

特集「食と健康－消費者の選択」

科学的証明とはどういうことか？

鳥居 邦夫

(株) 鳥居食情報調節研究所

はじめに

我々は他の生命体を摂取し、消化吸收過程を経て基本的な小分子量の栄養素であるアミノ酸、糖類（単糖類）、脂肪（一部脂肪酸）として体内（血中）に取り込み、機能を持つ蛋白質の生合成、体温や活動性を支えるエネルギー産生、細胞膜の構成成分である脂肪酸や神経線維の絶縁体としての脂質（ミエリン）、そして余剰のエネルギー源をグリコーゲンや脂肪として蓄え飢餓に備えている。他の生命体の遺伝子情報を担う DNA や RNA は消化吸收過程で完全に分解し、特に食物由来の核酸は尿酸として再利用出来ない形態で血中に入り尿中に排泄される。基本的に核酸はアミノ酸から自ら生合成し、他の生命体を捕食（摂食）しても遺伝子情報の攪乱は生じない。それは体内の 70 兆個の細胞を支える細胞外液（体重の 21%）のアミノ酸などの栄養素の各濃度を常に正常値の範囲におさめるよう常時モニターし、食事に伴う血中濃度の変動も代謝調節や体細胞の取り込みで最小限にとどめている（生体恒常性）。特に生命活動の基本である 20 種のアミノ酸、電解質（pH、浸透圧）、酸素分圧は厳密に調節されている。栄養素の摂取に関わる食欲と食物の選択摂取の脳による調節は、エネルギー産生の主要な栄養素である血糖（グルコース）と遊離の脂肪酸の濃度変化を脳幹（視床下部）の血液脳関門近傍の神経細胞（化学感覚ニューロン）により認知し、脳は食欲と嗜好性を調節を通じて各栄養素の消費と摂取とのバランスを取るよう食行動全体に及ぶ。自然界では得られた食物をまず食べられるだけ食べて、余剰のエネルギー源は体熱産生（食事性産熱）により体外に放散し基本的に繁殖期を除き肥満にはならない。従って、生体恒常性を破綻する程の特定栄養素の摂取は好ましくなく、摂取後に生じる不快感を手がかりに学習して必要な量を適切な濃度である場合以外摂取しなくなる。一方、本来成人では生合成が可能な栄養素群は生命活動の基本的物質であるが、乳児や高齢者では生合成系が十分機能せず生理的に不足しがちな栄養素を食事に強化する必要があるが、必要量が食事内容にも左右され個人レベルでの用法用量の設定は難しい。しかし、

これらの不足し易い栄養素は過剰摂取しても小腸からの吸収率が低く、血中濃度 no が上昇しても分解能も高く容易に腎から尿中に排泄され問題は少ない。本来健常人では血中の各栄養素濃度は正常値の範囲にあり、すべての血中栄養素の定期的な測定は費用対効果から現実的ではないと考えられ、アミノ酸の先天性代謝異常症の他は定期健康診断の対象外である。しかし体内では重篤な代謝性疾患の前徴期にすでに特定アミノ酸の濃度のわずかな変動が生じており、正確で簡便な分析手法により、進行性の膵癌やメタボリックシンドロームなどの早期発見が期待されている。ここでは代表的アミノ酸であるグルタミン酸の厳密な生体恒常性の仕組みと体内に分布する受容体を介した機能性に関わる栄養生理学的知見から、有用性／安全性を解説したい。

栄養素の安全性と有用性の考え方

我々は生命活動に必要な栄養素を基本的に摂取した食物を消化吸収して得ている。消化吸収過程は動植物の組織を構成する蛋白質、炭水化物、脂質、電解質をそれぞれ免疫原性のないアミノ酸、グルコース、脂肪酸に分解、そして吸収されたアミノ酸は生命活動に必要なビタミン等の微量栄養素はそのまま体内に取り込む。生理的要求に応えるよう遺伝情報に基づき体内で蛋白質に再構成し、余剰のエネルギー源はグリコーゲンや脂肪として飢餓に耐えるよう蓄積する。食行動は他の生命体を構成する栄養素を自己化する過程と言える。我々の体組成は他の哺乳類と比べても種差はほとんどなく、異なる種の動物を捕食する限り病原体や寄生虫の感染は生じないので、基本的には肉食動物は獲物が充分確保出来れば特定栄養素の欠乏は生じ難い。

ウシ等の草食動物は上部消化管の食道を進化させたルーメン（前胃）内に食物由来のセルロースをグルコースに分解出来る微生物を共生させ、大量の草類を摂取することで増殖した微生物を捕食する動物性微生物（原虫類）および植物組織由来の蛋白質などの栄養素を同時に消化吸収することにより生命活動に必要なすべての栄養素を獲得している。セルロースの分解により生じたグルコースはルーメン内の微生物が増殖に利用するので、小腸からのグルコースの吸収は出来るが量的には限定的である。従って、食後の低血糖賞を防ぐ様、小腸と肝で糖原性アミノ酸から糖新生により血中グルコース濃度を維持している。基本的には獲物にほとんどグルコースが含まれない肉食動物とルーメンを持つ草食動物とは消化器系臓器でのエネルギー代謝が近似している。ルーメンを持たないウマなどの草食動物は大腸（盲腸）を大型化してセルロースを分解する

腸内細菌により短鎖脂肪酸として体内に取り込みエネルギー源として利用し低血糖を抑制している。

一方、我々の様な雑食性動物は、季節毎に変動する多様な食物を過去の食体験に基づき生命活動に必要な蛋白質、炭水化物、脂質、電解質そして微量栄養素を過不足ないよう巧みに選択摂取し健康を維持する必要がある。自然界の食物連鎖の下でヒト（ホモサピエンス）は決して上位ではなく、文明化する以前は大型肉食動物などの捕食者の対象であったと考えられる。昼間は大型肉食獣の活動期であるので、夜間に食物を求めて行動していたと考えられ直射日光は眼に障害を生じる。一方、垂直の立位歩行姿勢は頭部を支え易く大脳の発達を促し、胎児は母親が分娩出来る限界に達すると、身体は極めて未熟な状態で生まれ、生後も脳は発達を続ける。現代の成人の脳は 1.40 程度である。共通の先祖を持つ大型霊長類のゴリラやチンパンジーの脳は 0.450 程度である。高度に脳皮質中心に脳の発達をもたらした主な栄養学的背景は狩により動物性蛋白質の摂取を可能にしたことである。脳の発達にはグルコースと体内で生合成が出来ないか生成が充分でない 9 種の必須アミノ酸およびタウリンが必須であり、これらの一つでも欠乏すると脳の発達障害が生じる。従って、我々の先祖は子供の健やかな成長には動物性食品の確保が極めて重要で遊離のアミノ酸が多く嗜好性も高いことから自然と狩猟手段（武器）と方法の高度化が進み、松明などで火を恐れる獲物を追い詰め屠殺した。狩猟を集団で行い巨大なマンモスまで捕食し、4 万年前に絶滅に追いやった。人口の増加に伴って狩の対象となる大型動物が乱獲により減少する中で食に革命的な変化が生じた。大型草食動物の家畜化とともに、脂質や蛋白質そして炭水化物が豊富な保存性の高いクルミやクリなどの木の実の収穫に加えて、コムギなどの保存性の高い穀物栽培を中心とした原始的な農業技術の発達である。当初施肥を必要としない肥大な大河の氾濫原で自然発生的に始まったコムギの栽培は人々に定住化を促した。穀物に含まれる炭水化物（澱粉）は難消化性であるが加熱することにより α 化（糊化）し、我々の消化酵素でグルコースまで分解しほぼ 100% 小腸から吸収される。同時に 10% 程度含有する植物性蛋白質そして胚芽に含まれる脂質や微量栄養素など基本的な栄養素を安定的に食事を通じて獲得することが出来る様になった。人々は原始的農業技術によりエネルギー欠乏から開放された。焼畑により森林は畑地へと急速にかわっていった。

ところがコムギに含まれる 10% 程度の蛋白質は必須アミノ酸の中でリジンが動物性蛋白質に比べ 1/4 程度しかなくコムギ中心の食生活では子供は脳も身体

も正常に成長出来ない (stunting) ので大型草食獣を家畜化し食糧 (牧草や水) の確保と肉食動物から群れを守り繁殖を手助けすることにより、乳や畜肉を動物性蛋白質として摂取し、利用出来る様に工夫した。牧畜は家畜化した大型草食動物の産仔と母乳を食料として利用する技術で、コムギ等の農業生産が始まる以前からあり、穀物やマメ類などを栽培する新規の農業技術によりエネルギーと蛋白質とを充足出来、栄養の基本的確保が出来たと言える。人口増加に伴ってコムギなどの穀物中心の食生活となると、生じるリジン欠乏などの栄養学的問題を解決する手段として改めて牧畜が見直されて最終的にコムギ生産地で畜産と併存する欧州の様な混合農業に至ったと考えられる。

一方、熱帯から温帯にかけて多雨湿潤な気候の地域では穀物としてコメが栽培され始めた。コメに含まれる 10%程度の蛋白質は必須アミノ酸の組成がコムギの場合よりはるかに動物性蛋白質に近似しており、基本的にはコメを多食すれば必須アミノ酸の欠乏は生じ難い。コメに不足する必須アミノ酸はマメ類で容易に充足出来る上に土壤に窒素源を供給する手段でもあった。従って、動物性蛋白質を牧畜により手に入れる必然性が低いこともあり、ウシやウマなどの大型草食動物は水田耕作の重要な動力 (仲間) として大事にされ農家に 1 頭あれば充分で、とても蛋白質源として飼育することはなく当然食の対象にはならなかった。又、水田は麦類に生じる連作障害も生じないので、熱帯では 3 期作やインドネシアでは 4 期作も可能で極めて生産性の高い穀物として巨大な人口を支えることが出来る。当然、麦作中心の混合農業地帯と稲作地帯では食生活の内容は異なり、結果として人々のエネルギーや蛋白質の代謝調節系は、摂取する食物パターンに効率良く対応出来るよう変化し、生じる肥満症や糖尿病などの代謝性疾患の病態も同様に変化していると考えられる。

稲作地帯の人々が畜肉や乳製品を多用する西欧型の食事を摂取する様になると、コメを多食しても血糖値を正常に維持出来る代謝調節は大量の動物性脂質により失調が生じ易い。我国では急速な食の欧米化に伴い欧米ではまれな肥満症を伴わない 2 型糖尿病が多発し、日本人が長年食べて来たコメ中心の動物性脂質の少ない和食が見直されている。和食の高い嗜好性はうま味のある味付けにあり、その本体はアミノ酸のグルタミン酸である。我国の食生活がすべて欧米型に変化したわけではないので、先進工業国の中で男女とも寿命はトップクラスにある間に栄養学的にも優れ嗜好性も高い日本人の体質に合った両者の長所を取り入れた健康に資する食生活を確立する必要があると考える。先進国に限らず発展途上国でも嗜好性の高い糖質、脂質、食塩などの過剰摂取が代謝性

疾患の原因の一つと考えられており、先祖が苦勞して何とか充足して来た主要栄養素がまるで毒物の様に扱われているのは残念な事である。栄養学的にみて、炭水化物ゼロの食事など我々の身体、特に脳は受け入れることは出来ない。我々の消化器は他の動植物の組織を効率良く消化しアミノ酸やグルコースにまで分解して吸収担体（トランスポーター）を篩（ふるい）にして生命活動に必要な栄養素だけを体内に取り込み利用している。その大前提は体重の 21%を占める体液中の各栄養素の濃度をほぼ一日中一定に維持するという仕組み（生体恒常性、ホメオスタシス）である。当然この仕組みは各栄養素が必要とする各細胞にいつでも効率良く行き届く上で重要であり、脳は脳のみならず体内の特定栄養素の過不足、特に欠乏（濃度低下）に鋭敏に反応する。脳は特定栄養素の濃度上昇については消化管で消化や吸収の抑制は出来ないので、食べるのを抑制するか食嗜好性を変化させて他の食物を摂取するとともに分解（異化）を高めつつ尿中に排泄することになる。過剰摂取が代謝限界を超え長期化すれば代謝調節する肝や排泄する腎などの主要な代謝や排泄臓器に負荷が生じ病理学（器質的）変化に至る。

特定栄養素の欠乏に際しては吸収効率を高め腎からの排泄を限界まで低下させ、体内（細胞内）の栄養素の再利用の仕組み（オートファジー現象）を利用して各栄養素の再利用をはかるが、長期化すれば体力に蓄積した栄養素を分解して補充するので当然体重減少が生じ、さらには免疫機能の低下により感染症などを合併し死に至る。自然界では飢餓に備える仕組みは発達しているが、過剰の栄養素の摂取は分解（異化）と排出が中心となり、生体恒常性の失調による食欲抑制か食物嗜好性を変える程度である。従って、主要栄養素の過不足は全身性であり重篤な障害と言えるが毒物により生じる毒性とは言えない。従って、実験動物を用いた特定栄養素の毒性（安全性）評価は摂取形態および消化器系臓器がヒトに近似した動物を選択し負荷も代謝限界を考慮した実験条件を設定して行うべきである。最終的にヒトへの外挿を前提に個体レベルでの安全性／有用性の評価を行うので、通常食性が雑食性で単胃の動物であるマウス、ラット、イヌ（ビーグル）が用いられている。又、飼料に特定栄養素を混ぜて動物に摂取させる場合では他の栄養素の割合が相対的に低減することになり、通常 10%添加が限界である。栄養素は食物に普遍的かつ低濃度で含まれており、特定栄養素が 10%を超える様な食材は我々は日常摂取することがない。この条件でも代謝限界を超えず特定臓器に病理学的変化や代謝異常が生じなければ最大

安全量は飼料中濃度 10%以上と考えられ通常使用形態では毒性は生じないと言える。

栄養素の安全性評価は毒性学上代謝阻害剤など微量で薬効を発現する薬物の安全性評価手法に準じており、動物実験結果より得られた体重 1 kg 当たりの最大安全量を種差 (10 倍) 個体差 (0 倍) を考慮し 1/100 量を示す必要がある。しかし、日常摂取量の 100 倍は主要栄養素では飼料に添加して動物に摂取 (投与) 困難であり、実験的に強制的な投与は動物への虐待であり動物実験実施にあたり守るべき動物愛護の観点からヘルシンキ条約上許されない。蛋白質の 1 日に必要な摂取量は成人では体重 1 kg 当たり 1 g 程度 (1 g /kg 体重) であり、その 100 倍は不可能である。動物実験でも蛋白質の 1 日当り摂取量はヒトと同等であるので、安全性を評価出来ないことになる。実際に人工甘味料を飼料に添加すると甘味を感じないラットやマウスは何ら毒性を認めないが、サルやイヌでは甘過ぎて動物が食べなくなり餓死する場合は報告されている。食塩も飼料に 5% 添加するとラットは体重の 2 倍以上の飲水し、飲料水が不足すると飼料を摂取出来ず脱水による障害が生じ死に至る。これは毒性ではなく実験手法上の問題である。私はウイスター (Wistar) 系ラットに 2 年間 2.5% と 5% 食塩を添加した飼料を与える実験を実施したところ生存率は無添加の対照群より高く、自然発症の癌腫や腎障害も少なく高血圧症にならなかった。飲料水 (脱イオン蒸留水) を十分に摂取すればこの系統のラットは食塩過剰摂取しても高血圧症を発症せず遺伝的素因も考慮しないと食塩過剰摂取が高血圧発症の病因とは言い切れないことを示している (Torii K., 1980)。過去の論文は腎機能障害が生じ易く食塩負荷で血圧上昇が生じ易い Sprague-Dawley (SD) 系のラットやその亜系を用いていた。ウイスター系ラットでの高食塩摂取に伴う血圧上昇の報告は少ない。このウイスター系ラットの亜系から自然発症高血圧症ラット (SHR) が京都大学で見出された。遺伝的な背景 (素因) を充分考慮する必要がある。食塩過剰摂取で血圧上昇を認めた報告はこの SD 系のラットの中でも食塩負荷で血圧上昇が生じ易い亜系 (Doh1) を用いていた (Dahl, L. K. et al, 1962)。即ち栄養素やその類縁体 (代謝物) は生体恒常性が破綻する限界以上の投与は実験そのものが不適切と考える。従って、日常摂取量を基準に何倍以上摂取したら生体恒常性の維持の限界を超えるかを基準に安全性を考慮すべきで、長期にわたって代謝限界を超える投与で生じた現象は毒性の表現型ではないと言える (Torii K. 1993)。

グルタミン酸ナトリウムの安全性

私が実際に関わったグルタミン酸ナトリウムの安全性評価結果について以下に述べたい。グルタミン酸は体蛋白質を構成する 20 種のアミノ酸の一つで、その組成の中で最も多く、約 1/4 を占め動物性蛋白質と同水準であるが、植物性蛋白質では 1/3~1/2 に近く、消化により小腸に大量のグルタミン酸が生じ吸収されると考えられる。ところが、飼料中にミルク蛋白質のカゼインを 20% (w/v) 含有する飼料を動物（ラット）に摂取させると血中濃度は摂食時（夜間）も食間時（昼間）もまったく変動しないで一日中一定であった（図 1）（鳥居，2003）。血中と脳との間には神経細胞の活動に影響する物質は血中から脳内に移行出来ない仕組み（血液脳関門）があり、脳は神経活動の担い手である神経伝達物質のグルタミン酸はすべてグルコースを基質に脳内で生合成し神経細胞から細胞外に分泌し刺激した後神経細胞に作用しないようその大部分を再取り込みしており、代表的神経興奮物質のグルタミン酸の脳内濃度は蛋白質摂取と無関係に一日中一定である。

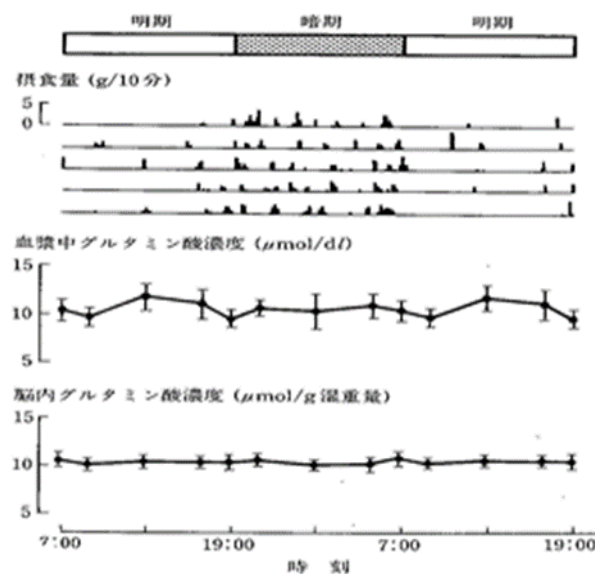


図 1 ラットにおける接触行動と血漿及び脳内グルタミン酸濃度の日内変動

20% (w・W) カゼイン含有飼料（グルタミン酸として約 6%）をラットに与えた。

又、脳内で生じるアンモニアは神経痛であるのでグルタミン酸はグルタミン酸としてアンモニアを解毒して脳外に排出している。この現象は哺乳類に共通しておりヒトでも同様である。グルタミン酸ナトリウムは基本味の一つうま味を呈する日本発の調味料として世界中でサトウキビあるいは澱粉を糖化したものを原料に醗酵法により生産され高純度かつ安価に世界中で使用され、現在年間 200 万トン超が消費されている。当然厳格な品質管理に加え、可能な限りの有用性／安全性の評価が細胞レベル、実験動物での安全性試験、そしてヒトでの安全性や有用性の検証が行われてきた（表 1、表 2）。

表 1 グルタミン酸ナトリウムの有用性

- 蛋白質を構成するアミノ酸で全体の 1/4(動物性)、1/3～1/2(植物性)を占める。
- 1908年 池田菊苗により出汁コンブより抽出同定特許化。
- 1909年 小麦グルテンの塩酸加水分解物より分離精製され、中和(Na塩)物が調味料として市販
- 糖類をグラム陽性細菌(ブレドやコリネ菌など)で醗酵生産、うま味調味料として年間200万トン超が世界中で生産消費(我国は約8万トン)。
- 国連(WHO/FAO/UNU)、各国政府が「食品に添加する通常使用形態で安全」として使用許可。GRAS (Generally Recognized as Safe) 物質。
- 我国の出汁コンブ生産量は年間3万トン以下(グルタミン酸含量3～4000トン)
- 代表的うま味物質で食嗜好性改善。
- (1993年 うま味は (umami taste)基本味として科学的認知された)
- 食事性グルタミン酸はほとんど血中に移行せず、体内および脳内では主にグルコースより生合成されリボヌクレオチド共存でうま味増強、血中(PH7.40)ではグルタミン酸Naとして存在し、中心的な神経伝達物質であり脳を含めアンモニアを各組織から除くなど生命活動の基本的栄養素。

表 2 グルタミン酸ナトリウムの安全性

- ヒトでのグルタミン酸ナトリウムの食品中の嗜好濃度は 0.5%(w/v)であり、食品の嗜好性を高める。食品添加物として利用。

実施した安全性試験		栄養学的限界 (飼料添加、10%w/v以下) 毒性発現を認めない
急性毒性試験	マウス、ラット、イヌ	↓ 通常使用では安全である物質として 食品添加物リストに収載 GRAS (Generally recognized as safe)
亜急性毒性試験	マウス、ラット、イヌ	
慢性毒性試験	マウス、ラット、イヌ	
三世代試験	マウス、ラット	
催奇形性試験	ウサギ	
変異原性試験	マウス	
行動薬理試験	マウス、ラット	
吸収排泄試験	ラット	
体内動態試験	ラット、ウサギ	
眼粘膜刺激試験	ウサギ	
アレルギー感作試験	モルモット	
その他(保存安定性、バイオジェンなど)		

特に安全性評価データはすべての生データ (appendix) を含め実験結果は英文化され主要な専門誌に掲載せられ、国連 (WHO/FAO/UNU (国連大学) や関連する専門誌委員会) 各国政府に定期的に報告書 (含む原稿論文) を提出、かつ各国の求めに応じた安全性のレビュー (再評価) も新しいデータを含めて提出して来た。その結果、米国を含め世界的に日常使用形態では安全である (Generally recognized as safe, GRAS) 物質として食品添加物リストに使用条件の制限なしとして食品添加物リストに掲載されている。

うま味調味料として世界的に利用されて来たグルタミン酸ナトリウムの安全性に問題ありとする論文が 1969 年米国の Science 誌に掲載された (Olney J. W, 1969)。生後間もないマウス (9~10 日齢) に 50% (w/v) 水溶液を皮下注射 (2-4g/kg 体重) すると脳の一部の神経細胞が壊死 (細胞死) し、同様に連続投与すると成長抑制、視床下部下垂体系ホルモン分泌異常が生じ肥満症や不妊症になるという内容であった。長年うま味調味料として使用して来た我国を始めとして何故この様な実験が実施され Science 誌に査読の上で掲載されたのかを含めてとても理解を超える内容であった。

グルタミン酸ナトリウムのヒトでの嗜好濃度は 0.5% 前後で食材にも含まれるので、調理過程で味をみて最終濃度が 0.5% 程度に調整して利用している。哺乳類のグルタミン酸ナトリウムの嗜好濃度もヒトと同水準である。その嗜好濃度の 100 倍の濃度の水溶液を新生仔マウスの皮下に注射した背景は、生後間もない体重数グラムのマウスの経口投与が高度な技術が必要で技術的に実施出来ない上に血液脳関門が生後 2 週間後に形成されるマウスをあえて使用し、脳内に神経興奮物質のグルタミン酸を無理やり入れることを考えた実験であった (図 2、図 3)。哺乳類は生誕した当初は母乳のみを授乳しているが、離乳期にさしかかると親が食べている食物を少しずつ食べ始め少しずつ母乳の割合を低下させてマウスは 4 週間後には完全離乳する。離乳現象は母乳に含まれる乳糖を分解する酵素 (lactase) 活性が低下し二糖類の乳糖を単糖 (グルコースとガラクトース) に分解出来なくなり消化管に滞留して浸透圧が上昇し不快感そして下痢を生じ母乳を嫌う様になる (乳糖不耐症)。

この離乳時期は親の食物パターンに合わせて消化吸收した各栄養素の代謝調節を円滑に行い摂食に伴う生体恒常性の失調を防ぐ仕組みが発達する上で極めて重要な成長過程であり食嗜好性の基本が形成される。脳では脳幹の神経細胞

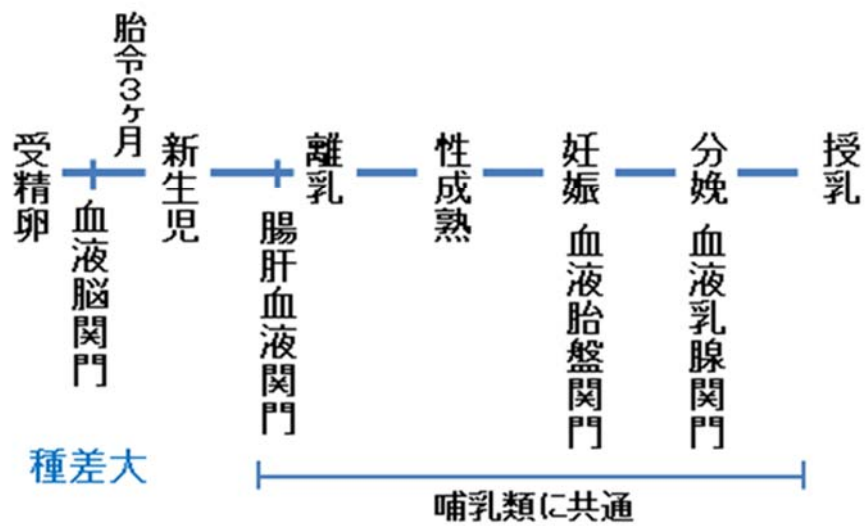


図2 ヒトにおける関門（バリアー）形成時期

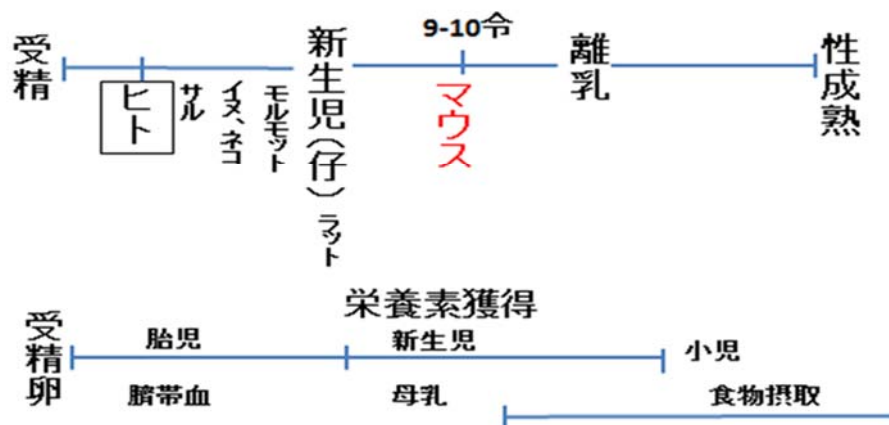


図3 血液脳関門形成時期における種差

が各栄養素の変動を認知し代謝調節を指令する。特に離乳期は視床下部の栄養素に応答するニューロンの回路形成期にあたり、血液と脳との境界部（血液脳関門）にある神経細胞に影響を生じる物質を完全に分解する能力が充分機能していないので、実験的に生理的濃度の数百倍のグルタミン酸を含む血液に暴露されると一部が脳内に侵入し、境界部のニューロンが散在性に壊死したと考えられる。この現象は完全離乳したマウスではグルタミン酸は脳内に侵入する現象は生じないことに加えて、9~10 日齢マウスでもミルクに同時に高濃度で溶解して経口投与しても脳内に何ら病理的障害は認められなかった。そして、グルコースとアミノ酸の一つアルギニンをグルタミン酸と同時に経口投与すると 10 日齢マウスの脳障害はこの二者の直接作用に加えて分泌された消化管ホルモン（インスリン、グルカゴンなど）との協同作用で局所の神経細胞の抵抗性が高まりほとんど生じなかった。即ち、栄養素共存である食品に嗜好濃度（0.5%）で添加して使用しても新生仔マウスでも安全であることが明らかになった。血液脳関門が妊娠中に形成されるモルモット、イヌ、ネコ、サルでは 50%グルタミン酸ナトリウム水溶液強制経口投与でも脳障害は生じなかった。ヒトは妊娠 3 ヶ月頃血液脳関門が形成されるので、指摘された安全性問題はヒトでは考えられず生後間もないマウスだけは 50%水溶液を空腹時に大量に摂取しないよう注意をして欲しいというのが精一杯である。ところが、マスメディアを通じて広がった新生仔マウスにおける実験的グルタミン酸の神経毒性がヒトでも生じるかの様な誤解を解決するのは高度な生理学的背景を一般消費者が正しく理解し、従来通り調味料として安心して利用出来るように科学的事実を一流英文専門誌に発表し続ける他に手段がなかった。

我々は安全性データを一流英文専門誌に査読を受け掲載し続け、同時に国連や米国 FDA の担当者に説明したところ、専門家では安全性は理解が得られたが、同時にグルタミン酸ナトリウムの食品への添加による有用性は何かと極めて本質的な点を聞かれた。うま味物質は食品の嗜好性を高めるとの説明に対し、うま味とはどんな味で学問的に基本味として認められているのか、その呈味は決しておいしいとは思えない物質を食品に添加して嗜好性が高まる仕組みはどうなっているのか、そしておいしくなると食べ過ぎて肥満症にならないか…と次々に疑問に答える必要が生じ、我々は本格的に有用性研究に取り組むことになった。グルタミン酸ナトリウムの有用性は国際共同研究を基本に展開し研究成果は一流英文専門誌に掲載し、世界中の認知を高め有用性をゆるぎないものにすることにした。

グルタミン酸ナトリウムの有用性研究の考え方とその展開

まずグルタミン酸の有用性研究について述べる前に、栄養生理学的に食すること（食欲と食行動）、消化吸収と代謝調節、健康の基本である生体恒常性について考えてみたい。我々は胎児期にまず神経系の基本的な管構造を持つ脊髄が形成され、後に頭部となる一部が陥入して原始的な口（原口）が形成され、管状の構造が体内に延長して袋状の胃となる。一方、反対側に肛門（原肛）が形成され同様に体内に陥入延伸して大腸そして小腸になり、最終的に胃と小腸が胃から小腸への出口（幽門）で結がる。形成された初期の小腸（原腸）から胆管が出来、さらに肝そして膵などの消化吸収と代謝に関わる臓器が形成されていく。一見、一本の管状の消化管は胃から小腸への出口である幽門を境に臓器としての成り立ちは大きく異なり、当然、消化吸収での役割も異なる。基本的には口腔、咽喉頭、食道そして胃までは水そして類似の性質を持つアルコール類以外はほとんどの栄養素の吸収はなく、摂取した食物の栄養情報（食情報）は、受容体を介した神経系の応答や消化管ホルモン分泌などの内分泌系の情報に変換され脳に入力される。脳は食事の間は食物そして各栄養素の摂取を認知しているが、食間時は心搏出量の 1/30 しか血液が消化管へは送らず次の食事に備えるよう休息している。食物摂取を脳が認知すると消化吸収および代謝に備えるため消化器系臓器に食間時の約 5 倍の血流を集中させ吸収される各栄養素の濃度変化を緩和するとともに代謝調節により急な濃度変化を調節する。強力な消化液から消化管を守るよう消化液や粘液を産生して間もなく始まる本格的な消化に備える。そして脳は胃での初期消化の進捗を見守りながら液状化した消化産物を幽門の開閉を調節して小腸（十二指腸）に少しずつ搬送（胃排出）することになる。胃での食物の消化は、まず脳が 20 種のアミノ酸から構成され生体恒常性が厳密に調節されている蛋白質の存在を知り、胃内を胃酸（塩酸）で強酸条件 (pH1~2) にして巨大な蛋白質分子をアミノ酸が数個から 10 個前後が結合したオリゴペプチドに分解する強力な蛋白分解酵素のペプシンを含む胃液を分泌することから始まる。食事性蛋白質を構成する 20 種の各アミノ酸の組成は多様であるので、各アミノ酸の恒常性維持に必要な情報は実際に消化吸収する小腸から肝に至る過程で生じる迷走神経を介した内臓感覚が重要となる。同時に強酸性 (pH0.57) の胃酸により胃内にある他の生命体の組織を可能な限り変性させ異物として認識して、アレルギー反応が生じない状態になるまでバラバラに徹底的に分解する。蛋白質はアミノ酸、DNA や RNA などの遺伝の担い手は核酸（ヌクレオチド）から生体で再利用出来ない尿酸にまで異化、炭水化物はグ

ルコースを中心とした単糖類として小腸から吸収、体内で特に脳と筋でエネルギー源として利用する。脂質は本来免疫原性はないが、一部は脂肪酸として消化吸収のエネルギーとして利用するが、大部分は胆汁酸とミセル（カイロミクロン）を形成しリンパ管を介して体内に移行する。従って、胃での食物の消化はまず摂食と蛋白質の有無の認知に始まりその後の消化吸収過程開始の重要なシグナルと言える。

消化過程で何らかの異常が生じると神経系を介して脳に入力され、摂食を中断し食欲を抑えながら胃内容を嘔吐する。これはすでに食物が胃から小腸に移行しても同様に生じ、嘔吐に加え下痢によりすべての摂取した食物を肛門から体外に排出し、幽門を閉じているので腸内容が胃に逆流することはない。大腸内容物が逆流し胃内容とともに吐き出した場合は腸閉塞などの重篤な疾患の予兆でありすみやかに外科的な処置が必要となる。消化管は身体の中を通っているが、まだ体外であるので食事に伴う病原菌や毒物の摂取などの何らかの問題発生時の最後のバリヤーとして機能していると言える。この時の不快感は身体を健康に保つ上で重要なアラームで消化管での異常がない疾患でも生じる。何らかの生体恒常性の破綻が生じると脳は食事と関連づけて嘔吐と下痢が生じることはよく経験することである。その代表的な例が脳卒中（脳梗塞や脳出血）で脳内の情報処理が混乱した時も嘔吐や下痢が生じる。これは生じている不快症状は身体に悪い食物を摂取したと脳は理解（誤解）していると考えられる。

我々は胃における化学感覚の担い手である迷走神経の脳への入力を担う求心性線維の応答性を麻酔下のラットを用いて調べたところ大変重要な事実を見出した。迷走神経は口腔（咽喉頭）、食道、胃、小腸、大腸、そして心、肝や膵そして腎など消化吸収と代謝調節に関わるほとんどの臓器を支配する重要な自律神経系の一つ、副交感神経系で、その神経情報は食事に伴う各栄養素の体内への移行をモニターしており、食後の生体恒常性維持の中心的役割を果たしている一方、嘔吐や下痢に関しては交感神経系が担っている（図 4）。食物を嚥下する際の咽喉頭の味覚、食物が食道を通過する過程や胃での物理的な拡張および胃液の分泌など一連の消化の仕組みを研究することが中心で食情報に関しては基本的に栄養素を吸収しない臓器であるので、栄養素に対する化学感覚の対象としてはほとんど研究されて来なかった。

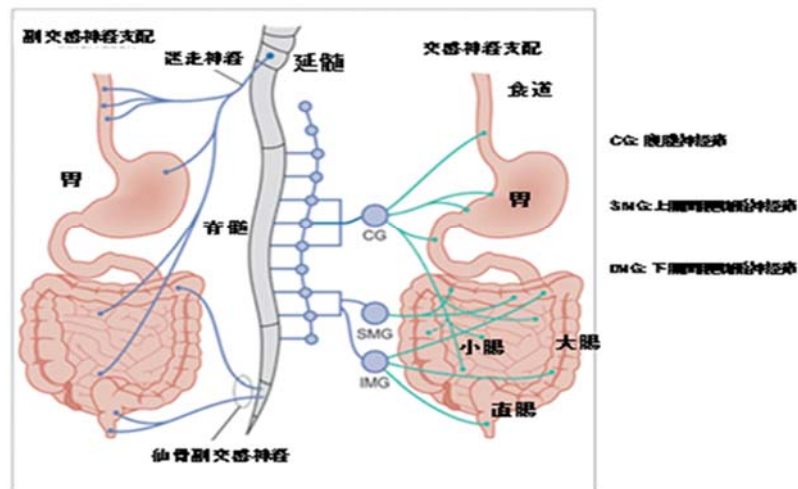


図4 消化管の自律神経系支配の仕組み

、小腸から吸収された栄養素が肝に移行する肝門脈や肝そのものを支配する迷走神経の小腸枝や胆枝での応答性はアミノ酸、糖、脂肪酸などほとんどの栄養素に対してそれぞれ興奮性もしくは抑制性に応答する。迷走神経は多数の神経線維の束で消化管からは脳へ食情報を送り（求心性）、逆に脳から各臓器へ機能をどう調節するかを示す情報を送る（遠心性）神経線維が半々ずつ混在しており、電気生理学的に電極で記録すると興奮性と抑制性の情報が相互に相殺されて総合化されてしまい個々の栄養素の情報に由来する神経応答そのものを記録出来ないという実験手法上の問題がある。このような背景から迷走神経活動の解析が困難で神経線維の束に消化器系臓器から脳に入力する求心性線維とその逆で脳から指令を送る遠心性線維の応答性の相異から、各神経線維が独立して特定の栄養素に関する情報を伝達していることは理解出来るが、研究手法上の制約から研究が遅れており世界的にも研究者は少ない。特に味覚における迷走神経はほとんどのアミノ酸や糖などの栄養素に応答し小腸や肝を支配する迷走神経の応答性と類似性が高くないことや神経支配領域の咽喉頭部の味蕾を刺激しその部位に電極を刺入して記録することが電気生理学的に困難であることから味覚の研究者もあまり興味を示さなかった。又、食道を支配する迷走神経の応答も化学感覚よりは物理的な圧迫や拡張伸展に対する応答が中心で栄養素の吸収もないので興味ある研究対象とは言えない。栄養素の吸収が基本的に生じない胃も同様で食に関わる食欲、嗜好性、満足感などの生理学的研究対象にはならなかった。

我々は実際に 20 種のアミノ酸、多様な糖類、食道などの電解質を用いてラットの胃の内腔側より刺激し迷走神経胃枝求心性線維の応答を調べてみるとアミノ酸のグルタミン酸のみに強い応答を示したが、アスパラギン酸を含め構造が近似している他の栄養素には全く応答を生じなかった（図 5）。

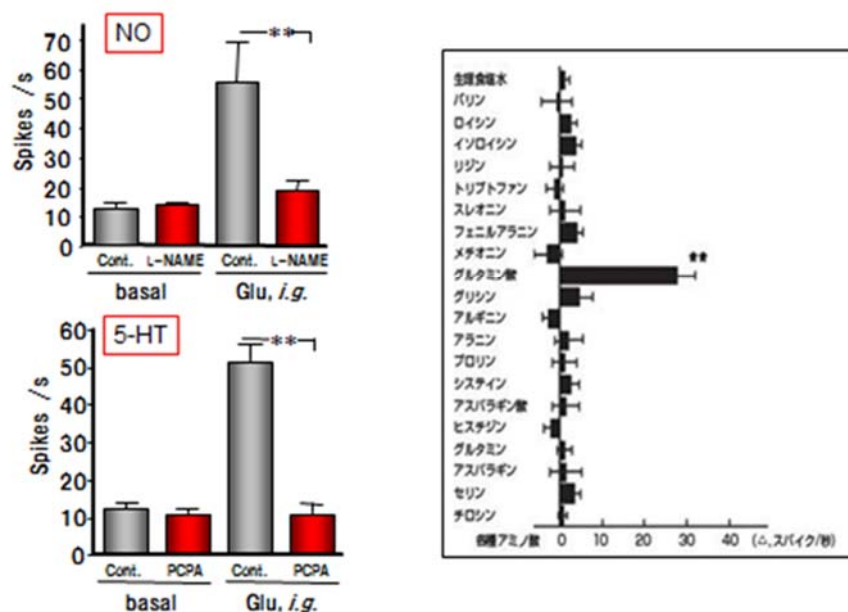


図 5 アミノ酸に対する迷走神経胃枝求心性線維の応答

グルタミン酸（ナトリウム）による神経応答は、一酸化窒素(NO)合成阻害剤処置で 95%、セロトニン(5-HT)潤滑剤処置で完全に消失した。

これは当初全く予想していない現象であった。グルタミン酸は味覚ではうま味の代表的物質で核酸関連物質のイノシン酸やグアニル酸との共存によりうま味の相乗的（掛け算）増大が魚類からヒトまで生じる。そこでイノシン酸などのリボヌクレオチドを用いて同様に迷走神経胃枝求心性線維の応答を調べるとこれらうま味物質でも応答することを認めたが、味覚では脊椎動物に汎く認められるグルタミン酸との共存による相乗的増強は生じず相加的（足し算）であった。すなわち、胃のグルタミン酸と核酸関連物質との受容の仕組みはそれぞれ独立して存在し、相互作用は生じない可能性があり味覚とは基本的に異なっていることを示している。グルタミン酸は食事性蛋白質を構成する 20 種のアミ

ノ酸の中で飛びぬけて多く全体の 1/4～1/3 である。弱いうま味を呈するアスパラギン酸がグルタミン酸に次いで多い。胃でのペプシンによる蛋白質消化はグルタミン酸、アスパラギン酸、そして類似の構造を持つ苦味とうま味を呈するバリン、イソロイシン、ロイシンの分枝鎖アミノ酸の部位のペプチド結合を加水分解して切断する。従って、胃の消化産物はうま味と苦味のオリゴペプチドが大量に存在し遊離のグルタミン酸も産生される。後に述べるが胃液などの消化液にも血中の数倍の濃度のグルタミン酸が存在していることから胃内の遊離のグルタミン酸の存在は蛋白質を食べ胃液が分泌されていること、即ち摂食し消化が始まっていることを迷走神経を介して脳に入力していることを意味している。グルタミン酸刺激により胃粘膜上皮細胞（粘液分泌）は酸化窒素(NO)を分泌し近傍の基底顆粒細胞からのセロトニン分泌を促し迷走神経終末のセロトニン 3 型受容体を介してグルタミン酸シグナルは脳に入力する（グルタミン酸シグナリング）（図 6）。

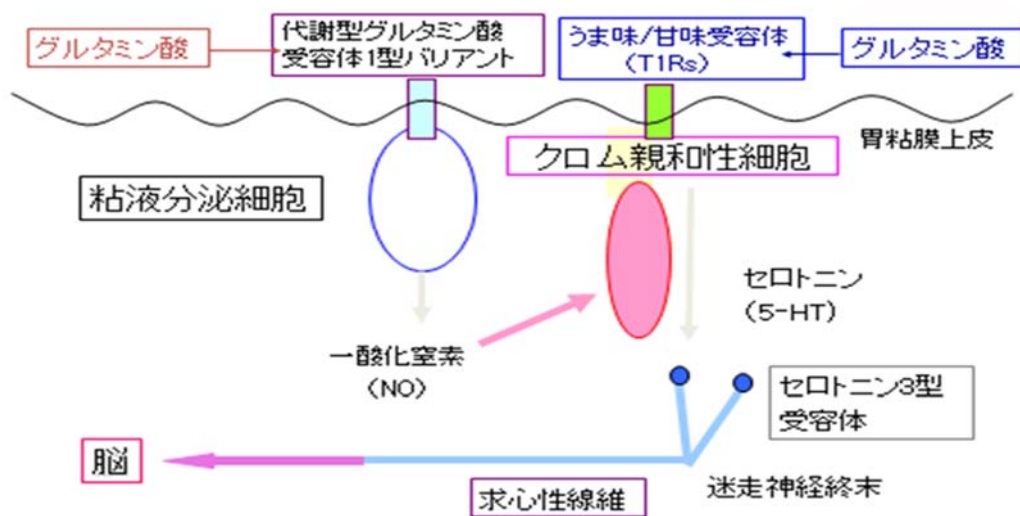


図6 胃粘膜側でのグルタミン酸刺激の受容と迷走神経胃枝の応答の仕組み

胃におけるグルタミン酸(ナトリウム)刺激による神経応答は大部分が粘液分泌細胞の代謝型グルタミン酸受容体1型を介し、ホルモン分泌を担うクロム親和性細胞にあるうま味／甘味受容体(T1Rs)は5%以下である。

NO 産生阻害剤(L-NAME)やセロトニン涸渇剤(PCPA)前処置でグルタミン酸シグナリングは消失する。胃でのグルタミン酸刺激の受容は粘膜上皮を構成する粘液分泌細胞にある代謝型グルタミン酸受容体 1 型バリエーションで粘液分泌するとともに味神経も迷走神経延髄孤束核を経由して脳に食情報を入力するが、両者の延髄孤束核への入力のタイミングも部位は異なり食情報の処理が混乱することはない。延髄孤束核の近傍には最後野と呼ばれる部位がありここが嘔吐中枢である。そして延髄孤束核から生体恒常性維持を担う視床下部の食欲と摂食を調節する外側野（摂食中枢）と腹内側核（満腹中枢）へ食情報は伝達され、身体が生理的に求める栄養素を充足するには何をどれだけ食べれば良いかを過去の食体験に基づき判断することになる。又、腹内側核は交感神経系を興奮させて余剰に摂取したエネルギーを体熱産生を高めて体温を軽度上昇させて体外に熱として放散し、肥満を防ぐ重要な役割を持っている。迷走神経による食情報は食事の後の栄養素の獲得と各栄養素の生体恒常性維持を脳が認知するまで極めて重要な役割を担い続けることになる (Uneyama H. et al. 2006)。

味覚は口腔にある約 1 万 2000 個の味覚受容器である味蕾が担い手で舌上皮組織に大部分があり口腔の天井部を形成する粘膜組織の軟口蓋部にも少数（数％程度）存在する。味神経は舌前方の茸状乳頭の味蕾を顔面神経系、舌根部の有郭乳頭の陥凹部や舌側部の葉状乳頭の味蕾を舌咽神経系、咽喉頭部の味蕾は迷走神経系が支配している。従って、味情報は各神経系により脳内に別々に入力して処理されているが、食物摂取の情報は味覚でかなり厳密に評価され過去の食体験を基本にして問題がない場合のみ嚥下することになる。一方、消化吸收過程は約 1 万 6000 本の神経線維の束である迷走神経が脳への栄養素の情報を入力し、脳からの消化吸收の指令を消化器系臓器に出力している。口腔内の各味蕾は約 100 個の細胞から構成され、その半数が味を受容する味細胞で形態学的に分類すると甘味、苦味、うま味に応答し、味神経と直接シナプス結合をもたない味細胞で細胞膜が突出した味毛部分に膜貫通型の受容体が存在している。甘味は T1R1/3 の 2 種の異なる蛋白質が結合している二量体が担い、うま味は T1R2/3 の二量体がヌクレオチド類共存によるうま味の相乗的増強を担い、並行してグルタミン酸を特異的に結合する代謝型グルタミン酸受容体(mGluR) 1 型も有力な受容体候補である。著者が米国のペンシルヴァニア大学モネル化学感覚センターでヒトの 10 倍も味蕾が存在するウシの舌粘膜上皮より調整した味受容膜への特異的グルタミン酸結合量が共存するヌクレオチド（イノシン酸、グアニル酸など）により数倍増大する現象を見出した（図 7）。

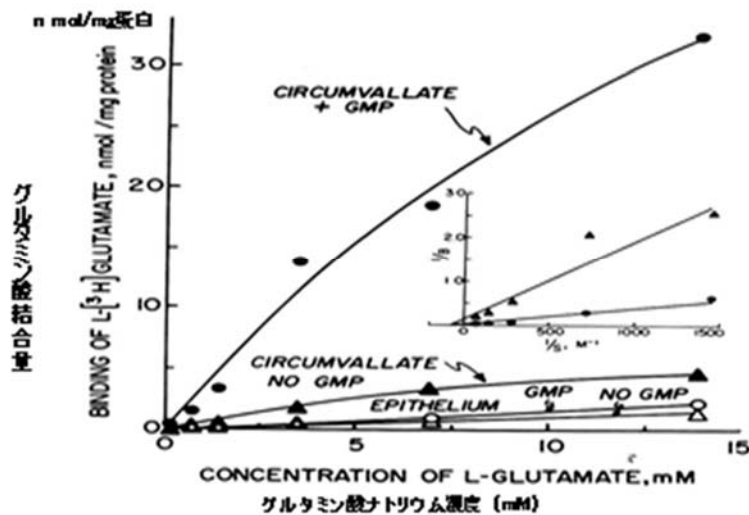


図 7 ウシ味蕾におけるグルタミン酸のうま味受容体への結合とグアニル酸ナトリウム (GMP) 共存効果

ウシの舌より味蕾の70%が集中して分布する有郭乳頭 (Circumvallate) 上皮と味蕾の分布しない舌側面の上皮 (Epithelium) を用いてグルタミン酸の特異的結合量を測定し、1mM グアニル酸ナトリウム (GMP) 共存の有無による比較を行った。両者による相乗効果が明らかになった。

大量のアイソトープを用いた実験であったが現在では分子生物学的手法によりうま味受容の仕組みを一気に解明した (Torii K. et al 1980)。苦味はT2RSと呼ばれる受容体が30種以上見出され多様な苦味物質を結合すると考えられている。これらの味覚受容体は消化管のみならず肝や脾さらに脳などの消化器系臓器にも分布していることが明らかになった。

一方、各栄養素の消化吸収と代謝を調節するのも迷走神経である。迷走神経は多数の神経線維で構成され、各線維は消化器系各臓器から脳に入力する求心性線維と脳からの指令を出力する遠心性線維はそれぞれ独立して存在している。残念ながら単一の神経線維末端に存在する受容体がどの栄養素にどのように応

答し、得られた食情報が脳内でどのように処理し各消化器系臓器に脳から指令を出しているかを調べるには単一神経線維レベルで記録解析して解明する必要がある。電極を用いて特定の栄養素に対する神経活動を単一神経線維で記録するなど電気生理学的に長年試みられて来たが、成功したとは言えない。各栄養素の刺激に対応した味神経応答は単一神経線維で技術的に確立しており多数の報告がある。一方、味神経単一神経線維の応答性は多様な味質に応答を示し、各味神経線維が特定の栄養素に対応して応答しているのではないことから、味覚情報の処理は脳で行われていると言える。同様に消化吸收に伴う内臓感覚も迷走神経を介して脳で情報処理され、栄養素の何をどれだけ摂取したかの認識も脳で処理されると考えられる。味覚を担う味神経（顔面、舌咽、迷走各神経系）も、内臓感覚を担う迷走神経も延髄孤束核の別々の部位にある神経細胞に入力するが、入力タイミングが異なり相互に情報交換することはない。従って、食情報は基本的に脳幹にある視床下部を中心に食情報が入力され、食欲、嗜好性、代謝の調節が営まれていると言えよう。

うま味嗜好性と肥満抑制

和食の担い手としてのうま味嗜好性と肥満抑制との関わりについて考えてみたい。我国のコメを中心に魚介類や野菜を食材とした食文化は、現代病である肥満症発症抑制に貢献している可能性がある。我国は先進工業国の中で治療が必要な病的な肥満症（BMI 25 以上）が最も低く中等度の肥満症以上の出現頻度が3%以下で30%以上の欧米とは日本型食事（和食）が動物性脂肪や糖類の摂取が少ないにもかかわらず、嗜好性が高く満足感が得られることが大きな理由である。我国同様、肥満症発症頻度が低い韓国の食文化や食習慣に共通しているのは魚介類や醃酵食品を利用しうま味が中心の食事である。欧米型の食事では食後の高砂糖／高脂肪のデザートが一般的であるが、和食では果物程度ですでに満腹感を食事で得ていると考えられる。公衆衛生と保健環境が整備されている我国は、人口も多く工業先進国の中で最長寿国でまだ平均寿命が伸び特に女性は90歳、男性は80歳を超えると考えられ世界的に注目されている。

極めて異なっていることが注目される伝統的な和食の基本は多様な食材を可食部を分離し、乾燥保存されたコンブや魚介類、特にカツオ、マグロやサバなどを乾燥したもの（節）を薄切し軟水で煮出したうま味の強い出汁（だし）で多様な食材を調理することである。その本体のうま味物質はアミノ酸のグルタミン酸や類縁体のオリゴペプチドであり、核酸分解物のイノシン酸はカツオ節

やサバ節に多く含まれ、グルタミン酸との共存によりグルタミン酸のうま味受容体への結合を増強しうま味強度を相乗的に増強する。又、干しシイタケに多いグアニル酸もイノシン酸と同様のうま味増強効果がある。糖類を原料に発酵法により高品質で安価に工業生産された我国発のうま味調味料のグルタミン酸ナトリウム(MSG)は世界で年間 200 万トン超が消費され、同様に生産されるグアニル酸やイノシン酸との併用によりうま味がさらに強くなり、食文化の相異を超えて食事の嗜好性や喫食率の向上に役立っている。我国発のうま味調味料が食文化の異なる人々に受け入れられているのはうま味が基本味の一つであり、食物をより食物として認識する上で蛋白質摂取のマーカーとしての役割があると考えられる。我国は仏教のタブーである動物（体毛があり温血であること）を殺生することを禁ずる教えを厳格に守ったこと、魚類や鳥類は動物の範疇に入らないことからある程度食べられてきたが、限定的であった。蛋白質を求めることが相互に働き、不足する必須アミノ酸はマメ類の蛋白質で充足することによりうま味を基本にした野菜や穀物中心の食生活を発展させたと考えられる。

食嗜好性は好ましい食体験の記憶の反復で形成されるので、一回でも不快な食体験をするとすみやかに記憶され類似の食物を忌避する行動（条件付け忌避行動）を示す。特に離乳期の食事は母乳以外初体験であり特別重要で小児に不快感を起こさないよう注意が必要である。食事での味と匂いの情報を前提に、消化吸收後に身体が生理的に必要とする各栄養素を確実に充足出来たことの認知に伴う満足感が嗜好性形成に大きく関わる。和食を世界に広げる上でうま味を中心としたフレーバーを生じる出汁（だし）を作る際の伝統的な食材、特にコンブとうま味を増強するイノシン酸を含むカツオ節の増産と供給が極めて困難であることが大きな障害となる。乾燥コンブの生産は年間約 3 万トンで漸減傾向にあり、この中に含有するグルタミン酸ナトリウムは最大 3~4 千トン程度で我国の消費量の 8 万トンに比べればわずかである。又、我国はカツオ節の原料のカツオは世界漁獲量の 1/3 を超えて消費しておりマグロと同様すでに我国が消費するのも限界である。従って、呈味（うま味）は植物由来の糖類を用いて醗酵法で工業生産されたグルタミン酸やイノシン酸を適切な嗜好濃度で用い、従来の出汁の香りはコンブやカツオ節を風味として少量添加することで伝統的な出汁に極めて近似した雑味の少ない高級な出汁となり、これを調理に用いることで食事は充分味と匂いとが納得出来る状態になる。結果としてコンブやカツオ資源の保護にもつながっている。現在のグルタミン酸やイノシン酸の生産方法は農業生産されるサトウキビの糖蜜や炭水化物（デンプン）の加水分解した

糖類を原料に病原性のない好気性のバクテリアでうま味物質を大量に醗酵生産している。従って、世界中の原料のある地域でより安価で安定的に供給出来食文化に関わりなく世界中でうま味調味料として利用されている。

我々の食習慣や嗜好性は極めて保守的であり、おいしさを左右するフレーバー（味と匂）の基本的組合せは幼児期よりすり込まれ食事毎に強化されており容易に変化することはない。食事を摂るタイミングは消化吸収やその後の代謝調節する必要から我々が海外旅行の際、時差で本来食べ時ではない時に食事を摂るので、食欲が抑制され消化吸収能力が低い睡眠期では食べ慣れた日本食を欲するのもやむを得ないことである。一般的に肉食動物は基本的に同種もしくは近縁種の動物を捕食（共食い、cannibalism）しない。これは種を維持することの他に、共通の伝染性疾患や寄生虫などの罹患を防ぐ上で重要な仕組みである。哺乳類は生後例外なく母乳で成長するが、離乳期に自然界での食物選択のやり方を親から学習し、離乳期の最終段階で摂食を始めると肉食、雑食、草食の各食性に適合するように身体も消化器系臓器も発達する。

動物は基本的には食べられる物は何でも食べ消化吸収することが出来るが、健康の前提となる体液（血液）中の各栄養素の濃度を正常な範囲に維持する（恒常性）必要から、身体が欲求する各栄養素を過不足なく食物から得るには手に入る食物を巧みに量的質的に選択摂取し消化吸収過程での高度な代謝調節する脳を中心とした仕組みが必要である。我々は歯列や消化管の構造から雑食性の食性で調理加工した食物を食べるように文明化しても基本的には現在も変わっていない。自然界から食べられる食物を過去の食体験の記憶から形や色などの視覚情報により探し出し、さらに嗅覚で確認してから摂取する。次いで口腔内で咀嚼する過程で生じる味覚により含まれる栄養素を推定する。蛋白質は20種のアミノ酸で構成されているが、うま味のあるグルタミン酸そしてアスパラギン酸が突出して多いので、食物がうま味を呈すれば蛋白質摂取を認識することが出来る。炭水化物は主にグルコースで構成され、食物中に含まれる糖類や唾液のアミラーゼによる炭水化物から分解されたアミロース（グルコースが2分子結合）の甘味で認識する。電解質は体液中のナトリウムを体内に貯蔵する臓器がなく腎機能を高度に高めて体内保留しているが、どうしても生理的に失われるナトリウムを補充する必要から塩味をマーカーに自然界から塩類を探し出す。苦味は植物のアルカロイドなどの毒物のマーカー、酸味は未熟な果物や腐敗した食物との認識により摂食を抑制するので、欠乏している栄養素を生きるため摂取する場合を除き嗜好性は低い。これらは我々に受け継がれている。

一方、寒冷な冬期を生き抜く前提条件は生理的欲求以上に食物の豊かな秋期の間にエネルギー源を過剰に摂取し脂肪として体内に蓄積し越冬に備えるよう十分な量を体内に蓄積する能力であった。常に飢餓に伴う活動性や体温維持する上でエネルギー源の過食は脳が中心的な神経伝達物質のグルタミン酸生合成の基質として大量に消費（成人男子のカロリー摂取を 2000Cal とすると 500Cal 相当のグルコースを要求する）するので、グルコース源につながる栄養素を摂取する場合は不快感も生じず好ましい食行動として脳は許容している。従って、炭水化物と脂質を中心としたスナックやデザートはいわゆる「別腹」となり余剰なエネルギーは体内で脂質に代謝され一過性の高血糖症や高脂血症になるが、当然不快感はなく血糖値上昇に伴う満足感を生じ余剰に摂取したエネルギーはやがて中性脂肪として脂肪組織に貯蔵され血糖値を含め生体恒常性は維持出来る。この仕組みは脳の腹側被蓋野のドーパミンの働きにより側坐核が恒常性の乱れに対し不快感を生じずに糖質や脂質に対し過食や「やみつき」現象（依存性）を許容することによる。蛋白質や電解質摂取にはアミノ酸や電解質の厳密な恒常性がありこの様なやみつき現象は生じないので、過剰摂取にはつながらない。

食行動で我々と動物とで決定的に異なるのは食材を加熱調理して食べることである。ヒトが食物を加熱調理するようになったのは 200 万年前である。アフリカの熱帯雨林地帯に樹上生活していた我々の先祖は地殻変動により大地溝帯が形成され気候が乾期があるサバンナ化したことによりジャングルが消滅し樹上生活が困難となり、地上での生活を始めた。捕食者は大型肉食動物から逃れ食物を求めて夜間行動し生活圏も広がり、寒冷な冬期に暖をとるとともに夜間の明りや火を恐れる肉食動物から身を守るなど多様な火の利用の中から、自然発生的に加熱調理が始まったと考えられている。動植物の食材は炎により表面殺菌し、蕉蒸や乾燥により水分を減少させることで保存性が高まり、低分子量の呈味物質が増大し嗜好性も向上する。さらに 1 万年前に大河（チグリスーユーフラテス河やナイル河）の氾濫原で始まった麦類の栽培はエネルギーと蛋白質を含み長期保存出来る穀物を常時確保出来るので、人々は定住が可能となり古代文明につながった。保存した穀物を脱穀し、他の食材を水とともに加熱調理する過程では粘土製の土器の発明は必須条件であり、水とともに食材を加熱殺菌し多様な栄養素の消化吸收を効率化するとともに、嗜好性も著しく高めた。特に炭水化物はほとんど消化出来ないが加熱により α 化することにより消化酵素によりグルコースに分解しほぼ 100% 消化吸收出来、エネルギーとして利用出

来るようになった。結果として、穀物を中心とした食糧生産の量的質的拡大により飢餓からの開放にとどまらず、より強い満腹感を得ようと過食や高カロリー一食の嗜好による肥満症、さらに糖尿病などのメタボリックシンドローム発症などの問題を生じている。これは飢餓に対応出来る仕組みが裏目に出た結果と言えよう。

言うまでもないが、食事はまず活動性と体温とを維持する上で不足しやすいエネルギー源の確保が第一である。体内には大量の体液と体蛋白質があり蛋白質や体内に貯蔵する臓器のないナトリウム以外の電解質の欠乏には短期間ではない。一方、生命活動で最も重要な栄養素は機能を持つ蛋白質であり、その生合成の基質である体液中の 20 種のアミノの恒常性は健康維持に必須である。血中アミノ酸はマウスからヒトまで同じ濃度を食事に影響を受けずに一日中維持しているので、蛋白質の摂取は極めて重要でその認知は生命活動の継続の保証として脳では満足感が形成される。蛋白質を構成する 20 種のアミノ酸の中でうま味を呈するグルタミン酸が最も多く次いでアスパラギン酸である。ヒトでは 9 種のアミノ酸は体内で全く生合成出来ないか不十分であるので、他の生命体を捕食して蛋白質を消化吸収して獲得する必要がある。従って、うま味のある食物は蛋白質摂取を期待出来、実際に消化過程で消化管からの迷走神経を介した各アミノ酸、特にグルタミン酸の情報（内臓感覚）により蛋白質摂取を認知し、吸収過程で必要とする他の栄養素の摂取も認識することにより満足感を形成する。脳はアミノ酸の恒常性を厳密に維持する様、高度で複雑な代謝調節を神経性（迷走神経）および液性（消化管ホルモン）で行い、並行して摂食量はいま味による満足感により抑制されて過食は生じにくい。この仕組みが先進国の中で日本人に肥満症の発症頻度が最低である一つの要因と考えられる。哺乳類は食物の少ない厳冬期に備えて、生理的欲求を超えて炭水化物や脂質を摂取して脂肪として体内に蓄える能力を持ち脳が許容し、高血糖症や高脂血症が生じてても不快感を生じないので、両栄養素摂取は肥満症を防ぐ上で我々は特別意識して摂取を調節する必要がある。小型実験動物であるマウスやラットは体重に対する体表面積が大きく体熱の放散が著しいので体温を維持するため体重に比べ大量の飼料を摂取する。高砂糖高脂肪食を与えるとラットは高い嗜好性を示し、余剰のエネルギー源により高血糖症と高脂血症を呈し脂肪組織は発達し、典型的な肥満症（食餌性肥満症）となる。そこで 1%MSG 水溶液を水とともにラットに与え自由に選択摂取させると MSG 水溶液が摂水量の 95%を占め、特に摂食時に摂水していることが明らかになった。即ち、胃からのグルタミン酸シ

グナリングにより体熱産生が高まり余剰に摂取したエネルギー源が体熱として体外に放散する可能性を認めた。そこでグルタミン酸シグナリングによる肥満症発症抑制効果について調べた。

離乳期から高砂糖高脂肪食を与えたラットに 1%MSG 水溶液と水とを与えて体重、体脂肪量、血液性状について 1 年間調べ、水のみを与えた場合を比較した。摂食量は両者に全く差がなくエネルギー摂取量は 1%MSG 水溶液摂取の場合総エネルギー摂取量は高くなるが、体重、皮下および腹口腔内脂肪は著明に低値を示した。血糖値や血中のコレステロールおよび中性脂肪濃度は両者同等であったが、体内で脂肪分解に関わるレプチン濃度が 1%MSG 水溶液摂取の場合、正常値にとどまり、脂肪分解が円滑に営まれ体熱として放散することで脂肪蓄積の抑制とが立証された（図 8）。うま味が中心的役割を果たしている食文化は満足感を生じることにより肥満症発症を抑制する可能性が高いと考えられる

（Kondoh T. et al 2008）。現在、うま味調味料であるグルタミン酸、イノシン酸などは世界中で利用されているが、食習慣を変えるところまでには至っていない

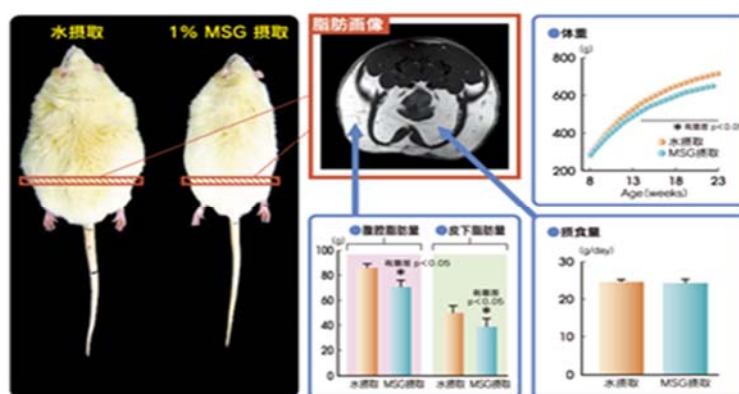


図 8 MSG 水溶液の摂取による肥満抑制効果

うま味は高カロリー食による肥満を抑制することが動物実験により示唆された

東アジア沿海部のうま味の食文化圏では経済発展の後でも我国同様肥満症が欧米に比べ著しく低い。和食を世界中に広めるなどで今後の努力が重要と考える。

食行動におけるグルタミン酸シグナリングの役割と脳機能

栄養素の中で食欲を抑制する栄養素として蛋白質欠乏および蛋白質は量的には充分であっても構成する 20 種のアミノ酸の過不足（インバランス）が知られている。加えて体内で生合成が全く出来ないか不十分な 9 種の必須アミノ酸のいずれかに不足があると食後に生じる不快感から食欲が強く抑制され著しく摂食量が低下するとともに欠乏栄養素を含む食物を強く欲求し、欠乏栄養素の充足により食欲はすみやかに正常化する。一方、我々は行動学的研究から蛋白質栄養状態が良好な際にうま味物質の 150mM グルタミン酸ナトリウム (MSG) を嗜好し蛋白質や 9 種の必須アミノ酸のいずれかの欠乏では例外なく 150mM 食塩を嗜好することをラットやマウスで認めた。この両者の欠乏の影響は食欲を抑制しすみやかに生じ食塩を摂取し体液（0.9%食塩）を維持し、蛋白質栄養状態の失調が解消すると MSG を摂取することから回復過程でのアミノ酸代謝で生じるアンモニアの解毒しつつアミノ酸の恒常性回復に重要な働きを有していると考えられる。血中アミノ酸濃度はマウス、ラットからヒトまで同じ濃度で一日中ほぼ一定で蛋白質を含む食物の摂食時もほとんど変動しないが、食事性蛋白質欠乏は全ての必須アミノ酸欠乏に直結しており、グルタミン酸のシグナルが口腔内の味覚（うま味）の他に消化管での蛋白質消化吸收過程でのエネルギー源摂取のマーカーとして全身性に働いていると考えた。

そこで我々は食後の消化管で生じるグルタミン酸による情報（グルタミン酸シグナリング）の役割を脳を中心に解明することにした。すでに述べた様に、グルタミン酸を受容する仕組みが胃の粘膜上皮組織にある。胃からの迷走神経を介したグルタミン酸シグナリングは味覚と同様延髄孤束核に入力するが、入力を受ける神経細胞の存在部位は味覚の入力部位とは異なっており時間的にも大きく異なることから相互に情報交換（cross talk）はないと考えられる。胃におけるグルタミン酸シグナリングによる脳機能の変化について無麻酔条件下でラットを用いて調べた。あらかじめラットの胃にカテーテル（細管）を外科的に留置し、ここから代表的な栄養素の水溶液を注入して、味覚の影響を除いて内臓感覚のみの刺激を消化管に与えた際の脳の応答性を調べた。胃内に電解質（食塩）、炭水化物（グルコース）、蛋白質（グルタミン酸ナトリウム, MSG）の摂取刺激として、60mM の水溶液を夜間絶食させたラットの胃内にゆっくり注入（1ml/100g 体重/分）し、脳機能の経時的変化を機能型 MRI（4.7 テスラ）で高頻度にスキャン（5000 回/秒）して画像化して観察したあらかじめラットは MRI 装置に充分順化させ自発的に超電導磁石中央にあるプラスチック製の容器

内で安静にするよう訓練し、報酬として 60mM グルコースを与えた、約 1 ヶ月の訓練でほとんどのラットは修得し、MRI 装置が動物飼育施設内にあり、繰り返し実験に使用出来る条件が精度の高い観察を可能にした。

刺激した三者に共通した脳機能の著しい変化は記憶を担う海馬 (HIP) であったことから、栄養素の摂取は記憶学習機能を強く活性化するとと言える。食塩刺激は 60mM と体液 (145mM) より低濃度であることもあり海馬の他は浸透圧の調節に関わる部位にのみ応答を認めただけであった。グルコースと MSG の刺激は視床下部の外側野 (摂食中枢)、嗜好性を調節する扁桃体 (AMG) に強い応答が生じた。ラットは空腹状態でありエネルギー源のグルコースと蛋白質摂取マーカーの MSG とに反応することは合理的な現象である。グルコース刺激は依存性 (やみつき現象) に関わる側座核 (NAC) に応答を示したが、食塩や MSG 刺激では認められなかった。側座核は腹側被蓋野のドーパミンニューロンの支配下にあり、油脂でも同様の応答を示すことから飢餓に備えるようエネルギー源の摂取を担っていると考えられる。ラットの腹側被蓋野のドーパミンニューロンを 6 - ハイドロキシン - ドーパミンで両側性に破壊すると糖類や油脂の自発的摂取量は半減することから、飢餓や厳冬期に備える生理的要求量を超えて摂取する仕組みであるやみつき現象冬眠や大移動前の過食や生理的欲求を超えて摂食する依存性や脳の側座核を中心としたドーパミン系に存在することが明らかになった。食塩や MSG には側座核を中心としたこれらの脳の応答は全く認められず、やみつき現象の様な依存性は生じないと考えられる (図 9)。

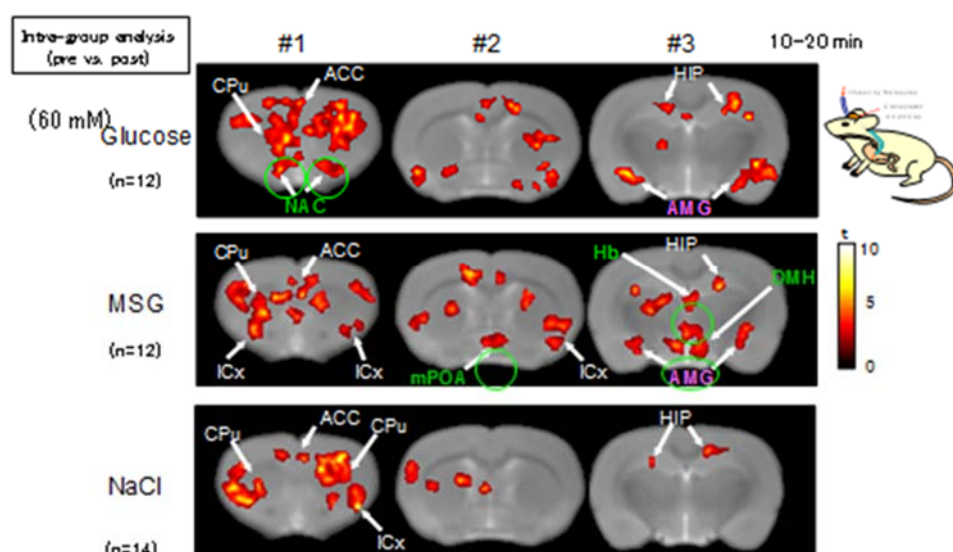


図9 60mM のグルコース、グルタミン酸ナトリウム (MSG)、食塩各水溶液胃内注入後の脳の応答

60mM(1%)MSG 水溶液胃内注入により、脳内の体温調節および基礎代謝を調節する中枢が応答し、体熱産生と放散が生じる（食事性産熱）。

MSG 刺激では基礎代謝（体温）を調節する背側腹側核(DMH)および体温調節中枢である腹側視索前野(mPOA)が応答した。これは、うま味のある食事を摂取すると基礎代謝と体温を高め、保ち、体熱を体外に放散する現象を惹起することを意味している（図9）。従来、蛋白質摂取に伴う体熱産生は特異動的作用と呼ばれ、古くからよく知られた現象である。アミノ酸の消化吸収、代謝過程で生じる代謝熱によると、生化学的に理解されてきたが、胃を中心とした消化管からのグルタミン酸シグナリングにより体熱産生を促す仕組みが脳に存在していることが初めて明らかになった。これらの脳局所の応答は常法である分子生物学的評価により c-fos の発現と良い一致をみた。迷走神経を切断するとグルタミン酸シグナリングによる脳内応答は消失したが、グルコースでは影響を認めなかった (Tsurugizawa T. et al, 2009)。摂取したグルタミン酸は95%以上がエネルギー代謝に入り、呼気に炭酸ガスとして排泄されるので、ほとんど血中に移行せず、加えて迷走神経切断により脳応答がほとんど消失することからグルタミン酸シグナリングの脳への入力、消化管からの神経情報のみであると考えられる（図10）。

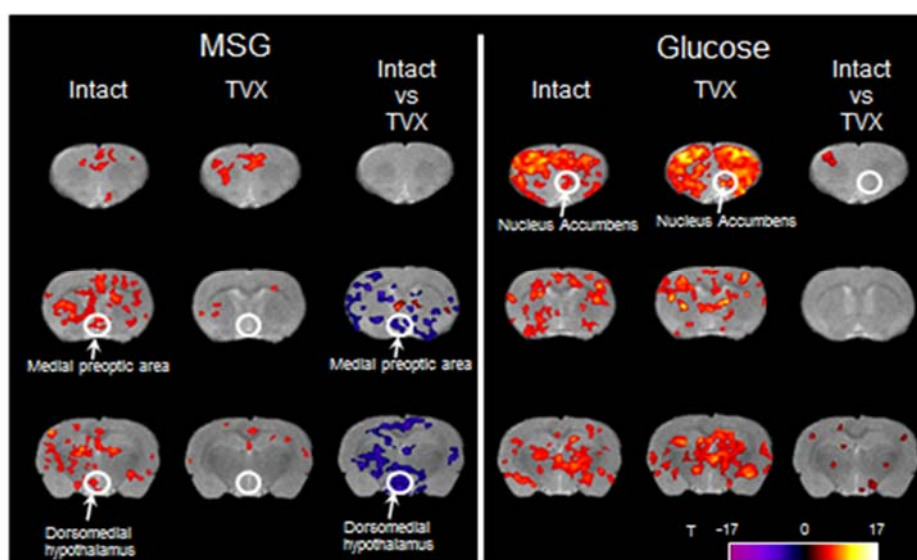


図 10 グルタミン酸ナトリウム(MSG)とグルコースラット胃内投与後の脳機能変化と迷走神経切断 (TVX) の影響

迷走神経全枝切断により、視床下部などにおける MSG 胃内投与後の脳応答が消失した。グルコースではほとんど影響がなかった。

一方、我々は必須アミノ酸のリジンを欠乏させた飼料を摂取させたラットが本来摂取しない強い苦味のリジン水溶液をアミノ酸、糖類、食塩の多数の水溶液の中から味や匂いを手がかりに選択し欠乏に見合うリジンを定量的に摂取するとともにグルタミン酸を強く嗜好する脳内の仕組みも明らかにした。この現象から動物にとってグルタミン酸（うま味）嗜好性が蛋白質栄養状態のバロメーターであり生理的に必要な栄養素であると考えられる（Tsurugizawa T., et al 2012）。

消化吸収過程におけるグルタミン酸シグナリングの役割

消化管に対する直接作用についても調べた。上部消化管には代謝型グルタミン酸 1 型受容体 (mGluR1) が胃まで存在し下部消化管では代謝型グルタミン酸 4 型受容体 (mGluR4) が小腸および大腸の粘膜上皮組織に存在する粘液分泌細胞（杯（ゴブレット）細胞）に認められる。下部消化管における粘膜は消化物と粘膜上皮組織との接触を防ぎ、消化管の移動を円滑にし重炭酸を含むので消化に重要な弱アルカリ性 (pH8 前後) に維持する。又、粘液層は栄養素は受け入れるが腸内細菌は侵入出来ず、摂取栄養素の効率的利用につながっている。ラットの十二指腸を 1%MSG 水溶液で刺激することにより粘液分泌が高まり、PLC β 阻害剤処置で粘液分泌が強く抑制されたことから杯細胞の mGluR1 で受容されたグルタミン酸シグナルは細胞内のフォスホリパーゼ C β (PLC β) 系を介して粘液分泌を惹起することが明らかになった。加えてラットに 20%(w/w) カゼイン含有飼料に 1%グルタミン酸ナトリウムを添加して与えたところ食塊の胃から腸への転送（胃排出）、小腸から門脈へのアミノ酸嗜好収率向上そして肝でのアルブミン合成上昇が生じ、ヒト介入試験でも確認された（図 11）。

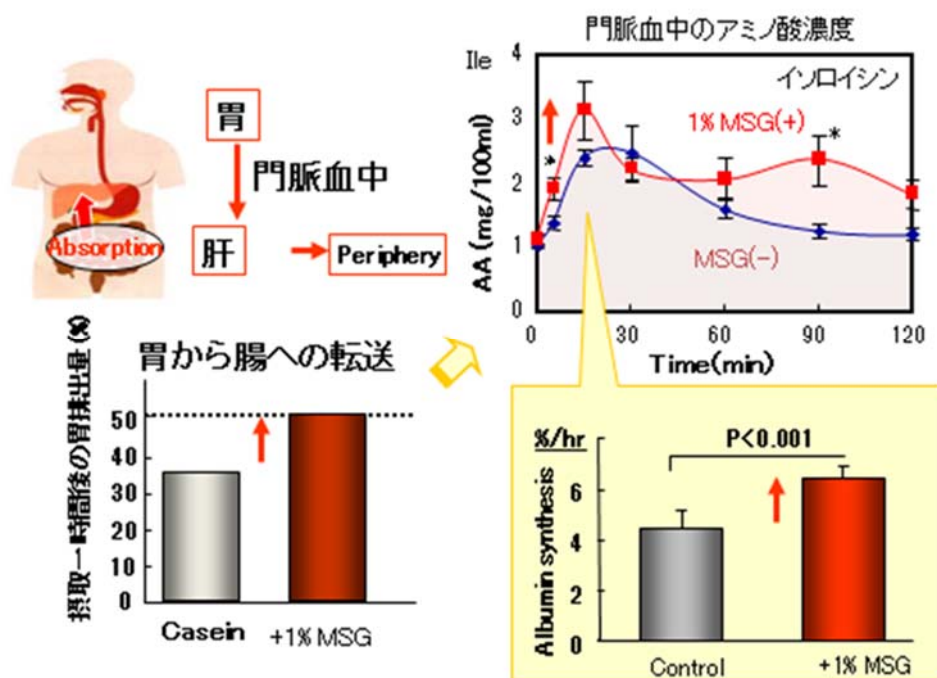


図 1 1 グルタミン酸の消化吸収に与える効果

20%カゼイン含有飼料摂取ラットの蛋白質消化吸収、および肝でのアルブミン合成におよぼす

グルタミン酸ナトリウムの効果を比較した。

最近、うま味による高齢者の生活の質の改善効果が介入試験で確かめられた。小腸の粘液上皮細胞は絨毛の起始部にある腺窩で分裂し小腸絨毛の先端へと約5日かけて移動し脱落するが消化酵素を分泌し、消化した栄養素を吸収する重要な機能を持つ。蛋白質欠乏などで粘膜上皮細胞の分裂が低下し結果として絨毛は短くなり消化吸収機能も低下する。高齢者は活動量の低下に伴って食欲も強くない。食べ易い食事は動物性食品の摂取が少ない傾向から蛋白質欠乏に伴う低アルブミン血症など全身性症状が悪化する場合が生じやすい。そこで病院で特定な疾患を持たない介護中の高齢者（平均年齢90歳）を対象に主食のお粥のみに嗜好濃度である1%MSGを添加し等量のナトリウムの食塩の場合と生活の質について3ヶ月毎のクロスオーバー試験で比較した臨床症状でMSGの効果がまず認められたのは手、足、顔などの露出した皮膚温が上昇し末梢循環の改善が生じた。特に食事の行動をビデオに記録し、第三者により解析したところ多様な改善が認められた（図12）。



図 12 入院高齢患者への MSG 強化時の食事中動作解析

食事行動をビデオに記録し、グルタミン酸ナトリウム(MSG)の効果を比較した。

うま味の有用性に関わる知見はコンブからグルタミン酸塩がうま味物質として 1908 年池田菊苗により発見同定されてから 1 世紀経た 2008 年東京で世界中から第一線研究者が持ち寄り国際シンポジウムで発表相互に共有し、研究成果は栄養学で最も権威のあるアメリカ臨床栄養学会誌 (Am. J. Clin. Nutri. Supplement 2009) として出版された。

最近、国際共同研究の成果が英文専門誌に掲載された。一つは母乳、特に初乳にグルタミン酸がタウリン同様多く含まれることに着目し、新生児はグルコースからのグルタミン酸生合成系が未発達で、脳の発達に重要な栄養素としてこの両者が母乳中に多く含まれ、新生児の代謝系の発達に伴って母乳中の含有量が低減するとの考えを持った。人工乳（調整ミルク）は産後 2 ヶ月以上経過した牛乳を主原料に製造され不足するタウリン等は添加されているがグルタミン酸は添加されていない。そこで母乳並み (0.2%, w/v) に人工乳にグルタミン酸を添加して米国の新生児に摂取させたところ体重増加が母乳と同水準で無添加

の人工乳で生じた巨大ベビーの発現は抑制されたという結果であった。これは米國小児学会誌に掲載された (Mennella J.A. et al 2011)。又、もう一つは健常成人男子を対象に昼食に同じメニューを食べてもらい、スープ（ポタージュ）に 0.5%(w/v) グルタミン酸ナトリウムの食塩を添加して与え、食事後の多様なスナック類の自発的摂取を観察したところ、うま味のあるスープを摂取した場合は有意にカロリー摂取が低下し、選択摂取したスナックも低カロリーなものであった (Miyaki T, et al 2015)。この様に社会的に求められる科学的情報を発信することが、うま味物質、グルタミン酸ナトリウムの適正使用につながり、本来の有用性発揮につながると考える。

我国が長年育み確立して来た和食の主要な呈味物質のグルタミン酸、そしてうま味の相乗的な増大を生じるイノシン酸などの 5' - リボヌクレオチドの高品質かつ安価に日本発のうま味調味料として世界中で利用されている。我々は安全性／有用性を最先端の研究手法で科学的に証明し情報発信し今後も続けて行くが、すべての消費者が正しく理解することにより適正にうま味調味料を利用し有用性を活かすことに注力することが重要と考える。

参考文献

Dahl, L. K., Heine, M and Tassinari, L, 1962 Effect of chronic salt ingestion: Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. J. Exp. Med., 115:1173-1190

Kondoh T. and Torii K., 2008. MSG intake suppresses weight gain, fat deposition, and plasma leptin levels in male Sprague-Dawley rats. Physiol. Behav. 95 : 135-144.

Mennella J. A. Ventura, A.K., Beauchamp G. K., 2011, Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas. Pediatrics 127(1): 110-118.

Miyaki T., Imada T., Hao S.S., and Kimura E. Monosodium L-glutamate in soup reduces subsequent energy intake from high-fat savoury food in overweight and obese women. Bri. J. Nutri. 27: 1-9.

Olney, J. W., 1969. Brain Lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. Science. 164:719-721.

Torii K., 1980. Salt Intake and Hypertension in Rats. In Biological and Behavioral Aspects of Salt Intake. (M.R Kare, M. J. Fregly and R.A. Bernard eds), Academic Press, New York, pp345-366.

Torii K. and Cagan R. H. Biochemical studies of taste sensation, IX. Enhancement of L-[³H] glutamate binding to bovine taste papillae by 5'-ribonucleotides. Biochem, Biophys. Acta 627(3):313-323.

Torii K. 1993. Strain Differences in the Predisposition to Dietary Salt-Induced Hypertension and to Preference for Sodium Chloride in Rats under Various States of Protein Nutrition. Seventh Symposium on salt, Vol. II, Elsevier Science Publishers B, V, Amsterdam, pp335-344.

Tsurugizawa T. Uematsu A. Nakamura E. Uneyama H. and Torii K., 2009. Mechanisms of neural response to gastrointestinal nutritive stimuli; the gut-brain axis. Gastroenterology. 137(1):262-273.

Tsurugizawa T., Uematsu A. Uneyama H. and Torii K. 2012. Reversible brain response to an intragastric load of L-lysine under L-lysine depletion in conscious rats. Bri. J. Nutri. 24:1-7.

Uneyama H. Nijima A. San Gabriel A. and Torii K. 2006, Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa Am. J. Physiol., Gastrointest Liver Physiol. 29: G1163-G1170.

鳥居邦夫、2003、第1章食事アミノ酸と脳機能。脳と栄養—行動の分子基盤を求めて—（斉藤昌之、鳥居邦夫、青山頼考、編）建帛社、東京、pp23-59.