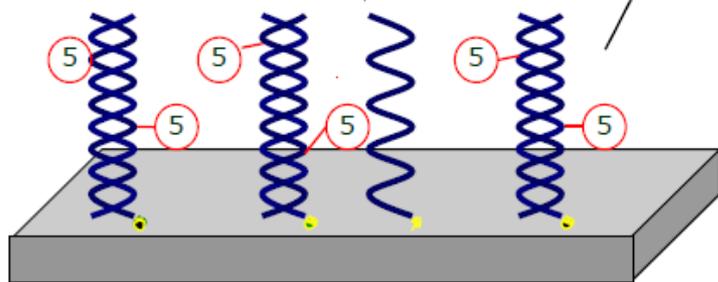


欧米食

DNAマイクロアレイ

遺伝子の発現量を比較する実験

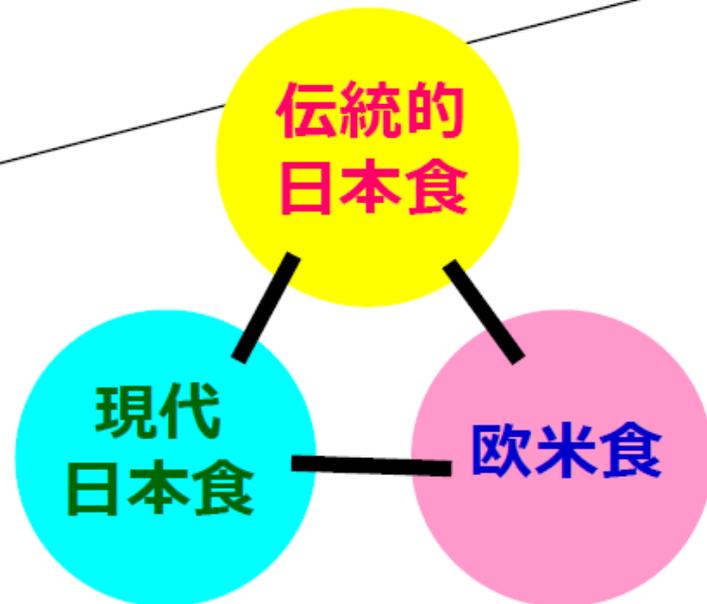
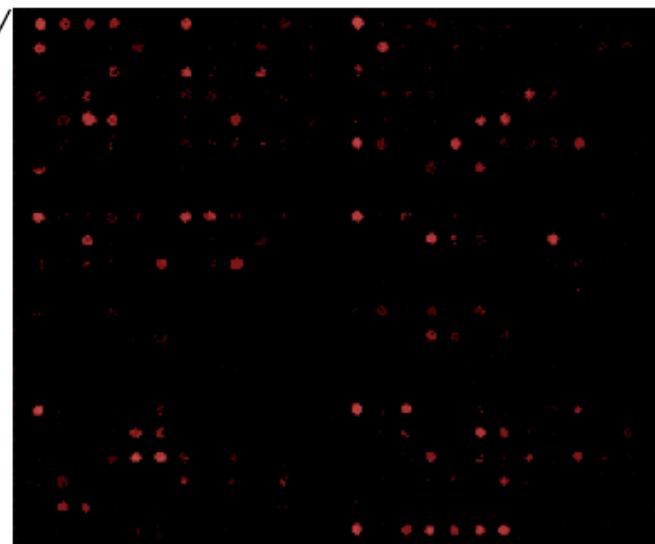
肝臓
↓ RNAの抽出
Total-RNA
↓ 逆転写
cDNA
↓ 転写・標識化
蛍光標識cRNA (Cy5:赤色)



ハイブリダイゼーション
(cRNAがアレイ上のプローブと特異的に結合する)

↓ スキャニング

解析
(遺伝子の発現比を測定する)

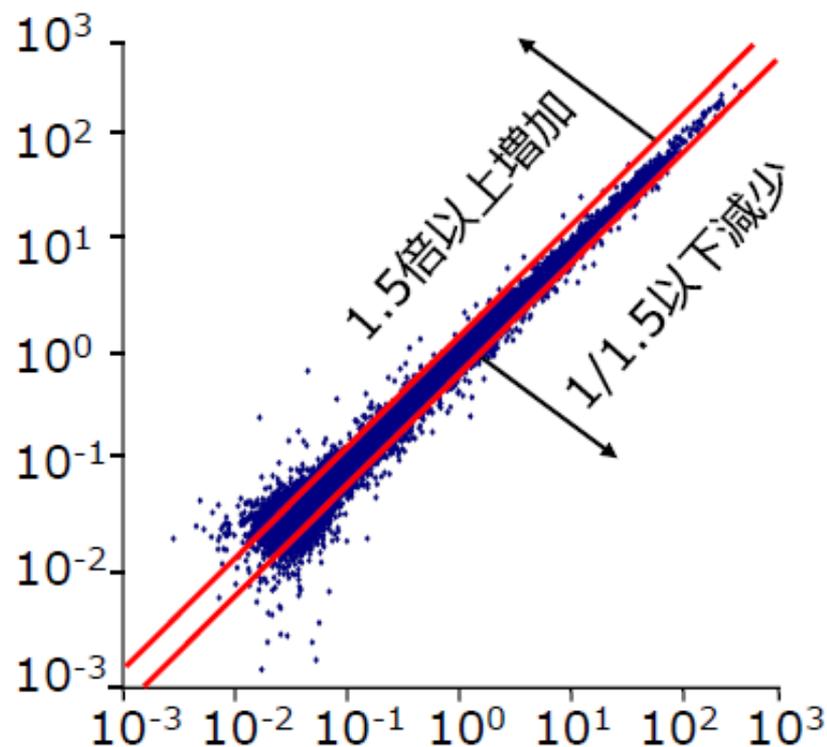


3つの食事について肝臓の遺伝子発現を比較する

1960年代の日本食の遺伝子発現 (現代日本食と比較)

肝細胞の遺伝子発現

1960年代の日本食



現代日本食

解析した遺伝子 10,399 個中
1.5 倍以上に発現が増減したものの

614 個 (6%)

遺伝子の機能分類

1960年代日本食は

遺伝子の機能	↑増加	↓減少
ストレス応答	0	5
エネルギー(糖)代謝	6	2
脂質代謝	12	4
タンパク質代謝	7	7
イオンチャネル/輸送	8	14
輸送/結合タンパク質	15	10
シグナル伝達	26	29
細胞成長/接着	8	10

1960年代の日本食は

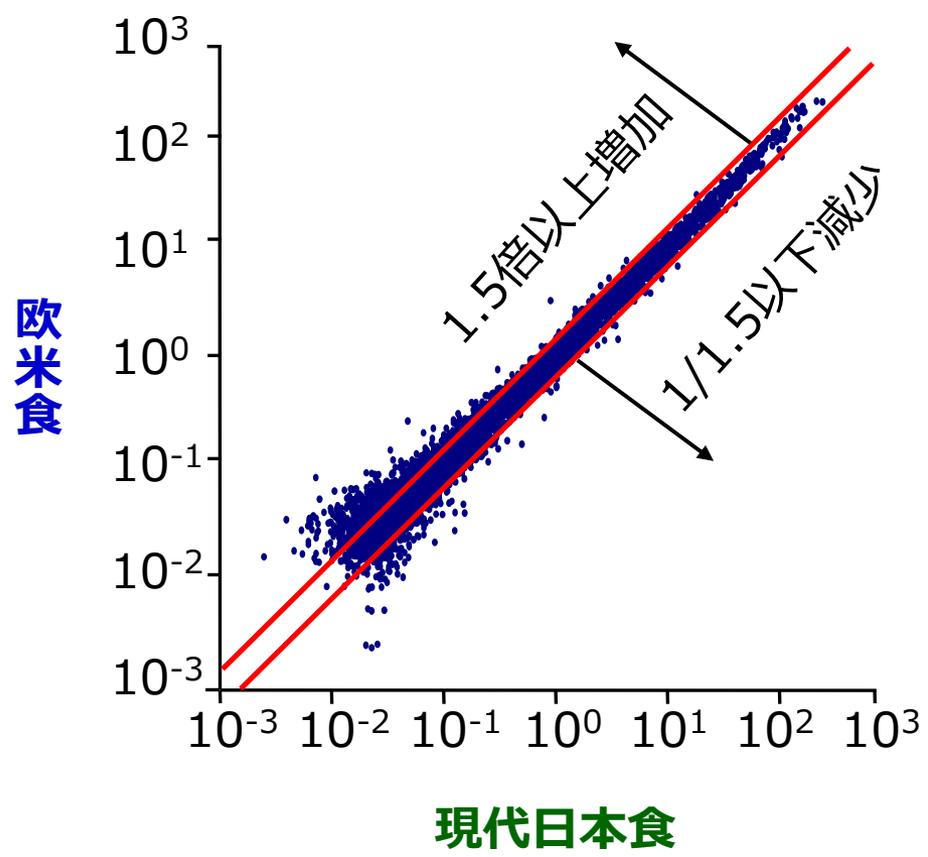
ストレス性が低い

エネルギー(糖)代謝を亢進

脂質代謝を亢進

都築ら、栄食誌 (2008)

遺伝子の発現強度



遺伝子の機能分類

遺伝子の機能	↑増加	↓減少
ストレス応答	7	0
エネルギー(糖)代謝	3	7
脂質代謝	3	7
タンパク質代謝	11	6
イオンチャネル/輸送	12	8
輸送/結合タンパク質	13	6
シグナル伝達	31	16
細胞構造	6	2
細胞成長/接着	11	8

解析対象の遺伝子 10,399 個中
 発現が 1.5 倍以上の増減を示したものの
 ↓
 565 個 (5.4%)

**欧米食では、ストレス性が高く
 エネルギー(糖)代謝と脂質代謝は
 低下する**

欧米食

* Real-Time PCRで発現比を確認

発現比	遺伝子名	機能
1.6	AFLATOXIN B1 ALDEHYDE REDUCTASE (AFAR)	detoxification
*1.7	ARYL HYDROCARBON RECEPTOR (AHR)	detoxification
1.7	BREAST CANCER 1 (BRCA1)	DNA repair
*1.6	GADD45A	DNA damage
2.5	HSPT70	chaperone
1.6	INTERLEUKIN 1 RECEPTOR, TYPE 1 (IL1R1)	Inflammatory response
1.5	UROCORTIN (UCN)	oxidative stress response

欧米食はストレス性が高い

1960年代の日本食

発現比	遺伝子名	機能
*-1.9	ACTIVATING TRANSCRIPTION FACTOR 3(ATF3)	stress response
-1.6	ALDH4	detoxification
-1.9	CYP3A2	detoxification
-1.7	MAPK8IP	stress response
-1.6	SELECTIN, ENDOTHELIAL CELL (SELE)	inflammatory response

1960年代の日本食はストレス性が低い

- 日本食は欧米食と比べて、ストレス性が低く、脂質過酸化も少ない
- 日本食は欧米食と比べて、コレステロールの異化・排出促進を活発にし、脂肪蓄積が少ない
- 伝統的日本食は現代日本食に比べ、エネルギー代謝効率が良く、今の長寿者の健康に大きく貢献したと考えられる

健康には、食事、スポーツ、低ストレス環境が大切！

3

食品の機能と加工技術



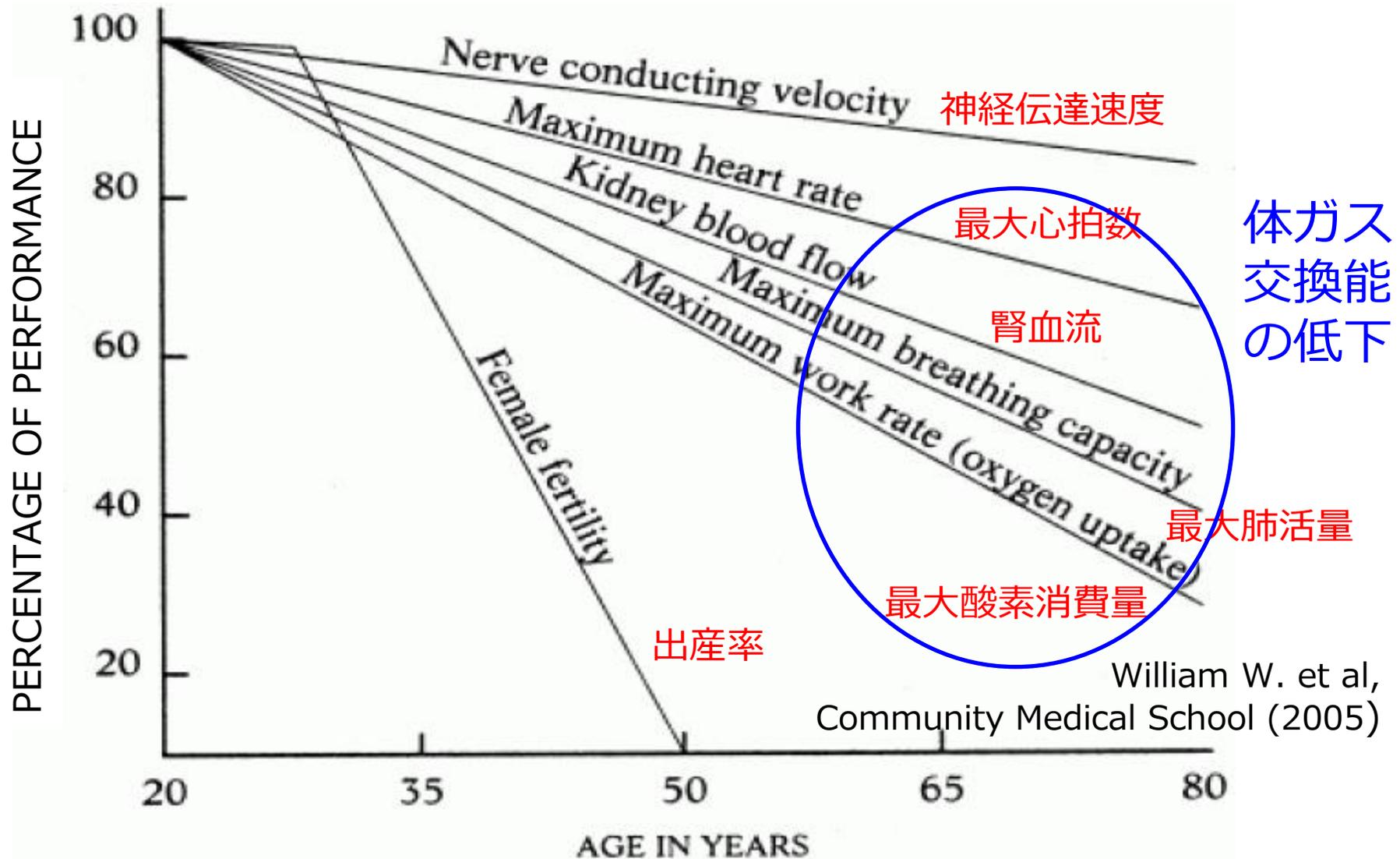


Irrevocable but Modifiable

Definition of Ageing: "A decreasing ability to survive"

“老化” = “生存能の低下”

William W. et al, Community Medical School (2005)



「生命機能減衰の予防は“新しい食”の実装で可能」

細胞内器官の立体像を走査電顕で見た(4万倍) (肝炎、肝癌)



ミトコンドリア

ゴルジ装置

凸面(形成面)

凹面(成熟面)

分泌顆粒



細胞・器官の老化

光検出の理論感度

相対感度

フォトン 検出
(化学発光)

20,000

蛍光 検出

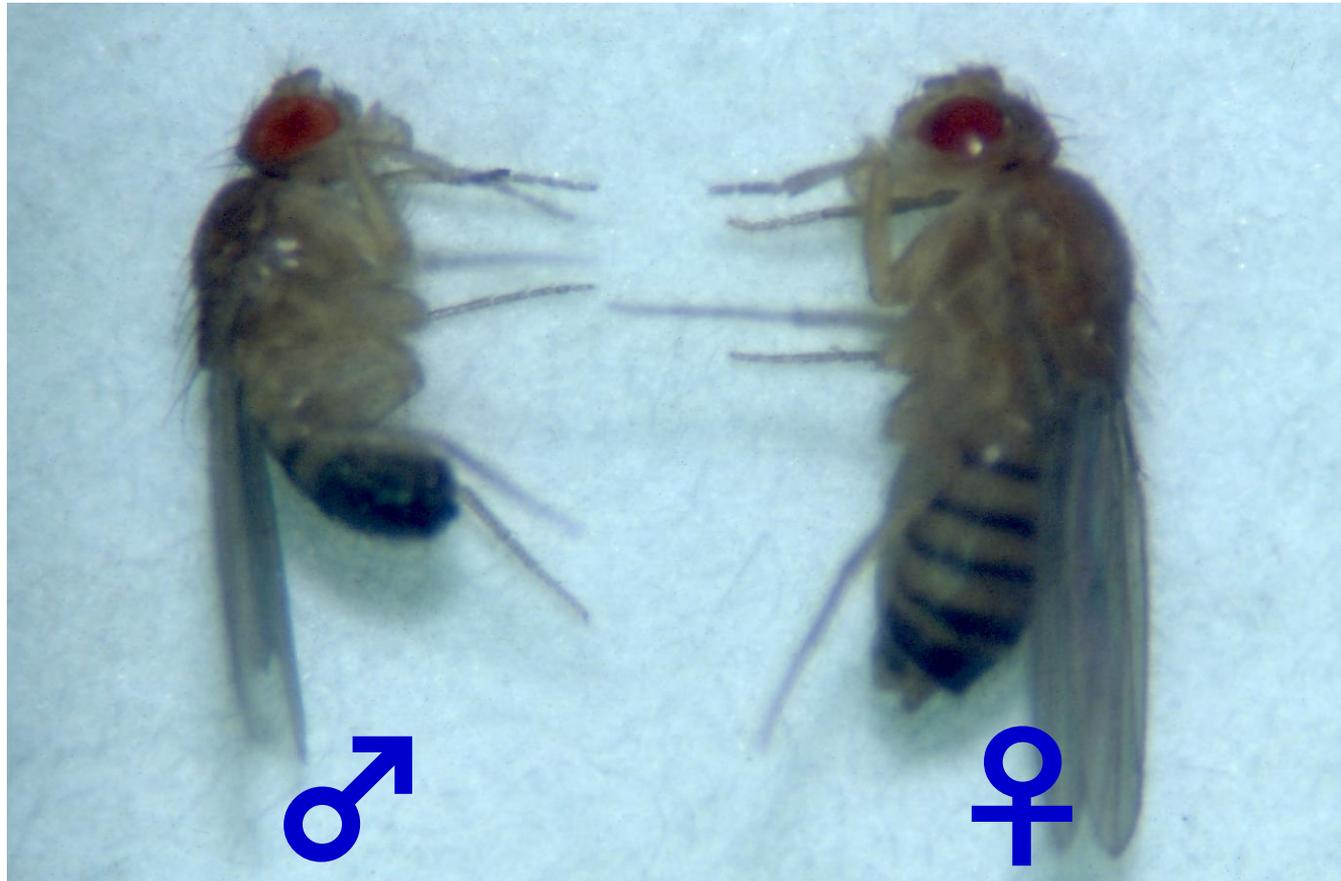
1

UV 検出

0.00001

ヒト血中の正確な過酸化脂質定量を可能にしたい

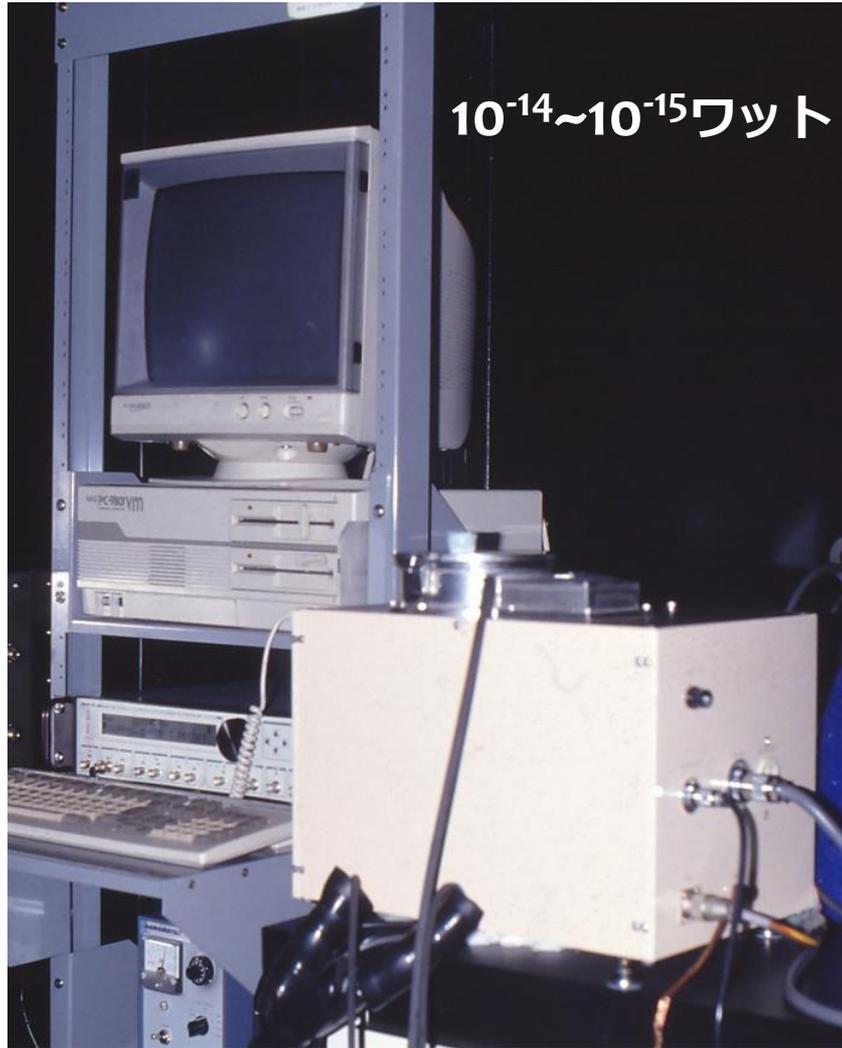
寿命2ヶ月、翅毛スポット試験



平面内細胞極性を発達させ多細胞体を構築
体細胞突然変異の検出

生物フォトン（活性酸素、励起酸素分子）の未侵襲検出に成功

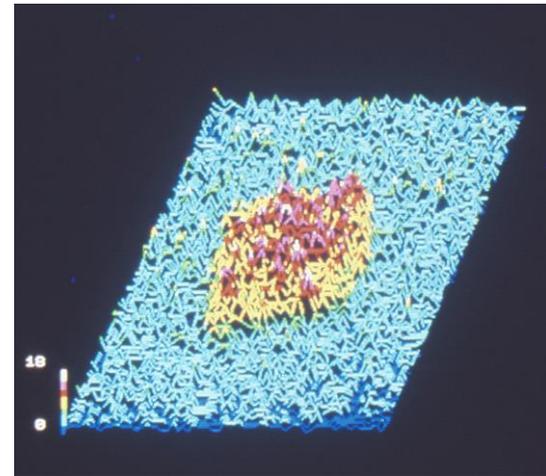
単一光電子計数装置



Drosophila melanogaster 幼虫



フォトン(活性酸素)検出



H. Inaba, T. Miyazawa et al., *Optics Lasers Engineer.* 1982
T. Miyazawa et al., *Agric. Biol. Chem.* 1982, 1984, 1987

新技術開発事業団 創造科学推進事業
「稲場生物フォトン」プロジェクト 1985~1990

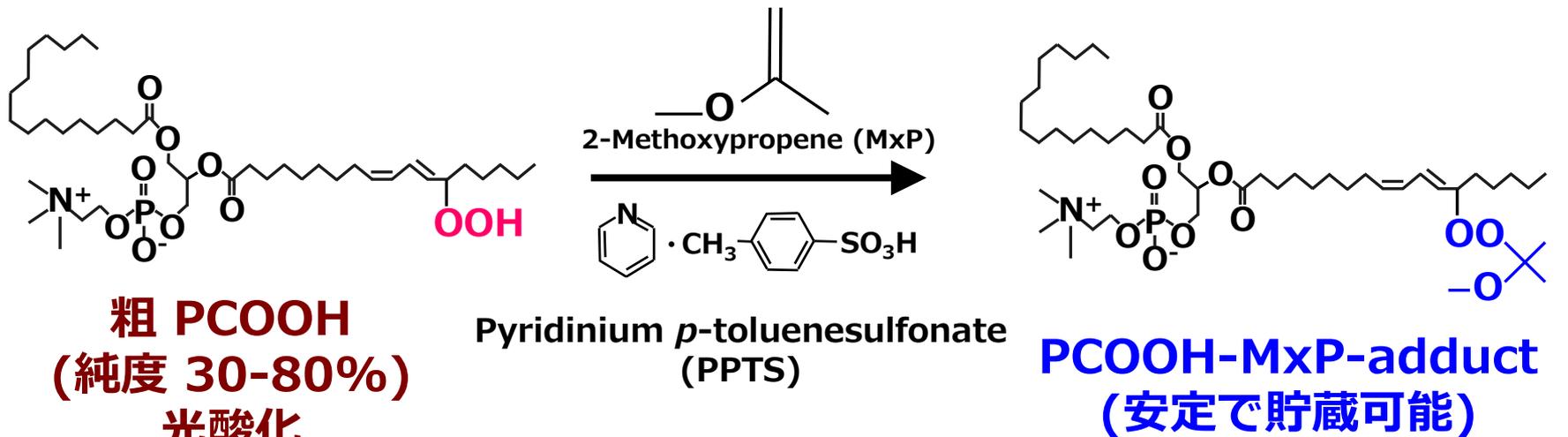
CL-HPLC法の米国特許・PCOOHの存在をめぐる

Amesグループと論争に



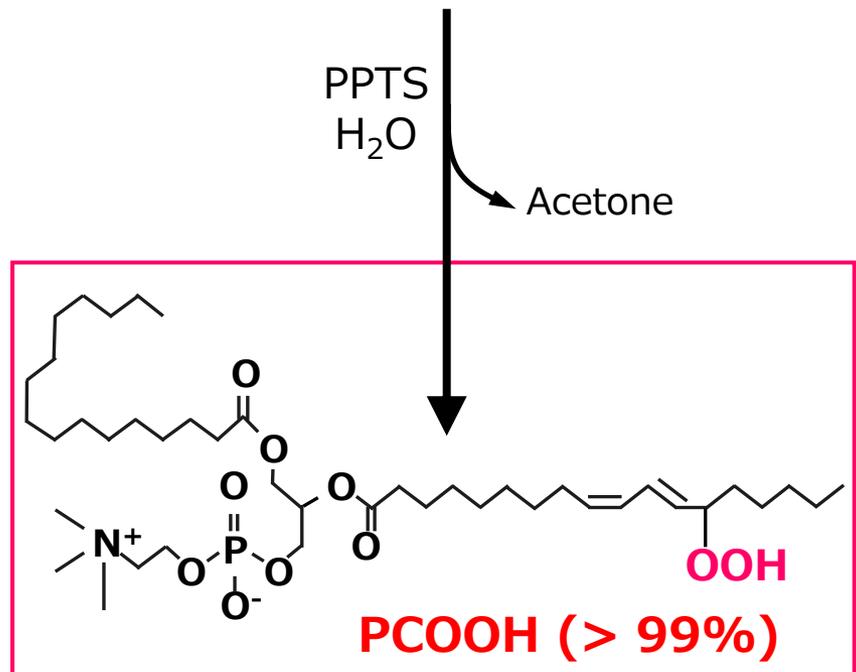
カリフォルニア大学医学部 生化学Bruce Ames教授と San Diego にて (1987)

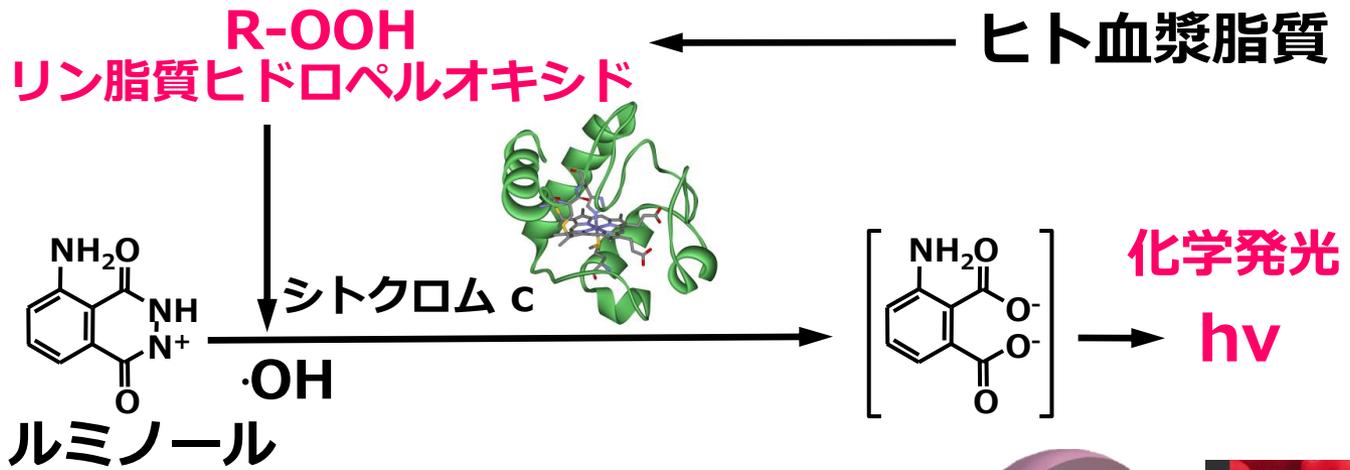
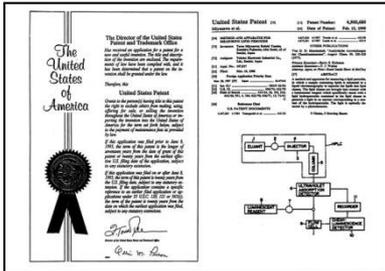
質量分析には高純度PCOOHが必要



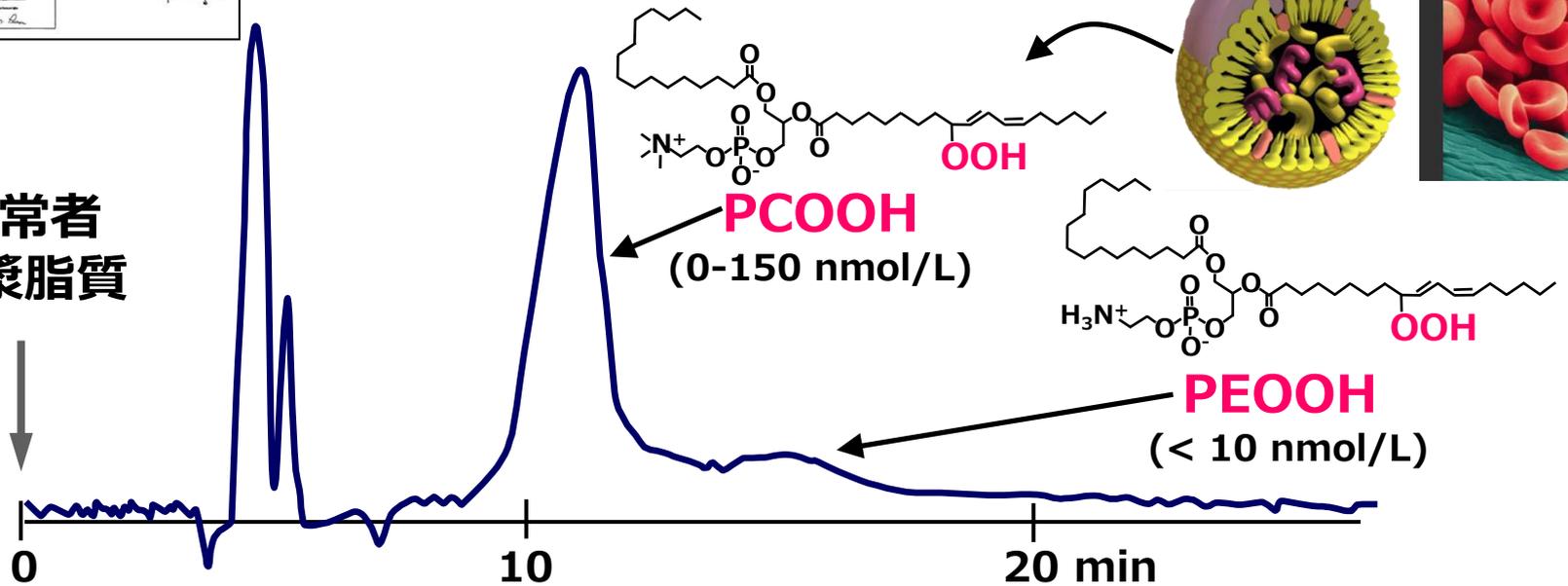
D. Ibusuki, T. Miyazawa et al.,
Preparation of pure lipid hydroperoxides.
J. Lipid Res. (2008)

S. Kato, T. Miyazawa et al.,
Preparation of 13 or 9-hydroperoxy-
9Z, 11E (9E,11E) or 10E,12Z (10E,12E)
-octadecadienoic phosphatidylcholine
hydroperoxide. *J. Oleo sci.* (2014)





健常者
血漿脂質



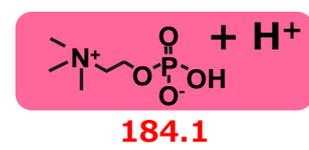
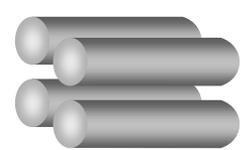
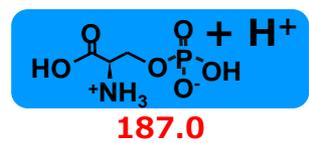
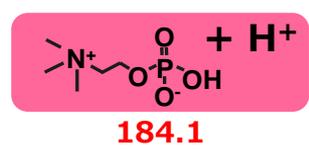
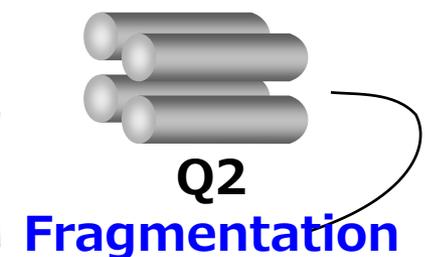
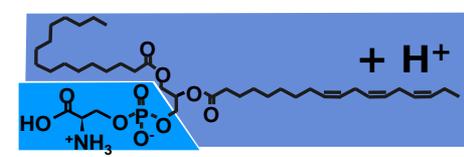
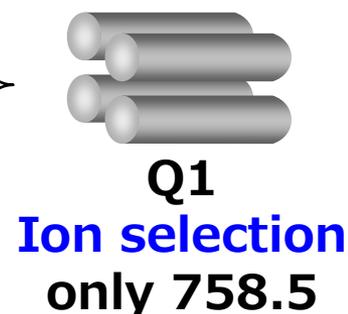
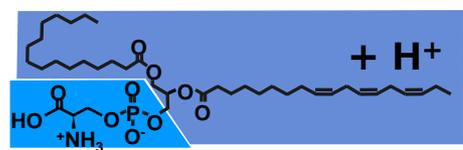
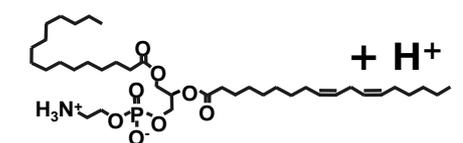
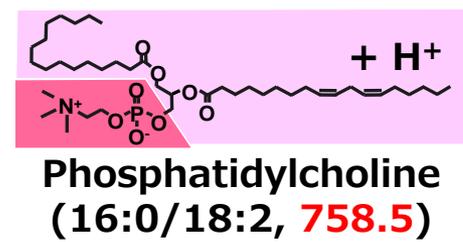
Miyazawa T., Free Rad. Biol. Med. (1989)
Miyazawa T., et al., J. Lipid Res. (1992)
Miyazawa T., et al., Methods Enzymol. (1994)

Bundesrepublik Deutschland Patents, Nr. 38 09 171, (1989)
United States Patent, No. 4,900,680, (1990)
Japan Patent, No. 1,662,320 (1992)

分子種分析 (位置異性、立体異性) が可能に



4000QTRAP® LC-MS/MS (AB-SCIEX)



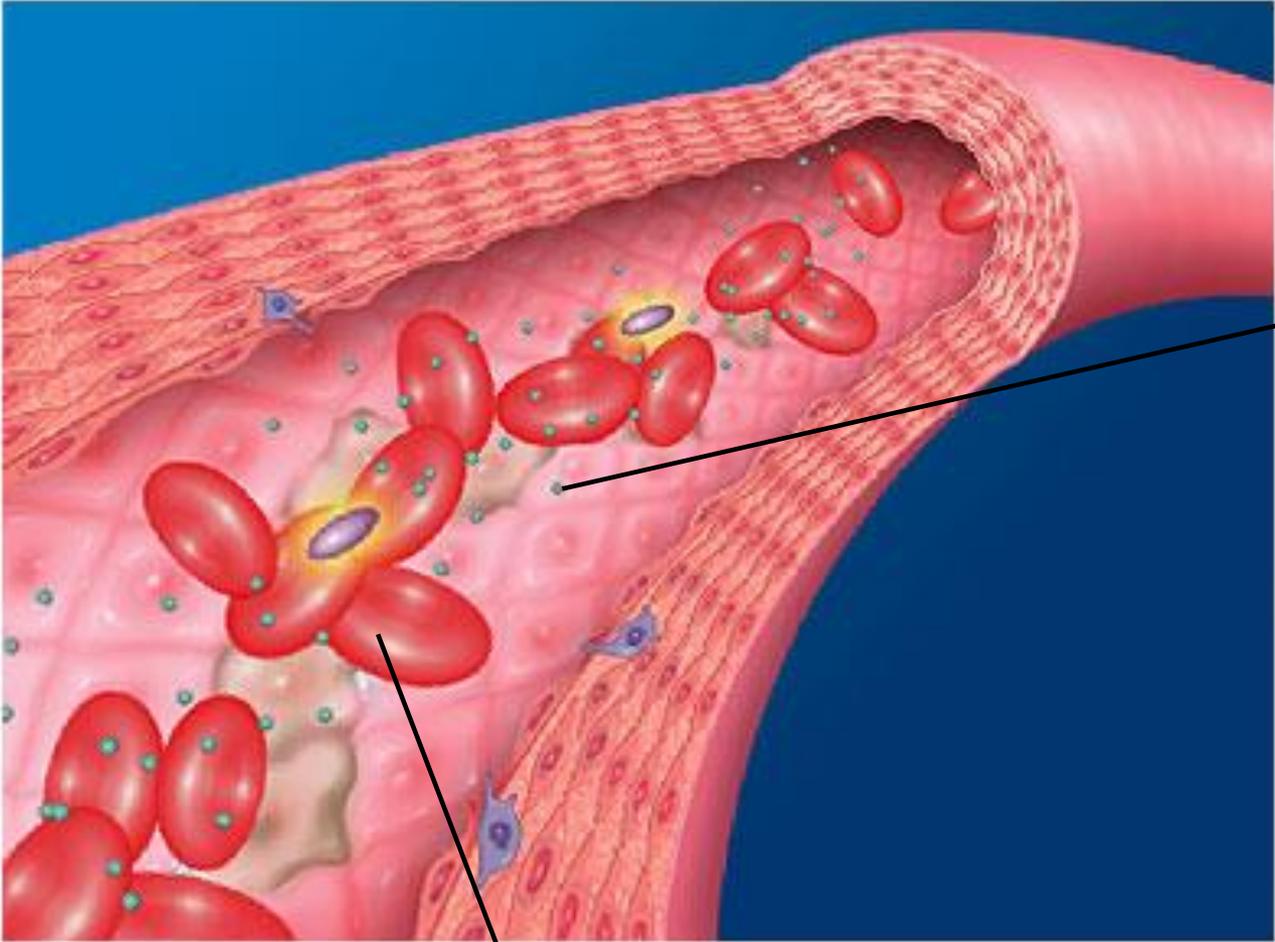
Product ion (Fragment ion)
Ion selection
only 184.1

Detection
16:0/18:2 PC
758.5

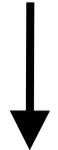
Precursor ion

ラット (月齢)	PCOOH/PC ($10^5 \times$ ratio)		
	脳	肝臓	心臓
Male			
1	0.6 ± 0.1^d	1.9 ± 0.2^d	4.0 ± 0.5^d
7	1.0 ± 0.1^e	<u>4.5 ± 0.7^e</u>	3.0 ± 0.1^e
12	<u>2.5 ± 0.2^f</u>	<u>11.8 ± 0.7^f</u>	4.8 ± 0.4^d
18	<u>3.5 ± 0.4^g</u>	<u>19.7 ± 2.8^g</u>	<u>6.1 ± 0.5^f</u>
Female			
1	0.8 ± 0.1^d	3.0 ± 0.2^d	n.d. ^c
7	1.8 ± 0.1^e	<u>7.1 ± 0.8^e</u>	n.d.
18	<u>3.0 ± 0.2^f</u>	<u>11.3 ± 0.5^f</u>	n.d.

T. Miyazawa, T. Suzuki, K. Fujimoto, Age-dependent accumulation of phosphatidylcholine hydroperoxide in the brain and liver of the rat. Lipids, (1993)



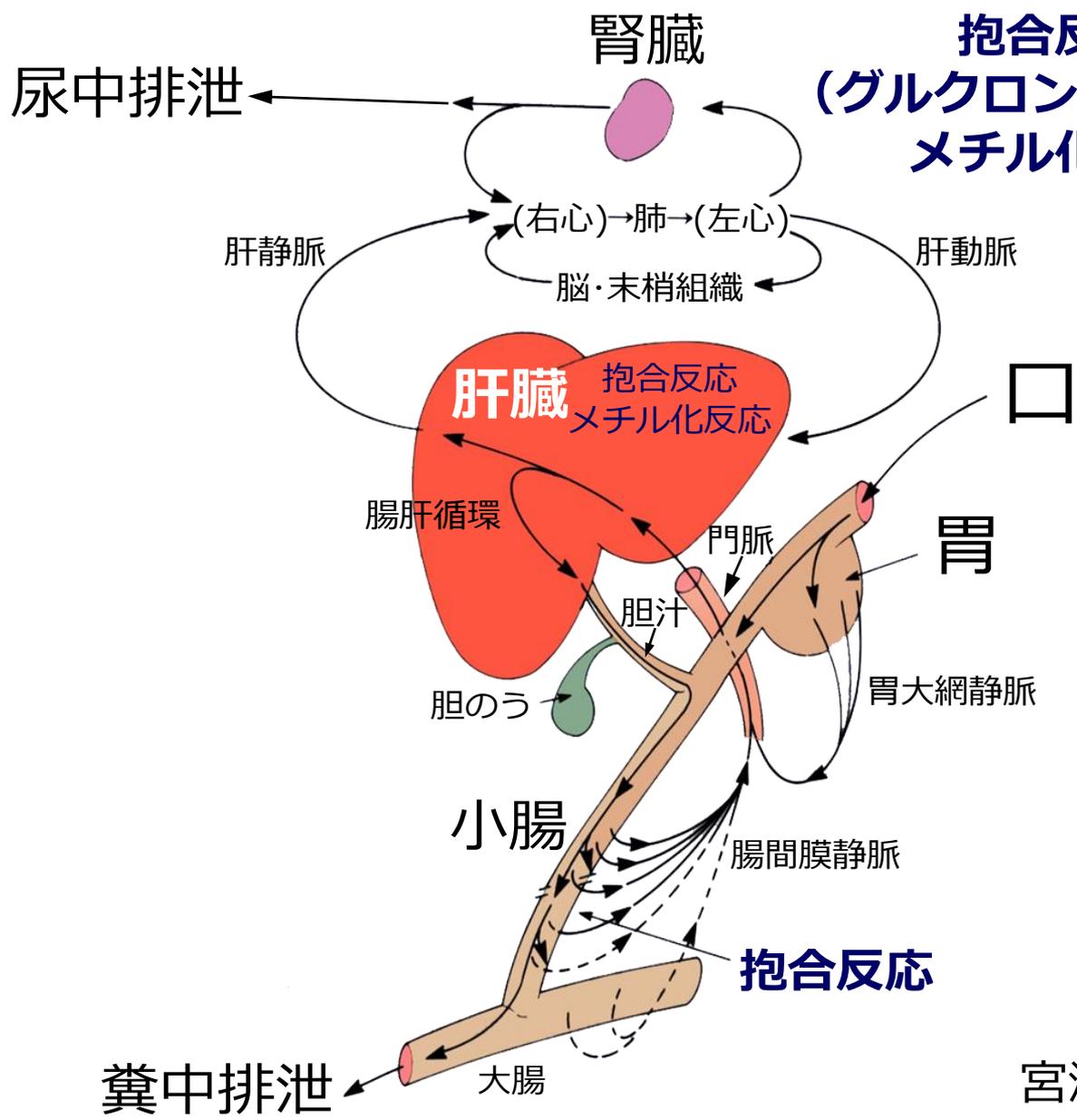
**リポ蛋白質
の過酸化**



**高脂血症
(脂質異常症)
動脈硬化症
心筋梗塞
脳梗塞**

赤血球膜の過酸化

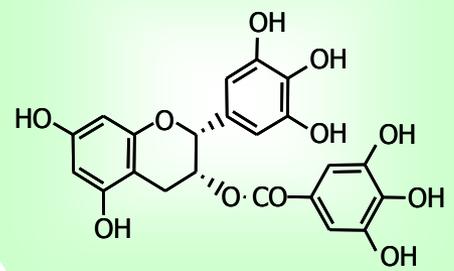
**→ 認知症
アルツハイマー病**



抱合反応
(グルクロン酸、硫酸)
メチル化反応

例えば

カテキン

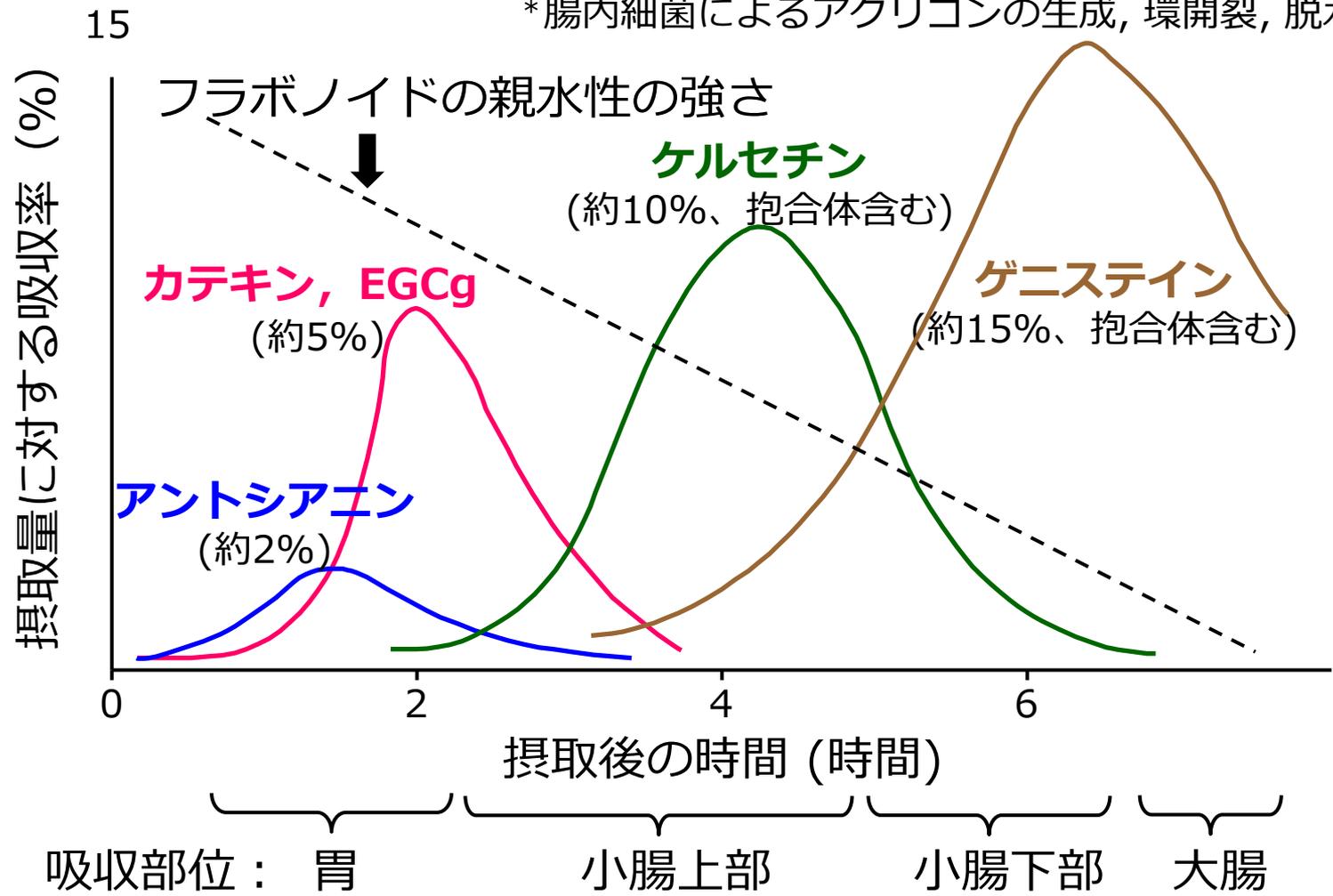


抗酸化の活性型？

小腸上皮細胞による抱合化反応

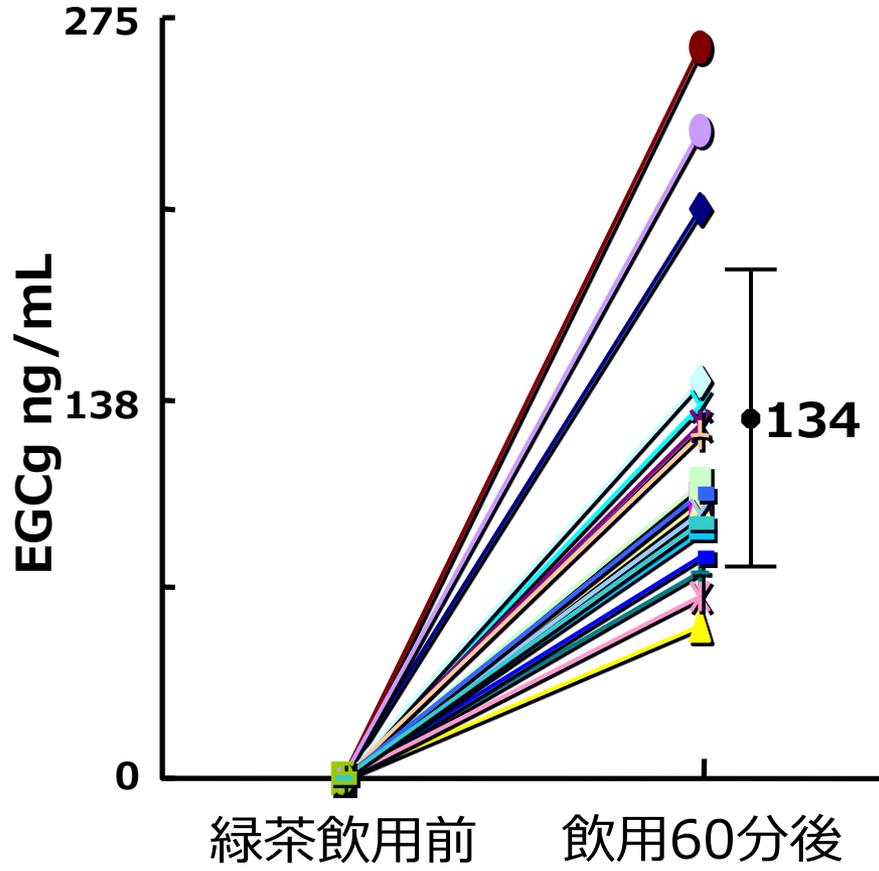
腸内細菌作用*

*腸内細菌によるアグリコンの生成, 環開裂, 脱水反応など

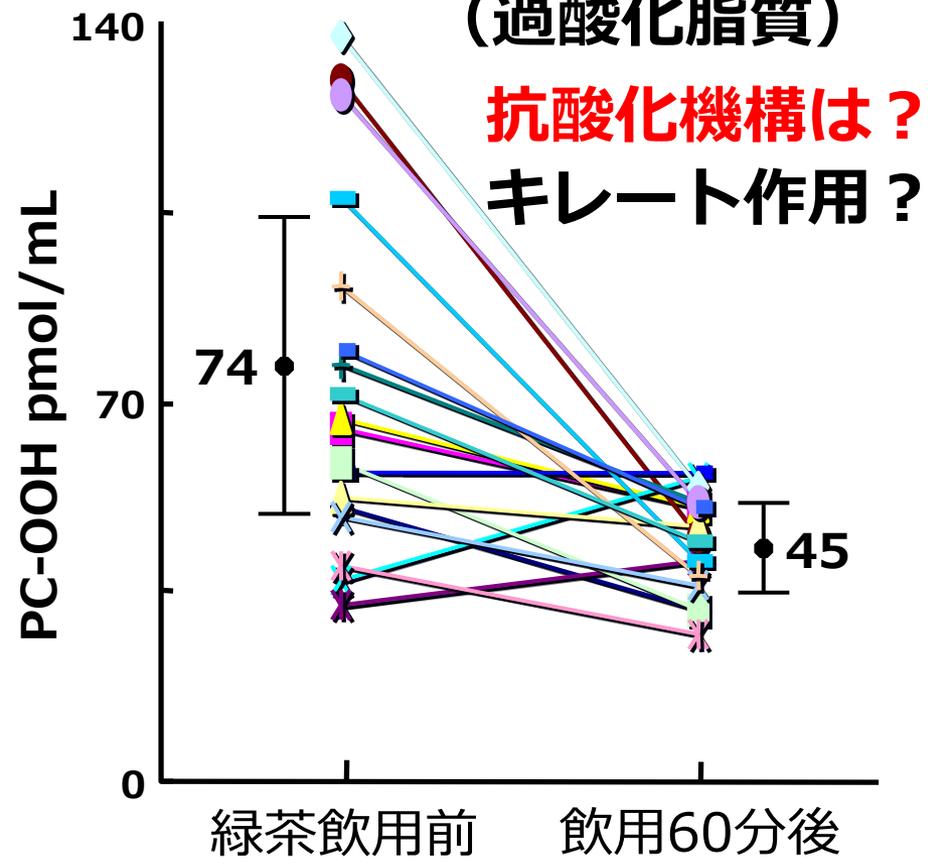


宮澤ら、天然抗酸化物質の吸収と代謝
化学と生物 (2000)

血漿 EGCg



血漿 PC-OOH (過酸化脂質)



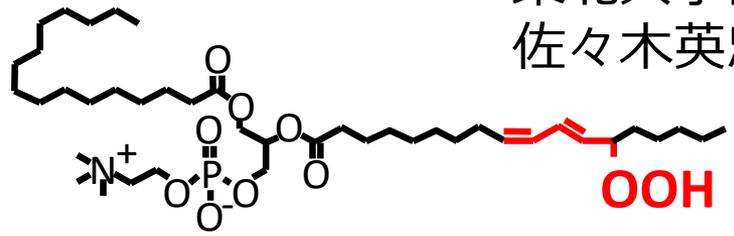
緑茶抽出物摂取量 100 mg EGCg/60 kg

T. Miyazawa et al., Anal. Biochem. (1997), J. Agric. Food. Chem. (1999)

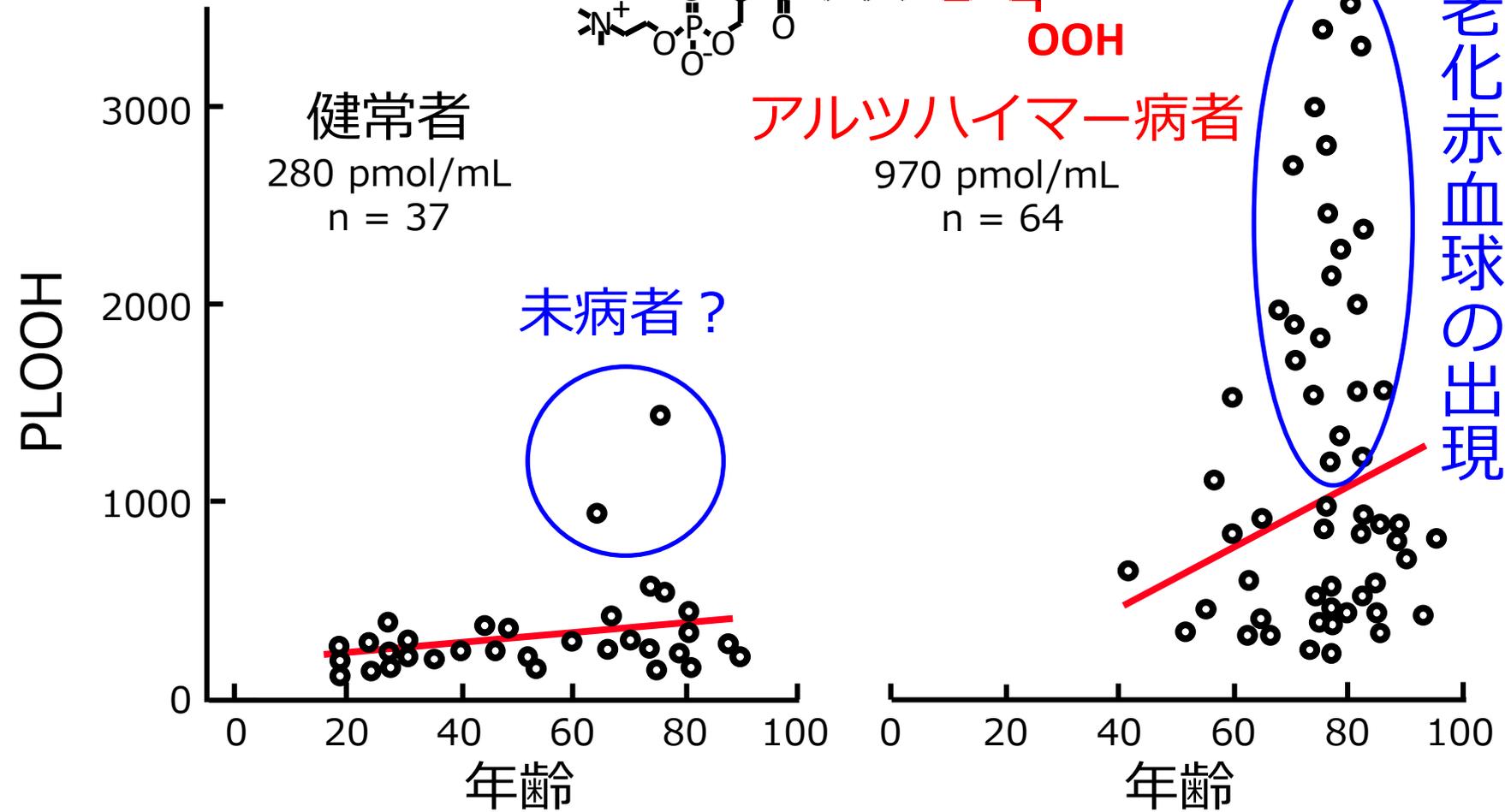
Red Blood Cells of Alzheimer's disease patients

$PC + O_2 \rightarrow PCOOH$
(Peroxidation of RBC membrane phospholipids)

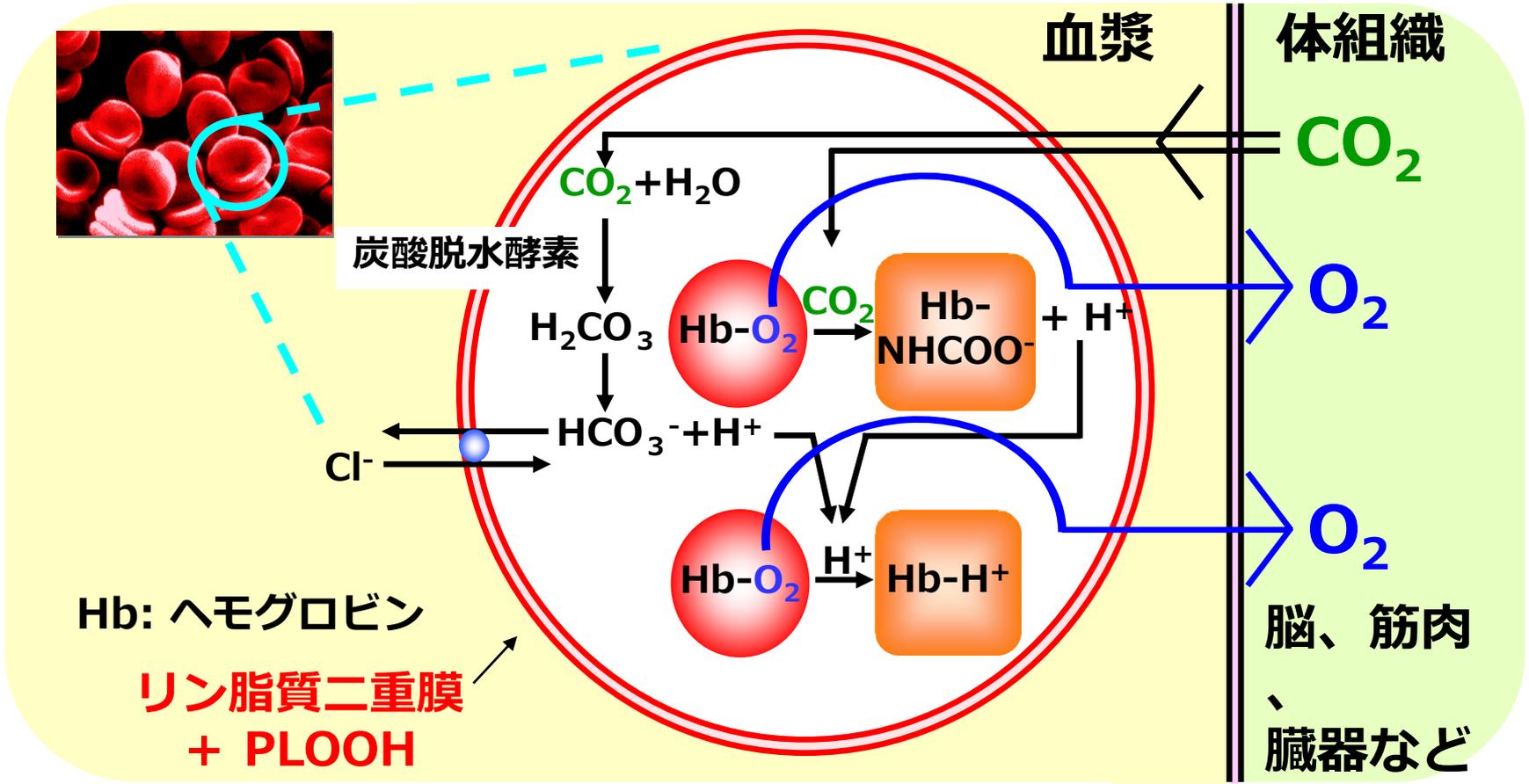
東北大学医学部老人科
佐々木英忠教授との共同研究



(pmol/mL packed cells)

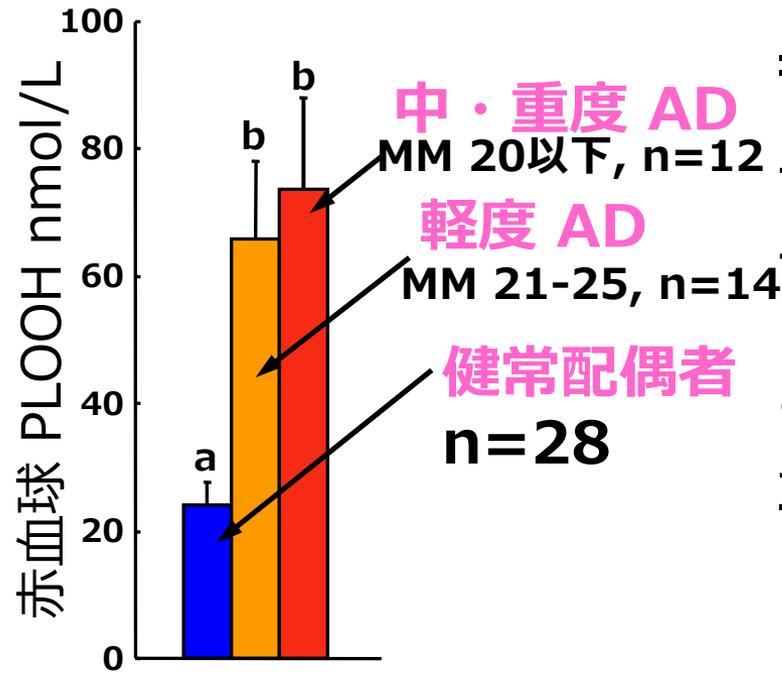


T. Miyazawa et al., Accumulation of phospholipid hydroperoxides in red blood cell membranes in Alzheimer disease. *Oxygen Radicals* (1992)



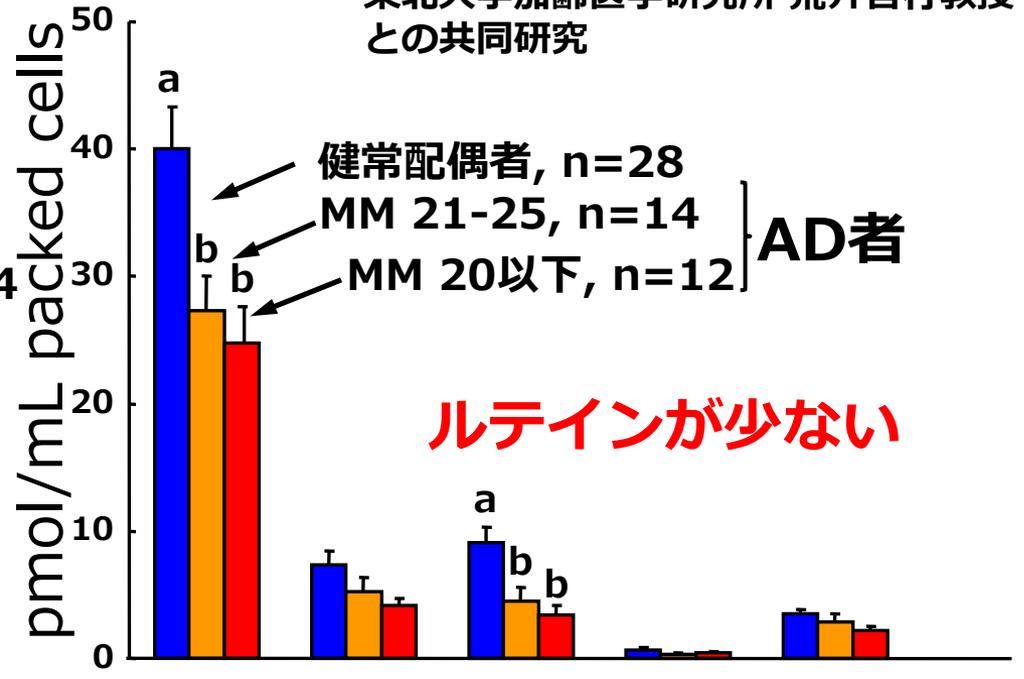
Kiko, T., Miyazawa, T. et al., Significance of Lutein in Red Blood Cells of Alzheimer's Disease Patients. *J. Alzheimer's Dis.*, **28**: 593-600 (2012)

赤血球過酸化リン脂質 (老化 RBC)



赤血球カロテノイド

東北大学加齢医学研究所 荒井啓行教授との共同研究



アルツハイマー症の赤血球は過酸化脂質多い

ルテインが少ない

ルテイン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、α-カロテン、β-カロテン

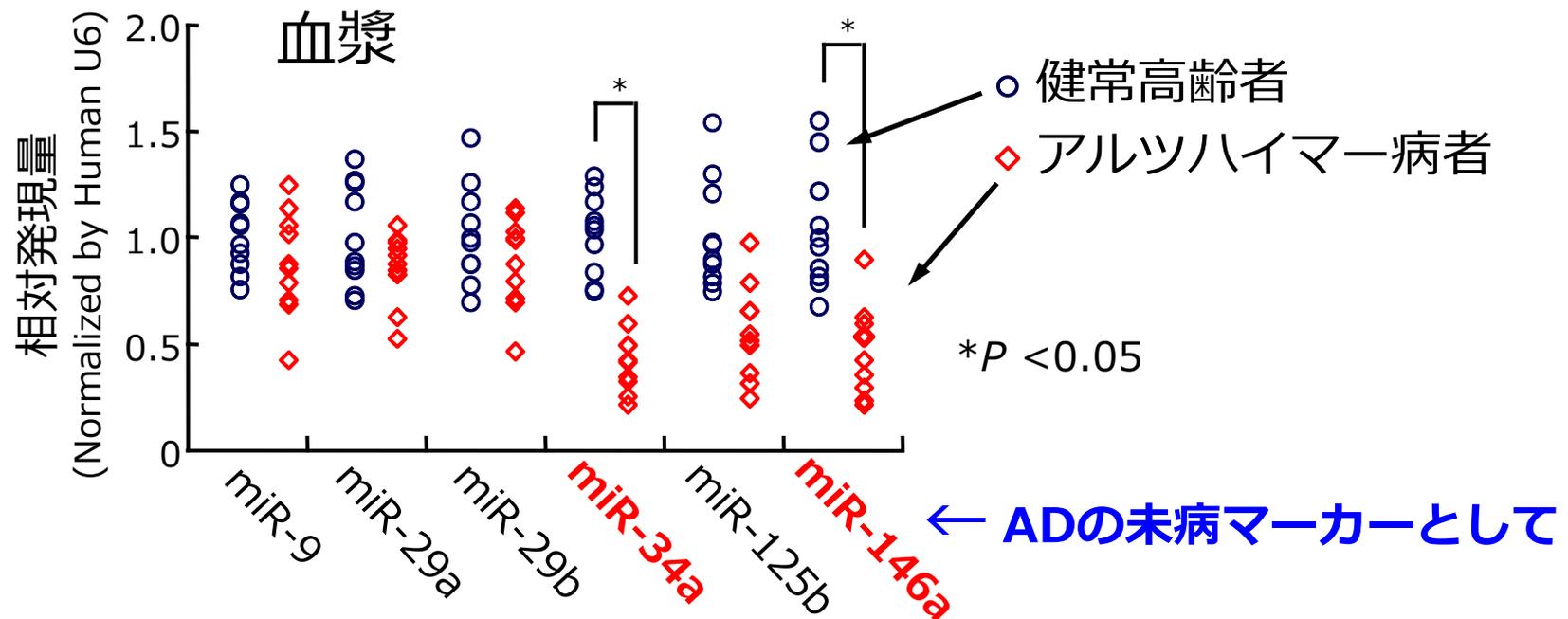
Kiko, T., Nakagawa, K., Tsuduki, T., Miyazawa, T., et al. Significance of lutein in red blood cells of Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis.*, 2012

MicroRNAs in Plasma and Cerebrospinal Fluid as Potential Markers for Alzheimer's Disease

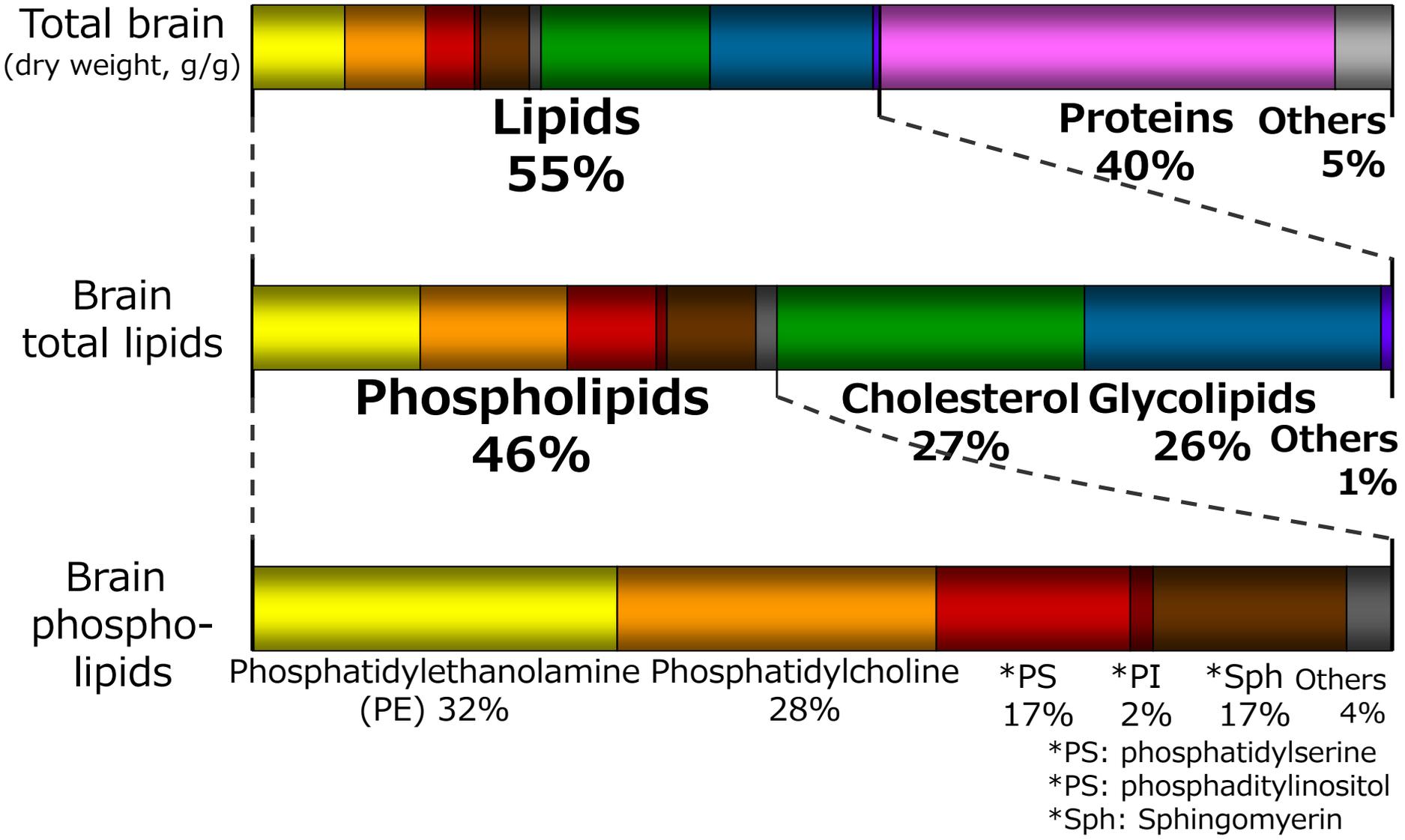
Journal of Alzheimer's Disease **39**, 253-259 (2014)

Takehiro Kiko^a, Kiyotaka Nakagawa^{a,*}, Tsuyoshi Tsuduki^b,
Katsutoshi Furukawa^c, Hiroyuki Arai^c and Teruo Miyazawa^a

**MicroRNAはタンパク質をコードしない21~25塩基のRNAのことで、
標的となるmRNAを分解することにより遺伝子発現を調節する。**



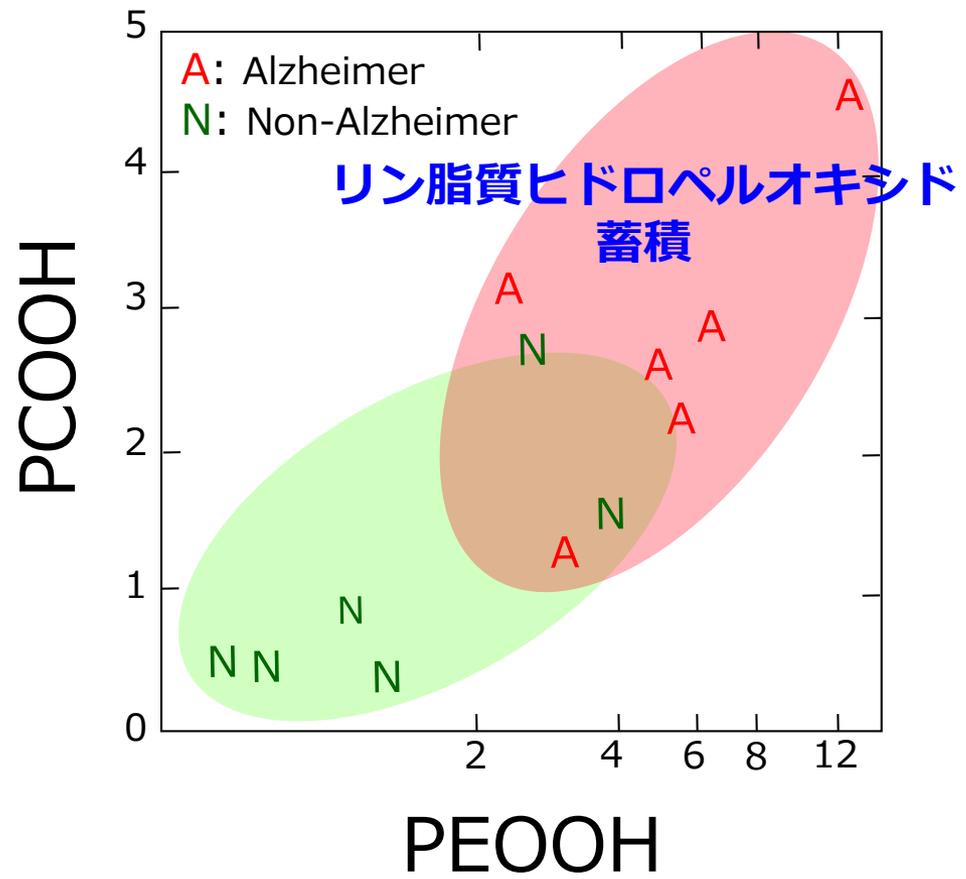
Composition of brain lipids



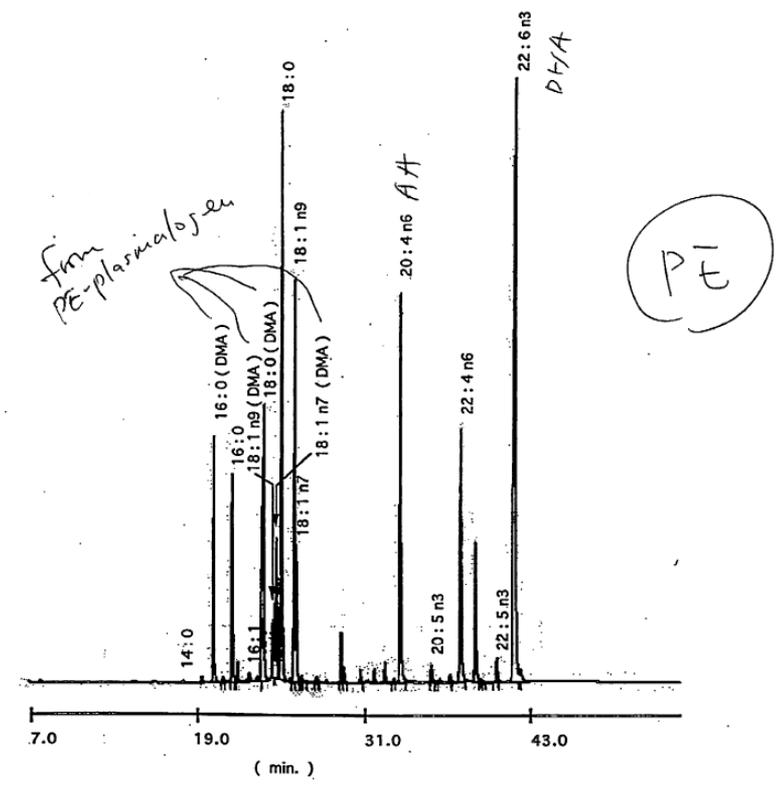
Miller, A. L. et al., J. Neurochem. (1967)
 Suzuki, K. et al., "Basic Neurochemistry" 2nd Ed. (1976)

認知症者の脳脂質は過酸化されている

小脳



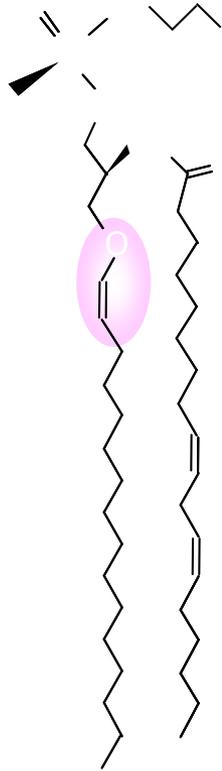
小脳PE脂肪酸



GC chromatograms of the fatty acid methyl esters of phosphatidylethanolamine from human cerebellum.

Miyazawa T. et al. HNRCA Tufts Univ.(1997)

アルツハイマー脳でDHAとAA (20:4) は少ない

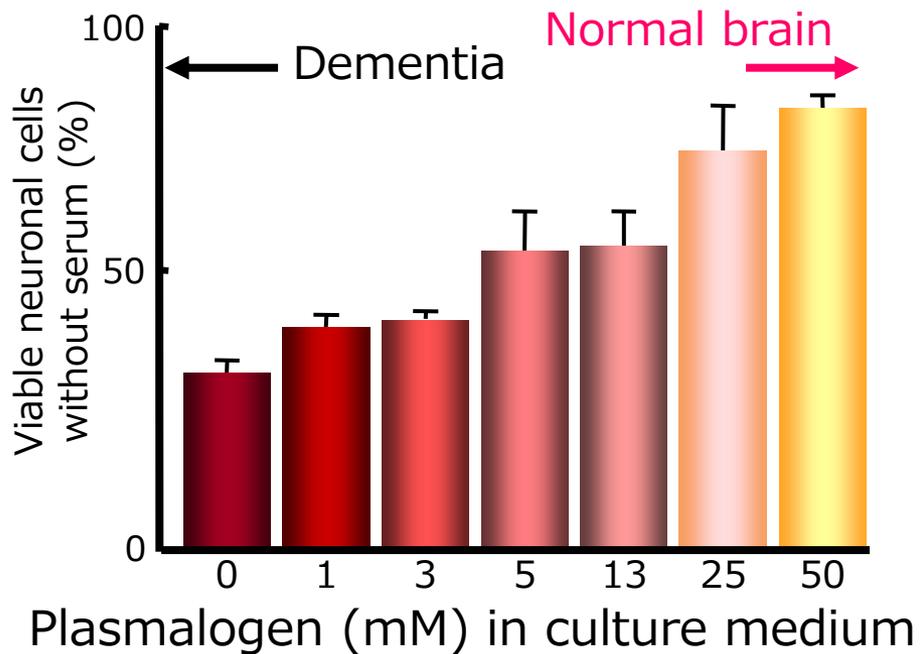


DHA型エタノールアミン
プラズマローゲン



経産省
地域新生コンソーシアム
(H16-17)

ホヤ由来プラスマローゲン (水産加工残渣の活用)



Aruga M. (2004)



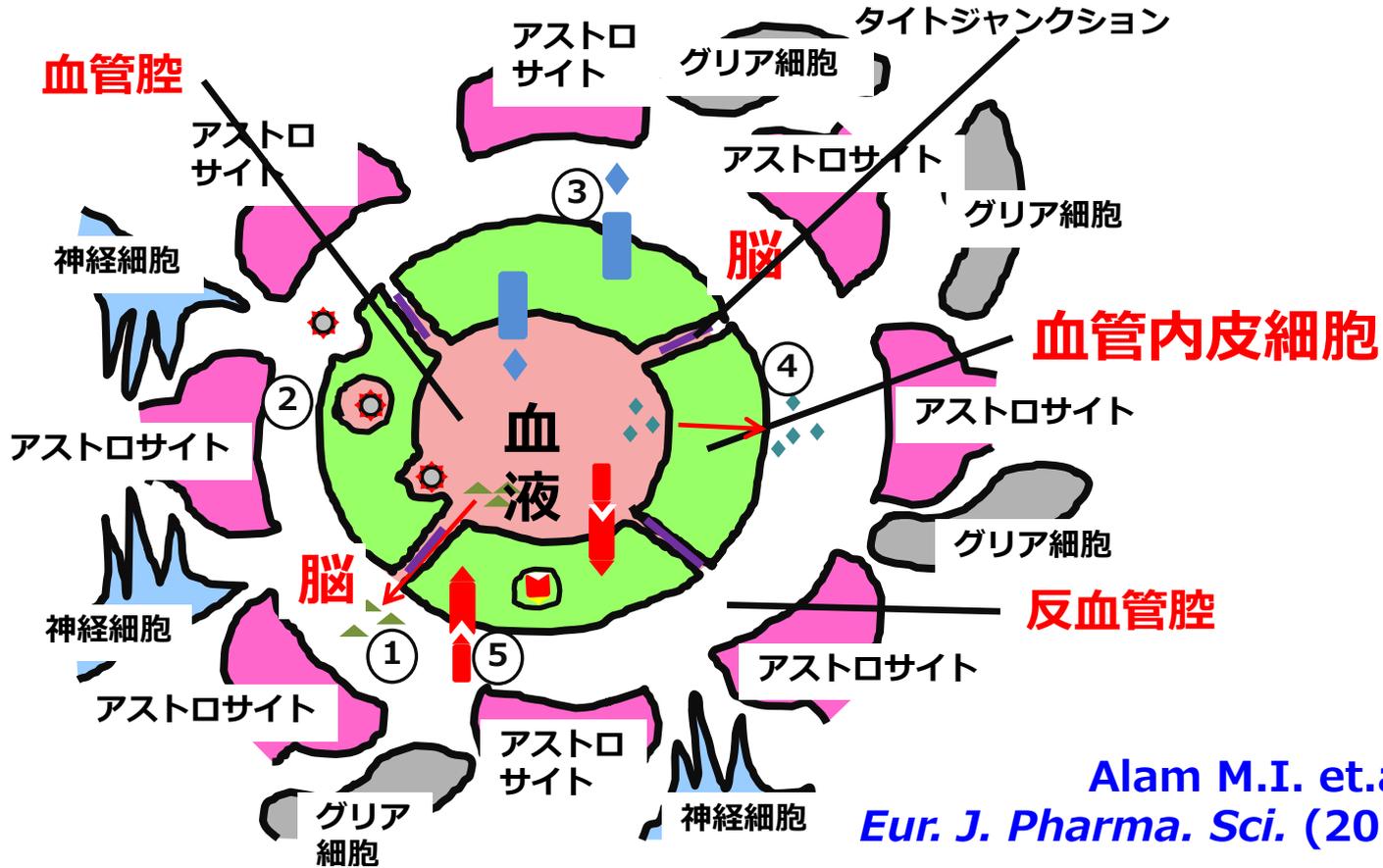
ホヤ

Local marine products,
Miyagi Sanriku coast

**ホヤ由来のプラスマローゲンは神経細胞の
抗アポトーシス因子である**

Shinji Yamashita et al., Lipids 2014

特定細胞への食品機能成分のナノデリバリーシステム

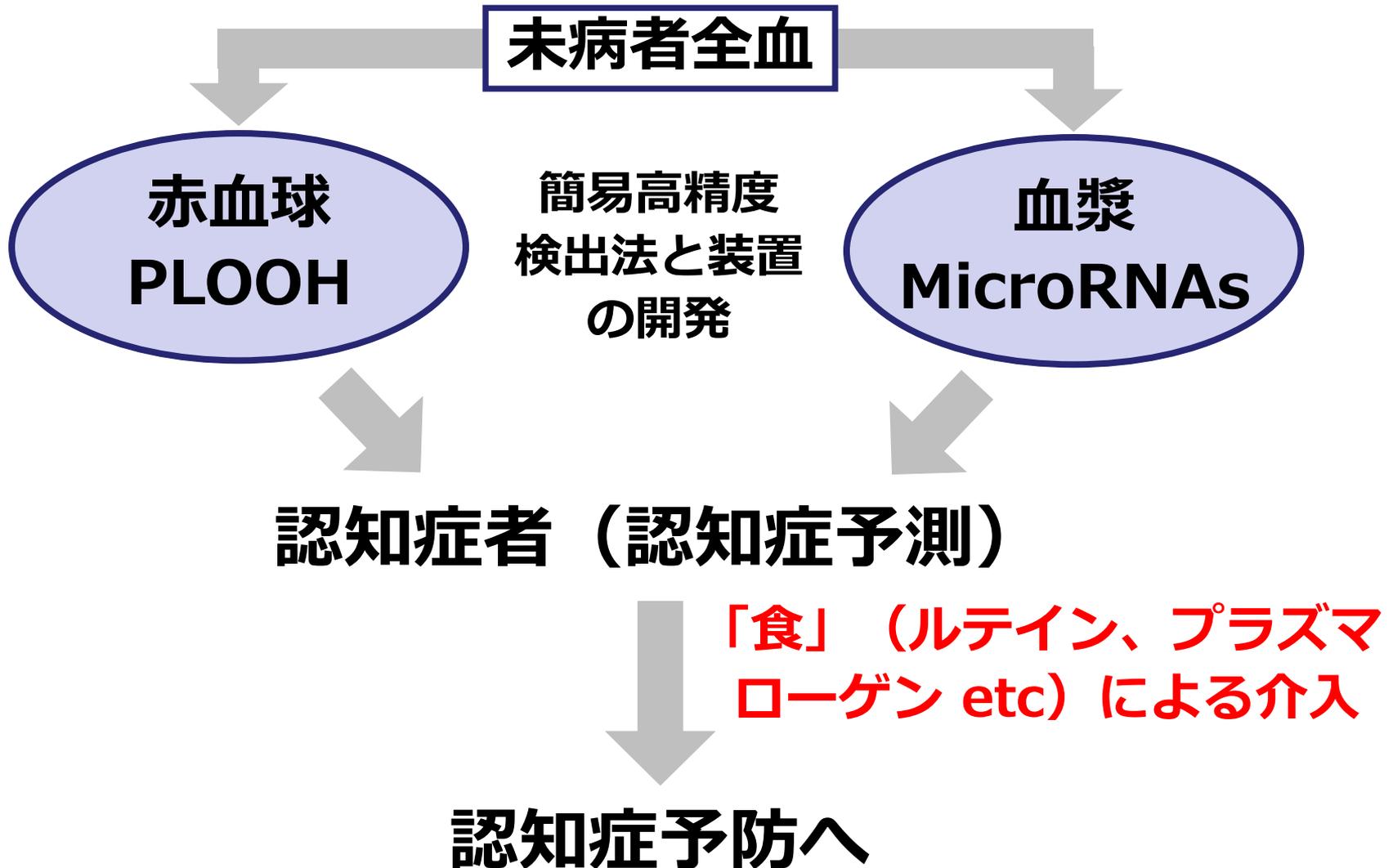


Alam M.I. et.al.,
Eur. J. Pharma. Sci. (2010)

- ① 細胞間通路 (水溶性分子、薬物)
- ② 吸着トランスサイトosis (アルブミン)
- ③ 輸送蛋白 (コリン、アミノ酸、グルコース、プリン塩基、ヌクレオシド)
- ④ 細胞横断経路 (脂溶性分子、中枢神経薬)
- ⑤ レセプター依存性トランスサイトosis (インスリン)

食品成分は血液脳関門によって脳への移行が制限される

認知症予測のための選択的未病マーカーの開発



巻頭言

Top Column

イネの根から穂先まで：これぞ農芸化学

宮澤陽夫

東北大学大学院農学研究科

イネ（水稻）の根から穂先までを化学的に徹底的に分析し、産業資源として完璧に利用し尽くす地域社会の循環システムを創れないか思案している。

今、世界の人口は63億人を越えようとしている。世界の三大穀物はコメ（米）、小麦、トウモロコシであるが、その年間生産量は各5億ないし6億トンくらいで推移している。世界の人口の約半数がコメを主食にしている、世界のコメの93%は我が国を含むアジア地域で生産されている。今後の世界の食糧需給を考えるとコメ資源の有効活用は世界規模での大きな課題になる。

たので、コメ糠からの製油副産物でありコメの特徴成分ではあるが未活用であったビタミンE同族体であるトコトリエノール（T3）を高純度に精製しその生理活性を調べ、強い抗血管新生作用を有することを発見した（*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, (2004)）。我が国のような高齢化社会では、癌、動脈硬化、糖尿病性網膜症、リュウマチ性関節炎など血管新生病の著増が見込まれる。これは世界の高齢国でも同様である。活性の強さから、イネ T3 は血管新生病の治療と予防に十分応用できると考えられる。T3 を高生産する新品種は育種が成功しているので、

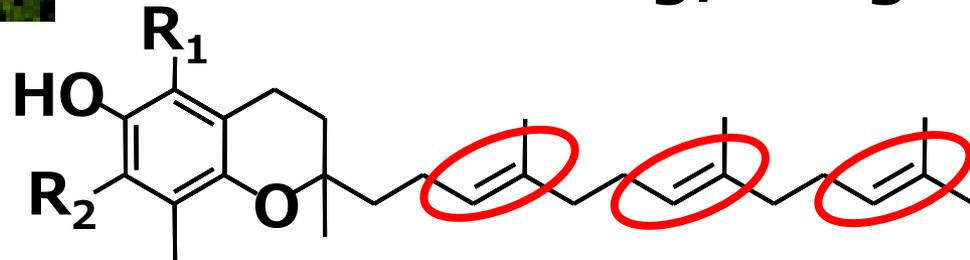


イネ (米) は日本の基幹作物
米糠には**トコトリエノール**が多い

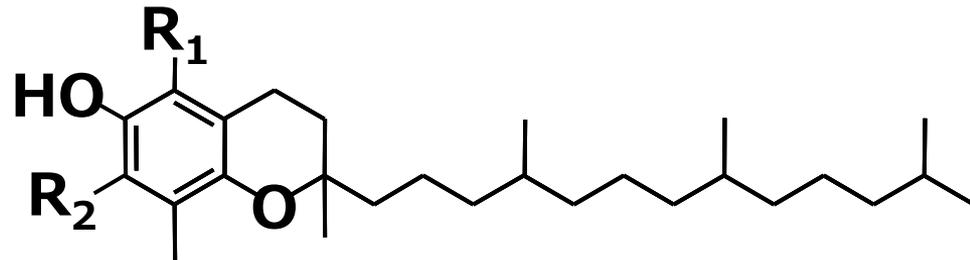
0.1 g/kg 米糠

0.1 g/100g 米油

ビタミンE



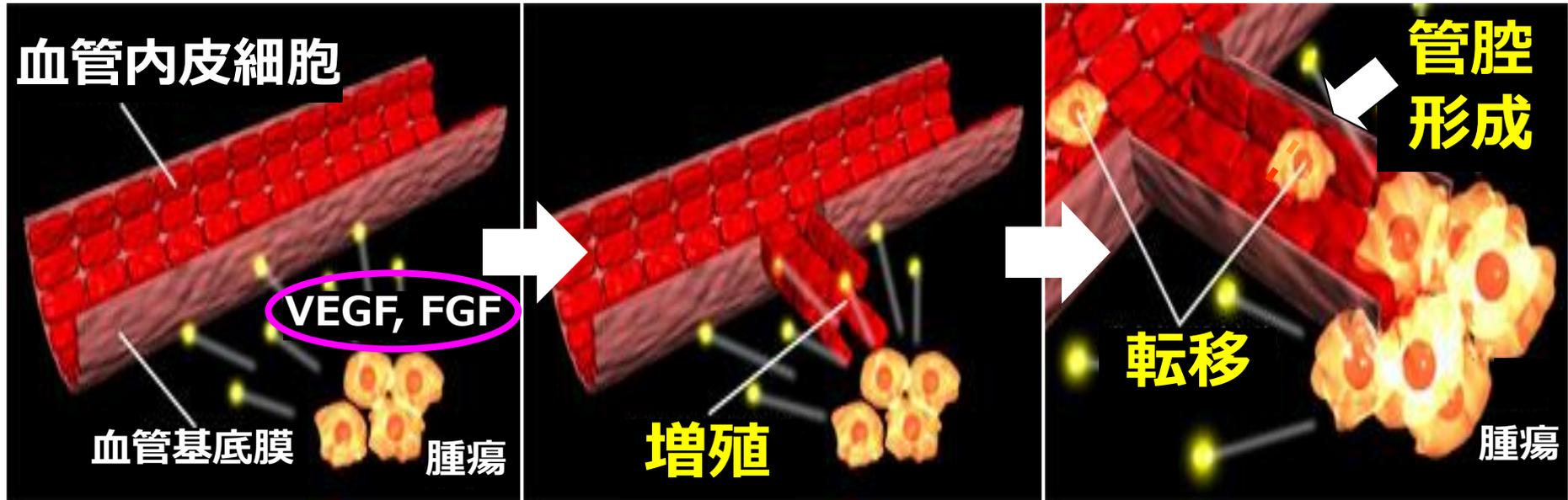
トコトリエノール (T3)、イソプレノイド構造
抗酸化、抗がん、抗肥満、皮膚保湿、脂質代謝改善



トコフェロール (Toc)、フィチル側鎖
抗酸化、抗不妊

老化性の障害に関与

既存の血管から新しい血管が形成される現象
癌、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎 等に関係

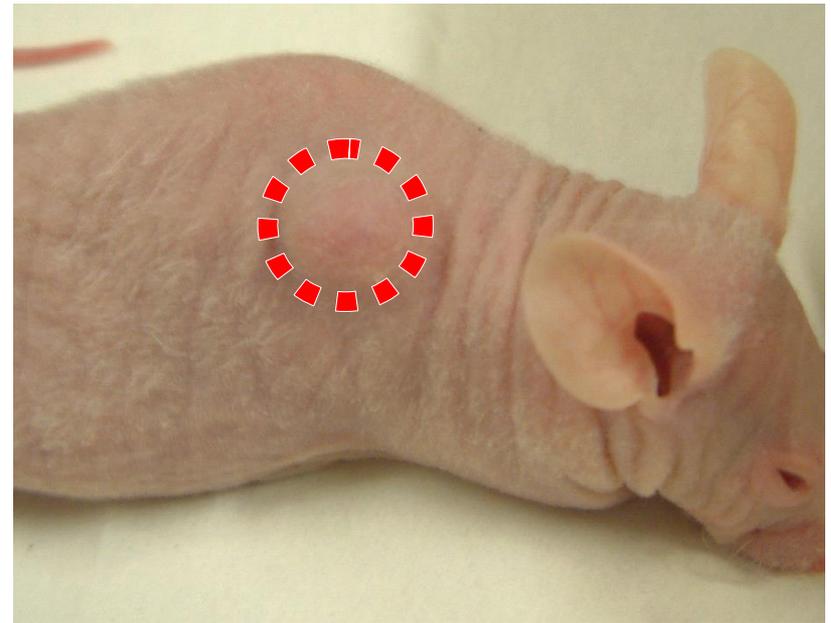
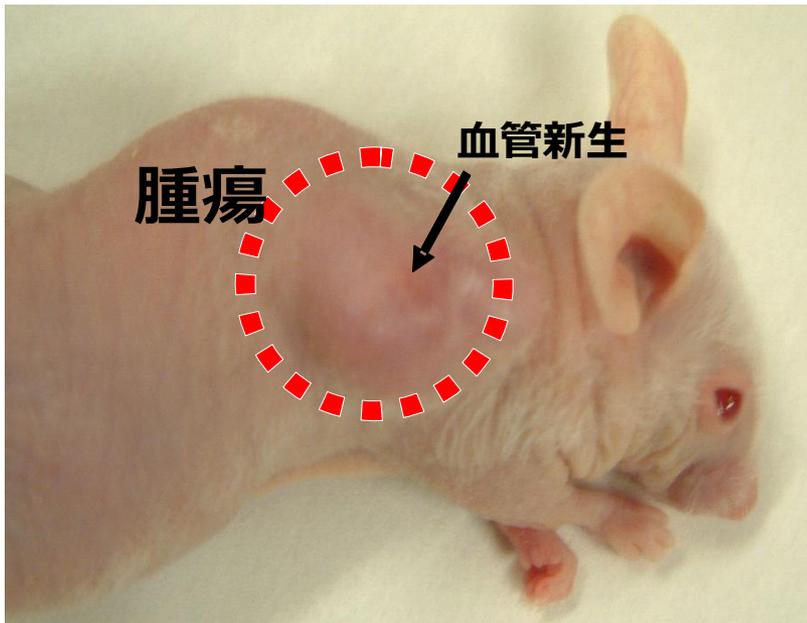


血管内皮細胞の遊走、増殖、管腔形成の3過程を経て進む
腫瘍に栄養分と酸素を運ぶ

米糠トコトリエノールに抗血管新生作用を発見

宮澤、幾島 特許第 4447198号、2010年

米トコトリエノールの経口投与で、 腫瘍性血管新生と腫瘍成長が抑制された



ヒト大腸癌細胞移植マウス
(約500万細胞) 3週目
あと残すのはヒト試験と
T3の大量調製

10mg T3/日を3週間経口投与

腫瘍体積64%減少
腫瘍重量44%減少

J. Nutr. (2007) *Biochem. Pharmacol.* (2008)

女性57歳

2011年11月14日 入院、骨シンチ

左乳房内側部にSUVmax8.4の集積亢進を認め、胸骨に及ぶ、乳がん
両側腋窩にSUVmax4-7の集積亢進を伴った結節、リンパ節転移
肋骨や脊椎、骨盤骨、左大腿骨などにSUVmax5-10の集積亢進、
胸骨体部、第4、5腰椎、左腸骨、左坐骨、左恥骨、左大腿骨骨幹部に高集積
右第5肋骨前後や右第10肋骨背外側等に沿って高集積、骨転移
肺転移、肝転移は無し

2011年11月から放射線治療（大腿骨転移部へ20回）

ホルモン療法剤（Arimidex 1 mg/day 5ヶ月、エストロゲン抑制、ゾメタ）

トコリット-92を2粒（400mgトコリット-92/day、260 mgトコトリエノール/day）

2013年9月から化学療法剤（Xeloda 5-フルオロウラシル剤、ゾメタ）

現在（2年8ヶ月経過）

左乳がんは退縮

多発リンパ節転移部・多発骨転移部ともに退縮し完全に消失

体重は55kgから63kgに

腫瘍マーカー 癌胎児性抗原（CEA）値は130.3から正常域の5.7へ低下

腫瘍マーカー CA15-13値は48.4から正常域の12.1へ低下

皮膚保湿良好 完全に職場復帰

腫瘍 (癌細胞)

T3

癌細胞への選択的取り込み

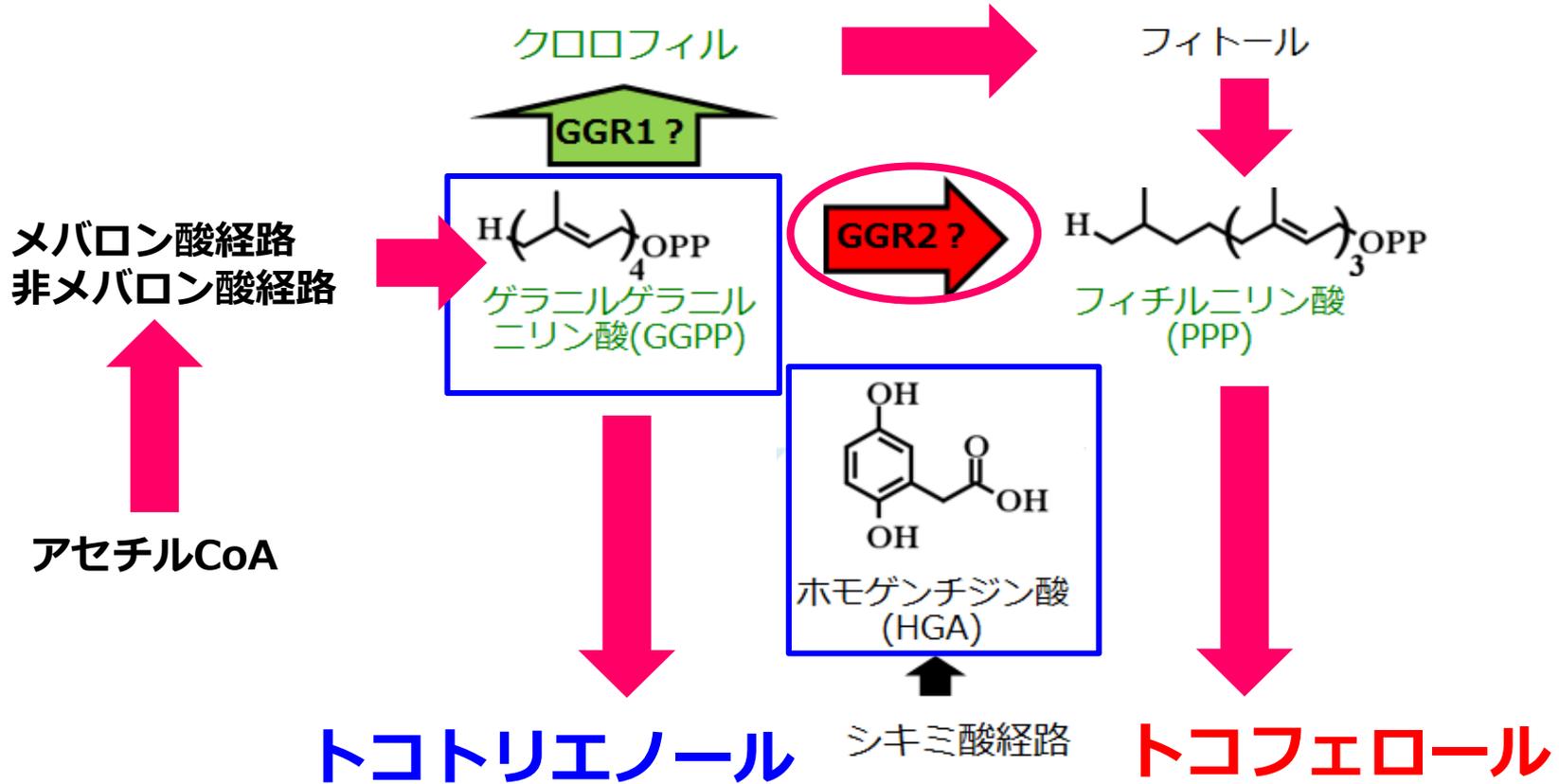


- ・ 腫瘍による血管新生を阻害
- ・ 癌細胞にアポトーシスを誘導
- ・ 癌細胞からの成長因子の分泌を阻害

毛細血管

T3

米トコトリエノールを経口摂取すると
癌組織は退縮する



トコトリエノール高生産イネ・高生産菌の作出
抗酸化、抗炎症、脂質代謝改善、抗肥満、皮膚保湿



現行の水稲栽培体系に適した「トコトリエノール高含量かつ多収」中間母本系統の育成

こめ成分に着目した新しい加工技術と食品開発

低アミロース米、米粉の加工技術

富山県農業技術センター



高トコトリエノール稲系統の育成試験

東北大学食品科学研究拠点形成について

4



東北における食料科学研究拠点の形成

目的 従来の農水産物生産のみの東北から脱却し、高付加価値で世界の健康増進に役立つ新食品を開発する。その手段として東北に食料科学研究拠点を つくる。

ねらい 農医工などの大学と食品産業界の研究者が共同で研究プラットフォームを形成し新食品を創出する。



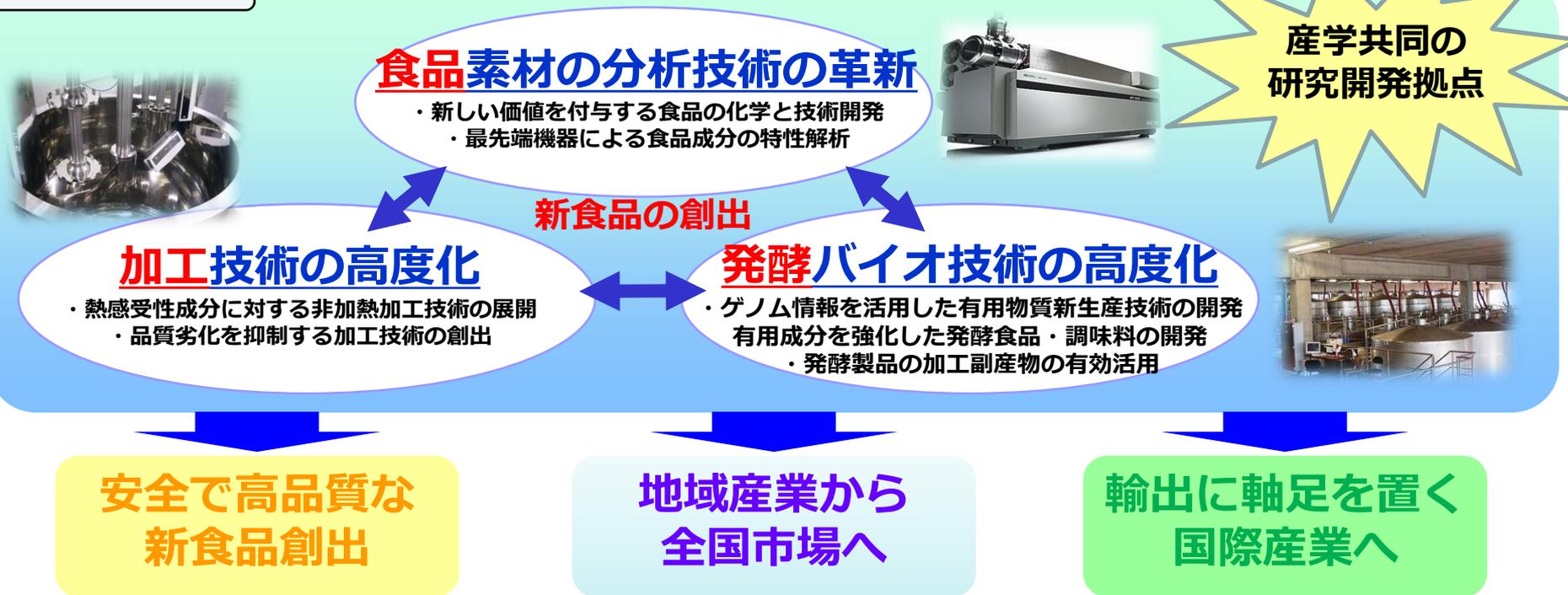
背景

- ・人口減少に伴い、東北の食品産業は瀕死の状態→国際市場に活路を見出す
- ・国際市場で勝てる商材が必須、東北は農畜水産物の供給地に留まる
- ・最高の原料と加工技術で、国際市場で勝てる商材を開発

現状

- ・東北の食品バイオ技術の開発能力は、国際的に最高水準
- 強い国際商材を創出する場として、新技術群を集積・統合した拠点（プラットフォーム）が必要

事業イメージ



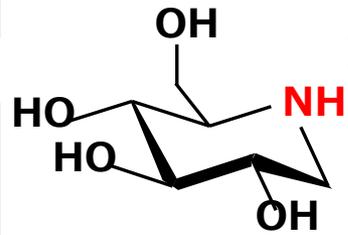
出口

- ・多様な研究機関が連携し、食品開発の研究プラットフォームを構築
- ・地域産業界が新商品開発用パイプラインとして活用し、国際市場に打って出る高品質な食品を持続的に開発し、東北が世界のハイテク食品産業の中心となる。（労働市場も活性化）



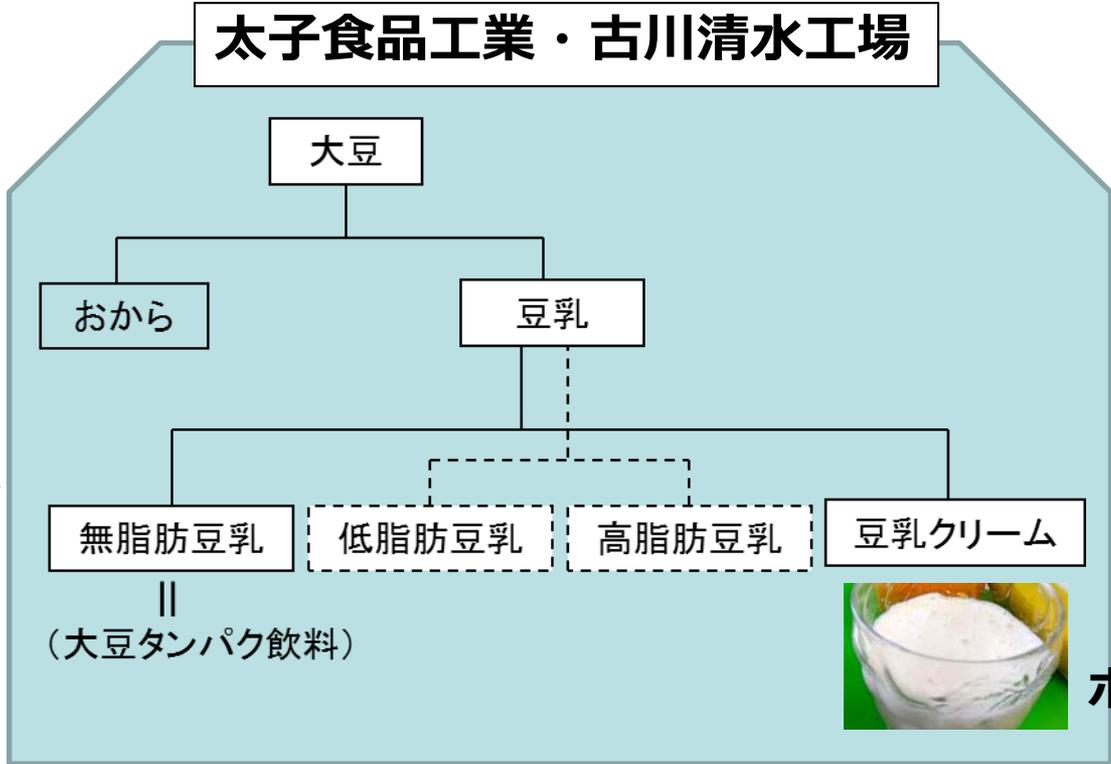
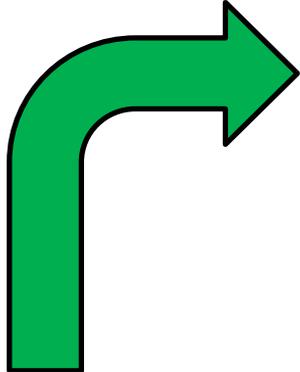
DNJ結晶
ダイズから
納豆菌で作成

旭松食品 (株) との共同研究
H23~



1-デオキシノジリマイシン (DNJ)
α-グルコシダーゼ阻害 (α-GI)
桑葉のアザ糖の約50%

植物性クリーム（東北大 藤井研・阿部研・宮澤研） H23～



低脂肪
低カロリー
低価格

用途開発



ホイップクリーム



動物性の生クリームに
代わる健康訴求性の高い
植物性クリームの製造技術
植物性マヨネーズ 等



青葉化成（株）との共同研究 H22～

ゼラチン+トランスグルタミナーゼ+魚油



65% FO w/w

世界最高魚油含量のゼラチン粉末



今日食べたものは
幸せな未来につながっている

植物たちの生きる力「ファイトケミカルス」。

そのパワーを毎日いただくことで

私たちの体は、きれい元気を保つことができる。

そうすれば心も明るく、穏やかでいられる。

10年後、20年後……その先の未来のために

大切に育てられた健やかな野菜やくだものを食べて

本物の美しさを手に入れよう。

You are what you eat.

私たちの体は
私たちが食べたもので
できている。

食事をするのは、何のため？「今日1日を元気に過ごすため」「家族や友達、パートナーと楽しい時間を過ごすため」。その答えも、もちろん正解。だけど食事にはもうひとつ、とても大切な役割がある。それは「未来の自分をつくる」こと。今日、私たちが食べたものが、明日の、来月の、来年の、そして10年後の自分をつくる。遠い未来の出来事は予測できないけれど、それだけは間違いない事実。今日あなたが食べたものは何？ 食べなかったものは何？ ちゃんと考えて、正しく、おいしく食べること。それが未来のあなたの「きれい」と「元気」につながっている。