

第1節 業務用米飯，加工米飯

第3項 低タンパク質加工玄米の腎不全予防

1. 血液透析患者の増加

日本では、腎不全が進行し、80歳までに血液透析を必要とする推定リスクは男性で1/50、女性で1/100である¹⁾。慢性糸球体腎炎が主たる原因であったが、最近では糖尿病からの合併症が2/3を占め、高齢による腎機能不全も増えてきた。腹膜透析、血液透析および腎移植は、進行性腎不全の最新の治療法とされているが、日本では透析患者の96%が血液透析を受けており、腹膜透析を受けているのはわずか3～4%である²⁾。日本で血液透析を受けている患者数は、2019年に344640人を超え、そのうち40885人が新規患者であった。

血液透析に必要な状態の発症を遅らせることで、患者の生活の質を改善し、医療費を削減することが不可欠である。日本では、血液透析の年間総医療費は1.6兆円であり、2016年の全国医療費(41.6兆円)の4%に相当する。米国では、糖尿病と高血圧症、慢性腎炎が慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)の主な原因である。2018年には、メディケアの受益者のCKDを治療するのに818億ドル以上かかり、末期の腎疾患(ESRD)の人々を治療するのにさらに366億ドルの費用がかかった³⁾⁴⁾。

2. CKDに対する低タンパク質食の効果

19世紀末、C. フォンノールデンとF. フォルハルトは、低タンパク質食(ホンプルグダイエット)が尿毒症の症状を抑えることができると報告した⁵⁾。それ以来、多くの研究は、低タンパク質食が尿毒症の症状を軽減し、腎不全の進行を遅らせ、平均余命を延ばすことを示している⁶⁾⁷⁾。1963年、ジョルダーノは低タンパク質食が尿毒症患者の高窒素血症を改善し、窒素バランスを負から正にシフトさせる可能性があることを報告した⁸⁾。1964年に、ジョバネッティは動物性タンパク質とエネルギー源が穀物によって提供される食事療法を定義した⁶⁾。1982年に、プレナーらは高タンパク質摂取が糸球体の血行動態に負荷をかけ、糸球体障害を引き起こすと報告した⁹⁾。その後、過剰なタンパク質摂取による腎障害のメカニズムが急速に解明され¹⁰⁾、低タンパク質食がCKDの治療に適していると考えられている。低タンパク質食による早期介入は、CKDのタンパク尿を減少させる可能性がある¹¹⁾¹²⁾。

過去50年間、低タンパク質食は日本の慢性腎不全の治療に成功裏に使用されてきた。現在、低タンパク質食の効果は世界でほぼ確実にあると認識されている¹⁾¹³⁾。しかし海外でも日本でも低

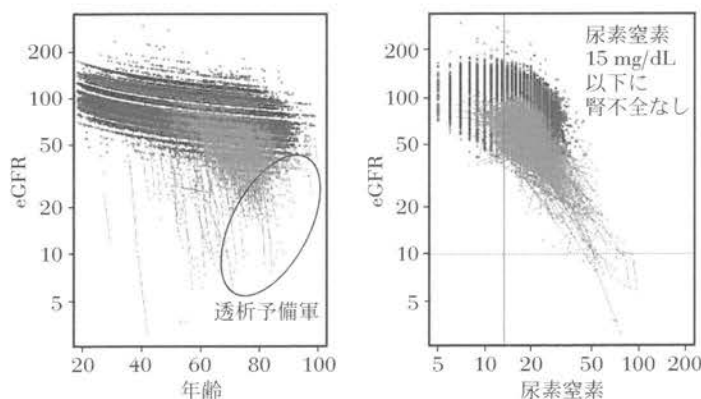


図1 加齢・高タンパク質食で腎機能は落ちる

表1 日本におけるCKD患者数(20歳以上人口に占める割合)

GFR ステージ	GFR (mL/分/1.73m ²)	尿タンパク -~±	尿タンパク 1+以上
G1	≥ 90	2803 万人	61 万人 (0.6%)
G2	60 ~ 89	6187 万人	171 万人 (1.7%)
G3a	45 ~ 59	886 万人 (8.6%)	58 万人 (0.6%)
G3b	30 ~ 44	106 万人 (1.0%)	24 万人 (0.2%)
G4	15 ~ 29	10 万人 (0.1%)	9 万人 (0.1%)
G5	< 15	1 万人 (0.01%)	4 万人 (0.03%)

平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班表の太線以下が通常食事療法対象者

タンパク質食による臨床試験はほとんど失敗している¹⁴⁾。その大きな理由は、タンパク質摂取を減らすと同時にエネルギー源確保を必要とするため、患者の食事摂取をうまく指導できなかったからである。ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)の最近のメタアナリシスは決定的な結果を示せず、タンパク質摂取の適切な用量はまだ議論の余地がある。

過剰なタンパク質摂取は糸球体の過剰濾過を促進し腎機能に悪影響を及ぼすが、CKD患者向けの日本のガイドラインでは、標準として、ステージG3aで0.8~1.0 g/kg/日、ステージG3b以降の場合は通常体重で0.6~0.8 g/kgのタンパク質摂取を推奨している¹⁵⁾。この用量は効果的ではないようである。

3. CKD患者による適切な量のタンパク質摂取

歴史的にみると、タンパク質摂取の最初の提案は、1881年にドイツの生理学者Voitによってなされ、いわゆる標準食として118 g/日/人という大量のものであった¹⁶⁾。R. H. チッテンデン(イエール大学)は多量のタンパク質摂取に疑問をいだき、1902年11月に自分の体でタンパク質摂取量を減らす実験を始めた。彼は1904年6月までの7ヵ月間、最初に朝食をやめ、軽い昼食だけをとり、定期的に夕食をとった¹⁷⁾。チッテンデンは、食物と尿中の窒素を注意深く分析した後、1日に30~35 gのタンパク質を摂取することで窒素バランスを維持するのに十分であることを証明した。この食事療法によって、チッテンデンは関節リウマチと軽度の非特異的愁訴を制御するのに役立った。

その後、タンパク質の必要摂取量は徐々に減少し、日本での食事摂取基準(Dietary Reference Intakes: DRIs)は、健康な人のために0.8 g/kg体重の基準値を使用している¹⁸⁾。日本人の一日の平均タンパク質摂取量は体重1 kg当たり0.65 gであり、2倍の標準偏差を加算すると0.87 g/kg/日の数値が得られる。そのため、日本のDRIsは健康な男性では1日60 g、女性では50 gに設定された¹⁸⁾。この5倍が肉や魚の重量になり、最低必要な量は1973年にFAO(国際連合食糧農業機関)のタンパク質要件委員会が、最小の生理学的必要量は0.35 g/kg体重であると報告した。したがって、許容される最低のタンパク質摂取量は、1日0.35~0.65 g/kg体重になり、チッテンデンが自分の体で実行し、1日30 gでよくなった経験は、個別栄養学の時代の実質的な証拠である。禅僧はタンパク質の摂取を最小限に抑えて健康を維持しているが、それには腸内細菌の窒素再利用やアミノ酸合成が役に立っている。

4. 低タンパク質食の長期摂取の影響

多くの医師は、特に腎疾患の進行を予防する国際研究(MDRD: Modification of Diet in Renal Disease)の後、低タンパク質食(LPD: Low Protein Diet)療法を採用していない。この研究では、LPDが期待とは逆に予後を悪化させた。これらのレジメン(治療計画: レジメンタルストライプ)では十分なエネルギー源の摂取を維持できなかったため、栄養失調が予後を悪化させた。したがって、研究計画の条件を再現することは危険であるように思われた。

筆者らは、低タンパク質食の効果を確認するために横断的研究を実施した。超低タンパク質食、

血液透析患者、患者の家族、および栄養士¹⁹⁾のカテゴリーから10人の患者または対照者を登録した。CKD患者の腎疾患は様々な原因があったが、平均して6、7年間LPDを受けていた。毎日のタンパク質摂取量は、CKDで0.39 g/kg、血液透析グループで0.55 g/kgであった。対照群は、家族群と栄養士群でそれぞれ1.17 g/kgと1.25 g/kgを摂取していた。血液透析中の推奨タンパク質摂取量は、ガイドラインでは1.2～1.5 g/kg体重であったが、0.8～1.0 g/kg体重でおそらく十分であった。それでも、エネルギー源は理想的で、体重当たり約0.4単位(32 kcal/kg)であった。ビタミンB₁、葉酸、カロチン、カルシウムおよびリン酸塩の摂取量はDRIsの半分未満であったが、欠乏の兆候が見られた患者はいなかった。

CKD患者にとって、低タンパク質食はサルコペニア、骨粗鬆症、高カリウム血症、低リン血症、高尿酸血症または高尿酸の原因になる、とよく言われる。低タンパク質食グループは、二重エネルギーX線吸収測定法(DEXA)、骨塩密度および非脂肪組織重量のいずれによっても対照群と有意差を示さなかった。

「高度なCKDのための低タンパク質食事療法」プログラムに参加した241人のCKD患者に関する回顧的観察研究では、患者は約5 mg/dLの血清クレアチニンレベルから開始した。タンパク尿は比較的短期間で改善し、タンパク質摂取量を0.5 g/kg体重に減らした後、尿中タンパク質排出量は1.1 g/日減少した($p < 0.01$)。したがって、LPDプロトコルは、疾患の初期段階($eGFR < 60 \text{ mL}/1.73 \text{ m}^2$)ですぐに低タンパク質食(0.5 g/kg体重未満)から始めて、CKD患者に段階的に適用する必要がある²⁰⁾。血中尿素窒素(BUN)は食事療法の効果のよい指標であり、介入後の目標値は15 mg/dL未満にとどまる必要がある。肉を植物性タンパク質に置き換えると、糖尿病性腎疾患の予後が改善された²¹⁾。

5. 低タンパク質食を設計する方法は？

Piccoliらは2007年から2015年までの4000人以上の被験者による適度に制限された低タンパク質食(LPDI)の多選択システムを調査した。 α ケト酸を補充したヴィーガン食や必須アミノ酸など、タンパク質を含まないLPDIの三つのオプション[パンとパスタおよびその他(従来のヴィーガンは

補足および調整されていない)]が区別された。彼らは、LPDIの複数の選択が、透析なしのフォローアップにおいて良好な順守と有望な結果を示したと結論付けた²²⁾。PiccoliとCupistiは、グローバルな視点からCKDの低タンパク質ダイエットに関する問題を編集した²³⁾。彼らは、LPDIは効果的で安全であると患者に話したが、それらをおいしくて簡単に追跡できるようにするためには、いくらかの努力が必要であるに違いない。

タンパク質が豊富な食品を減らすには、主菜(肉や魚)のサイズを小さくする必要があり、一般に、25～35 kcal/kg体重/日の最小エネルギー要件を考慮すると、低タンパク質食は同時に低エネルギー食になる傾向がある。しかし、食事にこのような質素さを採用することは困難である。米を食べる国では、米のタンパク質画分を取り除くことで、メインディッシュを減らす必要性を最小限に抑えることができる。

タンパク質調整食品は、デンプン米、低タンパク質麺、そして最近では低タンパク質米を加工したものから始まった。いわゆる「低タンパク質米」の多くのブランドは、実際にはトウモロコシやコンニャクをレトルトタイプの米として販売し、米の形に加工した。それらは患者の間では人気がなかった。2000年、ホリカフーズ株式会社は、酵素処理を使用して白米からタンパク質を除去することに成功した。この製品は、20年以上にわたり、日本では「タンパク質低含有の特別な治療食」として知られている。

低タンパク質米飯200 gを1日3回食べると、主食のタンパク質摂取量を1日10～15 g減らすことができ、高品質のタンパク質の量は主菜と副菜とで一定に保たれる。したがって、タンパク質の制限の下で、肉や魚の食品を使って様々な料理をつくることが可能である²⁴⁾。

6. 低タンパク質白米の製造

1992年、新潟県農林水産部農業総合研究所食品研究センターは、白米のタンパク質、リン、カリウムの含有量を減らすために、乳酸菌発酵を利用した技術(JP2706888B)を開発した。しかし、この方法は、処理時間が非常に長いことや微生物の汚染を制御することが難しいことなど、技術的な課題をもたらした。1994年、ホリカ食品株式会社(1998年よりホリカフーズ株式会社)はこの

技術に基づいて、混合酵素溶液を利用した独自のタンパク質分解法(JP3156902B)を開発した。ホリカフーズ株式会社が採用した方法は、高原、中條らによる発明に基づいている。JP3156902Bでは、プロテアーゼを使用してタンパク質を分解するが、単一の酵素の代わりに酵素ミックスを使用したため、タンパク質除去と生産効率が向上した。それぞれが異なるタンパク質切断部位をもつ複数の酵素の組み合わせにより、処理された基質の分子量が小さくなり米タンパク質の分子量が小さいほど、米粒からの溶出が容易になった。

この方法では、*Aspergillus oryzae*, *Rhizopus niveus*, および *Aspergillus niger* に由来するタンパク質分解酵素ミックスを使用する必要がある。各酵素は、元の微生物から抽出された粗生成物であり、主成分はアスパラギン酸プロテアーゼファミリー(EC3.4.23)に属している。

この方法は、乳酸菌発酵よりも迅速かつ確実に白米のタンパク質を分解する可能性がある。翌年、同社は調理済みPLCライス1/3(PLC:タンパク質低含有量)の販売を開始した。特徴として白米の種類に特別な制限はなく、ジャポニカ米(短粒)またはインディカ米(長粒)のどちらも使用することができる。

病院の食事で提供されるとき、低タンパク質米は人気がなかった。変な臭いがして、米飯の味や食感が気になるものであった。中山は、タンパク質含有量の異なる低タンパク質米サンプルは、伝統的な白米と同様の物理的特性をもっていると報告した。それでも、味見をすると香りが悪いことがわかったので、全体的な評価はきわめて低いものであった²⁵⁾。これらの低タンパク質白米製剤の食感、味、匂いに関する研究はほとんど残っていない²⁶⁾。

未処理の米粒は、周辺にサブアリュロン層を含み、中心に向かってデンプン質の胚乳を含んでいる²⁷⁾。タンパク質抽出後、外層は薄くなり、通常の米と同様に、胚乳の中心から放射状にデンプン細胞が配置された。さらにタンパク質を抽出すると、外層が消え、中のデンプン細胞が不明瞭になる。低タンパク質米の製造工程では、サブアリュロン層が除去され、その結果、タンパク質抽出率は壊れやすく、調理が困難になる。

6.1 タンパク質分解プロセス

最適なタンパク質分解活性には、一定時間の温

度とpHの正確な条件が必要である。制御されていない微生物の増殖と生成物の汚染を防ぐために、反応溶液のpHを酸性にして50℃以上に保つことが望ましい。適切な量の有機酸の添加は、pHを制御するために使用される。タンパク質消化プロセスは、酵素消化と洗浄に大きく分けられる。

最初のステップでは、表面のふすまの残留物と細菌が水で洗い流される。洗浄した白米を、溶解した酵素混合物とクエン酸を含む反応溶液に入れ、酵素活性を促進する温度 > 50℃, pH < 3.0 で一定期間(最大24時間)浸す。この処理は、米のタンパク質を分解し、続いて、徹底的な洗浄により、米タンパク質の分解残留物、酵素、および過剰なクエン酸が除去される。これらのステップにより、タンパク質を減らした白米としても知られる生のLPR(Low-Protein rice)が得られる。

6.2 高品質の低タンパク質米

生のLPRは非常に壊れやすいので、普通の白米のように蒸したり炊いたりすると、溶けて粥のような塊になる。ホリカフーズ株式会社はこの問題を解決し、LPRを口当たりのよい高品質の製品に加工する方法(WO 2017037799 A1)を開発した。酵素消化により、精米から低タンパク質米がつくられる。アミノ酸と短いペプチドを洗い流した後、米飯を乾燥させ、プラスチック製のトレイで加圧蒸気の下で沸騰させる。調理済みPLCライスの製造方法は、調理、温水注入、シーリング、冷却に分類できる。最初のステップでは、一定量のLPRの各サービング量が耐熱容器に充填され、水を入れずに、クリーンルームに設置された炊飯器に運ばれる。炊飯器室を密閉し、内部を脱気して真空にした後、すぐに高圧蒸気を注入し、室内の温度を瞬時に130℃~140℃に上げ、この状態を30~120秒間維持して調理した。米飯を蒸した直後に、90℃の滅菌したお湯を加え、炊飯米の硬さをコントロールすることができる。蒸したLPRは、脱酸素剤を貼り付けた耐熱フィルムの内側にすぐに密封された。

さらに5~10分間、パッケージを完全に蒸すために温度を維持し、続いて、30~35℃になるまで20~30分かけて徐々に冷ます。冷却後、X線検査で異物がないか確認する。最終製品は、品質管理テストに合格した個別に計量されたパッケージで構成されていて、これにより、日本人の好みに合った適切な粘度と弾力性を備えた低タン

パク質米を得ることができる。この低タンパク質米はエネルギー摂取量が維持され、タンパク質濃度も適切に管理されている。低タンパク質米のカリウムとリン酸塩の濃度が低いことは、CKD患者にとって追加の利点となっている。

ホリカフーズ株式会社は、これらの低タンパク質白米パッケージを厚生労働省に「特殊用途の食品」として登録した。ラベルは、それらが腎臓病患者に適した食品であると示している。1995年に発売されたとき、最初の製品には白米のタンパク質の1/3が含まれていたが、継続的な技術開発により、2007年までに1/25の削減率を達成した。2020年の時点で、PLCライスシリーズは、タンパク質削減の程度が1/3から1/25までの10の製品と、140gと180gの2食分量に拡大した。

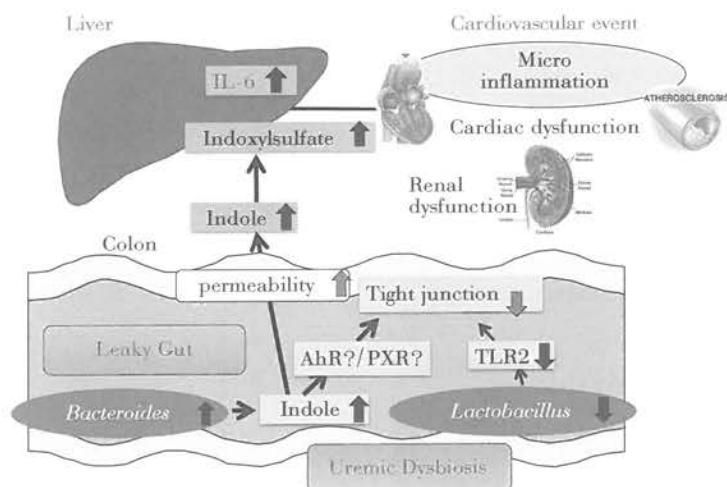
7. 低タンパク質加工玄米

7.1 玄米の技術的課題

未研磨の玄米の有益な効果はよく認識されている。玄米の主な利点は、腸内環境の安定化である。玄米を食べるヒトの微生物相に見られる重要な種には、ファーミキューテス門、特に *Blautia welexerae* と *Faecalibacterium prausnitzii* が含まれている²⁸⁾。慢性腎不全では、バクテロイデス属が上昇し、ラクトバチルス属が減少し²⁹⁾、尿毒症毒素の典型的な例であるインドールが増加した。

乳酸桿菌が減少すると、経腸細胞の表面でのTLR2の発現が減少し、細胞間密着結合が緩んだ。密着結合の減少は、腸壁透過性の増加につながった。漏出したインドールは、肝臓でインドキシル硫酸に変換され、全身性炎症を悪化させるインドールの全身吸収を増加させる。インドキシル硫酸が増加すると、IL-6などのサイトカインが上昇する。これはおそらく心血管系の合併症に関与している。したがって、CKDでは、尿毒症性腸内毒素症と漏出性腸管という二つの病的状態が、腸に起因する心血管病を引き起こす³⁰⁾(図2)。

白米は機能性成分のほとんどを含むふすま層を失ったため、低タンパク質玄米を製造するというアイデアはさらに検討する価値があった。玄米には、白米の6倍の食物繊維と、ミネラルやビタミンが多く含まれている。ただし、タンパク質含有量は高い(6~8%)。穀物は強力なワックス層で覆われており、酵素溶液の浸透を妨げる。さらに、玄米は通常、穀物の表皮に存在する好気性の孢子やその他の細菌で汚染されている。これらは、低タンパク質玄米(LPBR)の調製に対する技術的な障害を表している。イネの品種、適切な穀物表面処理、イネタンパク質を押し出す酵素溶液の選択、およびパッキング方法の四つのステップの組み合わせが不可欠である。筆者らは、農林水産省のプラットフォームでコンソーシアムから理想的なLPBRを作成するように計画した。



A. Yoshifuji, *Nephrol Dial Transplant.*, 31(3) 401-412 (2016)より作図

図2 CKD時の尿毒症性細菌叢の乱れと漏出性腸管による全身への影響

7.2 米の選択

米のタンパク質は、消化しやすい(グルテリンとグロブリン)か、消化しにくい(プロラミン)かのどちらかである。グルテリンとグロブリンは主にふすまに存在し、プロラミンはデンプン質の胚乳に豊富に存在する³¹⁾。

西村は、物理的突然変異を利用して、低グルテリンイネ品種 LGC-1を開発した³²⁾。LGC-1は、他の普通のイネと比較して、種子タンパク質中のグルテリン含有量が低かった。望月と原は、CKD患者の食事療法における LGC-1の有用性を研究した。彼らは、10ヵ月の事前研究期間後の7ヵ月間、23人の患者の主食(0.6~0.9 g/kg/日)に LGC-1を使用した。23人の患者のうち9人が主に米を摂取し、タンパク質摂取量は 47 ± 9 から 42 ± 9 g/日に大幅に減少し、血清クレアチニンの逆数の傾きは -4.59 ± 4.33 から $-1.47 \pm 3.51 \times 10^{-4}$ dL/mg/日に減少した。望月と原は、LGC-1はCKD患者、特に米を主食として摂取する患者のLPDにとって価値のある実用的な食品であると結論付けた。

森田らは *glb1* および *Lgc1* 変異を検出して、消化しやすい低タンパク質のイネ品種を生産するためのPCRマーカーを開発した³³⁾。重要な米貯蔵タンパク質の遺伝子に関与する二つの突然変異は、一般的な消化しやすいタンパク質米品種の開発に役立った。*glb1* 変異は α -グロブリンの欠乏を引き起こし、*Lgc1* 変異はグルテリン含有量を減少させた。*glb1* と *Lgc1* の変異を組み合わせると、約50%のタンパク質を減少させることができた。森田らは *glb1* および *Lgc1* 変異の検出を可能にす

るPCRマーカーを生成した。それらのPCRマーカーを使用して、彼らはF(2)植物の遺伝子型を特定し、遺伝子型と表現型の一貫性を確認した。

Lgc1 遺伝子座の2組のほぼ同質遺伝子の系統ペアを使用して、米飯と米粉による低グルテリン遺伝子 *Lgc1* による胚乳タンパク質組成の変化を調査した。糊化特性の測定について、松井らにより、最終粘度およびコンステンシーは、低グルテリンライスで有意に高いことがわかった³⁴⁾。米飯の物性測定では、低グルテリン系で米飯粒表面の粘りや粘りと硬さの比率(バランス度)が大幅に低下した。低グルテリン系統は、標準的なタンパク質組成よりも高いアミロース含有量を示した。これらの違いは、米飯の嗜好性が低い原因であり、*Lgc1* 遺伝子をもつ低グルテリン品種からつくられた米粉の加工特性の原因であった。

これまで、日本で開発された春陽やLGC潤などの低グルテリンイネ品種は、通常のイネよりも味が少なかった。このプロジェクトでは、新設された水稲の種、媛育83号(愛媛県農林水産研究所)が選ばれた。この新しい品種は、母としての中国188号と父としての媛育71号のハイブリッドである。中国188号には、グルテリンを減少させる *Lgc1* 遺伝子と、グロブリンを奪う *glb1* の両方があった。玄米のタンパク質含有量(図3)は、通常、6.3%から7.0%の範囲である。春陽やLGC潤に比べて、媛育83号は味も粒もよい。媛育83号の味は、日本一のブランドであるコシヒカリと同じくらいおいしい。品種登録は2020年11月9日に媛育83号に申請された³⁵⁾。

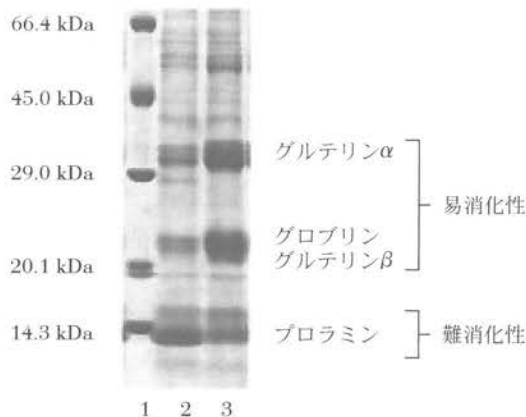


図3 SDS-PAGE 玄米のタンパク質含有量

1: 分子マーカー 2: 媛育83号 3: ヒノヒカリ

7.3 前処理とタンパク質抽出

磨き工程の目的は、玄米表面のワックス層を傷つけることであった。株式会社ミツハシで1%未満の精白を行い、表面に細かいキズをつけることを目的とした。玄米の表面に細かい傷があり、ガラスのように白い米のようであった。玄米のアリューロン層の近くに熱安定性細菌(枯草菌など)が存在することが知られているため、表皮(果皮と種皮)を滅菌および洗浄して、玄米の損傷した残留物を除去した(図4)。殺菌・洗浄工程では、磨き上げた玄米を2%クエン酸水溶液に入れ、

70℃に加熱して攪拌し、表面に付着した不純物、細菌、汚れを取り除いた。品質管理には3サイクルが含まれる。

7.4 処理されたLPBRパック内の耐熱性細菌による汚染の検出

最終製品は、生きている桿菌、大腸菌群、ケレウス属、耐熱性の好気性および嫌気性桿菌が存在しないことを示した。株式会社バイオテックジャパンによるタンパク質の抽出には、2段階の発酵が含まれている(図5)。滅菌し、クエン酸塩

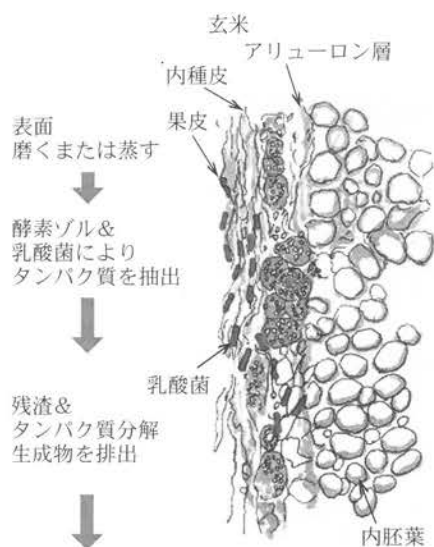


図4 タンパク質抽出

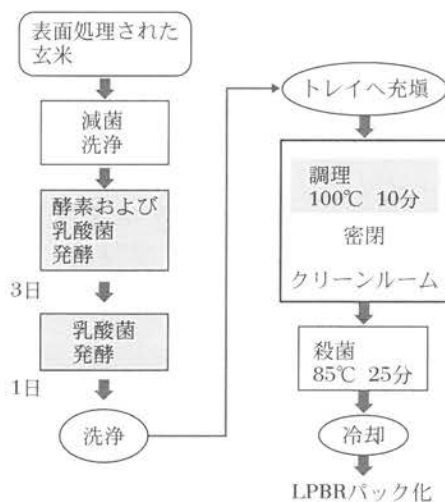


図5 タンパク質分解除去とパック米飯化

溶液で表面を洗浄した後、滅菌した米を、嫌気性条件下で、タンパク質分解酵素「プロテアーゼ M (アマノ)G」および一次発酵剤としてのラクトバチルスプラントルムを含む溶液に浸漬した。米は40℃で3日間発酵させた。水気を切った後、同じラクトバチルス含有溶液を用いて、40℃で1.5日間二次嫌気性発酵を行った。その後、水で洗って余剰分を取り除き、再度冷水で洗った後、水気を切る。発酵プロセスの後、二次発酵を排出することを含ま除去洗浄プロセスを実行した。その後、流水で2時間洗う。発酵中に生成された有機酸やタンパク質などの発酵生成物は、分解物質や残留乳酸菌で洗い流された。除去および洗浄処理後、タンパク質含有量はDumas Nitrogen Analyzer NDA701³⁶⁾によって測定された。

7.5 LPBR生産におけるラクトバチルスの重要性

四つのステップの組み合わせは、LPBRを作成するための最適なプロセスであった。乳酸桿菌発酵では、乳酸菌の生産能力が高く、発酵初期にpHが急激に低下し、酸性環境になった。最適なpH範囲では、プロテアーゼの活性が高まり、タンパク質分解が促進され、pHが急激に低下すると、他の細菌の増殖が抑制される。

発酵槽は、乳酸菌がふすま部に侵入した初期の段階で嫌気性になった。二酸化炭素の生成により、ふすまと胚乳の間に現れた隙間は酵素溶液と乳酸

菌によってすぐに埋められた。現場での乳酸発酵とタンパク質分解処理は効率的であった。さらなるエタノール生産は、乳酸に対して比較的耐性のある残留好気性細菌の増殖を抑制した³⁷⁾。

7.6 料理とパッキング

パック米飯に加工するために、1食分(99 g)の発酵玄米が入ったトレイを蒸し器で10分間蒸し、58 mLのお湯(70℃)と混ぜて再度蒸した。調理後、高温状態でシールを貼った。各パッケージは、85℃の恒温水タンクに25分間浸して滅菌し、冷却した(図5)。パック米飯の最終製品のpHは、0.1%のグルコン酸を噴霧することにより4.25に保たれた。

8. 新しいLPBRの栄養素と機能的要因

8.1 栄養素

主要栄養素の含有量を図6に示す。株式会社バイオテックジャパンのLPBRは、米タンパク質の90%の減少を示した。食物繊維の割合は、元の玄米の2/3のままであった。水溶性繊維は、処理中に不溶性食物繊維よりも簡単に分解されるようであった。

すぐに冷凍した最終的な米製品を、栄養素測定のために食品分析開発センター(SUNATEC)に送り、エネルギー、主要栄養素、ビタミン、ミネラル、 γ -オリザノール、および抗酸化物質(AOUL

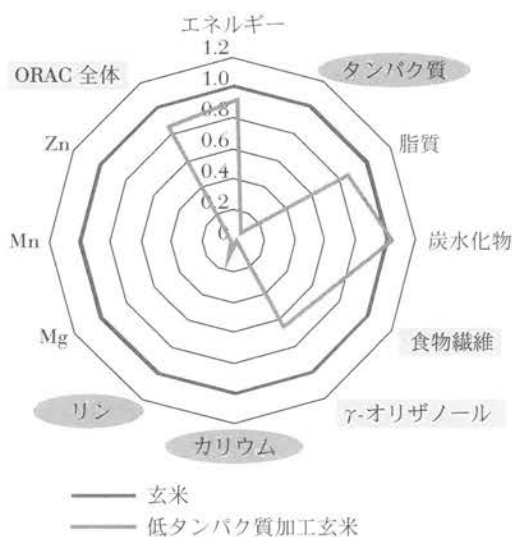


図6 タンパク質分解酵素とラクトバチルスによる栄養素の分解割合

およびAOU-P)は、農林水産省のガイドラインに従って測定した。SUNATECはビタミンB₁、ミネラル(カルシウム、リン酸塩、鉄、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、亜鉛、銅、セレン、マンガン酸塩)、28アミノ酸、GABAを測定した。安全性を確認するためにアンチモンとカドミウムを測定した。

標準的な抗酸化能サンプルとして6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸(Trolox[®])を使用した酸素ラジカル吸収能(ORAC)測定は、Trolox[®]等価物として表された。水溶性と脂溶性のAOU(ORAC)は別々に測定した。エネルギー源、タンパク質、カリウム、リン、食物繊維、 γ -オリザノール、水溶性AOU(AOU-h)および脂溶性AOU(AOU-l)の100g充填LPBR当たりの相対用量を図7に示す。

8.2 LPBRの栄養素評価

LPBRは、十分なエネルギー源を摂取することで、1日当たり30gのタンパク質のレジメンを順守することを容易にした。タンパク質摂取量の減少に加えて、CKD患者はリンとカリウムの摂取量を減らす必要がある。簡単な式を使用して、必要なエネルギーの簡単な見積もりを採用した： $0.4 \times (\text{kg 体重})$ 単位、ここで1単位は80kcalに対応する³⁸⁾。LPBRは、CKD患者の主食としてこ

れらすべての要件を満たしている。LPBRの利点は、カリウムとリンの含有量が少ないことである。これにより、高カリウム血症と高リン血症が予防できる。

LPBRのパックには150gのLPBR(234kcal)が含まれていたが、タンパク質の含有量はわずか0.3gであった。患者が1日に三つのパッケージを食べたとき、合計702kcalを摂取することができ、タンパク質はわずか0.9gである。1パックには、2.25mgのカリウム、76.5mgのリンが含まれ、NaClは含まれていなかった。また、食物繊維の含有量は4.5g、 γ -オリザノールは28.4mgであり、腸内環境や腸内細菌を安定させることができる。抗酸化能力は1350mmolTEQ、つまり1日に推奨される摂取量の1/4である。多くの植物化学物質には、フリーラジカルによって引き起こされる損傷から保護する抗酸化物質が含まれている。米国農務省は、326の食品の抗酸化能力を測定した。果物と野菜では、親水性画分のORAC値(H-ORAC)は、通常、親油性画分のORAC値(L-ORAC)よりもはるかに高い。LPBRはワックス層がまだ存在するため、L-ORACはLPBRに残る。毎日の食事の主食として1日約500gの米を摂取することで、発がんやフリーラジカルによる病気を防ぐことができる。これらの特性により、LPBRはCKD患者にとって理想的

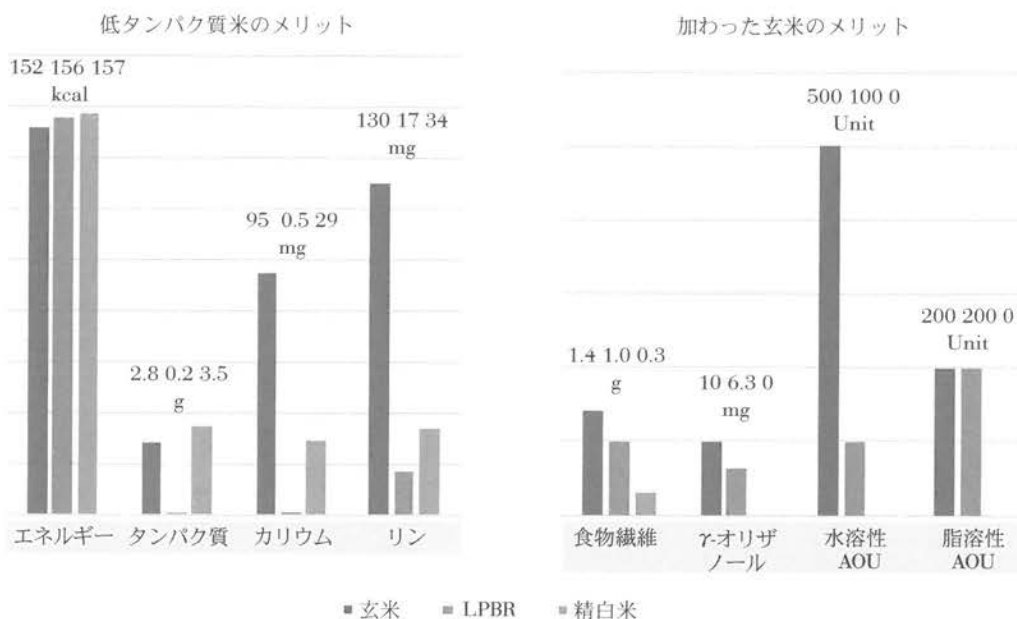


図7 CKDに低タンパク質加工玄米を推奨する理由(炊飯米100g当たり)

な主食となっている。おかず用の大豆タンパク質と組み合わせると、おいしい低タンパク質食を実現するのに役立つ可能性がある。

9. 市場拡大の必要性

日本での低タンパク質白米パックの年間総生産量は1800万パック程度である。1人の患者が1日に3パックを消費する場合、年間1095パックになる。現在の生産量ではわずか18000人分である。低タンパク質米が普及しなかった理由を説明するいくつかの理由が考えられる³⁹⁾。

- ①医師は、低タンパク質食の利点を認識していない。
- ②彼らはそれを故意に無視し、患者に知らせない。
- ③管理栄養士は、日本ではLPRを処方することができない。
- ④デンプン米のおいしくない記憶が長続きしている。
- ⑤生産業者のインセンティブの欠如。
- ⑥情報が患者に届いていない。

この状況を改善するためのいくつかのアクションを提案する。

- ①低タンパク質食の利点に関する情報の医学界へのより広い普及。できるだけ多くの臨床試験を計画してほしい。
- ②LPBRのサンプルを患者グループに配布する。
- ③適切なタンパク質食に基づくメニューの例を社会全体に広める。
- ④タンパク質、リン、カリウム、残りの食物繊維、 γ -オリザノールの信頼性の高い処理は、JASによって保証される。
- ⑤医療用米として、低タンパク質食が上位にランクインすることを計画する。
- ⑥供給不足を回避するため、10万人1億パックの生産体制を整える必要がある。

10. 加工低タンパク質米の世界への利用拡大

復旦大学附属病院(上海)のSun教授とRCTを実施し、CKD患者に対する12週間の食事療法の効果を調べた。使用したPLCライス(FORICA FOODS Co., LTD)は、1.35gのタンパク質と900kcalのエネルギーを含む3パック/日を提供した。

ベースラインレベルと比較して、総食事エネルギー摂取量は1606kcal/日(27.9kcal/kg体重)から1748kcal/日(30.8kcal/kg体重)に増加した。総血清タンパク質濃度は74g/Lから77g/Lに増加した($p < 0.05$)。一方、体重、BMI、およびヘモグロビン濃度は有意に変化しなかった。12週間後、尿中タンパク質排泄量は0.40g/日から0.10g/日に減少した($p < 0.05$)。尿中アルブミン排泄量も130.8mg/日から60.8mg/日に減少した($p < 0.05$)。尿中タンパク質の24時間排泄、24時間尿中アルブミン排泄、および尿中アルブミン/クレアチニン比は、それぞれ63.7%、55.0%、および52.0%減少した。中国のCKD患者は、主食として低タンパク質米をよく受け入れた。

CKDの増加傾向はタイでも同じであった。National Health Security Officeによると、ステージ3を超えるCKD患者の数は1000万人(17.6%)と推定された。CKDの支出は2008年に1億6000万バーツに達したが、2012年には38億5800万バーツに着実に増加した。そこで、タイでは肥満、高血圧、糖尿病と並行してCKD患者が増加したため、筆者らはバンコクのPatcharee Tungtrakul教授と共同でKasetsart大学に小さな工場を建設した。JICAは筆者らの小さな工場建設計画を支援した。ホリカフーズ株式会社の研究者は、インディカ米からタンパク質含量が1/10の低タンパク質米をつくることに成功した。

2016年9月、バンコクの空軍基地病院でRCTを開始した。タイでは、RCT後のCKD進行に対する低タンパク質米の保護効果を確認するために、長期にわたる大規模なサンプルサイズの研究が計画された。

中国とタイでは、すべての患者が加工された低タンパク質インディカ米の味に満足している。したがって、加工された低タンパク質玄米は、食生活を変えることで、世界中のすべてのCKD患者に貢献できると考えている⁴²⁾。

11. 腸腎連関を改善する低タンパク質加工玄米

近時、腸・腎連関の重要性が論じられるようになった。玄米食の介入試験により、玄米には白米にはない腸内細菌の保全などの健康効果があり、玄米の低タンパク質化ができればCKD患者の福

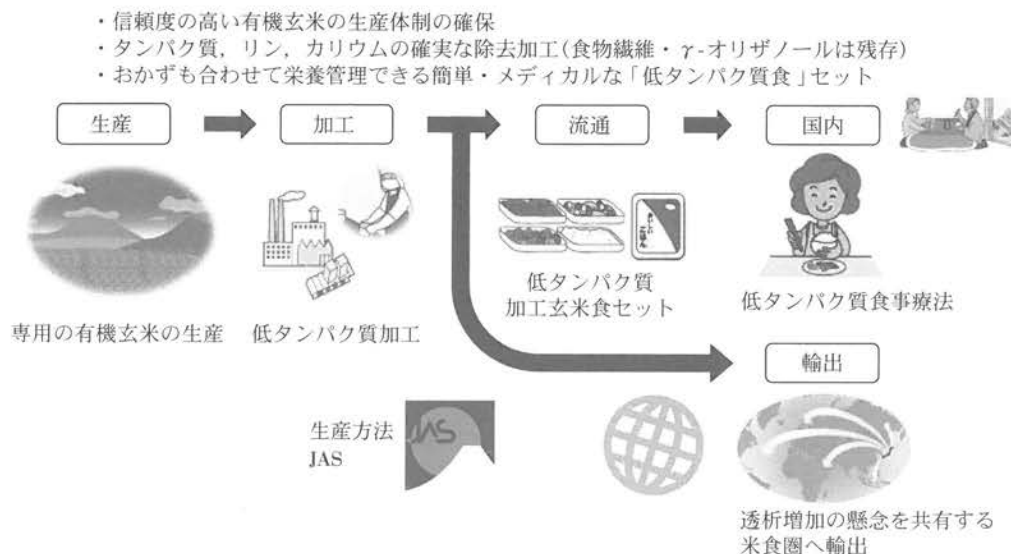


図8 LPBRの生産・加工・流通・販売体制

音になる。筆者らが1991(平成3)年度に作った低タンパク質加工玄米は食物繊維が保たれ、 γ -オリザノールや抗酸化能も残っていて、ほぼ満足な段階になった。

1食150gの白米1日3回摂取を低タンパク質加工玄米に切り替えると約10g分タンパク質摂取量を減じることができる(体重65kgの人であれば0.15g/kg/日の低下)。腎不全患者にとって食事療法は基本であるが、その遵守は容易ではない。しかし、主食を変えるのみの食事療法は、良好なアドヒアランスの保持には有用である。

先行研究として、慶應義塾大学病院の外来患者に呼びかけて臨床試験を行った。腎不全の患者に3ヵ月間、低タンパク質加工玄米を食べてもらい、腸内細菌や短鎖脂肪酸の変化、尿タンパクや腎機能の変化、その他一般の血液検査などを調べた。3ヵ月後の結果では、タンパク質摂取量は予想していた通り10g減って60gが50gに、便秘もなくなった。尿タンパクは510mg/日が300mg/日に減少、 β 2-グロブリンも926 μ g/Lが250 μ g/Lに減少、eGFRは35が33と横ばいであったが、低タンパク質玄米食が糸球体にも尿管領域にも効果を示した。何より玄米成分の効果が確認できたのは腸内細菌のトップが *Blautia weislerae* となったことで、酢酸が高まり、悪玉菌が減って、善玉のビフィズス菌が増えたことである。体重当たりのタンパク質摂取量は様々で、最も低い人は0.58g/kg体重であった。これならおかずを少し

工夫すれば国際基準の0.5g/kgに減らすのも容易であろう。1000万人を超えるといわれる腎不全患者と予備軍の人達にとって低タンパク質加工玄米は大きな福音になると期待できる。

低タンパク質加工玄米の直接的な腎保護効果として、腸腎連関に焦点を当て、腸内細菌叢の改善、ならびにそれに起因する短鎖脂肪酸の産生増加、加えて、血中インドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド、フェニル硫酸の毒性減少を評価することで効果を推定することは可能である。リンが少ないことはFGF23-クロト-遺伝子産物を介する骨や腎回路も正常に復するであろう。

本研究によって得られる低タンパク質加工玄米の有用性に関する成果は、増加し続けるCKDから透析導入患者に対する食事療法の基軸となる可能性がある。加えて、腎不全期のみならず、進行性にGFRが低下し、将来的に腎不全へ至るリスクの高いCKD患者(GFR<45あるいはGFR45以上でも顕性アルブミン尿/タンパク尿)に対する食事療法としても発展させ得る。

引用・参考文献

- 1) S. Watanabe, Low-protein diet for the prevention of renal failure, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, **93**, 1-9 (2017)
doi: 10.2183/pjab.93.001
- 2) 一般社団法人日本透析医学会, わが国の慢性透析療法の現況,
<https://www.jsdt.or.jp/dialysis/2227.html>
(2021年10月19日確認)
- 3) Medical cost of hemodialysis,
<http://www.toseki.tokyo/health-care-cost>
(2021年12月20日確認)
- 4) CDC, Chronic Kidney Disease Basic,
<http://www.cdc.gov/kidneydisease/basics.html>
(2021年10月19日確認)
- 5) C. von Noorden, Clinical Treatises on the Pathology and Therapy of Disorders of Metabolism and Nutrition, (E B Treat & Company) (1906)
- 6) S. Giovannetti and Q. Maggiore, A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia, *Lancet*, **1**(7341), 1000-1003 (1964)
doi: 10.1016/s0140-6736(64)91919-1.
- 7) G. Mariani, G. Barsotti, S. Giovannetti and R. Bianchi, Nutritional aspects of plasma protein metabolic studies: Long-term treatment of chronic uraemia by a very-low-protein diet supplemented with essential amino acids and keto analogues, *Pathophysiology of Plasma Protein Metabolism*, 325-331 (1984)
- 8) C. Giordano, Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects, *J. Lab. Clin. Med.*, **62**, 231-246 (1963)
- 9) B. M. Brenner, T. W. Meyer and T. H. Hostetter, Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease, *N. Engl. J. Med.*, **307**(11), 652-659 (1982)
- 10) Recommended Dietary Allowances: 10th Edition., 6 Protein and Amino Acids. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances, (Washington DC), (National Academies Press) (1989)
- 11) M. van der Velde, N. Halbesma, F. T. de Charro, S. J. L. Bakker, D. de Zeeuw, P. E. de Jong and R. T. Gansevoort, Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**, 852-862 (2009)
- 12) J. C. Verhave, R. T. Gansevoort, H. Hillege, S. J. Bakker, D. De Zeeuw and P. E. de Jong, PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population, *Kidney Int.*, **66**(92), S18-S21 (2004)
- 13) W. E. Mitch and D. Remzzi, Diets for patients with chronic kidney disease, should we reconsider? *BMC Nephrology*, **17**(80) (2016)
doi: 10.1186/s12882-016-0283-x
- 14) D. Harn, E. M. Hodson and D. Fouque, Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2020) Oct 29.
doi: 10.1002/14658588.CD.001892.pub5
- 15) 日本腎臓学会 編, 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版, 日腎会誌, **56**, 553-599 (2014)
- 16) H. E. C. Wilson, Studies on the physiology of protein retention, *J. Physiol.*, **72**(3), 327-343 (1931)
doi: 10.1113/jphysiol.1931.sp002777
- 17) R. H. Chittenden and H. B. Vickery, National Academy of Sciences, *Biographical Memoirs*, 1856-1943, **24**, 59-104 (1944)
- 18) 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2020)
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujijun.html
(2021年10月19日確認)
- 19) S. Watanabe, M. Noboru, M. Yasunaga and T. Ideura, A cross-sectional study on the effects of long term very low protein diets in patients with chronic kidney disease. Serum and urine DEXA and amino acid profiles,

- Anti-aging Med.*, 7, 7-13 (2010)
- 20) T. Ideura, M. Shimazu, H. Morita and A. Yoshimura, Protein intake of more than 0.5 g/kg BW/day is not effective in suppressing the progression of chronic renal failure, *Contrib. Nephrol.*, 155, 40-49 (2007) doi: 10.1159/000100995
- 21) P. Chauveau, C. Combe, D. Fouque and M. Aparicio, Vegetarianism, Advantages and drawbacks in patients with chronic kidney diseases, *Journal of Renal Nutrition*, 23(6), 399-405 (2013)
- 22) G. B. Piccoli, M. Nazha, I. Capizzi, F. N. Vigotti, S. Scognamiglio, V. Consiglio, E. Mongilardi, M. Bilocati and P. Avagnina, Diet as a system: an observational study investigating a multi-choice system of moderately restricted low-protein diets, *BMC Nephrol.*, 17, 197 (2016) doi: 10.1186/s12882-016-0413-5
- 23) G. B. Piccoli and A. Cupisti, "Let food be thy medicine...": lessons from low-protein diets from around the world. *BMC Nephrology*, 18, 102 (2017) doi: 10.1186/s12882-017-0515-8
- 24) 渡邊昌, 昇みき枝, 腎臓機能を保つおいしい低たんぱく食レシピ, (主婦の友社), (東京), (2009)
- 25) Y. Nakayama, Relationship between food properties and sensory evaluation of cooked low-protein rice, 九州大学紀要, 23, 31-36 (2012)
- 26) 城田直子, 青木里紗, 佐藤吉朗, 峯木真知子, 低たんぱく炊飯米のにおいの特徴とおいしさの関係, 日本食生活学雑誌, 28(1), 35-40 (2017)
- 27) 森田雄平, 米穀粒中のタンパク質, 日本醸造学協会誌, 67(10), 843-847 (1972)
- 28) K. Kikuchi, S. Watanabe, M. Matsuo, T. Ezaki, S. Mizuno and T. Hisada, Changes in microbiota and short-chain fatty acids following 3-month pilot intervention study feeding brown rice ball (Omusubi) to healthy people, *La Prensa Medica Argentina*, 107, 1-11 (2020) doi: 10.47275/0032-745X-315
- 29) 阿部高明, 慢性腎臓病と microbiota, 腸内細菌学雑誌, 32, 15-23 (2018)
- 30) S. Wakino and S. Watanabe, Renal Dysfunction and Heart Disease, Elucidating the Cardio-Renal relationship.-Approaches to Diagnosing Cardiovascular Disease in Patients with Diabetic Nephropathy-, Elsevier, (in press)
- 31) 田中國介, 増村威宏, イネ種実におけるタンパク質の集積機構, 化学と生物, 26(8), 543-550 (1988)
- 32) M. Nishimura, Development of new rice cultivar, "LGC-1", 米麦改良, 38-46 (2002)
- 33) R. Morita, M. Kusaba, S. Iida, T. Nishio and M. Nishimura, Development of PCR markers to detect the *glb1* and *Lgc1* mutations for the production of low easy-to-digest protein rice varieties, *Theor Appl Genet*, 119(1), 125-130 (2009) doi: 10.1007/s00122-009-1022-5.
- 34) 松井崇晃, 石崎和彦, 中村澄子, 大坪研一, 低グルテリン遺伝子 *Lgc1* 座上の準同質遺伝子系統対における米飯の物性と米粉の糊化特性の差異, 日本食品科学工学会誌, 60(5), 204-211 (2013) doi: 10.3136/nskkk.60.204
- 35) S. Minakuchi and N. Nakaya, New rice varieties with low levels of easy-to-digest protein, "Himeiku 83", *Bull. Ehime Res. Inst. Agric. Forest. Fish.*, (in press)
- 36) 株式会社アタック, 燃焼式(改良デュマ法)窒素/タンパク分析装置, NDA701 Dumas Nitrogen Analyzer, <https://www.actac.co.jp/products/food/nda701.html> (2021年10月19日確認)
- 37) バイオテックジャパン, 低蛋白玄米およびその製造方法, P4443398 (2004)
- 38) A. Hirakawa, M. K. Melby and S. Watanabe, Comprehensive food labeling for obesity control, *Advances in Obesity, Weight Management & Control*, 4(3), 61-67 (2016) doi: 10.15406/aowmc.2016.04.00088
- 39) S. Watanabe and K. Ohtsubo, Low protein diet, History and use of processed low-protein rice for the treatment of chronic kidney

- disease, *Foods*, 10(10), 2255 (2021)
- 40) D. Mafra and V. O. Leal, A practical approach to a low protein diet in Brazil, *BMC Nephrol.*, 17(1), 105 (2016)
doi: 10.1186/s12882-016-0305-8
- 41) G. E. Ashuntantang, H. Fouda, F. F. Kaze, M-P. Halle, C. Tabi-Arrey and M. Biwolé-Sida, A practical approach to low protein diets for patients with chronic kidney disease in Cameroon, *BMC Nephrol.*, 17(1), 126 (2016)
doi: 10.1186/s12882-016-0340-5
- 42) T. Nakao, Y. Kanazawa and T. Takahashi, Once-weekly hemodialysis combined with low-protein and low-salt dietary treatment as a favorable therapeutic modality for selected patients with end-stage renal failure: a prospective observational study in Japanese patients, *BMC Nephrol.*, 19, 151-161 (2018)
doi: 10.1186/s12882-018-0941-2

(渡邊 昌)