



## 『現代人の疲労とオルニチンの可能性 ～ 話題の成分の最新研究結果 ～』

第2回 マスコミセミナー

2011年2月2日(水) @ グランドハイアット東京「タラゴン」



近年、健康に対する人々の意識は大きく様変わりし、日常生活習慣を見直すことで、病気になる前に予防したいと考える人が増えています。

現代では、疲労回復をうたった製品やサービスが数多くありますが、その中で健康意識の高い生活者の注目を集めているのが、遊離アミノ酸の一種であるオルニチンです。オルニチンはシジミに多く含まれますが、通常食品では摂取しづらいアミノ酸です。体内では、肝臓でアンモニアが解毒される際に大きな役割を担っており、オルニチンを摂取することで、アンモニアが減少して、肝機能が改善され、疲労が軽減すると考えられています。

このような背景で2009年10月、オルニチンの普及・啓発を行う学術団体として「オルニチン研究会」が発足しました。主な活動内容はテレビや新聞、雑誌などへの情報発信や、マスメディアを対象としたセミナーの開催、オルニチンに関するWEBサイトの運営などですが、2010年の活動では多数のマスメディアに取り上げられ、オルニチンの認知度は14.2% (2009年12月) から28.3% (2010年12月) に上昇しています(オルニチン研究会調べによる)。



オルニチン研究会では一昨年の10月に続いて、2011年2月2日に2回目となるマスコミセミナーを開催し、5名の研究者の方々に、肝臓におけるオルニチンの作用やオルニチンの効果検証、またオルニチンを含む代表的な食品であるシジミについて、ご講演いただきました。



本レポートでは2ページ以降でセミナーでの講演内容をまとめています。オルニチンという新しい機能性成分について、理解を深めていただく一助となれば幸いです。

— 本件に関するお問合せ先 —

オルニチン研究会 広報事務局

担当：櫻井・早瀬・旦尾(あさお)・宮田

TEL：03-5770-6005 FAX：03-5771-9956

※本レポートで使用している図表・写真の二次使用に関しては、広報事務局までお問い合わせください。



## 須田 都三男

日本肝臓学会専門医 / 医学博士 オルニチン研究会座長

1943年生。1969年東京慈恵会医科大学卒業。1975年医学博士。1975～77年米国国立保健研究所(NIH)に留学し、アミノ酸代謝について研究。城山病院院長、出版健康保険組合・健康管理センター院長、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科准教授などを歴任し、アルコール性肝障害、肝不全、肝疾患と代謝・栄養・アミノ酸等について研究。専門分野は一般内科診療で主に肝臓病、消化器病、代謝栄養疾患、骨粗鬆症。

# オルニチン研究会の紹介と活動趣旨

## 肝臓の働きとオルニチン

オルニチン研究会は2009年10月28日に、オルニチンの普及・啓発を行うことを目的として設立された。この日は、会の設立を記念して第1回マスコミセミナーを開催し、その後はオルニチンに関する研究開発を進める一方で、オルニチンの効果・効能、およびオルニチンと関わりが深い肝臓ケアの重要性について、生活者に向けた情報提供を行ってきた。

アミノ酸などの栄養素は食道、胃を通過して小腸から吸収され、門脈を経て肝臓に行く。肝臓は人体最大の臓器で、右の上腹部にある。肝臓に到達した栄養素は、ここで数々のコントロールを受け、必要に応じて全身にいきわたる。ここで重要なポイントは、「アミノ酸などの栄養素はすべて肝臓を通り、肝臓のコントロールを受ける」ということである。 ※(図1)参照

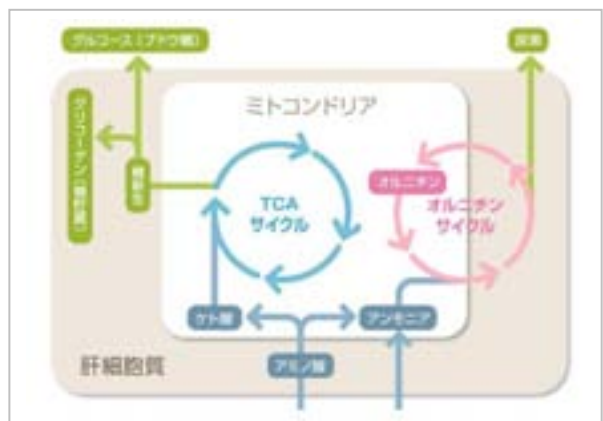
図2は肝臓におけるアミノ酸代謝とオルニチンの関係を示したものである。アミノ酸のアミノ基は、肝臓でアンモニアとなり、オルニチンサイクルに入って尿素に解毒される。炭素部分は、ケト酸となってTCAサイクルに入り、エネルギーになるか、糖新生のルートをとってブドウ糖に合成される。

オルニチンサイクルがあるのは肝臓だけ。これらアミノ酸代謝は肝臓の主要な働きであり、この働きにオルニチンサイクルは欠かせない。アミノ酸の一種であるオルニチンを摂取することによりオルニチンサイクルが活性化することから、オルニチンは肝臓の機能を活性化させる成分と言えるだろう。 ※(図2)参照

<※(図1) 肝臓と栄養素の移動 >



<※(図2) 肝臓におけるアミノ酸代謝とオルニチンの働き >





## オルニチンの研究史

アミノ酸が最初に発見されたのは1806年のこと。野菜のアスパラガスから、アスパラギンが見出されたのである。その後1930年代までに、オルニチンサイクルを構成するすべてのアミノ酸が確認され、1932年のクレブスとヘンゼンライトによるオルニチンサイクルの発見につながった。クレブスはその後、クレブスサイクル(TCAサイクル)も発見しており、これらの業績により1953年にノーベル生理学医学賞を受賞している。

またオルニチンサイクルに機能障害が起こると、アンモニアが上昇し、異常行動や昏睡などの肝性脳症を引き起こすことが、1950年にわが国の猪瀬氏によって初めて報告され、その後、アンモニアと精神症状の関係が明らかになった。

1970年から1980年代にかけては、激しい運動によって血液中のアンモニア濃度が上昇し、運動性疲労が起こることが解明された。また1973年ごろからはオルニチンの肝保護作用、肝機能改善作用が明らかになり、この研究は今日まで続いている。

さらに2005年ごろから、オルニチンに抗疲労作用があることが見出され、研究が進められている。最も新しい報告としては、2007年ごろからの研究で、オルニチンに抗ストレス作用もあることが発表されている。メンタルストレスの多い現代社会において、オルニチンにこの作用が発見されたことは、非常に意味が大きい。 ※(図3)参照

## 第2回セミナーでの注目点

第1回のマスコミセミナーをふり返ると、多様な機能を持つ肝臓の重要性とオルニチンのアンモニア解毒作用についての報告があった。また、飲酒習慣のある人の疲労に対する、オルニチンの効果についても取り上げられた。

第2回のセミナーは、前回の発表から、さらに一歩踏み込んだ内容となっている。オルニチンの肝保護作用・肝機能改善作用、肝臓でのオルニチンの働きに関する報告、また前回は飲酒習慣のある人の疲労だったが、今回はストレスによる疲労など、さまざまな疲労に対するオルニチンの効果などについて、最新の研究報告を予定している。

### <※(図3) オルニチンの研究史 >

1806年～1930年代	各種のアミノ酸の発見
1932年	クレブスとヘンゼンライトによる「オルニチンサイクル」の発見 (オルニチンサイクルはアンモニアを尿素に解毒するので尿素サイクルともいう)
1937年	クレブスによるクレブス・サイクル(TCAサイクル)の発見
1953年	クレブスはノーベル生理学医学賞を受賞
1950年～1960年代	アンモニアによる肝性脳症(異常行動・昏睡)の解明
1970年～1980年代	アンモニアと運動性疲労との関連解明
1973年頃～	オルニチンの肝保護作用・肝機能改善作用の解明
2005年頃～	オルニチンの抗疲労作用の発見と解明
2007年頃～	オルニチンの抗ストレス作用の発見と解明 (オルニチンのストレス反応軽減作用)



## 田川 陽一

東京工業大学大学院 生命理工学研究科 准教授

1965年生。1989年東京大学工学部工業化学科卒業。1997年理学博士。東京大学医科学研究所、ベルギー・ルーベン大学博士研究員、信州大学大学院医学研究科助教授、東京工業大学フロンティア研究センター准教授、JSTさきがけ研究者などを歴任し、現職。専門分野は、発生工学、再生医工学、免疫学、肝障害モデルで、特に、ES細胞などの幹細胞を用いて動物実験代替法となる試験管レベルでの肝臓モデルを開発中。

# 肝臓におけるオルニチンの働きについて

～ES細胞やiPS細胞を利用したユニークな方法で～

## 肝臓の働きとオルニチンサイクル

私たちはES細胞を用いて肝臓を作る研究をしている。肝臓は横隔膜の下にあって、重さは1キログラム以上ある。私たちが食べたものは、消化され、門脈を通して肝臓に供給される。そして肝臓で代謝や解毒などが行われ、悪いものや不要なものは胆汁と一緒に胆管から排出される。もし肝臓がダメになったら、私たちは生きていけない。それほど大切な臓器である。

肝臓で行われているさまざまな代謝の一つに、オルニチンサイクルがある。過剰な運動や暴飲暴食などで、私たちの体内ではアンモニアが産生されるが、このアンモニアが肝臓のオルニチンサイクルで無毒化され、尿素として排出される。 ※(図1)参照

## 困難な肝細胞培養

肝臓は非常に重要な臓器で、その機能を研究することは有意義なことである。しかし肝臓の機能を調べるには、動物実験などでは複雑すぎる。そこで細胞レベルでの研究が必要不可欠となるわけだが、肝細胞を用いた研究には課題も多い。

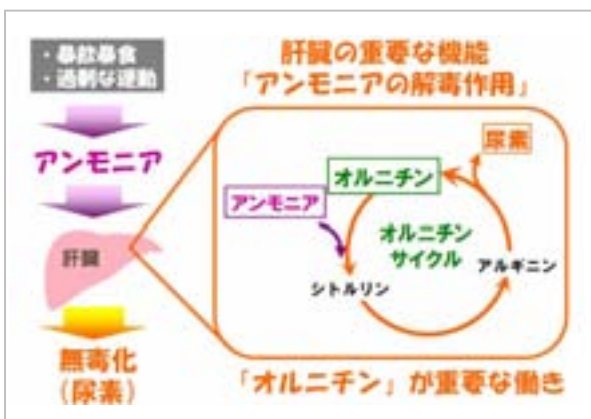
一つは、肝細胞は長期間の機能維持や培養が難しい点だ。動物の肝臓から細胞を取り出しても、すぐに死んでしまう。また興味深いことに、肝臓では一つの細胞がいくつもの機能を持っているが、それらの機能を維持したまま細胞を培養するのは、なおさら困難となる。

第二に、仮に一つ目の課題をクリアしても、大量の培養が難しいので、実際に研究で使用するだけの細胞を準備しづらいこともある。

さらに三つ目の問題として挙げられるのは、ただ細胞を取り出して増やしても、薬物の取り込み・排出といった、肝細胞の重要な機能を再現できない場合が多いことだ。

例えばオルニチンが肝臓のオルニチンサイクルを活性化することについては、すでに多くの臨床データが示されているが、肝実質細胞をシャーレ上で培養して、オルニチンを添加しても、合成される尿素の量は変わらない。これではオルニチンには、言われているような効果はない、ということになってしまうが、そうではない。これは肝細胞がうまく機能していないために起こることである。 ※(図2)参照

<※(図1) 肝臓は人体の重要な臓器 >



<※(図2) 細胞を取り出しても肝臓の機能は見られない!? >





## 肝組織の構造とES細胞

本来の機能を維持したまま、肝臓の細胞を培養するには、肝臓の構造そのものが重要だと私たちは考えている。

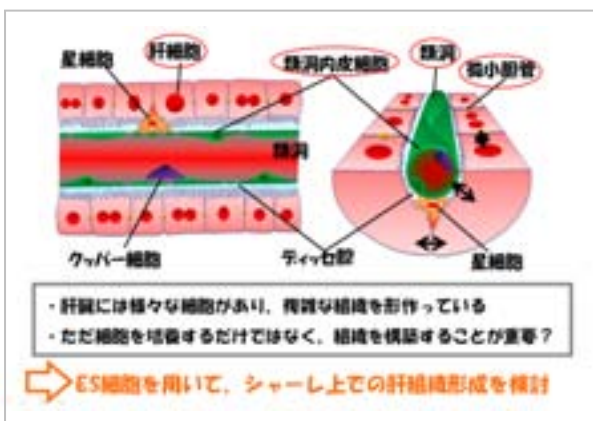
図3は肝臓の基本的な構造を示している。肝臓は門脈から入ってきた物質をすみやかに代謝しなければならない。そのため肝臓には、類洞と呼ばれる細い毛細血管が張り巡らされている。この類洞の内壁には類洞内皮細胞があり、ここを通過して、さまざまな物質が肝細胞に運ばれる。そして肝細胞で代謝されたあと、不要なものは微小胆管に排出される。

つまり肝臓の細胞には、肝細胞同士が接している部分、肝細胞が微小胆管と接している部分、さらには肝細胞が類洞に面している部分があり、そのような構造を保っていないと、細胞として十分に能力を発揮できない、という仮説を立てているのである。

先にも述べたとおり、この構造は肝細胞を培養する方法では、うまく作れない。そこで私たちはES細胞を用いて、肝臓の組織を一から作ったかどうか考えた。 ※(図3)参照

ES細胞はさまざまな臓器、さまざまな細胞種に分化することが知られている万能細胞である。受精卵が卵割し、やがて胚盤胞と呼ばれる段階になると、その一部に内部細胞塊ができる。内部細胞塊はその後さまざまに分化して私たちの体となっていく、言い換えればいろいろな臓器や細胞になる能力を持っている細胞だ。これを取り出して培養したものがES細胞である。このような性質を持ったES細胞なら、肝臓を作ることができるのではないかと私たちは考えたわけだ。ちなみにES細胞の樹立に初めて成功したエバンズは、ノーベル賞を受賞している。 ※(図4)参照

<※(図3) 肝機能の維持には肝組織の形成が必要!>



## 肝臓の発生プロセスとES細胞

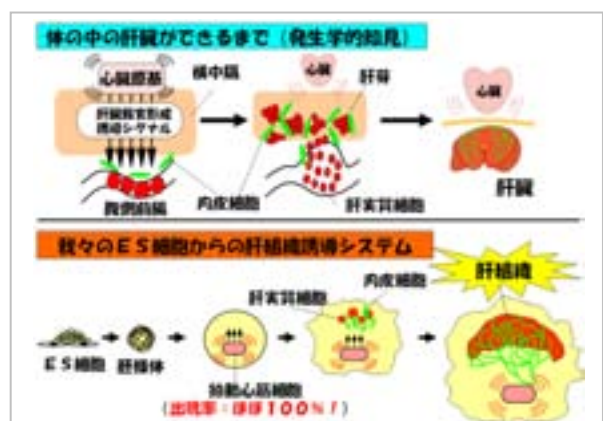
次に肝臓の発生プロセスを簡単に紹介する。私たちの体は口からお尻まで1本のチューブできている。そのチューブが枝分かれして肺ができたり、肝臓ができたり、腸ができたりする。チューブから心臓が出現してくると、心臓から「ここは肝臓になれ!」という指令が出される。すると指令を受けた部分が次第に膨らみ、肝臓のもとになる細胞が横中隔(最終的に横隔膜になるところ)に入り込んでくる。血管の内皮細胞になる前駆細胞もいっしょに入ってきて、肝芽という構造を作る。これがコミュニケーションしあうと内皮細胞は毛細血管を作り、その周囲に肝臓を作っていく。肝臓が横隔膜を隔てて心臓の直下にあるのは、このような発生プロセスを経ているからだ。

つまり以上のようなことが、ES細胞を使えばできるのではないかと考えた。つまり、ES細胞は万能なので球状の胚様体を作るが、その胚様体をシャーレ上に置くと、ある部分に心筋ができて拍動を始める。そこから先ほどの「肝臓になれ!」というシグナルが出され、それを受けた部分に最終的に肝組織ができるのではないかと考え、検討を行った。 ※(図5)参照

<※(図4) ES細胞とは?>



<※(図5) 体の中の肝臓ができるまで(発生的知見)>





## ES細胞から肝臓の組織を作る

その結果、私たちは図6のように、ES細胞の一部に拍動する心筋が現れ、その周辺に肝臓のもとになる細胞が、コロニー状に出現することを確認した。

詳しく見てみると図7左図のように、最初は内皮細胞(緑)といっしょに、肝細胞の前駆細胞(赤)が出現し、肝芽とよく似たものを形成していた。しばらくすると内皮細胞がネットワークを作って広がり、その下に肝細胞がどんどん増えてきた。これらの観察から、ES細胞から肝臓組織が形成されたと判断した。

実際にこの内皮細胞はチューブ状の毛細血管のようになっており、構造的にも肝臓に似ていることがわかっている。またさまざまな遺伝子発現、薬物投与を行った結果でも、肝臓に非常に近いことが確認され、すでに報告もしている。※(図6)、(図7)参照

## アンモニアによる細胞死をオルニチンが抑制

こうして作った肝臓組織に、オルニチンはどう働くかを検証した。その結果が図8である。先に、肝細胞を培養したものにオルニチンを加えても、変化がなかったことを述べたが、ES細胞由来の肝臓組織にオルニチンを添加すると、尿素の合成量が増えることが初めて確認された。※(図8)参照

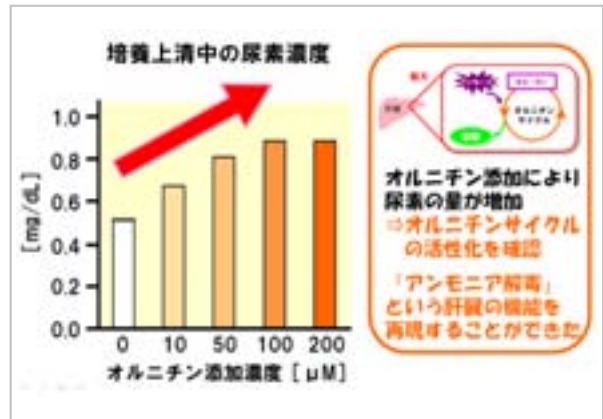
次に、さらに踏み込んだ機能評価を行った。肝細胞はアンモニア濃度が高くなると死滅すると考えられてきたが、図9の左図のように、ES細胞由来の肝臓組織でも同様のことが起こった。ところがオルニチンを加えると、アンモニア濃度が高くなっても、ES細胞由来の肝臓組織は死なず、ほぼ横ばいで推移した。

尿素の合成能について見てみると、図9の右図のように、アンモニア濃度を上げると肝細胞が死ぬので、尿素の合成も低下するが、オルニチンを添加すると、尿素の合成に変化は見られなかった。さらにアンモニア濃度を上げると、オルニチンを加えた方は尿素の合成量が増えることも確認している。以上の結果は、有害物質であるアンモニアをオルニチンが尿素に解毒したために起こったと推測される。※(図9)参照

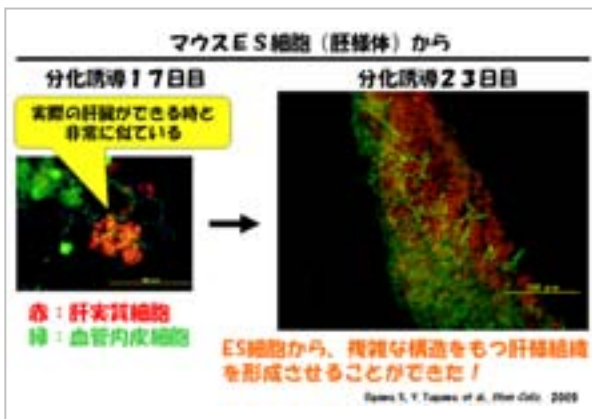
<※(図6) ES細胞を用いた肝臓組織構築 >



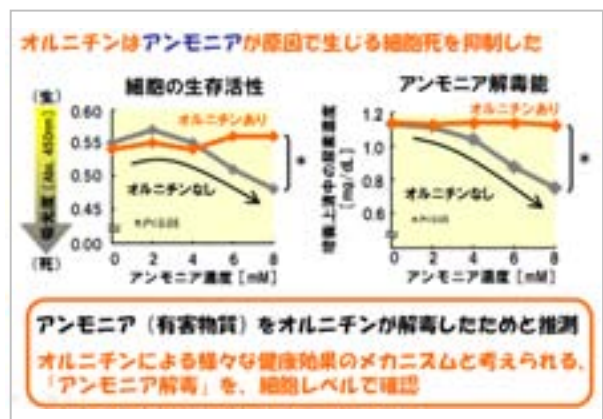
<※(図8) ES細胞由来肝臓組織でオルニチンの効果を確認 >



<※(図7) ES細胞を用いた肝臓組織構築 >



<※(図9) ES細胞由来肝臓組織を用いた実験1 >





## アルコールによる細胞死をオルニチンが抑制

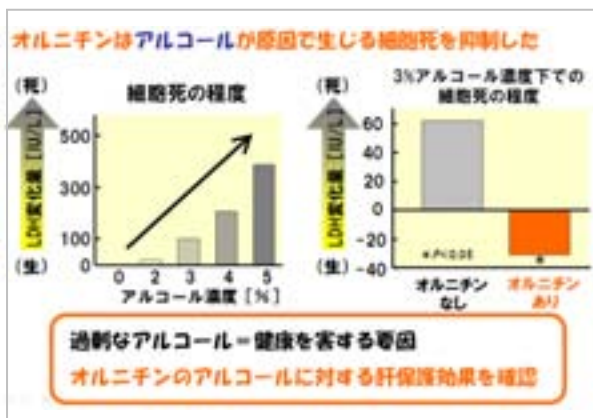
アルコールを肝組織に加えると、細胞死を起こすことがわかっている。これは普通の肝細胞でも、私たちの作ったES細胞由来の肝組織でも同様だ。

ここにオルニチンを加えるとどうなるか。その結果が図10の右のグラフである。オルニチンが、アルコールが原因で生じる細胞死を、明らかに抑制しているのがわかる。

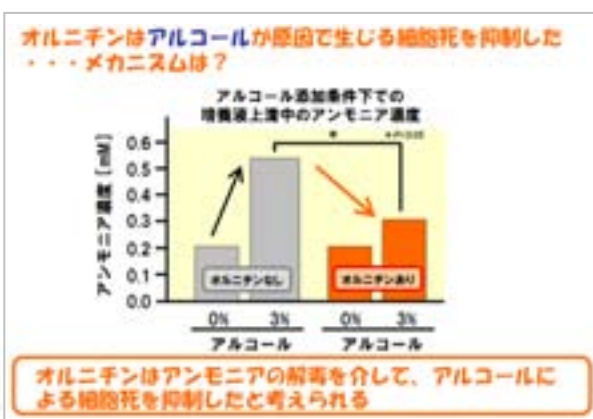
またオルニチンなしの場合、肝組織にアルコールを添加すると、図11のようにアンモニア濃度が急激に高まる。一方オルニチンありの場合では、アンモニアが尿素に変えられるので、結果的にアンモニア濃度が低く抑えられる。

以上の結果から、オルニチンはアンモニアの解毒を介して、アルコールによる肝細胞の細胞死を抑制したと考えられる。 ※(図10)、(図11)参照

<※(図10) ES細胞由来肝組織を用いた実験2 >



<※(図11) ES細胞由来肝組織を用いた実験2 >



## まとめと今後の展望

ここまでをまとめると、ES細胞由来の肝組織によって、オルニチンによるオルニチンサイクルの活性化を再現することができた。またオルニチンを添加することで、アンモニアによる肝組織の細胞死が抑制できること、さらにはアルコールによる細胞死が、オルニチン添加で抑制されることも確認できた。メカニズムとしては、オルニチンによるアンモニアの解毒促進が考えられる。

以上、これまで知られていたオルニチンの効果を、肝細胞レベルで初めて検証することができた。

考察であるが、暴飲暴食や過剰な運動をするとアンモニアが上昇し、それによって肝臓の細胞がダメージを受けて、体が疲労する。そこにオルニチンを投与すると、アンモニアが解毒され、肝臓を元気にすることができる。今回、基礎レベルの研究によっても、このことが裏づけられたことになる。

今回はマウスのES細胞を使用したけど、今後はヒトのES細胞、およびES細胞と同様の機能を持ったiPS細胞で、ヒトの肝組織を作りたい。そしてそれを用いて、オルニチンのさらなる機能研究と、肝疾患に対するオルニチンの効果検証を行っていく。

また、オルニチンはオルニチンサイクルを活性化するだけか、という疑問もある。他の肝保護物質を誘導する機能もあるかもしれない。そのようなことを細胞レベルで検証していきたい。



## 津田 孝雄

有限会社ピコデバイス代表取締役 / 前 名古屋工業大学 教授

1940年生。1963年名古屋工業大学工学部卒業。1974年工学博士。1999年名古屋工業大学教授。2004年名古屋工業大学定年退官。2003年に大学発ベンチャー「有限会社ピコデバイス」設立。名古屋工業大学教授時代には、民間企業との共同開発によるナノインジェクターの市販化、大学特許として微量ガス濃縮装置の特許取得と市販化、ヒト皮膚ガスの発見および測定装置を民間企業との共同制作など、ヒト皮膚ガス分野で数々の研究成果を残している。

# オルニチンのアンモニア臭(疲労臭)低減効果

## 体臭の主な原因は汗と皮膚ガス

私は体の臭いというテーマで話をしたい。体はいろいろなものを取り込む。例えば空気、環境中のガス成分、食事や水もある。一方で呼気ガスや汗、皮膚ガス、尿、便など、出ていくものもある。これまで、体臭の主な原因となるのは、呼気ガスだと考えられていた。しかし最近では、汗や皮膚から出るガスの影響が大きいと考えられている。

皮膚ガスと汗は、どんな成分からできているのか。例えば皮膚ガスでは、タンパク質を摂ったり、疲労したりするとアンモニアが出てくる。食事をして腸の中で消化不良が起こると、メタンガスや水素ガスが出る。そのほか加齢臭のもとであるノネナール、またアセトン、一酸化窒素、一酸化炭素なども出る。

汗の方にもアンモニアが出てきたり、コレステロールが出てきたり、運動すると塩が吹き出たりすることもある。コーヒーを飲めばカフェインも出てくる。 ※(図1)参照

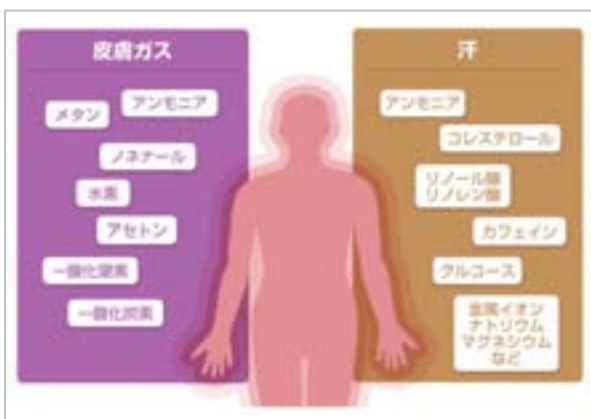
皮膚ガスや汗は体調とも関係している。例を挙げると、糖尿病の人は健康な人の2倍ほど、皮膚ガス中にアセトンが多い。糖尿病の人はグルコースが利用できず、脂肪の燃焼へ移行してしまうので、その過程でできるアセトンが発生しやすい。このように、昔から病気に臭いがあることは知られていたが、現在ではその関連が個々の事例で明らかになりつつある。

## 疲労臭と疲労物質アンモニア

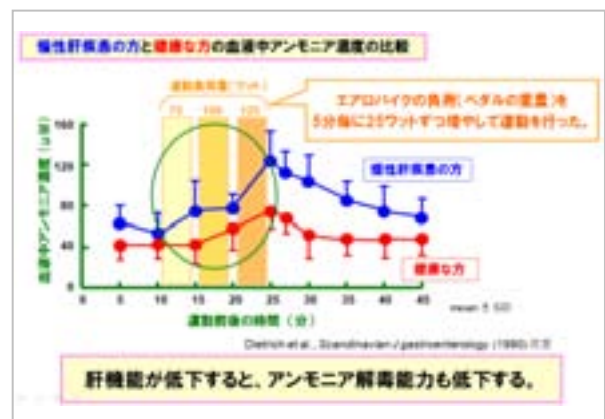
体から出るアンモニアの臭いも嫌な臭いとされ、俗に疲労臭と呼ばれる。アンモニアはアミノ酸や核酸の代謝によって体内で作られるが、運動による疲労や、食べ物などの影響で発生量が増える。アンモニアは疲労の原因物質の一つと考えられており、アンモニアが体内にたまってくると、脳の働きが抑制され、疲労感が出てくると考えられている。

またディートリッヒらは、慢性肝疾患の人に運動を負荷すると、血液中のアンモニア濃度が健常者より高くなること、さらに運動後もアンモニア濃度の下がり方が鈍いことを報告している。慢性肝疾患の方は疲労を訴えることが多く、肝機能の低下は疲労につながると考えられる。その一つの原因がアンモニア代謝低下による体内のアンモニア上昇であろう。 ※(図2)参照

<※(図1) 汗と皮膚ガスによる体外への物質の放出 >



<※(図2) アンモニアと肝機能の関係 >





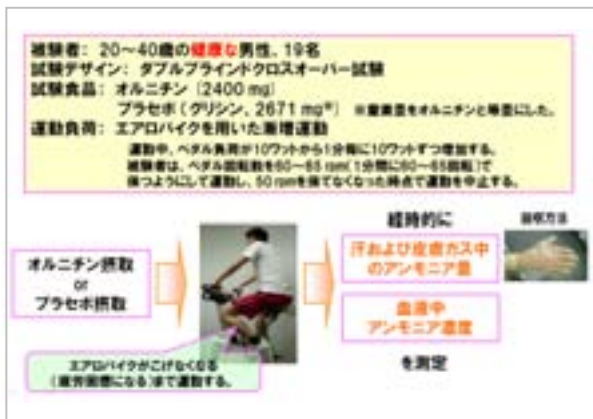
## アンモニア臭とオルニチン

私たちの体にはアンモニアの解毒作用があるが、食事でタンパク質を多く摂ると、皮膚ガスや血液中にどうしてもアンモニアが出てしまう。

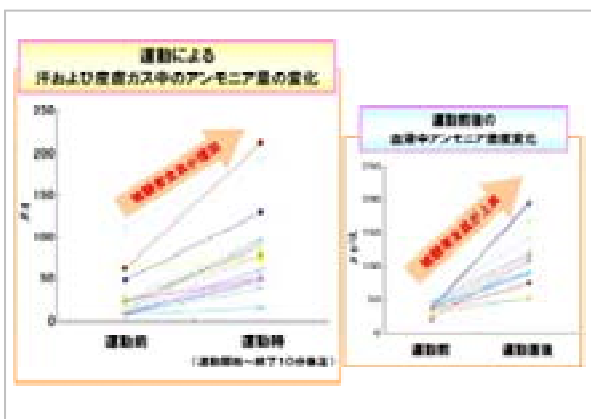
これを解消するために私たちが注目したのが、オルニチンによる機能の回復や増進である。肝臓のオルニチンサイクルの能力が低下すると、アンモニアの解毒が進まず、血液や皮膚ガス中にアンモニアが増えて、アンモニア臭がするのではないかと。逆に言えば、オルニチンによってオルニチンサイクルが活性化すれば、アンモニアの解毒が促され、アンモニア臭もしなくなるのではないかと。私たちはこのような仮説を立てた。

実験では20歳から40歳の健康な男性19名を、オルニチン摂取群とプラセボ食品(オルニチンが入っていない試験食品)摂取群の2群に分け、エアロバイクを用いた運動を行ってもらった。ペダルの負荷を1分ごとに10ワットずつ増加させながら、1分間に60~65回転で漕ぎつづけ、50回転のペースを維持できなくなるまで続けた。 ※(図3)参照

<※(図3) アンモニアと肝機能の関係 >



<※(図4) 運動によるアンモニアの変化 >



## オルニチンがアンモニア臭を低減

図4はその結果である。皮膚ガスと汗を同時に捕集するために、手に袋をかぶせ、その中に溜まった汗とガスを集めて測定した。被験者全員の運動時と運動直後のアンモニア量を見てみると、汗および皮膚ガス中のアンモニア量も、血液中のアンモニア濃度も、運動時または運動直後の方が高くなっていた。

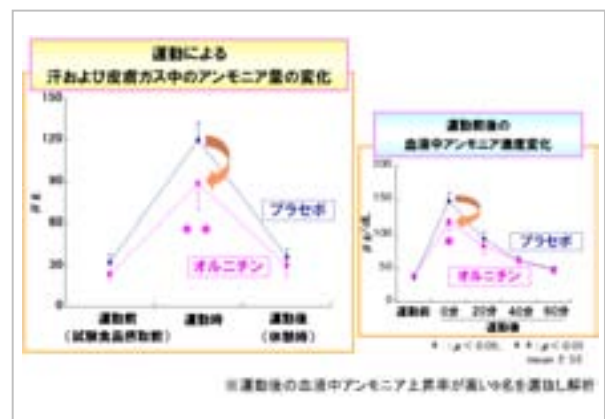
この実験により、筋肉運動によって生じる疲労で、血中のアンモニア濃度だけでなく、汗および皮膚ガス中のアンモニア量が上昇することを示すことができた。 ※(図4)参照

次に運動後に血液中のアンモニア濃度の上昇率が高かった9名を選抜して解析したところ、図5のようにオルニチン投与群の方が、汗および皮膚ガス中のアンモニア量が有意に少なかった。血液中のアンモニアも同様の結果が得られた。すなわち、体全体でのアンモニア低減効果が約30%認められた。 ※(図5)参照

実際にアンモニア臭がするかどうか気になるところだが、手に袋を5分から10分間かぶせておくと、0.2~0.5ppmほどのアンモニア濃度になる。一方、人間が臭いとして感じとれるアンモニアの最低濃度は1~1.5ppm。ヒト皮膚ガスは例えばTシャツの中で蓄積されていくので、しばらく時間がたてばアンモニア検知の範囲内に入ってくる。オルニチンによってアンモニアの量が減れば、アンモニア臭も抑制されることは十分に推察される。

まとめると、運動疲労によって体内アンモニア量が増えると、体表面から放出されるアンモニア量も増加し、アンモニア臭が検知されやすくなるのが今回の実験で確認された。また、オルニチンを摂取すると、肝臓でのアンモニア解毒が促進され、アンモニア臭が低減することが分かった。このことからシャツの臭いなど、身近なアンモニア臭の問題は、オルニチンの摂取によってある程度は防げられると思われる。

<※(図5) オルニチンのアンモニア抑制効果 >





## 津田 彰

久留米大学大学院 心理学研究科 教授

1951年生。1974年上智大学文学部卒業。1976年教育学修士。1987年医学博士。久留米大学医学部助手、講師等を経て、1992年同大学文学部教授。1994～1995年ロンドン大学客員教授。2001年より現職。専門は、健康心理学、ストレス科学。日本行動医学会賞、日本ストレス学会賞など多くの受賞歴があり、ストレスと健康について精力的に発表を行っている他、科学的根拠に基づくストレスマネジメントの理論構築と実践に取り組んでいる。

# オルニチンによる疲労とメンタルストレスの軽減効果

## ストレスと疲労は切実な健康課題

Googleのキーワード検索で、2009年10月に「疲労・疲れ・疲労感」で検索したところ、約195万件のヒットがあった。「ストレス」はその約10倍の1970万件だった。2010年12月に同様の検索を行うと、「疲労・疲れ・疲労感」「ストレス」ともに1.2倍前後に増えていた。このように疲労やストレスは、現代に生きる私たちにとって、大きな関心事となっている。

しかし一方で、私たちが成人850名を対象に行った調査では、実際に何か健康に良いことをしている人は、3割程度しかいなかった。「6カ月以内に健康行動をしようとする意図がない」は35%、「6カ月以内に健康行動をしようとする意図がある」が15%、「30日以内に健康行動をしようとする意図がある」が16%で、7割近くは健康行動をとっていないのである。 ※(図1)参照

私たちの大半は、ストレスや疲れを感じているにも関わらず、何ら対策をとっていないか、対策をとっていてもうまく解消できていなかったりする。抗ストレスおよび抗疲労は切実な健康課題であり、科学的根拠にもとづく抗ストレス・抗疲労商品の開発が望まれている。

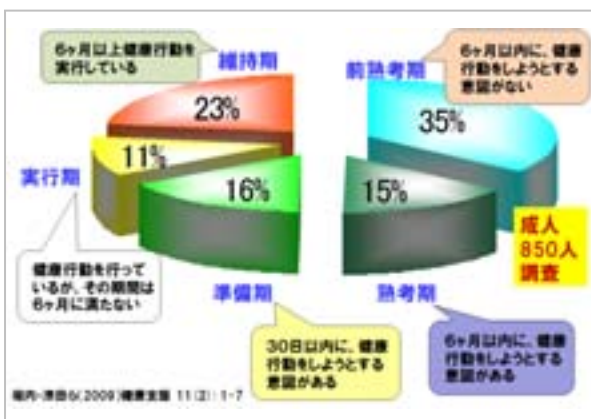
## ストレスに対する反応と評価方法

私たちの体はストレスがかかると、精神・神経系、内分泌・免疫系の複数のレベルで相互に関連して生じることが同期して反応する。その反応には、ストレスの原因となった事態を、本人がどのように認知・評価するかという、心理的要因も深く関わる。

ストレスを感じると複雑なプロセスを経て、痛みや発熱、疲労といった警戒信号が出現する。今日に至ってようやく、このような反応が精神・神経系、内分泌系・免疫系から科学的に検証されるようになってきた。

疲労などのストレスを評価する方法はいろいろある。自律神経系の変化で見たり、脳の画像でどこが活性化しているかを見ることによって、ストレスの程度がわかったりもする。また行動・感情・認知や、免疫・内分泌系の反応で評価することもできる。主観的なストレスをいかにこのように客観的にとらえるか、これまでさまざまな指標が開発されてきた。

<※(図1) 健康行動に対する準備性(動機づけ) >





## オルニチンの連続摂取でストレス指標が改善

次に、オルニチンによる疲労軽減効果を調べた私たちのデータを発表する。この試験はダブルブラインド並行群間比較試験という方法で行った。ダブルブラインドとは、オルニチンを飲んでいるのか、プラセボ食品(オルニチンが入っていない試験食品)を飲んでいるのかが、被験者本人および試験を実施する私たちにも、わからないようにすることである。この方法をとることで、被験者の思い込みによる影響を排除し、私たちが行う試験結果の評価にもバイアスがかからないよう配慮した。

被験者は30歳から60歳までの男女52名で、内科的な疾患はないが、疲労感を感じている人たち。彼らが無作為(ランダム)にわけ、8週間にわたってオルニチン400mg、またはプラセボ食品を毎日摂取してもらった。

評価項目としては、血液中の cortisol 分泌量とその拮抗ホルモンである DHEA-S 分泌量、そのほか睡眠感調査、気分プロフィール尺度についても調べた。

その結果を図2に示す。Cortisol は代表的なストレスホルモンだが、プラセボ食品摂取群では、Cortisol の量はほとんど変わらなかったのに対し、オルニチン摂取群では8週目に若干逆戻りしたものの、経時的に減少した。ただし統計学的に有意差は認められなかったため、疲労からの回復が遅れると思わしき40歳以上の被験者のみを選び出したところ、オルニチン投与群ではプラセボ群と比較して、4週目、8週目で統計学的に有意に Cortisol が減少しており、オルニチンの疲労軽減効果が確認された。

同様に、Cortisol の拮抗ホルモンである DHEA-S と Cortisol の比を見た結果でも、40歳以上の被験者において、オルニチン摂取群の DHEA-S/Cortisol 比が、プラセボ群と比較して有意に上昇しており、オルニチンの疲労軽減効果が認められた。 ※(図2)参照

## 睡眠感、気分にも好影響

これ以降の結果は、すべて40歳以上の被験者のものである。オルニチンの睡眠に対する効果は図3のような結果になった。オルニチン摂取群では、起床時の眠気、入眠と睡眠維持、睡眠時間のいずれにおいても、有意に改善が見られた。

なお、このような睡眠感の調査は主観的なものなので、妥当な評価が得られているかが問われるが、入眠と睡眠維持が改善したと回答した人ほど、起床時の眠気の改善が認められており、この睡眠感調査票に対する被験者の回答は妥当なものと考えられる。 ※(図3)参照

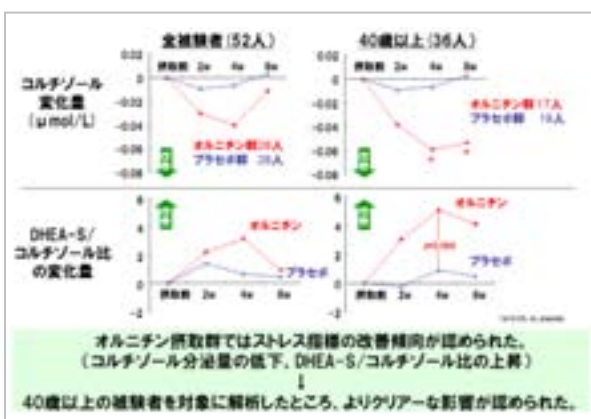
気分プロフィールの結果は、プラセボ群と比較して、オルニチン摂取群で「怒り・敵意」「混乱」といったネガティブな気分が有意に少なくなっていた。つまり、オルニチンを8週間連続摂取することにより、毎日の生活のなかで、イライラしたり、すぐ怒ったりすることが減り、物事に注意集中できるようになったということである。

これについても「怒り・敵意」の気分が改善したと回答した人ほど、「混乱」の改善が認められており、この回答の妥当性が確認されている。 ※(図4)参照

客観的な Cortisol の分泌量の変化と、主観である睡眠時間改善の自覚との関係では、Cortisol の分泌量が低下している人ほど、睡眠時間の改善を自覚していた。またこの傾向はオルニチン摂取群で非常に顕著だった。

以上のことから疲労を感じている被験者でのオルニチン摂取試験において、血中 Cortisol 指標、起床時の眠気などの睡眠の質、「怒り・敵意」「混乱」などの気分が有意に改善され、日ごろ疲れを感じている人にオルニチン摂取が有効であるという結論が得られた。

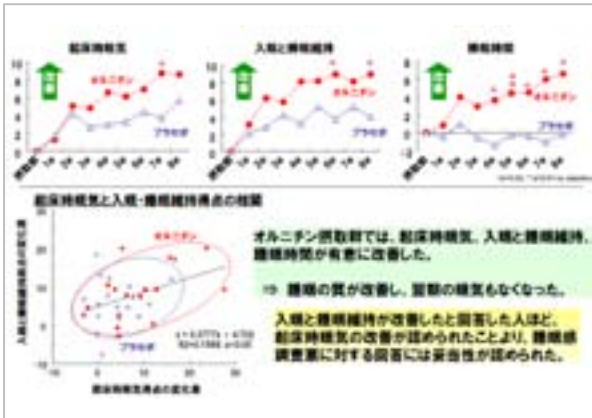
<※(図2) 血中 Cortisol の結果 >



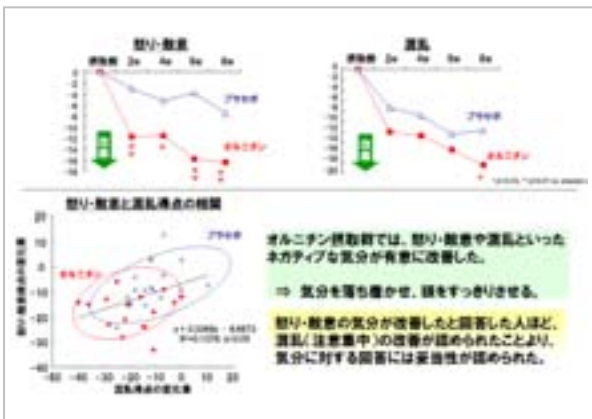


## 単回摂取でもストレス反応を抑制

<※(図3) 睡眠感の結果 >



<※(図4) 気分の結果 >

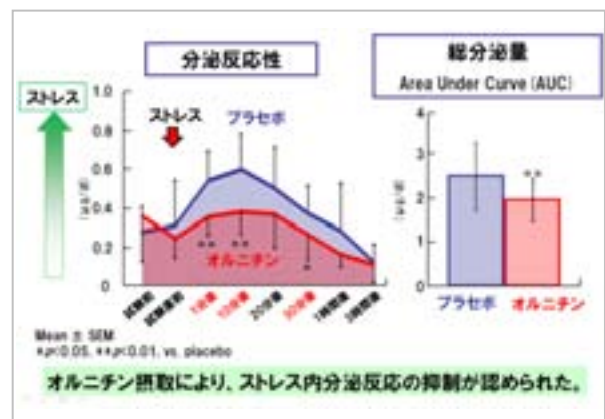


次はオルニチンのメンタルストレスへの効果である。この試験では連続摂取した場合のオルニチンの効果ではなく、単回摂取による急性的な効果を調べている。先ほどの試験と同様に、ダブルブラインド並行群間比較試験で、被験者は20歳から42歳までの、男性17人、女性10人。ストレス負荷の方法には、メンタルテストとしては世界標準となっているTrier Social Stress Test (TSST)を用いた。これはドイツのトリエール大学で開発されたテストで、被験者にスピーチ課題や暗算課題といった、社会的プレッシャーをかけるような課題を与える。そして被験者にはオルニチン2400mgまたはプラセボ食品を、テストが行われる前に1回摂取してもらった。

評価項目としては、客観的なストレス指標として唾液中のコルチゾールを、主観的ストレス反応として、疲労感、集中力などの自覚に関するアンケートを実施した。

TSSTのような強いストレスをかけると、唾液中にコルチゾールが分泌されるが、図5の結果に示したように、プラセボ食品摂取群と比べて、オルニチン摂取群は明らかにコルチゾールの分泌反応性が抑えられ、ストレス負荷後の回復も比較的早かった。ストレス負荷後3時間までのコルチゾールの総分泌量を見ても、オルニチン摂取群の方が有意に少なかった。 ※(図5)参照

<※(図5) 唾液中コルチゾールの結果 >



## 翌朝の精神的疲労感、集中力も改善

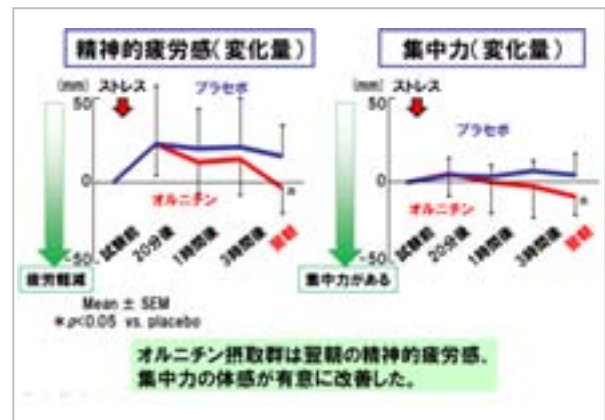
図6はTSSTでストレスをかけられた被験者が、その後どのように感じたかを調べたものである。ストレス負荷後は同じ食事をし、同じホテルに宿泊するなど、できる限り条件を揃えているが、オルニチン摂取群では翌朝の精神的疲労感が大幅に軽減していた。同時に集中力もプラセボ摂取群より高かった。以上のことから、オルニチンはコルチゾールの分泌量という生物学的な変化だけでなく、体感的にも有意にメンタルストレスを改善することがわかった。 ※(図6)参照

さらにコルチゾールの総分泌量と精神的疲労感の関係をみると、ストレス負荷時のコルチゾールの総分泌量が多い人ほど、翌朝の精神的疲労感が強いことが示されており、客観的なストレス指標と、体感的、主観的ストレス反応との間に強い相関が認められ、指標間の妥当性が認められた。

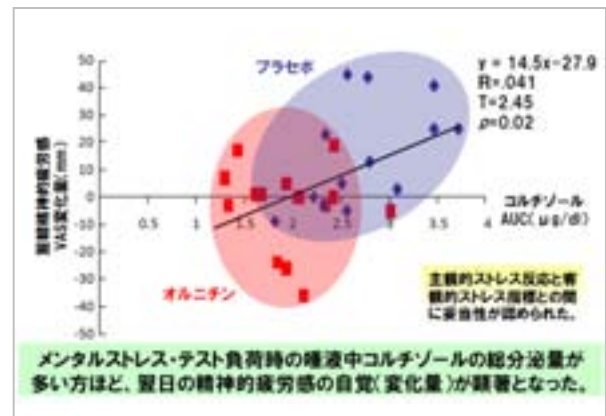
以上のことから、メンタルストレス負荷時のオルニチンの単回摂取試験においては、連続摂取と同じように、唾液中コルチゾール指標、あるいは翌日の疲労感・集中感が有意に改善されることが明らかになった。つまりストレスを感じている人に対して、単回でもオルニチンの効果は期待できるということである。 ※(図7)参照

今日は、日常生活のなかでオルニチンを連続摂取した場合と、オルニチンを単回摂取し、急性ストレス負荷を実験的に与えた場合の試験結果を紹介した。どちらの結果もオルニチン摂取が、客観的指標である血液および唾液中のストレスホルモンを低下させることがわかった。また主観的には、とくに睡眠の質や気分の改善、精神的疲労感の除去に作用することも示され、このようなことから、翌朝の精神的疲労感の軽減につながったと推察される。

<※(図6) 疲労感の結果 >



<※(図7)コルチゾール総分泌量と精神的疲労感の変化の相関>





## 中村 幹雄

日本シジミ研究所所長 / 水産学博士

1967年、北海道大学水産学部水産増殖学科卒業。1997年北海道大学において水産学博士取得。島根県栽培漁業センター研究開発科長、島根県内水面水産試験場の場長などを歴任し、2002年退職。同年5月、日本シジミ研究所を設立し現職。現在は、国内におけるシジミの第一人者として、島根大学非常勤講師、全国シジミシンポジウム実行委員会委員長、国土交通省環境アドバイザーなどを務めながら、調査・研究・普及活動を幅広く展開。

# シジミのここがスゴイ！

## 減少するシジミの漁獲量と価格上昇

食物のなかで、オルニチンが最も多く含まれているのがシジミである。日本の代表的なシジミであるヤマトシジミは、海水と淡水が混ざりあう汽水域で生育する。昭和45年頃までは、漁獲量の半分程度が利根川でとれていたが、河口堰ができて海水が上がらなくなり、今では完全に姿を消した。八郎湖もかつてはヤマトシジミの一大産地だったが、こちらも干拓で淡水になってからはとれなくなった。

平成16年度の河川・湖沼別シジミ漁獲量を見ると、宍道湖、小川原湖、那珂川、十三湖などが主な産地となっている。シジミは環境の影響を受けやすく、昭和45年前後に全国で約5万トンあった漁獲量は、今では約1万トンに減少し、価格も1キログラム20円程度から1000円ほどに上がっている。水産物の中でこれだけ価格が上昇したものはほかにない。価格が上がった要因は漁獲量の減少はもちろんだが、消費者の健康志向が高まったこともある。シジミが体にいいことが知られるようになり、需要が増えたのである。またほかの魚と違い、鍋に入れて味噌を溶けば食べられるという、調理の簡便さも好まれる理由だろう。 ※(図1)参照

<※(図1)平成16年度全国河川・湖沼別シジミ漁獲量 >



## シジミの種類

ここでシジミの種類を整理しておきたい。日本のシジミには、ヤマトシジミのほか、マシジミとセタシジミがある。マシジミは昔、田んぼ近くの小川など、淡水に生息していたシジミで、セタシジミは琵琶湖だけに棲むシジミだ。マシジミは水路がコンクリート化されるなどしたために、今ではまったくなくなってしまった。セタシジミも以前は6千トン程度の漁獲量があったが、今は60トンほどしかとれなくなった。 ※(図2)参照

これらのシジミは、同じシジミでもまったく違う。例えばマシジミは淡水に棲み、雌雄同体で卵胎生。ヤマトシジミは、雄雌があり卵生だ。またあとで詳しく述べるが、ヤマトシジミは汽水域でないと産卵ができないという特殊な性質を持っている。セタシジミにも雌雄があるが、淡水でも琵琶湖水系にしか棲まない。

今日、一般の人の手元に届くのは、99%がヤマトシジミだ。最近では中国や韓国からシジミが入ってきて、状況が複雑になっている面もあるが、私たちがふつうシジミといっているのは、ヤマトシジミのことと思ってよい。なお、以降の話もヤマトシジミのことである。

<※(図2)日本産シジミ属・3種の比較 >

和名	マシジミ	ヤマトシジミ	セタシジミ
学名	<i>Corbicula jeana</i>	<i>Corbicula japonica</i>	<i>Corbicula sandai</i>
分布・生息	淡水(小川)・砂底	汽水・砂泥底	琵琶湖水系・砂底
発生	雌雄同体・卵胎生	雌雄異体・卵生	雌雄異体・卵生
浮遊期	なし	長い(3~10日)	短い(数時間)
殻頂部	凹らみ深い	凹らみ少し深い	よく凹らみ深い
殻蓋の縁部	強い	弱い	強い
殻底	光沢強い	光沢強い	光沢強い
殻の内面	濃紫色	白紫色	紫色



## 汽水域でなければ産卵できない

図3はどちらも宍道湖のシジミである。黒いシジミは泥分の多いところのシジミで、黄色っぽいシジミは砂地にいたシジミだ。泥には硫黄が多く、これが海水の鉄やマンガンと化合することでこのように黒くなる。 ※(図3)参照

図4では、中が白い方が雄で、黒い方が雌。雄が白いのは、精子がたくさん入っているからで、雌が黒いのは10万個から100万個の卵が入っているからである。 ※(図4)参照

ヤマトシジミは汽水でないで産卵ができない。なぜなら、例えば淡水の場合、浸透圧の関係で細胞膜を通して水が卵の中に入ってしまう。反対に海水だと、卵の中の水分が外に出てしまい、やはり卵はだめになる。そのため、卵の内側と外側の浸透圧がほぼ等しい汽水でないで、うまく産卵できないのだ。ただし次で述べるように、成長後の環境へ対応性については、シジミは非常に優れている。汽水域は塩分濃度が絶えず変化するが、ヤマトシジミはこれに耐えられる。

## シジミの環境耐性

成長したシジミは、総じて環境に対する耐性が強い。これはシジミの大きな特徴ともいえる。少なくとも貝類の中では、シジミが最も環境耐性があると思われる。いくつかデータを示すと、水温は0から32℃まではほとんど死なない。34℃になると少し死貝が出る程度だ。塩分濃度は0から22psuまではほぼ影響がなく、海水の濃度近くまで棲めることもわかっている。 ※(図5)、(図6)参照

一方で、酸素の量や硫化水素の濃度は、シジミの生存を左右する。またシジミは泥の中に潜っているが、粒の小さいシルトや粘土が9割以上を占める環境だと、生存率が非常に悪くなる。

ちなみに琵琶湖のセタシジミが減ったのは、湖の底に泥がたまってしまったから。現在、底に砂を入れてセタシジミの漁場を取り戻そうとしている。同様の試みは各地で行われている。 ※(図7)参照

(図5)シジミの環境耐性・水温

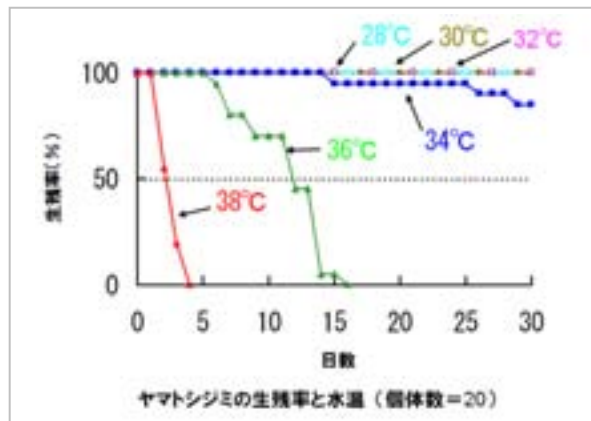
(図6)シジミの環境耐性・塩分

(図7)ヤマトシジミの密度分布と底質のシルト・粘土含有率(%)

<※(図3) シジミの色 >



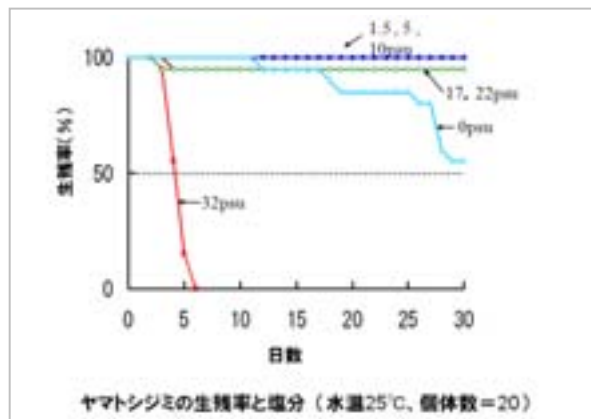
<※(図5) シジミの環境耐性・水温 >



<※(図4) シジミの性別 >



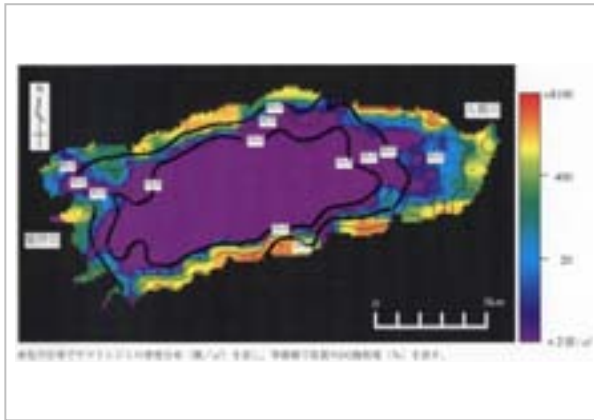
<※(図6) シジミの環境耐性・塩分 >





## シジミは優秀な自然食品

<※(図7) ヤマトシジミの密度分布と底質のシルト・粘土含有率(%)>



シジミが体にいいことは、昔から言い伝えられている。シジミが食品として優秀な理由の一つは、化学肥料も農薬も全く使わない、純粋な自然食品であることだ。またアミノ酸やミネラルが非常にバランスよく含まれており、特にアミノ酸に関しては、アミノ酸スコア100のパーフェクトな食品である点も挙げられる。さらに最近注目されているオルニチンが、シジミにはたくさん含まれているということで、今後シジミの評価はさらに上がるだろう。

すでに述べたが、シジミには優れた環境適応能力がある。外が淡水であれば、体中のアミノ酸を少なくして、濃度を低くする。私が行った実験では、淡水でシジミの砂抜きをすると、3時間でアミノ酸が3分の1、24時間では5分の1になる。

反対に塩水で砂抜きすると、外の方が高濃度なので、体中の濃度を高めるために、グリコーゲンを用いたさまざまなアミノ酸に変える。つまり、ここから言えることは、水道水での砂抜きは絶対にだめ、ということだ。砂抜きには1リットルの水に10グラムの塩を入れた、3分の1海水が適している。

最後に、本日のセミナーでは科学的な見地から、オルニチンのさまざまな効果が紹介され、私自身、大変勉強になった。私は生産現場の人間だが、シジミのみそ汁はしみじみうまい。特にお酒を飲んだあとは、五臓六腑に染み渡る。科学的ではないが、そういう体感が確かにある。

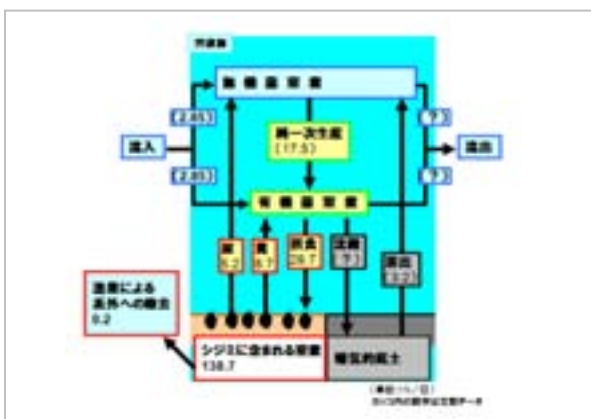
## シジミの環境浄化作用

ここまで、環境がシジミの生息に大きく関わっていることを話してきたが、一方でシジミは環境を浄化しているという話はあまり知られていない。これもシジミのすごいところだが、シジミは2つの環境浄化に貢献している。

一つは、シジミは水を体内に取り込んで、その中にある植物プランクトンを餌にしているわけだが、その結果、シジミによって湖沼の水質が浄化される。

もう一つは、湖などに流れ込んだ窒素やリンは、栄養分となって植物プランクトンの異常繁殖の原因になるが、シジミは植物プランクトンを餌として成長するため、結果的にシジミをとることは、湖から窒素やリンを取り除いていることになる。宍道湖では毎日0.2トンの窒素をシジミ漁業によって除去している計算だ。これは年間にとると73トンになる。 ※(図8)参照

<※(図8) 宍道湖における窒素循環の試算 >





## 須田 都三男

日本肝臓学会専門医 / 医学博士 オルニチン研究会座長

1943年生。1969年東京慈恵会医科大学卒業。1975年医学博士。1975～77年米国国立保健研究所(NIH)に留学し、アミノ酸代謝について研究。城山病院院長、出版健康保険組合・健康管理センター院長、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科准教授などを歴任し、アルコール性肝障害、肝不全、肝疾患と代謝・栄養・アミノ酸等について研究。専門分野は一般内科診療で主に肝臓病、消化器病、代謝栄養疾患、骨粗鬆症。

# オルニチン研究会の今後の活動予定

## オルニチンの効果と今後への期待

最後にオルニチンの効果をまとめてみたい。肝臓ではアンモニアの解毒作用、肝保護作用、肝機能改善作用、また肌には肌質の改善作用(美肌効果)があることもわかっている。

さらに新しい研究成果として、オルニチンは飲酒や運動による疲労に加え、精神的な疲労を改善する効果があること、さらに最新のトピックとして、オルニチンにはメンタルストレスを軽減するという抗ストレス作用があることなどが、本日の講演で報告された。

ストレス社会に生きる私たちにとって、精神疲労の改善やメンタルストレスの軽減といったオルニチンの作用は、非常に重要な意味を持つ。また、オルニチンは成長ホルモンの分泌を促すことがわかっているが、成長ホルモンは抗老化ホルモンでもあり、この点から現在、オルニチンの抗老化作用の研究も進められている。高齢化の進むわが国において今後、期待の寄せられるところである。

このようにオルニチンは、私たちの身近な日常の健康問題を解決する可能性に満ちたアミノ酸といえるだろう。