

新機能性食品制度における生鮮食品の表示に向けた取組み ～JAみっかびの三ヶ日みかんを実例に～

杉浦 実

果物・野菜類はビタミンやミネラル、食物繊維などの重要な供給源となるが、これらの栄養素以外にも近年その生体調節機能が注目されているカロテノイド類が豊富に含まれている。近年、果物を豊富に摂取することが健康な骨の維持・形成に重要であることが欧米を中心とする多くの栄養疫学研究から示されているが、その作用メカニズムの一つとしてカロテノイド類による骨代謝改善作用が明らかになりつつある。

農研機構果樹茶業研究部門では、ウンシュウミカン(以下、ミカン)の摂取がどのような生活習慣病の予防に役立つかを明らかにするため、国内有数のミカン産地である静岡県浜松市北区三ヶ日町の住民を対象にした栄養疫学調査(三ヶ日町研究)を2003年度から行っている。この調査ではミカンに特徴的に多く含まれているカンキツ成分であるβ-クリプトキサンチンに着目し、血中β-クリプトキサンチン濃度をミカン摂取のバイオマーカーとしてさまざまな健康指標との関連について解析を行っているが、骨密度調査についても2005年度から開始しており、ミカンが骨粗しょう症の予防に有効かについての検討を行っている。

本稿ではウンシュウミカン(以下ミカン)に特徴的に多く含まれているβ-クリプトキサンチンと骨との関連について最新の知見と機能性表示食品として消費者庁に受理登録された三ヶ日みかんについて紹介する。

果物摂取と骨の健康との関係：国内外の知見

最近の栄養疫学研究から、果物を豊富に摂取することが健康な骨の形成や維持に有効であることが数多く報告されるようになってきた。果物が骨に対して有用である理由としては、まず、果物には骨の形成に重要なコラーゲンを合成するうえで必須な栄養素であるビタミンCが豊富に含まれていることがあげられる。また、動物性タンパクの過剰摂取による含硫アミノ酸が代謝性アシドーシスを誘発し、その結果、骨吸収が盛んになり骨に悪影響を及ぼすことが明らかになっているが、これを防ぐためには、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのカチオンの摂取が重要と考えられている。果物にはカリウ

ムなどのミネラル類が豊富に含まれており、代謝性アシドーシス^{注1)}を平衡化することで骨吸収を防ぐ働きがあると考えられている。そのためWHO(世界保健機関)とFAO(国際連合食糧農業機関)が2003年に発表した報告書「Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases」では、健康な骨の維持形成や骨粗鬆症に関連した骨折の予防には、果物・野菜の摂取量を増やすことも重要だろうとしている。このように果物・野菜の摂取が骨の健康に役立つことが多くの疫学研究から示されているが、骨代謝に影響するのはビタミン・ミネラル類だけだろうか?果物・野菜にはフラボノイドやカロテノイド類が豊富に含まれており、近年、これら植物性二次代謝産物の骨に及ぼす影響が検討されている。

カロテノイドと骨の健康との関係

最近の実験的研究から、骨芽細胞のアポトーシスや破骨細胞による骨吸収に酸化ストレスが関与していることが明らかになった。実際に骨密度や骨粗しょう症と酸化ストレスとの関係が疫学研究の結果でも示されている。そのためこれらの酸化ストレスを抗酸化物質が抑えることで骨代謝に良い影響を及ぼしているのではないかと考えられるようになってきた。特に最近では果物・野菜に豊富に含まれるカロテノイドに着目した研究結果が相次いで報告されている。欧米人の閉経女性を対象にした横断研究^{注2)}から、β-カロテンやリコペン、またβ-クリプトキサンチンの血中濃度が骨密度と正相関すること、また骨折リスクと有意に逆相関することが報告されている。また最近、コホート研究^{注3)}の結果が相次いで報告され、アメリカの高齢者男女におけるカロテノイドの摂取量と脊椎骨、腰骨および橈骨の骨密度の変化との関係を4年間追跡した結果では、カロテノイドの総摂取量が多い人達では骨密度の低下が緩やかであったこと、また17年間にも及ぶ追跡調査から、カロテノイドの中でも特にリコペンの摂取量が多いほど腰骨と非脊椎の骨折のリスクが低減したことが報告されている。調査する対象集団によって結果が異なるのは、それぞれの対象集団の食生活習慣が異なるためと考えられるが、どのようなカ

ロテノイドが特に骨代謝に有益なのかについては今後の更なる疫学研究の結果が望まれる。

三ヶ日町研究からの知見

調査では三ヶ日町の住民健診受診者のうちインフォームド・コンセントが得られた者を調査対象とした。①空腹時採血による血中カロテノイド値の測定、②DXA法(二重エネルギーX線吸収法)による橈骨1/3遠位(非利き腕)における骨密度測定、および自記式問診票調査などを実施した。問診票によるアンケート調査、骨密度測定、および血中カロテノイド値の分析が完了した676名(男性222名、女性454名)について、自記式問診票調査から一日当たりの総摂取カロリー、ビタミン・ミネラル摂取量を求め、血中カロテノイド値と骨密度との関連を横断的に解析した^{1,2)}。

骨密度と血中カロテノイド値との関連について、骨密度に影響すると考えられる要因を統計学的に調整したうえで分析を行ったところ、特に閉経女性では血中β-カロテンとβ-クリプトキサンチン濃度が骨密度と弱いながらも有意に相関していた。さらにビタミン・ミネラル類の摂取量を調整してもβ-クリプトキサンチンは有意に相関していた。次に、骨粗しょう症歴を有さない月経のない女性293名をカロテノイド6種の血中濃度(もっとも血中濃度の低いグループQ1からもっとも高いグループQ4まで4グループ)に分け、それぞれのグループにおける多変量調整した骨密度を解析した。その結果、調整骨密度は血中β-クリプトキサンチンレベルが高いほど有意に高い傾向が認められた(図1左)。次にそれぞれのグループで骨密度が低下していると考えられる多変量調整オッズ比を計算した。骨密度が低下していると考えられる基準値は、今回では月経のない女性全体のうち、もっとも

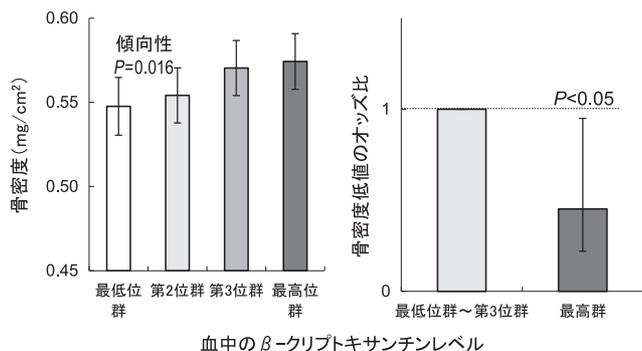


図1. 血中β-クリプトキサンチンレベル別に見た骨密度と骨密度低値リスク

骨密度が低いグループ(下位25%)を境界値(骨密度0.501 g/cm²)とした。データ解析では対象者の数が293名と小規模であったため、血中カロテノイドレベルのもっとも低濃度のグループ(Q1)とそれ以上のグループ(Q2~Q4をまとめて一つのグループ)とで、骨密度低値の出現割合を計算した。その結果、β-クリプトキサンチンの血中レベルが高いグループでリスクが半分以下となっていた(図1右)。一方、ビタミン・ミネラル類摂取量でさらに調整を行うと有意ではなくなった。また他のカロテノイドでは有意な関連は認められなかった。

三ヶ日町研究では追跡調査を継続して行っているが、2005年度からの骨密度調査にご協力いただいた方を対象に4年後調査を実施した。本稿では4年間の追跡調査が完了している被験者について縦断的な解析を行った結果を紹介する³⁾。

現在、日本国内では日本骨粗鬆症学会の「骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン」において、若年成人における平均骨密度値に対する値であるTスコアが70-80%では「骨密度が低下している」、70%未満では「骨粗しょう症の疑いがある」と診断される。追跡調査の結果、調査開始時にすでに閉経していた女性においては、ベースライン時にすでに骨粗しょう症と考えられる被験者は11.8%であったが、4年後の調査では18.5%に有意に増加していた。一方、男性被験者と閉経前女性被験者(ベースライン時)では、4年後の調査においても骨粗しょう症を発症したと考えられる被験者はいなかった。

閉経女性のうち、調査開始時にすでに骨粗しょう症を発症していた被験者を除いて、血中のβ-クリプトキサンチン濃度について、低いグループから、高いグループまでの3グループに分け、各グループでの骨粗しょう症の発症率を解析すると、血中のβ-クリプトキサンチンが高濃度のグループにおける骨粗しょう症の発症リスクは、低濃度のグループを1.0とした場合0.08となり、統計的に有意に低い結果となった(図2)。またこの関連は、ビタミンやミネラル類の摂取量などの影響を取り除いても統計的に有意であった。同様にβ-カロテンにおいても血中濃度が高いグループほど発症リスクが低くなる傾向が認められたが、有意な結果ではなかった。

作用メカニズムに関する研究とヒト介入試験

β-クリプトキサンチンの骨代謝に及ぼす影響についてはこれまで詳細な実験的検証が行われており⁴⁾、山口らは大腿骨組織培養系を用いた実験において、β-クリ

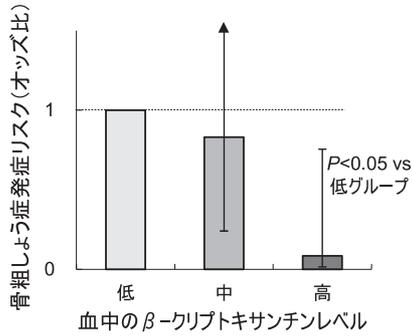


図2. 血中 β -クリプトキサンチンレベル別にみた4年間での骨粗しょう症発症リスク

プトキサンチンは骨代謝マーカーであるアルカリフォスファターゼの活性上昇作用や骨中のカルシウム含量を高めることで骨組織中のカルシウム量を有意に増加させ、骨石灰化を増進させることを明らかにしている。また、各種骨吸収促進因子による骨塩溶解（骨吸収）を抑制する作用があることも明らかになっている。さらに、 β -クリプトキサンチンは、骨芽細胞による骨形成に関与する各種タンパク質分子（Runx2, α I collagen, IGF-IおよびTGF β 1）の遺伝子発現を高めることで骨形成を促進する作用のあることが明らかになっている。一方、健康成人を対象にしたヒト介入試験において、 β -クリプトキサンチン含有ミカンジュースの長期間摂取により、骨形成の促進と骨吸収の抑制が起きることが骨代謝マーカーの変化から確認されている⁴⁾。これまでのヒト介入試験および三ヶ日町研究による栄養疫学的な検証から、骨代謝に効果が期待できる β -クリプトキサンチンの摂取量は3 mg/日と考えられる。

機能性表示食品としてのミカン

2015年4月より、消費者庁において「新たな食品の機能性表示制度」が施行された。本制度ではミカンなどの生鮮物にもその科学的根拠を示せば事業者の責任で機能表示が可能になり、今後、生鮮物の消費拡大のための大きな起爆剤になることが期待される。生鮮物としてのミカン、あるいは100%果汁などの一次加工品については、これまで蓄積されてきた数多くの科学的知見により、本制度への申請が可能になる。今回の表示制度では当初からミカンがもっとも可能性の高い生鮮食品と期待されており、JAみっかびでは早くから申請に向けての準備が行われた。

表1. JAみっかび興津早生の β -クリプトキサンチン含有量

JAみっかび興津早生		含有量 (mg/100 g)	糖度 (Brix)
特秀	平均	1.80	12.5
	標準偏差	0.15	0.5
秀	平均	1.68	11.4
	標準偏差	0.16	0.4
優	平均	1.54	10.9
	標準偏差	0.22	0.6
良	平均	1.29	9.8
	標準偏差	0.14	0.4

ミカン中の β -クリプトキサンチン含有量

JAみっかび産の興津早生および青島温州について、特秀・秀・優・良の4等級を分析した結果、いずれも β -クリプトキサンチン含有量は正規分布を示した。等級の高いミカン程糖度は高く、また β -クリプトキサンチン含有量も有意に高かった（表1）。糖度と β -クリプトキサンチン含有量について相関分析を行ったところ、有意な正相関を示した（ $r = 0.687$, $P < 0.001$ ）。光センサー選果機による糖度選別は β -クリプトキサンチン含有量を全数検査することにほぼ等しいと考えられ、光センサー選果機による選果が β -クリプトキサンチン含有量の保証に有効であることが判明した。

JAみっかび産の興津早生および青島温州を機能性表示食品として消費者庁に申請するため、一日当たりどれくらいの量のミカンを摂取すれば骨代謝への効果が期待できる3 mgの β -クリプトキサンチンを摂取できるかについて検討したところ、もっとも β -クリプトキサンチン含有量の低い興津早生の良品でも可食部として270 g（中心階級のMサイズをおよそ3個）摂取すれば3 mgの β -クリプトキサンチンを摂取できることが判明した。興津早生の良品よりも糖度の高い等級（優・秀・特秀）、および青島温州（すべての等級）にはいずれもより多くの β -クリプトキサンチンを含有していることから、JAみっかび産のすべてのウンシュウミカン（興津早生および青島温州のすべての等級）を機能性表示食品として申請可能であることが判明した。

生鮮物では初めての機能性表示食品として受理

JAみっかびから申請した「三ヶ日みかん」が、2015年9月8日に生鮮物では初めて機能性表示食品として消



図3. JA みっかびの機能性表示みかん

費者庁に登録された(受付番号A79)。2015年の早生ミカンから、段ボールなどの包装資材に「本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれています。β-クリプトキサンチンは骨代謝の働きを助けることにより骨の健康に役立つことが報告されています」と表記して販売が開始した(図3)。また加工品についても(株)えひめが開発したβ-クリプトキサンチン高含有ミカン果汁「POMアシタノカラダ」も機能性表示食品として登録された(受付番号A105)。本表示制度を活用することで、今後さらに、ミカンの消費拡大につながることを期待される。

おわりに

現在、各産地におけるミカン中のβ-クリプトキサンチン含有量について調査を行っているが、産地間および品種間において多少の差は認められるものの、早生および晩生品種であればミカン3個程度で十分な量のβ-クリプトキサンチンを摂取できることが明らかとなり、いずれも機能性表示食品として申請できることが判明した。糖度が低い極早生品種については秀品などの等級の高いミカンに限り申請が可能と考えられる。以上の結果から、

光センサー選果機による選別を行うことでβ-クリプトキサンチン含有量を保証することが可能であり、光センサー選果機が導入されている産地のミカンであれば機能性表示食品として申請が可能であると考えられる。また三ヶ日町研究の10年後調査から、骨粗しょう症以外にも糖尿病⁵⁾や肝機能異常症⁶⁾、メタボリックシンドローム⁷⁾、動脈硬化症⁸⁾などについてもリスク低下が明らかになっており、今後さらに幅広いヘルスクレームが可能になると期待される。本表示制度を積極的に活用することで、今後さらに、ミカンの消費拡大につながることを期待したい。

文 献

- 1) Sugiura, M. *et al.*: *Osteoporosis Int.*, **19**, 211 (2008).
- 2) Sugiura, M. *et al.*: *Osteoporosis Int.*, **22**, 143 (2011).
- 3) Sugiura, M. *et al.*: *PLoS ONE*, **7**, e52643 (2012).
- 4) Ymaguchi, M.: *J. Health. Sci.*, **54**, 356 (2008).
- 5) Sugiura, M. *et al.*: *BMJ Open Diabetes Res. Care*, **3**, e000147 (2015).
- 6) Sugiura, M. *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **115**, 1462 (2016).
- 7) Sugiura, M. *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **114**, 1674 (2015).
- 8) Nakamura, M. *et al.*: *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **26**, 808 (2016).

- 注1) 代謝性アシドーシス：血液もしくは他の体液の酸塩基平衡が酸性側に傾くこと。
- 注2) 横断研究：人集団を対象にして病気の原因と考えられる要因(曝露要因)と病気の有無(有病率)を同時に調査し、両者の関連について研究する手法である。この調査手法は、原因(曝露要因)と結果(病気の有無)を同じ時点で調査するので比較的簡単に研究を行える利点があるが、時間的前後関係を正しく評価できないという欠点があるため、結果の解釈に十分な留意が必要になる。
- 注3) コホート研究：断面疫学調査をベースライン調査として、その後、追跡対象集団(コホート)に対して追跡調査を行うことにより疾病と曝露要因との因果関係をより強固にするための科学。コホートに対して追跡調査を行うことにより、曝露要因と病気の発症との関係を検証する縦断研究。