

# イヌリンシンポジウム

## 背景

糖質は日々の食事において重要な成分であり、本シンポジウムでは機能性糖質とプレバイオティック食物繊維の生理学、特にいくつかの成分で認められている健康的なライフスタイルに貢献するメリットを詳しく見ていく。

この第2回アジア科学シンポジウムの開催により、プレバイオティック、機能性糖質およびこれらの成分と生理学および健康との相互作用の分野で研究を進めている国際的な専門家と地域の専門家が一堂に会する。シンポジウムでは専門家による報告や最新の研究結果が公表されるであろう。アジア地域で食品と栄養の分野で働いている栄養士、栄養学者、保健従事者、食品科学者、研究者および規制当局がこの実りあるシンポジウムに参加する。

本シンポジウムは、シンガポール国立大学、Yong Loo Lin School of Medicine および Singapore Nutrition and Dietetics Association (SNDA)によって共同で組織され、BNEO Group の一員である BNEO-Orafti と BNEO-Palatinit の協賛を得ている。

## セッション2 プレバイオティクス

### －イヌリンおよびオリゴフルクトース

#### イヌリンおよびオリゴフルクトース:消化器の健康のためのプレバイオティック線維

Marcel Roberfroid

ルーヴァン・カトリック大学(ベルギー)

名誉教授

イヌリン型フルクタン(ITFs)はすべての $\beta$ 2-1結合した直鎖状のフルクタンを指す一般名称であり、直鎖状のフルクタンにはキクイモイヌリン、キクイモイヌリンの部分加水分解生成物であるオリゴフルクトース、直鎖イヌリン(イヌリン HP)ならびにオリゴフルクトースを多く含むイヌリンとして知られている特定の生成物(シナジー1、オリゴフルクトースとイヌリン HPとの結合物)などがある。フルクトースモノマーにアノマー炭素の $\beta$ 構造が存在するため、ITFsは腸の消化酵素によって加水分解されず、食物繊維(DF)に分類される。事実、食物繊維は3種以上の重合を伴う糖ポリマーを意味し、糖ポリマーは小腸で消化吸収されない。さらに多くの食物繊維と同じように、ITFsは糞便中のバイオマスおよび

便に含まれる水分を増加させて排便習慣を改善する。

しかし ITFs には他の DF とは異なる特性もある。結腸で ITFs は急速かつ選択的にビフィズス菌(および場合によってその他に数種の菌も含まれる)によって醸酵され、結果としてビフィズス菌は選択的に刺激を受けて増殖し、健康を促進する可能性がある細菌を増加させ、かつ潜在的に有害な菌種を減少させることにより、腸内の微生物叢の構成に著しい変化をもたらす。ヒトを対象にした多くの研究が示すように、すべての ITFs は同様の機序を持ち、そのためプレバイオティックとみなされている。ITFs を除く食品成分のなかでは、ガラクトオリゴ糖のみがこの分類基準をすべて満たしている。他の化合物の場合（たとえばイソマルト）、これまでに予備データが報告されている。

プレバイオティック属性が原因である可能性が最も高いが、ITFs は、腺窩での増殖を刺激し、ポリアミンの濃度を増加させ、ムチンのプロファイルを変化させ、防御効果を向上し、内分泌および免疫機能を調節することで、結腸上皮にも変化を引き起こしている。

多数の動物実験および栄養が関与する臨床試験の結果に裏づけされているように、「ITFs がカルシウムおよびマグネシウムの吸収を促進する」との主張は科学的に実証されており、最も活性があり研究が進められている生成物は特異的なシナジー 1 の配合物である。

さらに一連の動物実験により、ITFs は主にトリグリセリド血を減少させることによって脂質代謝に影響を与えることが実証されている。すべての臨床試験をメタ分析することにより、軽度の高トリグリセリド血症においてトリグリセリド血が著しく減少することを示した動物実験がほぼ正しいことが実証された。したがって、インスリンは活性のある食物繊維であり、血中トリグリセリドの正常化に関する機能を上昇させるという主張が当てはまるかもしれない。これらの全身的な作用のメカニズムとして、腸の内分泌活動の選択的調節（特に GLP-1 とグレリンの分泌）が関与していると考えられるが、このことはさらに食欲のコントロールと肥満の管理に新しい視点をもたらす。

最後に、多くの動物のデータは、ITFs が炎症性腸疾患および結腸癌発症のリスクを低下させる可能性があることを示している。現在、ヒトの被験者でこれらの仮説を検証するために栄養が関与する臨床試験が行われている。

最近のデータは、多種の病気のリスクを含む全身の生理学における不可欠な要素として、腸内の微生物叢の重要性を強調している。プレバイオティックスとして、ITFs は微生物叢のバランスを取り戻す能力があり、多様な健康効果をもたらすであろう。

栄養学から見ても、ヒトのデータを含む膨大なデータベースが存在するため、イヌリン型フルクタンは科学に基づく固有の機能的成分であるとみなされている。結腸栄養対全身栄養という新たに考え出された概念において、イヌリン型フルクタンは極めて重要な結腸栄養素に分類される。

### プレバイオティックス、免疫応答の制御および炎症

Francisco Guarner

University Hospital Vall d'Hebron(スペイン)

消化器研究ユニット

過去数年間に蓄積されたエビデンスによって、免疫系の誘導および調節が主に腸管関連リンパ組織や gut-draining 腸間膜リンパ節で行われていることが明確に指摘されている。腸管には巨大な微生物のコミュニティーが存在し、成人で数百グラムに達する。腸管に定住または腸管を通過していく細菌や微生物などは、免疫系の発達において重要な役割を担っている。無菌状態で飼育した動物と従来の方法で飼育した対照物とを比較した試験において、宿主免疫に与える腸管ミクロ生態学の重要な影響が明確に示されている。無菌環境で飼育した動物は、腸管粘膜でのリンパ系細胞の密度が低く、血清免疫グロブリン値も低い。共生微生物へ暴露すると、粘膜リンパ球の数とリンパ濾胞内の胚中心の大きさが急速に増加する。粘膜固有層に免疫グロブリン産生細胞があらわれ、血清免疫グロブリン値が著しく上昇する(1)。最も興味深いことに、最近の研究結果は、共生生物の中に腸管リンパ濾胞内の制御性 T 細胞の誘導に重要な役割を果たすものがあることを示唆している(2)。腸管が制御性 T 細胞の誘導が行われる主要部位である可能性があり、制御性 T 細胞は IL-10 および TGF- $\beta$ などの免疫調節性サイトカインを分泌し、Th1 および Th2 の応答を制御できる。制御性 T 細胞が仲介する制御経路は不可欠な恒常性維持機構であり、この機構によって宿主は、炎症による反応を起こさずに腸管内や体表面に付着した無害な抗原から受けける重度な負担に耐えることができる。炎症性反応は病原体の侵入防止に有効であるが、同時に宿主組織に障害を与えて機能を損なう可能性がある。

イヌリンやオリゴフルクトースなどのプレバイオティックスは、腸管内の微生物コミュニティーの構成および生化学的活性を改善する。非常に多くの研究によって、イヌリンおよびオリゴフルクトースの双方が、腸管内腔と腸管関連微生物コミュニティーでビフィズス菌と乳酸桿菌の増殖を選択的に刺激することが明らかになっている。これらの変化は免疫ホメオスタシスに重大な影響を与える(3)。幼児における試験で、これらのプレバイオティックスを補給すると生後の免疫機能の発達により影響を及ぼし、分泌型 IgA の産生を高めることが示唆されている。異なる動物モデルを使用した複数の試験において、本観察結果(すなわち、分泌型 IgA の産生増加)が確認されており、オリゴフルクトースを多く含むイ

ヌリン(シナジー 1)の経口投与によって、IL-10などのパイエル板のリンパ球が関与する免疫調節性サイトカインの産生が高まることも明らかにされている(3)。

これらの機構研究は、免疫炎症性疾患の予防におけるイヌリンとオリゴフルクトースの役割を示唆している。イヌリンとオリゴフルクトースを経口投与すると、TNBS 誘発、DSS 誘発および HLA-B27 トランスジェニックげっ歯類モデルなどの種々の腸炎(IBD)動物モデルにおいて粘膜炎症が軽減する(4)。ヒトクローニン病、潰瘍性大腸炎および回腸囊炎を対象とした臨床試験でも、これら慢性症状でイヌリンとオリゴフルクトースが粘膜炎症を緩和できることが検証されている(4)。これらのプレバイオティックスは忍容性が良好なだけではなく、研究によりプレバイオティックスが潰瘍性大腸炎患者(5)および幼児(6)で腹部の健康スコアを改善することが認められている。また、アレルギー体質のある幼児を対象とした予備臨床試験で有望な結果が得られている(7)。

#### 小児栄養におけるイヌリンとオリゴフルクトースの役割：誕生から思春期まで

Genevieve Veereman

Queen Paola Children's Hospital (ベルギー)

生後まもなく腸内細菌叢が確立することは、先天性免疫系および適応免疫系の発達に重要な役割を果たしている。通常、産道を通過する際に母親の細菌叢が新生児に移動する。母乳で育てられた乳児の胃腸系では、ビフィズス菌がすぐに選択され優勢になる。母乳中のオリゴ糖は、ビフィズス菌の基質である。この恵まれた環境は離乳まで維持される。乳児用ミルクまたは離乳食を与えると、すぐに細菌叢の多様化が開始される。母乳によって乳児はアトピーと感染から守られる。乳児の腸内細菌叢でビフィズス菌を優勢にさせる目的は、最近のアレルギー疾患の増加を抑制し、消化管感染症を予防するためである。

腸内細菌叢を調整し、先天性免疫応答や適応免疫による影響を与えるプレバイオティック効果が存在する可能性があるため、これまでイヌリンとオリゴフルクトースは幼児と小児で使用されてきた。長鎖イヌリン(イヌリン HP、10~60 モノマー)とガラクトオリゴ糖(GOS、3~7 モノマー)の混合物が、5 年にわたりヨーロッパで 10% 対 90% の割合で人工栄養乳に添加されてきた。臨床試験によって、これらのプレバイオティック人工乳が細菌叢の構成と代謝に有意な効果があり、便を柔らかくし、消化管感染症および呼吸器感染症の発症率を低下させることができることが明らかにされている。2 歳までのハイリスク乳児においてアトピー性皮膚炎の発生に対する予防効果が報告されている。これまで明らかになっている免疫系への効果として、抗原特異的応答のダウンリギュレーションおよび分泌型 IgA の刺激などがあげられる。

早産児用ミルクにオリゴフルクトースを2週間だけ追加してもビフィズス菌効果があり、潜在的な病原体の増殖を抑え、排便回数を増加させる。正期産児用ミルクにオリゴフルクトースを多く含むイヌリン(シナジー1)を0.4g/dlおよび0.8g/dl加え4週間与えても忍容性は良好であり、正常な発育を促し、高用量では有意に排便回数を増加させ便も柔らかくなる。

よちよち歩きの幼児が離乳食中のオリゴフルクトースを摂取すると、摂取時に糞便中のビフィズス菌の数が増加してクロストリジウムの数が減少するが、結果として便が柔らかくなり、発熱および消化器症状が少なくなる。オリゴフルクトースとイヌリンとの独創的な組み合わせであるシナジー1は、アモキシシリソル治療時にビフィズス菌叢を保護する。

思春期では、カルシウム強化オレンジジュースやミルクに含まれるシナジー1を日常摂取することにより、短期および長期のカルシウム摂取がかなり改善される。摂取開始後1年で、シナジー1群で全身の骨塩量と骨密度が有意に増加する。さらに思春期において、体重指数(BMI)の上昇と体脂肪量の増加は、プレバイオティックの補給および十分なカルシウムの摂取によって調節できる。

シナジー1、ラクトバチルス・ラムノサスおよびラクトバチルス・アシドフィルスは、結腸のNH3の代謝に対して好ましい作用を有意におよぼす。これまでに証明されているイヌリンおよびオリゴフルクトースの腸内微生物叢に対するビフィズス菌効果は、おそらくメカニズムに関与しているだけではなく、重要な免疫が介在する作用の鍵となる可能性がある。

#### プレバイオティックスおよび食欲、肥満とメタボリックシンドロームの管理

Nathalie Delzenne, P.D. Cani, A. Neyrinck

ルーヴァン・カトリック大学 (ベルギー)

薬物動態、代謝、栄養および毒性学ユニット

食事にイヌリン型フルクタンを追加すると、複数の動物モデルで脂質代謝とグルコース代謝を良好に制御できることが明らかになっている。オリゴフルクトースBENEOTMP95(OFS)は、正常ラットおよび肥満ラットの食事に加えられると、摂取量、体脂肪および肝脂肪症を減少させ、さらにストレプトゾトシンで治療したラットおよび高脂肪(HF)食飼育ラットでは抗糖尿病作用が認められる。

多くの場合、OFSの薬効は、門脈でのグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)の濃度上昇および近位結腸でのGLP-1とGLP-1の前駆体であるプログルカゴンmRNAの濃度上昇に関係が

ある。本臓器で OFS は、幹細胞の L 細胞への分化に関する因子 (Neurogenin3 および NeuroD) を活性化することで、GLP-1 陽性 L 細胞の数を増加させる。GLP-1 受容体ノックアウトマウス(GLP-1R<sup>-/-</sup>)は、OFS の抗糖尿病作用を全く受けない。これらの結果は、肥満および2型糖尿病の予防または治療のため、イヌリン型フルクタンを用いて内因性 GLP-1 の分泌を増加させるという潜在的な利益があることを強調している。

最近われわれの研究において、BENEOTMP95 を高脂肪食に加えると、肥満マウスでエンドトキシン血症と血清 IL-6 および IL-1 を有意に減少させることができた。HF 食の摂取とともに減少していたビフィズス菌の数は、BENEOTMP95 治療によって高いレベルに回復した。興味深いことに、ビフィズス菌の数と糖尿病および肥満の改善との間に正の相関が認められ (空腹時インスリン、体脂肪の蓄積)、ビフィズス菌数とエンドトキシン血症との間に負の相関が認められた。

これらの結果は、プレバイオティックフルクタンによる結腸細菌の特異的制御が、肥満に関連する代謝性疾患の発生において役割を果たし、消化管ペプチドおよび慢性炎症の制御など複数のメカニズムが代謝性疾患の改善に関与しているという考えに一致する。

ヒトを対象とした複数の研究でも、満腹、体重、トリグリセリド血または脂肪性肝炎の管理においてイヌリン型フルクタンの利益が裏づけられている。消化管ペプチドの産生と軽度の炎症との関連は、今後検討を要する。

### セッション 3 展望

製品に関する健康メッセージの伝達・アジアにおけるクレーム規制

Tee E-Siong

TES NutriHealth Strategic Consultancy(マレーシア)

食品ラベルの栄養に関する情報は、栄養増進のための潜在的に有用な公衆衛生ツールとして認識されてきた。栄養表示によって、製造者は特定の栄養素の含有量を消費者に伝える機会を得ることができる。食品ラベルの栄養表示およびヘルスクレームは、製造者が食品の栄養価と潜在的な健康への影響または食品に含まれる特定の栄養素を表記するのに利用できる手段である。食品パッケージを用いて栄養および健康メッセージを促進することが、年々本格化しつつある。

このような食品ラベルにある栄養情報は、もちろん事実として正確でなければならず、消費者に誤解を与えてはならない。また食品ラベルは、食品を選択する際に消費者にとつ

て役立つものでなければならない。一般に規制当局は、栄養表示およびヘルスクレームなど栄養に関する情報を広めるため、食品ラベルの使用を許可することに熱心である。しかし、規制当局にはクレームが正確で、誤りがなく、科学的証拠に基づいていることを確認する責任がある。この視点から、世界中でこれまで多数の規制活動が確実に実施されてきた。コーデックス委員会は、栄養表示およびヘルスクレームの分野のグローバルハーモナイゼーションに向けての原動力となるガイドラインを発行している。

本プレゼンテーションでは、東南アジアのいくつかの国および中国と日本における栄養表示とヘルスクレームの現状や最近の動向について簡単に述べる。本プレゼンテーションで使用する情報は、過去 5 年間(2001~2006)に国際生命科学研究所(ILSI)東南アジア地域が組織した一連の 4 つのワークショップで得た情報に基づいている。これらのミーティングには、これまで規制当局の担当者および東南アジア、中国、韓国、日本およびオーストラリアの調査機関の専門家が参加している。

東南アジア地域では、認可される栄養表示およびヘルスクレームが国によってかなり異なっている。多くの東南アジアの国では、栄養分表示と比較表示が許可されている。通常これらの表示に適用される基準は、コーデックスのガイドラインに準拠しているが、違いも存在する。認可される栄養素機能強調表示は、国ごとに大きく異なる。米国 FDA の表示に類似した表示の使用を許可している二つの国が存在する地域では、多くの国で疾病リスク低減表示が禁止されている。これらの国では栄養表示を規制する目的で、代わりに異なるシステムを採用している。この地域では、栄養表示の規制を強化するため、規制当局の関心が明らかに高まりつつあり、現在導入が検討されている。

中華人民共和国は栄養表示に関する新しい規制を提案している。栄養分表示と比較表示の使用が許可されており、満たすべき基準もコーデックスの基準に類似している。指令案では、栄養素機能強調表示が許可され、表示に使用する表現が提案されている。その他の機能表示および疾病リスク低減表示は許可されていない。

日本では、ヘルスクレームは当初、特定保健用食品(FOSHU)にのみ許可が与えられていた。1991 年に公認された FOSHU は、「健全な」食品市場の拡大につながると考えられた。承認前および FOSHU ロゴが添付された後も、各食品は個別に評価され、科学的証拠に基づいて健康を増進することが証明されなければならない。2001 年には、ヘルスクレームが添付された食品のシステムに変更があり、栄養素機能強調表示のついた食品(FNFC)も加えられた。更なる変更が 2005 年に加えられ、現在ヘルスクレームが添付された食品には、FNFC、通常の FOSHU、規格基準型 FOSHU、条件付き FOSHU および疾病リスク低減表示食品がある。最後にあげた疾病リスク低減表示食品の場合、カルシウムおよび葉酸に

に関するリスクのみ許可されている。

## 機能性糖質の将来

Friedrich Gustav Markwart Kunz

Suedzucker AG (ドイツ)

従来、砂糖やでんぷんなどの食物に含まれる炭水化物は作物から加工して製造され、主に精製されたエネルギー供給源として役立ってきた。現在、単に栄養としての役割を越えた特定の糖質の機能的な可能性が科学界で認められ、世界の食品市場を席巻しつつある。今では、糖質が体の身体機能の一部を強化でき、特定の病気の発症リスクを減少させる可能性さえあることが認識されている。

改良を目的とした身体機能のターゲットとして、糖質代謝の調節、消化管の健康と排便調節、免疫防御、精神機能と運動機能および体重管理または食欲調節などがあげられる。究極の目標は、肥満、2型糖尿病およびその素因、心血管疾患、骨粗鬆症、カリエスまたは癌のリスクさえ低下させることである。広く認められた栄養の概念に、繊維、未精白の穀物、プレバイオティックス、低血糖炭水化物または歯にやさしい糖質がある。

現在 BENEOP-Group が開発した定評のある機能性成分にイヌリン、オリゴフルクトース、イソマルト、Palatinose<sup>TM</sup>およびライスプランがあり、これらの栄養機能は相互に補完しあっている。イヌリンとオリゴフルクトースは、機能的繊維に分類できる。しかしこれら成分の独自性は、機能的繊維の中でもプレバイオティック効果に関連している。また、他の繊維において、イヌリンとオリゴフルクトースがミネラルの吸収と満腹感を強める可能性がある。イソマルトはポリオールに属し、歯にやさしく、血糖反応がきわめて少なく、カロリー価が低いという栄養学的特徴を有している。Palatinose<sup>TM</sup>は新しい低血糖の栄養糖であり、エネルギーとしてグルコースを持続的に供給しながら、同時に脂肪代謝を促進する。ライスプランは最終的に、精白していない穀物に含まれる繊維、ミネラル、ビタミンおよび植物化学物質を濃縮された形で混ぜ合わせるとともに、高品質のエネルギー源となる。

今後の課題は、既存製品の健康に関する特性の最適化とさらなる科学的証拠の蓄積ならびに新たな健康上の利益をもたらす成分の開発である。新しいアイデアの一例として、より遠位の結腸にまで届き、消化管の健康に最も良い高いレベルの酪酸塩が得られる物質を用いて消化管発酵を最適化するものがある。別の課題として、新しいメカニズムおよび現在利用できるメカニズムを補助的に用いることで、肥満と戦える成分および栄養学的な概念を発見することがあげられる。

栄養学的な概念を実行に移すことや消費者に受け入れられるためには、学界、業界および規制当局の協力が必要である。

－科学者は、われわれの栄養知識に科学的根拠を与え、栄養学的な概念および方法論についてコンセンサスを得なければならない。

－規制当局は、必要な知的所有権を保護するとともに消費者や業界に健康上の特性が十分伝わるように規制環境を整備しなければならない。

－業界は、消費者が購入しやすい値段で、科学的証拠とともにテーラーメード食品、テーラーメード食品成分および味の良い製品を開発しなければならない。

おいしく、手ごろな食品のみが最終的に市場で生き残り、栄養の向上および健康上の利益を消費者にもたらす。