

New Food Industry

New food indust. 68 (9): 2026.



技術報告

- ◆チャボペッパー (*Piper attenuatum*) 中の新規天然成分
「Atsuattenone」の脂質代謝調節作用と脂肪肝予防への可能性

解 説

- ◆代替肉をめぐる動向

解説

- ◆ピロロキノリンキノン (PQQ) およびイミダゾピロロキノリン (IPQ) の抗老化作用 (2)
—中年期の筋機能, 脂肪蓄積に与える影響—

シリーズ EQUATOR Networkが提供するガイドラインの紹介

- ◆TIDieR-Placebo: A guide and checklist for reporting
placebo and sham controlsの和訳

伝える心・伝えられたもの

- ◆—英 一蝶と清澄白河界限—

連 載

- ◆メロン (MELON)

連 載 乳および乳製品の素晴らしさ 第33回

- ◆「精密発酵」で工場生産される未来の乳・乳製品 (その2)

...でんぷんで...

食と健康のエキスパートとして、 機能性素材をご提供します。

希少糖 アルロース

製品名

ASTRAEA®

0kcalであるアルロースの結晶品で、
ショ糖の7割程度のキレのよい自然
な甘味と生理機能を有する甘味料
です。

《特長》

食後の血糖値上昇抑制、
脂肪燃焼促進など

難消化性 デキストリン

製品名

Fibersol-2

天然でん粉を原料とした水溶性の食
物繊維で、多くの優れた生理機能を
持つことが様々な研究で明らかにさ
れています。

《特長》

水溶性食物繊維、
食後の血糖値上昇抑制ほか

難消化性デキストリンは、
トクホで最も多く利用さ
れている関与成分です。

レジスタント スターチ (難消化性でん粉)

製品名

・パインスターチ RT
・松谷さつま

水に溶けない不溶性の食物繊維で、
小麦粉から置き換えることで、製品
の低糖質化が可能です。

《特長》

不溶性食物繊維、
低糖質化（小麦粉代替）



でん粉の総合メーカー

松谷化学工業株式会社

〒664-8508 兵庫県伊丹市北伊丹5丁目3番地
TEL 072-771-2010（営業）

製品のご質問やサンプル請求は
ホームページでも受付けています。
<https://www.matsutani.co.jp/inquiry/>



ポリフェノールのカラダにイイかたち
「コアポリフェノール」

植物のチカラ もっと体感

ポリフェノールは腸内で活性本体「コアポリフェノール」に変換されることで吸収されています。
しかし、中には変換がうまくできない人も。
「ポリフェノールのチカラをすべての人に」をコンセプトに「アクティボディ RB」は「コアポリフェノール」の1つ、3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propionic acid(HMPA)を規格化しました。



機能性表示食品対応素材
アクティボディ®RB

- ①BMI が高めの方の腹部の脂肪（内臓脂肪、腹部総脂肪）とウエスト周囲径を減らす
- ②継続摂取により食後血糖値が高めの方の食後に上昇する血糖値を元に戻しやすくする
- ③LDL コレステロールが高めの方の LDL コレステロールや総コレステロールを下げる
- ④軽い運動と併用することで、高齢な方の年齢とともに低下する認知機能の一部である反応時間（指示に素早く反応する力）を維持する

丸善製薬株式会社
MARUZEN PHARMACEUTICALS CO., LTD.

食品営業部【東京】
〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西 2-6-7
TEL(03)3496-1521(代) FAX(03)3496-1641

【大阪】
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-6(塩野日生ビル 6F)
TEL(06)6203-6918(代) FAX(06)6233-3606

現代チーズ学

編 者 —————
齋藤 忠夫 東北大学大学院農学研究科
堂迫 俊一 雪印乳業株式会社 技術研究所
井越 敬司 東海大学農学部

PDF版

■定価：(本体4,500 円+税)

● 現代チーズ学 目次 ●		
1. チーズの歴史、食文化、分類および生産		
1.1 チーズの起源と歴史	大谷 元	
1.2 チーズの食文化	村山 重信	
1.3 チーズの分類と名称	村山 重信	
1.4 世界のチーズの生産・輸出入と消費	伊藤 晋治	
2. チーズの基礎科学		
2.1 乳の成分科学	石田 光晴	
2.2 チーズ製造の基本フロー	齋藤 忠夫	
2.3 乳酸菌スターターの科学	宮本 拓	
2.4 キモシンによる凝乳機構	阿久澤良造	
2.5 チーズの熟成機構	井越 敬司	
3. チーズの製造技術と衛生管理		
3.1 クリームチーズ	岩附 慧二	
3.2 モッツアレラチーズ	橋本 英夫	
3.3 カッテージチーズ	久米 仁司	
3.4 熟成型チーズ	田中 穂積	
3.5 キモシン酵素利用の現状	高見 修平	
3.6 プロセスチーズ	川崎 功博	
3.7 チーズの包装技術	佐々木敬卓	
3.8 チーズ製造の衛生管理	柳平 修一	
	鈴木 明	
	花形 吾朗	
4. チーズの機能性		
4.1 チーズの微細構造	木村 利昭	
4.2 一次機能	根岸 晴夫	
4.3 二次機能	井筒 雅	
4.4 三次機能	堂迫 俊一	
4.5 チーズとホエイに含まれるタンパク質の免疫科学	大谷 元	
5. ホエイ成分の高度利用		
5.1 チーズホエイとその成分別調製技術	元島 英雅	
	野畠 一晃	
5.2 機能性オリゴ糖	浦島 匡	
5.3 機能性ホエイ味噌	六車三治男	
6. チーズの諸制度と知的財産権		
6.1 チーズの規格基準と表示規制	石田 洋一	
6.2 チーズの知的財産権	工藤 力	
7. 近未来のチーズ学		
7.1 チーズ製造技術の変遷と進歩	相澤 茂	
7.2 近未来のチーズ製造技術	市橋 信夫	
7.3 新しいタイプの機能性チーズの開発	松尾 光郎	
7.4 スターター乳酸菌における遺伝子組換え技術の応用	佐藤 英一	

FAXでのお申し込みは 042-312-0845 Mailでのお申し込みはinfo@nfi-llc.co.jp

New Food Industry Editorial Board

■ボードメンバー敬称略(五十音順)

大石 隆介	Ryusuke Oishi	明海大学 経済学部 大学院経済学研究科 教授
岡 希太郎	Kitaro Oka	東京薬科大学 名誉教授
具 然和	Yeunhwa Gu	純真学園大学 保健医療学部放射線技術科学科 教授
古賀 邦正	Kunimasa Koga	(一財)自然環境研究センター 客員上級研究員(非常勤)
齋藤 忠夫	Tadao Saito	東北大学 大学院農学研究科 名誉教授
坂上 宏	Hiroshi Sakagami	明海大学 歯科医学総合研究所(M-RIO) 教授
史 海霞	Haixia Shi	上海交通大学 医学院第九人民医院 医師
白瀧 義明	Yoshiaki Shirataki	城西大学 薬学部生薬学講座 名誉教授
須見 洋行	Hiroyuki Sumi	倉敷芸術科学大学生命科学部 名誉教授
瀬口 正晴	Masaharu Seguchi	神戸女子大学 名誉教授, 日本穀物科学研究会会長
早田 邦康	Kuniyasu Soda	医療法人財団 聖蹟会 埼玉県央病院 院長
津田 孝範	Takanori Tsuda	中部大学 応用生物学部食品栄養科学科 教授
友村 美根子	Mineko Tomomura	明海大学 保健医療学部 教授 城西大学, 薬学部, 客員研究員
日比野 康英	Yauhide Hibino	城西大学大学院 薬学研究科 教授
豊崎 俊幸	Toyosaki Toshiyuki	香蘭女子短期大学 食物栄養学科 教授
牧 純	Jun Maki	千葉県立大学保健医療大学 「国際保健(国際上の健康課題)」
増田 宜子	Yoshiko Masuda	松本歯科大学 歯科保存学講座 教授
松郷 誠一	Seiichi Matsugo	新潟薬科大学 応用生命科学部 客員教授
宮尾 茂雄	Shigeo Miyao	東京家政大学 大学院教授, 四川大学客員教授 (一社)全国漬物検査協会 会長, 全日本漬物協同組合連合会 常任顧問
山口 正義	Masayoshi Yamaguchi	Professor (Researcher), University of Hawai'i Cancer Center, University of Hawai'i at Mānoa
山田 正子	Masako Yamada	共立女子大学 家政学部 食物栄養学科 教授
肖 黎	Li Xiao	日本歯科大学 生命歯学部薬理学講座 准教授
渡部 保夫	Yasuo Watanabe	愛媛大学 大学院農学研究科生命機能学専攻 名誉教授

技術報告

チャボペッパー (*Piper attenuatum*) 中の新規天然成分「Atsuattenone」の
脂質代謝調節作用と脂肪肝予防への可能性

Lipid Metabolism-Regulating Effects and Potential for Fatty Liver Prevention of
Atsuattenone, a Novel Natural Compound Isolated from *Piper attenuatum*

仁科 淳良, 平野 義晃, 松吉 ひろ子, 新宮 多加志 627

解 説

代替肉をめぐる動向

根岸 晴夫 634

解 説

ピロロキノリンキノン (PQQ) およびイミダゾピロロキノリン (IPQ) の抗老化作用 (2)
— 中年期の筋機能, 脂肪蓄積に与える影響 —

Anti-aging effects of pyrroloquinoline quinone (PQQ) and imidazopyrroloquinoline (IPQ) (1)
— Implications for muscle function and fat accumulation in middle age —

大寺 恵子, 田中 ゆか, 池本 一人, 玉腰 優典, 高橋 良哉 641

連載

メロン (MELON)

瀬口 正晴, 竹内 美貴, 中村 智英子 648

シリーズ EQUATOR Network が提供するガイドラインの紹介

TIDieR-Placebo: A guide and checklist
for reporting placebo and sham controls の和訳

Japanese translation of “TIDieR-Placebo:
A guide and checklist for reporting placebo and sham controls”

馬場 亜沙美, 鈴木 直子, 田中 瑞穂, 山本 和雄 657

伝える心・伝えられたもの

—英 一蝶と清澄白河界限—

宮尾 茂雄 671

連載 乳および乳製品の素晴らしさ 第 33 回

「精密発酵」で工場生産される未来の乳・乳製品 (その 2)

齋藤 忠夫 679

Essay

The Living Bridge: Dentistry, Research, and Cross-Cultural Integration between Mexico and Japan

Alejandro Mena Acra, Haruka Takano, Alberto Manuel Mena Meneses, Olga Verónica Acra Jaramillo 685

和訳 生きた橋：歯科医療，研究，そしてメキシコと日本の異文化間の融合 688

チャボペッパー (*Piper attenuatum*) 中の 新規天然成分「Atsuattenone」の脂質代謝 調節作用と脂肪肝予防への可能性

仁科 淳良 (NISHINA Atsuyoshi)^{1*}, 平野 義晃 (HIRANO Yoshiaki)¹,
松吉 ひろ子 (MATSUYOSHI Hiroko)¹, 新宮 多加志 (SHINGU Takashi)¹

Key Words : チャボペッパー (*Piper attenuatum*), Atsuattenone, 脂質代謝調節, HNF4α, 脂肪肝

Lipid Metabolism-Regulating Effects and Potential for Fatty Liver Prevention of Atsuattenone, a Novel Natural Compound Isolated from *Piper attenuatum*

Authors: Atsuyoshi Nishina^{1*}, Yoshiaki Hirano¹, Hiroko Matsuyoshi¹, Takashi Shingu¹

Corresponding author: Atsuyoshi Nishina

Affiliation:

¹ School of Health and Nutrition, Tokai Gakuen University
[2-901 Nakahira, Tenpaku-ku, Nagoya Aichi 468-8514 Japan]

Abstract

Chabo pepper (*Piper attenuatum*) is a plant belonging to the family Piperaceae that is native to Southeast Asia, but its lipid metabolism-regulating activity has not been fully investigated. In this study, we screened *P. attenuatum* for compounds with lipid accumulation-inhibitory activity, isolated six compounds, and identified Atsuattenone, a novel isohumulane-type sesquiterpene. Atsuattenone inhibited intracellular lipid accumulation in HepG2 cells without causing cytotoxicity and modulated the expression of lipid metabolism-related genes. Furthermore, molecular docking analysis suggested that its lipid-lowering effect may be mediated through hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4α), a key regulator of hepatic lipid metabolism. This review summarizes our recent findings on the identification of Atsuattenone, its lipid metabolism-regulating activity, and its potential as a naturally derived functional compound for the prevention of fatty liver.

Key Words : *Piper attenuatum*, Atsuattenone, lipid metabolism, HNF4α, fatty liver

要約

チャボペッパー (*Piper attenuatum*) は東南アジアに分布するコショウ科植物であるが、その脂質代謝調節作用については十分に明らかにされていない。本研究では、チャボペッパーから脂質蓄積抑制活性を有する成分を探索した結果、6種類の化合物を単離し、そのうち新規イソフラン型セスキテルペンである Atsuattenone を見いだした。Atsuattenone は HepG2 細胞において細胞毒性を示すことなく脂質蓄積を抑制し、脂質代謝関連遺伝子の発現を変化させた。また、分子ドッキング解析から HNF4α (肝臓で脂質代謝を調節するタンパク質) を介した作用機序の可能性が示唆された。本稿では、国際学術誌 *Phytomedicine* に投稿した研究成果をもとに、Atsuattenone の単離・同定と脂質代謝調節作用、ならびに天然由来機能性成分としての可能性について解説する。

* 責任著者: 仁科 淳良 (Atsuyoshi Nishina)

¹ 東海学園大学 健康栄養学部 (〒468-8514 名古屋市天白区中平二丁目901番地)

1. 緒言

近年、食生活の欧米化や運動不足を背景として、肥満や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病が世界的に増加している。これらの疾患は、心血管疾患や慢性腎臓病などの発症リスクを高めることから、公衆衛生上の重要な課題となっている¹⁾。

これらの生活習慣病と密接に関連する疾患として、非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) が注目されている。NAFLD は肝細胞内に中性脂肪が過剰に蓄積する疾患であり、進行すると非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、肝硬変、さらには肝がんへ進展する可能性がある²⁾。現在の治療は食事療法や運動療法が中心であり、安全かつ継続的に利用できる天然由来成分への期待が高まっている。

天然物は古くから医薬品や機能性食品素材の重要な供給源として利用されてきた。特にコショウ科 (*Piperaceae*) の *Piper* 属植物は世界中の熱帯・亜熱帯地域に広く分布し、数千種が知られている。これらの植物にはアルカロイド、リグナン、ネオリグナン、アミド類、フェニルプロパノイド、セスキテルペンなど多様な化学成分が含まれ、抗炎症作用、抗酸化作用、抗菌作用、抗がん作用、糖脂質代謝改善作用など幅広い生理活性が報告されている。そのため、*Piper* 属植物は新たな機能性食品素材や創薬リード化合物の探索源として近年注目を集めている³⁾。

本研究で対象としたチャボペッパー (*Piper attenuatum*) は東南アジアに自生するコショウ科植物であるが、これまで化学成分や生理活性に関する報告は限られており、特に脂質代謝との関連についてはほとんど検討されていない。そこで本研究では、チャボペッパーから脂質蓄積抑制作用を有する活性成分を探索するとともに、その作用機序について解析した。本稿では、筆者らが *Phytomedicine* 誌に投稿した研究成果をもとに⁴⁾、新規天然成分 Atsuattenone の単離・同定と脂質代謝調節作用、さらに機能性食品素材としての可能性について紹介する。

2. 研究方法

2-1. チャボペッパー抽出物の調製と活性画分の探索

チャボペッパー (*Piper attenuatum*) 乾燥茎をメタノールで抽出し、得られた粗抽出物をヘキサン、酢

酸エチルおよびメタノールの各画分に分画した。各画分について、ヒト肝がん由来 HepG2 細胞を用いて細胞内脂質蓄積抑制作用と細胞毒性を評価し、最も高い活性を示す画分を探索した。その結果、ヘキサン画分が脂質蓄積を最も効果的に抑制したことから、この画分を活性画分として詳細な成分解析を行った。

2-2. 活性成分の単離と構造解析

活性を示したヘキサン画分について、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや中圧クロマトグラフィー (MPLC) を用いて分離・精製を行った。その結果、dillapiole (1), eupomatenoid-7 (2), guineesine (3), pellitorine (4), piperolein B (5) および Atsuattenone (6) の計 6 種類の化合物を単離した。単離した化合物は、核磁気共鳴 (NMR)、高分解能質量分析 (HR-MS) および単結晶 X 線構造解析により構造を決定した。このうち Atsuattenone は、これまで報告例のない新規イシュワラン型セスキテルペンであることが明らかとなった。

2-3. 脂質蓄積抑制作用および作用機序

解析単離した 6 種類の化合物について、HepG2 細胞における脂質蓄積抑制作用および細胞毒性を比較評価した。脂質蓄積量は Oil Red O 染色により評価し、細胞生存率は CCK-8 アッセイにより測定した。さらに、最も高い活性を示した Atsuattenone について、リアルタイム PCR 法を用いて脂質代謝関連遺伝子の mRNA 発現を解析した。併せて、PPAR α アンタゴニストである GW6471 を比較対象として用い、脂質代謝関連遺伝子の発現変化を比較した。

2-4. 分子ドッキング解析

Atsuattenone の作用標的を推定するため、コンピュータを用いた分子ドッキング解析を実施した。脂質代謝との関連が知られている肝臓の転写因子 HNF4 α および核内受容体 PPAR γ を対象とし、それぞれのタンパク質と Atsuattenone との結合親和性および結合様式を解析した。得られた結果を既知のリガンドと比較することで、Atsuattenone が脂質代謝を制御する分子メカニズムについて考察した。

3. 結果

3-1. チャボペッパー抽出物の調製と活性画分の探索

チャボペッパー乾燥茎から調製したメタノール抽出物をヘキサン、酢酸エチルおよびメタノールの各画分に分画し、HepG2 細胞を用いて脂質蓄積抑制作用を評価した (図 1)。その結果、ヘキサン画分は細胞内脂質の蓄積を最も強く抑制し、酢酸エチル画分では中程度の活性、メタノール画分ではほとんど活性が認められなかった。また、ヘキサン画分は評価濃度において顕著な細胞毒性を示さず、脂質蓄積抑制作用が細胞死によるものではないことが確認された。

これらの結果から、チャボペッパーに含まれる脂

質代謝調節成分は比較的水性の高い成分であることが示唆された。そこで、最も高い活性を示したヘキサン画分を対象として成分の単離・構造解析を進めた。

3-2. 活性ヘキサン画分からの 6 成分の単離と新規天然成分 Atsuattenone の単離・同定

活性を示したヘキサン画分について各種クロマトグラフィーを用いて分離・精製を行った結果、dillapiole (1), eupomatenoid-7 (2), guineesine (3), pellitorine (4), piperolein B (5) および Atsuattenone (6) の 6 種類の化合物を単離した (図 2)。各化合物の構造は NMR, HR-MS および単結晶 X 線構造解析

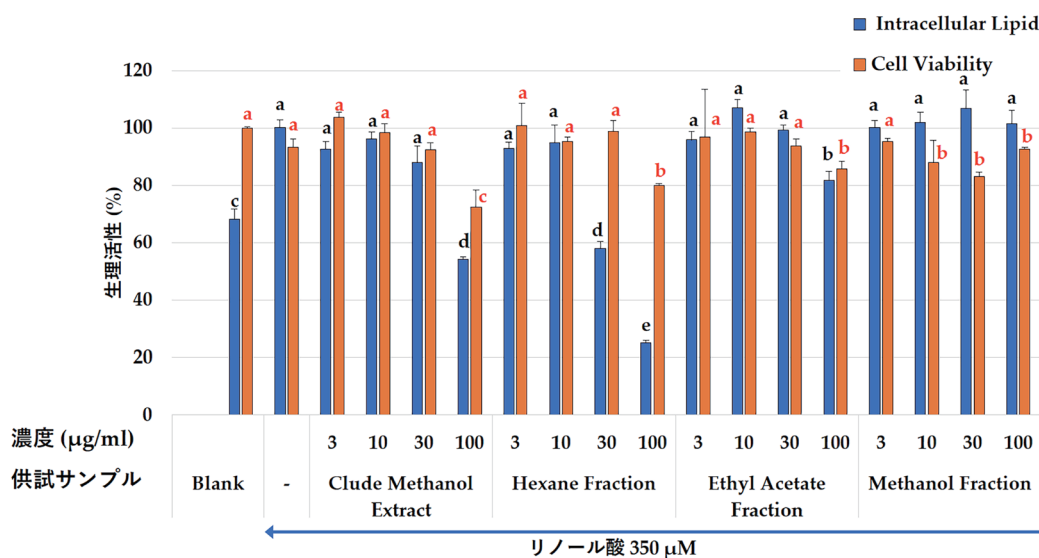


図 1 チャボペッパー地上部抽出物の HepG2 細胞内脂質蓄積および細胞生存率に及ぼす影響

リノール酸 (350 μM) で脂質蓄積を誘導した HepG2 細胞に、チャボペッパー地上部のメタノール粗抽出物、ヘキサン画分、酢酸エチル画分またはメタノール画分を 24 時間処理した。細胞内脂質量は Oil Red O 染色, 細胞生存率は CCK-8 法で評価した。データは平均 ± SEM (n = 3) で示した。異なるアルファベット間で有意差あり (p < 0.05)

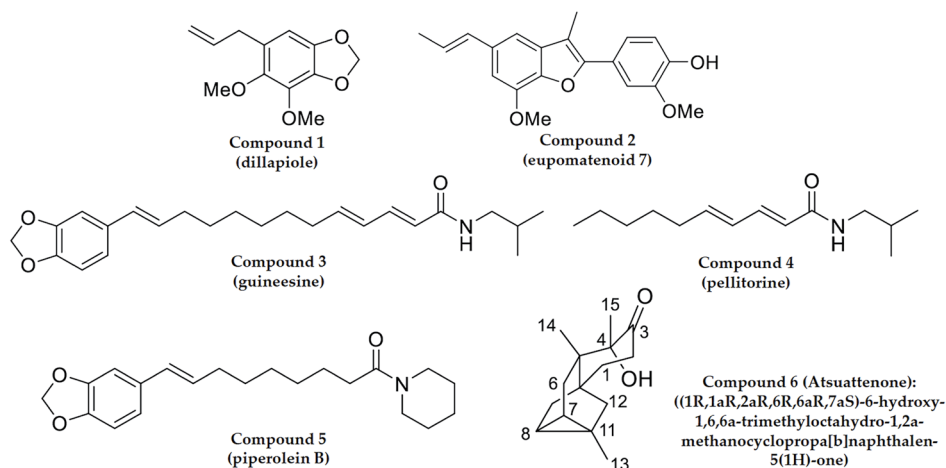


図 2 チャボペッパー地上部ヘキサン画分から単離した 6 種の化合物の化学構造

化合物 1: dillapiole, 化合物 2: eupomatenoid 7, 化合物 3: guineesine, 化合物 4: pellitorine, 化合物 5: piperolein B, 化合物 6: Atsuattenone (新規化合物)

により決定した。その中で Atsuattenone は既知化合物とは一致せず、詳細な構造解析の結果、新規イソワラン型セスキテルペンであることが明らかとなった。チャボペッパーから新規天然物が単離されたことは、本植物が未利用の生理活性物質の供給源となる可能性を示す成果であり、天然物化学の観点からも興味深い知見である。

3-3. 単離した 6 成分の脂質蓄積抑制作用と細胞毒性

単離した 6 種類の化合物について HepG2 細胞を用いて脂質蓄積抑制作用を比較した結果、dillapiol (1), eupomatenoid-7 (2), guineesine (3), pellitorine (4) および piperolein B (5) は脂質蓄積抑制作用が認められないか、認められても弱い活性にとどまった。一方、新規化合物 Atsuattenone (6) は濃度依存的に

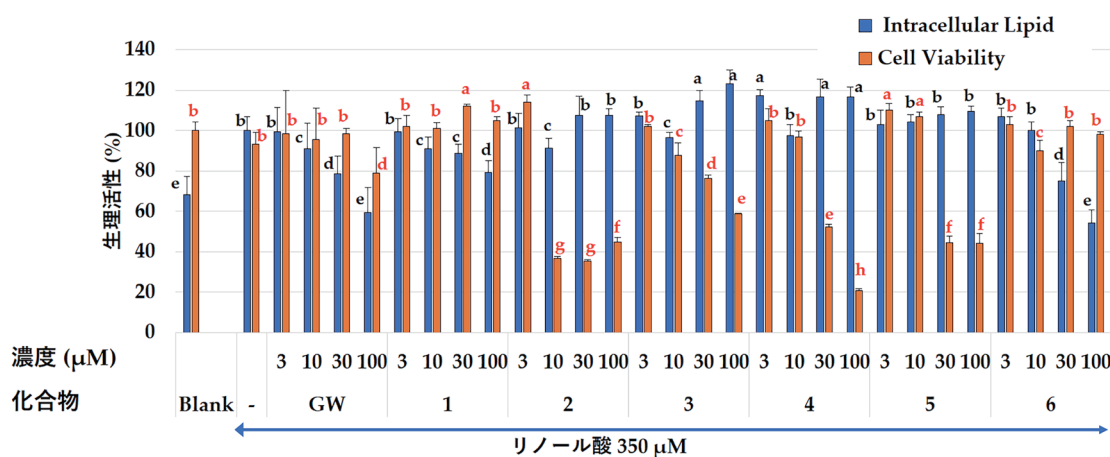


図 3 単離化合物 1～6 および GW6471 が HepG2 細胞内脂質蓄積および細胞生存率に及ぼす影響

リノール酸 (350 μM) で脂質蓄積を誘導した HepG2 細胞に、GW6471 (PPARα 阻害剤, 3 ~ 100 nM) または単離化合物 1 ~ 6 (3 ~ 100 μM) を 24 時間処理した。細胞内脂質量は Oil Red O 染色, 細胞生存率は CCK-8 法で評価した。データは平均 ± SEM (n = 3) で示した。異なるアルファベット間で有意差あり (p < 0.05)

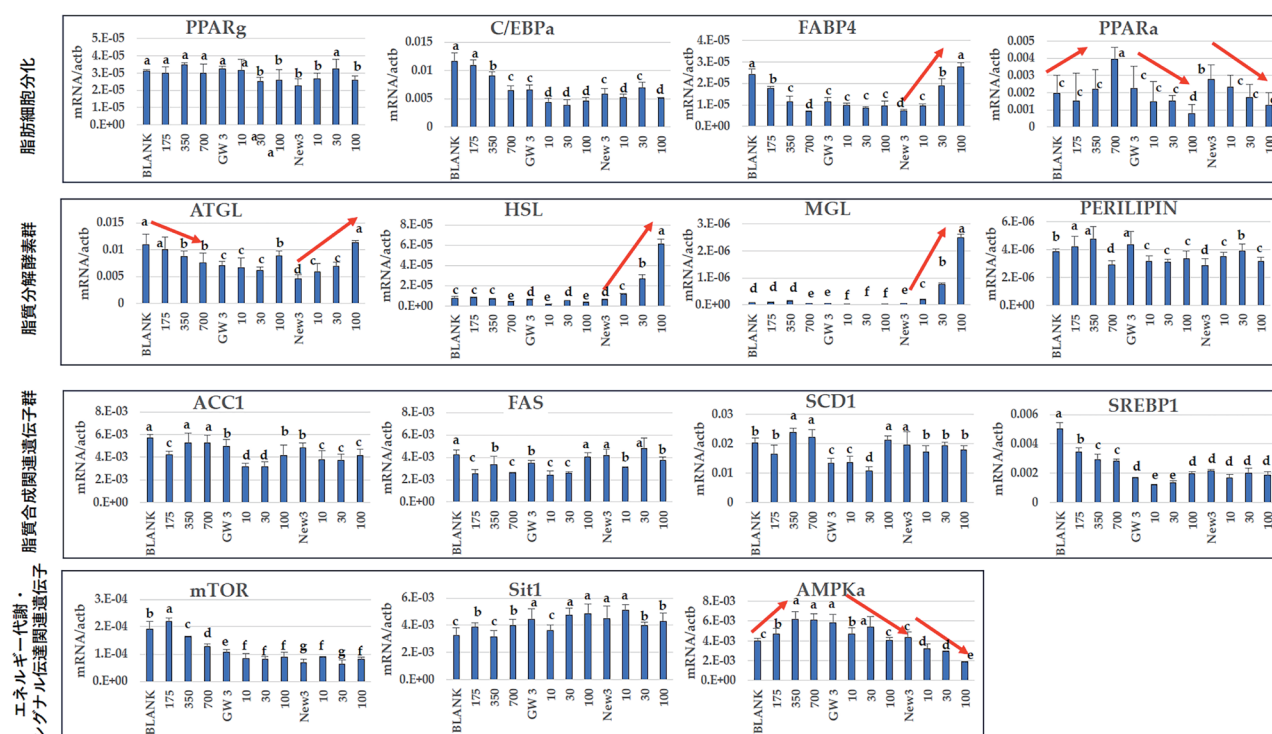


図 4 GW6471 および Atsuattenone (化合物 6) が HepG2 細胞における脂質代謝関連遺伝子の mRNA 発現に及ぼす影響

リノール酸で脂質蓄積を誘導した HepG2 細胞に GW6471 または Atsuattenone を 24 時間処理し、脂肪細胞分化関連遺伝子、脂質分解酵素、脂質合成酵素およびエネルギー代謝関連遺伝子の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法で解析した。データは平均 ± SEM (n = 3) で示した。赤矢印は対照群と比較して有意な変動を示し、異なるアルファベット間で有意差あり (p < 0.05)

細胞内脂質の蓄積を抑制し、6種類の化合物の中で最も高い活性を示した（図3）。

さらに、Atsuattenoneは脂質蓄積を効果的に抑制した濃度範囲において細胞毒性を示さず、細胞生存率にも大きな影響を与えなかった。このことから、脂質蓄積抑制作用は細胞障害に起因するものではなく、脂質代謝そのものを調節した結果であると考えられた。これらの結果より、Atsuattenoneはチャボペッパー中の主要な脂質代謝調節成分であることが示され、作用機序を解明するための詳細な解析を進めることとした。

3-4. Atsuattenoneによる脂質代謝関連遺伝子の発現変化

Atsuattenoneが脂質蓄積を抑制する分子機構を明らかにするため、脂質代謝関連遺伝子のmRNA発現を解析した（図4）。その結果、脂肪酸合成を促進する転写因子SREBP1の発現は低下し、一方で脂質分解酵素であるATGL、HSLおよびMGLの発現は増加した。また、PPAR α アンタゴニストであるGW6471を処理した細胞でも、一部の遺伝子でAtsuattenoneと類似した発現パターンが認められた。

これらの結果は、Atsuattenoneが脂肪酸合成を抑制するとともに、細胞内に蓄積した中性脂肪の分解を促進することで脂質蓄積を抑制している可能性を示している。

示している。すなわち、本化合物は脂質代謝の複数の経路に作用し、肝細胞内の脂質恒常性を改善することが示唆された。

3-5. AtsuattenoneとHNF4 α およびPPAR γ との分子ドッキング解析

Atsuattenoneの作用標的を推定するため、脂質代謝に関与する転写因子HNF4 α および核内受容体PPAR γ を対象として分子ドッキング解析を行った（図5）。その結果、AtsuattenoneはHNF4 α に対して比較的高い結合親和性を示し、既知のHNF4 α 阻害剤と類似した結合様式を形成することが示唆された。一方、PPAR γ に対する結合親和性は比較的低く、既知アゴニストより弱い相互作用であった。

この結果は、Atsuattenoneの脂質蓄積抑制作用がPPAR γ の直接的な活性化ではなく、肝臓における脂質代謝を調節する転写因子HNF4 α を介して発揮されている可能性を支持するものである。遺伝子発現解析の結果とも一致しており、Atsuattenoneの作用機序を理解する上で重要な知見となった。

4. 考察

本研究では、チャボペッパー（*Piper attenuatum*）から脂質蓄積抑制作用を指標として活性成分を探索した結果、新規イシュワラン型セスキテルペン

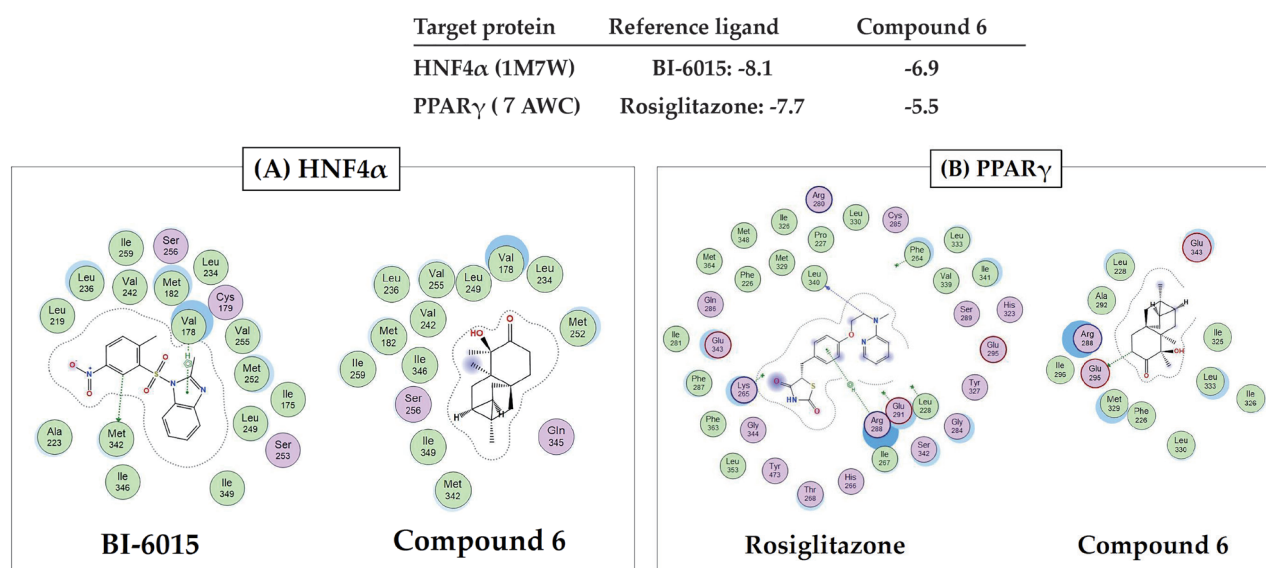


図5 Atsuattenone（化合物6）と陽性対照化合物のHNF4 α およびPPAR γ に対する分子ドッキング解析
Atsuattenone（化合物6）と陽性対照化合物について、HNF4 α （PDB: 1M7W）およびPPAR γ （PDB: 7AWC）との結合様式を示した。

HNF4 α およびPPAR γ の陽性対照には、それぞれBI-6015およびロシグリタゾンを用いた。リガンド周囲のアミノ酸残基の性質と、水素結合および疎水性相互作用を示した。

である Atsuattenone を単離・構造決定した。さらに、Atsuattenone は HepG2 細胞において細胞毒性を示すことなく細胞内脂質の蓄積を濃度依存的に抑制することを明らかにした。これらの結果から、Atsuattenone はチャボペッパーの脂質代謝調節作用に寄与する主要な活性成分の一つである可能性が示された。

天然物研究では、新規化合物を単離・同定すること自体が重要な成果であるが、その生理活性まで明らかにされた例は決して多くない。本研究では、新規化合物の構造決定に加え、脂質蓄積抑制作用という明確な生理活性を見いだした点に大きな意義がある。特に、チャボペッパーについては抗菌作用や抗酸化作用に関する報告があるものの、脂質代謝との関連を詳細に検討した例はほとんどない。本研究は、本植物が脂質代謝調節成分の新たな供給源となる可能性を示した最初の報告の一つとして位置付けられる。

単離した 6 種類の化合物のうち、顕著な脂質蓄積抑制作用を示したのは Atsuattenone のみであった。この結果は、チャボペッパーの活性が複数成分による単純な相加効果ではなく、特定の活性成分によって発現している可能性を示唆している。また、Atsuattenone は活性発現濃度において細胞毒性を示さなかったことから、脂質蓄積抑制作用は細胞障害による二次的な現象ではなく、脂質代謝そのものを調節した結果であると考えられる。この点は、食品由来機能性成分として利用を検討する上で重要な特徴である。

脂質代謝関連遺伝子の解析では、脂肪酸合成に関与する SREBP1 の発現が低下し、脂質分解酵素である ATGL, HSL および MGL の発現が増加した。SREBP1 は脂肪酸や中性脂肪の合成に関係する主要な転写因子であり、その発現低下は肝臓における脂質合成の抑制につながると考えられている⁵⁾。一方、ATGL, HSL および MGL は、細胞内に蓄積された中性脂肪を段階的に分解する主要な酵素である⁶⁾。したがって、これらの結果は、Atsuattenone が脂質の合成を抑制すると同時に、蓄積した中性脂肪の分解を促進することで、細胞内脂質量を低下させている可能性を示している。一般に、脂肪肝では脂質合成の亢進と脂質分解・脂肪酸利用の異常が脂質蓄積

に関与することから、脂質の合成と分解の双方に影響を与えることは、脂質代謝改善の観点から有用であると考えられる²⁾。

さらに、分子ドッキング解析では、Atsuattenone は肝臓で脂質代謝関連遺伝子の発現を制御する転写因子 HNF4 α に対して比較的高い結合親和性を示した。一方で、脂質代謝調節との関連が広く知られている PPAR γ との相互作用は限定的であった。HNF4 α をはじめとする核内受容体は、肝臓における脂肪酸代謝、コレステロール代謝およびリポタンパク質代謝に関係する多数の遺伝子の発現を制御している⁷⁾。この結果は、Atsuattenone が従来知られている PPAR γ を介した作用とは異なる経路を介して脂質代謝を調節している可能性を示唆している。遺伝子発現解析の結果とも合わせて考えると、HNF4 α を介した転写制御が本化合物の作用機序の一端を担っている可能性が考えられる。ただし、本研究のドッキング解析は作用機序を予測するためのものであり、実際の分子標的を明らかにするためには、タンパク質レベルでの解析やノックダウン実験などによるさらなる検証が必要である。

近年、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は世界的に患者数が増加しており、生活習慣病対策の重要な課題となっている。薬物療法の開発が進められる一方で、日常の食生活を通じて健康維持を図る機能性食品への期待も高まっている。天然由来化合物には、脂質合成、脂肪酸酸化、炎症反応などの複数の経路に作用するものがあり、NAFLD や肥満などの代謝性疾患に対する応用可能性が検討されている⁸⁾。そのため、食品由来の天然成分による脂質代謝改善作用の解明は、食品科学のみならず予防医学の観点からも重要な研究課題である。

本研究は細胞レベルでの基礎研究ではあるものの、チャボペッパーから新規天然成分 Atsuattenone を単離・同定し、その脂質代謝調節作用を初めて明らかにした点で意義が大きい。今後は動物モデルを用いた有効性評価、安全性評価、体内動態の解析などを進めることで、本化合物の作用機序をさらに明確にするとともに、脂肪肝予防や生活習慣病予防を目的とした機能性食品素材や天然由来リード化合物としての応用が期待される。

参考文献

1. Saklayen MG: The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome, *Current Hypertension Reports*, **20**: 12, 2018.
2. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ: Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies, *Nature Medicine*, **24**: 908–922, 2018.
3. Salehi B, Zakaria ZA, Gyawali R, Ibrahim SA, Rajkovic J, Shinwari ZK, Khan T, Sharifi-Rad J, Ozleyen A, Turkdonmez E, Valussi M, Tumer TB, Monzote F, Martorell M, Setzer WN: *Piper Species*: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications, *Molecules*, **24**: 1364, 2019.
4. Nishina A, Sato D, Ninomiya M, Koketsu M, Uemura K, Kimura H, Myint LMM, Chang HH, Satsu H, Hirano Y, Matsuyoshi H: Atsuattenone, a novel ishwane derivative from *Piper attenuatum*, mitigates hepatic lipid accumulation by modulating PPAR α pathway and lipolytic enzymes, *Phytomedicine*, **153**: 157974, 2026.
5. Wang Y, Viscarra J, Kim SJ, Sul HS: Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **16**: 678–689, 2015.
6. Lass A, Zimmermann R, Oberer M, Zechner R: Lipolysis - a highly regulated multienzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores, *Progress in Lipid Research*, **50**: 14–27, 2011.
7. Lu H: Crosstalk of HNF4 α with extracellular and intracellular signaling pathways in the regulation of hepatic metabolism of drugs and lipids, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **6**: 393–408, 2016.
8. Wang L, Yan Y, Wu L, Peng J: Natural products in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Novel lead discovery for drug development, *Pharmacological Research*, **196**: 106925, 2023.

代替肉をめぐる動向

根岸 晴夫 (NEGISHI Haruo)

(中部大学名誉教授)

Key Words : 代替肉植物ベース系, 微生物発酵系, 細胞培養系, 代替肉業界, マイコプロテイン

はじめに

国連の予測によると 2025 年約 82 億人の世界人口は 2050 年には約 97 億人に達し、食料需給の逼迫・地球温暖化による異常気象や地政学的リスクの高まりなどから、将来的な食料不足への懸念が警鐘されている。食肉生産の持続性や家畜に対する倫理的側面から、食肉の生産システムを見直す議論もある。現在の畜産業では増加する食肉の需要に供給が間に合わず、タンパク質の供給不足に対する不安は「プロテインクライシス」と呼ばれ社会的課題にもなっている。近年、こうした社会的背景やヴィーガンなどのベジタリアン向けに新たなタンパク質源として代替肉の開発が注目されている¹²⁾。

代替肉は使用する材料から、「大豆等の植物ベース系」、「微生物発酵系」、「細胞培養系」、「藻類系」、および「昆虫系」に大別される。微生物発酵は「伝統型発酵」「バイオマス発酵」「Precision Fermentation (精密醗酵)」の 3 つに分類でき、代替肉の開発では「バイオマス発酵」が中心になる⁴⁾。新型コロナウイルスのパンデミック以前は、欧州、米国を中心に植物性代替肉のマーケットの成長が予測されたが、2021 年をピークに急速に低下している¹⁾。このような状況を踏まえ、本稿では主に米国と日本の代替肉市場の動向と今後の課題について述べる。

1. 米国の代替肉の事情¹⁴⁾

表 1 に米国の主要な代替肉製品を示した。Beyond Meat と Impossible Foods の 2 社が米国を代表する

植物性代替肉を扱う企業としてよく知られている。Beyond Meat 社は、イーサン・ブラウンが 2009 年ロサンゼルスで創設し、エンドウ豆・大豆などを主原料とする植物由来の代替肉の開発を進めた。売上高は、2019 年 12 月約 3 億ドル、2020 年 4-6 月期 1 億 1,333 万ドル (前年比 69% アップ) と好調で推移、2021 年には記録的な資金調達に成功し市場の注目を集めた。しかし、2024 年 1-3 月期は前年同期比 18% ダウンし 5,440 万ドルの最終損益を計上し株価も急落した。Impossible Foods 社は、スタンフォード大学の生物化学の教授パット・ブラウンが 2011 年にシリコンバレーで創業し、バーガーキングと組み植物肉で作ったバーガー「Whopper」を販売するなど、Beyond Meat 社と共に植物ベースのタンパク質代替肉市場を牽引してきた。しかし、代替肉市場の成長は 2019 年頃がピークで 2021 年まで成長が続けたが、2022 年頃から急速に売上減に陥った。

図 1 は 2020~2023 年の世界のフード・アグリテック企業への投資額の推移である¹⁰⁾。食料関連の新興企業への投資が 2022 年以降 2 年連続で減少し世界の投資額は 2 年で 6 割も減少した。

2024 年米国を訪問し、高級食品やオーガニック食品等の健康食品を取り扱うスーパーやメガスーパーにて代替食品の陳列状況を調査した。代替肉コーナーの冷凍ショーケースがあり代替肉のソーセージ、バーガー、ステーキ等が置かれていたが、リーズナブルな一般スーパーマーケットでは代替肉は目立つ存在ではなかった。代替肉製品は健康を気にする消費者、ベジタリアン、および一部の富裕層

表1 米国で商品化されている代替肉製品（2024年時点）

メーカー名	代替肉の商品例		
Beyond Meats 社の植物性代替肉	 SAUSAGE	 STEAK	 BURGER
Impossible Foods 社の植物性代替肉	 CHICKEN NUGGETS	 CHICKEN TENDERS	 MEATBALLS
その他メーカーの植物性代替肉	Daring 社：  Plant Chicken Pieces	Gardein 社：  ULTIMATE PLANT-BASED CHICK'N NUGGETS	Morning Star Farms 社：  CHICK'N NUGGETS
大豆以外の代替肉	Meati Foods 社：  マイコプロテイン代替肉 eat meati シリーズ	Nature's Fynd 社：  バイオマス発酵のタンパク質利用の代替肉（詳細不明）	Jack & Annie's 社：  ジャックフルーツ（パラミツ）を使用した代替肉

が消費するに留まっている感があった。当初、米国の消費者は代替肉の目新しさに興味を抱いたものの、家畜由来の本物の食肉と比べると、味がよくないことや、原材料が複雑で不明なこと、割高であることから消費離れが進んでいる状況を感じた。ファストフードでは、バーガーキングは2019年植物原料のハンバーガー「Impossible Whopper」（図2）、2021年マクドナルドがBeyond Meat社と共同開発し植物由来バーガー「McPlant」を試験販売した。バーガーキングは販売を継続しているが米マクドナルド

は売り上げ不振で終売した¹³⁾。

現在、米国では食糧危機、気候変動の救世主として脚光を浴びた代替肉ブームが一段落したようである。将来的に現状の食肉事業に置き換わる事業として成長する可能性は低く、冷凍食品のように一つのカテゴリーとして存続すると予想される。また2024年時点で細胞性食品（いわゆる培養肉）を利用した代替肉製品の実用化は確認されなかった。

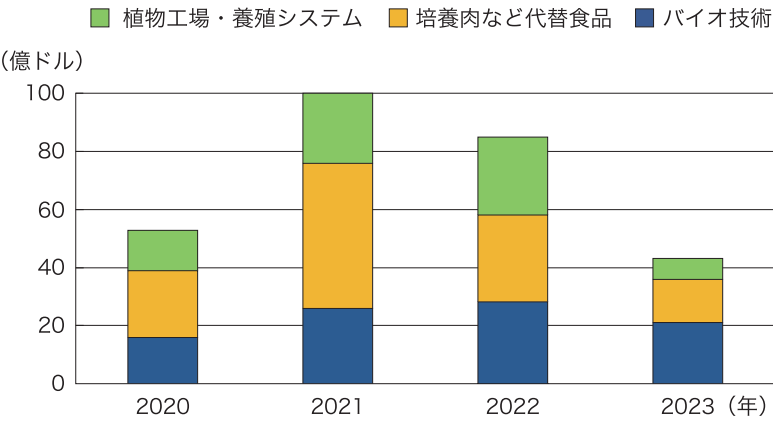


図1 世界のフード・アグリテック企業への投資額の推移



図2 バーガーキングの「Impossible Whopper」

表2 日本で商品化もしくは検討中の代替肉製品

日本ハム	伊藤ハム	プリマハム
 「ナチュミート」シリーズ8品 ナゲットなど (2021年3月)	 「まるで肉」シリーズ8品 ナゲットなど (2020年2月)	 「Try Veggie」シリーズなど 大豆ミート (2021年3月)
丸大食品	不二製油	大塚食品
 「大豆ライフ」シリーズ (2017年4月)	 「フジニク」など様々な大豆タンパク素材の提供(1969年1月)	 「ゼロミート」シリーズ (2018年11月)
DAIZ	Agro Ludens	IntegriCulture
 大豆「ミラクルミート」の開発と調理加工品の製造販売 (2015年12月)	 米と麴菌発酵による「マイコプロテイン」の開発販売 (2024年12月)	 「培養フォアグラ」など細胞性食品の開発、試験的生産 (2023年2月)

2. 日本の代替肉の状況

わが国の一人当たり大豆消費量は米国に比較すると格段に多い。豆腐、納豆、味噌、醤油など、毎日の食生活を通して多くの大豆加工品を消費する食文化が根底にある。2023年FAO統計によると、日本の一人当たり大豆摂取量7.0kg/年に対し、米国は一人当たり4.5kg/年に留まる。一方、食肉の消費量は米国の一人当たり年間消費量約126kgに対して日本人の年間消費量は約57kgと半分以下で少ないことから、米国のように改めて代替肉の形に変えて大豆を積極的に摂取する必要性は低いと思われる。日本では大豆ミートよりむしろ食肉の摂取を求める消費層が多いと考えられる。それでも2020年前後の世界的なプラントベースの代替肉ブームを背景に大手食肉加工メーカーを中心に代替肉の開発が進められ、市場のトレンドとしては「健康訴求」をキーワードとした販売が強いようである³⁾。

わが国の代替肉の参入企業と代表的な商品を表2に掲げた。この中で特筆すべきは1950年製油メーカーとしてスタートした不二製油(株)である。1969年には既に肉状組織タンパク製品「フジニック」を開発している。植物性代替肉の先行メーカーとして、搾油後の脱脂大豆から押出成形機「エクストルーダー」で濃縮大豆タンパク質を膨化させ、図3の各種の組織状の大豆ミート素材と共に大豆を使用した調理加工食品まで上市している。その他の

メーカーとしては、日本ハム、伊藤ハム、プリマハム、丸大食品など食肉加工メーカーを中心に大豆ベースのソーセージ、ハンバーグ、ナゲット、ハム、ミートボールなどの加工品や調理食品が商品化されている。日本の代替肉市場は2025年に4億5556万米ドルと報告され上昇傾向にある³⁾。一方、世界のヴィーガン食品市場規模は、2024年に248億米ドルと評価され、2025年の275.7億米ドルから2033年には644.7億米ドルに達し2025~2033年中に年率11.2%で成長すると予測されている⁹⁾。日本でもヴィーガン人口は存在するが欧米・アジア太平洋地域と比較すると極めて少なく、宗教的側面のほか環境問題・倫理的概念に対する意識が低くまだあまり浸透していないというのが実情のようである。理由の一つに日本人はヴィーガンを「美容」「健康」「流行」などとカテゴライズしてしまう傾向があり、「動物愛護」「ライフスタイル」といった文化的要素が強い本来のヴィーガンとは異なる捉え方をしていることも影響している。

3. 最近注目の代替肉

大豆など植物ベースの代替肉製品の成長が停滞する中、麴菌など糸状菌のバイオマス発酵によって生産する菌糸体タンパク質(マイコプロテイン)の代替肉への利用が進んでいる¹⁵⁾。米国のスーパーの調査でもマイコプロテイン利用の代替肉製品が確



図3 不二製油(株)の大豆ミート製品(不二製油ホームページから転載)



図4 マイコプロテインを利用した代替肉片

認された。2024年、マイコプロテインを使った代替肉を製造販売する The Better Meat 社（2018年設立、サンフランシスコ）を訪問し、直接、現 CEO の Paul Shapiro 氏からアカパンカビ（*Neurospora crassa*）を使用した独自のマイコプロテイン「Rhiza」の開発経緯と特徴を伺い試食の機会を得た。すでに FDA から 2024 年 GRAS 認証を取得している。

マイコプロテインは、ビート、コーン、糖質等をベースとした液体培養基質に Mycelium（菌糸の集合体）を接種、発酵させて生産し、発酵物を遠心分離して得られる固形物を利用する。通常は乾燥してドライ品として流通させる。既存のプラントベースの代替肉では、使用原材料や食品添加物も多くコストアップにもなっているのに対して、マイコプロテインはマイセリウムの発酵物を利用しているので廉価に製造可能と説明していた。マイコプロテインは牛2年、豚6か月、鶏1ヶ月飼育に比べると1日程度の醗酵で得られ短時間であり製造面のメリットも大きい。

図4は The Better Meat 社のマイコプロテインである。食肉のテクスチャーに類似した繊維状の構造体を呈している。栄養学的に植物繊維を豊富に含み、鉄分、亜鉛、カリウムなどのミネラル成分を含むなどの特徴があるという。ドライベースで、タンパク質は約55%、鉄分は肉より10-15%高く、Znは肉より多いという。マイコプロテイン33%、豚肉33%のハイブリッドミートボールを試食したところテクスチャーが良かった。脂肪が肉100%に比べて1/3に削減でき、カロリーは約20%低くヘルシーである。マイコプロテイン100%代替肉片(図4)も試食したところ異味・異臭はなく肉様の良好な食

感であった。マイコプロテインは肉のようなテクスチャーを有し、プラントベースの代替肉よりも安価な代替肉プロテインとして普及しマーケットが拡大することが予想された。

4. 今後の代替肉の課題と展望

植物ベースの代替肉の売上減の理由として、食肉の2~4倍の価格で普通の肉より割高であること、企業側が喧伝するサステナブル・イメージや健康イメージと消費者が抱くイメージとの間にギャップがあることなどである。さらに植物ベースの代替肉は、使用する原材料の種類が多く、食品添加物も含まれた超加工食品であることが消費者離れを加速したようである。例えば Impossible Foods 社は本物の肉に似せるため、遺伝子組み換え技術と Precision Fermentation で生産した大豆ヘモグロビン（Soy Leghemoglobin）「LegHProp」を代替肉の着色料として肉のヘム色素の色に類似させた⁵⁾。しかし、本物の肉を真似ることは本物らしさの比較となるため、「ほぼ本物だ」と主張しても、「そうかもしれないが、本当の本物じゃない」と反論されることに繋がった。その結果、超加工食品に対して肥満、不健康というネガティブな論評やイメージを抱く世論が高まり、植物ベースの代替肉が本物の肉よりも健康に良いと考える消費者の割合が減少したと報じられている。さらに植物肉が環境に良いと考える消費者も減少した¹⁾。こうしたことが原因となって、植物ベースの代替肉の消費離れが進んだと言われている。

大豆などの植物ベースの代替肉の加工技術の発展と市場への浸透が一段落し、新たな代替肉としてマイコプロテインの利用が注目されている。その利点として、大豆などの植物ベースの代替肉に比較して、生産コストが低減でき、食味性も食肉のテクスチャーに類似した歯応えがあり味も淡泊であるなどの点が大きい。マイコプロテインの生産技術は、もともと1980年代にイギリスの Quorn Foods 社が開発した技術である。現在その製法特許が切れて、菌種や発酵方法で独自性を出しながら商品開発を行い世界中で多くの新興企業がしのぎを削っている¹¹⁾。図5のようにマイコプロテインに関する研究報告も年々増加している⁷⁾。前述の The Better Meat のほかに前述表1に示した Nature's Fynd, Meati Foods, Beyond Meat 等の米国のスタートアップ企業で事業

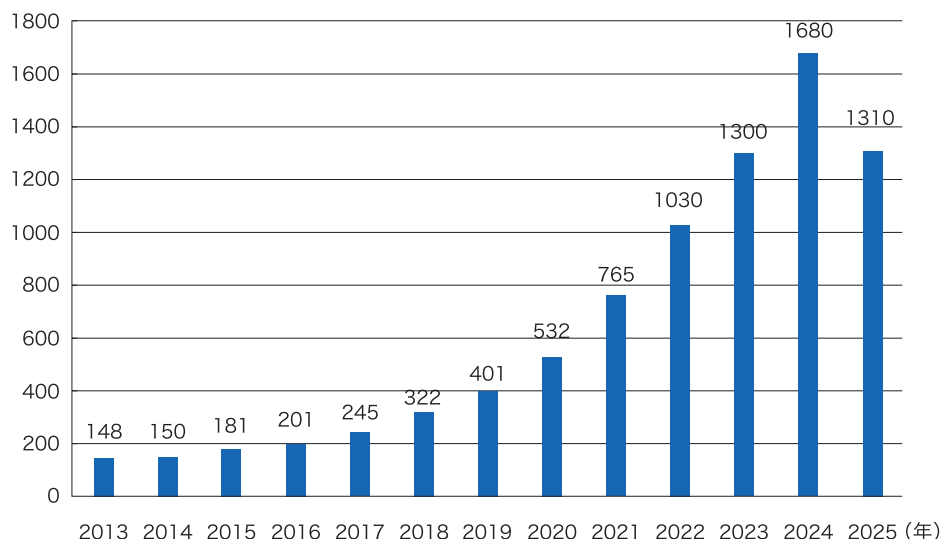


図5 マイコプロテイン関連の論文数の推移
Google Scholar 調査による

化が進行しマイコプロテイン代替肉製品が展開されている。日本国内でもスタートアップの Agro Ludens 社が米をアルファ化・アミラーゼ²⁾ 処理後に抽出した米タンパク質と麹菌を使用して独自の固体培養による発酵技術でマイコプロテインを製造し、Green Earth Institute 社、オタフクホールディングス社と提携して事業化を目指している²⁾。その他にヤエガキ醗酵技研、日本甜菜製糖（株）、筑波大学などでもマイコプロテインの実用化への検討が進められている。現在、マイコプロテインに世界のフードテック企業が注目しており今後のマーケットの成長が期待される⁶⁾。なお本稿では日米でまだ商品化されていない細胞性食品（いわゆる培養肉）の話題については触れなかったので次回の機会に述べたいと思う。

おわりに

米国の植物ベースの代替肉の成長は 2021 年頃をピークに急速に低下したようである。理由として本

物の肉よりもコスト高であり、使用する原材料の種類や食品添加物が多く、当初の健康イメージからの消費者離れが大きい。成長への陰りから投資家離れも進み資金不足で倒産に追い込まれる新興企業も増えた。米国も日本も植物ベースの代替肉の製造技術は概ね完成していることから今後は一つの食品のカテゴリーとして存続すると思われる。替わって注目されているのは麹菌などによってバイオマス発酵で生産したマイコプロテイン利用の代替タンパク質であり、今後、グローバルな成長が見込まれる。その理由として、植物ベースの代替肉よりも低コスト生産が可能であること、肉様の繊維状テクスチャーに近いため植物ベースよりも代替肉への加工が容易であること、および栄養学的に植物ベースの代替肉よりも優れていることなどが考えられる。将来的なタンパク質不足を補う手段として細胞性食品も含め代替肉の加工技術の発展に期待したい。

参考文献

1. 猪瀬 聖: 代替肉, 米国で強烈な逆風「サステナブル」イメージに疑念「社会の分断に巻き込まれた」との指摘も, YAHOO! JAPAN ニュース, 2024/5/17.
2. オタフクソース (株) プレスリリース: 「米を原料に, 米麴の力で作る次世代タンパク質「マイコプロテイン」を現代版の精進料理に世界遺産・延暦寺で開催されるイベントの食事に使用」, 2025/11/20.
3. 株式会社マーケットリサーチセンター: 肉代替品の日本市場 (2026 年 ~2034 年), 市場規模・(テンペ, 植物性タンパク質, 豆腐) 分析レポートを発表, 2026/3/11.
4. 坂元 雄二: Precision fermentation による代替食品製造技術の現在 (いま), 生物工学会誌, **102**(8): 387-390, 2024.
5. 佐藤あゆみ: 米インポッシブル・フーズ, 欧州市場に向け一歩前進 EU 当局がヘムの安全性を暫定的に認める, *Foovo*, 2024/8/6.
6. 佐藤あゆみ: The Better Meat Co. がシンガポールでマイコプロテイン認可を取得! 日本でもマイコプロテインの波, *Foovo*, 2024/10/23.
7. 佐藤あゆみ: ビヨンドミート, 菌糸体由来ステーキ肉の発売計画を発表, *Foovo*, 2024/9/6.
8. 佐藤あゆみ: 米ビヨンドミート, 初の菌糸体ステーキ「Beyond Steak Filet」をレストラン限定で提供開始, *Foovo*, 2025/7/28.
9. Straits research: 「ヴィーガンフード市場の規模と成長 | 2033 年までの業界レポート」, Sep, 2025. <https://straitsresearch.com/jp/report/vegan-food-market>
10. 日本経済新聞 Web 版: 代替肉ブームに陰り、新興投資 6 割減 世界の飢え満たせず, 2024/8/31.
11. FoodTechHub: マイコプロテインとは? 菌から作られる新たなたんぱく質に迫る, 2021/12/27. <https://foodtech-hub.com/foodtech/nextfood/fake-meat/500/>
12. 間島 大介・只腰 千真: 代替肉業界の分析と日本が取り組むべき方向性, *NRI Public Management Review*, **220**: 1-9. 2021.
13. Mary Meisenzahl: The dream of plant-based meat in fast food may already be dead. *Business Insider*, Nov 23, 2022.
14. モダンリテール [日本版]: 戦略の立て直しを迫られる代替肉業界: 「クリーンかつヘルシー」を求める声高まる, 2023/11/9.
15. Reshab Majumder, Saptadip Miatur, Akash Sahac and Shamim Hossain: Mycoprotein: production and nutritional aspects: a review. *Sustainable Food Technology*, **2**: 81-91. 2024.

ピロロキノリンキノン (PQQ) および イミダゾピロロキノリン (IPQ) の抗老化作用 (2) — 中年期の筋機能, 脂肪蓄積に与える影響 —

大寺 恵子 (ODERA Keiko)^{1*}, 田中 ゆか (TANAKA Yuka)¹, 池本 一人 (IKEMOTO Kazuto)²,
玉腰 優典 (TAMAKOSHI Masanori)³, 高橋 良哉 (TAKAHASHI Ryoya)^{1, 4*}

Key Words : PQQ, IPQ, 中年, 筋肉, 脂肪, 老化, SAMP8

Anti-aging effects of pyrroloquinoline quinone (PQQ) and imidazopyrroloquinoline (IPQ) (2) — Implications for muscle function and fat accumulation in middle age —

Authors: Keiko Odera^{1*}, Yuka Tanaka¹, Kazuto Ikemoto², Masanori Tamakoshi³, Ryoya Takahashi^{1, 4*}

Corresponding authors: Ryoya Takahashi, Keiko Odera

Affiliated institution:

¹Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University
[2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan]

²Niigata Research Laboratory, Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.
[182 Tayuhama, Kita-ku, Niigata City, Niigata 950-3112, Japan]

³Life Science Division, Green Energy & Chemicals Business Sector, Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.
[Mitsubishi building, 2-5-2 Chiyoda-ku, Tokyo 100-8324, Japan]

⁴TaKaRyo Life Science Research and Education Lab (TaKaRyo Lab)
[1-12-18 Asahicho, Funabashi, Chiba 273-0041, Japan]

Abstract

Many people begin to experience some degree of health anxiety around middle age, and their awareness of maintaining good health tends to increase. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) and its derivative, imidazopyrroloquinoline (IPQ), have attracted attention as a potential geroprotector. This study investigated the potential of PQQ and IPQ as supplements in amelioration in age-related alterations using middle-aged senescence accelerated mouse-prone 8 (SAMP8). The muscle function of middle-aged mice was approximately 30% lower than that of young mice, but the performance of in hanging test recovered in both PQQ and IPQ groups to the same level as that of young mice. Since the performance of hanging test provide an index of neuromuscular function in rodents, PQQ and IPQ may improve age-related decreased motor neuron and neuromuscular junction functions. Meanwhile, adipose tissue weight and adipocytes in middle-aged mice tended to decrease with IPQ intake. Furthermore, IPQ significantly reduced the amount of lipid droplet accumulation in the liver. This is a previously unknown physiological function of IPQ. Although PQQ and IPQ have different effects on fat accumulation, they may help restore neuromuscular function impaired by aging, even when taken from middle age. PQQ and IPQ may help mitigate the decline in quality of life in old age and contribute to extending healthy life expectancy.

Key Words : PQQ, IPQ, middle-age, muscle, fat, aging, SAMP8

* 責任著者: 高橋 良哉 (Ryoya Takahashi), 大寺 恵子 (Keiko Odera)

¹ 東邦大学薬学部生化学教室 (〒 274-8510 千葉県船橋市三山 2-2-1)

² 三菱ガス化学株式会社新潟研究所 (〒 950-3112 新潟県新潟市北区太夫浜 182)

³ 三菱ガス化学株式会社グリーン・エネルギー & ケミカル事業部門 (〒 100-8324 東京都千代田区丸の内 2-5-2 三菱ビル)

⁴ TaKaRyo 生命科学教育研究ラボ (〒 273-0041 千葉県船橋市旭町 1-12-18)

要約

多くの人は、中年期頃から何らかの健康不安を感じ始め、健康意識が高まる傾向がある。ピロロキノリンキノン(PQQ) とその誘導体であるイミダゾピロロキノリン(IPQ) は、老化防止剤として注目を集めている。本研究では、老化促進モデルマウス P8 (SAMP8) を用いて、PQQ 摂取と IPQ 摂取が加齢で衰えた中年期の筋機能や脂肪蓄積に与える影響を調べた。実験に使用した中年マウスの懸垂試験による筋機能は約 30% 低下していたが、PQQ 摂取および IPQ 摂取により、筋機能は若齢レベルまでに回復した。しかし、両群のマウスの筋肉の重量、質およびミトコンドリア量に差がなかった。懸垂試験は、げっ歯類の神経筋機能を反映することから、PQQ と IPQ が運動神経や神経筋接合部に作用することで筋機能が改善した可能性がある。一方、中年マウスの脂肪組織重量および脂肪細胞サイズは、IPQ 摂取により低下した。さらに、IPQ 摂取は肝臓の脂肪滴量を有意に減少した。この IPQ の生理機能は新しい知見である。このように PQQ 摂取と IPQ 摂取の脂肪蓄積に対する影響は異なったが、どちらの化合物も加齢によって損なわれた神経筋機能を回復する可能性が示唆された。PQQ 摂取と IPQ 摂取は、高齢期の生活の質の低下を軽減し、健康寿命の延長に貢献する可能性がある。

1. はじめに

ピロロキノリンキノン(PQQ) は、1979 年にメタノール資化性細菌から発見された¹⁾。ヒトは PQQ を合成できないが、ヒトの組織にも PQQ が存在する。これらは食べ物に由来すると考えられる。PQQ は、キウイフルーツ、パパイヤなどの果物、ピーマンやパセリなどの野菜、納豆などの発酵食品に含まれる²⁾。

PQQ は摂取後、体内で還元型になることで強い抗酸化作用を示す。また、PQQ は神経保護作用、抗炎症作用やミトコンドリア新生促進作用もあることが知られている³⁾。イミダゾピロロキノリン(IPQ) は、PQQ の誘導体であり、PQQ とグリシンとの反応により生成する⁴⁾。IPQ には酸化還元作用はないが、PQQ とほぼ同等の生理活性を示すことが知られている⁴⁾。

老化促進モデルマウス(SAM)の一系統である SAMP8 マウスは、早期学習・記憶障害に加え、筋肉減少症(サルコペニア)を呈することが知られている。前回の解説⁵⁾では、PQQ および IPQ の生涯にわたる摂取は、中年期の死亡リスクを低下させ、外観や筋機能の老化の進行を遅らせることをはじめてマウスで示した研究について紹介した。本稿では、中年期からの PQQ や IPQ の摂取が SAMP8 マウスの加齢に伴い低下した筋機能や蓄積脂肪、さらには脂肪肝に与える影響について調べた研究を紹介する。

2. 体重維持および生存率に対する影響

中年期からの PQQ や IPQ の摂取実験には、長期

飼育用飼料 CE-7 (日本クレア) で飼育した 7.6 月齢の SAMP8 マウスを用いた。このマウスの月齢は、ヒトに換算すると約 50 歳に相当する。前回の解説⁵⁾で紹介した生涯にわたる摂取実験と同様に、中年マウスをコントロール群、PQQ 群、IPQ 群の 3 群に分け、0.02% (w/w) PQQ と 0.02% (w/w) IPQ 含有飼料を 16 週間与えた。

1 日あたりの摂餌量は、加齢に伴い 3 群すべてにおいて徐々に減少し、実験開始時の約 55% まで低下した。しかし、体重はいずれの群においても実験期間を通して安定していた。加齢に伴う基礎代謝や自発運動量の低下などによる消費エネルギー低下とのバランスをとるために摂餌量が減少したものと考えられる。

実験開始から最初の死亡が認められた日は、早い順番に、コントロール群の 41 日目、IPQ 群の 47 日目、PQQ 群の 67 日目であった。この順番は、離乳期後から生涯にわたる PQQ や IPQ の摂取実験と同じであった⁵⁾。しかし、生存率の変化には、それぞれの群間に有意差は認められなかった。

3. 血液生化学的性状

本研究では、実験期間中のマウス健康状態のモニタリングのために、PQQ 摂取および IPQ 摂取の開始前、6 週目および 12 週目に尾静脈より採血を行い、血液生化学検査を実施した。

血糖値は、投与前は 80~85 mg/dL であったが、摂取開始 6 週間後には全群で約 110 mg/dL まで上昇し、12 週目まで高値が維持された。この血糖値の上昇は、群間に差がないことから長期飼育用飼料

CE-7 から PQQ 配合と IPQ 配合のために使用した AIN-93M 精製飼料（オリエンタル酵母工業）への切り替えが影響したものと考えられる。

トリグリセリド値は 12 週目で投与前値の 70~80% に低下した。一方で、HDL コレステロール値は 120~130% に上昇した。これらの変化は、全群で見られ、さらに生涯にわたる摂取実験でも認められたことから、加齢によるものと考えられる。β-ケトン値および血漿総コレステロール値は、実験期間を通して比較的安定していた。

このように、中年期からの PQQ 摂取または IPQ 摂取は、血液生化学検査の結果を大きく変えることはなかった。

4. 加齢で衰えた筋機能に与える影響

PQQ 摂取および IPQ 摂取の中年マウスの筋機能に与える影響は、四肢懸垂試験、二肢懸垂試験および四肢握力試験により評価した。使用した中年マウス（7.6 ヶ月齢）の筋機能試験の成績は、いずれの場合も 3 ヶ月齢より約 30% 低下していた。

四肢懸垂試験の成績（相対スコア）は、PQQ 群では、摂取開始 6 週間後には摂取開始前と比べて約 1.7 倍に高まった。IPQ 群は、摂取開始 6 週間後の成績が約 1.4 倍となり、12 週目でも高い成績を保っていた（図 1a）。

一方、二肢懸垂試験の成績は、PQQ 群および IPQ 群で、摂取開始 6 週間後に、それぞれ約 2.4 倍および 1.4 倍となり、12 週間後も両群ともに高い成績を維持した（図 1b）。四肢握力試験の成績には、PQQ 摂取および IPQ 摂取の影響は認められなかつ

た（図 1c）。

PQQ 摂取および IPQ 摂取による筋機能試験の成績向上が筋肉量の増加によるためかを調べるために、摂取 16 週間後のマウスの後肢筋（前脛骨筋、大腿四頭筋、ヒラメ筋、足底筋、腓腹筋）を摘出し、重量を調べた。PQQ 群の前脛骨筋、大腿四頭筋、腓腹筋の平均重量はコントロール群よりも 5~15% 高かったが、この変化は統計学的に有意ではなかった。同様に IPQ 群とコントロール群の間にも筋重量に有意差は認められなかった。さらに、筋重量と筋機能成績の関係を明確にするため、各個体の筋重量と四肢懸垂試験、二肢懸垂試験、四肢握力試験の成績との詳細な相関分析を行ったが、有意な関係は認められなかった。そこで、次に筋肉の質の違いについて調べた。

筋肉（骨格筋）の収縮能力、代謝能力などの質は、構成する筋線維タイプ（速筋型と遅筋型）の存在比により特徴付けられる。例えば、瞬発的運動にかかわる大腿四頭筋、腓腹筋などには速筋型線維が多く、持久的運動にかかわるヒラメ筋には遅筋型線維が多い。しかし、筋肉の質を決める 2 つの線維型の存在比は、運動、食事や加齢などの影響により変化する。

本実験では、後肢筋を構成する 3 つの骨格筋（大腿四頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋）の速筋型と遅筋型の筋線維の変化を速筋ミオシン重鎖アイソフォーム MYH4 と遅筋ミオシン重鎖アイソフォーム MYH7 の発現量を指標にウェスタンブロット法で解析した。

MYH4 の発現レベルは、速筋である大腿四頭筋と腓腹筋で高く、遅筋であるヒラメ筋で低かった。一

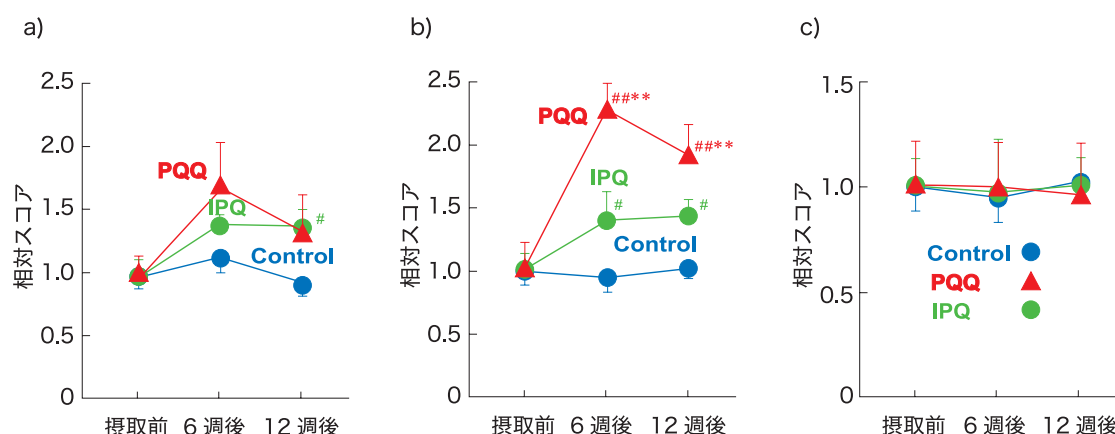


図 1 中年期からの PQQ および IPQ 摂取が筋機能に与える影響

a) 四肢懸垂試験, b) 二肢懸垂試験, c) 四肢握力試験。

摂取前との比較: [#] $p < 0.05$, ^{##} $p < 0.01$ (paired t -test). 同月齢との比較: ^{*} $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$ (Dunnett's post-hoc test), 平均 $\pm$ SEM.

方, MYH7 は主にヒラメ筋で発現していた。しかし, いずれの筋肉においても, コントロール群と PQQ 群または IPQ 群との間で MYH4 および MYH7 の発現レベルに有意な差は認められなかった。これらの結果は, PQQ, IPQ の摂取による筋機能向上が筋線維型の変化によるものではないことを示している。

筋持久力にミトコンドリアは重要な役割を果たしている。そこでミトコンドリア含有量に対する PQQ 摂取および IPQ 摂取の影響を電子伝達系タンパク質であるコハク酸脱水素酵素複合体サブユニット A (SDHA) と ATP 合成酵素 α サブユニット (ATP5A1) を指標として, ウェスタンブロット法を用いて調べた。両ミトコンドリアタンパク質のレベルは, 腓腹筋と比較して大腿四頭筋とヒラメ筋で約 2~3 倍であった。しかし, コントロール群と PQQ 群および IPQ 群の間には有意な差は認められなかった。PQQ と IPQ は, ミトコンドリア新生 (増加) を促進することが知られているが, 本実験の中年期のからの短期摂取では, その効果は認められなかった。

上述の通り, 筋機能試験の結果, PQQ 摂取およ

び IPQ 摂取の影響は, 四肢懸垂試験と二肢懸垂試験の成績にみられたが, 四肢握力試験の成績では認められなかった。懸垂試験は, ワイヤーにぶら下がる能力を測定するものであり, 筋力と神経との協調的はたらきが必要であることから, 「神経筋機能」の評価に有用とされている⁶⁾。すなわち, PQQ と IPQ が加齢で低下した神経筋機能の改善に有効であることを示唆する。

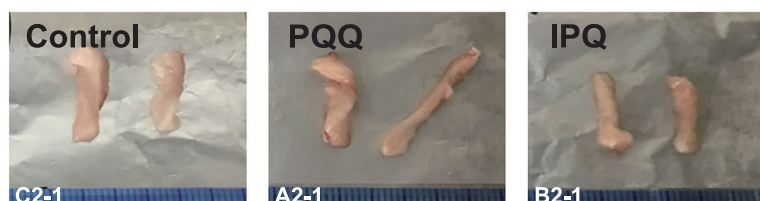
5. 脂肪組織への影響

中年期から開始した PQQ 摂取および IPQ 摂取が, 皮下脂肪および内臓脂肪の重量と脂肪細胞サイズに対する影響を組織学的に解析した。

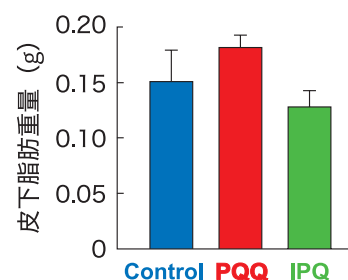
脂肪組織の平均重量は, 調べた全ての脂肪組織 (皮下脂肪, 精巣上体周囲脂肪, 後腹膜脂肪, 腸間膜脂肪, 褐色脂肪) において, PQQ 群ではコントロール群よりもわずかに高く (~15%), 逆に IPQ 群では低い (~15%) 傾向にあった。しかし, 両群とコントロール群との間には統計学的な有意差は認められなかった。

次に PQQ 群と IPQ 群の皮下脂肪の脂肪細胞サイ

a)



b)



c)

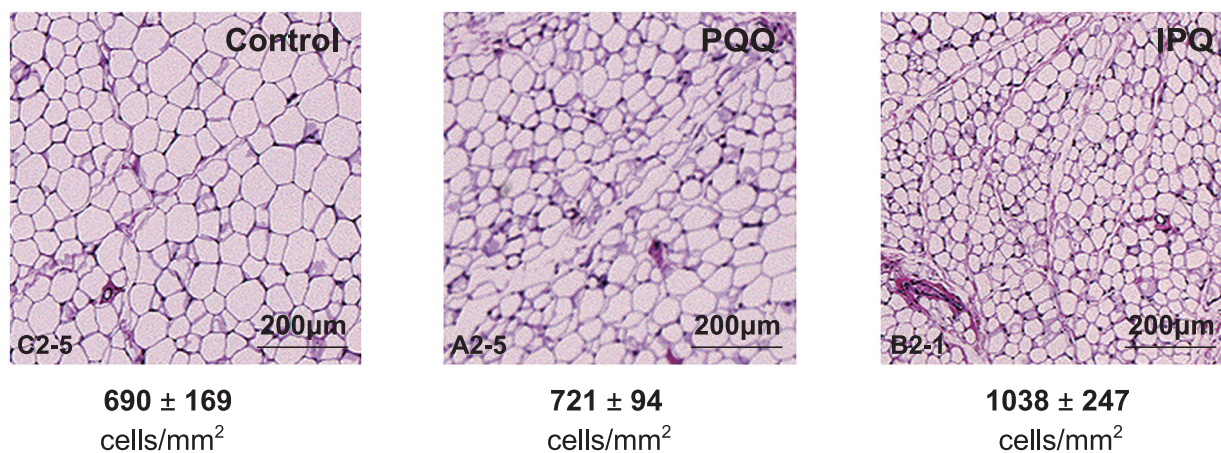


図2 中年期からの PQQ および IPQ 摂取が皮下脂肪に与える影響

a) コントロール, PQQ および IPQ 摂取マウスの皮下脂肪, b) 皮下脂肪重量, c) H&E 染色皮下脂肪組織切片像。各写真の下の数値は, 1 平方 mm あたりの脂肪細胞数である。

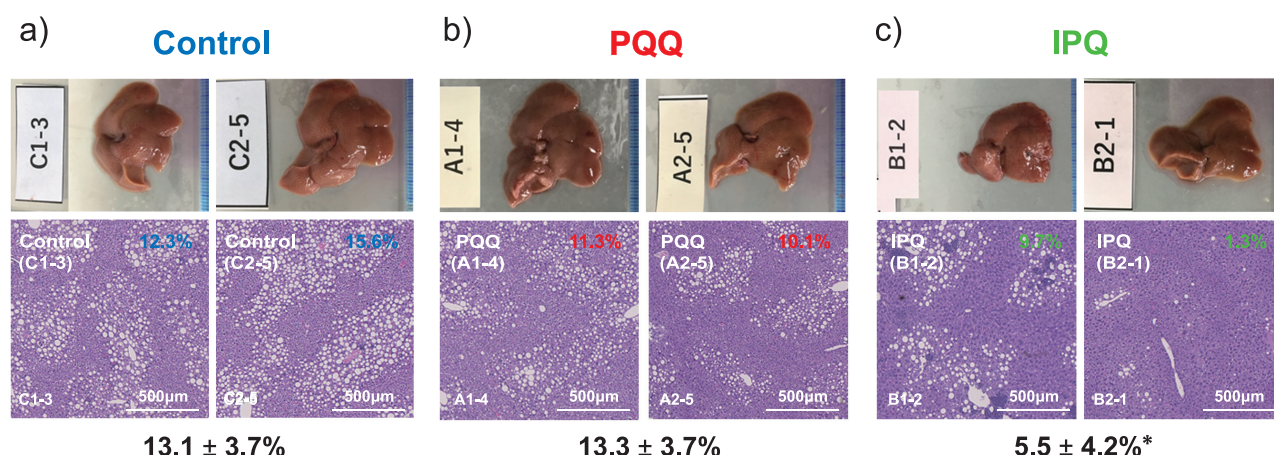


図3 中年期からのPQQおよびIPQ摂取が肝脂肪滴に与える影響

a) コントロール群, b) PQQ 摂取群, c) IPQ 摂取群。上段：肝臓の外観, 下段：肝臓切片のHE染色像。組織中の丸い空胞は、脂肪滴の痕跡である。組織像写真の下の数値は、各群の肝組織中の脂肪滴痕跡が占める面積の割合である ($p < 0.05, n=3$)。

ズを解析した。脂肪細胞サイズは、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色組織像を KEYENCE オールインワン蛍光顕微鏡 (BZ-X800, Keyence, Osaka, Japan) で撮影し、ハイブリットセルカウントを用いて測定した。その結果、皮下脂肪組織の単位面積あたりの細胞数は、コントロール群で 690 ± 169 cells/mm², PQQ 群で 721 ± 94 cells/mm², IPQ 群で 1038 ± 247 cells/mm² であった。コントロール群と PQQ で差は認められなかったが、IPQ 群でコントロール群の約 1.5 倍に増加していた (図 2)。この解析結果を用いて脂肪細胞の体積を求めると、IPQ 群の脂肪細胞体積は、コントロール群の約半分であった。このように、IPQ 摂取により脂肪細胞の脂肪蓄積量が大幅に減少することが明らかになった。

6. 肝臓における脂肪滴の蓄積に対する影響

加齢などの影響により体内脂肪蓄積量が増加した場合、肝臓への脂肪滴蓄積などの「異所性脂肪」の蓄積が起こることがある。そこで、PQQ 摂取および IPQ 摂取が中年期における肝臓の脂肪滴蓄積に対してどのような影響があるかを組織学的に調べた。

コントロール群、PQQ 群、IPQ 群のマウス肝臓の写真を図 3 に示した。コントロール群と PQQ 群の肝臓はわずかに淡い黄褐色をしていたが、IPQ 群の多くの肝臓は、若いマウスと同様の濃い黄土色を呈していた。

肝臓の HE 染色標本の観察では、3 群すべてにおいて様々なサイズの空胞が認められた。この空胞は、

HE 染色過程で脂肪滴内の脂質が溶出し形成された脂肪滴の痕跡である。そこで、この痕跡を肝臓に蓄積していた脂肪滴とみなし、各群の脂肪滴の平均専有面積率を画像解析したところ、コントロール群 ($13.1 \pm 1.8\%$) と PQQ 群 ($13.3 \pm 3.7\%$) は、ほぼ同等であったが、IPQ 群 ($5.5 \pm 4.2\%$) ではコントロール群と比較して有意に低下していた (図 3)。

IPQ 摂取による肝臓の脂肪滴の減少は、ミトコンドリア数の増加や脂肪酸代謝の亢進、あるいはその両方による可能性がある。そこで、ミトコンドリア量を電子伝達系タンパク質である SDHA と ATP5A1 を指標としてウェスタンブロット解析で定量し、さらに *in vitro* で肝臓ミトコンドリアの β 酸化活性を測定した。しかし、ミトコンドリアタンパク質のレベルには、コントロール群、PQQ 群、IPQ 群の間で有意差は認められなかった。一方、ミトコンドリアの β 酸化活性は、PQQ 群ではコントロール群よりも約 20% 高かったのに対し、IPQ 群ではコントロール群と同程度であった。

これらの結果は、IPQ 摂取がミトコンドリア量や脂肪酸酸化活性に影響を与えることなく、中年マウスの肝臓における脂肪滴量を減少させたことを示唆している。

7. おわりに

ヒトへの老化介入は、ライフステージのどの段階が現実的であるだろうか。幼少期から生涯にわたる老化介入は、ヒトの場合は実験動物と異なり現実的ではない。一方、高齢期からの介入は、すでに老化

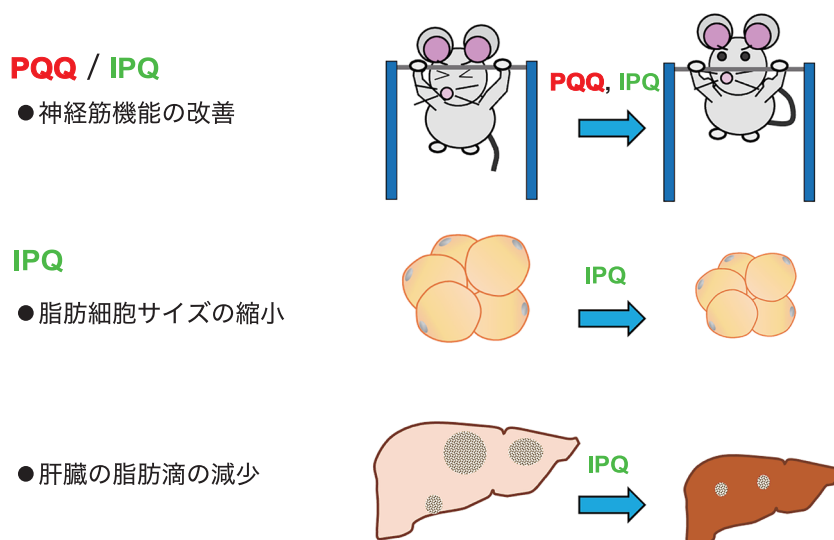


図4 中年期からのPQQ摂取およびIPQ摂取が老性変化に与える影響

が進んでいるため大きな介入効果はあまり期待されない。すなわち、老化がまだ進んでいない中年期からの老化介入が、継続的に実施でき、効果も得られやすいので最も現実的である。

本研究では、中年期からのPQQ摂取とIPQ摂取の筋機能および脂肪蓄積への影響に焦点を当てて、ヒトの約50歳に相当するマウスを用いて実験を行った。その結果、PQQ摂取とIPQ摂取は、加齢に伴い低下した筋機能を若齢マウスと同等のレベルまで回復させた。興味深いことは、この筋機能の改善は、神経系と筋肉の協調的な働きが必要な懸垂試験で認められたことである。筋肉の量、質やミトコンドリア量にはPQQ摂取とIPQ摂取の影響が見られなかったことより、PQQとIPQは、運動神経や神経筋接合部に作用している可能性がある。PQQとIPQには、ストレスからの神経細胞の保護作用があることが知られている⁴⁾。また、先行実験により、高齢C57BL/6JマウスにPQQ含有飼料を摂取させると加齢に伴う筋機能低下が回復し、筋肉中の炎症性サイトカイン(IL-6, IL-1 β , TNF- α)のmRNA発現レベルが有意に低下することが明らかになった⁷⁾。PQQとIPQによる筋機能回復に抗炎症作用が関わっているかもしれない。PQQおよびIPQによる加齢に伴う神経筋機能低下の予防・改善メカニズム解明は、今後の重要な課題である。

体内脂肪蓄積については、PQQは、中年マウスに対して脂肪組織をやや増やす傾向にあった。先行実験では、PQQは、若齢成体マウスの高脂肪食摂取による肥満を抑制するが⁸⁾、高齢マウスに対しては、高齢期の体内脂肪量の急激な減少を抑制することが示されている⁷⁾。これらの知見は、本実験の結果と矛盾するものではない。PQQには、脂肪の過剰な蓄積と損失に対する制御作用があり、脂肪貯蔵量を適度に保つ作用があるようである。一方、IPQには、脂肪細胞サイズを縮小し、肝臓の脂肪滴量を低下させる作用があることが明らかになった。IPQ摂取によりミトコンドリア新生や β 酸化の活性化が認められなかったことから、IPQは腸管からの脂質吸収や体内での過剰な脂質合成を抑制している可能性がある。この点については、今後の実験的検証が必要である。

以上のように、本研究では、中年期におけるPQQ摂取およびIPQ摂取が、加齢に伴う筋機能低下を改善すること、また、IPQは脂肪組織の細胞サイズを縮小し、肝臓の脂肪滴を減少するはたらきがあることが明らかになった。(図4)。今後、PQQとIPQの健康長寿実現のためのサプリメントとして評価されるためには、さらなる詳細な作用機序の解明と最適投与量、長期的安全性の確認が必要と考える。

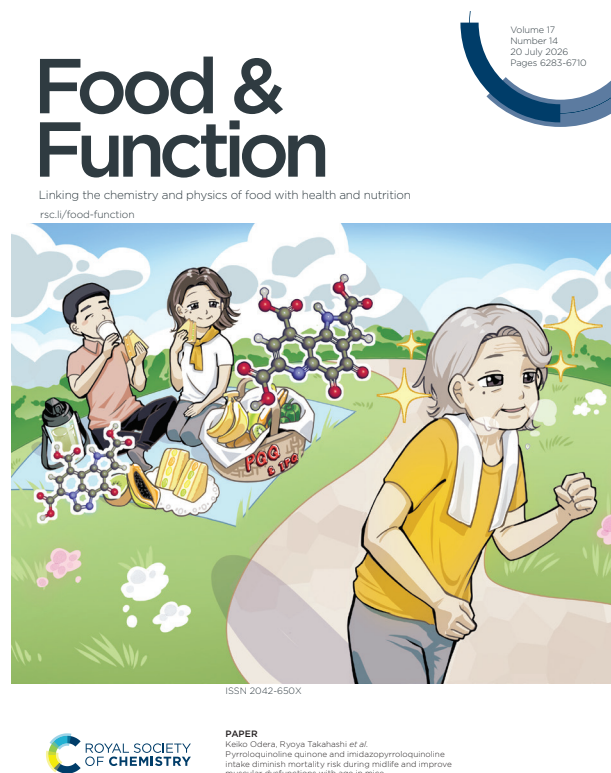
備考

本論文は我々の研究成果 *Food & Function*, 21 July 2026, Volume17, Issue 14, page 6343–6358 (オープンジャーナル, 無料) に掲載された内容を再編集した。また, 本論文内容は, 同ジャーナルで高く評価され, 論文掲載号の表紙に選考された。

本研究で使用された PQQ (BioPQQ®) は三菱ガス化学株式会社が製造された。IPQ は三菱ガス化学株式会社新潟研究所で合成され提供された。

謝辞

本研究に対する三菱ガス化学株式会社からの全面的な資金援助に深く感謝いたします。データ分析に関して貴重なご助言をいただいた東邦大学の金子真隆教授に心より感謝申し上げます。



参考文献

1. S. A. Salisburry, H. S. Forrest, W. B. T. Cruse, O. Kennard: A novel coenzyme from bacterial primary alcohol dehydrogenases. *Nature.*, **280**: 843-844, 1979.
2. T. Kumazawa, K. Sato, H. Seno, A. Ishii, O. Suzuki: Levels of pyrroloquinoline quinone in various foods, *Biochem. J.*, **307**: 331-333, 1995.
3. K. R. Jonscher, W. Chowanadisai, R. B. Rucker: Pyrroloquinoline-quinone is more than an antioxidant: A vitamin-like accessory factor important in health and disease prevention, *Biomolecules*, **11**(10): 1441, 2021. doi: 10.3390/biom11101441.
4. Y. Yamada, K. Nishii, K. Kuwata, M. Nakamichi K. Nakanishi *et al.*: Effects of pyrroloquinoline quinone and imidazole pyrroloquinoline on biological activities and neural functions, *Heliyon*, **6**: e03240. 2020.
5. 大寺恵子, 田中ゆか, 池本一人, 玉腰優典, 高橋良哉:「ピロロキノリンキノン (PQQ) およびイミダゾピロロキノリン (IPQ) の抗老化作用 (1) —成長, 寿命, 外観老化および筋機能に対する影響—, *New Food Industry*, **68**(8): 583-589, 2026.
6. Y. Zheng, A. Lunn, J. Gao, H. Chen and Y. Yao: Quantitative evaluation of hindlimb grip strength in mice as a measure of neuromuscular function, *MethodsX*, **14**: 103118. 2024.
7. N. S. Mohamad Ishak, M. Kikuchi and K. Ikemoto: Dietary pyrroloquinoline quinone hinders aging progression in male mice and D-galactose-induced cells, *Front. Aging*, **5**: 1351860. 2024.
8. N. S. Mohamad Ishak, K. Ikemoto, M. Kikuchi, M. Ogawa, K. Akutagawa *et al.*: Pyrroloquinoline quinone attenuates fat accumulation in obese mice fed with a high-fat diet, *Daphnia magna* supplied with a high amount of food, and 3T3-L1 adipocytes, *ASC Food Sci. Technol.*, **1**: 1979-1989. 2021.

メロン (MELON)

瀬口 正晴 (SEGUCHI Masaharu)^{1,2}, 竹内 美貴 (TAKEUCHI Miki)³, 中村 智英子 (NAKAMURA Chieko)³

Key Words: メロン, プロビタミン A, 遺伝的多様性

本論文「メロン (MELON)」は “Lost Crop of Africa” volume III Fruits NATIONAL ACADEMY PRESS の MELON を紹介するものである。

メロン (*Cucumis melo*) は、すでに世界中で知られているアフリカ原産の果物の一つである。温暖な地域ならどこでも栽培されており、毎日何百万人もの人々が朝食、昼食、あるいはデザートとしてメロンを楽しんでいる。イラン、パキスタン、日本、米国など一部の国々は、自国を「メロンの発祥の地」としているが、その真の発祥地がアフリカであることは知られていない。アメリカ人、オーストラリア人、中国人、ロシア人、イタリア人、イラン人のうち、自分の皿に盛られたカンタロープ、マスクメロン、あるいはペルシャメロンが、アフリカの乾燥地帯に自生する（そしてしばしば信じられないほど苦い）果実が起源であることを認識している人はほとんどいない。

私たち人間と同様、メロンもその究極の起源はアフリカにある。メロン属 (*Cucumis*) には、アフリカ大陸全域に分布する種がかなり多く存在し、現在のメロンへと進化した野生種は、サハラ以南の東部熱帯アフリカに自生している。おそらく、他の主要作物よりも後に栽培化されたものと思われるが、アフリカから伝播すると、世界各地で急速に多種多様な形態が生まれた。

この作物は乾燥したその季節の長い地域、まず古代のペルシャ、インド、南西部（エジプトを含む）で最初に成功した；実際、この作物はインドに帰化し、新しい生殖形質の第二の産地とみなされている。

“ペルシャ” から東西に広がり、歴史的な地中海世界すべてを含む。15 世紀頃、フランスに伝わった後、フランスの想像力をかき立てた；ある知識人は、スープ、フライ、塩と皮でシンプルに食べるなど、50 種類のメロンの食べ方を列挙した論文を発表した。イギリス貴族は、庭師がガラス温室で作る完璧なメロンを自慢していた。ヨーロッパからメロンは西へ西へとアメリカ大陸の植民地へと旅立った。

ロシアやアメリカなど、多くの気候帯にまたがる国々で、メロンは手頃な価格で季節ごとに入手できる。賞味期限は長くないが、多くの品種は低温で長



図1 メロン (*Cucumis melo*)

¹ 神戸女子大学, ² 日本穀物科学研究会前会長, ³ 神戸女子短期大学



図2 メロンは世界の一部地域では高価値の商品である。ここに写っているのは、日本の中津川のスーパーマーケットにある小さなメロンで、価格は25米ドル(2006年)。15ドルのリンゴと並んでいる。ほとんどの地域では、メロンはもっと手ごろな価格で、季節ごとに豊富に出回る。プロビタミンAが豊富で、皮が丈夫なものが多い。長距離旅行にも耐えられるほど丈夫な果皮を持っている。味、大きさ、果肉の色、食感の幅広さと複雑さメロンは果物の中で最も興味深いもののひとつである。(Karen Rei Pease)

距離輸送できるほど丈夫である。多くの人は、栄養価の面では糖質ゼロと考えるがしかし、いくつかの栄養素、特にプロビタミンAの重要な供給源となりうる。ある人は、「正直に言おう、メロンは味と甘さで食べられている、栄養価は気にしない。そのような贅沢ができることを幸せに思いましょう」と書いている。味、食感、大きさ、色の多様性と相まって、メロンは、栄養価の高い食品のひとつである。メロンは、その味、食感、大きさ、色の豊富さと相まって、今後の発展が最も期待される果物のひとつである。

しかし、その国際的な成功にもかかわらず、メロンが最もよく知られている地域でも、メロンが最大限に利用されているとは言い難い。実際、今日のメロンは、何世紀も前にアフリカから持ち出された種子がもとになっている(おそらく、ラクダのキャラバンがサハラ砂漠を越えてファラオ時代のエジプトに移動したのだろう)。真のその多様性の真の豊かさは、置き去りにされただけでなく、未開拓のまま評価もされていない。少なくともその一部は未発見のままである。

この遺伝的多様性の豊かさは、メロンがあらゆる果物の中で最も園芸的に可塑性に富んでいる品種であることに起因している。他の果実の中でこれほどまでに極端な品種が選抜されることはないだろう。

考えてみてほしい。

次のような魅力的な特徴がある：

大きさ 世界のさまざまな地域で見られるメロンの中には、重さが30kgにもなるものもある。あまりにも大きいため普通の人ではほとんど持ちあげられないほどである。小梅ほどの大きさのものもある。オーストラリアではブドウほどの大きさのものもある。

形 多くのメロンは丸くない。例えば、直径3センチ、長さ1メートルほどのメロンがある。直径約3センチ、長さ1メートルで、蛇のように四方に巻きついている。例えばアルジェリア産のものは、半分開いたチューリップの花のようにいくつもの部分に分かれている。

色 メロンは、少なくとも虹の半分の色にまたがっている。皮の色が赤、緑、黄色、斑点のあるもの、果肉が赤、オレンジ、緑、黄色、白などの種類がある。

食味 ほとんどのメロンは皮が薄く、果肉はとろけるような蜂蜜のようなおいしさ、中には甘味がほとんどないものもある。ある種のものはキュウリと見分けが付きにくく、野菜として食べられるものがある。あるものは実際に「アルメニアン・キュウリ」という名前で売られているものもある。

その他の利用法 メロンの中には、大きくて油っぽい種子のためだけに栽培されるものもある。種子はナッツのようにローストされ、スナックとして食べられる。何世紀もの間、「セナット」の種子“野生メロン「カチャリ」の種子”はスーダンの主要な輸出品であった。様々なメロンの種子については、『アフリカの野菜』のエグシの章(本誌2024, Vol.66 No.9 p.561を参照のこと)。アフリカでは、今でもしばしば *agrestis* 亜種の種子から油が抽出され、食用油として使用される。多くの種類のメロンが葉野菜として利用され、茹でてほうれん草のように食べる。

非食用 メロンの中には食べられないものもある。

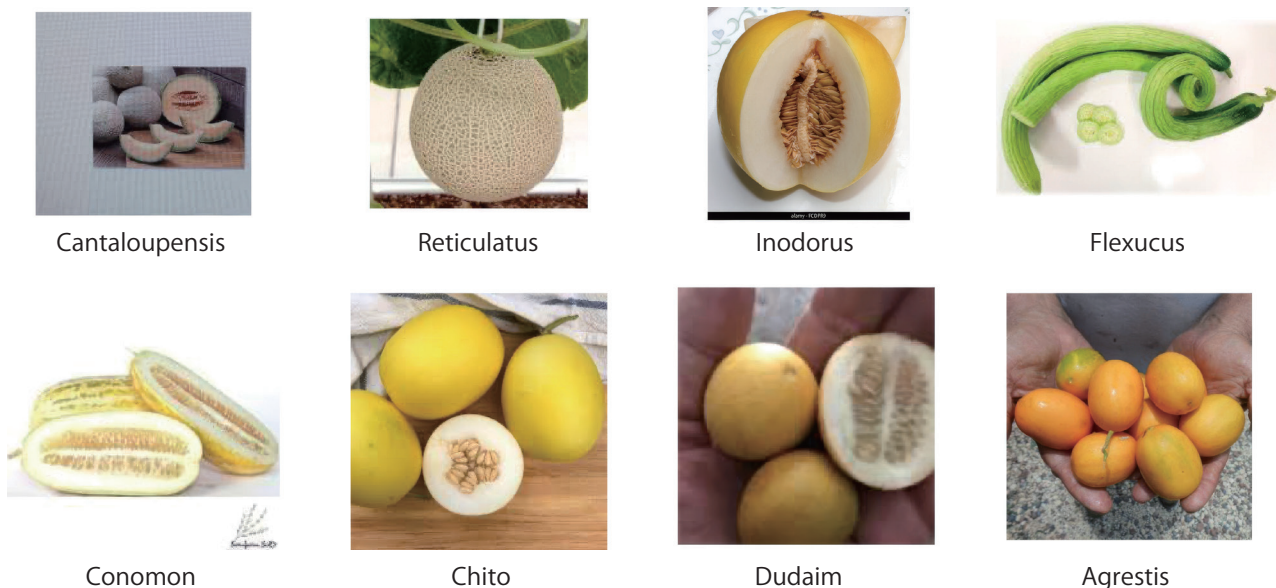


図 3

甘い香りだけで評価され、天然の芳香剤として使われるものもある。

このように、さまざまな遺伝子を持つメロンは、「デザイナー・フルーツ」そのものである。形や大きさ、味や食感、色、料理の質の組み合わせが可能なのだ。その組み合わせは無限に近い。間違いなく明日最も役に立つメロンは、まだ創造されていない。その中には特にアフリカの条件に適した、栄養価が高くより高い栄養価、より頑丈な外装、より長い貯蔵期間、害虫や疫病に対するより高い耐性、より高い耐水性、害虫や疫病に対する耐性、耐水性や耐暑性の高さなど、すでに多形性植物に見つかっているその他多くの望ましい品質がある。

手元にある限られた生殖原でさえ、分類学者はこの種を少なくとも8つのグループに分けている。これらは亜種とも呼ばれている。これらの品種は、園芸上の選択を代表する品種（栽培品種）ではなく、自然界に存在し、植物学的に分化した品種である。

これらは：

- Cantaloupensis–カンタロープ（ヨーロッパで定義）；
- Reticulatus–（ネットマスクメロンまたはナツメグマスクメロン）、cantaloupe（米国での定義）；
- Inodorus–冬メロン、ハニーデュー、カサバ、ペルシャメロン；
- Flexucus–蛇または蛇メロン；
- Conomon–オリエンタルピクルスメロン；
- Chito–マンゴメロン、ガーデンメロン；

–Dudaim–ザクロメロン、クイーンアンズポケットメロン；

–Agrestis–種子のために栽培される形態。

アフリカ在来のメロン資源が十分に調査されれば、このリストは改訂または拡張される必要があり、おそらく大幅に拡大されるだろう。

将来性

メロンは、多くの人が考えている以上にすでに人気がある。アメリカでは、メロンがバナナに次いで消費量の多い生鮮果物である。とはいえ、メロンにははるかに大きな未来が待っている。アフリカの未加工の遺伝資源には、多くの驚くべきメロンが含まれている。この世界中で愛されている食べ物の新しいバージョンが何十種類も開発されるであろう。もうひとつは、数十カ国で地元での利用を大幅に増やす可能性があることだ。これらの強健な植物は、さまざまな状況に適応するだけでなく成長も早く、成熟も早い。暑さ、干ばつ、雨、その他の気候ストレスに極めて強い。概して、メロンはよく輸送される。実際、メロンの国際取引はすでに拡大しており、その一部は航空便で輸送されている。

アフリカ国内

アフリカでは、未開発の現地品種も、外国の高度に開発された品種も、大いに有望である。

湿度の高い地域 中程度から優れた見込み。メロン

は現在、温帯また亜熱帯の作物であるにもかかわらず、モンスーン性の低地熱帯地域でも可能性がある。例えばインドネシアでは、特に東ジャワとジャワ島北部沿岸で一般的に栽培されている。しかし、深刻な菌類病（フザリウム菌など）にかかりやすく、一般的には、高温多湿で乾燥した季節に栽培するのが最も適している。

乾燥した地域 メロンはおそらく、乾燥した地域で最も有望である。ほとんどの品種は日照時間が長く、高温で乾燥した季節によく育つ。しかし、大きな果実を収穫するには、たっぷりの水が必要、したがって本当に乾燥した地域では、通常、少なくとも補助的な灌漑を行わなければならない。

高地 見込みはまずまず。これは標高の低い作物のようだ。赤道付近では、中程度の標高であれば栽培可能である。

アフリカ以外

アフリカはメロンの原産地であるが、第二の多様性地域はアジアである。特にイラン、中央アジア全域、インド、中国の一部。おそらく、今日栽培されている品種のほとんどはこの地が発祥の地であろう。おそらく、中国、インド、日本では、亜種 *agrestis* と *conomon* が、それぞれ独立に家畜化が行われた。亜種 *melo* は南西アジアでそれぞれ独立に家畜化が行われたのだろう。旧ソビエト連邦を含む地域だけは、1,000 以上のメロンという名前のものがあり、トルコには数百のメロンがある。それぞれ異なったフレーバーを持つ。

この果実の遺伝的な可能性がこれほどまでに表現されたのは、おそらく日本以外にはないだろう。日本では、優雅な形と個性的な香りを持つメロンが天文学的な値段で売られ、最も魅力的でおいしい味覚のご馳走のひとつとされている。

用途

メロンには、多くの人が想像する以上に多くの用途がある。たとえば例えば次のようなものだ。

新鮮な果物 メロンは主に生食される。メロンの果肉は皮ごとそのまま食べる。時には少量の塩、砂糖、

あるいは生姜の粉末をかけることもある。多くの西洋人は、主に朝食にメロンを食べるかもしれない。しかし、フランスでは、夕飯の前菜として食べるのが一般的だ。アフリカ人をはじめとする多くの人々はいつでも生で食べられる。また、メロンはスライスして皮をむき、他の食べ物と一緒に食べたり、さいの目に切ってサラダに入れたりすること多い。サラダにしたりする。缶詰にしたり、煮詰めてシロップやジャムにすることもある。保存食としてのみ使われるものもある。

加工食品 すべてのメロンが生食されるわけではない。多くは乾燥させて甘酸っぱいフルーツ・レザー（おやつ）に加工される。劣化せずに数ヶ月から数年保存できる。例えばウガンダでは、熟したメロンを砕いて種を分け、果肉を天日で乾燥させる。その後、このメロンの皮は水で洗浄、柔らかくなるまで沸騰し、ピーナッツ・ペーストをかける。メロン皮はまた乾燥魚、あるいは肉と料理し、ピーナッツ・ペーストを加えることもある。そこによく出来上がった香ばしいソースはきびパンに使う。中央アジアでは乾燥メロン果物は年中食べられている。

水 メロン（天然のもの、栽培もの）はあるアフリカ人の地域の重要な水源である。畑で育つ幾つかはその日の暑さから解放され求めてきた農業労働者によりまさに消費される。これはたとえば Sudan で見



図4 種子



図5 今日のメロンは、アフリカから運ばれた種子に由来する。現在のメロンは、おそらくファラオの時代にサハラ砂漠を北上するラクダの背中に乗ってアフリカから運ばれた種子に由来する。メロンは「瞬く間に」最も人気のある果物のひとつとなった。アメリカではバナナに次いで消費量が多い。にもかかわらず、メロンは、何百万人もの人々の日常生活において、はるかに大きな未来を持っている可能性がある。アフリカにはまだ未開発の生物多様性があるのだから。(米国農務省, Scott Bauer)

られていることである。

野菜 前述のように、多くのメロンが野菜として特別に栽培されている野菜である。その一例が、東南アジアの一部で栽培されている conomon または melofon である。果実は緑色で黄色の縞模様があり、カンタロープよりもキュウリに似ている。野菜として調理すると、素晴らしい炒め物になる。フランスでは、ほとんどの場合、カンタロープ・マスクメロンは野菜として食べられている。古い地方品種が多く存在するが、現在は利用されていない。

種子 果実が食べられないタイプにも用途がある。多くの食用品種と同様に種子のために栽培されている。炒ってスナック菓子として食べるだけでなくメロンの種子からは食用油が採れる。アフリカの様々な地域で料理などに使われ、一部はヨーロッパに輸出されている。たとえば、セネガルでは過去数年間に6万キロのメロン油が生産された。スーダンとエチオピアでは、今でも商業的に重要である。ある種の食用種子のために特別に栽培されるメロンは、かつて主要な輸出品目であった。

果皮 漬物や保存食に使われる果皮のためだけに栽培されるメロンもある。

その他の用途 カメルーンでは、果実が小さい品種

は、ほとんど葉を食用にするためだけに栽培されている。品種によっては果実が珍品として栽培されている。カメルーンのアフリカ赤道直下の dudaim メロン (*Cucumis melo* subsp. 別名ザクロメロン, クィーン・アンズ・ポケット・メロン, ポケットメロン) は特に珍しい。その果実はほとんどレモンほどの大きさしかない。しかし、強烈な心地よい香りがする。キッチンや家中が何週間も甘くフレッシュな香りに包まれる。

栄養

可食部はメロンの80%を占める。果肉主に水分(約90%)と炭水化物(10%)を含む。

炭水化物は基本的にすべて糖分である。果実は成長するにつれてフラクトース、グルコース、シュクロースがたまる。多くのウリ科植物と同様、葉で形成され果実に移行する炭水化物はスタキオースである。しかし、果実にはスタキオースもデンプンも蓄積されない。成熟するほど柔らかくなり、フルーティーで芳香なエッセンスが形成される。

メロンはプロビタミンA (β -カロテン) の優れた供給源で、マンゴーに匹敵するほどで、新鮮で可食部100g当たり3,000国際単位(170RAE)を超える。意外に知られていないが、黄色とオレンジ色の果肉のメロンが最良の供給源である。ビタミンCに関しては、米国ではカンタロープとして知られる種類は100gあたり約45mg、ハニーデューは32mgを含



図6

まれており、これらもビタミンCの供給源として適している。カリウムの含有量も多いが、変動が大きく、平均して100gあたり約265mgである。

種子はエネルギーとタンパク質のよい供給源である。核には約46%が油分、約36%がタンパク質である。

園芸

この作物の栽培法はよく知られているので、ほとんど説明する必要はないだろう。メロンはもちろん種子によって繁殖する。一般的に種まきから収穫まで85～120日を要する。

受粉は昆虫によって行われる。雄花が先に開き2つのうち数が多い。昆虫の受粉媒介者が少ない場合は、手で受粉させると結実率が向上する。しかし、手作業による受粉は非常に効率が悪く、ミツバチの巣には太刀打ちできない。

収量は品種、栽培密度、場所によって異なる。収量は非常に高くなることもある。米国の全国平均は1ヘクタール当たり18トンである。灌漑下では、豊作は1ヘクタール当たり20トンである。灌漑なし（ただしトレリス（格子）栽培）では、1ヘクタール当たり8トンが収穫できる。最も収量の多い品種はシャランテ・ヨーロッパタイプのカンタロープで、ガラスの温室で栽培され、主に、剪定された株を使ったトレリス栽培である。生産量には2つの波がある。第一波は25トン/ヘクタール、第二波は10トン/ヘクタールである。高密度の「灌漑」を利用した場合、収量は1ヘクタール当たり70トンに達する。

メロンは非常に多様な作付体系で栽培されてい

る。多くは同時栽培、あるいはいろいろな野菜と輪作し畑作物としている。未利用の土の切れ端を生産的にする手段として栽培されるものもある。たとえばジャワの農家は、米水田と米水田の間の畦^{あぜ}や、サトウキビ栽培の後に残された土地に種をまく。

収穫と取り扱い

メロンには日持ちの良い品種もあるが、ほとんどの品種は熟練した技術と注意が必要である。特に注意が必要なのは皮が薄く、傷がつきやすいからだ。一度熟すと腐敗が早く扱いが難しくなる。デンプンを蓄えていないため、収穫後に熟することも甘くなることもない。生産者にとっては、これがジレンマとなる、なぜなら、収穫が遅ければ遅いほど、賞味期限は短くなるが、味は良くなるからだ。新鮮なメロンは低温で保存することができる。

制限事項

アフリカやその他の地域では、メロンはまだ十分に収穫されていない。珍しい品種はあまり知られておらず、育種や植え付け材料の入手も難しい。

アフリカの野生のメロンは苦いものが多い。明らかに *C. melo* ではないが、ある *Cucumis* 種にはまた毒性がある。

メロンは土壌伝染性の病気にかかりやすい。大きな損失がしばしば報告される。ブドウの木が早期に倒れるためである。主な原因はフザリウム萎凋病、うどんこ病、べと病などの真菌類である。

メロンには数多くの昆虫がつく。経済的に重要な害虫はわずかだが、壊滅的な被害をもたらすこともある。主要害虫はメロンアブラムシである。他には、コオロギ、カツオブシムシ、ヨトウムシ、アーミーワーム、ルーパー、ホウキムシ、コナジラミなどがあるが、大部分は次第に大きくなる問題だ。高品質のメロンを高密度に生産するには、ミツバチや他の受粉媒介者による確実な受粉が必要である。自給自足や裏庭での園芸では通常問題にならないが、多くの場所ではミツバチの巣箱が持ち込まれ、広大な畑やその周辺に設置されている。これは害虫の駆除と競合する物流上の問題の可能性がある。

次のステップ

従来の商業用メロンの研究ニーズは、ここでは関

係ない。しかし、このような差し迫った問題の周辺には、次のような魅力的な機会が潜んでいる。アフリカの知識と遺伝資源を活用することで、アフリカ内外のメロンの生産と利用に新たな地平を切り開くことができる。その意味で、アフリカ人と世界中の科学者との共同研究の絶好の機会がある。

遺伝的多様性

メロンの遺伝資源を集める国際的努力が必要である。珍しい品種に重点を置くべきである。それらの多くはもちろんアフリカにある。しかし育種プログラムに利用可能な生殖質を完全に評価するためには、他の地域で栽培されているタイプのコレクションも必要である。これらの特別な例は、*melo* 亜種(南アジア、エジプト、アラビア、小アジア、ロシア、中央アジア) および *agrestis* 亜種(インド亜大陸、東南アジア、東部アジア、熱帯アフリカ)、および家畜化されていないものである。

遺伝子の詳細 この作物にまつわる謎のひとつは、その野生種の祖先が誰なのかということである。現在野生化しているアフリカの植物は、本当の祖先ではないかもしれない。これらのタイプがその土地で生まれたものなのか、それとも人間の支配から逃れた野生種なのかは、まだ未解決の問題である。この世界的な作物について、野生の祖先の明確な特定と、現在世界中で見られる様々なメロンの相互関係によって、多くのことが解明されるであろう。

Cucumis species(キュウリ属)-*C. melo* 種の遺伝学的知識が深まれば、在来種であれ外来種であれ、将来のすべてのメロンの開発を後押しすることになるだろう。この状況は、アブラナ科の品種、キャベツ、カリフラワー、ブロッコリーなどに関連する新しい、商業的に利用可能な野菜を作り出すために遺伝的詳細が利用されてきたことと類似している。メロンも同様に可塑的な種であり、驚くほど異なる性質を持つ品種を生み出す可能性を秘めている。そしてゲノムの理解が深まれば、この作物のさらなる未来への道筋を探ることができるだろう。

発展途上地域向けのメロン アメリカやその他の温帯地域では、多くの改良品種が開発されているが、ほとんどの未開発地域ではメロンの品種改良はほ

とんど行われていない。植物は果物に水気が少なく、より栄養価の高いものが選ばれ、熱帯気候と病気の条件に合うもの、さらに地方の仕事と伝統により合うものが選ばれるべきであろう。

根の燃料 ウリ科植物、特に buffalo gourd (*Cucurbita foetidissima*) の根は掘り起こされ、「薪」として利用されている。特に燃料が不足している地域では、メロンの根をこの用途に転用する可能性についても検討する必要がある。

栄養価の向上 メロンの全体的な栄養価に関する研究は不十分である。多様な品種における変異の包括的な評価が必要である。また、植物の選抜や育種によって栄養価を向上させる大きな可能性がある。例えば、ビタミン A と C の含有量は、的を絞った研究と、これらの重要な栄養素を多く含む個体の選抜によって向上する可能性がある。しかし、既存の品種はすでに優れており、既存の遺伝資源をより有効に活用するためのプログラムも非常に必要とされている。

メロンの育種 メロンの育種プログラムの目的は多岐にわたるが、耐病性の向上、果実の小型化、害虫抵抗性の向上、あるいはさらなる研究により、貯蔵性を向上させた多くの種類のメロンを開発することが可能である。このような育種プログラムとマイクロプロパゲーション(微小繁殖)を組み合わせることで、希少品種の大量増殖を加速させることができる。

種の情報

植物名 *Cucumis melo* L.

科名；ウリ科

通称

中国：フンクワ、ティムクワ

オランダ語：メロエン

英語：マスクメロン、マスクメロン、スイートメロン、ハネデューメロン

エチオピア：イエクラ・ハレサ (Am)

フランス語：マスクメロン、メロン

ドイツ語：メローネ

インド：カールルズ、カルブジャ

インドネシア : blewah

ケニア : mageye (Swa?) malange (カボチャにも使われる名前)

マラウイ : カイムベ (Ch), ムボンベ (Y), ルウィンベ (Ng)

マレー語 : ブルウェク

フィリピン : カティモン

スペイン語 : メロン

南アフリカ : スパンスペック

スーダン : アグール, アジュール, ブナ, セナット・ティビッシュ, シヤマム (Ar)

タンザニア : マゲイ

タイ語 : マ・テン・ライ

ウガンダ : アコボコボ, アコリル (Ts), オルジョ (Bar), クルジ (RI)

ザンビア : マンコロブウェ, シカカ, ビタングズ (野生キュウリ)

ジンバブエ : スパンスペック

概要

メロンは、長さ 3m にもなる蔓性の一年生植物である。葉は通常、浅く裂け目があり、多かれ少なかれ丸みを帯びている。この植物は、雌雄同株（雄花と雌花が同じ株に咲く）または両性同株（雄花と両性花が同じ株に咲く）のいずれかである。花は香りがよく、食用となり、通常は大きく実る。ほとんどが黄色だが、白いものもある。

前述のように、果実は非常に多種である。形は楕円形から球形まで様々で、縦溝の有無は様々である。皮は柔らかいものも硬いものもあり、黄色、緑、クリーム色、オレンジ色で、表面は無地、網目状、またはとげとげとした質感である。果肉は白色からクリームイエロー、オレンジ色、緑色まで様々である。今日市販されている品種のほとんどは、皮が薄く、オレンジ色の果肉が厚い。ハニーデューメロンは例外である。ほとんどのメロンは種子が多く、種子は平らで、クリーム色または淡黄色の場合がある。

分布

メロンは世界中で栽培されている。正確な起源は不明だが、*Cucumis* の野生種はアフリカに生息しているため、原産地はアフリカであることは明らかである。メロンの主な多様性は、少なくとも 40 種も

の *Cucumis* が固有種として認められる熱帯および亜熱帯の西アフリカに見られる。その他多くの野生種および半栽培種がアフリカ全土に分布している。栽培種も同様に多く見られ、その多くはアジア、ヨーロッパ、またはアメリカ大陸からの帰化種である。

メロンがアジアに導入されたのは比較的遅い時期であるが、現在ではインド、中国、イラン、中央アジアによく発達した二次領域の変動が見られる。

園芸品種

この高度に多型的な種の分類は混乱を招く。数多くの種や変種が時折提唱されてきたが、すべての形態が容易に交雑し、多くの中間型が存在するため、必ずしも正当化されるとは限らない。最も一般的に栽培されている品種は以下。

- ヨーロッパ産のカントロープメロン (*Cantaloupensis* 属)。厚く、鱗片状の粗い皮を持ち、深い溝が刻まれていることが多い。
- マスクメロン (*Reticulatus* 属、業界では cantaloupe と呼ばれる)。主にアメリカ合衆国で栽培されている。果実は小ぶりで、皮は細かい網目状からほぼ滑らかで、非常に浅い筋がある。
- カサバメロン、ペルシャメロン、または冬メロン。果実は大きく、成熟が遅く、貯蔵性に優れている。皮は通常滑らかで黄色で、緑と白の縞模様や斑点が見られることが多い。果肉は硬く、麝香(ジャコウジカの分泌物)のような香りや風味はほとんどない。アメリカで最もよく知られている冬メロン、ハニーデュー品種群は、象牙色の皮と緑色の果肉を持ち、イノドルス属に属す。
- 野菜の種類。前述のように、インドや極東では、キュウリに似た細長い果実を持つ多くの品種が栽培され、野菜として利用されている。これらは主に *agrestis* 亜種を栽培したもので、古代から約 50 年前まで、エジプト、パレスチナ、そして肥沃な三日月地帯全体で利用されていた。近年では、イスラエルとアメリカ合衆国で研究の注目を集めている。

環境要件

メロンは幅広い環境条件に耐えるが、キュウリよりも比較的高い気温を必要とする。最適な生育は、

高温、適度な湿度、そして日変化の少ない乾燥期に得られる。大粒の果実を付ける品種は、適切な水分と土壌が供給された場合にのみ、良好な生育を示す。

降雨量：通常、500mm 以上の降雨量が必要である。果実形成期には、降雨量が均等に配分される必要がある。前述のように、湿度の高い条件下では、メロンは葉の病気にかかりやすくなり、さらに、開花が減少し、果実の品質に影響が出る。

標高：標高 500m 未満の地域が最も生育と発達に適しているようで、従来の品種は熱帯地方でも通常約 300m 以下の標高で栽培されている。しかし、南アフリカでは標高 1,500m でもメロンはよく育つ。少なくとも温帯地域では、メロンの生育は標高ではなく、気温と生育期間の長さによって制限されるようだ。特定の特殊な種類は高地で栽培される。例えば、亜種 *agrestis* はエチオピアの標高 1,100 メートルでも生育す。

低温：植物は霜で枯れる。

高温：メロンは日光を十分に浴びることが有益である。十分な日光と熱が必要である。最適な生育は、気温が 24℃を超える乾燥した時期に得られる。はるかに高い気温にも耐えられるが、一部の果物（例えば冬瓜）は日焼けから保護する必要がある（乾燥

した植物体を覆いとして使用できる）。

土壌：メロンは、深く肥沃で、中性から弱アルカリ性で、水はけの良い土壌で最もよく育つ。この植物は酸性に敏感である。栄養分の少ない土壌でもよく育つが、有機質が豊富で水分保持力に優れた軽い土壌を好む。根系は直射日光に敏感である。

日長：メロンではほとんどの場合日長の問題はないが、中国産の一部品種や一部の育種系統は、日長が短いと結実が悪くなる。

塩分：イスラエルでは耐塩性品種が 2 種類開発されている。どちらも果実の品質、外観、味に優れ、中程度の塩分を含む水で灌漑したり、塩分の多い土壌でも生育できる。塩の酸味は果実の糖度を高め、風味を高めると言われている。

関連種

Cucumis 属は約 25 ～ 35 種から成り、そのほとんどはアフリカ原産である。これらの属には、私たちがキュウリと呼ぶ果実 (*C. sativus*) が含まれる。果実として調査する価値のあるアフリカ原産のその他の種としては、*C. metulifer* (ツノメロン) や *C. anguria* (西インド諸島産ガーキンの栽培品種と野生種の両方) などがある。

TIDieR-Placebo: A guide and checklist for reporting placebo and sham controls の和訳

著者 Jeremy Howick¹, Rebecca K Webster^{1,2,3}, Jonathan L Rees¹, Richard Turner⁴, Helen Macdonald⁵, Amy Price¹,
Andrea W M Evers⁶, Felicity Bishop⁷, Gary S Collins¹, Klara Bokelmann⁶, Sally Hopewell¹, André Knottnerus⁸,
Sarah Lamb¹, Claire Madigan^{1,9}, Vitaly Napadow¹⁰, Andrew N Papanikitas¹, Tammy Hoffmann¹¹

翻訳 馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹,
田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: EQUATOR Network, ヒト臨床試験, 研究デザイン (介入), 特定保健用食品, 機能性表示食品, TIDieR-Placebo

Japanese translation of “TIDieR-Placebo: A guide and checklist for reporting placebo and sham controls”

Authors:

Jeremy Howick¹, Rebecca K Webster^{1,2,3}, Jonathan L Rees¹, Richard Turner⁴, Helen Macdonald⁵, Amy Price¹,
Andrea W M Evers⁶, Felicity Bishop⁷, Gary S Collins¹, Klara Bokelmann⁶, Sally Hopewell¹, André Knottnerus⁸, Sarah Lamb¹,
Claire Madigan^{1,9}, Vitaly Napadow¹⁰, Andrew N Papanikitas¹, Tammy Hoffmann¹¹

Translators:

Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Mizuho Tanaka¹, Kazuo Yamamoto¹

*Correspondence author: Asami Baba

Keywords: Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network, Human clinical trials, Research design (Intervention), Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Functional Claims (FFC), Template for Intervention Description and Replication (TIDieR)-Placebo

Affiliations (Authors):

- ¹ University of Oxford, Oxford, United Kingdom
- ² King's College London, London, United Kingdom
- ³ University of Oxford, Oxford, United Kingdom
- ⁴ Public Library of Science, San Francisco, California, United States of America and Cambridge, United Kingdom
- ⁵ The BMJ, London, United Kingdom
- ⁶ Leiden University, Leiden, The Netherlands
- ⁷ University of Southampton, Southampton, United Kingdom
- ⁸ Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
- ⁹ Sydney University, Sydney, Australia
- ¹⁰ Harvard Medical School, Cambridge, Massachusetts, United States of America
- ¹¹ Bond University, Gold Coast, Australia

Affiliated institution: Translators:

¹ ORTHOMEDICO Inc.

2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.

* 責任著者: 馬場 亜沙美

所属 (翻訳)

¹ 株式会社オルトメディコ

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

本項について

本稿は、Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network が提供するガイドラインの一つである『TIDieR-Placebo: A guide and checklist for reporting placebo and sham controls』を翻訳・要約したものである。なお、付録および補足資料は原文 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003294>) にアクセスして参照する。

要旨 [Abstract]

背景 [Background]

プラセボ/シャム対照は、多くの有効性介入の有益性と有害性を評価するための基準となっている。その構成要素や実施方法が研究結果に影響を与えることが示されているにもかかわらず、プラセボ/シャム対照に関する報告は十分ではなく、有効性対照のそれに対応していない場合が多い。これは、有効性介入がどれほど有益または有害であるかという評価にも影響しうる。プラセボ/シャム対照に関する説明が不十分な場合、プラセボ対照試験における有効性介入の有益性や有害性に関する結果の解釈は難しくなる。この問題を解決するため、我々はプラセボ/シャム介入の報告に関するチェックリストとガイドを作成した。

方法と結果 [Methods and findings]

我々は、プラセボ研究の専門家 ($n = 14$) を対象にアンケート調査を実施し、チェックリストの項目に関する草案を作成した。臨床研究においてプラセボや偽治療が用いられる状況は多岐にわたるため、薬剤、外科手術、理学療法、鍼治療、および心理的介入の各分野における臨床試験の専門家に意見を聴取した。その後、53名の参加者を対象とした多段階のオンライン・デルファイ法を用いて、どの項目が不可欠であると認められるかを選定した。次に、専門家および関係者 ($n = 16$) からなるグループを招集した。主な成果として、既存の「介入記述および再現のためのテンプレート (TIDieR)」チェックリストを改訂した。これにより、研究者は有効性介入とプラセボ/シャム対照の両方の主要な特徴を簡潔に要約することが可能となる。TIDieR-Placebo と元の TIDieR との主な相違点は、実施環境 (すなわち、地理的な場所を超えた物理的環境の特徴) を記述することが明示的に要求されていること、盲検化が成功したかどうか (それが測定された場合) を報告する必要があること、および有効な対照群の記述と併せてプラセボの構成要素の説明を記載する必要があることである。

結論 [Conclusions]

我々は、プラセボやシャム処置の構成要素、およびそれらを用いた臨床試験の報告を支援するため、TIDieR と併せて TIDieR-Placebo の利用を推奨する。

背景 [Background]

プラセボ/シャム対照は、多くの有効性介入の有効性を比較する際の基準となっている¹⁾。したがって、有効性介入が有効であるかどうかを評価するには、プラセボ/シャム介入について記述することが必要となる。しかし、過去 10 年間の研究によると、臨床試験におけるプラセボ/シャム介入が十分な詳細さをもって報告されることはまれである。2010 年のシステマティックレビューによると、プラセボ/シャム介入を適切に記述していた試験は、(薬理学的介入では) 8.2%、(非薬理学的介入では) 26.7% にとどまっていた²⁾。それから 10 年が経過したが、状況はほとんど改善されていない³⁾。そのため、プラセボ/シャム対照が何であるかをより詳細に検討する必要性が、広く認識されつつある⁴⁾。

プラセボ/シャム介入の構成要素について記述されない理由の一つとして、それらが不活性あるいは無効であるという誤解が挙げられる⁵⁾。作用を持たない物質について記述する意義は乏しいと考えられがちだからである。しかし実際のところ、プラセボ/シャム介入は、有益な効果も有害な影響も引き起こし得る、多

様な介入群である。単なる乳糖の錠剤でさえ、糖尿病患者や乳糖不耐症の人にとっては生理的な作用を及ぼす。薬剤の大きさ、形状、色は、測定または知覚される効果に影響を及ぼし得る^{6,7)}。特定の文化的背景⁸⁾においては、赤い錠剤は青い錠剤よりも強い刺激効果をもたらす⁹⁾、高価な錠剤は安価なジェネリック薬よりも鎮痛効果が高く¹⁰⁾、プラセボを2つ投与する方が1つ投与するよりも効果的である場合がある¹¹⁾。侵襲性の高いプラセボや偽治療は、より大きな効果をもたらす^{6,7,11)}。一部の研究では、ブランド名が付された高価な治療法（あるいは高価であると信じられ、ブランド名を持つもの）の方が、より大きな効果を示すことが示されている^{12,13)}。ある研究では、酢酸フタル酸セルロース（通常は錠剤のコートに使用される）が、マウスを用いた実験において、ヘルペスを含むいくつかの性感染症に対して活性を示すことが報告されている¹⁴⁾。その他の例については、S1 テキストを参照のこと。

プラセボ介入によっても有害事象が生じる場合がある。例えば、盲検化を強化するために、薬剤の副作用を模倣する成分を意図的に含ませたプラセボ錠もある¹⁵⁾。一例を挙げると、オセルタミビルに関する一部の臨床試験では、プラセボにデヒドロコール酸と二塩基性リン酸カルシウム二水和物が含まれていた。これはおそらく、有効成分（オセルタミビル粉末）の苦味を模倣し、盲検性を維持するために行われたものと考えられる。しかし、デヒドロコール酸は胃腸症状を引き起こすおそれがある¹⁶⁾。このことが、オセルタミビルの胃腸系有害事象の過小評価につながった可能性がある。これは、薬剤群とプラセボ群における胃腸系有害事象の発生率を比較することで判定されたものである。「アクティブ（有効な、積極的な）」という語は、プラセボに薬剤の副作用を模倣する成分が含まれている場合に、「プラセボ」を修飾するために用いられる。概念上の曖昧さを軽減する目的で、本稿では「アクティブ（有効な、積極的な）」という語を、プラセボ以外の介入を指すものとして用いることにする。

もしプラセボ/シャム介入が、有効な対照介入と常に適切にマッチングされていれば、プラセボ/シャム介入に関する記述の欠如という問題はそれほど深刻ではないだろう。なぜなら、適切にマッチングされたプラセボ/シャム介入と有効な介入を比較する試験であれば、その有効な介入の関連する構成要素による追加的な有益性および有害性（もしあれば）が明らかになるからである。しかし、2016年の研究によると、対照群の治療法の44%においてマッチングが適切でなかったことが判明している¹⁷⁾。さらに重大な問題として、プラセボの構成要素に関する報告が不十分であるため、不適切なマッチングがどれほど一般的であるかを正確に判断することができない。明瞭な報告がなければ、研究者や臨床現場の意思決定者は、プラセボ/シャム対照の効果を把握できず、その結果、試験対象となっている有効介入の有益性や有害性を過大評価または過小評価してしまう可能性がある。

「臨床試験報告の統一基準（CONSORT）」では、臨床試験における介入について適切に記述することが推奨されている。しかし、詳細な記述方法までは提示されておらず、その後、研究者らによって介入の報告が不十分であることが指摘されている¹⁸⁾。介入報告の問題に対処するため、介入の記述と再現を補助する「介入記述・再現のためのテンプレート（TIDieR）」チェックリストが開発され、CONSORTと併用することが可能である。しかし、CONSORTもTIDieRもプラセボ/シャム対照について明示的に言及しておらず、我々が行った事前研究では、これらの介入について適切な報告を行うための指針とするには、両者にある程度の改訂を加える必要があることが明らかになった³⁾。この課題に対処するため、研究者、編集者、患者代表からなるチームが「TIDieR-Placebo」を開発した。これは、プラセボ/シャム介入に直接適用できるよう、オリジナルのTIDieRを改訂したものであり、オリジナルのTIDieRと併用されるように設計されている。本チームのメンバーの一部は、オリジナルのTIDieRの開発にも携わっていた。

方法 [Methodology]

本報告ガイドラインの策定にあたっては、「EQUATOR Network」の指針に従った。TIDieR-Placeboの策定は、以下の5つの主要な段階から構成された：(1) 背景調査、(2) パネルの選定、(3) チェックリスト草案の作成、(4) チェックリストの最適化、および(5) 最終チェックリストの承認。

予備研究 [Preliminary research]

JH, TH, および RKW は、プラセボ/シヤム介入の構成要素を適切に記述する必要性について検討する予備研究を行った^{2, 3, 19)}。JH は研究プロトコルの草案を作成し、登録を行った²⁰⁾。

パネルの選定 [Panel selection]

チェックリストの開発に関する助言を得るため、当該分野の主要な著者に関する調査および「学際的プラセボ研究学会 (SIPS)」の会員資格に基づき選定されたパネルメンバーを招聘した。さまざまな種類のプラセボ/シヤム対照 (理学療法, 外科手術, 鍼治療, 薬剤) や報告ガイドラインに関する専門知識を持つ研究者が確実に招待されるように調整した。パネルメンバーの一人 (AP) は、ガイドライン策定プロセス全体を通じて、5 名の患者代表から継続的にフィードバックを得た (詳細はデータ S1 を参照)。

チェックリストの草案作成

[Generation of the initial checklist]

パネルは、ブレインストーミングや議論を行い、既存の TIDieR 項目²¹⁾ も考慮に入れた上で、具体例を含む項目の草案を作成した。

チェックリストの最適化

[Optimisation of the checklist]

最適化プロセスの詳細は、テキスト S2 に記載されている。

デルファイ調査 [Delphi survey]: SIPS のメンバーに加え、プラセボ/シヤム対照や研究報告に関する専門知識を持つ 24 名が、多段階のデルファイ調査プロセスに参加するよう依頼された。参加者には、候補リストに掲載された項目について、1 (省略) から 4 (必須) までの評価を行うよう求められ、また、詳細なコメントを記入したり、追加項目を提案したりする機会も与えられた。その後のラウンドでは、参加者にロングリストから生成された項目を評価するよう求められ、再び自由記述形式のコメントを提出する機会が与えられた。合意の程度に応じて、2~3 回のラウンドを実施する予定であった。

合意形成会議および最終チェックリストの承認 [Consensus meeting and approval of final checklist]: デ

ルファイ調査の結果は、2019 年 9 月 10 日から 11 日にかけて英国オックスフォードで開催された、パネルメンバー (ガイドライン報告の専門家を追加して) による 2 日間の合意形成会議で報告された。会議の出席者はデルファイ調査の結果について議論し、項目の最終リストについて合意した。

「ガイドライン疲れ」の負担を軽減するため、パネルは、既存の関連チェックリスト (特に TIDieR および CONSORT) からの逸脱については慎重な判断を行うことで合意した。同様の理由から、本拡張版は簡潔かつ機械読み取り可能であるべきであると決定した。また、デルファイ調査の回答者から高い評価を得た項目は維持すべきであるという点でも合意した。意見の相違については、議論を通じて解決した。

プロトコルからの逸脱 [Deviations from protocol]

プロトコルでは、パネルのメンバーを 12 名と想定していたが²⁰⁾、最終的な人数は 14 名となった。

結果 [Results]

TIDieR-Placebo パネル [TIDieR-Placebo panel]

15 名が TIDieR- プラセボ・パネルへの参加を依頼され、そのうち 14 名が同意した。内訳は女性 9 名、男性 5 名であり、居住地は英国 9 名、米国 2 名、ヨーロッパ大陸 2 名、オーストラリア 1 名であった。

チェックリスト草案の作成

[Generation of initial checklist]

その結果、採用候補となる 45 項目のプラセボ/シヤム介入の構成要素からなるロングリストが作成された。これには 14 の汎用項目 (元の TIDieR 項目をすべて含む) と、特定の種類のシヤム介入にのみ有用なその他の項目 (「シヤム手術の詳細が記載された手術記録への参加者のアクセス」など) が含まれていた。

チェックリストの最適化

[Optimisation of the checklist]

デルファイ法による調査 [Delphi survey]: ウェブ調査の第 1 回では、172 名の参加を依頼し、そのうち 31% ($n = 53$) から回答が得られた (回答者の特性については表 1 を参照)。45 項目のうち、31 項

目は回答者の少なくとも 85% から「必須」または「望ましい」と評価され、14 項目は少なくとも 65% から「ある程度必須」または「望ましい」と評価され、さらに 4 項目が自由記述のコメントで提案された（詳細についてはテキスト S2 を参照）。第 2 回調査では、第 1 回到答した者 ($n = 53$) のみが参加対象となった。66% (53 人中 35 人) が回答した。2 回の調査を経て、36 項目がチェックリスト草案に盛り込まれた。

合意形成会議 [Consensus meeting]: デルファイ調査の回答結果を受け、プラセボ専門家パネルは、元の TIDieR 項目は維持すべきである一方、プラセボ/シャム対照に適用可能とするためには、TIDieR-Placebo に 2 つの項目を追加し、いくつかの点を詳細に記述する必要があるという点で合意した。

デルファイ調査の回答者の 80% 以上から最も一貫して「必須」と評価された 2 つの項目は、プラセボ/シャム介入の構成要素を有効介入のそれと比較して報告すること、および盲検化の成功度を測定することであった。前者を達成するため、プラセボ/シャム介入の説明を、有効介入の説明と並べて表形式で提示することを推奨する。表 S1 は、プラセボおよび有効介入の報告指針として使用できるチェックリストであり、表 S2 には、薬剤、外科手術、心理療法、鍼灸、理学療法における有効介入およびプラセボ/シャム介入の説明が記載されている。

同グループは、盲検化の成功度を測定することについて広範に議論した。CONSORT 声明の以前の版ではその測定が推奨されていたが²²⁾、後の版では推奨されなくなった²³⁾。盲検化が十分でなかったからといって、研究の質が低いことを必ずしも意味しないケースは多い（例えば、服薬中止試験やほとんどの運動試験など）が、盲検化の成功度を測定することは、プラセボ/シャムが意図した通りに機能した

表 1 回答者の属性

人口統計	$n = 53$ (n)
居住国	
● ヨーロッパ	40
● アメリカ合衆国	7
● カナダ	1
● オーストラリア	1
● ニュージーランド	1
● イスラエル	1
● 無回答	2
職業 (該当するものすべてにチェックを入れてください)	
● 学術研究者	36
● 心理学者	19
● 医師	8
● 理学療法士	3
● 鍼灸師	2
● 心理療法士	2
● 雑誌編集者	1
専門分野 (該当するものをすべて選択してください)	
● 健康・医療心理学	18
● 臨床心理学	15
● 心身医学	12
● 認知神経科学	11
● プライマリ・ケア	8
● 疫学	5
● 麻酔科学	4
● 疼痛	4
● 内科	3
● 精神医学	3
● 医療倫理・医療哲学	3
● 理学療法	3
● 臨床試験	3
● リハビリテーション	2
● 外科	2
● 神経学	1
● 行動神経科学	1
● 人類学	1
● 統合医療・腫瘍学	1
● ウェルビーイングと癒やし	1
● カイロプラクティック教育 博士号取得からの経過年数	1
● 10 年以下	27
● 10 年超 20 年以下	13
● 20 年超 30 年以下	6
● 30 年超	3
● 無回答	4

かどうかを示す指標となることが多い²⁴⁾。したがって、盲検化が成功したかどうかを知ることは有用である。盲検化の成功度を測定する手法が開発され、現在も使用されている。その中には、Bang の「盲検化指数 (BI)」²⁵⁾ や James の BI²⁶⁾ が含まれる。い

ずれも、患者に対して、実験的な有効介入を受けたと自覚していたかどうかを尋ねるものである。これらの考察を踏まえ、またデルファイ調査の回答に沿うため、我々は TIDieR-Placebo の項目として「盲検化の成功度の測定」を追加することで合意した。ただし、盲検化の成功度（あるいは他のどの項目についても）を測定することは、測定を行わなかった研究者を非難するためではなく、盲検化の信頼性を実証した研究者がその結果を報告するよう促すためである、という注記を加えた。我々は、盲検化の成功度を測定することの賛否に関する論点を、別の論文で概説する予定である。この点に関するさらなる議論については、テキスト S3 を参照のこと。

プラセボ/シャム対照を記述する際に必要な追加の説明は、すべて以下および表 S2 に記載されている。「実施環境 (setting)」という語を用いるべきかどうかについて、広範な議論が行われた（この語はデルファイ調査の回答者による自由記述コメントで推奨されていたが、元の TIDieR では使用されていなかった）。会議では、項目 7 (場所) における「実施環境 (setting)」および「立地 (location)」が結果に影響を与え得るという点について、出席者の大多数が合意した。「立地」は通常、地理的な場所として理解されるが、「設定」には、照明や騒音など、その場所の持つ潜在的に重要な特徴も含まれる場合がある。この影響が最も顕著だったのは分娩環境に関する試験であり、対象となる女性の 68% から 85% が、特定の医療環境を好むことを理由に試験への参加を辞退した²⁷⁾。一部の試験では、地理的な場所とは無関係に、専門性が低く費用も抑えられる在宅環境が、病院環境と同等の効果を示している^{28, 29)}。また、騒音、日光不足、光強度といった要因が、ストレスや痛みのレベルを高め、入院期間にも影響を及ぼす可能性があることが研究で明らかになっている³⁰⁻³²⁾。さらに、外科患者は、外来診療所、入院前診療所、あるいは研究専用診療所から募集される場合がある。これらの各環境には、それぞれ異なる潜在的な懸念が伴い、それが募集される患者のタイプや術前スコアに影響を与え、ひいては手術の転帰にも影響を及ぼし得る。これらの要因はいずれも、地理的な位置とは直接的な関連性はない³³⁾。

デルファイ調査では取り上げられなかったものの、合意形成会議で浮上した問題の一つは、特定の

対照介入が「シャム」なのか「プラセボ」なのかという点に関する曖昧さであった。例えば、暴力問題に関する研究者のストレスを軽減する方法を検証したある試験では、研究者らは参加者を「グループ・デブリーフィング」か、気分を高揚させる映画鑑賞からなる 3 回のレクリエーション・セッションのいずれかに割り当てた³⁴⁾。映画鑑賞はシャム介入として記述されておらず、気楽な映画を観るための「休息」が生理機能を変化させる可能性がある（実際、そのような事例も報告されている）³⁵⁾ ことから、これがプラセボ/シャム対照として機能したかどうかは明らかではない。したがって、このようなケースでは、TIDieR-Placebo に従って対照群を報告することを推奨する。対照群が通常ケア (usual care) または待機リストである場合も同様である³⁶⁾。

会議終了後、決定事項がすべて反映されていることを確認するため、報告書とチェックリストが参加者に配布され、この説明文書が作成された。その後、さまざまな種類のプラセボ/シャム対照試験を実施している 20 名の研究者を対象に、表面的妥当性の検証が行われた。その結果、若干の修正が加えられた。

TIDieR-Placebo 最終チェックリスト

[Final TIDieR-Placebo checklist]

各項目については、元の TIDieR ステートメント (表 2 を参照, ダウンロード版: 表 S1) で既に提供されている説明に加えて、追加の説明が必要な場合にのみ詳述した。

1. 簡潔な名称 [Brief name]: プラセボ/シャム介入を表す名称または表現を記載する。

一部の研究では、ブランド名のある高価な介入の方が、より大きな効果をもたらすことが示されている (上記参照)。また、名称を記載することで、報告内でプラセボ/シャム介入を容易に識別できるようになる。略語や頭字語 (アクリニム) は、その正式名称を明記するか、短い説明文を添えるべきである。

(例)

- 「0.9% 生理食塩水³⁷⁾。」
- 「…強化群の実薬治療は、シングレア³⁸⁾ と呼ば

表 2 TIDieR-Placebo チェックリスト (TIDieR-Placebo ガイドと併せて使用すること)

項目	掲載箇所		掲載箇所	
	主要論文 (ページ番号 または 付録番号)	その他 (詳細)	主要論文 (ページ番号 または 付録番号)	その他 (詳細)
実介入			プラセボ / シャム介入	
1. 簡潔な名称 [Brief name]				
介入内容を表す名称またはフレーズを入力してください。			プラセボ / シャム介入の内容を表す名称または表現を記載してください。	
2. なぜ [Why]				
介入に不可欠な要素に関する根拠, 理論, または目的を記述してください。			プラセボ / シャム介入に不可欠な要素に関する根拠, 理論, または目的について記述してください。	
3. 何を (材料) [What (materials)]				
介入で使用する物理的資料または情報資料について記述してください。これには, 参加者に提供されたもの, 介入の実施において使用されたもの, および介入実施者の研修で使用されたものが含まれます。			プラセボ / シャム介入で使用された物理的または情報的な材料について記述してください。これには, 参加者に提供されたもの, 介入の実施に使用されたもの, あるいは介入実施者の研修で使用されたものが含まれます。また, それら資料の入手先 (オンライン付録, URL など) に関する情報を記載してください。	
4. 何を (手順) [What (procedures)]				
介入において用いられた各手順, 活動, および / またはプロセス (促進的または支援的な活動を含む) について記述してください。			プラセボ / シャム介入において用いられた各手順, 活動, および / またはプロセス (促進的または支援的な活動を含む) について記述してください。	
5. 誰が実施したか [Who provided]				
介入の実施者 (心理士, 看護助手など) の各カテゴリーについて, その専門知識, 経歴, および受けた具体的な研修について記述してください。			プラセボ / シャム介入の実施者 (心理士, 看護助手など) の各カテゴリーについて, その専門知識, 経歴, および受けた具体的な研修について記述してください。	
6. どのようにして [How]				
介入の実施方法 (対面, またはインターネットや電話などのその他の手段など) および, それが個別に行われたか, グループで行われたかを記述してください。			プラセボ / シャム介入の実施方法 (対面, またはインターネットや電話などのその他の手段など) および, それが個別に行われたか, グループで行われたかを記述してください。	
7. どこで [Where]				
介入が行われた場所の種類 (必要なインフラや関連する特徴を含む) を記述してください。			プラセボ / シャム介入が行われた場所の種類や環境 (必要なインフラや関連する特徴を含む) を記述してください。	
8. いつ, どれだけ [When and how much]				
介入が実施された回数および期間について, セッション数, スケジュール, 実施期間, 強度, または投与量を含めて記述してください。			プラセボ / シャム介入が実施された回数および期間について, セッション数, スケジュール, 実施期間, 強度, または投与量を含めて記述してください。該当する場合は, ランダム化前およびランダム化後の診察に要した時間も記載してください。	

表2 TIDieR-Placebo チェックリスト (TIDieR-Placebo ガイドと併せて使用すること)

項目	掲載箇所				
	主要論文 (ページ 番号 または 付録 番号)	その他 (詳細)		主要論文 (ページ 番号 または 付録 番号)	その他 (詳細)
9. 個別化 [Tailoring]					
介入が個別化、用量調整、または調整されるよう計画されていた場合は、その内容、理由、時期、および方法を記述してください。			プラセボ / シャム介入が個別化、用量調整、または調整されるよう計画されていた場合は、その内容、理由、時期、および方法を記述してください。		
10. 変更 [Modifications]					
研究の過程で介入に変更があった場合は、その変更内容（何を、なぜ、いつ、どのように）を記述してください。			研究の過程でプラセボ / シャム介入に変更があった場合は、その変更内容（何を、なぜ、いつ、どのように）を記述してください。		
11. どの程度適切に（計画） [How well (planned)]					
計画：介入の遵守状況または忠実度が評価された場合は、その方法と評価者を記述し、忠実度を維持または向上させるために何らかの対策が講じられた場合は、その内容を記述してください。			計画：プラセボ / シャム介入の遵守状況または忠実度が評価された場合は、その方法と評価者を記述し、忠実度を維持または向上させるために何らかの対策が講じられた場合は、その内容を記述してください。		
12. どの程度適切に（実際） [How well (actual)]					
実際：介入の遵守状況または忠実度が評価された場合、介入がどれだけ計画通りに実施されたかについて記述してください。			実際：プラセボ / シャム介入の遵守状況または忠実度が評価された場合、介入がどれだけ計画通りに実施されたかについて記述してください。		
13. 盲検化の成功の測定 [Measuring the success of blinding]					
盲検化が測定されたかどうか。測定された場合、その方法と測定結果はどのようなものでしたか。					

- れた。」

2. なぜ [Why]: プラセボ/シャム介入に不可欠な要素に関する根拠、理論、または目的について記述すること。

プラセボまたはシャムが選択された根拠は、通常（ただし常にではない）、実介入の特定の要素を統制（コントロール）することにある。この目的がどの程度達成されたかを読者が評価できるよう、これらの要素を具体的に明記すべきである。

(例)

 - 「ブランド名は、効果に対する認識の向上と関連しているため³⁸⁾。」
 - 「セラピストとの接触やサポート、期待、自宅で
- の課題などを統制するため、リラクゼーション技法（Relaxation Techniques: RT）の参加者には一連のRTが指導された…³⁹⁾。」

3. 何を（材料） [What (materials)]: プラセボ/シャム介入で使用された物理的または情報的な材料について記述すること。

これには、参加者に提供されたもの、介入の実施に使用されたもの、あるいは介入実施者の研修で使用されたものが含まれる。また、それらの資料が入手可能な場所（オンライン付録、URL など）に関する情報を記載すること。

(例)

 - 「経皮的電気神経刺激装置（TENS）を使用した

…シャム介入では、Dense Disperse の代わりに、40 Hz の調整可能波形が使用された⁴⁰⁾。」

●「…プラセボ（リン酸カルシウム、デンプン、セルロース、ステアリン酸マグネシウムから構成）…プラセボ錠はペニシリン錠と同じ大きさおよび形状であったが、オーバーカプセル化に伴うコスト上の理由から、完全に同一の錠剤ではなかった（プラセボ錠には刻印がなく、ペニシリン錠には刻印があった）⁴¹⁾。」

4. 何を（手順）[What (procedures)]: プラセボ / シャム介入において用いられた各手順、活動、および / またはプロセスについて、促進的または支援的な活動も含めて記述すること。

標準的な手順の説明にとどまらず、より微妙な手順（非言語的合図など）^{42, 43)} や文脈⁴⁴⁾ を報告することも、結果に影響を与える可能性がある。

（例）

●「参加者は、自身の健康不安やそれに対処するための有益な方法について話し合うこと、および対照群にランダムに割り当てられた他の参加者への支援を行うよう奨励された。ディスカッション・フォーラムは、議論が敬意を持って行われるよう、臨床心理士によって毎日モニタリングされていた⁴⁵⁾。」

●「プラセボ群には、シャムのキネシオテープ貼付が行われた。これは、腰部の痛みが最も強い箇所のすぐ上に、同じテープのI字型カットを1本、横方向に貼付するものであった⁴⁶⁾。」

5. 誰が実施したか [Who provided]: プラセボ / シャム介入の実施者（心理士、看護助手など）の各カテゴリーについて、その専門知識、経歴、および受けた具体的な研修について記述すること⁴⁷⁾。

（例）

●「理学療法士4名。全員が外来整形外科診療現場で5年以上の臨床経験を有する⁴⁸⁾。」

●「テキサス州医療審査委員会から免許を取得し、伝統中国医学の訓練を受けた鍼灸師6名が、米国鍼灸・東洋医学大学を通じて募集された。統一性を確保するため、全員が中国人男性であり、少なくとも2年の臨床経験を有していた⁴⁹⁾。」

6. どのようにして [How]: プラセボ / シャム介入の実施方法（対面、またはインターネットや電話などのその他の手段）およびそれが個別に行われたか、グループで行われたかを記述すること。

（例）

●「3回のセッションは対面形式で行われ、患者は来院してセラピストと面談した。残りの5回のセッションは、参加率を高め、参加者の移動に伴うストレスを軽減するため、電話で実施された³⁹⁾。」

●「介入は電話を通じて実施された⁴⁹⁾。」

7. どこで [Where]: プラセボ / シャム介入が行われた場所の種類や環境（必要なインフラや関連する特徴を含む）を記述すること。

地理的な位置と、その場所の特徴（環境）の両方が重要となる場合がある。

（例）

●「英国の32の病院⁵⁰⁾。」

●「ニューヨーク州ウェストポイントにある米国陸軍士官学校内のカデット理学療法クリニック、またはケラー陸軍コミュニティ病院⁴⁸⁾。」

8. いつ、どれだけ [When and how much]: プラセボ / シャム介入が実施された回数および期間について、セッション数、スケジュール、実施期間、強度、または投与量を含めて記述すること。

該当する場合は、ランダム化前およびランダム化後の診察に要した時間も記載すること。介入前後の診察の詳細を報告することは、ランダム化後に医療従事者が盲検化されていない場合（シャム手術試験などでよく見られる）において特に重要である。ランダム化前の診察では、実験的な介入と比較して、プラセボの説明に同等の時間と「ケアの質⁵¹⁾」が費やされる場合がある。当グループの外科試験専門家の1人（JLR）は、術後の診察や他の治療担当医療従事者との臨床的な接触によって、意図的または偶発的に患者の盲検性が解除され、その結果として一部の臨床アウトカムに影響を及ぼす可能性があるという自身の経験を強調している。例えば、回復室の看護師が手術記録を読み（それにより患者がどの群に割り当てられたかを知り）、患者が試験に参加していることを知らずに、患者に対してどの介入を

受けたかを明かしてしまう可能性がある。

(例)

- 「…トラネキサム酸 1 g の負荷用量を 10 分かけて点滴投与した後、…対応するプラセボ (0.9% 生理食塩水) …を 8 時間にわたって静脈内点滴投与した⁵²⁾。」
- 「シャム群では、高密度分散波の代わりに 40 Hz の調整可能な波形が使用された。電圧は患者が感じ取れるまで上げられ、その後直ちに停止された。患者は針を留置したまま、TENS 刺激なしで 20 分間安静にした⁴⁰⁾。」

9. 個別化 [Tailoring]: プラセボ / シャム介入が個別化、用量調整、または適合 / 調整されるよう計画されていた場合は、その内容、理由、時期、および方法を記述すること。

(例)

- 「参加者に対し、テーピングが腰部の動きを制限しているかどうかを確認し、制限している場合は、可動域が制限されないようにテープを貼り直した⁵³⁾。」
- 「患者は、X 線画像上の疾患進行が認められた後も、臨床的ベネフィットが持続している限り、プラセボの投与を受け続けることが許容された⁵⁴⁾。」

10. 変更 [Modifications]: 研究の過程でプラセボ / シャム介入に変更が加えられた場合は、その変更内容 (何を、なぜ、いつ、どのように) を記述すること。

(例)

- 「場合によっては、必要に応じて対面セッションが電話セッションに代替された⁵⁵⁾。」
- 「…プロトコルが改訂され、脳の各側における手術 (シャム脳神経外科手術) 開始前にタイムアウトを設けることが義務付けられ、脳への刺入前に外科医が座標を確認し、研究コーディネーターまたはその他の手術チームメンバーがそれを文書で記録することとなった⁵⁶⁾。」

11. どの程度適切に (計画) [How well (planned)]: プラセボ / シャム介入の遵守状況または忠実度が評

価された場合は、その方法と評価者を記述し、忠実度を維持または向上させるために何らかの対策が講じられた場合は、その内容を記述すること。

実介入およびプラセボ / シャム介入に対する遵守状況を測定する計画を立てることは、有害事象や盲検解除が遵守状況の変化に影響を及ぼしたかどうかを検知するのに役立つ可能性がある。

(例)

- 「また、患者には、毎日服用した錠剤の数 (プラセボおよび実介入) を記録する日記カードへの記入を依頼した⁵⁷⁾。」
- 「(シャム運動) セッションは、コンプライアンスを確保するためにログブックに記録された⁵⁸⁾。」

12. どの程度適切に (実際) [How well (actual)]: プラセボ / シャム介入の遵守状況または忠実度が評価された場合、介入がどの程度計画どおりに実施されたかについて記述すること。

(例)

- 「4 名の患者 (プラセボ群 1 名、コルチコステロイド群 3 名) が、通院しなかったこと ($n = 2$, 1%) または他の医師からの助言 ($n = 2$, 1%) により、割り当てられた注射を受けなかった⁵⁹⁾。」
- 「…錠剤を少なくとも 75% 服用したと報告した患者の割合は、両群でほぼ同様であった (ペニシリン群で 79%, プラセボ群で 78%)⁴¹⁾。」

13. 盲検化の成功の測定 [Measuring the success of blinding]: 盲検化が測定されたかどうか、また測定された場合はどのような方法で、その結果はどうであったか。

盲検化の成功を実証できなかったからといって、その試験が無効である、あるいは質が低いことを意味するわけではない。しかし、測定が行われたケースにおいては、盲検化が成功したかどうかを把握することは有用である。

(例)

- 「ジェームズの盲検化指数 (James' blinding indices) が 0.5 を超え、バングの盲検化指数 (Bang's blinding indices) が 1 または -1 に近づかなかった

ことから、参加者は平均して適切に盲検化されていたとみなされた⁶⁰⁾。」

- 「治療の割り付けは、プラセボ注射のみを受けた症例の 53% (20/38)、プラセボ注射と理学療法を併用した症例の 39% (16/41)、コルチコステロイド注射のみを受けた症例の 44% (18/41)、およびコルチコステロイド注射と理学療法を併用した症例の 39% (15/38) において、アウトカム評価者によって正しく推測された⁵⁹⁾。」

議論 [Discussion]

まとめ [Summary]

比較対象となる実介入の有益性と有害性に対する批判的吟味を容易にするため、プラセボ/シヤム対照は、実験的な実介入と同等の厳密さで報告される必要がある。完全な報告を行うためには、非言語的合図、環境、盲検化の成功など、プラセボ/シヤム対照の特定の特徴を強調する必要がある。本稿では、臨床研究結果の解釈と活用の一助となるよう、プラセボ/シヤム対照の性質と実施に関する簡潔かつ正確な報告を促進することを目的とした報告ガイドライン「TIDieR-Placebo」の開発について報告する。

長所と限界 [Strengths and limitations]

我々は EQUATOR Network が推奨する方法論に従っており、本ガイドラインが患者の視点を明示的に取り入れた初のガイドラインであると確信している。限界点として、TIDieR-Placebo の候補項目を抽出するための調査において、回答者に薬物療法、外

科手術、心理療法、および鍼治療について検討するよう求めたものの、理学療法や心理的・行動的介入といった他の介入サブタイプについては対象としなかった点が挙げられる。この点を補うため、チームメンバーには行動介入試験および理学療法試験の専門家が含まれている。また、調査回答者のサンプルは、プラセボ/シヤム介入の専門家ではあったものの、代表性を欠いていた可能性がある。予備調査により、プラセボの構成要素がしばしば見過ごされていることが示されたため、我々はプラセボ/シヤム介入に精通した研究者に焦点を当てる必要があると判断した。この点を補うため、原稿を 20 名の臨床試験実施者に送付してユーザーテストを実施してもらい、そのフィードバックを反映させた。

結論と提言 [Conclusion and recommendations]

TIDieR-Placebo は、プラセボ/シヤム対照介入の報告のための使いやすいガイドであり、他のチェックリストと併せて使用することができる。これを活用することで、プラセボ/シヤム対照試験に対する理解が深まり、その実施および評価を行う能力が向上する。我々は、本ガイドラインが学術誌の編集者によって推奨され、EQUATOR Network に組み込まれ、他のチェックリスト、特に CONSORT と併せて使用されることを強く推奨する。パネルの主要メンバーは、今後、EQUATOR, CONSORT, および TIDieR の各ワーキンググループと協力し、本ガイドラインの見直しと改訂に取り組んでいく。

参考文献 [REFERENCES]

- Ellenberg SS, Temple R: Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med.* **133**(6): 464–70. 2000.
- Golomb BA, Erickson LC, Koperski S, Sack D, Enkin M, Howick J: What's in placebos: who knows? Analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine.* **153**(8): 532–5. 2010.
- Webster RK, Howick J, Hoffmann T, Macdonald H, Collins GS, Rees JL, *et al.*: Inadequate description of placebo and sham controls in a systematic review of recent trials. *Eur J Clin Invest.* **49**(11): e13169. 2019. 10.1111/eci.13169.
- Beard DJ, Campbell MK, Blazeby JM, Carr AJ, Weijer C, Cuthbertson BH, *et al.*: Considerations and methods for placebo controls in surgical trials. *The Lancet.* **395**(10226): 828–38. 2020. 10.1016/S0140-6736(19)33137-X
- Howick J: The relativity of placebos: defending a modified version of Grünbaum's scheme. *Synthese.* **194**(4): 1363–96. 2017. 10.1007/s11229-015-1001-0.
- de Craen AJ, Tijssen JG, de Gans J, Kleijnen J: Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol.* **247**(3): 183–8. 2000.
- Zhang W, Robertson J, Jones AC, Dieppe PA, Doherty M: The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* **67**(12): 1716–23. 2008. 10.1136/ard.2008.092015.
- Moerman DE: Meaning, medicine, and the "placebo effect". Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
- de Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J: Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ.* **313**(7072): 1624–6. 1996.
- Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D: Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA.* **299**(9): 1016–7. 2008. 10.1001/jama.299.9.1016.
- de Craen AJ, Moerman DE, Heisterkamp SH, Tytgat GN, Tijssen JG, Kleijnen J: Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol.* **48**(6): 853–60. 1999.
- Branthwaite A, Cooper P: Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br Med J (Clin Res Ed).* **282**(6276): 1576–8. 1981.
- Faasse K, Cundy T, Gamble G, Petrie KJ: The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.* **75**(1): 90–6. 2013. 10.1097/PSY.0b013e3182738826.
- Gyotoku T, Aurelian L, Neurath AR: Cellulose acetate phthalate (CAP): an 'inactive' pharmaceutical excipient with antiviral activity in the mouse model of genital herpesvirus infection. *Antivir Chem Chemother.* **10**(6): 327–32. 1999.
- Moncrieff J, Wessely S, Hardy R: Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* (1): CD003012. 2004.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ: Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* **348**: g2545. 2014. 10.1136/bmj.g2545.
- Bello S, Wei M, Hilden J, Hrobjartsson A: The matching quality of experimental and control interventions in blinded pharmacological randomised clinical trials: a methodological systematic review. *BMC Med Res Methodol.* **16**: 18. 2016. 1186/s12874-016-0111-9.
- Hoffmann TC, Eructi C, Glasziou PP: Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ.* **347**: f3755 10. 2013. 1136/bmj.f3755.
- Howick J, Hoffmann T: How placebo characteristics can influence estimates of intervention effects in trials. *CMAJ.* **190**(30): E908–E11. 2018. 10.1503/cmaj.171400.
- Howick J, Bishop F, Collins G, Evers A, Hoffmann T, Lamb S, *et al.*: TIDieR—Placebo checklist explanation and elaboration: protocol 2019. 2019 [cited 2020 Jan 1]. <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2019/05/TIDieR-Placebo-Protocol-v11.pdf>.
- Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, *et al.*: Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ.* **348**: g1687. 2014. 10.1136/bmj.g1687.
- Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, *et al.*: Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* **276**(8): 637–9. 1996.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D: CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* **7**(3): e1000251. 2010. 10.1371/journal.pmed.1000251.
- Howick J: The Philosophy of Evidence-Based Medicine. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.
- Bang H, Ni L, Davis CE: Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials.* **25**(2): 143–56. 2004. 10.1016/j.cct.2003.10.016.
- James KE, Bloch DA, Lee KK, Kraemer HC, Fuller RK: An index for assessing blindness in a multi-centre clinical trial: disulfiram for alcohol cessation—a VA cooperative study. *Stat Med.* **15**(13): 1421–34. 1996.
- Corbett MS, Watson J, Eastwood A: Randomised trials comparing different healthcare settings: an exploratory review of the impact of pre-trial preferences on participation, and discussion of other methodological challenges. *BMC Health Serv Res.* **16**(1): 589. 2016. 10.1186/s12913-016-1823-6.
- Jolly K, Taylor R, Lip GY, Greenfield S, Raftery J, Mant J, *et al.*: The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation Study (BRUM). Home-based compared with hospital-based cardiac rehabilitation in a multi-ethnic population: cost-effectiveness and patient adherence. *Health Technol Assess.* **11**(35): 1–118. 2007.
- Dalal HM, Evans PH, Campbell JL, Taylor RS, Watt A, Read KL, *et al.*: Home-based versus hospital-based rehabilitation after

- myocardial infarction: A randomized trial with preference arms—Cornwall Heart Attack Rehabilitation Management Study (CHARMS). *Int J Cardiol.* **119**(2): 202–11. 2007. 10.1016/j.ijcard.2006.11.018.
30. Walch JM, Rabin BS, Day R, Williams JN, Choi K, Kang JD: The effect of sunlight on postoperative analgesic medication use: a prospective study of patients undergoing spinal surgery. *Psychosom Med.* **67**(1): 156–63. 2005. 10.1097/01.psy.0000149258.42508.70.
 31. Malenbaum S, Keefe FJ, Williams AC, Ulrich R, Somers TJ: Pain in its environmental context: implications for designing environments to enhance pain control. *Pain.* **134**(3): 241–4. 2008. 10.1016/j.pain.2007.12.002.
 32. Ulrich N, Baum N: Going green in the medical office is more than wearing green. *J Med Pract Manage.* **26**(2): 109–12. 2010.
 33. Singleton N, Poutawera V: Does preoperative mental health affect length of hospital stay and functional outcomes following arthroplasty surgery? A registry-based cohort study. *J Orthop Surg (Hong Kong).* **25**(2): 2309499017718902. 2017. 10.1177/2309499017718902.
 34. Grundlingh H, Knight L, Naker D, Devries K: Secondary distress in violence researchers: a randomised trial of the effectiveness of group debriefings. *BMC Psychiatry.* **17**(1): 204. 2017. 10.1186/s12888-017-1327-x.
 35. McClelland LE, Vogus TJ: Compassion practices and HCAHPS: does rewarding and supporting workplace compassion influence patient perceptions? *Health Serv Res.* **49**(5): 1670–83. 2014. 10.1111/1475-6773.12186.
 36. Erlen JA, Tamres LK, Reynolds N, Golin CE, Rosen MI, Remien RH, *et al.*: Assessing usual care in clinical trials. *West J Nurs Res.* **37**(3): 288–98. 2015. Epub 2014 Mar 12. 10.1177/0193945914526001.
 37. Gallagher TQ, Hill C, Ojha S, Ference E, Keamy DG, Williams M, *et al.*: Perioperative dexamethasone administration and risk of bleeding following tonsillectomy in children: a randomized controlled trial. *JAMA.* **308**(12): 1221–6. 2012. 10.1001/2012.jama.11575.
 38. Wise RA, Bartlett SJ, Brown ED, Castro M, Cohen R, Holbrook JT, *et al.*: Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *The Journal of allergy and clinical immunology.* **124**(3): 436–44. 2009. 44e1–8. 10.1016/j.jaci.2009.05.041.
 39. van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E: A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med.* **70**(2): 205–13. 2008. 10.1097/PSY.0b013e3181643065.
 40. Suarez-Almazor ME, Looney C, Liu Y, Cox V, Pietz K, Marcus DM, *et al.*: A randomized controlled trial of acupuncture for osteoarthritis of the knee: effects of patient-provider communication. *Arthritis Care Res (Hoboken).* **62**(9): 1229–36. 2010. 10.1002/acr.20225.
 41. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA, Mason JM, Chalmers JR, *et al.*: Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med.* **368**(18): 1695–703. 2013. 10.1056/NEJMoa1206300.
 42. Stewart MA: Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ.* **152**(9): 1423–33. 1995.
 43. Ruben MA, Blanch-Hartigan D, Hall JA. Nonverbal Communication as a Pain Reliever: The Impact of Physician Supportive Nonverbal Behavior on Experimentally Induced Pain. *Health Commun.* **32**(8): 970–6. 2017. Epub 2016 Jul 27. 10.1080/10410236.2016.1196418.
 44. Ulrich RS, Cordoza M, Gardiner SK, Manulik BJ, Fitzpatrick PS, Hazen TM, *et al.*: ICU Patient Family Stress Recovery During Breaks in a Hospital Garden and Indoor Environments. *HERD.* **13**(2): 83–102. 2020. Epub 2019 Aug 7. 10.1177/1937586719867157.
 45. Hedman E, Andersson G, Andersson E, Ljotsson B, Ruck C, Asmundson GJ, *et al.*: Internet-based cognitive-behavioural therapy for severe health anxiety: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* **198**(3): 230–6. 2011. 10.1192/bjp.bp.110.086843.
 46. Castro-Sanchez AM, Lara-Palomo IC, Mataran-Penarrocha GA, Fernandez-Sanchez M, Sanchez-Labraca N, Arroyo-Morales M: Kinesio Taping reduces disability and pain slightly in chronic non-specific low back pain: a randomised trial. *J Physiother.* **58**(2): 89–95. 2012. 10.1016/S1836-9553(12)70088-7.
 47. Howe LC, Goyer JP, Crum AJ: Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychology.* **36**: 1074–82. 2017.
 48. Gonzalez-Iglesias J, Fernandez-de-Las-Penas C, Cleland JA, Huijbregts P, Del Rosario Gutierrez-Vega M: Short-term effects of cervical kinesio taping on pain and cervical range of motion in patients with acute whiplash injury: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* **39**(7): 515–21. 2009. 10.2519/jospt.2009.3072.
 49. Madigan CD, Jolly K, Roalfe A, Lewis AL, Webber L, Aveyard P, *et al.*: Study protocol: the effectiveness and cost effectiveness of a brief behavioural intervention to promote regular self-weighing to prevent weight regain after weight loss: randomised controlled trial (The LIMIT Study). *BMC Public Health.* **15**: 530. 2015. 10.1186/s12889-015-1869-0.
 50. Beard DJ, Rees JL, Cook JA, Rombach I, Cooper C, Merritt N, *et al.*: Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet.* **391**(10118): 329–38. 2018. Epub 2017 Nov 20. 10.1016/S0140-6736(17)32457-1.
 51. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, *et al.*: Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ.* **336**(7651): 999–1003. 2008.
 52. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, *et al.*: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* **376**(9734): 23–32. 2010. 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
 53. Parreira PdCS, Costa LdCM, Takahashi R, Junior LCH, Junior MAdL, Silva TMd, *et al.*: Kinesio Taping to generate skin convolutions is not better than sham taping for people with chronic non-specific low back pain: a randomised trial. *Journal of Physiotherapy.* **60**: 90–6. 2014. 10.1016/j.jphys.2014.05.003.
 54. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, *et al.*: Cabozantinib in Patients with Advanced and

- Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. **379**(1): 54–63. 2018. 10.1056/NEJMoa1717002.
55. Heine M, Verschuren O, Hoogervorst EL, van Munster E, Hacking HG, Visser-Meily A, *et al.*: Does aerobic training alleviate fatigue and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Mult Scler*. **23**(11): 1517–26. 2017. 10.1177/1352458517696596.
56. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, *et al.*: AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol*. **10**(4): 309–19. 2011.10.1016/S1474-4422(11)70039-4.
57. Adams R, Brown E, Brown L, Butler R, Falk S, Fisher D, *et al.*: Inhibition of EGFR, HER2, and HER3 signalling in patients with colorectal cancer wild-type for BRAF, PIK3CA, KRAS, and NRAS (FOCUS4-D): a phase 2–3 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. **3**(3): 162–71. 2018. Epub 2017 Dec 16. 10.1016/S2468-1253(17)30394-1.
58. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, *et al.*: Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. **63**(1): 174–82. 2015. 10.1016/j.jhep.2015.02.022.
59. Coombes BK, Bisset L, Brooks P, Khan A, Vicenzino B: Effect of corticosteroid injection, physiotherapy, or both on clinical outcomes in patients with unilateral lateral epicondylalgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. **309**(5): 461–9. 2013. 10.1001/jama.2013.129.
60. Choy O, Raine A, Hamilton RH: Stimulation of the Prefrontal Cortex Reduces Intentions to Commit Aggression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Stratified, Parallel-Group Trial. *J Neurosci*. **38**(29): 6505–12. 2018. 10.1523/JNEUROSCI.3317-17.2018.

補足情報 [Supporting information]

表 S1. TIDieR-Placebo チェックリスト (TIDieR-Placebo ガイドと併せて使用すること)。

表 S2. 薬理学的, 外科的, 心理学的, 鍼灸, 行動療法, および理学療法におけるプラセボ/シャムおよび実介入の図解を伴う TIDieR-Placebo の例。

データ S1. 一般市民および患者の参画に関する結果。

テキスト S1. プラセボ/シャムの選択が実介入の有益性または有害性に影響を与えた追加の事例。

テキスト S2. 補足情報: デルフアイ法による合意形成調査の報告書全文。

テキスト S3. 追加の結果。

伝える心・伝えられたもの

—英 一蝶と清澄白河界隈—

宮尾 茂雄

(東京家政大学)

私が兼務している（一社）全国漬物検査協会（以後、検査協会と略称）は、昭和48（1973）年4月にJAS規格制度を主体とした業務の推進のために設立された。当初は、築地（中央区築地4-7-7）にあったが、江東区佐賀に移転した後、さらに平成14（2002）年に現在地の江東区三好一丁目にあるビルに移転した（写真1）。現在、全日本漬物協同組合連合会の事務所と同居していて、地下鉄半蔵門線・大江戸線の清澄白河駅から徒歩5分のところにある。この場所は東京都立清澄庭園を臨み、仙台堀川や小名木川に囲まれた江戸時代から続いた江戸への物流通路に位置している（図1）。

検査協会が入っているビルのある所は、江戸時代初期の風俗画の名手、英^{はなぶさ いっちよう}一蝶が三宅島への島流しを許されて江戸に戻って来た時に一時、住宅として使われていた場所と伝えられている¹⁾。また、検査協会から100mほど離れたところには曲亭馬琴(1767～1848年)の生誕地跡がある。生誕地跡には28年を費やして完成したといわれる『南総里見八犬伝』の原本（国立国会図書館所蔵）と同寸法の



写真1 全国漬物検査協会が入っている建物（江東区三好町）



図1 江東区清澄白河界隈（yahoo マップを使用）



写真2 曲亭馬琴誕生の地（史跡 江東区平野 1-2-3）



写真3 小名木川（江東区白河付近）



写真4 中川船番所資料館

106冊分の書物を重ねたオブジェが置かれている（写真2）。馬琴といえば、日常のさまざまな出来事を書いた『曲亭馬琴日記』で知られているが、それには毎年大量のたくあんを漬けていたことが書かれていて興味深い²⁾。界限には、当時、文人も多く住んでおり、寺社や屋敷跡も多い。そのようなご縁もあり、今回は検査協会周辺の名所旧跡をいくつか紹介したい。

小名木川・仙台堀川・干鰯場跡

検査協会の北側、清澄白河駅の近くには、江東区を東西に流れる全長約4.6kmの小名木川がある。小名木川は、江戸初期に徳川家康の命によって開削され、旧中川と隅田川を結ぶ物流の大動脈として利用していた運河である（写真3）。最初は、天正18(1590)年頃、行徳の塩を江戸城に運ぶために造られたといわれている¹⁾。旧中川に接する小名木川の入口には、船番所が設けられ、江戸に出入りする船荷や人の取り締まりが行われていた。現在、「中川船番所資料館」が小名木川沿いに建てられており、館内では船番所のジオラマや水運の歴史がわかる資料が展示されており、3階の展望室からは間近に小名木川の流れを望むことができる（写真4）。塩を運んでいた証であろうか、今も小名木川の川沿いにある宝塔寺には小名木川から掘り出されたといわれる「塩舐め地蔵尊」が祀られている（写真5）。江戸時代、小名木川を通る商人たちがお地蔵様の傍で休息し、商売繁盛や航海の安全を願って荷物の塩を供えたのであろう。お地蔵様の前にはたくさんの塩が供えられていた（写真6）。

仙台堀川は、旧中川と隅田川を結ぶ運河の一つで、現在は大横川から清澄排水機場までの全長1.94kmの河川である。小名木川から分かれて仙台藩の深川蔵



写真5 塩舐め地蔵がある宝塔寺



写真6 塩舐め地藏（宝塔寺）

屋敷のあった隅田川の出口まで繋がっている。検査協会から川筋までは歩いて5分くらいのところであり、清澄庭園の南側に沿って流れている。永代島の木場に通じていた木場堀としても使用されていた。清澄庭園の隣にある清澄公園の西に位置していた蔵屋敷には仙台から送られて来た米などの荷物が運びこまれていたこともあって当時は仙台堀と呼ばれていた。港区新橋には仙台藩の上屋敷が置かれていたが、この跡地から船着場の遺構が見つかっている³⁾。このことから、深川蔵屋敷に一旦運び込まれた荷物は、ここを通過してさらに上屋敷に運ばれていたことが推察される。なお、仙台藩蔵屋敷跡は、日本で最初のセメント工場が明治政府により建設された場所で、明治8（1875）年に我が国ではじめてセメント製造に成功した。明治17（1884）年、浅野総一郎が工場を買い上げ、「浅野工場」と称した。跡地には「本邦セメント工業発祥之地」の記念碑が建てられている³⁾（写真7）。

江戸時代のこの辺りは海面の埋め立てによる造成地であったことから井戸水の水質が悪く、また隅田川があるため神田上水や玉川上水の水を利用することができなかった。そのために「水船」に頼らざる



写真7 本邦セメント工業発祥の地



写真 8 干鰯場跡の碑



写真 9 全国漬物検査協会の窓から見た清澄庭園の林

を得なかった。水船は、神田・玉川上水の余り水を大手町付近にあった^{ぜにかめぼし}銭瓶橋の吐水口から水を積み込んで各地に運ぶ船のことである。陸揚げした水は、「水屋」、「水売」と呼ばれる人が棒手振りで売り歩いていた。検査協会から5分ほど歩いたところにある仙台堀川の川岸には「水場」があったとされており、この辺りで水船から飲料水が陸揚げされていたのだろうか³⁾。

検査協会から歩いて5～6分のところにある清澄白河駅のすぐ近くには銚子で獲れた鰯（鰯）を干し上げ荷揚げ集散した「干鰯場跡」の碑が立っている（写真8）。干鰯とはイワシを乾燥したもので江戸時代に田んぼの肥料として利用されていた。コメが良く採れたことから「田作り」と呼ばれていて、現在もお正月のおせち料理には欠かせないものとなっている⁴⁾。

清澄庭園・靈巖寺

検査協会の窓からは清澄庭園が緑の森のように見える（写真9）。この辺りは幕末に久世大和守、戸田日向守などの下屋敷があったところで、三菱財閥の創業者、岩崎弥太郎（1835～1885年）が着手し、弟の3代目弥之助（1851～1908年）が明治24（1891）年に完成させたものである。その後、昭和7（1932）年に東京都（当時東京市）の所有になった（写真10）。清澄庭園は元々の幕末の大名屋敷の池庭を生かし、岩崎兄弟が全国から収集した無数の巨巖大石を配



写真 10 清澄庭園の池と石



写真 11 松平定信墓所（霊巖寺）

置したことで知られている。回遊式林泉庭園で3万7千平米の規模を有する³⁾。また、検査協会から歩いて数分のところには寛政の改革を行ったことで知られている老中の松平定信（1759～1829年）の墓所が置かれている霊巖寺がある（写真11）。併設の幼稚園（霊巖寺幼稚園）からはいつも元気な子たちの声が響いている³⁾。霊巖寺の隣には深川江戸資料館があり、江戸時代の頃の長屋の井戸、水茶屋、船宿などが展示されており、海外からの観光客で連日賑わっている。

英 一蝶と庚申講

英 一蝶（1652～1724年）は、江戸初期の絵師でもととは狩野派に属していたが、将軍を風刺した罪により元禄11（1698）年から宝永6（1709）年まで流刑に処せられ、伊豆三宅島に島流しとなった（図2）。検査協会から7～8分ほど離れたところに宜雲寺（ぎうんじ）という臨済宗のお寺がある。宜雲寺は、島流しにされていた一蝶が赦免され、江戸に帰還した後、一時期仮寓していたことから「一蝶寺」とも呼ばれている（写真12）。晩年は、門前仲町に近い福住2丁目（仙台堀川の南側）に住んでいたと伝えられている。このことから検査協会のある旧居跡も一時期の仮住まいだったのだろうか。

一蝶の画のなかの一つ「四季日待図巻」には庚申講で村々の人たちが集まり、酒を酌み交わし宴会を

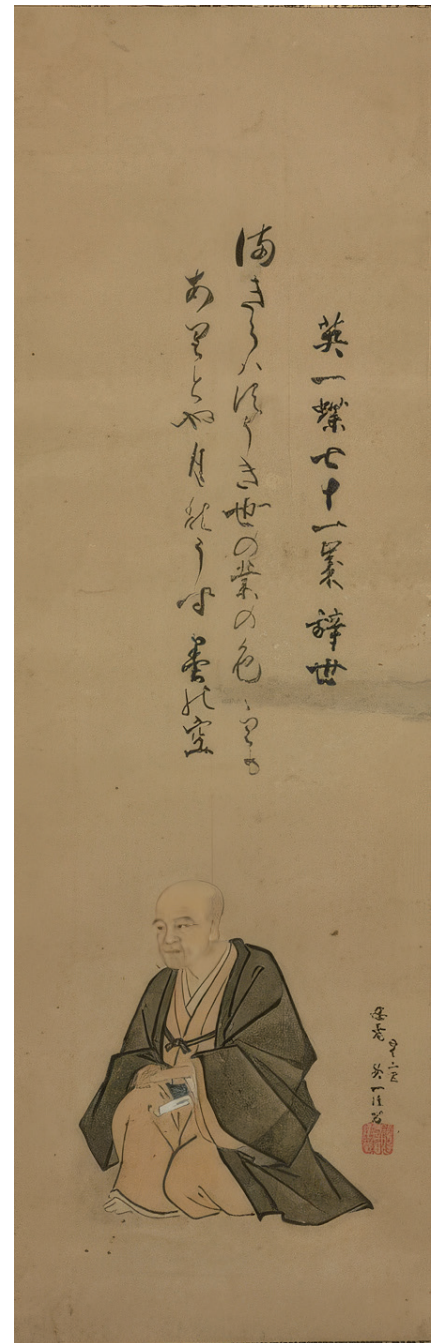


図2 英 一蝶の肖像画
（早稲田大学図書館所蔵）



写真 12 宜雲寺（一蝶寺）



図3 浮かれ踊る傍で、酒の準備、すり鉢で料理の用意（部分）
（「四季日待図巻」 日本美術絵画全集 第16巻 守景／一蝶，集英社）



図4 お乳をあげる婦人の脇で鳥をさばく（部分）（「四季日待図巻」 日本美術絵画全集 第16巻 守景／一蝶，集英社）

楽しむ様が描かれている⁵⁾。庚申講は、^{こうしんまち}庚申待の行事を行う際の集まりのことである。庚申待は、中国の民族宗教の道教に基づくもので、60日に一度巡ってくる^{かのえさる}「庚申の日」の夜に村人たちが集って青面金剛や猿田彦などを祀り、一晩中眠らずに過ごして「三尸の虫」が天帝（閻魔王）へ悪事を告げるのを防ごうとする民間信仰の徹夜行事である。人の頭と腹と足には三尸の虫（^{さんし}彭候子・彭常子・命兒子）がいて、いつもその人の悪事を監視していると伝えられている。三尸の虫は庚申の日の夜の寝ている間に天に昇って天帝に日頃の行いを報告し、罪状によっては寿命が縮められたり、死後に地獄・餓鬼・畜生の三悪道におとされると言

われている。そのことから、三尸の虫が天に昇れないようにするため夜通しで宴会をしたと伝えられている。仏教では、庚申のご本尊を青面金剛，神道では、猿田彦神としている。また、猿が庚申のお使いとされており、庚申塔には「見ざる，言わざる，聞かざる」の三猿が彫られることが多い。庚申塔は庚申待を3年18回続けた記念に建立されたものと言われている⁶⁾。

江戸時代には講仲間で飲食や念仏，語らいなどをして行う社交的な行事として各地に広がり，現在も一部の地域や寺社で年中行事として継承されている。一蝶の画がらもわかるように宴会は裕福な町人の家に町家の人々が集まって鳴り物入り（つまりドンチャン騒ぎ）で浮かれ踊っているように見える。子にお乳をあげる婦人，子をおんぶした女人の参加もうかがえる。すり鉢で何をしているのだろうか。かまどでは何を煮ているのだろうか。お酒はふんだんにありそうだ。魚をおろし，鳥をさばいている（図3, 4）。庚申講は宗教行事であるが，食事は肉を用いない精進料理ではなさそうだ。どこか家の近くにでも庚申塔が祀られているのだろうか，画のなかにはは見当たらない。一蝶の描く町家の人々の様子から庚申講が村人だけでなく町中でも盛んだったことがわかる。一蝶の絵画からは狩野派の描く歴史上の人物や仙人だけでなく，活きいきとした当時の庶民の暮らしぶりが伝わってきて興味深い。

筆者は，東京都杉並区に住んでいるが，日常の散歩コースには，享保13（1728）年に建てられた庚申塔（写真13），正徳5年に建てられた庚申塔（写真14）や宝永元（1704）年，元文5（1740）年に建てられた庚申塔（写真15）などいくつもの石塔が路傍に佇んでおり，散歩の途中それらにお参りするのが日課となっている。庚申塔は，庚申信仰にもとづいて庚申講の供養として石造された塔で，多くのものは青面金剛像や三猿像，庚申の文字が刻まれている。村落の安全や無病息災，五穀豊穡を祈願する民間信仰の対象となっている。小名木川沿いの寺社にも庚申塔を祀っているところが見受けられる。一蝶の描く庚申講のように華やかな人々の宴会よりもつつましやかな村人の寄り合いが営まれていたのかもしれない。一蝶は吉原通いなども楽しんだというから遊郭のような華やかな世界も吉原風俗図巻などで描いているが，雨宿図屏風のように俄雨が降った時の雨宿りの画もあり，庶民の暮らしが伝わってくる。

漬物のレシピ本の元祖「四季漬物塩嘉言」⁷⁾が著されたのは天保7（1836）年で，一蝶の時代より50年余り経つ。一蝶はどんな漬物を好んだのだろうか。検査協会の仕事は日本の漬物の底支えであるが，そこにて各漬物業者の地道な努力を実感するとともにこれからも消費者に愛される漬物，身近な食卓を飾る一品として末永くあってほしいと願っている。



写真13 庚申塔
(享保13 (1728) 年) (杉並区)



写真14 庚申塔
(正徳5 (1715) 年) (杉並区)



写真15 庚申塔
(宝永元 (1704) 年,
元文5 (1740) 年) (杉並区)

訪れた場所

1. (一社) 全国漬物検査協会：江東区三好町 清澄白河駅下車徒歩 5 分
2. 曲亭馬琴誕生の地；江東区平野 1-2-3 深川老人福祉センター内 清澄白河下車徒歩 5 分
3. 小名木川：清澄白河駅下車徒歩 5 分
4. 中川船番所資料館：江東区大島 9-1-15 東大島下車徒歩 5 分
5. 宝塔寺・塩舐め地藏：江東区大島 8-38-32 東大島下車徒歩 7 分
6. 仙台堀川：清澄白河駅下車徒歩 5 分
7. 本邦セメント工業発祥の地：江東区清澄 1-2-23 清澄白河駅下車徒歩 9 分
8. 干鰯場跡：江東区白河 1-5 清澄白河駅下車徒歩 1 分
9. 清澄庭園：江東区清澄 3-3-9 清澄白河駅下車徒歩 3 分
10. 靈巖寺：江東区白河 1-3-32 清澄白河駅下車徒歩 1 分
11. 深川江戸資料館：江東区白河 1-3-28 清澄白河駅下車徒歩 2 分
12. 宜雲寺（一蝶寺）：江東区白河 2-7-10 清澄白河駅下車徒歩 1 分
13. 庚申塔：杉並区天沼 2 丁目 阿佐ヶ谷駅下車徒歩 20 分
14. 庚申塔：杉並区天沼 1 丁目 阿佐ヶ谷駅下車徒歩 15 分

参考資料

1. 江戸幕府の成立と小名木川の開削，資料館ノート，江東区深川江戸資料館（2001）
2. 滝沢馬琴著，柴田光彦新訂増補：曲亭馬琴日記二巻，，三巻，中央公論新社（2009）
3. 細田隆善：東京史跡ガイド⑧，江東区史跡散歩，学生社（1992）
4. 日本風俗史学会編：図説江戸時代食生活辞典，雄山閣（1978）
5. 小林 忠・榊原 悟：日本美術絵画全集 第 16 巻 守景 / 一蝶，集英社（1978）
6. 飯田道夫：庚申信仰・庶民宗教の実像，人文書院（1989）
7. 小田原屋主人：『漬物早指南』奥付『書肆 江戸日本橋通二丁目 小林新兵衛 同芝神明前 岡田嘉七 同馬喰町二丁目 西村與八 同横山町二丁目 大坂屋秀八 同芝明神前三島町 和泉屋市兵衛』（天保 7（1836）年）

「精密発酵」で工場生産される
未来の乳・乳製品（その 2）

齋藤 忠夫 (SAITO Tadao)

(東北大学名誉教授)



Key Words: 精密発酵, Precision Fermentation, 細胞農業, セルラー農業製品, 遺伝子組み換え技術, タンク培養, 細胞工場, 遺伝子組み換え微生物, 精密発酵乳, フードテック, バイオテクノロジー, アニマルフリー, ラクトフェリン, カゼイン, α_{s1} -カゼイン, A2 β -カゼイン, 細胞培養牛乳

はじめに

連載 32（その 1）(Vol.68(8): 621-624, 2026) では、精密発酵の定義と概要そして現在この分野で一番先頭を走っている米国パーフェクトデイ社の生産する β -ラクトグロブリン (β -Lg) について説明しました。この会社の精密発酵 β -Lg は多くの会社で使用され、精密発酵乳や乳製品（クリームチーズ、リコッタチーズ、アイスクリーム、ヨーグルトなど）として製品化されています。今回は、精密発酵で生産されるラクトフェリンと、翻訳後修飾のリン酸化がハードルとなっているカゼインの精密発酵における研究開発の進捗状況について説明します。また、2023 年に設立された米国の同業団体協会（精密発酵連盟:PFA）および欧州での同業団体協会（食品発酵ヨーロッパ:FFE）の精密発酵に対するスタンスの違いと将来構想についても考えてみたいと思います。解説にあたっては、三井物産戦略研究所の澤野健史氏の報告書（次世代の食料生産技術「精密発酵」とは -- 業界団結で加速する市場開発 --, 2024）および日本バイオ産業人会議事務局の坂元雄二氏の解説（生物工学会誌, 102(8): 387-390, 2024.）を参考にさせて頂きました。

タートルツリー社によるラクトフェリンの精密発酵

2023 年、シンガポールの精密発酵専門企業タートルツリー (Turtle Tree) 社は、牛乳に含まれる生理活性タンパク質であるラクトフェリン (LF) を、糸状菌を用いた精密発酵で成功しています。同年 11 月、この LF は米国の自己認証型 GRAS を初めて取得し、製品はサプリメントとして販売され、機

能性食品原料としての展開も目指しています。この会社は米国カリフォルニア州に研究開発拠点があり、独自の細胞技術を活用してこれまでにヒトミルクオリゴ糖 (HMO) や α -ラクトアルブミンなど母乳に含まれる天然成分を製造してきました。会社名は「長寿」を意味するタートル (亀) と木 (ツリー) から取っており、地球と人類の長寿を確信しています。

オーストラリアのシドニーのスタートアップ企業 All G Foods 社も、精密発酵ウシ LF の GRAS 認証をタートルツリー社に次いで 2 番目に取得しています。さらに最近では、ヒト LF の商業開発にも成功しました。図 33-1a には、同社のウシ LF (粉末) とサプリメントを示しました。このウシ LF は 5 日間の微生物の精密培養で生産され、純度は 98% 以上で自然と同一の成分が低コストで得られたとされます。同社はさらに精密発酵カゼインの開発を進めています。オーストラリアでは精密発酵のような「セルラー農業製品」は新規食品として分類され、販売前に事前承認が必要です。現在、国内で承認申請を行った企業はないようです。スタートアップ企業にとって大きなビジネス上のハードルは規制の承認となっています。オランダの Vivici 社は、2023 年から DSM-Firmenich と Fonterra からの融資を受け、酵母を用いた精密発酵 β -Lg の開発に加えて、LF の生産にも着手しています。

ここで LF の構造と機能性について簡単に説明をします。この成分は、母乳や涙、唾液、血液、粘液などの分泌液に含まれる鉄結合性の糖タンパク質で、鉄イオンを結合することで鉄要求性の有害菌の



a. ウシラクトフェリン (オーストラリア: All G Foods 社)



b. ヒトラクトフェリン

図 33-1 精密発酵ラクトフェリン

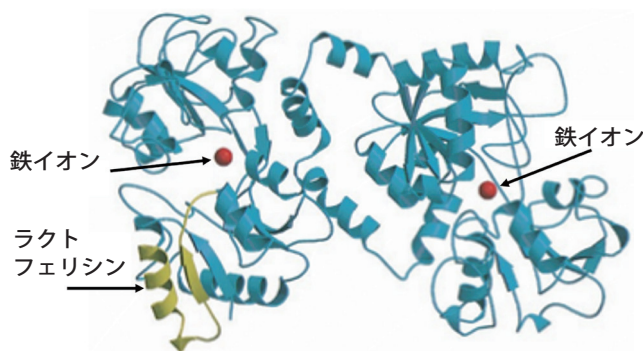
生育を抑える抗菌性の感染防御成分です。さらに腸内細菌叢の改善や炎症抑制効果も期待されている多機能成分です。LF はサプリメントや乳児用粉ミルクに使用されていますが、供給不足によりスポーツ栄養のような広大な経済分野の需要は満たされていません。LF は「ピンクゴールド」とも呼ばれる非常に高価な貴重タンパク質です。ピンクは鉄分が豊富で赤みがかった色合いをしているからで、ゴールドは不足して貴重であるという意味です。LF は牛乳中には少量しか含まれず、精製 LF1kg を生産するのに 10,000 リットルの牛乳が必要であり、純度レベルでは 1kg あたり数百ドルから数千ドルとなります。より安価な供給方法が模索されています。

ウシ LF は分子量が約 8 万のタンパク質で、その立体構造を図 33-2 に示しました。図の赤丸の部分が鉄イオンの結合位置で、1 分子に 2 つの鉄イオンを結合できます。LF はヒト母乳中にとくに多く含まれ、常乳で 1-3mg/mL で初乳では 5-7mg/mL と報告されています。牛乳では母乳の 10 分の 1 程度の低濃度であり、加熱殺菌では変性して鉄結合能を失います。LF は消化の過程でペプシンにより分解され「ラクトフェリシン」という抗菌性ペプチドが生じます (図の黄色い部分)。本ペプチドは LF に比べて数十倍から数百倍強い抗菌活性を示しますが、不思議なことに腸内有用菌であるビフィズス菌や乳酸菌に対しては抗菌性を示しません。このことが、母乳栄養児での腸内細菌叢におけるビフィズス菌優位性 (ビフィズスフローラの形成) につながっていることが推定されます。ラクトフェリシンについて

は、連載 24 (乳タンパク質は機能性ペプチドの宝庫 (その 2), Vol.67(12): 728-731, 2025) で説明しました。

また、母乳中の生理活性タンパク質として知られるヒト LF は、米国ニューヨークのヘレナ (Helaina) 社により酵母を用いた精密発酵で生産されています。図 33-1b に示した精密発酵ヒト LF の「エフェラ (effera)」は、体内での鉄イオン調整、腸の健康および免疫のサポートを行うと宣伝されています。パッケージにはヒト LF とは表記せずに、「生物的に (ヒト LF と) 同等な LF」と穏やかな表示をしています。またヒト LF は、人工母乳用の成分素材としても使用されています。

LF は牛乳 1L から少量しか調製できず、その調製工程が複雑なために高価な乳成分でした。精密培養により、天然ウシやヒトの LF と機能的にほぼ同等のものを効率的に安価に大量に生産することが可能となりました。LF に結合する N- 型糖鎖の潜在的結



(出展: (公財) 腸内細菌学会 (IMS) の HP より)

図 33-2 牛ラクトフェリン (LF) の立体構造



a. New Culture 社（米国サンフランシスコ）



b. Change Foods 社（米国・オーストラリア）

図 33-3 精密発酵カゼイン

合性部位は、ウシ LF で 5 か所とヒト LF で 3 か所の存在が報告されており、糖鎖構造と結合本数には微視的不均一性があります。精密発酵 LF での翻訳修飾後の糖鎖の導入情報については不明です。

ニューカルチャー社などによるカゼインの精密発酵

米国サンフランシスコにあるニューカルチャー（New Culture）社は、精密発酵により牛カゼインを生産し、2024 年に米国で初めて自己肯定型の GRAS 認証を取得し、動物性乳製品産業にとって画期的な節目となりました（図 33-3a）。同社は、米国でカゼインを食品原料として販売することが許可されている唯一の精密発酵カゼイン生産者となり、モッツアレラチーズを製造しています。前述の精密発酵 β -Lg では、リコッタチーズやクリームチーズのような「限られたチーズ」しか作れませんでした。しかし、カゼインであれば乳化特性を担い、水分と脂肪の分離を防ぎ、チーズに溶解性と糸引き性を与えてくれ、伝統的なチーズ製造工程でどんなチーズでも作ることを可能にしてくれます。

カゼインは、牛乳中ではカゼインミセルを形成し、4 種類のカゼインとリン酸カルシウムからなるマクロ会合体となっています。連載 12（牛乳タンパク質の存在形態と意義の再考：従来のカゼインミセルを否定するナノクラスターモデルが新登場，Vol.66(11): 729-732, 2024）では、カゼインミセル（CM）について説明しました。多くの企業が手掛ける精密発酵カゼインは、カゼインの中で最も存在量の多い α_{s1} -カゼインを、また後述の自社だけが A2 β カゼインを生産しています。

精密発酵によるカゼインの生産には、分子中のセリン残基のリン酸化を克服するという大きな困難が存在します。カゼインは乳腺上皮細胞の粗面小胞体で作られ、機能的特性を発揮するためにゴルジ体で翻訳後修飾（PTM）としての正確な位置指定的なセリン残基のリン酸化が行われます。しかし、精密発酵で用いられる宿主微生物では、カゼインのリン酸化に必要な特異性や調節性を欠いています。これらの課題により、精密発酵カゼインの生産と商業化は制限されており、米国では New Culture と Fermify 社のみが動物性カゼインの販売規制承認を取得しています。対照的に、他のスタートアップ企業は、翻訳後修飾が存在しないため、微生物菌体内で発現可能な組換えホエイタンパク質を市場に投入しています。

2025 年、デンマーク工科大学（DTU）の研究グループより、大腸菌を用いた精密発酵によるウシ α_{s1} -カゼインのリン酸化の研究論文が報告されました（*Trends in Biotechnology*, 43(9): 2304-2322, 2025.）。図 33-4 には、ウシ α_{s1} -カゼインのアミノ酸配列（一次構造）を示しました。この研究では、大腸菌にカゼイン遺伝子と枯草菌由来のリン酸化酵素（キナーゼ）の遺伝子を導入し、宿主微生物内で共発現させることでカゼインのセリン残基をリン酸化させています。図中の赤枠で示した分子内の 8 か所のセリン残基に、位置指定的にリン酸化を行うことは難しいと思いますが、逆に分子内全てのセリン残基をリン酸化して、天然のカゼインよりもカルシウム結合性を強化できる可能性も見えてきました。まだ実験室的な成功レベルですが、精密発酵カゼ

Arg¹-Pro-Lys-His-Pro-Ile-Lys-His-Gln-Gly¹⁰-Leu-Pro-Gln-Glu-Val-Leu-Asn-Glu-Asn-Leu²⁰-Leu-Arg-Phe-Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pho-Gln³⁰-Val-Phe-Gly-Lys-Glu-Lys-Val-Asn-Glu-Leu⁴⁰-Ser-Lys-Asp-Ile-Gly-Ser(P)-Glu-Ser(P)-Thr-Glu⁵⁰-Asp-Gln-Ala-Met-Glu-Asp-Ile-Lys-Gln-Met⁶⁰-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu⁷⁰-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys-His⁸⁰-Ile-Gln-Lys-Glu-Asp-Val-Pro-Ser-Glu-Arg⁹⁰-Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Arg¹⁰⁰-Leu-Lys-Lys-Tyr-Lys-Val-Pro-Gln-Leu-Glu¹¹⁰-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Ala-Glu-Glu-Arg-Leu¹²⁰-His-Ser-Met-Lys-Glu-Gly-Ile-His-Ala-Gln¹³⁰-Gln-Lys-Glu-Pro-Met-Ile-Gly-Val-Asn-Gln¹⁴⁰-Glu-Leu-Ala-Tyr-Phe-Tyr-Pro-Glu-Leu-Phe¹⁵⁰-Arg-Gln-Phe-Tyr-Gln-Leu-Asp-Ala-Tyr-Pro¹⁶⁰-Ser-Gly-Ala-Trp-Tyr-Tyr-Val-Pro-Leu-Gly¹⁷⁰-Thr-Gln-Tyr-Thr-Asp-Ala-Pro-Ser-Phe-Ser¹⁸⁰-Asp-Ile-Pro-Asn-Pro-Ile-Gly-Ser-Glu-Asn¹⁹⁰-Ser-Glu-Lys-Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp¹⁹⁹

□はリン酸化されたセリン残基

図 33-4 ウシ α_{s1} - カゼイン B のアミノ酸配列 (一次構造)

インの課題を克服する今後の実用化研究が大いに期待されています。

その他にも、ドイツのフォルモ (Formo) 社、イギリスのベターデイリー (Better Dairy) 社や米国・オーストラリアの代替タンパク質企業のチェンジフーズ (Change Foods) 社、オーストリアのフェルミファイ (Fermify) 社、インドのゼロカウファクトリー (Zero Cow Factory) 社、パリのフードテック企業のスタンディングオベーション (Standing Ovation) 社も同様に精密発酵でカゼインを生産し、最終用途としてはチーズを目指しています。

Formo (旧 LegenDairy) 社は、未公開微生物にカゼイン遺伝子を組み込み、培養後にカゼインを回収しています。ついで脂肪や炭水化物などの植物由来の成分を乳タンパク質に加え、チーズ製品の基盤となります。加熱すると伝統的なチーズと同様なカードに変わり、リコッタチーズや熟成チーズなどヨーロッパ特産のチーズ生産が可能となります。

Change Foods 社は、酵母にカゼイン遺伝子を組み込み、糖源としてショ糖とともに精密発酵をさせてカゼインを生産し、モッツアレラとチェダーチーズを開発しています (図 33-3b)。同社はこれまで提案されているナッツや豆類をベースにしたオルタナティブチーズ製品は、味や食感 (とろけや伸び、口当たり)、機能性面で本物の再現にはまだ遠く及ばないと考えました。その理由は、従来の植物性チーズ製品にチーズに必須成分である牛乳に含まれるカゼイン化合物が含まれていないからでした。同社は UAE 政府の NextGen FDI イニシアティブの支援を受け、120 万リットルの特注発酵施設をアブダビに建設し、中東で精密発酵カゼインを生産します。その生産量は 1 万頭以上の乳牛に相当します。新技術

を取り入れることで地域連携センターの食料安全保障の課題を克服でき、砂漠で乳製品生産が日常化できる可能性を期待しているようです。これは乳製品の輸入依存を減らし、国内生産を強化し、さらなるイノベーションを促すことが出来、国のフードテックエコシステムをさらに活性化できるとしています。

Zero Cow Factory 社は、他の会社には見られない A2 β - カゼインの生産に注力しています。他の会社の生産する α_{s1} - カゼインと合わせればよりカゼインミセル形成に近づくかもしれません。しかし、 κ -カゼインの精密発酵による生産が進んでいないのは不思議です。精密発酵でのタンパク質骨格の形成後の翻訳後修飾で、位置指定的にリン酸基と糖鎖を導入するのが難しいからかもしれません。

精密発酵乳タンパク質の消費者受容性

現在、精密発酵での生産物は、主としてヴィーガン (厳密な菜食主義者) 向けのアニマルフリーの乳製品や植物性代替肉の風味改善成分としての利用が世界で進んでいます。精密発酵で作られる乳タンパク質は、天然のものより価格が高くなる傾向があります。これは巨大な発酵タンクへの設備投資や発酵管理維持に高額な費用がかかるからです。製品の高価格化は、なかなか消費者には受容されない因子の一つです。

また、遺伝子組み換え微生物の利用に対する消費者の受け止め方の問題もあります。用いた遺伝子改変微生物は、製造工程での「ろ過」により除去されるため、最終製品には微生物自体は含まれません。そのために、遺伝子組み換え食品 (GMO) としての表示義務は免除されるケースが多いようです。米

国においては原則、遺伝子組換え微生物は後の抽出工程で完全に除去されるために、遺伝子組換え食品には当たらないと判断されています。精密発酵では、タンパク質製造に遺伝子組換え微生物を利用するため、「遺伝子組換え技術応用食品（添加物）」としての安全性審査を食品安全委員会（厚生労働省と連携）から受ける必要があります。その結果、最終製品に組換え微生物や DNA が残存していないことが証明される必要があります。このように、精密発酵産物の商業販売に至るまでの審査プロセスは、依然としてハードルが高いのが現状のようです。

微生物でなく乳腺上皮細胞を用いた「細胞培養牛乳」

遺伝子組換えをした微生物ではなく、乳を分泌する乳腺細胞そのものを使用するのは精密発酵に該当しないかもしれませんが、以下のようなアプローチにより本物の牛乳をウシの個体を経ないで生産する方法も模索されています。これもアニマルフリーに該当します。

2022 年、カナダのモントリオールを拠点とするオパリア（Opalia）社（旧名 Bettermilk）は、ウシ胎児血清（FBS）を使用せずに、乳腺上皮細胞の細胞培養により「精密発酵牛乳」の生産に成功しました。牛乳に焦点をあてる理由として、持続可能性と動物福祉の 2 点を挙げています。1L の牛乳を生産するには 628L の水が必要とされ、牛の飼育には広大な土地使用、大量の飼料、温室効果ガスの排出を伴います。同社は、環境への悪化、動物の苦痛、病原体の拡散を引き起こす可能性のある酪農の影響を軽減するために、2020 年 9 月に設立されています。同様に、乳腺細胞のタンク培養で牛乳を開発する企業としては、インドと米国に拠点を置く Brown Foods 社が知られています。

2023 年、ドイツのスタートアップ企業であるセナラ（Senara）社は、牛乳から単離した乳腺細胞の培養により、「牛乳」を低コストで生産することに成功し、培養ミルク分野では欧州初の企業となりました。同社は乳腺細胞を含んだカートリッジを使つてのバイオリアクターによる生産方式です。製造される牛乳は、乳牛から搾乳した牛乳と全く同等であり、牛乳生産に伴う環境負荷を回避できるとしています。同社は乳糖不耐症の人には乳糖を含まない製品も提供可能だとし、消化しやすいとされる A2β-

カゼインを含んだ牛乳も開発可能としています。現在は 100L のパイロットスケールですが、2028 年までに工業スケールでの生産を目指しています。この「細胞培養牛乳」は、将来はスーパーマーケットの棚に並ぶ、標準的な選択肢になるとしています。同社がこの牛乳を上市するためには、欧州やアメリカで認証を得る必要がありますが、細胞培養牛乳で販売許可を取得した企業はまだありません。

また、乳腺上皮細胞の細胞培養により人乳（ヒトミルク）を開発する会社としては、フランスの Numi 社、アメリカの Biomilk 社および Helaina 社、またシンガポールと米国に拠点を持つ TurtleTree 社などが知られています。

精密発酵業界の統制と精密発酵食品の普及推進

2023 年、米国を中心とした精密発酵のスタートアップ企業 9 社による業界団体の精密発酵連盟 PFA（Precision Fermentation Alliance）が設立されました。この団体は、消費者への理解促進、バリューチェーンの最適化、規制当局との連携、官民パートナーシップの促進を設立目標として挙げています。これにより米国における市場開発を加速させる狙いがあると思われる。

一方、同年に欧州でも同様の動きがありました。精密発酵のスタートアップ企業 5 社による業界団体の食品発酵ヨーロッパ FFE（Food Fermentation Europe）が設立されました。この団体は、EU での精密発酵における規制の改善を目指しています。EU では食経験のない食品の販売は非常に厳しく、時間のかかる事前承認を得る必要があります。規制が比較的寛容な米国よりハードルがかなり高いようです。前述の澤野氏は、精密発酵食品がすでに複数上市されている米国に、これ以上の遅れを取りたくないという欧州サイドの焦りが見え隠れすると分析されています。

今後はさらに世界レベルで、いろいろな有用物質を精密発酵で生産できるようになることが予想されます。近い将来タンパク質不足からタンパク質危機（Protein Crisis）が到来すると予想されていますが、やはり国連が推奨する昆虫食だけでは世界人口のタンパク質要求を満たすことは難しいと思われますので、将来の精密発酵によるタンパク質生産には大きな期待が寄せられています。

ミルク

至高の食品がわかる

伊藤 敏敏 著

■A5 版 / 156 ページ

■定価：(1900 円 + 税)

■発行：エヌエフアイ

ミルク

至高の食品がわかる

伊藤 敏敏 著



エヌエフアイ

本書はミルクについて平易に解説された専門書です。著者が日本大学生物資源科学部において教鞭を執られていた際に執筆し、教科書としてヒューマンウィングスより発刊していましたが、本書が教科書だけでなく広く牛乳・乳製品工場の技術者の再勉強にも役立つ参考書としても増刷しエヌエフアイより発刊いたしました。

まえがきより

世に出ている牛乳の科学や製造学の参考書の多くは、堅くて難しくてすぐに頭の痛くなるような専門書か、一般読者向けの啓蒙書でも、ことさら健康的価値や機能性などばかりを取り上げたものが多く、また一方では、牛乳は体に有害であるかのごとく書かれた本までが出回る有様で、ミルクの本当の姿をじっくりと知りたい者にとっての適書が見当たりません。本書はその要求を満たすものとして、一般読者にもよく解るように、また大学の教科書としても使えるように、さらには牛乳・乳製品工場で働く技術者の再勉強にも役立つようにと考えて書いたものです。この本を通してミルクに関する理解が少しでも増えて、食材としての価値がもっと見直されることを願うものです。

第1章 ミルクの科学的特性 一秘められた力

1. ミルクは食糧として作り出される唯一の天然物
2. 牛乳、母乳その他の動物の乳はどのように違うのだろう
3. 乳はなぜ白いのだろう
4. 乳の成分の特性とそのパワー
5. 牛乳の構成成分のまとめ
6. 牛乳のアレルギー性
7. 乳児用調製粉乳はどこまで母乳の代用になるか
8. 牛乳に人の免疫力を付けられるか
9. 特定保健用食品（機能性食品）は乳の研究から生まれた
10. 牛乳はどのようにして作られるか（餌が牛乳にかわるまで）
11. 牛乳成分の含量はいつも同じなのだろうか

第2章 乳製品の知識と製造の基本原則

1. 日本ではどの位の牛乳・乳製品が食べられているのだろう
2. 農家で搾った牛乳が工場に入るまで
3. 牛乳・乳製品の分類と規格
4. 牛乳の加熱殺菌について
5. 牛乳の均質化処理（ホモジナイズ処理）
6. 発酵乳と乳酸菌
7. チーズ
8. バター
9. アイスクリーム
10. 濃縮乳（練乳、コンデンスミルク、エバミルク）
11. 粉乳

■著者／伊藤 敏敏（いとう たかとし）

◆農学博士

1937 年愛媛県生まれ。東北大学大学院農学研究科修士課程修了後、1962 年株式会社ニチレイ入社。1963 年東北大学農学部助手。1976 年同大学助教授。1989 年同大学農学部教授を経て 2001 年日本大学生物資源科学部教授。東北大学名誉教授。

◆ご注文は FAX またはメールにて FAX:042-312-0845 info@nfi-llc.co.jp

The Living Bridge: Dentistry, Research, and Cross-Cultural Integration between Mexico and Japan

Alejandro Mena Acra^{1,2,3,*}, Haruka Takano³,
Alberto Manuel Mena Meneses³, Olga Verónica Acra Jaramillo³

¹ Meikai University Research Institute of Odontology (M-RIO), Sakado, Saitama, Japan

² Faculty of Dentistry, Autonomous University of the State of Mexico (UAEMex), Toluca, Mexico

³ A y M Group, Metepec, State of Mexico, Mexico

*Corresponding author: Alejandro Mena Acra Email: alexmenaacra@gmail.com

Key word: Living Bridge; cross-cultural integration; Mexico–Japan; dentistry; oral science research; internationalization; cultural adaptation; bicultural identity; Meikai University; Autonomous University of Mexico.

Introduction

This narrative thrives traces my path from undergraduate exchange student to doctoral researcher at Meikai University's Research Institute of Odontology (M-RIO). What began in 2008 when my family hosted a Japanese student in Toluca evolved into a friendship that transcended borders and, ultimately, a life lived between two worlds. Under Professor Hiroshi Sakagami's mentorship, I developed my master's research, returned for doctoral studies, and integrated Japanese scientific rigor with my Mexican heritage.

This narrative extends beyond the laboratory, encompassing the everyday experiences that shape a bicultural identity: raising children who navigate two traditions, building a marriage that bridges cultural differences, and discovering that international collaboration is, at its core, a deeply human endeavor.

The metaphor of the Living Bridge: not concrete and steel, but built and sustained by people, mentors, families, colleagues, and children who belong to two worlds. The differences between Mexico and Japan are profound, yet they need not divide. Japanese structure offers foundations; Mexican flexibility offers wings. Japanese precision ensures quality; Mexican creativity imagines possibilities.

Personal Journey: From Undergraduate Exchange to Master's Research

My relationship with Japan began in 2008 when I participated as an undergraduate dental student in the international exchange program with Meikai and Asahi Universities. During that experience, my family hosted Takafumi Fujita, a student from Meikai University, in Toluca. What began as an academic exchange evolved into a lasting friendship that we now consider a family bond (Figure 1A).

That same year, during my visit to Meikai University, I had the privilege of meeting Professor Hiroshi Sakagami, who later invited me to join the Meikai Pharmacomedical Laboratory (MPL) at the School of Dentistry of Meikai University in Sakado, Saitama. (Figure 1B)

Under Professor Sakagami's mentorship, I developed my master's research projects:

- Effect of Three Fluoride Compounds on the Growth of Oral Normal and Tumor Cells¹⁾

- Cytoprotective Effects of *Opuntia ficus-indica* Extract²⁾

This experience during 2011–2012 marked a turning point in my scientific training. I became immersed in a research culture characterized by methodological rigor, systematic documentation, and an international perspective (Figure 1C).



Figure 1. Legend: From zero to one, connection becomes not just a possibility, but the foundation of who we are and who we can become.

Academic Continuity: From MPL to M-RIO in Doctoral Research

Under Professor Sakagami's continued mentorship, I returned to Meikai University for doctoral studies at M-RIO. Through Meikai's global partnerships, I have collaborated with researchers across diverse scientific traditions, learning that while our methods may differ, our passion for advancing patient care unites us. (Figure 1D)

This global network complements the longstanding partnership between Meikai University, Asahi University, and the School of Dentistry of the Autonomous University of the State of Mexico (UAEMéx), the foundation of my academic journey.

Equally meaningful was my family's visit to campus, where they met my colleagues and experienced my daily life. Their presence transformed the university from a research place into part of our family story. (Figure 1E)

These contributions highlight the intersection of dentistry, molecular research, and preventive science:

- Quantification of *in vitro* replicative lifespan elongation activity of pharmaceuticals, natural products and radiation using the "overlay" method³⁾.
- Potential medicinal efficacy of alkaline extract of pine seed shell: Anti-UVC activity and macrophage activation⁴⁾.

Cross-Cultural Analysis: Living Between Two Worlds

Culture isn't about right or wrong, just different ways of being human, and while Japan and Mexico may seem like opposites, one structured and rule-oriented with linear time and systematic problem-solving, the other flexible and relationship-driven with warm expressive dialogue and creative improvisation, their differences are really invitations, not barriers. In Mexico, warmth arrives like sunlight through lingering hugs and animated talk, where relationships beat schedules and we say "I love you" very naturally, while in Japan, warmth speaks quietly through the bow that acknowledges you and the punctuality that says "your time matters," where love shows through action in a perfect bento box or careful gift wrapping. From Japan we learn that greatness lives in small perfections, that discipline loves your craft and collective harmony honors self-respect, and that patience deepens everything, while from Mexico we offer that structure needs lightness, that openness connects without armor, and that resilience means leaning on each other when far from home. We don't have to choose between discipline and spontaneity, silence and song, the careful bow and the open embrace; Japan teaches collective

consideration, Mexico teaches spontaneous connection, Japan shows structure as love, Mexico shows love as structure, just more flexible, and together they shape a richer, more integrated way of living, not in one world or the other, but on the bridge between them, where the best views are. (Figure 1F)

Family Perspectives

My Parents in Japan: They see Japan as highly organized, safe, and punctual, with efficient public transport and deep respect for social norms. However, the reserved communication style and language barrier contrast sharply with Mexico's warmer, more expressive interactions.

My Wife in Mexico: She experiences Mexico as warm and community-oriented, with open communication, strong family ties, and emotional expressiveness. While systems may be less rigid than Japan's, this flexibility fosters creativity and interpersonal connection.

Together, these perspectives reveal how Mexico and Japan complement one another, and our marriage has become a living bridge between both worlds.

Beyond the Laboratory

Daily life extends far beyond research. Cycling to campus, sharing meals in the cafeteria, exploring areas on weekends with my family, these everyday moments have been among the most meaningful. I watch my children grow and discover a new culture alongside me.

Shopping at local markets, learning seasonal traditions, and gradually finding my place in the community have taught lessons no classroom could provide patience, adaptability, and deeper appreciation for cultural difference.

Japan teaches me discipline and structure; Mexico

reminds me of warmth and resilience.

Conclusion: One Link in a Long Chain

From Mexico to Japan, from exchange student to doctoral researcher, my journey reflects decades of sustained relationships. Japan contributes methodological rigor; Mexico contributes adaptability and warmth. Global partnerships expand this bridge further.

Their differences are profound, in communication, time, family, and problem-solving, yet they complement rather than divide. Japanese structure offers foundations; Mexican flexibility offers wings. Precision ensures quality; creativity imagines possibilities. Restraint creates space; warmth fills it with life.

The Pacific separates geography, but education unites. This bridge is built by families, professors, colleagues, and students, person by person. I am grateful to belong to both cultures, to raise children who will carry both traditions, and to help others cross between them. Our differences, honored and integrated, become our greatest strengths.

From this emerges a deeper purpose: to share the knowledge gained and continue growing, not only as a researcher but as a human being. Following the journey from zero to one, from uncertainty to understanding, from fear to connection, this path becomes more than personal achievement; it becomes a responsibility. A responsibility to give back, to guide others across cultures, and to transform what was once unfamiliar into shared understanding.

In this way, Living Bridge continues to expand, not only through my own experience, but through every person who dares to connect, learn, and grow beyond their starting point.

References

1. Acra AM, Sakagami H, Matsuta T, Adachi K, Otsuki S, Nakajima H, Koh T, Machino M, Ogihara T, Watanabe K, Watanabe S, Salgado AV, Bastida NM: Effect of three fluoride compounds on the growth of oral normal and tumor cells. *In Vivo*. Jul-Aug; **26**(4):657-64. 2012. PMID: 22773580.
2. Mena Acra, A., & Sakagami, H: Cytoprotective effects of *Opuntia ficus-indica* extract. *New Food Industry*, **56**(9), 59–69. 2014.
3. Acra AM, Sakagami H, Uota S, Yoshihara M, Kito S, Izawa M, Ohtaka Y, Nakaya G, Koga-Ogawa Y, Nobesawa T, Ueda D, Suzuki R. Quantification of In Vitro Replicative Lifespan Elongation Activity of Pharmaceuticals, Natural Products and Radiation Using the "Overlay" Method. *In Vivo*. Sep-Oct; **39**(5): 2534-2548. 2025. doi: 10.21873/invivo.14055. PMID: 40877147; PMCID: PMC12396065.
4. Acra AM, Uota S, Yoshihara M, Murakami Y, Sakagami H. Potential Medicinal Efficacy of Alkaline Extract of Pine Seed Shell: Anti-UVC Activity and Macrophage Activation. *In Vivo*. Nov-Dec; **38**(6): 2629-2638. 2024. doi: 10.21873/invivo.13739. PMID: 39477410; PMCID: PMC11535912.

生きた橋：歯科医療，研究， そしてメキシコと日本の異文化間の融合

はじめに

本稿は、交換留学生から明海大学歯学研究所 (M-RIO) の博士課程研究員に至るまでの私の歩みをたどります。2008 年、私の家族がトルカで日本人学生を受け入れたことがきっかけとなり、国境を越えた友情が生まれ、最終的には二つの国を行き来する生活へと発展しました。明海大学坂上宏教授の指導のもと、修士課程での研究を進め、博士課程に進学し、日本の科学的な厳密さと私のメキシコ人としてのルーツを融合させてきました。

この歴史は実験室の枠を超え、二文化的なアイデンティティを形作る日々の体験 — 二つの伝統の間を歩む子どもたちを育て、文化の違いを乗り越えて結婚生活を築き、そして国際的な協力が、その本質において極めて人間的な取り組みであることを発見すること — を網羅しています。

「生きた橋」という比喻 — それはコンクリートや鉄でできたものではなく、二つの世界に属する人々、メンター、家族、同僚、そして子供たちによって築かれ、支えられているものです。メキシコと日本の違いは甚大ですが、それが分断につながる必要はありません。日本の構造は土台となり、メキシコの柔軟性は翼となります。日本の精密さは品質を保証し、メキシコの創造性は可能性を描き出します。

私自身の歩み：学部交換留学から修士課程の研究へ

私と日本との関わりは、2008 年に歯学部の学生として、明海大学および朝日大学との国際交流プログラムに参加したことから始まりました。その際、私の家族はトルカで、明海大学の学生である藤田崇史さんをホームステイとして迎え入れました。当初は学術的な交流として始まったものが、今では家族のような絆と言えるほど、長く続く友情へと発展しました (図 1A)

その年、明海大学を訪問した際、坂上宏教授にお

会いする光栄に恵まれ、その後、同教授から、埼玉県坂戸市にある明海大学歯学部の明海医学総合研究所 (MPL) への参加を招待していただきました。(図 1B)

坂上教授の指導のもと、私は修士課程の研究プロジェクトに取り組んできました：

- 3 種類のフッ化物化合物が口腔内の正常細胞および腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響¹⁾
- オプンティア・フィカス・インディカ抽出物の細胞保護効果²⁾ 2011 年から 2012 年にかけてのこの経験は、私の科学者としての研鑽において転機となりました。私は、方法論の厳密さ、体系的な記録、そして国際的な視点に特徴づけられる研究文化に深く没頭することになりました (図 1C)。

研究の継続性：博士課程研究における MPL から M-RIO (歯科医学総合研究所) への移行

坂上教授の継続的な指導のもと、私は明海大学に戻り、M-RIO で博士課程に進学しました。明海大学のグローバルな提携関係を通じて、私は多様な科学的背景を持つ研究者たちと共同研究を行い、研究手法は異なっても、患者ケアの向上に対する情熱が私たちを結びつけていることを学びました。(図 1D) このグローバルネットワークは、私の学術的道のりの礎である、明海大学、朝日大学、およびメキシコ州立自治大学 (UAEMéx) 歯学部の間の長年にわたる提携関係を補完するものです。

同様に意義深かったのは、家族がキャンパスを訪れ、私の同僚たちと会い、私の日常を体験してくれたことです。彼らの訪問によって、大学は単なる研究の場から、私たちの家族の歴史の一部へと変わりました。(図 1E) これらの貢献は、歯科医学、分子研究、予防科学の交差点を浮き彫りにしています：

- 「オーバーレイ」法を用いた、医薬品、天然物および放射線による *in vitro* での複製寿命延長活性の

定量化³⁾。

・松の実の殻のアルカリ抽出物の潜在的な薬効：UVC に対する抗作用およびマクロファージの活性化⁴⁾。

異文化分析：二つの世界の間で生きる

文化とは、正しいか間違っているかという問題ではなく、単に人間としてのあり方の違いに過ぎません。日本とメキシコは、一方が秩序正しく規則を重んじ、直線的な時間観と体系的な問題解決を特徴とし、もう一方が柔軟で人間関係を重視し、温かく表現豊かな対話と創造的な即興を特徴とするという点で、対極にあるように見えるかもしれませんが、その違いは実際には障壁ではなく、むしろ新たな可能性への招待なのです。メキシコでは、温かさは、長く続く抱擁や活気あふれる会話を通じて、まるで日差しのように降り注ぎます。そこでは人間関係がスケジュールよりも優先され、「愛してる」という言葉もごく自然に口にされます。一方、日本では、温かさは、相手を認めるお辞儀や、「あなたの時間は大切だ」と伝える時間厳守といった形で静かに表れます。そこでは、完璧なお弁当や丁寧に包まれた贈り物といった行動を通じて、愛が示されるのです。日本からは、偉大さは小さな完璧さの中に宿ること、規律とは自分の仕事を愛することであり、集団の調和は自尊心を尊ぶこと、そして忍耐はあらゆるものを深めることを学びます。一方、メキシコからは、構造には軽やかさが必要であること、心を開くことは鎧を脱いでつながること、そして耐久力とは、故郷から遠く離れた場所で互いに支え合うことであると思います。私たちは、規律と自発性、沈黙と歌、慎ましいお辞儀と心を開いた抱擁のどちらかを選ばなければならないわけではありません。日本は集団への配慮を教え、メキシコは自発的なつながりを教えてくれます。日本は「構造」を「愛」として示し、メキシコは「愛」を「構造」として示しますが、そちらの方がより柔軟です。そして、この二つが相まって、どちらか一方の世界ではなく、その両者の架け橋の上 — そこが最高の眺めを楽しめる場所 — で、より豊かで、より統合された生き方を形作っているのです。(図 1F)

家族の視点

日本に住む私の両親は、日本を非常に秩序正しく、安全で、時間厳守の国だと捉えています。公共交通機関は効率的で、社会的規範に対する敬意も深く根付いています。しかし、控えめなコミュニケーションスタイルや言語の壁は、メキシコのより温かく、表現豊かな人との関わり方とは対照的です。

メキシコでの妻:彼女は、メキシコを温かく、コミュニティを大切にしている国だと感じています。そこでは、率直なコミュニケーションが交わされ、家族の絆が強く、感情を率直に表現する風土があります。制度は日本ほど厳格ではないかもしれませんが、この柔軟性が創造性や人とのつながりを育んでいます。

こうした視点が相まって、メキシコと日本が互いに互いに補い合っているかが明らかになり、私たちの結婚は、両世界の間の生きた橋となっています。

実験室を超えて

研究だけにとどまらない、充実した日常があります。自転車でキャンパスへ通ったり、学食で食事を共にしたり、週末に家族と周辺を散策したり — こうした日常のひとつときこそが、私にとって最も意義深いものとなっています。子供たちが成長していく姿を見守りながら、私と一緒に新しい文化に触れていく様子を目の当たりにしています。

地元の市場で買い物をしたり、季節ごとの伝統を学んだり、そして徐々に地域社会での居場所を見つけたりする中で、教室では決して得られないような教訓 — 忍耐力、順応力、そして文化の違いに対するより深い理解 — を学ぶことができました。

日本は私に規律と秩序を教えてくれます。メキシコは、温かさと不屈の精神を思い出させてくれます。

結論：長い連鎖の一つの環

メキシコから日本へ、交換留学生から博士課程の研究員へと、私の歩みは数十年にわたる継続的な人間関係を反映しています。日本は方法論の厳密さを、メキシコは順応性と温かさをそれぞれもたらしてくれます。世界的なパートナーシップが、この架け橋をさらに広げています。

コミュニケーション、時間、家族、問題解決といった点において、両者の違いは極めて大きいものの、それらは対立するのではなく、互いに補い合っている

本の規律正しさが土台となり，メキシコの柔軟性が翼となり正確さが品質を保証し，創造性が可能性を描き出します。節度が余地を生み出し，温かさがその余地に活気を吹き込みます。

太平洋は地理的に隔てていますが，教育は人々を結びつけています。この架け橋は，家族，教授，同僚，そして学生たちによって，一人ひとりが築き上げています。私は，両方の文化に属し，両方の伝統を受け継ぐ子供たちを育て，他の人々がその間を行き来できるよう手助けできることに感謝しています。私たちの違いは，尊重され，融合されることで，私たちの最大の強みとなります。

そこから，より深い目的が浮かび上がってきます。

それは，自らが得た知識を分かち合い，研究者としてだけでなく，人間としても成長し続けることです。ゼロから一つへ，不確実性から理解へ，恐怖からつながりへと至るこの旅路をたどる中で，この道は単なる個人的な達成にとどまらず，責任へと変わっていきます。それは，得たものを社会に還元し，異文化を越えて他者を導き，かつては馴染みのなかったものを共通の理解へと変えていくという責任です。

このようにして，「生きた橋」は，私自身の経験だけでなく，つながりを求め，学び，そして自分の出発点を超えて成長しようと勇気を持って踏み出すすべての人々を通じて，拡大し続けています。

<https://newfoodindustry.securesite.jp> e-mail:newfood@newfoodindustry.com

ニューフードインダストリー 第68巻 電子版9月号

New Food Industry Vol.68, No.9 2026. (e-book)

発行 令和 8 年 9 月 1 日
発行人 渡邊 力
編集人 今西 和政

発行所 エヌエフアイ合同会社
〒185-0011 東京都国分寺市本多2-15-18-103
TEL:042-312-0836(代表) FAX:042-312-0845
銀行振込口座 三井住友銀行 国分寺支店 普通2312814
多摩信用金庫 国分寺支店 普通3073817
郵便振替口座 ゆうちょ銀行 ○一九店 当座0324817

定 価 2,750円 本体2,500円

New Food Industry 投稿規定

1. 本誌 New Food Industry は、食・医薬に関する原著論文、総説、ノート、解説、特集原稿、国内新製品紹介、海外レポート、随想および各種研究会案内等を掲載します。
2. 投稿原稿は、日本語または英語を標準とし、欧語は使用しないでください。

和文原著論文、総説、ノート、解説には、和文タイトル、著者名および所属機関名（所在地）、次に英文タイトル、著者名、所属機関名（所在地）をつけ、本文の前に必ず7つ以内のキーワード（英語と日本語）を加える。原著論文、総説、ノートには、400単語程度の英文 Abstract をつけます。また、総説、解説等については出来れば Graphic abstract で本文の概要を説明してください。

英文原稿には、7つ以内の英語のキーワード、末尾に、和文タイトル、著者名および所属機関名（所在地）、7つ以内の和文キーワードおよび和文要約を書き入れてください。
3. 原著論文、および総説、ノートについては編集委員会にて査読者を選出し査読を行います。（随想、解説、特集等に関しては各著者の責任において発表する。）

査読される原著論文は、未発表の新規知見を含み食・医・薬の発展に寄与するものとし、ノートは、その内容が業界の発展に寄与する短報とします。総説はすでに発表されたもので新たに加筆、修正をし、最新の知見に基づいた機能、官能評価、開発のための価値の高い研究論文などを対象とします。また、研究論文の著者が複数の場合、その責任者（研究室長・教授）等の責任において発表するが査読希望の場合に限り査読を行います。

原稿の取扱いは、編集委員会に一任され、査読を行う原稿は、編集委員会の判断で査読者を2人以上選出し掲載可の判断がされた後、編集委員長の正式受理通知を送信、編集作業にかかります。
4. 原稿はすべて A4 ワードドキュメントに、和文は横書きで 40 字 × 35 行、英文の場合は 72 字 × 35 行を標準とします。
5. 論文の長さは、原著論文では 8 ～ 12 頁（ワード頁で 10 ～ 20）以内、ノートでは 8 頁以内とします。
6. 和文原稿はひらがな、新仮名遣いとし、物質名や学術用語などに対して欧語を用いないこと。研究に用いた機器試薬名は一般名と商標登録名、メーカー名、所在地を記載します。
7. 本文および文献中の学名やジャーナル名はイタリック、ジャーナルの巻数はボールドとします。
8. 図・写真・表並びに説明文は、別稿で提出してください。
9. 図表の挿入希望位置は、原稿欄外に指示してください。
10. 数字はすべてアラビア数字を用い、数量の単位は SI 単位を基本とする。単位および述語の略字例は次の通り。
km, m, cm, mm, L, mL, kg, g, mg, mol, mmol, mM, pH, b.p., f.p., MW, V, A, N, M, Rf 等
11. 引用文献は、本文中での引用順に片括弧付きの上付き番号を付して記載します。
12. 引用文献リストは、本文の後に番号順にまとめて記載します。
13. 原稿の校正は、初校・再校・三校まで著者が行い、大幅な修正、加筆は不可。
14. 掲載された論文は、論文公開検索システム等に採択されます。掲載論文の著作権は、エヌエフアイ合同会社に帰属します。
15. 掲載された論文は、頒布、著者 HP で公開をしてもよい。
16. 掲載された論文の、有償別刷り（100 部以上）を希望する場合は版元に依頼をしてください。



New Food Industry

エヌエフアイ合同会社

本 社：〒185-0011 東京都国分寺市本多2-15-18-103
電話 042-312-0836 FAX 042-312-0845