

# 医食同源と食のリサイクル

大阪府立大学大学院農学生命科学研究科  
応用生命化学専攻 中野 長久

## 1. はじめに

現在の地球人口は、63億人に達しようとしており、もし日本人の食生活と同様の生活をするとすれば、世界の30～40億人の人口しか支えられないのが、現在の地球の食糧生産能力であると言われている。それでは、この地球上で、どのようにして余剰の人々が生き、他の動植物が生を保障されているのであろうか。その答は、“否”である。私達、日本人の食生活は、開発途上国に住む人々からの搾取の上に成立していることを理解しなければならない。一方、そのようなシステムがあるからこそ、開発途上国に住む人々も、生活費収入をこれから得て、最低生きることが出来ているとも言えるのである。このことは搾取されている開発途上国の人々は“ある意味での死”を宣告されていることになる。それでは地球破壊をしてでも63億人を養う耕地を確保したら良いかと言われたら、これも“否”である。地球上に住む全ての生物に生きる権利がある。それではどのような解決方法があるか。この辺りに、新しい研究と産業基盤の創生があるのではなかろうか。

また食環境は生命を支えるだけでなく、医食同源といわれる通り、健康を制御する大きな因子であることである。故に食品には第3の機能として生活習慣病を制御する機能が付与されている。この観点から、新しい食材の開発は前述した食糧危機への対策とも関連して、極めて重要な研究開発が待たれる分野であると考えられる。このような食への人類の執着は、生命の維持、健康の維持、長寿への渴望となって人類が存在する限り続くものであり、このような開発と機能解明とが連結した素材創成こそが大学教員の出番と思われる。

現在日本全国で生み出される生ゴミは年間5000万トンと言われる。そのうち食品廃棄物は約2000万トンである。そして毎日可食部分の廃棄量は50億円分と言われる。一年に換算すると開発途上国の一年分の国家予算に相当するとも言われる。別の見方をすると農水省が国民1人当りに供給している食エネルギーは2600カロリーであり、厚生省統計で国民1人当り摂取エネルギーは2100カロリーである。この差し引き500カロリーは余剰食糧として廃棄されていることになる。これらの余剰分を利用する方法はないかと考えるところに、新しい研究と企業創成の機会がありそうである。

一方、このように有り余る食糧の中で飽食社会を満喫している国民に、遺伝子組換え食品の是非を議論する資格があるであろうか。やはり、食べるに困る人々を抱える国こそが、その要不要について言及すべきである。ちなみに20～30年後には先進国でさえも食糧危機に見回れるという報告さえあり、その時も先進国は食糧増産に関わる遺伝子組み換えは反対と唱えているのであろうか。飢餓に喘ぐ国の人々の考えに立ってみれば耐乾燥、耐塩性、耐病性食用植物の遺伝的改変とその利用、および遺伝子導入による食用植物の栽培収量の増大化は必須であろう。そこには新規な機能植物の創成も含まれることになり、このような観点からの遺伝子操作技術は生物系大学の研究者にとって起業家育成の大きな道がある。そして例えそこに、例えばアレルギー発症要因が出現したとしても、それを抑制

する遺伝子組み換えも行えば良いことになるのではとも考えている。そしてこのことは、地球上で飢餓に喘ぐ数十億人を救うことになり、地球環境保全に大きく貢献する研究へと発展させられものである。

最初に述べた通り、我が国でさえ食エネルギーとして500カロリーの過剰供給が認められる。欧米についてみるとこの格差はさらに大きいと思われる。これら供給過剰の食品をなんらかの方法で南北格差を小さくする方向に流通させることはできないものであろうか。搾取するばかりではなく、共同で生きる経済論理を働かせることはできないのかを考えることが新しい考え方、新規な事業へとつながるのではなかろうか。

またこれまで食品加工業で副産物として廃棄されてきた多くの産品を付加価値のある製品に変えようとする努力がされてきている。これこそは最も緊急に行うべき開発であり、且つ割合早い提案可能なプロジェクトになり得ると考える。この時、現在行われている個々の研究ではなく、多くの異なる研究分野に属する叡智の結集が必要であり、もっと学際領域の研究開発として取り組まねばならないのではなかろうか。これらの観点から、地球に生存するあらゆる生物の生命維持と環境の保全に関連して、食を考えてみたい。

## 2. 食制限と健康

食餌量を制限すると、寿命が延長し、ラットやマウスなどの齧歯類をはじめとして、さまざまな動物で報告されている。また、加齢に伴う各種疾患の発症抑制や、ガンや高血圧、糖尿病などの生活習慣病、さらにアレルギーに代表される自己免疫疾患の発症が抑制されることが知られている。これは食餌制限により、免疫機能が活性化されることが関与している。しかしながら、食餌制限による免疫機能の活性化の詳細なメカニズムについては明らかとされていない。そこで、免疫機能と密接な関係があり、視床下部-下垂体-副腎軸を介してサイトカインの合成、活性化を調製する働きがあり、食餌量の制限により上昇するホルモンであるグルココルチコイドの食餌制限マウスにおける免疫機能への関与について検討を行った。

飼料をコントロール群には一日あたり5g、食餌制限群にはコントロール群の60%にあたる3gを与えた。それぞれのカロリーは17kcal、10.2kcalである。尚、ビタミンやミネラルといった微量必須栄養素は制限食群で不足の内容に考慮して配合した。

食餌制限開始後、急激な体重の減少が見られ、コントロール群の約80%の体重にまで減少が見られた。その後はその値を維持した。そこで、各臓器の比体重について比較したところ、制限食群では肝臓、脾臓、胸腺のいずれもが有意に減少していたが、肝臓などの臓器に比べ、特に脾臓、胸腺といった免疫系に深く関わる臓器重量の著しい減少が見られた。

次に、血液中の白血球数について比較を行ったところ、食餌制限開始により急激に減少が見られたが、餌の量をコントロール群と同じ量に戻すと、白血球数もコントロールレベルにまで回復が見られた。白血球数の減少とは相対的にグルココルチコイドレベルの著しい上昇が見られた。グルココルチコイドは *in vitro* の実験においてリンパ球の増殖を阻害し、アポトーシスを引き起こすことが知られている。このように、グルココルチコイドレベルの上昇に伴う白血球数の減少が見られたことから、グルココルチコイドの免疫機能に

及ぼす影響について検討を行った。そこで、食餌制限によるグルココルチコイド上昇の影響を取り除くため、副腎摘出を施したマウスを用いて実験を行った。

8週齢のマウスに副腎摘出を行い、その2週間目より食餌制限を行った。副腎摘出を行ったマウスも副腎摘出を行っていないマウスと同様の体重であった。そこで、臓器の比体重について調べたところ、肝臓の重量は制限食群で差は見られなかったが、脾臓、胸腺重量は副腎摘出群で萎縮が見られなかった。そこで、白血球数について検討を行ったところ、制限食により白血球数の著しい減少が見られたが、副腎摘出により、その減少が認められなかった。また、脾臓リンパ球のT細胞とB細胞の比率ならびにT細胞のサブpopulationについて検討を行ったところ、制限食により、T細胞の比率の上昇、B細胞の比率の減少が見られ、T細胞の中でもCD4T細胞、CD8T細胞共に比率の上昇が見られた。これらのことは副腎摘出により見られなくなった。制限食により、脾臓細胞の細胞増殖が活性化されることが知られているが、コンカナバリンAで刺激を行ったところ、制限食により、その増殖活性の上昇が見られたが、副腎の摘出によりそれが見られなくなった。T細胞自身が産生し、T細胞の増殖活性があるインターロイキン2 (IL-2) のコンカナバリンAの刺激による産生を測定したところ、IL-2は制限食群でその産生能が有意に上昇したが、これもまた、副腎の摘出により上昇が抑えられた。

以上のことから、食餌制限による免疫機能の活性化は食餌制限により上昇するグルココルチコイドレベルが深く関与していることが示唆された。

### 3. 食餌制限によるガン細胞接種時の免疫機能賦活作用について

食餌制限にすると紫外線照射や薬物投与、または自然発症によるガンの発症が抑えられることが知られている。そこで、ガン細胞をマウスに接種した際の腫瘍の成長において食餌制限がどのような影響を与えるかについて検討し、さらにそのときの抗腫瘍免疫機能について検討を行った。

8週齢のBDF1マウスを通常量摂取群（コントロール群；5g/日；17kcal）とコントロール群の60%の食餌量を与えた食餌量制限群（制限食群；3g/日；10.2kcal）に分け、食餌制限開始から4週間後（12週齢）にガン細胞であるL1210をマウスの腹側皮内に接種した。制限食群ではコントロール群に比べて腫瘍の成長が著しく抑えられ、生存期間が有意に延長していた。

制限食群では、白血球数、特にリンパ球数の著しい減少が見られたが、腫瘍の成長によりその数に特に変化が見られなかった。リンパ球は免疫機能を維持する重要な細胞である。そこで、制限食群での腫瘍の成長に伴う抗腫瘍免疫機能への影響について検討を行った。抗腫瘍サイトカインであるインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) と腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の血中含有量を測定したところ、腫瘍の成長に伴い、両群で両サイトカインレベルの上昇が見られたが、制限食群では特に著しい上昇が見られた。さらに、ガン細胞を直接的に攻撃するナチュラルキラー (NK) 細胞の細胞障害活性ならびに、マクロファージの細胞増殖抑制活性においても制限食群では腫瘍接種後に有意に高い活性を示した。そこで、T細胞から産生され、NK細胞を活性化する働きのあるIL-2の血中レベルを測定したところ、制限食群で高い値を示した。活性化されたNK細胞はIFN- $\gamma$ を産生し、マクロファージ

を活性化させ、また、T細胞も IFN- $\gamma$  を産生することで、マクロファージを活性化し、活性化されたマクロファージと NK 細胞が TNF- $\alpha$  を産生し、腫瘍の成長を抑制したと考えられる。制限食群では、T細胞の機能が活性化された結果、抗腫瘍免疫機能全体を活性化したことが示唆された。

制限食による免疫機能の維持効果についてさらに検討を行うために、免疫機能と密接な関係があるグルコルチコイドのガン進行に伴う挙動を調べた。グルコルチコイドは免疫抑制機能があることが知られており、T細胞やNK細胞活性の抑制、免疫細胞のアポトーシス促進などに関与しているとされている。また、ガン末期ではグルコルチコイドレベルが上昇することが報告されている。ガン初期では、制限食群の方がコントロール群よりもわずかに高いレベルを示していた。しかしながら、ガン末期では両群で上昇が見られたが、コントロール群では制限食群に比べて著しく高いレベルを示した。このことから、制限食群ではグルコルチコイドのガン末期における著しい上昇を抑えることによって、免疫機能を正常に機能させ、抗ガン効果を発揮したのではないかと考えられる。

#### 4. 餌制限による感染時ショックの抑制効果について

食餌制限を行うと、加齢に伴う自己免疫疾患の発症が抑えられることが知られているが、それは炎症性サイトカインの産生が抑えられることが関与しているとされている。また、加齢に伴う炎症性サイトカインの上昇も制限食では抑えられることが報告されている。このことから、制限食はサイトカインネットワークを正常に働かせ、免疫機能を保つ働きがあると考えられる。そこで、大腸菌の細胞膜の主要成分であるリポ多糖 (LPS) を投与することで、急激な炎症反応を引き起こさせた際の制限食の影響について検討を行った。

8週齢の Balb/c 雄マウスに4週間の制限食を与えた後、腹腔内に LPS (1匹当たり 25  $\mu$ g) を打ち込んだ。LPS を投与すると、炎症性サイトカインや一酸化窒素 (NO) などの炎症性物質が多量に産生され、それらがさまざまな臓器に影響を及ぼし、代謝異常やホメオスタシスの低下を引き起こすなど敗血症に陥り、ひどいときには死に至ることもある(エンドトキシンショック)。LPS 投与により炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -1b、IL-6、TNF-aの急激な上昇が両群で観察されたが、制限食群ではコントロール群に比べてそのレベルの上昇が有意に抑制された。炎症性サイトカインと LPS の相乗効果により発現が誘導される、誘導性 NO 合成酵素のタンパク質発現レベルが肝臓において制限食群で有意に低く、そのことにより NO の肝臓における産生レベルの上昇が制限食群で抑えられた。

これらの炎症性物質が抑えられたことから、肝臓の損傷を示す酵素であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼとアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇が制限食群で抑えられた。また、LPS 刺激時に代謝異常が引き起こされる結果としてみられる血糖値の低下率が、制限食群では低く推移した。制限食群では、このように代謝異常が抑えられる結果として、LPS に対する感受性が低下したものと考えられる。

制限食群では、なぜこのような急激な炎症反応が抑えられたのかを調べるために抗炎症性物質のレベルについて検討した。抗炎症性サイトカインとして知られる IL-10 のレベルを調べたところ、制限食による影響は見られなかった。一方、抗炎症作用を持つホルモ

ンであるグルココルチコイドレベルを測定したところ、グルココルチコイドはもともと制限食により上昇するホルモンであるが、LPS 投与により両群で負のフィードバック効果により両群で著しく上昇が見られたが、制限食群ではコントロール群に比べてさらに有意な上昇が観察された。

以上の結果から、制限食群でLPS 投与による急激な炎症反応が抑えられる要因として、抗炎症作用のあるグルココルチコイドレベルの著しい上昇が関与していることが示唆された。

## 5. 臓器重量とリンパ球数の変化

食餌制限開始により白血球数が減少し、逆にグルココルチコイドレベルは上昇していた。食餌制限により、特にリンパ球数の減少が見られたが、グルココルチコイドはリンパ球数のアポトーシスを引き起こすことが知られているホルモンであるので、グルココルチコイドの上昇により、白血球数の減少が引き起こされたと考えられる。食餌量を元に戻すと、グルココルチコイドレベルはコントロール群と同じレベルにまで下がり、白血球数の減少も見られなくなった。そこで、副腎を摘出することによって、グルココルチコイドの産生を抑えると、制限食による白血球数の減少が見られなくなった。

グルココルチコイドレベルが食餌制限によるリンパ球数の比率にどのように影響を及ぼすか調べた。食餌制限によりリンパ球数の比率に変化が見られ、T細胞の比率が上昇し、B細胞の比率が減少した。また、T細胞でもCD4+、CD8+の細胞の比率が上昇していた。一方で、副腎を摘出すると、コントロール群とほぼ同じ比率を示した。

以上をまとめると、食餌制限にすると脾臓、胸腺の比体重の著しい減少が見られ、リンパ球数の著しい減少が見られた。しかしながら、副腎摘出をすることにより、その減少が見られなくなった。また、白血球数の減少とグルココルチコイドレベルの上昇がパラレルに移行しており、制限食群にコントロール群と同じ量の食餌量を与えると、グルココルチコイドレベルがコントロール群と同じレベルにまで低下し、白血球数も元に戻ることから、グルココルチコイドが白血球数減少に関与していることが示された。特にリンパ球数の減少に影響が見られた。

グルココルチコイドは視床下部-下垂体-副腎軸（HPA）を介して放出され、免疫機能と密接に関与するホルモンであることが知られている。近年では、T細胞のネガティブ、ポジティブセレクションにも影響を及ぼしていることが報告されている。また、T細胞のアポトーシスに関与しており、また、サイトカインの産生を調節する機能があることから、抗免疫、抗炎症作用があるとされている。食餌制限によるグルココルチコイドレベルの上昇については、摂食ストレスによるものであるとされているが、不明な点が多い。食餌制限により、上昇するグルココルチコイドは長期間にわたり、免疫機能に影響を及ぼしていることが考えられる。Restraint ストレスによる報告で、短期のストレスは免疫機能に悪影響を及ぼし、逆に同じレベルにまでグルココルチコイドレベルが上昇するにも関わらず、長期のストレスは免疫機能を活性化させるという報告がある。食餌制限による、長期のマイルドストレスが免疫機能を活性化する方向に働いているのではないかと考えられる。

食餌制限によるリンパ球のサブセットの変化は以前から報告されているとおりであった。食餌制限により T 細胞の比率が上昇し、B 細胞の比率の減少が見られる。さらに、未成熟な T 細胞の比率が減少していることも見られた。グルココルチコイドにより、ダブルポジティブ細胞がシングルポジティブ細胞よりもアポトーシスを引き起こしやすいことが知られている。しかしながら、この結果では、ダブルポジティブ細胞の比率はコントロール群と差が見られなかった。このことから、食餌制限における T 細胞の比率の上昇は、成熟した T 細胞の比率が上昇したことによるものと考えられる。

副腎を摘出することにより、Con A による細胞増殖が抑えられることが報告されている。コントロール群に比べて、増殖が抑えられているのが見られたが、著しい減少は見られなかった。食餌制限により、Con A の刺激による増殖が活性化されることは以前から報告されているとおりである。副腎摘出により、食餌制限群においてもコントロール群と同レベルの増殖を示したことから、刺激による T 細胞の活性化には食餌制限により上昇するグルココルチコイドが関与していることが示唆された。また、T 細胞の増殖因子であり、T 細胞自身が産生して autocrine 的に働く、IL-2 の産生においても、制限食群では産生レベルが上昇していたが、副腎摘出によりコントロール群と同じレベルになった。このことから、食餌制限をしたマウスの T 細胞は、刺激に対する反応性がよくなり、IL-2 の産生能が高くなり、細胞増殖が高くなったと考えられる。

以上のことより、食餌量を制限すると、グルココルチコイドレベルの上昇により、白血球数の減少が見られるが、これは不活性なリンパ球を選択的にアポトーシスにより排除し、活性の高いリンパ球のみを選択的に残すことで免疫機能を活性化し、通常の状態では自己免疫疾患などを起こさないように免疫機能が抑えられているが、発ガンなどの刺激に対しては、速やかに高い反応が起こり、免疫機能が活性化されることが考えられる。

制限食が健康の維持に密接に関与していると同時に、返して考えると食糧の節約機能の役割を持つことは自明であり、ヒトにこのようなストレスを与えることが可能ならば食糧の自給率を一挙に上昇させることが可能となる。次に、序論でも述べた、食品加工の進展により発生する廃棄物の再利用化による食品素材あるいは化学的素材への変換を試み、自給率を実質的に上昇させることを考えた結果を示したい。

## 6. 食品加工廃棄物の有効利用の可能性

大豆は、タンパク質、糖および油を多量に含み、高い栄養価を持つ貴重な油糧農産物である（図—3）。しかし、大豆豆乳分離の後に生じるおからは表—1 に示すように、まだ高いタンパク質や糖の含有率を示すにもかかわらず、絞り粕として大半が廃棄されている。これはおからが可溶化困難で、有効に利用できないと考えられているところに大きな原因がありそうである。府立大学の研究グループは、大豆およびおからを段階的に酵素処理を施すことにより、85—90%の可溶化が可能となり、各画分の特性から、ゲル化能や高い保水性を持つことも明らかにされつつあり、食品としての生体への新しい機能も明らかにされてきている。これらについても詳細を示したい。

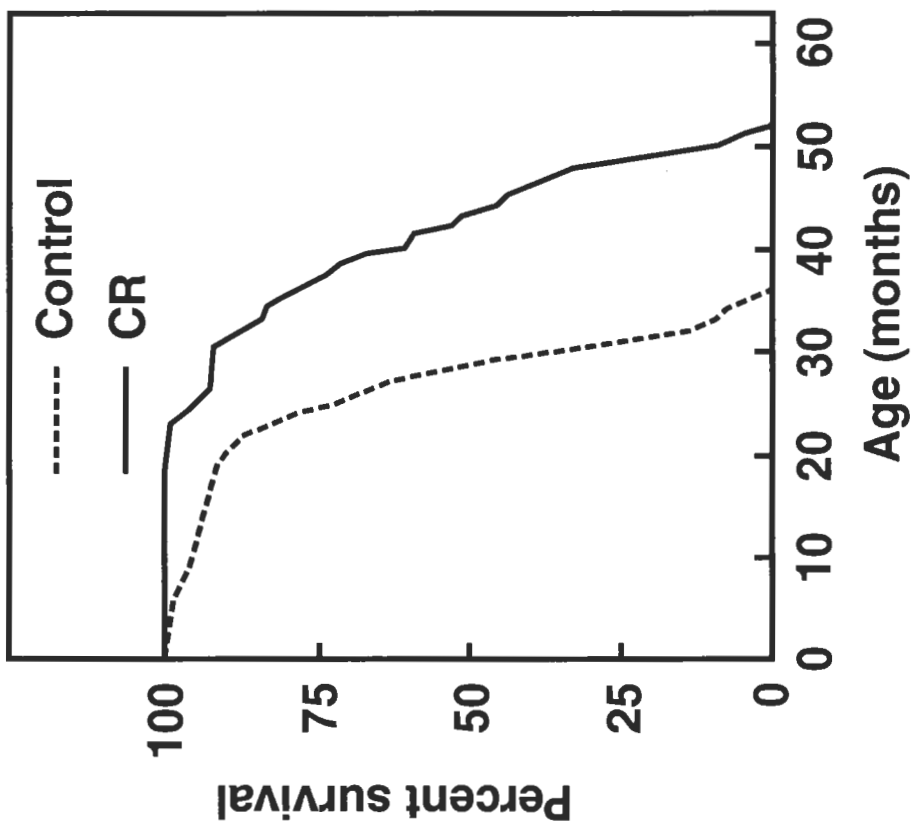


図-1. カロリー制限による寿命  
延長効果

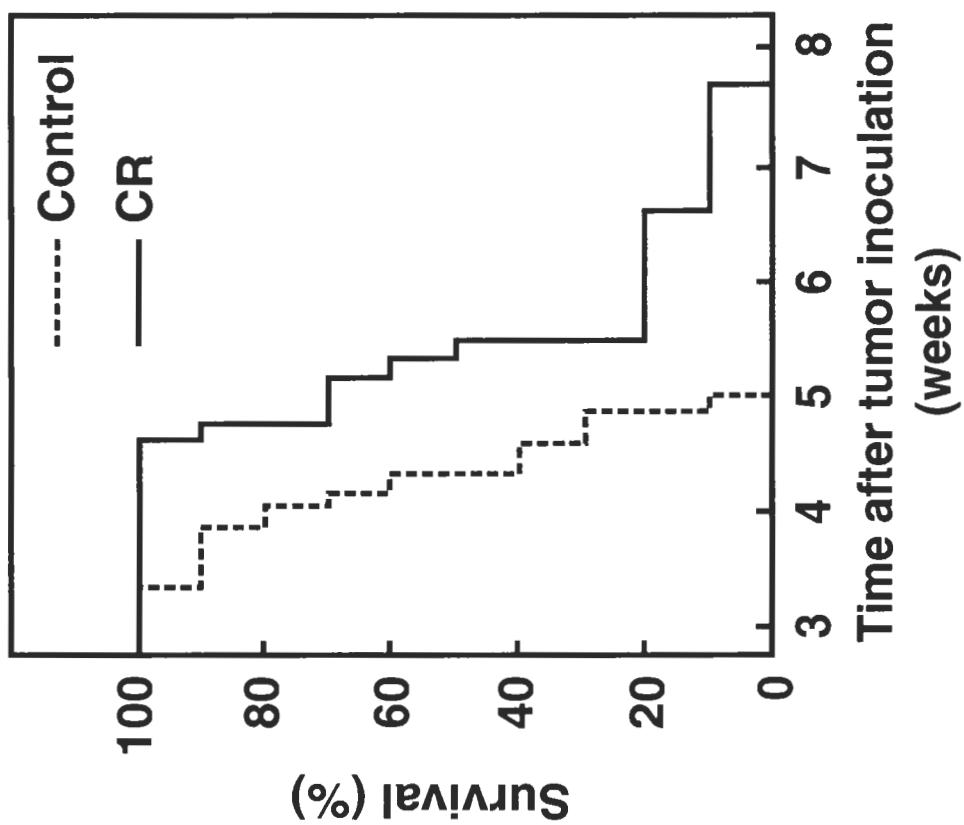
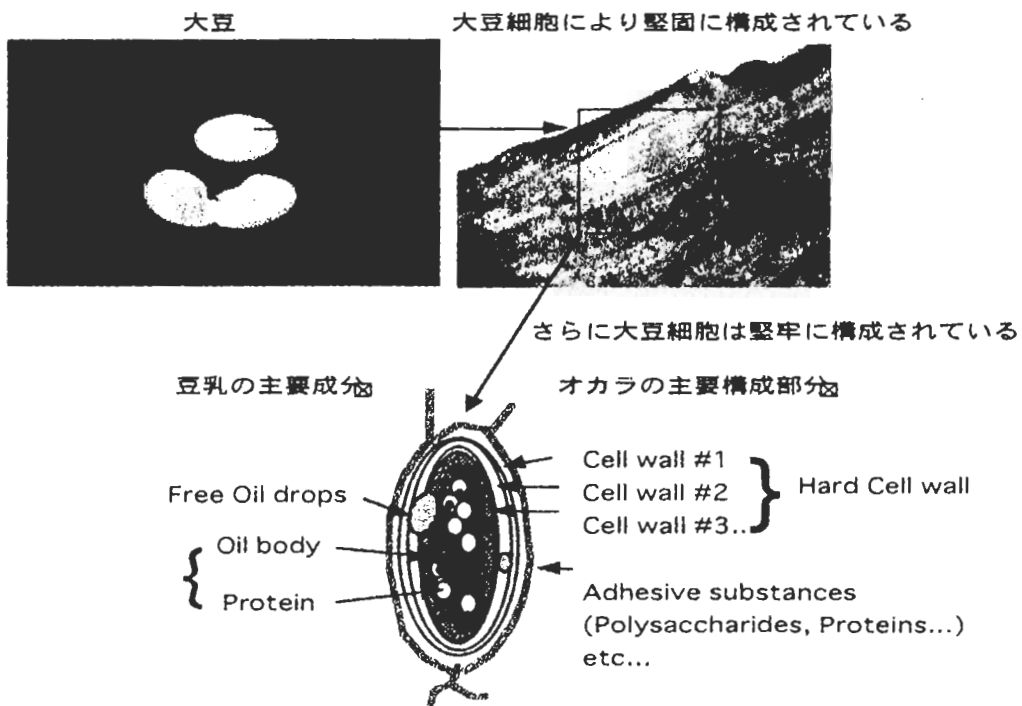


図-2. カロリー制限によるガン  
抑制効果



図—3. 大豆の構造



表—1. 大豆加工食品の成分表

栄養素		種類										
		木綿	絹ごし	ソフト	充填	焼き豆腐	生揚げ	油揚げ	がんもどき	沖縄豆腐	凍り豆腐	おから
エネルギー	kcal	77	58	62	55	88	151	388	233	106	533	89
	kJ	322	243	259	230	368	632	1623	975	444	2230	372
水分		86.8	89.4	88.9	90.0	84.8	75.9	44.0	63.5	81.8	8.1	4.8
たんぱく質		6.8	5.0	5.7	4.5	7.8	10.7	18.6	15.3	9.1	50.2	4.8
脂質		5.0	3.3	3.8	3.2	5.7	11.3	33.1	17.8	7.2	33.4	3.6
炭水化物	糖質	0.8	1.7	1.0	1.7	1.0	1.0	2.8	1.9	0.7	5.3	6.4
	繊維	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1	0	0.2	3.3
灰分		0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	1.1	1.4	1.4	1.2	2.8	0.8
無機質	カルシウム	120	90	55	35	150	230	300	270	120	590	100
	リン	85	65	65	60	110	150	230	200	130	710	65
	鉄	1.4	1.1	1.2	0.9	1.6	2.6	4.2	3.6	1.7	9.4	1.2
	ナトリウム	3	4	3	10	4	3	10	190	170	8	4
	カリウム	85	140	95	180	90	120	55	80	180	32	230
	マグネシウム	32	29								120	37
亜鉛	μg	680	650								5500	590
		150	160								670	170
ビタミン	A カロチン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	
	E 効力	0.4	0.2			0.4	1.1	2.1	2.0		3.0	0.4
	B1	0.07	0.10	0.07	0.13	0.07	0.07	0.06	0.03	0.10	0.02	0.11
	B2	0.03	0.04	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.03	0.04
	ナイアシン	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2		0.3
食物繊維	水溶性	0.1	0.1								0.3	0.3
	不溶性	0.3	0.2								2.4	0.5
	総量	0.4	0.3								2.7	0.8