

## 総 説

### 抗酸化食品の健康増進効果の科学的根拠

#### - 抗酸化機能は体を良くするか? -

寺尾 純二

徳島大学医学部栄養学科食品学講座

(平成14年9月9日受付)

(平成14年9月13日受理)

#### 食品機能研究に関する世界の潮流

健康増進や疾病予防に対する関心が高まるとともに、日常摂取する食品にその効果を期待するのは当然である。食品には「栄養機能」(一次機能)「嗜好機能」(二次機能)とならんで体調調節機能(三次機能)があり、とくに免疫系、内分泌系、神経系、循環系、消化系の変調を修正するとされる食品の三次機能の研究は世界に先駆けて日本でスタートし、「機能性食品科学」(Functional Food Science)として結実しつつある。一方、本研究を基盤に平成3年旧厚生省は「特定保健用食品」(Foods for Specified Health Uses: FoSHU)制度を発足させた。平成13年には個別許可型の「特定保健用食品」と規格基準型の「栄養機能食品」からなる「保健機能食品」制度に衣替えすることで、欧米諸国で急速に進行しつつある「生活習慣病予防への食品機能の応用」の流れに対応した。

米国では、がんと食事栄養に関する多くの疫学研究成果をうけて1990年米国国立がん研究所(NCI)を中心に植物成分によるがん予防機能の解明を目指した「デザイナーフーズ」計画が開始された。この計画で示されたがん予防食品の多くは米国の「食品添加物法」にあるGRAS (Generally Recognized as Safe)として食習慣があるため一般に受容性をもつ食品素材であり、安全面には問題がないと考えられた。一方、「栄養表示と栄養教育に関する法令Nutritional Labeling and Education Act; NLEA 1990」が1994年から実施され、食品に対する健康強調表示(ヘルスクレーム)が許可されることになった。12項目の食物(diet)と疾患(disease)の関係が現在承認されている(表1)。注目すべき点は、わが国では認められていない疾病危険要因(リスク)低減強調表示(reduction of disease risk claim)ができることである。

一方、EUは1996年 International Life Science Institute (ILSI)欧州支部と共同で「機能性食品科学」のプロジェクトを立ち上げ、大規模な研究を推進している。このように、日本で開始され、法的根拠が与えられた「機能性食品」は、日本ばかりでなく欧米で発展拡大している。

#### 特定保健用食品と栄養機能食品<sup>1,2)</sup>

わが国では1991年に特定保健用食品の制度がスタートし、健康の維持増進や特定の保健に役立つ食品が制度化した。ただし、特定保健用食品は明確に医薬品とは区別され、疾病治療予防やリスク低下などの効能は表示できない(表2)。平成13年4月1日に厚生労働省は栄養改善法を改正し、新たに保健機能食品制度を立ち上げ、従来の特定保健用食品と新規な栄養機能食品に仕分けした(図1)。

特定保健用食品は身体の生理学的機能や生物学的活動に関与する特定の保健機能を有する成分を含み、健康の維持増進や特定保健の用途に資する食品である。栄養機能食品は身体の健全な成長、発達、健康の維持に必要な栄養成分の補給・補完を目的とした食品とされており、栄養成分とは、食品に含有されるビタミン類、ミネラル類、たんぱく質、脂肪酸、食物繊維等の他、ハーブも含まれる(ただし、現在規格基準化されたのはミネラル類とビタミン類のみである)。特定保健用食品は国に個別に機能を示す有効性や安全性の科学的根拠に関する審査を受け許可を必要とするのに対して、栄養機能食品では国が定めた規格基準に適合すれば、許可申請や届出は必要がない点が異なる。特定保健用食品としては279品目が許可されている(平成13年10月23日現在)。

世界に例をみない先進的なわが国の特定保健用食品制

表1 米国FDAにより承認されている食品及び食品構成成分と疾病の関係

①カルシウムと骨粗鬆症 calcium and osteoporosis
②食事脂肪と癌 dietary lipids and cancer
③ナトリウムと高血圧症 sodium and hypertension
④飽和脂肪, コレステロールと冠状動脈心疾患のリスク saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease
⑤食物繊維を含む穀類, 果物, 野菜と癌のリスク fiber-containing grains, fruits and vegetable and risk of cancer
⑥特に水溶性食物繊維を含む果物, 野菜, 穀類と冠状動脈心疾患のリスク fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease
⑦果物, 野菜と癌のリスク fruits and vegetables and risk of cancer
⑧葉酸と神経管欠損症 folate and neural tube defects
⑨糖アルコールとう蝕 dietary sugar alcohols and dental caries
⑩ある種の食品(オーツ麦及びサイリウム種子)の水溶性食物繊維と冠状動脈心疾患のリスク soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease
⑪大豆タンパクと冠状動脈心疾患のリスク soy protein and risk of heart disease
⑫植物ステロール及びスタノールエステルと冠状動脈心疾患のリスク plant sterol and plant stanol esters and risk of coronary heart disease

表2 特定保健用食品の健康表示(保健の用途表示)例

「お腹の調子を整える」
「虫歯になりにくい」
「血圧が高めの方に」
「コレステロールが気になる方に」
「カルシウムの吸収を促進します」
「血糖値が気になる方に」
「鉄不足で貧血気味の方に」
「食後の血中中性脂肪が上昇しにくく, 体脂肪がつきにくい」

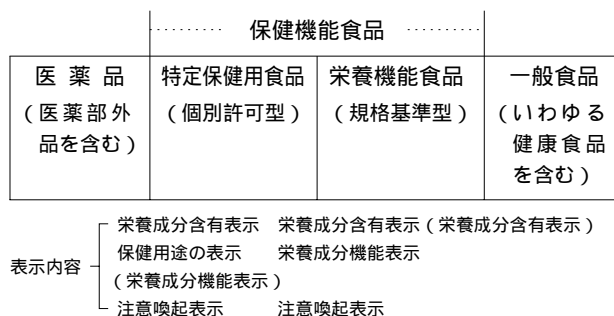


図1 保健機能食品の位置づけ

度であるが、問題点も多い。とくに、保健の用途の範囲と表示が制限されていること(食薬区分の問題)、評価法が難しい(医薬に比べて明確でない)、消費者等への啓蒙が不十分で利用が少ないことが問題である。これらの点を乗り越えて、わが国独自の制度が発展して国民の健康の増進に役立つことが期待される。

酸化ストレスと抗酸化食品

生体内の酸化 - 抗酸化平衡の破綻で生じる酸化ストレスは動脈硬化症などさまざまな生活習慣病の重要な要因であることが明らかになってきた(表3)。そこで、生体内の抗酸化システムに働いて、生体内酸化 - 抗酸化平衡の維持に寄与するという意味での「抗酸化」食品を疾

病予防へ利用することは魅力的なテーマである。食品中にはさまざまな抗酸化成分が存在し(表4)、培養細胞や実験動物レベルでは、これらの抗酸化成分が疾病に関係する機能を有することが数多く報告されている。しかし、上述のようにわが国で抗酸化機能が「特定保健用食品」として表示された例はなく、栄養機能食品におけるビタミン・ミネラル表示に「ビタミンEの抗酸化作用」があるに過ぎない。すなわち抗酸化食品として公的に認められたものは存在しない。ところが、食品の健康増進作用の科学的解明と疾病予防食品開発を目指し欧州連合(EU)で発足した「機能性食品科学プロジェクト」では酸化ストレスによる障害バイオマーカーの開発と抗酸化物によるその制御がひとつの主要テーマとなっている。抗酸化食品の健康増進機能の科学的根拠を得るためには、

表3 酸化ストレスが関与する病態・疾患

浮腫	血管透過性亢進	虚血（一再灌流）傷害
老化	動脈硬化	炎症
虚血性心疾患	脳虚血	胃粘膜傷害
急性膵炎	クローン病	潰瘍性大腸炎
虚血性腸炎	薬剤性肝障害	パラコート中毒
肺気腫	化学発癌	がん転移
成人呼吸窮迫症候群	ショック	DIC
白内障	未熟児網膜症	自己免疫疾患
糖尿病	ホルフィリン血症	溶血性疾患
地中海性貧血	パーキンソン病	アルツハイマー病
てんかん発作	紫外線障害	放射線障害
凍傷	熱傷	

表4 抗酸化物質を含む食品

ビタミンE	ナッツ類・緑黄色野菜・果物・植物油脂
ビタミンC	野菜・果物
カロテノイド	緑黄色野菜・果物
コーヒー酸誘導体	ダイズ・コーヒー豆・米ぬか
フラボノイド	玉ねぎ・ブロッコリー・ダイズ・茶葉
セサミノール	ゴマ種実
香辛料（フェノール類）	クローブ・ジンジャー・ローズマリー・セージ・ターメリック・タイム
フィチン酸	豆類・穀類・芋類

生体の酸化障害を正確に反映するバイオマーカーが必要不可欠である。8 - ヒドロキシグアノシンで代表される酸化修飾 DNA 塩基やジチロシンなどを含む酸化たんぱく質、ヒドロキシノネアルやイソプラスタン等の過酸化脂質などについてヒトに適用できる簡便な測定法を開発する必要がある。

作用機構の解明も急がなければならない。抗酸化食品の作用機構としては、生体障害に関わる活性酸素種（Reactive Oxygen Species）を直接的に捕捉消去する作用とともに、細胞内外の酸化状態を変えることにより、間接的に生体内のレドックス制御系を制御する可能性がある。細胞内外の酸化型と還元型グルタチオン比、酸化型と還元型チオレドキシニン比の変化や過酸化水素・過酸化脂質の蓄積は NF- $\kappa$ B をはじめとする様々な転写調節因子を活性化することにより、細胞の増殖分化誘導やアポトーシス、ネクローシス、細胞間情報などを制御する。したがって、抗酸化食品の摂取は生体のレドックス制御に関わることにより様々な生理機能を発揮する可能性がある。このような見地から抗酸化食品開発を再構築すべきであり、そのためには食品中に含まれる抗酸化成分の

生体利用性（バイオアベイラビリティ）を解明する研究が望まれる。特に、摂取後の生体への吸収やその後の代謝を解明しなければならない。私達は植物性食品中の抗酸化成分としてのフラボノイド化合物に注目してその生体吸収や代謝機構に関する研究成果を積み上げてきたが、国内外でこの分野の研究は活発になりつつあり、ようやくその全貌が明らかになるうとしている。これらの諸問題を解決することにより、科学的根拠に基づいた抗酸化食品が利用可能となると期待される。

#### ヒト介入試験の評価と今後の問題

さて、抗酸化食品が疾病リスク低減作用や予防作用をもつかどうかは最終的にヒト介入試験で評価する必要がある。抗酸化ビタミンであるビタミンEでは、冠動脈疾患患者の介入試験において相反する報告がある。すなわち、英国で行われた CHAOS スタディ<sup>3)</sup>では、冠動脈硬化症患者2002名にビタミンEを毎日400ないし800IU、2年半投与したところ心筋梗塞発症リスクが0.53に低下したことが報告された。同様のイタリアの GISSI スタ

表5 βカロテンの大規模介入試験結果

	Linxan	ATBC	CARET	PHS
対 象	中国河南省林県住民 (3万人)	フィンランド男性喫煙者 (3万人)	米国喫煙者・アスベスト 作業者 (2万2千人)	米国男性医師 (1万8千人)
摂取量と方法	βカロテン(15mg) ビタミンE(30mg) セレン(50μg)を毎日投与	βカロテン(20mg) ビタミンE(50mg) を毎日投与	βカロテン(30mg) ビタミンA(25,000U) を毎日	βカロテン(50mg)と アスピリンを一日おき
期 間	1986~91	1985~93	1988~98	1982~95
結 果	全がんで13%, 胃がんで 21%死亡率が低下	肺がん罹患率が18%上昇	肺がん罹患率が28%上昇 投与中止	がんの罹患率に影響なし

ATBC, Alpha-tocopherol Beta-carotene Cancer Prevention Study,  
CART, beta-Carotene and Retinol Efficiency Trial  
PHS, Physicians' Health Study

ディ<sup>4</sup>)では心筋梗塞患者11324名にビタミンEを毎日300mg 3年半投与した結果、心筋梗塞再発リスクに影響を与えなかったと発表された。イスラエルのSPACEスタディ<sup>5</sup>)は心臓血管病患者196名にビタミンEを毎日800IU投与したところ心筋梗塞発生リスクが0.46に低下した。カナダのHOPEスタディ<sup>6</sup>)では心臓血管病変患者9541名にビタミンEを毎日400IU投与しても4年半後の心筋梗塞発症リスクに影響しないことが示された。このように抗酸化物質として広く認知されているビタミンEでさえも疾病予防には否定的な報告があり、疾病予防機能を証明することは難しい。

がん予防物質として期待されたβカロテンのヒト介入試験がLinxan study<sup>7</sup>)を除いて否定的な結果(ATBC<sup>8</sup>), CARET<sup>9</sup>), PHS<sup>10</sup>)になったこともよく知られている(表5)。多くの疫学調査は抗酸化食品と疾病予防の関連性を示しているが、抗酸化食品を健康増進や疾病予防に利用するためには、その科学的根拠を確立することが必須であり、ヒトでの作用評価およびその作用機構説明がますます急がれている。

## 文 献

- 1) 新開発食品保健研究会 編: 保健機能食品制度の手引き Q&A 新日本法規 2001
- 2) 細谷憲政 編著: 健康強調表示, 第一出版 2001
- 3) Stephens, N.G., Parsons A., Schofield, P.M., Kelly, F., *et al.*: Randomised controlled trial of vitamin E in Patients with coronart disease: Cambridge Heard Antioxidant study (CHAOS) Lancet 347: 781-786,

- 1996
- 4) GISSI Prevention Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevention trial. Lancet 354: 447-455, 1999
- 5) Boaz, M., Smetana, S., Weinstein, T., Matas, Z., *et al.*: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE) randomized placebo-controlled trial. Lancet 356: 1213-1218, 2000
- 6) Yusuf, S., Dagenais, G., Pogue, J., Bosch, J., *et al.*: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. N. Engl. J. Med., 342: 154-160, 2000
- 7) Blot, W.J., Li, J.Y., Taylor, P.R., Guo, W., *et al.*: Nutrition intervention trials in Lixian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J. Natl. Cancer Inst., 85: 1483-1492, 1993
- 8) The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group: The effect of vitamin E and carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med., 330: 1029-1035, 1994
- 9) Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thornquist, M.D., Balmes, J., *et al.*: Effect of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular dis-

ease. *New Engl. J. Med.*, 334 : 1150-1155, 1996  
10) Hennekens, C.H., Buring, J.E., Manson, J.E., Stampfer, M., *et al.* : Lack of effect of long-term supplementa-

tion with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.*, 334 : 1145-1149, 1996

## *Antioxidant foods and health promotion*

- *what we know and what we don't know ?* -

*Junji Terao*

*Department of Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

In Japan, the law "Food for Specified Health Uses : FoSHU" was started in 1991 as a result of advanced research on functional foods. Recently, research and development of functional foods has been a worldwide trend in food industry. Antioxidant activity is believed to be one of the important functions to estimate the physiological role of functional foods. Antioxidant foods containing a lot of antioxidant components, that is, vitamin E, vitamin C, carotenoids, flavonoids and so on, seems to be effective to promote human health because antioxidants can protect the body from severe oxidative stress leading to a variety of diseases. However, the scientific evidence has not been enough yet to explain the health promotion and disease prevention by the usage of antioxidant foods. Human studies, in particular, well-organized intervention studies, should be required to break through this situation.

Key words : functional foods, antioxidant, intervention study, health promotion, oxidative stress