

ILSI JAPAN

2012

No.
110

＜特集：第6回「栄養とエイジング」国際会議 講演録＞

超高齢社会のウェルネス—食料供給から食行動まで

目次

第1章 超高齢社会の課題

- ・食料需給の現状と今後の課題

三石 誠司

第2章 食の選択 一何を選択し、いつ食べるか？—

- ・健康づくりと食の選択
- ・時間栄養学

石見 佳子

小田 裕昭

第3章 30周年特別記念講演

- ・「栄養とエイジング研究」：一研究者の軌跡

木村 修一

第4章 食文化と疾病構造

- ・ヨーロッパにおける微量栄養素必要量についての調整
- ・日本に肥満が少ない要因を食生活から探る
- ・中国における中年および高齢者の栄養摂取
- ・ナンをめぐる中国新疆ウイグル族の食事文化

ニコ・ファン・ベルゼン

御堂 直樹

張 堅

熊谷 瑞恵

第5章 身体活動と栄養の役割

- ・高齢者における食事摂取基準は策定できるか？
- ・成人寿命全期間における活動誘導性エネルギー消費量と身体組成 クラース・R・ウェスターターブ
- ・運動トレーニングによるホルモン変化とボディコンポジションの変容 井澤 鉄也
- ・サルコペニア予防を目的とした栄養摂取の役割 藤田 聡
- ・高齢者の ADL と栄養素の関わりに関するホットトピックス 岡野 登志夫

佐々木 敏

井澤 鉄也

藤田 聡

岡野 登志夫

第6章 栄養と脳の高齢化

- ・脳の加齢
- ・高齢者の睡眠とその改善策
- ・脳の高次機能と咀嚼
- ・生涯を通しての風味嗜好性：誕生から高齢化まで

マッテオ・チェザーリ

裏出 良博

増田 裕次

ギャリー・K・ビーチャム

索引



特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構

International Life Sciences Institute Japan

International Life Sciences Institute, ILSI は、1978 年にアメリカで設立された非営利の団体です。

ILSI は、科学的な視点で、健康・栄養・安全性・環境に関わる問題の解決および正しい理解を目指すとともに、今後発生する恐れのある問題を事前に予測して対応していくなど、活発な活動を行っています。現在、世界中の 400 社以上の企業が会員となって、その活動を支えています。

多くの人々にとって重大な関心事であるこれらの問題の解決には、しっかりとした科学的アプローチが不可欠です。ILSI はこれらに関連する科学研究を行い、あるいは支援し、その成果を会合や出版物を通じて公表しています。そしてその活動の内容は世界の各方面から高く評価されています。

また、ILSI は、非政府機関 (NGO) の一つとして、世界保健機関 (WHO) とも密接な関係にあり、国連食糧農業機関 (FAO) に対しては特別アドバイザーの立場にあります。アメリカ、ヨーロッパをはじめ各国で、国際協調を目指した政策を決定する際には、科学的データの提供者としても国際的に高い信頼を得ています。

特定非営利活動法人国際生命科学研究機構 (ILSI Japan) は、ILSI の日本支部として 1981 年に設立されました。ILSI の一員として世界的な活動の一翼を担うとともに、日本独自の問題にも積極的に取り組んでいます。

**第6回「栄養とエイジング」国際会議
超高齢社会のウェルネス—食料供給から食行動まで**

**The 6th International Conference on “Nutrition and Aging” :
Advanced Aging and Wellness – From Food Supply to Dietary Habits**

特定非営利活動法人
国際生命科学研究機構 編

**The 6th International Conference on “Nutrition and Aging” :
Advanced Aging and Wellness – From Food Supply to Dietary Habits**

Edited by

ILSI Japan

(c) International Life Sciences Institute Japan, 2012
Nishikawa BLDG 5F, 3-5-19, Kojimachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-0083, Japan

序 文

今回の「栄養とエイジング」国際シンポジウムは創立30周年を記念してのイベントであるが、ILSI Japanが4年ごとに開催している「栄養とエイジング」国際会議の第6回目のシンポジウムにあたる。第1回目のシンポジウムは初代会長である小原哲二郎先生の発案で、ILSI Japanの創立10周年を記念して1991年に東京の京王プラザで盛大に行われたので、あれから20年経ったことになる。小原先生は当時病床にあり出席が危ぶまれていたが、車椅子で開会の挨拶を行ったのがついこの間のような気がする。時間の流れの速さをあらためて感じざるをえない。

上に述べたように、第1回のシンポジウムはイベントだったので、第2回を日本で開催するということは、特に考えていなかった。しかし当時、ILSIの創立者で初代会長のマラスピーナ博士の意向により、日本が世界一の長寿国なので日本でやるのがふさわしいということで、再度、日本で開催となった。結局その後も、第3回、第4回、第5回と4年毎に日本で行われ、4年毎に日本で開催するということが定着した感がある。それぞれの回で、その時代に求められている栄養学的問題は何かを話し合っただけで加齢に関する栄養学のトピックスを選んで国内外の研究者の集いを催してきた。

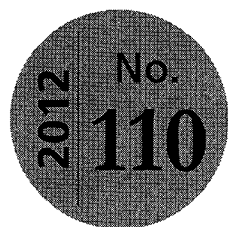
今回は、「超高齢社会のウェルネス—食料供給から食行動まで」というコンセプトで企画された。超高齢社会を迎えつつある現在、健康的な高齢期を過ごすためには高齢期にふさわしい栄養・身体活動のありかたが問われている。このような視点から、プログラムには(1)超高齢社会の課題、(2)食の選択—何を選択し、いつ食べるか？—、(3)食文化と疾病構造、(4)身体活動と栄養の役割、(5)栄養と脳の高齢化、の5つのセッションを設け、国際的な動向にも意を向けながら、誠に広い立場からの提案となった。

また、今回はILSI Japanの寄付講座「機能食品ゲノミクス」の成果として、＜栄養とアンチエイジングゲノミクスによる科学的検証＞というテーマで、寄付講座の阿部啓子教授、中井雄治准教授の指導のもとにILSI Japanのメンバーが独自の検証結果を披露した。さらにILSI Japanの研究会・部会の研究成果をもとに関連トピックスについての発表があり、内容のあるシンポジウムとなった。

2011年3月11日、東日本は1,000年に一度といわれる巨大地震に見舞われ（東日本大震災）、超大津波による被害そして原子力発電所の崩壊など、その惨状は筆舌に尽くしがたいものであった。ここでも、高齢者の健康被害による痛ましい状況が数多く報告されている。環境の悪化が高齢者の健康をいっそう追いつめたといえよう。今回シンポジウムで掲げた「超高齢社会のウェルネス」はまさに今最も重要な課題であることを痛感させられる。このような社会的背景のもとで行われた今回のシンポジウムに、このような非常時にもかかわらず、多くの方々の出席を得て、活発な討論がなされたことは、意義あることと思っている。

2012年9月

特定非営利活動法人 国際生命科学研究機構
会長 木村 修一



イルシー ILSI JAPAN

目次

＜特集：第6回「栄養とエイジング」国際会議 講演録＞
超高齢社会のウェルネス—食料供給から食行動まで

第1章 超高齢社会の課題

食料需給の現状と今後の課題.....	3
三石 誠司	

第2章 食の選択 一何を選択し、いつ食べるか？—

健康づくりと食の選択.....	15
石見 佳子	
時間栄養学.....	21
小田 裕昭	

第3章 30周年特別記念講演

「栄養とエイジング研究」：一研究者の軌跡.....	33
木村 修一	

第4章 食文化と疾病構造

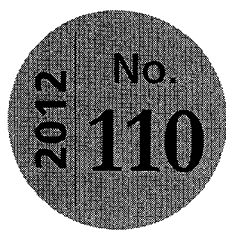
ヨーロッパにおける微量栄養素必要量についての調整.....	47
ニコ・ファン・ベルゼン	
日本に肥満が少ない要因を食生活から探る.....	53
御堂 直樹	
中国における中年および高齢者の栄養摂取.....	63
張 堅	
ナンをめぐる中国新疆ウイグル族の食事文化.....	74
熊谷 瑞恵	

第5章 身体活動と栄養の役割

高齢者における食事摂取基準は策定できるか？	87
佐々木 敏	
成人寿命全期間における活動誘導性エネルギー消費量と身体組成	89
クラス・R・ウェスタータープ	
運動トレーニングによるホルモン変化とボディコンポジションの変容	93
井澤 鉄也	
サルコペニア予防を目的とした栄養摂取の役割	104
藤田 聡	
高齢者の ADL と栄養素の関わりに関するホットトピックス	109
岡野 登志夫	

第6章 栄養と脳の高齢化

脳の加齢	121
マッテオ・チェザーリ	
高齢者の睡眠とその改善策	127
裏出 良博	
脳の高次機能と咀嚼	138
増田 裕次	
生涯を通しての風味嗜好性：誕生から高齢化まで	141
ギャリー・K・ビーチャム	
索引	150



イリシー ILSI JAPAN

CONTENTS

< Special Issue >

ILSI Japan the 30th Anniversary Conference Proceedings

The 6th International Conference on “Nutrition and Aging”: Advanced Aging and Wellness – From Food Supply to Dietary Habits

Chapter 1 Topic for an Aging Society

Supply/Demand of Food, and Issues for the Future.....	3
Seiji Mitsuishi	

Chapter 2 Food Selection - What to Choose and When to Eat?

Health Promotion and Food Choice.....	15
Yoshiko Ishimi	
Chrono-Nutrition	21
Hiroaki Oda	

Chapter 3 The 30th Anniversary of ILSI Japan Special Lecture

“Nutrition and Aging” Research – Footpring of a Researcher	33
Shuichi Kimura	

Chapter 4 Food Culture and the Structure of Disease

Harmonisation of Micronutrient Requirements in Europe	47
Nico van Belzen	
A Survey of Dietary Factors Influencing a Small Proportion of Obese	53
People in Japan	
Naoki Midoh	
Nutrition for Middle Aged and Elderly in China	63
Jian Zhang	
Home Dining Over Positioning of Wheat Food <i>Nan</i>	74
— From the Case of Uyghur in Xinjiang, China —	
Mizue Kumagai	

Chapter 5 The Role of Physical Activity and Nutrition

Can We Establish the Dietary Reference Intakes for Japanese Elderly ?.....	87
Satoshi Sasaki	
Activity Energy Expenditure and Body Composition throughout the Adult Life Span	89
Klaas R Westerterp	
Effects of Exercise	93
Training-Induced Hormonal Changes on Body Composition	
Tetsuya Izawa	
Nutritional Intervention for Sarcopenia.....	104
Satoshi Fujita	
Hot Topics in the Relation to Nutrients and ADL in Elderly People	109
Toshio Okano	

Chapter 6 Nutrition and the Aging Brain

Brain Aging	121
Matteo Cesari	
Sleep in Elder People and the Strategy for Improvement	127
Yoshihiro Urade	
Higher-Brain Network Involved in Mastication	138
Yuji Masuda	
Flavor Preferences Across the Lifespan: Birth to Aging	141
Gary K Beauchamp	
Index	150

第1章

超高齢社会の課題

第1章 超高齢社会の課題

食料需給の現状と今後の課題

三石 誠司*

1. はじめに

将来の食料需給を考えるとときに必要なことは何か？
本稿では穀物および油糧種子の需給を中心に世界と日本の概要をレビューするが、その大前提として最初に世界の人口見通しについて簡単に触れておきたい (Exhibit 1, 2, 3)。

国連の資料によると、現在約 70 億人の世界人口は 2050 年には約 93 億人、そして 2085 年には 100 億人を

超えることが見込まれている。簡単に言えば、2050 年までにはアジアで 10 億人、アフリカで 10 億人が増え、その後の 35 年でアフリカではさらに 10 億人が増加する。これが、現時点で国連が描いている世界人口の将来見通しである。人が増えればそれだけ食料が必要になることは疑いようがない。食料に関するあらゆる問題は、最後は人口問題と直結することを念頭に置いて本稿を進めていきたいと思う。

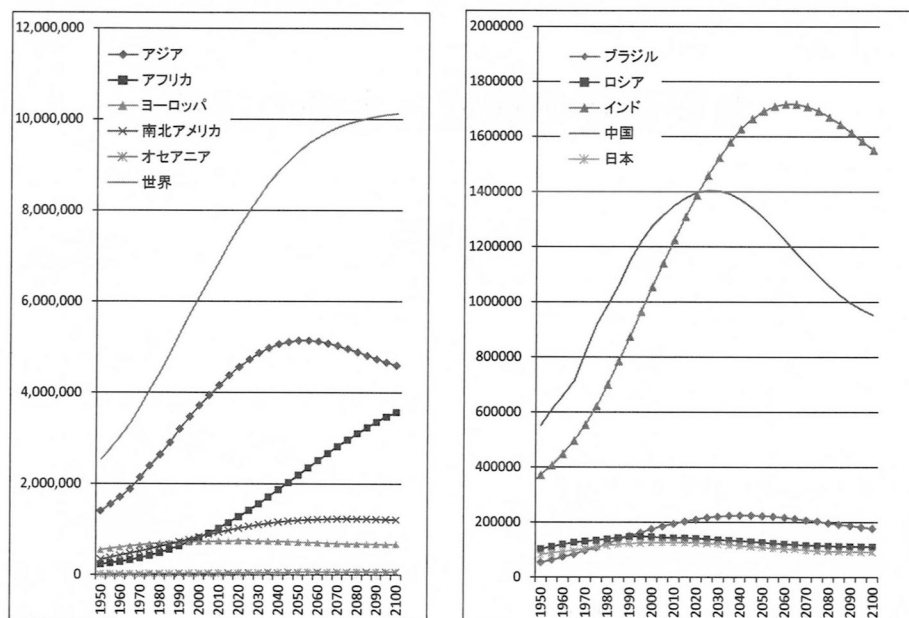
Exhibit 1 世界の人口見通し (1950-2100 年、単位：千人)
Exhibit 1 World population prospects (1950-2100, Unit : Thousand people)

年次	アジア	アフリカ	ヨーロッパ	南北アメリカ	オセアニア	世界	日本	%
1950	1,403,389	229,895	547,287	338,983	12,675	2,532,229	82,199	3.25
1955	1,549,293	255,521	575,236	378,667	14,165	2,772,882	88,389	3.19
1960	1,707,682	286,729	603,854	424,376	15,773	3,038,413	92,501	3.04
1965	1,886,186	323,916	633,591	471,829	17,486	3,333,007	97,343	2.92
1970	2,134,993	368,148	655,879	517,661	19,506	3,696,186	103,710	2.81
1975	2,393,056	420,318	676,123	565,434	21,489	4,076,419	110,808	2.72
1980	2,637,586	482,803	692,869	616,780	22,970	4,453,007	115,915	2.60
1985	2,906,851	555,276	706,800	669,472	24,891	4,863,290	119,991	2.47
1990	3,199,481	635,287	720,497	724,194	26,967	5,306,425	122,251	2.30
1995	3,470,446	720,931	727,422	778,396	29,044	5,726,239	124,487	2.17
2000	3,719,044	811,101	726,777	834,718	31,130	6,122,770	125,720	2.05
2005	3,944,992	911,120	730,736	886,269	33,532	6,506,649	126,393	1.94
2010	4,164,252	1,022,234	738,199	934,611	36,593	6,895,889	126,536	1.83
2015	4,375,482	1,145,316	742,067	982,075	39,355	7,284,296	126,072	1.73
2020	4,565,520	1,278,199	744,177	1,026,576	42,056	7,656,528	124,804	1.63
2025	4,730,130	1,417,057	743,890	1,067,250	44,651	8,002,978	122,771	1.53
2030	4,867,741	1,562,047	741,233	1,103,263	47,096	8,321,380	120,218	1.44
2035	4,978,236	1,713,090	736,922	1,134,252	49,367	8,611,867	117,349	1.36
2040	5,060,964	1,869,561	731,826	1,160,215	51,475	8,874,041	114,340	1.29
2045	5,115,457	2,029,824	726,029	1,181,277	53,435	9,106,022	111,366	1.22
2050	5,142,220	2,191,599	719,257	1,197,818	55,233	9,306,128	108,549	1.17
2055	5,143,717	2,352,922	711,147	1,210,226	56,900	9,474,911	105,879	1.12
2060	5,122,743	2,512,188	702,347	1,219,506	58,405	9,615,189	103,241	1.07
2065	5,083,243	2,668,299	693,908	1,225,990	59,763	9,731,202	100,608	1.03
2070	5,029,489	2,820,005	686,745	1,229,876	60,997	9,827,113	98,126	1.00
2075	4,964,787	2,966,011	681,329	1,231,229	62,112	9,905,469	95,984	0.97
2080	4,892,292	3,105,039	677,700	1,230,402	63,106	9,968,538	94,365	0.95
2085	4,816,176	3,236,044	675,611	1,227,817	63,964	10,019,612	93,184	0.93
2090	4,740,484	3,358,296	674,657	1,223,956	64,697	10,062,090	92,345	0.92
2095	4,666,937	3,471,176	674,451	1,219,220	65,316	10,097,100	91,746	0.91
2100	4,596,224	3,574,141	674,796	1,213,945	65,819	10,124,926	91,330	0.90

出典：World Population Prospects : The 2010 Revision

* 宮城大学 食産業学部 フードビジネス学科 教授

Exhibit 2, 3 世界の人口見通し (1950-2100 年、単位：千人)
Exhibit 2, 3 World population prospects (1950-2100, Unit : Thousand)



2. 世界の穀物需給

2011年9月11日に公表されたアメリカ農務省の資料によれば、2011/12年度における小麦・コメ・粗粒穀物・油糧種子の需給状況はExhibit 4のとおりとなっている。これは、世界の穀物需給を検討する場合には極めて重要な基本的データである。穀物と油糧種子を全体で見た場合には、大きく4つに分けられている。

欧米社会における最も重要な食用穀物である小麦、アジアにおける最も重要なコメ、そして飼料用および産業用原料として重要なトウモロコシを中心とした粗粒穀物と、搾油だけでなく飼料用その他の用途も多い大豆を中心とした油糧種子である。これらの需給動向は毎月10日前後にアメリカ農務省が公表している。

さらに、個別品目の詳細ではなく、概要の把握を行う場合に最も重要な点は、全体の生産量と需要量がどの程度であるかを正確に理解しておくことである。Exhibit

4はその内容を示したものであるが、合計数字を見ると生産量・需要量ともに約27億トンとなっていることがわかる。それとともに、2011/12年度末（アメリカ農務省の穀物統計における年度末は8月末）における在庫数量は18.8%であり、期首時点よりも約1,700万トン減少していることがわかる。

これは粗粒穀物の期末在庫数量減少が最大の要因である。2011/12年度の場合、統計の詳細を見ると粗粒穀物の生産量の76%はトウモロコシであるため、実際にはトウモロコシの在庫数量減少が全体にも影響を与えている。

ただし、トウモロコシの生産量は長期的には着実に増加してきているため、問題は生産量の増加以上の早さで需要が増加していることが背景にあることを理解しておく必要がある。アメリカ国内においてはバイオ・エタノールの需要、そしてアメリカ以外の国においては、畜産用飼料需要が大きな需要増加要因となっている。

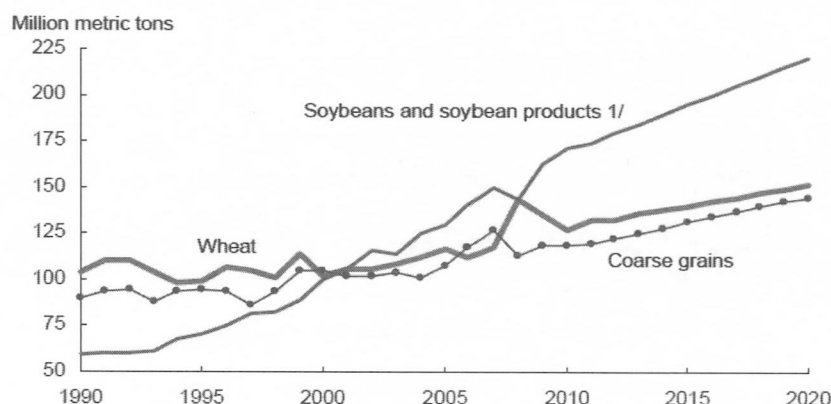
さて、油糧種子を含めた穀物需給全体を見た場合、過

Exhibit 4 世界の主要穀物の需給状況 (2011/12 年見通し、単位：千トン)
Exhibit 4 World supply/demand of grain and oilseeds (2011/12, Unit : Thousand MT)

	小麦	コメ	粗粒穀物	油糧種子	合計
前期末在庫	193,339	96,293	162,902	79,970	532,504
生産量	678,115	458,377	1,131,195	452,980	2,720,667
需要量	676,860	456,018	1,144,139	460,390	2,737,407
当期末在庫	194,594	98,652	149,958	72,560	515,764
在庫率 (%)	28.7	21.6	13.1	15.8	18.8
前年度からの増減	1,255	2,359	-12,944	-7,410	-16,740

出典：アメリカ農務省資料 (2011年9月発表)

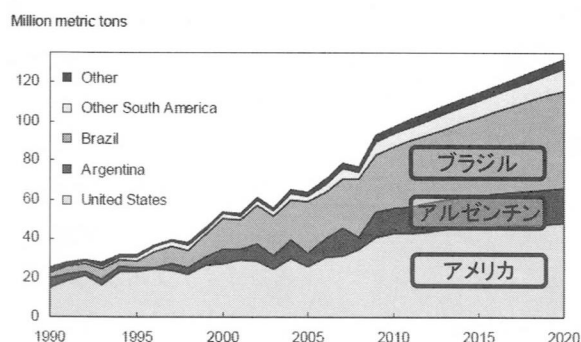
Exhibit 5 世界の穀物貿易（小麦・粗粒穀物・大豆および大豆製品）（単位：百万トン）
Exhibit 5 Global trade : wheat, coarse grains and soybeans and soybean products



1/ Soybeans and soybean meal in soybean-equivalent units.

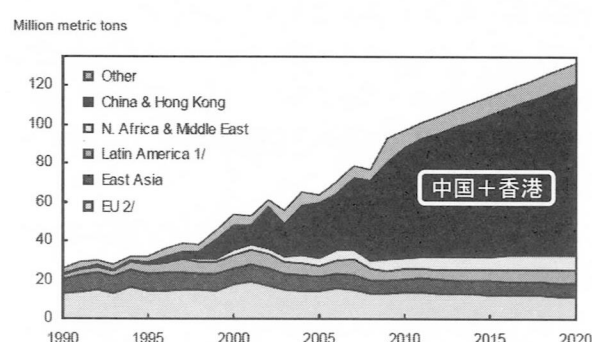
出典：USDA資料

Exhibit 6 世界の大豆輸出货量見通し（単位：百万トン）
Exhibit 6 Global soybean export



出典：USDA資料

Exhibit 7 世界の大豆輸入量見通し（単位：百万トン）
Exhibit 7 Global soybean import



1/ Includes Mexico. 2/ Excludes intra-EU trade.

出典：USDA資料

去15年の間に生じた最も大きい変化は、油糧種子とくに大豆の地位が大きく向上したことである。Exhibit 5は、2000年代以降、世界の穀物貿易の世界で起こった変化を明確に表している。それまでは主食である小麦や飼料用需要の多いトウモロコシを抱えた粗粒穀物よりも貿易量が少なかった大豆および大豆製品（大豆粕、大豆油など）の貿易量が急増していることがわかる。この傾向は、今後ほぼ半永久的に継続することが見込まれている。

何故このようなことが起こったかを示したものがExhibit 6およびExhibit 7である。Exhibit 6は、1990年以降の現在までの世界の大豆輸出货量の実績と、2020年までの輸出見通しを付け加えたもの、Exhibit 7は同じ条件で世界の大豆輸入量を主要地域別に表している。大豆の輸出は伝統的にはアメリカが最も強かったが、

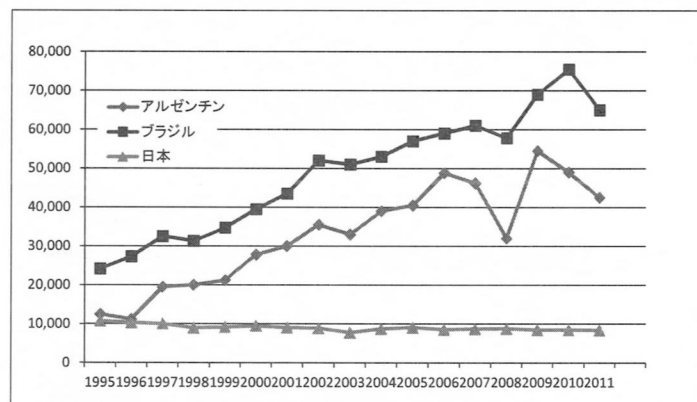
1990年代半ばからは、ブラジルやアルゼンチンなど南半球の生産国が急速に輸出货量を伸ばしてきている。

一方、これに対応する形で同じ1990年代半ばから急速に大豆輸入量を増やしているのはExhibit 7が明確に示しているように中国である。中国の大豆輸入量は2007/08年度には3,780万トンであったが、2011/12年度には5,650万トンが見込まれている。2011/12年度、世界の大豆の輸出数量は9,830万トンと見込まれているが、中国はその半分以上を輸入することになる。

この背景は、近年の経済成長とそれに伴う生活水準の向上であり、生活水準が向上したことにより国民の食生活が大きく変化してきていることが最大の原因である。

大豆をはじめとした油糧種子は植物油の原料であるが、油を搾った粕は家畜用飼料となる。食生活が向上し

Exhibit 8 南米（アルゼンチン・ブラジル）の大豆と日本のコメの生産量推移（単位：千トン）
Exhibit 8 Production of soybean (Argentina and Brazil) and Rice (Japan) (Unit: Thousand MT)



たことにより、国内の搾油需要および食肉需要が急速に増加し、それを支えるための大豆輸入に繋がっている。ちなみに、2011/12年度における中国の油糧種子全体の輸入量は5,751万トンであるため、中国の油糧種子輸入全体に占める大豆の割合は98%と著しく高い。これは中国の集中戦略の一部であるように思われる。

一方、こうした急激な需要の増加に対応してきたのが南米のブラジルやアルゼンチンである。これら両国の大豆生産量の推移を同じ1990年代以降について表したものがExhibit 8である。

1995年当時、ブラジルの大豆生産量は約2,400万トン、アルゼンチンでは約1,200万トンであったが、現在では各々7,350万トン、5,300万トンと、この2カ国の大豆生産量は1億トン以上に到達している。両国が急速に大豆生産量を伸ばした背景には、それまで本格的に作物生産地として活用されていなかった広大な土地を積極的に活用し始めたこともあるが、それを可能にした技術、つまりバイオテクノロジーの恩恵も大きいことが特徴である。

アルゼンチンは国土の北部から中央部、そしてブラジルでは南部が伝統的な大豆生産地域である。1996年に遺伝子組換え作物の商業生産が開始されると、アルゼンチンでは遺伝子組換え作物の導入がすぐに行われた。これに対し、当時のブラジル国内ではまだ遺伝子組換え作物は非合法であったが、地理的にアルゼンチンに隣接し、気候条件も近い南部の生産地では、多くの遺伝子組換え大豆の種子が個人ベースでアルゼンチンから持ち込まれ、作付けが急速に拡大した。2002年から2003年当時、南部のリオ・グランデ・ド・スル州の大豆は実質的に7割程度が既に遺伝子組換え品種に変わっていたと

いうようなことも伝えられていた。

こうした状況はその後かなり進展しただけでなく、これに伴い開発企業側にとっては非合法な方法による遺伝子組換え種子の利用により本来は確保できるはずのライセンス料の問題が大きな課題として浮上してきた。さらに国際レベルでは、ブラジル産大豆の輸入国側でも遺伝子組換え作物の輸入承認や手続きに関する議論が進行中であったため、世界的にも大きな関心を引き起こしたのである。

一方、ブラジルの中央西部の大豆生産地は南部とは別で、純粋に開発が進んだことによる生産量の増加が中心である。マツ・グロッソ州やゴイアス州などでは、それまでは何も行われていなかった土地が新たな大豆生産地として続々と誕生していった。

このような様々な経過があったブラジルも2005年には包括バイオセーフティ法の成立により、遺伝子組換え大豆は合法的かつ本格的に作付けが可能となり現在に至っている。

なお、Exhibit 8には、同じ期間における我が国のコメ収穫量の推移を載せてある。品目も違えば国土の条件も異なるため、同一に比較は出来ないことは十分に理解しているが、ここでは約15年という年月の間に、南米2カ国の大豆と日本のコメという各々の国の主要作物がどのような道をたどったかという視点で考えてみると極めて興味深いものがある。

かつて潜在生産量は1,600万トンとも2,000万トンとも言われた日本のコメの収穫量は現在では850万トンを割っており、世界の生産量ランキングの10位にも入っていない。世界最大のコメ生産国は中国であり、2011/12年度の生産量見通しは1億3,900万トン、日本

の約16倍であり、まさに桁違いである。貿易という視点で見た場合には、世界最大のコメ輸出国はタイの800万トンである。タイのコメ生産量は約2,000万トン、そのうち4割を輸出していることになる。世界のコメの貿易数量は3,000万トン強であるが、そのうち、タイが800万トン、ベトナムが640万トンと、この2カ国で半分を占めている。

3. 日本の状況

それでは、日本はどの位の量の穀物を輸入しているのだろうか。Exhibit 9は、2007年以降の日本の穀物および油糧種子の輸入数量をまとめたものである。これを見ると、年によって若干の差はあるが、毎年概ね3,000万トン以上を輸入していることがわかる。2011/12年度については、小麦580万トン、コメ70万トン、粗粒穀物1,914万トン、そして油糧種子が592万トンとなっている。

ちなみに、粗粒穀物のうち約1,600万トンがトウモロコシ、油糧種子のうち約340万トンが大豆である。トウモロコシのうち飼料用は約1,200万トンであり、残りがコーンスターチなどの食品用や工業用となっている。飼料用需要が年間1,200万トンのとうもろこしということとは、1カ月に100万トンが輸入されていることになる。

一般に日本の畜産においては配合飼料という形で各種の穀物を最適割合に混ぜた飼料が用いられているが、配合飼料の構成原料のうち約半分はトウモロコシである。従って、安定的なトウモロコシの輸入は日本国内の畜産業にとっても不可欠なものとなっている。

こうした大量の穀物輸送は、今日では余りにも「当たり前」に行われているため、多くの人々は気が付いていないかもしれないが、それに従事する数多くの穀物生産者、輸送業者、保管業者等の企業や組織の絶え間ない努力により行われており、国内畜産需要を満たすだけの穀物生産が出来ない我が国にとって不可欠な「見えざるインフラ」として機能している。

さて、年間約3,000万トンの輸入穀物のうち遺伝子組換え作物はどの程度含まれているのであろうか。実は、この問いに対する正確な答えは存在しない。何故ならば、日本が輸入穀物の大半を依存するアメリカ政府は、何年にもわたる安全性評価を行った結果として、遺伝子組換え作物と従来の作物を実質的に区別していないからである。

このため、どうしても遺伝子組換え作物の輸入数量が知りたい場合には、合理的な推定を行うしかない。Exhibit 11は、その内容である。

例えばトウモロコシの場合、輸入数量は1,610万トンであり、そのうちアメリカからの輸入が89%、アメリカにおける遺伝子組換え品種の作付け割合が88%で

Exhibit 9 日本の穀物輸入数量 (単位: 千トン)
Exhibit 9 Japanese grain import (Unit: Thousand MT)

	2006/07	2007/08	2008/09	2009/10	2010/11
小麦	5,701	5,156	5,502	5,869	5,800
コメ	533	750	649	700	700
粗粒穀物	19,210	19,611	19,198	18,245	19,135
油糧種子	6,520	5,740	5,910	5,710	5,520
小計	31,964	31,257	31,259	30,524	31,155

出典: アメリカ農務省資料 (2011年9月発表)

Exhibit 10 日本の遺伝子組換え作物の輸入数量 (推定、単位: 万トン)
Exhibit 10 Japanese import of GM crops (Estimates, Unit: 10 thousand MT)

粗粒穀物	トウモロコシ	$1,610 = 1,610 \times 89\% \times 88\% \approx$	1,260
	大麦	130	0
	マイロ	160	0
	ライ麦	8	0
	エン麦	6	0
小計		1,914	1,300
油糧種子	大豆	$340 = (340 - 80) \times 71\% \times 94\% \approx$	174
	菜種/その他	$225/27 = 225 \times 92\% \times 94\% \approx$	195
小計		589	369
合計			1,629

注: アメリカ農務省発表資料、ISAAA資料、農水省資料に基づき筆者試算。
計算式の最初の割合はアメリカからの輸入比率、次は産地の作付け比率。
大豆はIPハンドリングされたものを80万トンと想定して調整。

あれば、少なく見積もってもこれらを乗じた数である1,260万トン程度は遺伝子組換え品種であろうと推定するしかない。

大豆や菜種についても基本的には同様である。その結果として、Exhibit 10には1,629万トンという数字を示してあるが、こうした推定の場合には下1桁などにこだわっても余り意味がない。むしろ、全体として少なくとも1,600万トンから1,700万トン程度は輸入されていると概数で把握しておけば十分であると思う。

4. 遺伝子組換え作物への理解と対応

現在の日本における遺伝子組換え作物をめぐる環境は、依然として「何とも言えない」状況が継続している。先に述べたように、そもそもこれだけ大量の穀物を輸入しないと我々が当たり前だと思っている毎日の生活が成立しないという状況にあるにも拘わらず、残念ながら正面からの議論は余り行われていない。

Exhibit 11は、我が国が停滞している間に、世界ではどのような状況になりつつあるかという現実の一端を示したものである。

一番分かり易い例で言えば、大豆の場合、2008年時点で商業化されているものは除草剤耐性の品目が1つだけであるが、既に開発の最終段階にあるものだけでも10品目、2015年までには17の新品目が市場に出てくることが見込まれている。全体では124品目となっているが、そのうち60品目は既に開発の最終段階にある。

例えば、トウモロコシで言えば干ばつ耐性のものなどは極めて近い将来に市場に出てくる可能性が高い。コメですら2015年までには15品目という数字が示されており、そのうち10品目は既に最終段階にある。

さらに、合計124品目の内訳を地域別に見た場合、アメリカとヨーロッパだけでなく、アジア各国からも54の新品目が見込まれていることを十分に留意しておくべきであろう。

発展途上国や先進国の区別なく、今後の国の成長と競争力を確保するために、民間企業レベルだけでなく、国家レベルでこうした研究開発に取り組んでいる国が数多くあるという現実をよく理解しておかないと、気が付いた段階では既に世界の潮流から大きく遅れを取っているということになりかねない。

ヨーロッパは、この点、非常に冷静であり、消費者への配慮と対応をするために、最終的な商業化には一定の歯止めをかけていても、個別国家の競争力の根幹に関わるこうした技術開発や周辺関連法の整備については別のものとして粛々と対応を進めている。

そこで、わが国における状況を考えてみたいが、それを象徴しているのがExhibit 12である。これは2008年に内閣府が実施した「遺伝子組換え技術による研究開発成果の普及に関する意識調査」の中で、中学・高校の教員4,080名からの返答をまとめたもので、遺伝子組換え作物・食品に対する内容を授業でどのようなスタンスで取り扱うかの部分を抜粋したものである。

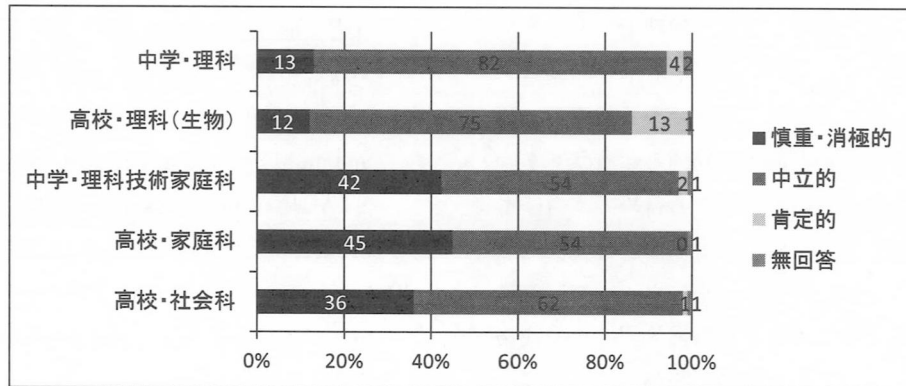
理科の教員の場合、大半が中立的な立場を取っており、極端な賛成・反対はあくまで少数派であるが、中学

Exhibit 11 今後、2015年までに開発が予想される遺伝子組換え作物
Exhibit 11 Event in commercial GM crops and in pipelines worldwide, by trait & by region

品目	2008年 商業化	商業化 パイプライン	レギュラトリー パイプライン	開発 最終段階	2015年までの 合計予想
大豆	1	2	4	10	17
トウモロコシ	9	3	5	7	24
菜種	4	0	1	5	10
綿花	12	1	5	9	27
コメ	0	1	4	10	15
ジャガイモ	0	0	3	5	8
その他	7	0	2	14	23
小計	33	7	24	60	124
地域	2008年 商業化	商業化 パイプライン	レギュラトリー パイプライン	開発 最終段階	2015年までの 合計予想
アメリカ&ヨーロッパ	24	7	10	26	67
アジア	9	0	11	34	54
ラテン・アメリカ	0	0	2	1	3
小計	33	7	23	61	124

出典：European Commission-JRC Science and Technological Reports, 2009.

Exhibit 12 中学・高校教員 4,080 名の遺伝子組換え作物・食品を教える際の意識 (%)
Exhibit 12 Attitude/consciousness of 4,080 teachers in classroom (%)



出典:内閣府調査、2008.

Exhibit 13 自治体職員 197 名の遺伝子組換え作物・食品に対する意識 (%)
Exhibit 13 Attitude/consciousness of 197 local government staff (%)

	かなり安全	どちらかといえば安全	どちらかといえば危険	非常に危険
合計	10.3	48.7	33.8	1.5
食品安全・衛生部門	15.2	68.2	12.1	0.0
農政部門	9.9	57.7	25.4	2.8
消費・生活関連部門	5.6	14.8	72.2	1.9

出典:内閣府調査、2008.

の技術家庭科や高校の家庭科の教員になると、4割以上が慎重・消極的な立場となっている。

この調査の実施から既に3年の月日が立っているため、ここで示されたスタンスで学んだ中学生は高校生になり、高校生は大学生へとなっているであろう。状況はこの調査の時点から大きく変わっていないのではないだろうかと思う。

今後の遺伝子組換えについては、最先端の研究開発への正面からの取組みとともに、食品・栄養・農業・家政・生活科学等の教育といかに連携させるかも大きな課題ではないかと思う。同時に、こうした分野に少しでも関係している教員や栄養士等専門職に対しての正確な科学的知識を継続的に伝達・普及していく取組みも必要であろう。

さらに興味深いデータが次の Exhibit 13 である。これは同じ調査の中にある自治体職員 197 名の意識をまとめたものであるが、科学的知識あるいは科学的なバックグラウンドを持っている職員が多いであろう食品安全・衛生部門の人間や農政部門の人間が「どちらかと言えば安全」という姿勢に集中しているのに対し、消費者と直接対応する機会の多い消費・生活関連部門の人間には「どちらかといえば危険」という意識に集中している。

一般市民から見れば、自治体そのものが遺伝子組換え作物・食品の安全性についても大きく異なる見解を持っていると取られかねない状況になっている。これはあくまでも「意識」であり、自治体としての正式な方針は別にあったとしても、組織は結局のところそこに従事する人間の姿勢が全てに影響してくるため、こうした状況は早急に改善していく必要がある。

5. 将来のために意識すべき5つの要素

最後に、食料の将来を考えるに際して意識すべき要素であるが、これは意識すべき「不確実性」と言い換えることも出来る。本稿の最初に大前提として将来人口の見通しを示した。仮に国連の見通しが正しいとすれば、世界の人口は2085年には100億人を超えることになる。人口の増減が一定のベル・カーブを描き、国連の予想通りとすれば、人類の人口のピークは22世紀の前半に来る可能性が高い。いずれにせよ、今後100年余りの間は、人口は増加するという前提に立った場合、何が不確実性となるかである。

誰もが頭に浮かぶものは、「土地」、「水」、「気候変動」、

「エネルギー」、そして「科学技術」の5つであろう。土地や水については既に様々な動きが公表されている。食料需給という視点で見た場合、現在、地球上でも最も活力があるのは南米であり、同時に将来最も潜在的価値があると考えられている土地はアフリカである。ここに我が国はどう関わっていくかが最大の問題となろう。水の問題も大きい。現代日本人の多くは私も含めて本当に水がない苦しさを経験していない。だからといって他人事で済ますことはできない。バーチャル・ウォーターの議論を持ち出すまでもなく、大量の穀物輸入国はその穀物生産にかかった水についても意識的に関わっていく姿勢と実践が求められよう。気候変動は一時期のように騒がれてはいないが、まだまだ不確実性としては大きな要素であると思う。そもそも将来予想そのものに大きな幅がある以上、どうしてもリスクは拭いきれない。

エネルギー問題は、東日本大震災と福島原発の問題もあり一定の進路変更はあると思うが、それにしても、「明日から交代」という訳にいくものではない。事故のあった原発をひとつ廃炉にするのにすら膨大な時間と労力がかかる。早急にしなければならない対応と、腰を据えて（誰かが必ず）行わなければならない対応を同時並行して辛抱強くかつ国際的な合意のもとで進めていくことが求められている。

食料問題もいずれは同じような土俵に上がってくる可能性がある。そのためには、機会をとらえて国際的な課題解決の取組みを実施していくべきである。国内完結の視点に陥り、外の世界のより大きな問題から目を逸らすことだけは避けなければならないと思う。

6. 終わりに

1ヘクタール当りの世界平均で見た場合、現在でも小麦の単収は3トン程度である。トウモロコシは5トン、コメが4.3トン、大豆が2.5トンである。地球上にはこれらの水準に達していない国々はまだまだ多く存在する。科学は万能ではないが、我々の文明と現実の生活は間違いなく、科学と技術に多くを依存している。人口増加が避けられない将来方向であり現実であるならば、それは科学に基づく技術を用いて、傲慢にならない形で、自然と作物の潜在力を最大限に活性化させていく方向を選択せざるを得ないのではないだろうか。

<参考文献>

- 1) “BP Energy Outlook 2030”, BP Statistical Review, 2011, p10. http://www.bp.com/liveassets/bp_internet/globalbp/globalbp_uk_english/reports_and_publications/statistical_energy_review_2011/STAGING/local_assets/pdf/2030_energy_outlook_booklet.pdf (Accessed Sep.16, 2011)
- 2) European Commission-JRC Scientific and Technological Reports “*The global pipeline of new GM crops*”, 2009. P30. (Accessed Sep.16, 2011) http://ftp.jrc.es/EURdoc/report_GMOpipeline_online_preprint.pdf
- 3) International Food Policy Research Institute, “*Climate Change – Impact on Agriculture and Cost of Adaptation*”, 2009. pp.2-3. (Accessed Sep.16, 2011) <http://www.ifpri.org/sites/default/files/publications/pr21.pdf> (Accessed Sep.16, 2011)
- 4) International Water Management Institute, “*Water for food, water for life – A Comprehensive Assessment of Water Management in Agriculture*”, 2007. p11. http://www.fao.org/nr/water/docs/Summary_SynthesisBook.pdf (Accessed Sep.16, 2011)
- 5) James, Clive. “*Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops : 2010*”, ISAAA, 2010.
- 6) Japanese Cabinet Office, “*遺伝子組換え技術による研究開発成果の普及に関する意識調査報告書*”, 2008年. <http://www8.cao.go.jp/cstp/stsonota/gmo/siryo.pdf> (Accessed Sep.17, 2011)
- 7) United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, Population Estimates and Projection Section, “*World Population Prospects, the 2010 Revision*”, http://esa.un.org/wpp/unpp/panel_population.htm (Accessed Sep.14, 2011)
- 8) USDA-FAS, “*Grain : World Market and Trade*”, September 11, 2011. <http://www.fas.usda.gov/psdonline/circulars/grain.pdf> (Accessed Sep.14, 2011)
- 9) USDA-FAS, “*Oilseeds : World Market and Trade*”, September 11, 2011.
- 10) <http://www.fas.usda.gov/psdonline/circulars/oilseeds.pdf> (Accessed Sep.14, 2011)
- 11) USDA-FAS, “*World Agricultural Production*”, September 11, 2011. <http://www.fas.usda.gov/psdonline/>

- circulars/production.pdf (Accessed Sep.14, 2011)
- 12) USDA-NASS, "Acreage", June 30, 2011. (Accessed Sep.15, 2011) <http://usda.mannlib.cornell.edu/usda/current/Acre/Acre-06-30-2011.pdf>
- 13) USDA-OCE, "USDA Agricultural Projections to 2020", February 2011. <http://usda.mannlib.cornell.edu/usda/ers/94005/2011/OCE111.pdf>
- 14) The World Bank, "Rising Global Interest in Farmland", 2011. pp.189-190. http://siteresources.worldbank.org/INTARD/Resources/ESW_Sept7_final_final.pdf (Accessed Sep.16, 2011)
- 15) The World Bank, "WDR 2008: Agriculture for Development", 2007, p67. http://siteresources.worldbank.org/INTWDR2008/Resources/2795087-1192112387976/WDR08_04_ch02.pdf (Accessed Sep.14, 2011)

第2章

食の選択 一何を選択し、いつ食べるか？一

第2章 食の選択 一何を選択し、いつ食べるか？

健康づくりと食の選択

石見 佳子*

1. 日本人の年齢構成

わが国の死因別素死亡率の推移をみると、戦後から1980年頃までは脳血管疾患が1位であったが、その後低下し、その一方で、悪性新生物（がん）と心血管疾患が増加している¹⁾。これを年齢で調整すると脳血管疾患は同様の傾向を示すが、悪性新生物と心血管疾患の年次の増加は認められない。これは、急激な高齢化によるものである（図1）。現在、わが国では65歳以上の高齢者の人口が総人口の約23%に達しており、世界で最も高齢化がすすんでいる。心疾患をはじめとする生活習慣病の発症を予防し、健やかな高齢期を過ごすためには、若い頃からの適切な食の選択と身体活動が重要な要因であることはいうまでもない。

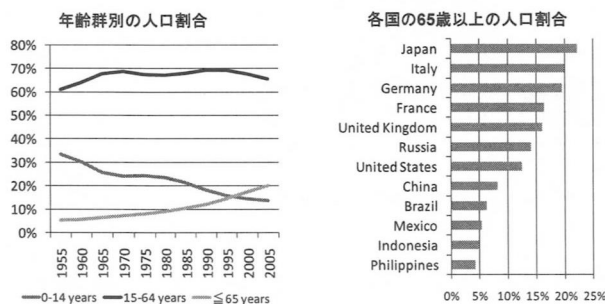


図1 日本人の年齢構成

Figure 1 Age structure of Japanese population

2. 国民健康・栄養調査の結果から

国民の健康と栄養状態を把握するため、わが国では戦後から現在まで国民健康・栄養調査を実施してきて

いる。現在は、厚生労働省が毎年11月に約5,700世帯15,000人を対象に調査を実施しており、国立健康・栄養研究所がデータの集計と解析を行っている。調査結果をみると、先ず身体状況では、1982年から2002年までの10年毎の間に、30~59歳の男性ではBMIが25以上の者の割合が増加している。一方、女性ではBMIが25以上の者の割合が低下しているのが特徴である（図2）。女性ではBMIが18未満のやせが増加している。メタボリックシンドロームあるいはその予備軍と判断される者の割合は、男性で2人に1人に達している。

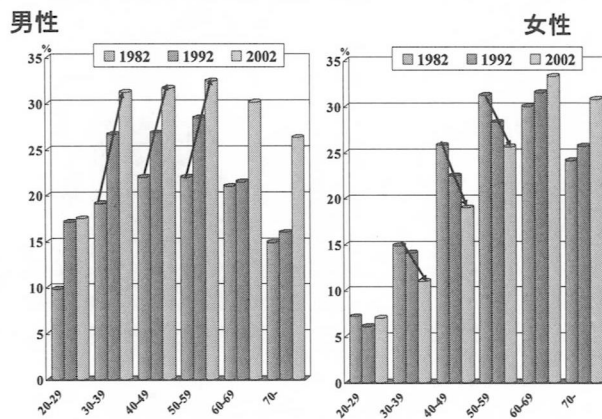


図2 性年齢階級別の肥満者（BMI ≥ 25）の割合（1982～2002年 国民栄養調査より）

Figure 2 Percentage of overweight (BMI ≥ 25) by age and sex (1982-2002 National Nutrition Survey Japan)

食生活に関しては、1946年から現在までの国民健康・栄養調査の推移をみると、穀類、特にコメの摂取量が減少し、肉類、魚類、乳製品の摂取量が増加、一方で緑黄色野菜の摂取量が減少している（図3）。この間に動物性のたんぱく質と脂肪の摂取量が増加し、炭水化物の摂

* 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究部

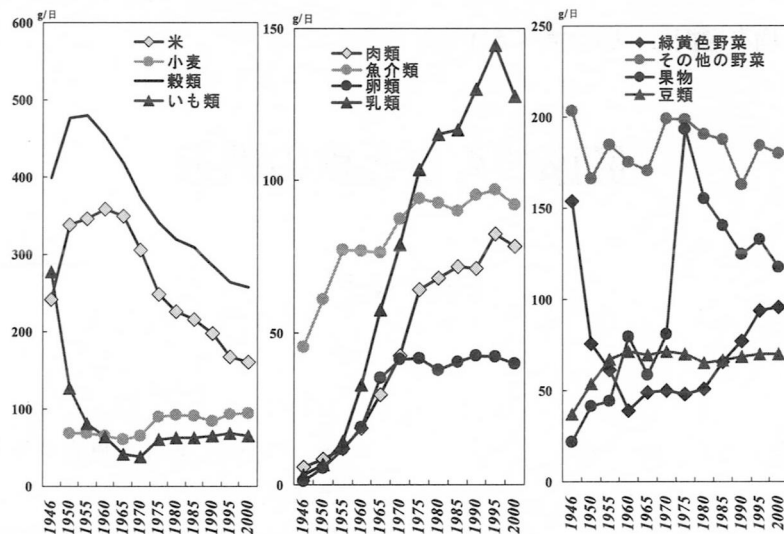
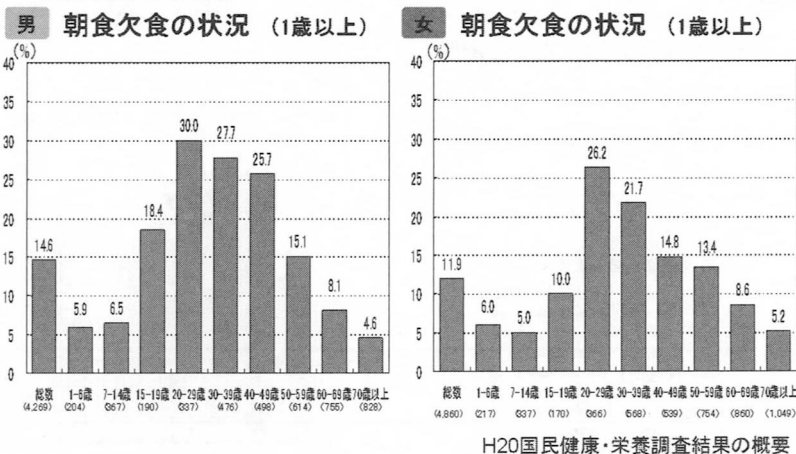


図3 日本人における食生活の変化 (1946~2000年 国民栄養調査より)
Figure 3 Changes in food intake per capita per day (1946-2000 National Nutrition Survey Japan)

全体の結果公表 概要の公表

一食習慣の状況



H20国民健康・栄養調査結果の概要

図4 朝食欠食者の割合 (2008年 国民健康・栄養調査より)

Figure 4 The number of people who do not eat breakfast (2008 National Health and Nutrition Survey Japan)

取量が低下している。これらの結果から、戦後、死因の1位であった脳血管疾患は、低栄養に起因することが視える。また、平成20年(2008年)の調査では、1日当たりの食塩摂取量はここ数年低下傾向を示しているものの、20歳以上の総数平均で10.7gと依然として高い。さらに、近年の日本人の食生活の問題として、朝食の欠食が挙げられる。20~49歳の男性及び20~39歳の女性において、朝食を欠食する者の割合が高いのは残念なことである(図4)²⁾。

3. 日本の健康・栄養政策

このような状況を鑑みて、政府は様々な健康・栄養政策を実施している(図5)。

国の健康政策としては、2000年より、健康寿命の延伸を目的とした「健康日本21」において、栄養・食生活と身体活動等の具体的目標が示されている³⁾。この中で、栄養・食生活の項目において、適正な食物摂取、そのための行動変容と環境づくりを大きな3つの目標とし

- ✓健康日本 21 :2000~2012
 - ✓食生活指針 : 2000 改訂
 - ✓食事バランスガイド : 2005~
 - ✓日本人の食事摂取基準 (2010年版)
 - ✓食育基本法 : 2005~
 - ✓健康づくりのための運動基準 2006
 - ✓栄養表示基準 : 1995~
 - ✓特定健診・保健指導 : 2008~

図5 日本の健康増進及び栄養政策
Figure 5 Guidelines for health promotion in Japan

て、国、都道府県及び市町村において健康増進計画が策定され、実施されてきている (図6)。また、2000 年には、厚生省、農林水産省、文部省により「食生活指針」が改定されており、生活の質の向上を重視した質の高い食生活の実現のための指針が示されている⁴⁾。さらに、何をどれだけ食べれば良いのかを一般の生活者に分かり易く示すガイドラインとして、「食事バランスガイド」が厚生労働省と農林水産省により策定され、具体的に料理の組合せを中心に表現することを基本とした、「食品」ではなく個々人の「食べる」という行為も意味する「食事」で適正な摂取量が示されている⁵⁾。各国のフードガイドはピラミッド型のものが多い中、日本の食事バランスガ

イドは、コマ型であり、水分と運動により、バランスよくまわるイメージを表現している (図7)。身体活動については、生活習慣病の予防を目的として「健康づくりのための運動基準 2006」が厚生労働省により策定されている⁶⁾。生活習慣病の予防のためには、1 週間当たり 23 メッツ・時、そのうちの 4 メッツ・時は運動で実施することとされている (図7)。

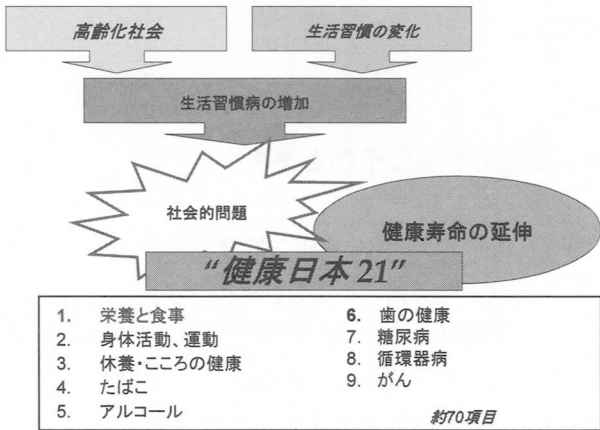
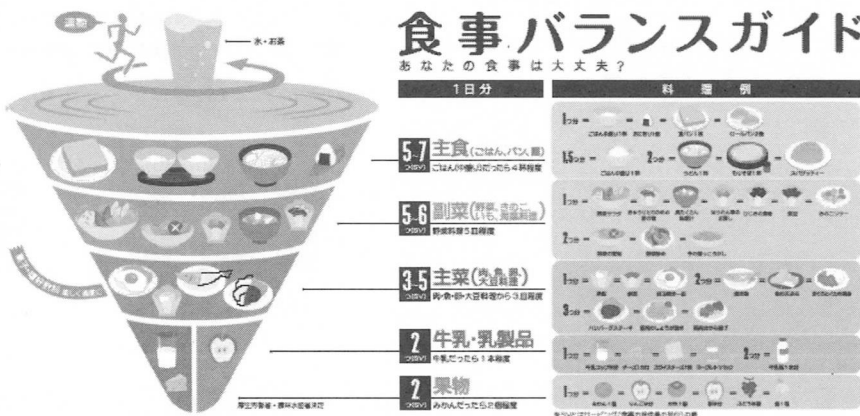


図6 「健康日本21」策定の背景
Figure 6 Background in development of “Health Japan 21”

一方、栄養素のレベルでは、健康の保持増進、生活習慣病の予防を目的とし、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準である「日本人の食事摂取基準」(2010 年版)が、厚生労働省により定められている⁷⁾。さらに、年少



「何を」「どれだけ」食べたら良いかを一般の生活者にわかりやすく、イラストで示したもの。

料理の組合せを中心に表現することを基本した「フード」ではなく、個々人の食べるという行為も意味する「食事」という言葉を用いている。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/06/s0621-5.html>

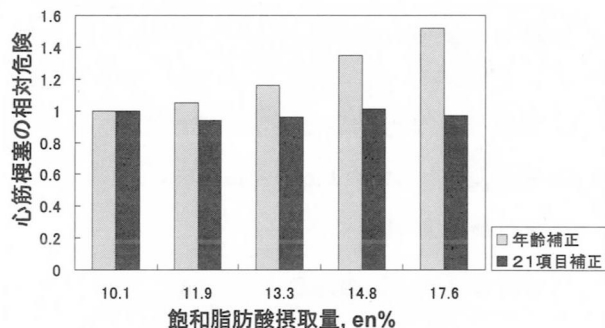
図7 新しい「食事バランスガイド」
Figure 7 New Japanese Food Guide (2005)

期より食に関する関心を高め、適切に食品を選択できる能力を高めることが必要であるとして、2005年には食育基本法が制定された⁸⁾。一方、人々が適切な食品の選択ができるよう、また、健康の保持増進や不足した栄養成分を補給・補完するための食品表示の制度として、保健機能食品制度が創設されている⁹⁾。また、健康診断の後、生活習慣病予備軍に対して栄養と運動に関して支援する、特定健診・保健指導制度が2008年より導入されている¹⁰⁾。

4. 生活習慣病の予防と食事

私達はこのような国の健康・栄養政策の基盤の上、食文化や個々人の意思により食を選択し、生活している。一方で、高血圧、心疾患、脳血管疾患、糖尿病、がん等の生活習慣病による死亡の割合は、全体の死亡数の60%を占めている。このような状況の中、疾病と食生活の関連を明らかにするため、日本人を対象とした多くの疫学研究が実施されてきている。

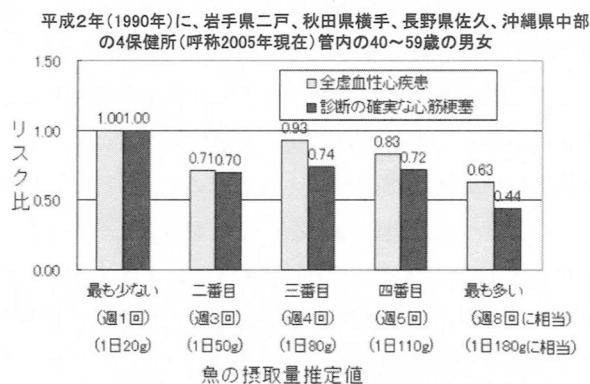
まず、飽和脂肪酸の摂取不足と脳血管疾患の関連が報告されている¹¹⁾。一方で、飽和脂肪酸の過剰摂取は心臓血管疾患との関連が示唆されている(図8)¹²⁾。日本人の食事摂取基準(2010年版)においては、成人の飽和脂肪酸の摂取目標量は総脂肪比率で4.5以上、7%未満とされている⁷⁾。心臓血管疾患との関連では、厚生労働省の研究班で実施された、1990~2005年の間に40~59歳の日本人男女を対象としたコホート研究において、週3日(50g/日)の魚の摂取が、心臓血管疾患の相対リスクを低下させることが明らかにされた(図9)¹³⁾。また、がん及び脳・心臓血管疾患と果物・野菜の摂取量との関連を調査したコホート研究においては、果物の摂取と脳・心臓血管疾患リスク低下との関連が示唆された¹⁴⁾。大豆の摂取量との関連では、週5日以上大豆食品を摂取したグループで、特に女性において脳・心臓血管疾患による死亡するリスクが低下することが示唆された(図10)¹⁵⁾。一方、食塩の摂取量と脳血管疾患との関連は多くの報告がある¹⁶⁾。なお、食事の内容をパターン化し、生活習慣病との関連を調査する研究も永年実施されている¹⁷⁾。



Oh et al. Am J Epidemiol 161:672-679, 2005

図8 飽和脂肪酸の摂取量と心臓血管疾患罹患リスクとの関係(文献12より)

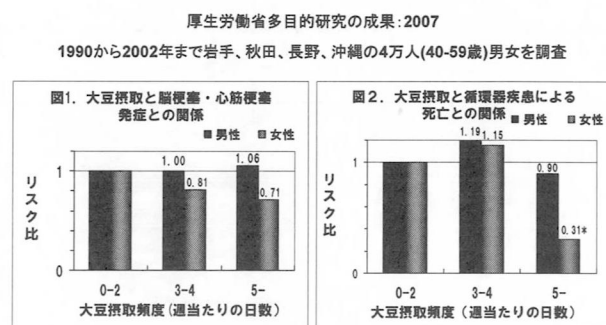
Figure 8 Relationship between saturated fatty acid intake and risk of cardiovascular disease (Ref. 12)



Iso et al. Circulation 113:195-202, 2006

図9 魚の摂取量と心臓血管疾患罹患リスクとの関係(文献13より)

Figure 9 Relationship between fish intake and risk of cardiovascular disease (Ref. 13)



Kokubo et al. Circulation 116: 2553-2562, 2007

図10 大豆の摂取量と脳血管疾患及び心臓血管疾患リスクとの関係(文献15より)

Figure 10 Relationship between soy intake and risk of stroke and cardiovascular disease (Ref. 15)

5. 骨粗鬆症の予防

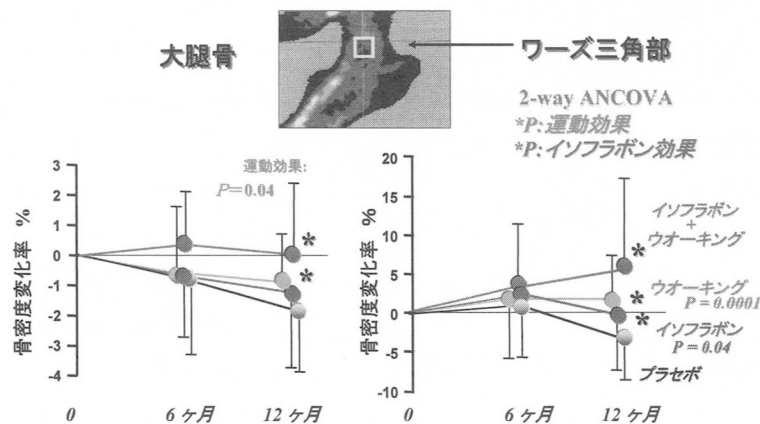
高齢社会においては、血管系の疾患ばかりでなく、

骨・関節といった骨格系の疾患の予防にも重きをおくべきである。特に骨粗鬆症の発症は年々増加していること、骨折は寝たきりの原因の第3位であることから、骨・関節の健康維持は健康寿命の延伸において重要な要因であると考えられる。我々は、閉経後5年以内の女性を対象に、弱い女性ホルモン作用のある大豆イソフラボンと週3回のウォーキング（1回45分）の併用効果について検討したところ、1年間の併用により、骨量減少が抑制されることを明らかにした（図11）¹⁸⁾。現在、大豆イソフラボンは、骨の健康が気になる方の特定保健用食品の関与成分として許可されている⁹⁾。その他、カルシウム吸収を促進するフラクトオリゴ糖を含む飲料、そして骨密度を高める作用がある乳塩基性タンパク質を含む飲料、骨形成を促進するオステオカルシンの合成を助ける

ビタミンKを含有する納豆等の製品が特定保健用食品として許可されている。

6. まとめ

これらをまとめると、日本人においては、主食としての穀類の摂取、魚は週3回以上、大豆食品は週に5日、果物、野菜は毎日それぞれ280g/日、350g/日、塩分は控えめに、そしてしっかり乳製品をとることが理想であるといえる（図12）。これは、WHOが2004年に示した、“Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health”に挙げられた項目とほぼ一致することがわかる（ナッツ類は魚に置き換える）（図13）。



Wu J. et al. J Bone Miner Res 21:780-789, 2006

図11 大豆イソフラボンと運動の併用摂取が閉経後日本人女性の骨代謝に及ぼす影響；大腿骨近位部の骨密度の変化の推移（文献18より）

Figure 11 Cooperative effects of soybean isoflavonse and exercise on bone metabolism in postmenopausal Japanese women : time course of % change in bone mineral density in hip region (Ref. 18)

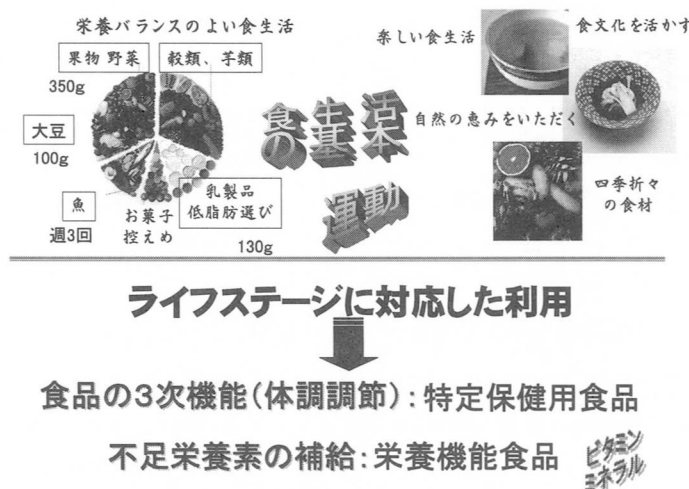


図12 健康増進のための食の選択

Figure 12 Food choice for health promotion

WHO食事と運動と健康に関する世界戦略 2004

- ・果物、野菜、マメ科植物、全粒穀類、種実の摂取を増やす
- ・摂取エネルギーのバランスと健康な体重を保つようにする（運動）
- ・総脂肪からのエネルギーの摂取を制限する
- ・砂糖単独の摂取は制限する
- ・全ての食事においてナトリウムの摂取を制限し、ヨウ素化されたミネラルを確保する

図13 WHO 食事と運動と健康に関する世界戦略
Figure 13 WHO Global strategy on diet, physical activity and health

日本人の食生活においては、食塩の摂取量が多いことが問題であるが、これは醤油や味噌といった日本の食文化あるいは気候等とも密接に関連していることから、直ちに解決することは困難であると考えられるが、今後は効率良く減塩ができるよう、さらなる健康・栄養政策の発展が期待される。食の選択に及ぼす食文化の影響についても考察する必要があるだろう。

<参考文献>

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成22年人口動態統計。2010
- 2) 平成20年国民健康・栄養調査報告 厚生労働省 2011 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h20-houkoku.html>
- 3) 健康日本21 厚生労働 <http://www.kenkounippon21.gr.jp/>
- 4) 食生活指針 厚生労働 http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1203/h0323-1_a_11.html
- 5) 食事バランスガイド 厚生労働 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou-syokuji.html>
- 6) 健康づくりのための運動基準2006 厚生労働省 http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/undou/index.html
- 7) 「日本人の食事摂取基準」（2010年版）厚生労働省 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu_kijyun.html
- 8) 食育基本法 内閣府 <http://www8.cao.go.jp/syokuiku/about/law/law.html>
- 9) 食品表示について 消費者庁 <http://www.caa.go.jp/foods/index.html#m07>
- 10) 特定健診・保健指導 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshou/iryouseido01/info02a.html>
- 11) McGee D, Reed D, Stemmerman G, Rhoads G, Yano K, Feinleib M. The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years: the Honolulu Heart Program. *Int J Epidemiol* 14 (1) : 97-105, 1985
- 12) Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 161 (7) : 672-679, 2005
- 13) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S; JPHC Study Group. Intake of fish and n3-fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*. 113 (2) : 195-202, 2006
- 14) Takachi R, Inoue M, Ishihara J, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsubono Y, Tsugane S; JPHC Study Group. Fruit and vegetable intake and risk of total cancer and cardiovascular disease: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 167 (1) : 59-70, 2008
- 15) Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation*. 116 (22) : 2553-62, 2007
- 16) Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke*. 35 (7) : 1543-7, 2004
- 17) Watanabe M, Yamaoka K, Toyokawa H. A study of dietary intakes and dietary preferences by questionnaire at a health facility in an urban area *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 39 (5) : 259-68, 1992
- 18) Wu J, Oka J, Tabata I, Higuchi M, Toda T, Fuku N, Ezaki J, Sugiyama F, Uchiyama S, Yamada K, Ishimi Y. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 21 (5) : 780-9, 2006

第2章 食の選択 一何を選択し、いつ食べるか？—

時間栄養学

小田 裕昭*

1. はじめに

昔から洋の東西を問わず、人の知恵として「規則正しい食生活は健康に重要だ」といわれてきた。日本の古い書物でも、朝食の重要性は指摘されてきている^{1,2)}。私たちは経験的に食事のタイミングの重要性を認識していたようである。そして夜勤をする人に冠動脈疾患や肥満などの病気が多いことは以前からわかっていた³⁾。また、シフト・ワーカーとガンの関連も指摘されてきた⁴⁾。一方、現代社会で頑張っている人たちがほど、乱れた生活を送っているのが現状である。仕事柄規則正しい生活ができない人も多い。この生活を直すのは困難であるが、不規則な食生活が健康を阻害する大きな要因となっている認識が必ずしも大きくないのも事実である。食事のタイミングがどのように健康に影響を与えるか、まだそのメカニズムがわかっていないことが原因であり、これを解明して体内リズム正常化食品の開発につなげることが今後できるかもしれない。

2. 今なぜ時間栄養学か

平成19年国民健康・栄養調査によると、日本人の5分の1から6分の1は糖尿病が疑われている⁵⁾。日本は今、稀にみる病気天国になっている。特に男性で肥満が増えていることが特徴的である。一方、カロリー摂取は若干減っていることは注目すべき点である。脂肪の摂取や運動の減少が問題であると考えられているが、健康志向で運動する人がそれほど少ない訳ではない。それでは、他にどのような因子が問題であろうか。私たちは、やはり

り食が重要であろうと考えた。食というと、普通「何を食べたら」よいか考えるが、私たちは、「何を食べるか」だけでなく、食べ方(食スタイル)が重視だろうと考えた。

これまで栄養学は、「何を」食べるのかに注目してきたように思われる。私は、「誰が (Who)」「何を (What)」「いつ (When)」「どこで (Where)」「どのように (How)」食べるのか、「食の5W1H」、つまり食べ方を総合的に考えて初めて栄養を理解できるはずであると考えようになった。古川は、平均寿命を左右する因子を統計学的に求め、それが「富」と「情報」であることを示した⁶⁾。また、「環境のわずかな向上が平均寿命のさらなる延長をもたらす」と指摘している。「富」の増加とともに食べたいものはほとんど何でも食べられるようになり、これからは食べ方の「情報」が平均寿命、健康寿命を向上させるかぎになるのではないかと。

5W1Hのうち「なぜ (Why)」食べるのかは抜けているが、私は、食することそれ自身が生命の意味であり、食することは生命の本質だと考えている。熱力学第2法則や代謝回転、動的平衡の考え方は、生命の定義が「食すること」であることを示している⁷⁾。食の重要性について、原点に返って考える上で、この考えは重要であると思っている。

食の5W1Hの中で、最も分子生物学的解析がされているものが、時間と生命の関わり合いに関することである。古くから時間生物学という分野があり、生物の基本現象の一つとして広く認識され、臨床的には睡眠障害の問題として重要な課題であった。睡眠だけでなく、多くの生化学的現象にもリズムがあることが1980年代には盛んに調べられた。1971年にはショウジョウバエのリズム異常変異体が発見され⁸⁾、生物時計が遺伝子に書

* 名古屋大学大学院 生命農学研究科

かれた情報であることがわかった。1984年にはPeriodというショウジョウバエの時計遺伝子が発見された⁹⁾。しかし、これがブレイクスルーになることはなく、さらなる時計遺伝子の探索が行われた。その間、1995年には日本時間生物学会が設立された。1997年にマウスPeriodとともにClockがクローニングされ¹⁰⁾、E-boxへ結合するClock・Bmal1による転写のネガティブ・フィードバック制御機構が生物時計の基本であることが解明されたことがブレイクスルーとなった¹¹⁾。そして時間生物学は、生物学研究の一大ブームとなったが、まだ10年ぐらしか経っていない若い学問分野である。私たちはちょうどこの頃、肝細胞の分化の研究の中で概日リズムを示す転写因子のDBPについて研究を開始したことが時間生物学に参入するきっかけとなった。研究を始めると、すぐにその栄養学的重要性に気付くようになり、後で述べる摂食タイミングを制御させる実験に舵を切ることになった。2005年には、私たちが編集した栄養学のテキストで初めて、時間栄養学という項目を作った¹²⁾。そして、2009年には世界で最初の『時間栄養学』と題する本を出版することができた¹³⁾。時間栄養学は、ほんのここ数年前に生まれたばかりの栄養学分野である。この生まれたばかりの時間栄養学が、エネルギー摂取が減っても増える肥満やメタボの謎と出合っ、謎を解くカギとしてクローズアップされるようになってきた訳である。

3. 内在的な概日時計

私たちの体の中には、多くの日周リズム（日周性をもつ現象）があることがわかっている¹⁴⁾。「寝る子はよく育つ」というように、夜中に成長ホルモンの分泌が多いことが知られている。一方、「魔の時間」といわれる突然死が多い時間帯が存在する¹⁴⁾。顕著なのが午前中と夕方であって、特に午前の時間帯は心筋梗塞、脳梗塞などが起きやすい生理現象が集中するまさに魔の時間である。胃潰瘍がひどくなる時間帯が早朝であるとか、病気の起きる時間帯だけでなく、死ぬ時間にも死因により日周リズムがあることが知られている。精神的、身体的にパフォーマンスの高くなる時間帯も知られていて、オリンピックの決勝が午前中に行われないのもこのためである。それらのほとんどが、内在的な時計に制御されてい

る。私たちが想像しているよりも、はるかに私たちの体は時間（内在的な時計）に制御されていることがよくわかる。

約24時間周期の内在的な時計を概日時計（サーカディアンリズム）と呼び、受動的なリズムである日周リズムと区別している。生物が内在的な時計（概日時計）を持たなければならない理由として2つのことが考えられる。「未来予測性」と「機能的分業」である。「未来予測性」は主に餌の獲得と捕食から逃れるためになくてはならない機能である。哺乳類は恐竜のいた時代に生まれ、恐竜が休んでいる夜に活動するようになったため、多くの哺乳類はいまでも夜行性である。恐竜がいなくなり、一部のものだけが餌の獲得に有利な昼間に活動するようになったと考えられる。「機能的分業」は、多くの複雑な細胞機能の時間的分業を可能にする作用である。細胞増殖は一般に夜に行われ、昼は活動に必要な分化機能が行われる。多くの生化学的代謝経路は、多くを他の代謝系と共通にしている。時間的分業を行わないと代謝はスムーズに流れることができなくなる。例えば、糖新生と解糖系が同時に動くということはありません、代謝的矛盾を回避するために、時間的機能分業は必須の機能である。

ここで時間というものを改めて考えてみたい。私たちの頭の中は、ニュートンの「絶対時間」に支配されている。時間がX軸に直線的に進むイメージである。しかし、現代の物理学はもっと複雑な時間を認識している。時代を遡ると、アリストテレスは「運動が実在し、時間は運動から派生する」と考えた。概日リズムから見える生物の「時間」に近いのはこちらの概念だと思われる。周期的な運動によって時間を感じると考えると、周期性のある生化学反応が大事だということがわかる。生命現象を行うにあたりペースメーカーが必要であるが、私たちは体内に腕時計のような精巧な時計をもっているわけではなく、周期的生化学反応を時計として利用して、それが時間として認識されたにすぎないと見るのが素直であろう。

概日時計は、進化の中で単純な生化学反応の周期性から始まったことがわかってきた¹⁵⁾。シアノバクテリアでは、酵素反応によって24時間の時計が機能している¹⁶⁾。しかし、これらはむしろ例外であり、現在機能している概日時計は、時計遺伝子による転写のネガティブ・フィードバック制御機構によって行われている¹⁷⁾。しかし、植物と動物ではその時計遺伝子は随分異なり、地球の自転を基本周期とする概日時計機能は進化の中で保

存されているものの、そのやり方、遺伝子自体は保存されていない。このことは、時計があって生化学反応が調整されるというより、周期的な生化学的反応が時計の機能を果たしたと考えるのが良さそうである。地球の自転は、月の影響でどんどん遅くなっていることが知られており、今24時間とされている一日は数億年後には30時間以上になるであろうと考えられている。その頃には異なった時計システムが働いているかもしれない。

4. 時計遺伝子

すでに述べてきたように、概日リズムは転写のネガティブ・フィードバックによって構成された時計である。時計遺伝子である転写因子の Clock・Bmal1 が6塩基の E-box に結合して、時計遺伝子である Per、Cry の転写を活性化する。合成された Per、Cry は Clock・Bmal1 による転写活性化を抑制する。そして、Per、Cry が減少することにより再び転写活性化が起きる。この周期が24時間である。他の時計遺伝子もこの E-box を介するフィードバック・システムに参加する形で時計を調製している。細胞間で微妙なずれが生じるものの、正確な時計がこれだけ簡単なシステムでできているのは驚きである。

生物時計の研究は、はじめ脳の時計に注目して進められ、脳の視交叉上核 (SCN) にマスター時計があることが解明された。そして自律的に強い24時間の振動を示していることが明らかになった。その結果、体の時計は、光の刺激を受けた脳時計が体全体を制御していると理解されるようになった。しかし、末梢のすべての細胞が時計を持っていることが分かり、この考えに修正が加えられることになった。現在では、すべての細胞が独自の24時間の時計を持っていて、それが臓器の時計となり、臓器間を同調させる因子を介して統合的な時計を形成していると解されている。したがって、重要なのは同調因子である。通常、太陽光により同調を受けた脳時計が自律神経系や内分泌系を介して末梢組織を制御し、それによって体全体の時計が統御される。つまり、光が最も強い同調因子である。概日リズムが、地球の自転の時計であることを考えれば当然のことである。

ところが、摂食タイミングを逆転させると消化器系のリズムが逆転してくることが分かり、消化器系の時計の

同調因子は光の制御より強いことがわかった。食事は内臓において最も強い同調因子であることが理解されるようになった。少なくとも首から下のすべての臓器の時計の同調因子は食事といっても差し支えないほどであることがわかってきた。概日時計が存在する理由がタイムリーに食物を得ることにあった点を見ると、これは合理的な応答である。太陽光をペースメーカーに使っていたのは、食事をする時間を合わせるのに必要だったからであり、重要なのは食事であった。さらに、一部の研究では、食事が脳の時計も同調させることが報告されており、食事が光と協調して脳の時計を調製させて時差ぼけを早く直せるかもしれない¹⁸⁾。

遺伝子レベルで調べると、肝臓・心臓・大腸などほとんどの臓器で10%ほどの遺伝子はリズムを刻んでいる^{19~21)}。同じ遺伝子でも臓器ごとにそのピーク時間は異なり、臓器独自の時計が回っていることがわかる。そして、それらが統合された時計として体全体の機能を制御していることが健康であると思われる。内臓に対する強い同調因子が食事であると述べてきたが、普通の生活では、太陽光に合わせて規則正しい食事をとっている限り体の時計は太陽の光に同調している。しかし、現代社会では、そのような生活をするのが困難な人が多くなってきている。先に述べた動物実験で行われたような、摂食タイミングを逆転させたような食生活をしている人が多くなっている。そのような人たちはどうすればよいのだろうか。これが、時間栄養学の課題である。

5. 時計遺伝子の異常と生活習慣病

時計遺伝子のノックアウトマウスを使った実験は、時計遺伝子の欠損が行動異常を起こすことを示した。それだけでなく、時計遺伝子の欠損が代謝異常を導くことが見つかった。2005年に発表された Clock ノックアウトマウスが肥満とメタボリックシンドロームを起こすという報告は大きな注目を浴びた²²⁾。さらに Bmal1 が肥満に重要であることが明らかになった^{23, 24)}。当初想像されていたリズム異常だけでなく、ノックアウトマウスにおいてみられた代謝異常は、概日時計と末梢の代謝が強く結びついていることを明らかにした。ヒトでは、Per2 の遺伝子変異により遺伝的早起き症候群が報告されているが²⁵⁾、代謝異常を伴う時計遺伝子の変異は報告されて

いない。ヒトであり時計遺伝子の変異が見つからないことは、時計遺伝子が生存にとって必須な要素である可能性を示している。

6. 不規則な摂食タイミングと脂質代謝異常

先に述べたように、シフト・ワーカーなどの不規則な食生活をせざるを得ない人々に、生活習慣病が多いことがわかっていたが、摂食タイミングそれ自身が代謝異常を引き起こすという分子レベルの証拠はなかった。そのため、一般に規則正しい食生活の重要性は認識しつつもその程度は必ずしも大きいものと考えられていなかった。そこで、私たちは正常な動物（遺伝的改変をしていない動物）を用いて摂食タイミングの脂質代謝に与える影響を検討した。夜行性のラットに制限給餌（例えば昼だけ給餌する）をさせると、昼夜逆転するだけでしばらくすればそれになれてしまうため、昼夜の区別なくダラダラ食べる給餌プロトコルを考案した。私たちは2009年に、不規則な食事をすると肝臓の概日時計に異常が生じ、血中コレステロールが上昇するということを初めて報告した²⁶⁾。不規則な摂食タイミングが代謝を異常にすることを実験的に示した最初の研究である。この研究では、同じ餌を同じ量摂取しても、食事のタイミングが異なるだけでコレステロール代謝が異常になることを示したものである。不規則にさせるため、1日4回、4分の1量の餌を寝ていても起きていても、昼夜関係なく与え続けた。私たちは、これを「ダラダラ食い」と呼び、臨床的には中心静脈栄養などではあり得るタイミングである。ラットの体重は自由摂取と変わらないものの、血中のコレステロール、特にVLDLコレステロールが有意に増加した。食べるタイミングが違うだけで血中コレステロールが50mg/dLも増加したのである。これは、コレステロールの異化代謝、つまり胆汁酸合成の律速酵素CYP7A1の遺伝子発現の概日リズムのピークが前にずれたためであることがわかった。それによって、統合されたコレステロール代謝が起こらなくなってしまったため、糞中胆汁酸排泄が減少したようである。このとき、肝臓の時計遺伝子DBPの位相も同様に前にずれていたため、これが原因であろう。時計遺伝子の中でDec1、Dec2が特に食事の影響を受けやすい時計遺伝子であることもわかった。まとめると、規則正しい食生活をする

と、肝臓時計遺伝子が正常化され、CYP7A1のリズムが正常化されることにより胆汁酸の排泄がきちんと行われ、VLDLの分泌が正常化して血中コレステロールが正常化するようである。さらに私たちは、HDLコレステロールの主要構成タンパク質であるアポリポタンパク質A-IもDBPの支配下にあることを見つけた。これは、不規則な食生活はHDLを低下させる可能性があることを示している。つまり、規則正しい食生活は、悪玉コレステロールを下げて、善玉コレステロールを上げる可能性がある。

自由摂食させたマウス、ラットは8割の餌を活動期に食べるが、残りの2割を休息期に食べる規則正しい食生活をしている。休息期には全く食べない「超」規則正しい食生活をさせるとどうなるのであろうか。最近、「超」規則正しい食生活をするだけで食事誘導性の肥満を抑制することが報告された²⁷⁾。これは、不規則な食生活が健康に良くないというよりも、規則正しい食生活が、積極的に健康に資することを示すものとして重要である。

7. 末梢時計を同調する因子は何か

肝臓をはじめ末梢の時計は、何らかの方法によってSCNの制御を受けて体全体として統合された時計としてリズムを刻んでいる。すでに述べてきたように、末梢の時計は、光を同調因子とする脳の時計とは別に、食事を同調因子とした制御を受けている。つまり、末梢の時計を同調させる因子は複数存在することが推測されている。例えば、神経系、液性因子（ホルモンなど）、運動（活動）、体温、摂食行動などである。私たちは、肝臓時計を同調させる因子を探すため、ラット初代培養肝細胞に様々な液性因子を処理してみた。

ラットの肝臓から細胞を取り出して初代培養すると、個体がもう生きていなくても肝細胞は個体の時間を記憶していて、24時間のリズムを刻み続ける。しかし、肝細胞を、本来の形態と異なる薄く扁平な単層で培養するとリズムがすぐに消失してしまうが、3次元培養すると長期に時計が回ることがわかった²⁸⁾。この肝細胞を利用して以下の研究を進めていった。これまで知られていたように、グルココルチコイド²⁹⁾、cAMPの他に、いくつかのチロシンリン酸化を介するホルモン、サイトカイ

ンに肝細胞の時計遺伝子を動かす作用が見つかった。さらに、すでにグルコースなど栄養素そのものも同調因子となることが知られていたもので、単一アミノ酸を高濃度に処理したところ、多くのアミノ酸にそれぞれ異なった時計遺伝子を動かす作用があることが見つかった。これらの中で最も摂食タイミングによる同調に関わるものとしてインスリンに注目した。摂食タイミングによって変動するホルモンとしてインスリンは、最も有名なホルモンであり、すでにいくつかの報告がなされてきた³⁰⁻³²⁾。しかし、実験条件やその結果にばらつきがあり、不明確であったため、私たちは決着を付けようと考えかなり大がかりな実験を行い、インスリンが肝臓時計を同調させる因子であることを実験的に証明することができた²⁸⁾。まず、時計がばらばらになっている肝細胞にインスリンを加えると、同調して同じリズムを刻むことを確認した。インスリンが同調因子であることを証明する目的で、時計遺伝子の下流にルシフェラーゼをつないだ遺伝子をもつトランスジェニックラットから肝細胞を調製して、リアルタイムに時計を観察した。そして、インスリン処理は肝細胞に対して位相反応曲線を示すことを明らかにした。位相反応曲線というのは、ある一つの刺激が時間帯により異なった方向に作用することを図式化したものであり、これが起きれば同調因子であることが示される。例えば、夜型になってしまった睡眠障害を直すための光治療では、朝方に強い光を浴びれば朝型になっていくが、夜に強い光を浴びてしまえば逆効果になるというような現象である。インスリンの効果を動物個体で調べるために、ラットにSTZによってI型糖尿病を発症させた。インスリン欠乏であるI型糖尿病では、肝臓の時計が前進することがわかった。そして、インスリンの投与が位相反応曲線を示し、インスリンが出るはずの時間に処理をすれば、糖尿病で起きた時計の異常が改善されるであろうと推測した。実際に活動期（つまり摂食期）のインスリン投与は肝臓時計を正常化させたが、休息期のインスリン投与は肝臓時計をさらに早めて悪化させてしまった。これらの事実から私たちは、インスリンが肝臓時計の同調因子であることを結論づけた。インスリンは、線維芽細胞や脳、肺などのインスリンに通常応答しない細胞や臓器の時計を同調することはなかったが、脂肪細胞の時計は同調させることがわかった²⁸⁾。つまり、メタボリックシンドロームに関与する臓器はインスリンによって、その時計が調節されているという訳である。

8. 摂食そのものも同調因子となる

食事による肝臓を含む末梢時計の同調は、栄養素が体の中に入って効くと考えられているが、摂食行動により消化器系を刺激することによる同調も知られている。副腎皮質から分泌されるグルココルチコイドホルモンは、ヒトではコルチゾール、ラットではコルチコステロンであるが、これらは、活動期の直前からその濃度が高くなる概日リズムを刻んでいる。昔からこのホルモンが概日リズムをもっていることはよく知られており、絶食するとインスリンの日周リズムは消失するが、グルココルチコイドはリズムを刻み続ける。栄養素を経口的に投与する場合と、非経口的（腸管を介さず）に投与する場合を比較すると、グルココルチコイドホルモンのリズムは経口的に投与した場合に同調してリズムを刻むのに対して、非経口投与ではリズムが消失してしまうことがわかった。しかし、肝臓の時計は、投与経路にかかわらずリズムを刻んでいた。つまり、少なくともグルココルチコイドホルモンのリズムは、栄養素が体内に入るかどうかではなく、腸管を介することが刺激になっていることがわかる³³⁾。さらに、空腸を切除してみると、肝臓時計のリズムは変わらなかったが、グルココルチコイドのリズムが消失してしまった³⁴⁾。これは、食事が消化管を通過もしくは吸収されることが自体による刺激が時計を同調させる作用があることを示している。

9. 同調因子として働く食事因子

上で述べてきたように、いくつかの栄養素はそれ自身が同調因子として働いていることがわかっている。エネルギー源として最も重要なグルコースがリズムを同調させることが示されている^{35, 36)}。生存に重要なエネルギー源にリズムの同調作用があることは合理的である。これは培養細胞でも見られる現象であり、グルコースは細胞のリズムも同調させる。これは、培地交換だけでも細胞の時計を同調させる作用があることを示しており、実際に培地交換だけで時計がリセットされる。これは案外やっかいな問題を私たちに突きつけることになった。普通、研究者は培地交換の時間をあまり気にしていないため、研究対象にリズムがある場合、事前の培地交換の時間が結果に影響しかねないのである。しかし、視点を逆

にして考えてみると、細胞であっても代謝的矛盾は非効率的であるため、培養細胞の応用利用をする場合に、あえてリズムを加えた培養法が効果的であるかもしれない。

また、アミノ酸にも単独で同調作用があることがわかってきた。マウスにグルコースとアミノ酸を与えると、肝臓だけでなく SCN のリズムも同調されるという報告がある¹⁷⁾。脳に対しても食事は強い同調因子かもしれない。別の研究でも、糖とタンパク質が肝臓の強い同調因子として働いていることが示されている³⁷⁾。

一方、脂質は同調因子としての可能性は否定的であったが、高脂肪食は1周期(1日)の長さ(周波数)を変えてしまうようである³⁸⁾。マウスの1周期は、約23.5時間であるが、高脂肪食を与えるとほぼ24時間になってしまう。逆に、脂質の異化代謝を促進するクロフィブレートという薬剤は、高脂肪食で長くなった時計を元に戻す作用を有している³⁹⁾。PPARαを介する経路がリズムの周期の長さを制御しているようである。

他の栄養素では、食塩⁴⁰⁾やビタミンA⁴¹⁾も時計を同調させる作用が知られている。非栄養素であるレスベラトロールも時計を動かす作用が知られるようになり⁴²⁾、食品中には概日時計を制御する実に多くの成分があることがわかる。毎日の食事は、同調因子で盛りだくさんであり、同調因子を食べているようなものである。したがって、普通の食事をしていれば、だいたい同調刺激になっていると考えられる。

10. 時間栄養学から考えた食スタイル

これまでの知見から、体によい食スタイルとはどういったものなのか。簡単にいえば、活動期に食べて休息期に食べない、昼夜のメリハリの規則正しい食生活である。食事を3回摂ればインスリンが3回出ることになるが、最初の、つまり絶食後のインスリンが同調に重要である。十分な絶食をしていないときの朝食は、リセットの効果は少ないだろうと考えられる。また、夜食は肝臓の時計をかえって悪化させる方向に調整させてしまうため、代謝がうまく機能しなくなると思われる。

体内時計を考えた場合、何を食べればよいのだろうか。上で述べたように、食事は同調因子の束みたいなものなので、糖とタンパク質が入っている普通の食事であれば、十分効果は得られるであろうと思われる。だいた

い何を食べても良いのではない。重要なのは朝食を食べることだろう。

24時間メリハリのある食生活をしていれば、昼夜逆転で夜型摂食でもよいのかという疑問が出る。ヒトでは、夜食症候群としてすでに問題化されており、脂質代謝異常などが起こることが知られている。ラットに休息期の昼だけ食べさせる制限給餌を長期間行ったところ、血中コレステロール濃度は顕著に増加していた。この実験については、現在解析中であるが、少なくとも食事のタイミングが24時間でメリハリがあったとして、脳の時計と肝臓などの末梢の時計が統合して動いていないときはやはり代謝異常が起きようである。肝臓時計の乱れとは別に、臓器間の時計の不協調が不健康につながるようである。

それでは、食事は3回ちゃんと食べないといけないのか。歴史的に食事の回数は、近代になって2回から3回になったといわれている。古い研究であるが、食事の回数は少ないより多い方がよさそうである⁴³⁾。食べ過ぎになってはいけないが、1日3回以下の場合より、4回、5回と回数が多い方が、肥満、血中脂質などの指標が正常範囲に入る割合が多くなっている。ただ、回数は増やしてもそれが夜食になると意味がないことも示されている。

次に食べる人の側の問題であるが、ほとんど動かない生活が問題視されるようになってきている。廃用性症候群や不活動症候群があるが、不活動であることが不健康にさせているようである。震災をきっかけに改めて注目されるようになってきたが、不活動ということだけで代謝異常が起きるメカニズムはよくわかっていない。私たちは、分子生物学的研究が可能な寝たきりの動物モデルを作製して、寝たきりからの復帰を目指して体内で何が起きているか検討を始めたところである。様々な代謝異常や遺伝子発現変動が起きていることを見出しているが、肝臓の時計にも変化が生じていることを見つけた。不活動は肝臓など体内の概日リズムに変調をきたして不健康にさせている可能性が考えられた。また、身体活動自身が肝臓など内臓時計の同調因子として働いている可能性も示している。寝たきりや、不活動の人では体内の時計が乱れている可能性があり、これを補正することができればより健康でいられる可能性が期待される。

通常、摂食タイミングは睡眠のサイクルと連動しているので、乱れた食生活を直すには、基本の生活リズムを改善する必要がある。それができない場合は、夜食は控

えるようにし、少し無理をしても決まった時間に、特に朝食を食べ、朝食は無理にたくさん食べなくても少し食べればよいのではないだろうか。ただ、シフト・ワーカーなど職業柄、不規則な食生活から逃れられない人はどうしたらよいのだろうか。生物時計の分子メカニズムがここまでわかってきたため、そこに作用する食品成分や薬を開発しそれを摂取すればよいだろう。すでに睡眠障害では、薬による対処がされているので、体内時計の乱れによる代謝時計にも、薬の処方是十分現実的な方法だろう。時計遺伝子の中には、核受容体も含まれており、核受容体のリガンドにより時計を制御できることが最近示された⁴³⁾。

人の食生活を時間栄養学との関係で語ろうとするとときに問題となるのは、自分の体内時計を知る方法がないということである。体内時計を測る方法がない限り、それを評価することもできないため、臨床の現場で活用されることは難しい。もちろん、数時間おきに採血すればできることであるが、これは現実的ではない。最近、毛根細胞を使って体内時計を測定したという報告もあるが⁴⁴⁾、やはりこれも一般の人や、臨床で使える現実的なものではない。非侵襲性でかつ現実的に体内時計を測る方法を開発する必要がある。毛根の代わりに口腔粘膜も考えられるものであるが、時間栄養学の知見を広く生かすようにするためにはもっと簡便な方法が必要である。現在、工学部の先生と共同で、体内時計を推測するスマートフォン用のアプリ「時間栄養学時計」のアプリも開発中である。

11. 終わりに

今後の課題の1つ目は、多くの疾患の裏にリズム異常が隠れていることがわかってきたことである。果たしてリズムの正常化によって、どの程度疾患予防ができて治療を助けることができるかを明確にしていけないと、予防や治療の現場では生かされない。定量的にその寄与度を明らかにする必要がある。2つ目は、肝臓から分泌されるアルブミンの維持が高齢者にとって重要な指標になっている点である。タンパク質であるアルブミンも、アルブミン mRNA も半減期が長い、転写レベルでは概日リズムを刻んでいる。なぜそのような無駄な労力を払っているか。ダラダラ食いでは、この転写のリズムに

異常が生じることを見つけているので、食事のタイミングによってアルブミンを正常に維持できるのではないかと推測している。3つ目は、肝臓は薬物代謝の中心的臓器であることである。不規則な食生活によって肝臓の時計が乱れることで薬物代謝に異常をきたし、期待された薬効が得られなかったり、予期せぬ副作用を増大させたりする可能性が考えられる。時間薬理では、薬を飲む時間により影響の出方が異なることを教えているが、規則正しい生活をしている場合でないと当てはまらないかもしれない。摂食タイミングを規則正しくすることにより肝臓時計の正常化を介して薬効を上げることができるのではないかと、時間薬理学だけでなく時間治療学も含めた時間医療の基盤としての時間栄養学の重要性は今以上に大きくなるのではないかと想像している。

栄養学はこれまで主に何を食べるかに注目してきたが、食べ方、つまり食スタイル(食の5W1H)を考えて、規則正しく賢い食スタイル(Smart Nutri Style: SNS)を確立することがこれからの課題である。フランスの画家であるドラクロアは、「私たちは、何か生産するためだけに働くのではなく、「時」に価値を与えるために働くのだ」といったといわれている。「時」に価値を与えるとは、人生に意味を与え豊かにすることである。そこで私は、「食べることは、体を作るためだけに働くのではなく、概日リズムを通してその「時」に価値を与えるため働いているのだ」と言い換えたいと思っている。食は、そのタイミングを通して、私たちの健康を養い、生命をより豊かなものにする。分子生物学的分析的解析を複合的座標軸において総合的に捉え、統合システムとしての生命体の理解を通じた栄養学研究と実践をしていきたい。

<参考文献>

- 1) 福沢諭吉 養生の心得「福沢諭吉全集 第20巻」岩波書店(1971)
- 2) 関寛 養生心得草 「命の洗濯」警醒社(1912)
- 3) Knutsson, A.: Health disorders of shift workers. *Occup. Med.*, 53, 103-108 (2003)
- 4) Kubo, T., Ozasa, K., Mikami, K., Wakai, K., Fujino, Y., Watanabe, Y., Miki, T., Nakao, M., Hayashi, K., Suzuki, K., Mori, M., Washio, M., Sakauchi, F., Ito, Y., Yoshimura, T. and Tamakoshi, A.: Prospective

- cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan collaborative cohort study. *Am. J. Epidemiol.*, 164, 549-555 (2006)
- 5) 平成19年国民健康・栄養調査 (2007)
- 6) 古川俊之 長寿社会は終焉を迎えるか 「成人病と栄養」167-200 光生館 (1992)
- 7) 小田裕昭: 必須アミノ酸、非必須アミノ酸 その2つを分けるもの. *日本栄養・食糧学会誌*, 60, 137-149 (2007)
- 8) Konopka, R.J. and Benzer, S.: Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68, 2112-2116 (1971)
- 9) Zehring, W.A., Wheeler, D.A., Reddy, P., Konopka, R.J., Kyriacou, C.P., Rosbash, M. and Hall, J.C.: *Cell*, 39, 369-376 (1984)
- 10) King, D.P., Zhao, Y., Sangoram, A.M., Wilsbacher, L.D., Tanaka, M., Antoch, M.P., Steeves, T.D., Vitaterna, M.H., Kornhauser, J.M., Lowrey, P.L., Turek, F.W. and Takahashi, J.S.: Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell*, 89, 641-653 (1997)
- 11) 産業技術総合研究所 「きちんとわかる時計遺伝子」 白日社 (2007)
- 12) 小田裕昭、加藤久典、関泰一郎 編 「健康栄養学」 共立出版 (2005)
- 13) 香川靖雄、柴田重信、小田裕昭、加藤秀夫、堀江修一、榛葉繁樹 著 「時間栄養学」 女子栄養大学出版部 (2009)
- 14) 田村康二 編著 「時間診療学」 永井書店 (2001)
- 15) Edgar, R.S., Green, E.W., Zhao, Y., Ooijen, G., Olmedo, M., Qin, X., Xu, Y., Pan, M., Valekunja, U.K., Feeney, K.A., Maywood, E.S., Hastings, M.H., Baliga, N.S., Merrow, M., Millar, A.J., Johnson, C.H., Kyriacou, C.P., O'Neill, J.S. and Reddy, A.B.: Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*, 485, 459-464 (2012)
- 16) Nakajima, M., Imai, K., Ito, H., Nishiwaki, T., Murayama, Y., Iwasaki, H., Oyama, T. and Kondo, T.: Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro. *Science*, 308, 414-415 (2005)
- 17) Reppert, S.M. and Weaver, D.R.: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418, 935-941 (2002)
- 18) Iwanaga, H., Yano, M., Miki, H., Okada, K., Azama, T., Takiguchi, S., Fujiwara, Y., Yasada, T., Nakayama, M., Kobayashi, M., Oishi, K., Ishida, N., Nagai, K. and Monden, M.: Per2 gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *J. Parent Ent Nutr.*, 29, 157-161 (2005)
- 19) Storch, K-F., Lipan, O., Leykin, I., Viswanathan, N., Davis, F.C., Wong, W.H. and Witz, C.J.: *Nature*, 417, 78-83 (2002)
- 20) Panda, S., Antoch, M.P., Miller, B.H., Su, A.I., Schook, A.B., Straume, M., Schultz, P.G., Kay, S.A., Thakahashi, J.S. and Hogenesch, J.B.: Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 109, 307-320 (2002)
- 21) Hoogerwerf, W.A., Sinha, M., Luxon, B.A., Shahinian, V.B., Comelissen, G., Halberg, F., Bostwich, J., Timm, J. and Cassone, V.M.: Transcriptional profiling of mRNA expression in the mouse distal colon. *Gastroenterology*, 135, 2019-2029 (2008)
- 22) Turek, F.W., Joshu, C., Kohsaka, A., Lin, E., Ivanova, G., McDearmon, E., Laposky, A., Losee-Olson, S., Easton, A., Jensen, D.R., Eckel, R.H., Takahashi, J.S. and Bass, J.: Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science*, 308, 1043-1045 (2005)
- 23) Kondratov, R.V., Kondratova, A.A., Gorbacheva, V.Y., Vykhovanets, O.V. and Antoch, M.P.: Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 20, 1868-1873 (2006)
- 24) Shimba, S., Ishii, N., Ohta, Y., Ohno, T., Watabe, Y., Hayashi, M., Wada, T., Aoyagi, T. and Tezuka, M.: Brain and muscle arnt-like protein 1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 12071-12076 (2005)
- 25) Toh, K.L., Jones, C.R., He, Y., Eide, E.J., Hinz, W.A., Virshup, D.M., Ptacek, L.J. and Fu, Y.-H. :

- An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 291, 1040-1043 (2001)
- 26) Yamajuku, D., Okubo, S., Haruma, T., Inagaki, T., Okuda, Y., Kojima, T., Noutomi, K., Hashimoto, S. and Oda, H.: Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock. *Circulation Res.*, 105, 545-548. (2009)
- 27) Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J.A.J., Ellisman, M.H. and Panda, S.: Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab.*, 15, 1-13 (2012)
- 28) Yamajuku, D., Inagaki, T., Haruma, T., Okubo, S., Kataoka, Y., Kobayashi, S., Ikegami, K., Laurent, T., Kojima, T., Noutomi, K., Hashimoto, S. and Oda, H.: Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Sci. Rep.* 2, 439; DOI:10.1038/srep00439 (2012)
- 29) Balsalobre, A., Brown, S.A., Marcacci, L., Tronche, F., Kellendonk, C., Reichardt, H.M., Schutz, G. and Schibler, U.: Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 289, 2344-2347 (2000)
- 30) Kuriyama, K., Sasahara, K., Kudo, T. and Shibata, S.: Daily injection of insulin attenuated impairment of liver circadian clock oscillation in the streptozotocin-treated diabetic mouse. *FEBS Lett.*, 572, 206-210 (2004)
- 31) Oishi, K., Kasamatsu, M. and Ishida, N.: Gene- and tissue-specific alterations of circadian clock gene expression in streptozotocin-induced diabetic mice under restricted feeding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 317, 330-334 (2004)
- 32) Herichova, I., Zeman, M., Stebelova, K. and Ravingerova, T.: Effect of streptozotocin-induced diabetes on daily expression of per2 and dbp in the heart and liver and melatonin rhythm in the pineal gland of Wistar rat. *Mol. Cell. Biochem.*, 270, 223-229 (2005)
- 33) Saito, M., Kato, H., Suda, M. and Yagari, K.: Parenteral feeding abolishes the circadian adrenocortical rhythm in rats. *Experientia*, 37, 754-755 (1981)
- 34) Kato, H., Saito, M. and Shimazu, T.: Attenuated blood corticosterone rhythm in rats with jejunal resection. *Life Sci.*, 34, 331-335 (1984)
- 35) Stephan, F.K. and Davidson, A.J.: Glucose, but not fat, phase shifts the feeding-entrained circadian clock. *Physiol. Behav.*, 65, 277-288 (1998)
- 36) Hirota, T., Okano, T., Kokame, K., Shirotani-Ikejima, H., Miyata, T. and Fukada, Y.: Glucose down-regulates per1 and per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured rat-1 fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 277, 44244-44251 (2002)
- 37) Hirao, A., Tahara, Y., Kimura, I. and Shibata, S.: A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock. *PLoS one*, 4, 6909 (2009)
- 38) Kohsake, A., Laposky, A.D., Ramsey, K.M., Estrada, C., Joshi, C., Kobayashi, Y., Turek, F.W. and Bass, J.: High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab.*, 6, 411-421 (2007)
- 39) Shirai, H., Oishi, K., Kudo, T., Shibata, S. and Ishida, N.: PPARα is a potential therapeutic target of drugs to treat circadian rhythm sleep disorders. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 357, 679-682 (2007)
- 40) Oike, H., Nagai, K., Fukushima, T., Ishida, N. and Kobori, M.: High-salt diet advances molecular circadian rhythms in mouse peripheral tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402, 7-13 (2010)
- 41) Shirai, H., Oishi, K. and Ishida, N.: Bidirectional CLOCK/BMAL1-dependent circadian gene regulation by retinoic acid *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 351, 387-391 (2006)
- 42) Oike, H. and Kobori, M.: Resveratrol regulates circadian clock genes in rat-1 fibroblast cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72, 3038-3040 (2008)
- 43) Fabry, P., Fodor, J., Hejl, Z. and Braun, T.: The

frequency of meals; its relation to overweight, hypercholesterolemia, and decreased glucose-tolerance. *Lancet*, 2, 614-615 (1964)

- 44) Solt, L.A., Wang, Y., Banerjee, S., Hughes, T., Kojetin, D., Lundasen, T., Shin, Y., Liu, J., Cameron, M.D., Noel, R., Yoo, S-H., Takahashi, J.S., Butler, A.A. Kamenecka, T.M. and Burris, T.P.: Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*, 485, 62-68 (2012)
- 45) Akashi, M., Soma, H., Yamamoto, T., Tsugitomi, A., Yamashita, S., Yamamoto, T., Nishida, E., Yasuda, A., Liao, J.K. and Node, K.: Noninvasive method for assessing the human circadian clock using follicle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 15643-15648 (2010)

第3章

30周年特別記念講演

第3章 30周年特別記念講演

「栄養とエイジング研究」：一研究者の軌跡

木村 修一*

1. はじめに

ILSI Japan 創立10周年を記念して創立者 小原哲二郎先生が始められた「栄養とエイジング」国際会議が、今回第6回を迎えることになった。筆者は第1回から今回にいたるまで、組織委員会の委員あるいは委員長として関わってきた。筆者は初代会長の小原先生に「栄養とエイジング」というテーマを推薦した一人であるが、筆者自身がエイジングを一つの軸として研究をしてきたことも関係している。今回、第6回の「栄養とエイジング」会議を ILSI Japan 創立30周年記念として開催するにあたって、このシンポジウムを支えてきた一人の栄養学研究者として、筆者自身の研究をお話することになったのは嬉しいことである。言うまでもなく、エイジングとは、いわゆる「老化」ではなく、受精から始まる「加齢」であることを最初に述べておきたい。筆者は「胚発生過程におけるパントテン酸の生理学的研究」で学位を得たが、日本におけるビタミン研究の祖である鈴木梅太郎先生の直弟子であった、筆者の学部・大学院時代の恩師 有山恒先生から与えられたテーマがビタミンの一つ「パントテン酸」だったからである。たまたまその頃に、第二次世界大戦で捕虜収容所に収監されていた栄養失調状態の女性から生まれた子供に先天異常児が多いというショッキングな情報を知り、妊娠中の低栄養が、いかに重要かを知る機会となった。そして、この研究の端緒として、妊娠期のパントテン酸欠乏実験をニワトリ胚およびマウス胎仔で行い、遺伝的要因だけでなくとも容易に先天異常のできることを体験し、「エイジング」の研究には胎児期まで含めなければいけないという考え方を強く持つに至ったのである。本報告では、(1) 日本人、

特に東北地方の住人が早死する原因と言われていた脳卒中の大きな原因と言われていた食塩過剰摂取がどのようなメカニズムで起こるのか、その栄養学的背景の追求、(2) 生活習慣病の大きなリスクと考えられている肥満をどう制御するかに関連して、これを制御する因子、エンテロスタチン説の検証、(3) 実験動物で寿命延長を起こすことが分かっている「食餌制限」と「無菌化」のメカニズムの検証、について述べることとする。

2. 東北地方における食塩過剰摂取に関する研究

戦前、戦後の日本では、健康リスクの中で最も関心のあったのは食塩の過剰摂取であった。特に、東北地方で食塩摂取量が高く、「早老」の原因と認められていた。早老とは、結核などの感染症や脳卒中などの生活習慣病によって若くして命を落とす状況が続いた「人生50年」と呼ばれた時代を象徴するものであった。日本のなかでも、東北地方の人々の食事の味付けは関西の人々よりも塩分が高いことが認められていた。東北大学医学部衛生学の近藤正二教授は同じ東北地方でも、比較的長寿者の多い村と短命者の多い村の食事を調査し、さらにはその範囲を全国に広げ、この差を食事に求める研究結果を報告した。近藤は肉、魚、卵、大豆などの摂取が低く、米の大食に偏している人々に食塩過剰摂取が多いことを観察しており、日本人の長寿になるための条件として次のような6つの条件を挙げている。[1] 米の偏食、大食をやめること、[2] 肉、魚、卵、または大豆を毎日食べること、[3] 野菜は、なるべく多く食べること、[4] 油は少しずつ毎日食べること、[5] 海藻を常食すること、

* ILSI Japan 理事長 (当時)

〔6〕牛乳を毎日飲むこと、である。

食塩の過剰摂取の原因について、これまで一般に言われていたことは「地域における食習慣」特に幼児期の食習慣に原因を押し付けてしまい、「味噌汁を1杯減らしなさい」といった極端なお説教になることが多いことに疑問を抱くようになったのは、近藤教授の講義を聞いたことによるのかもしれない。もちろん子供時代の食習慣の影響は確かにあると筆者も考えている。しかし、すべてをこれで説明しようとするのには納得できない。東北

地方の人々が食塩を欲しくなる何らかの環境条件があるのではないかと考えるようになり、食塩を過剰摂取するようになった背景を検討することを始めたのである。国民栄養調査のなかには、食品群別の地域ごとの摂取量のデータが含まれているが、このデータをみると、食塩摂取の少ない関西〔近畿地方〕は肉類や乳製品の消費量が多く、食塩摂取量の多い東北地方では肉類や乳製品の摂取量が少ないことがわかる。この傾向は日本全域に置き換えても、当てはまることがわかった。つまりタ

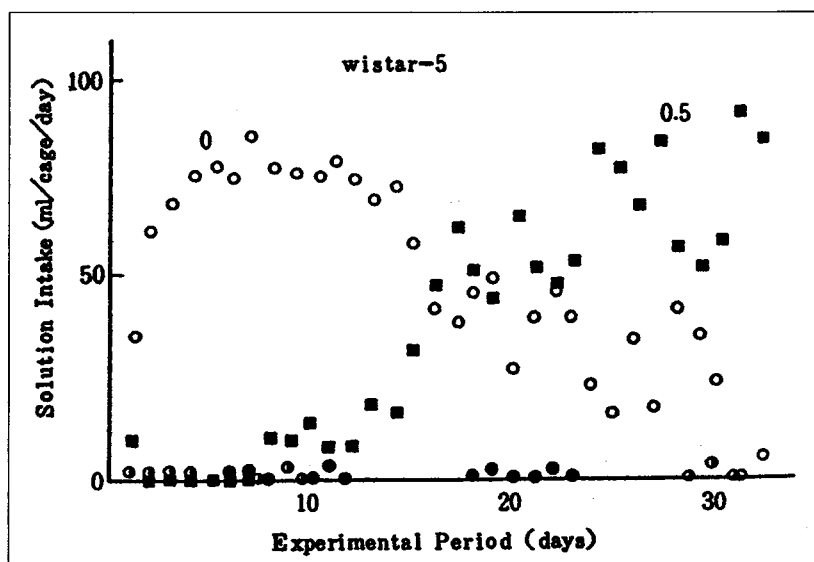


図 1A 種々の濃度の食塩水についての選択実験結果 (Wistar 系ラット低タンパク群)
Figure 1A The preference for various concentrations of NaCl solutions in Wistar rats fed the 5% protein diet.

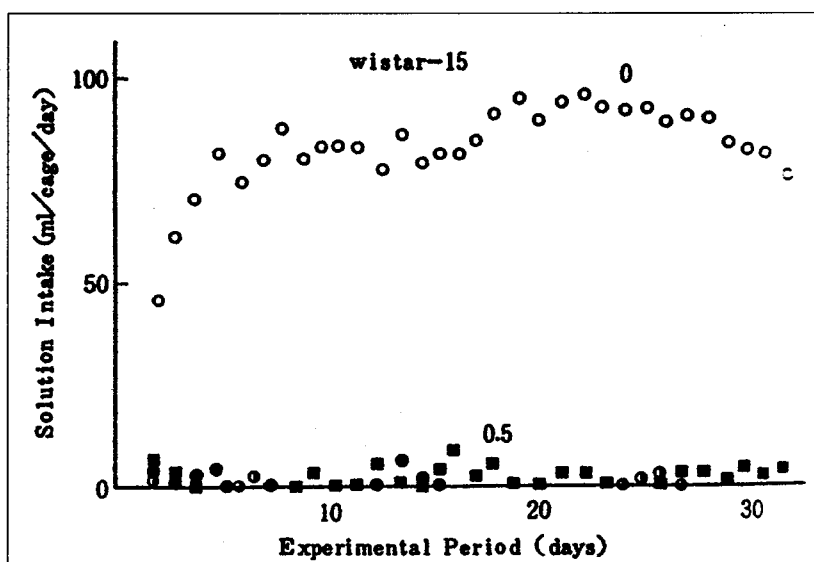


図 1B 種々の濃度の食塩水についての選択実験結果 (Wistar 系ラット高タンパク群)
Figure 1B The preference for various concentrations of NaCl solutions in Wistar rats fed the 15% protein diet.

ンパク質性食品の摂取の大小が食塩摂取量と逆相関しているのである。そこで、これを検証するための動物実験を行うことにした。

Wistar 系ラットを用いて高タンパク質食、中タンパク質食、低タンパク質食の3群を設け、食塩濃度の0, 0.5, 0.9, 1.4, 2.0 %の5種類の溶液を並行して自由選択として各群のラットの食塩嗜好を比較した。その結果、食餌中のタンパク質レベルが高いほど食塩嗜好は低く、タンパク質レベルが低いほど食塩嗜好が高くなることが明ら

かになった(図1A, 1B)。次いでこの実験をSHR(自然発症高血圧ラット)で行ったところWistar系ラットよりも食塩嗜好が高いことがわかり、SD系ラットはその中間の食塩嗜好を示し、ラットの系統により食塩嗜好が異なることがわかった。しかし、タンパク質レベルによる食塩嗜好の差はWistar系ラットと同様に、高タンパク質食で食塩嗜好が低かった。このことは食塩嗜好は遺伝的な因子と栄養的因子によって修飾されることを示すものである(図2A, 2B)¹⁾。

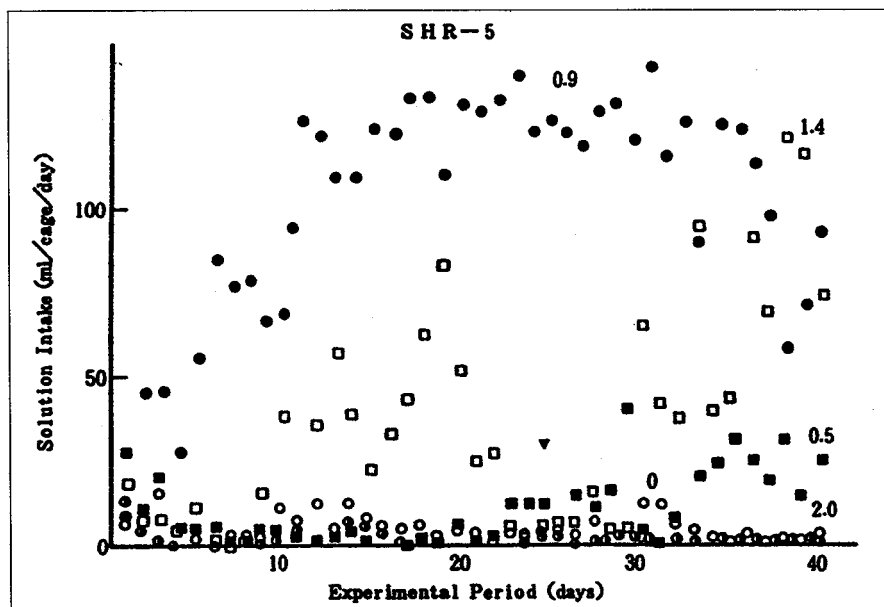


図2A 種々の濃度の食塩水についての選択実験結果 (SHR 低タンパク群)
Figure 2A The preference for various concentrations of NaCl solutions in SHR fed the 5% protein diet.

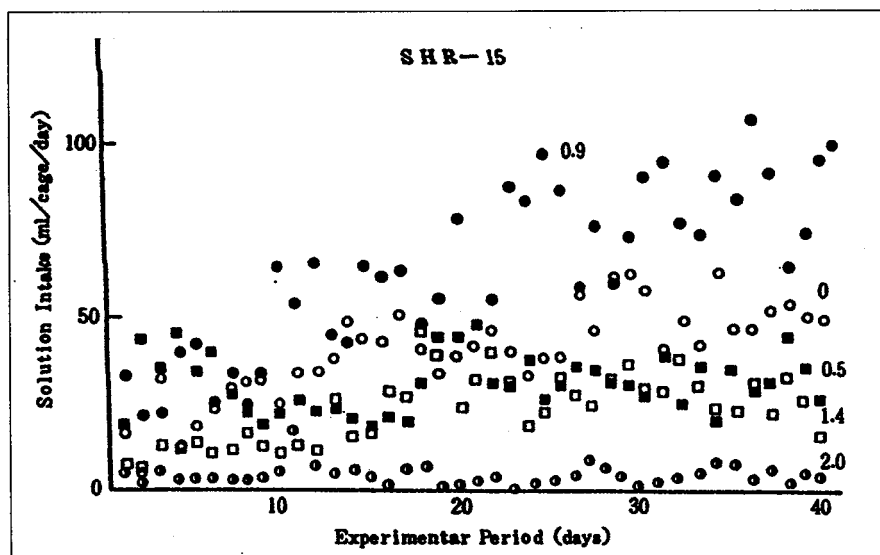


図2B 種々の濃度の食塩水についての選択実験結果 (SHR 高タンパク群)
Figure 2B The preference for various concentrations of NaCl solutions in SHR fed the 15% protein diet.

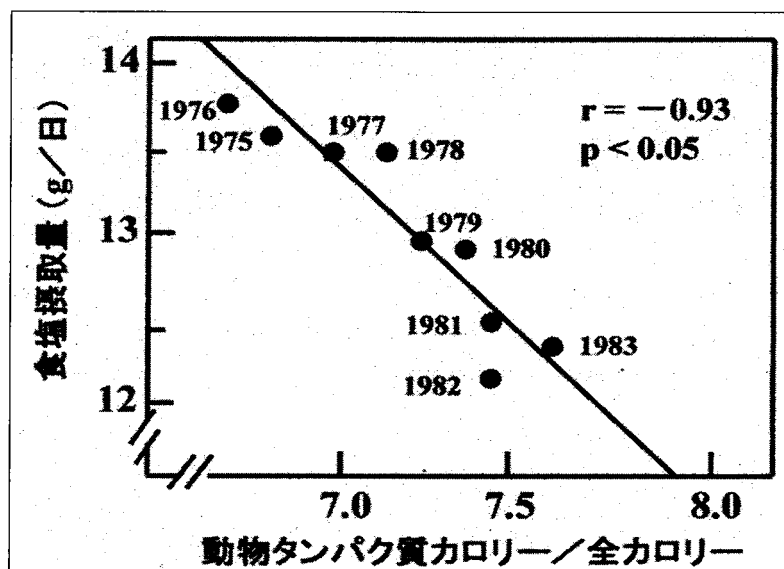


図3 1975年から1983年までの日本人の平均食塩摂取量と平均エネルギー摂取に対する動物タンパク摂取割合との関係（厚生省国民栄養調査より）

Figure 3 Relationship between the annual average NaCl intake and the annual average ratio of animal-protein intake to total calorie intake in Japan from 1975 through 1983.

この現象はさらに鼓索神経を介する信号応答によっても確認された。また、なぜ低タンパク質食で食塩嗜好が高くなるかを解析するため、味蕾を構成する味細胞のターンオーバーをトリチュウムラベルのチミジンの働きで検討し、低タンパク質食では味細胞のターンオーバーが遅れる結果、味細胞の感度が鈍るためであることが示唆された²⁾。

動物実験から得られた「食餌中タンパク質含量が高いほど食塩嗜好が減少して食塩摂取量が減る」という現象がヒトに見られるかを検証することが次の仕事として求められよう。そこで日本の中でタンパク質レベルの高い地域と低い地域を探そうとしたが、適当な地域を探すのは難しかった。そこで、韓国でそのような比較のできる地域がないかと考えて、韓国の栄養学者に相談したところ、まだ低タンパク質摂取地域があるということで、漢陽大学のKim教授と共同で検討することにした。

ソウル市のある企業の宿舎とソウル市に近い農村部の農家群を対象にして、食事調査と尿を採取し、食事調査からは食事中タンパク質量を算出し、一方、尿からクレアチニンおよび食塩量を分析することによって一日あたりの食塩摂取量を推定した。食事調査は漢陽大学で、尿からのクレアチニンおよび食塩の定量分析は筆者の東北大学の教室で担当した。その結果、低タンパク地域の方が高タンパク地域よりも食塩摂取量をはるかに多いことがわかり、ヒトでもラットと同じように、タンパク質

レベルにより食塩嗜好が影響されることがわかった³⁾。さらに日本における食塩摂取量と食事中タンパク質レベルとの関係を知る方法として、1975年から1983年までの日本人国民栄養調査結果から得られる国民の平均食塩摂取量ならびに日本人の平均タンパク質摂取量および平均エネルギー摂取量をもとに、年別ごとに、X軸に摂取トータル・エネルギーに対する動物タンパク質エネルギー比（すなわち動物タンパク質エネルギー比）をプロットし、Y軸に平均食塩摂取量をプロットした図を作ってみたところ、年号が進むに従い動物性タンパク質エネルギー比が上昇するとともに食塩摂取量がそれに比例して下がっていることがわかった。しかもその相関関数がマイナス0.96と、高い負の相関が認められた（図3）⁴⁾。日本人が戦後、食塩摂取量を減らしたのは、動物性タンパク質の摂取が増えたこととトータル・エネルギー摂取量が減少したことによると考えられよう。

3. 食欲抑制因子——特に脂質嗜好を抑制する因子——の検討

寿命やQOLのリスクとなっている生活習慣病を抑制する方法の一つとして肥満の増加を食い止めようというのが、今、世界各国の目標となっている。先進国はもちろんのこと、発展途上国でも肥満は確実に増え続けてい

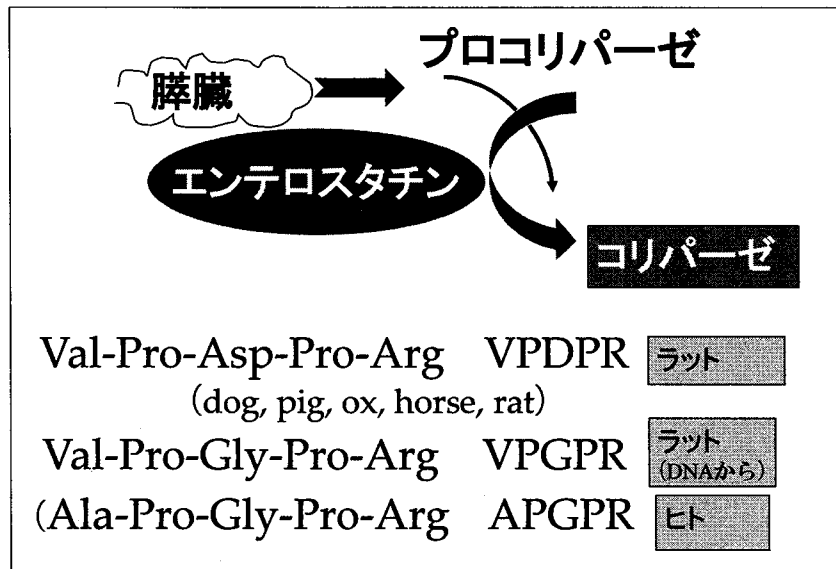


図4 エンテロスタチンの生成経路とその化学構造
Figure 4 The becoming route and the chemical structure of enterostatin.

る。日本では珍しく、女性、特に若い女性では肥満者の割合が減る傾向を見せているが、男性では明らかに増えている。肥満を防ぐ方法の研究に各国の研究者が挑んでいることは周知の通りである。その中でも Bray らが提唱するプロコリパーゼからの遊離ペプチド（エンテロスタチン）が脂質嗜好を減らすとする仮説は非常に魅力的である⁵⁾。この説は脂肪性の食品を十分食べた後は、しばらくは脂肪分のあるものは食べたくなくなるという生理的現象についても説明できる可能性を含んでいるからである。エンテロスタチンは膵臓から消化液の一つとして分泌されるコリパーゼが、膵臓にあるときの前駆体であるプロ・コリパーゼの末端フラグメントであり、多くの哺乳動物で Val-Pro-Asp-Pro-Arg の構造を持つペンタペプチドである。動物の種類により若干異なる（図4）。

一般に、脂肪を摂取すると、膵臓からリパーゼおよびコリパーゼが十二指腸に分泌されて、腸内でタンパク質分解酵素により N-末端のペプチドが分離されて、活性化された消化酵素になり消化反応を示すようになる。膵臓にあるときは不活性のいわばマスクされたプロ・リパーゼおよびプロ・コリパーゼの形で存在していることは言うまでもない。腸管内に入りタンパク質分解酵素で N-末端のペプチドが取れて活性型になるが、プロ・コリパーゼの末端のマスク・ペプチドがエンテロスタチンと命名されたのである。エンテロスタチン説では、このペプチドが血中を通して脳の摂食中枢に行き、フィード

バック・シグナルとなり油脂に対する食欲を抑制するという仮説である。Erlanson-Albertson らは、高脂肪食と低脂肪食の二つをラットに自由選択させた場合、エンテロスタチンの側脳室内への投与は、高脂肪食摂取量を選択的に抑制したと報告している⁶⁾。しかし、エンテロスタチンの特異的抗体やリセプターが発見されておらず、これまで血中や脳内における微量なエンテロスタチンの測定が不可能だったので、エンテロスタチンの末梢から脳内への移行が果たして行われているのか、必ずしも明らかでなかった。摂食調節を司る上で中枢神経系におけるセロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンのようなモノアミンの関与が知られており、モノアミンの摂食調節の主座として視床下部が注目されているが、エンテロスタチンがこれらとどのように関係しているのかについても明らかとなっていないことが多いので、ここではエンテロスタチンの脂肪摂取調節機構を解明する目的で検討した。

特にはっきりしていなかったエンテロスタチンの血液—脳関門の通過および脳内分布と体内動態を明らかにするために、放射性エンテロスタチンを用いた検討を行い、エンテロスタチンが末梢から脳内へ取り込まれるのかどうかを追究した⁷⁾。さらに、ラットに高脂肪食と低脂肪食を並列して摂取を選択させるミールフィーディングを行ったところ、高脂肪食を好むことがわかった。馴化飼育後、エンテロスタチンを第三脳室より注入したところ、高脂肪食摂取量は 200ng の注入で最も抑制効果

を示した。高脂肪食摂取に対する抑制効果は逆U字型の dose-response を示し、これまでの報告と同様の結果であった⁸⁾。しかしこの実験では、低脂肪食でも抑制効果を示したので、まだ検討の余地があると考えている。

トリチウムをラベルしたエンテロスタチンを静脈内に投与して血液—脳関門を通過するかどうかを検討したところ、脳内に到達した分量は微量であったが、広い範囲に分布することがわかった。

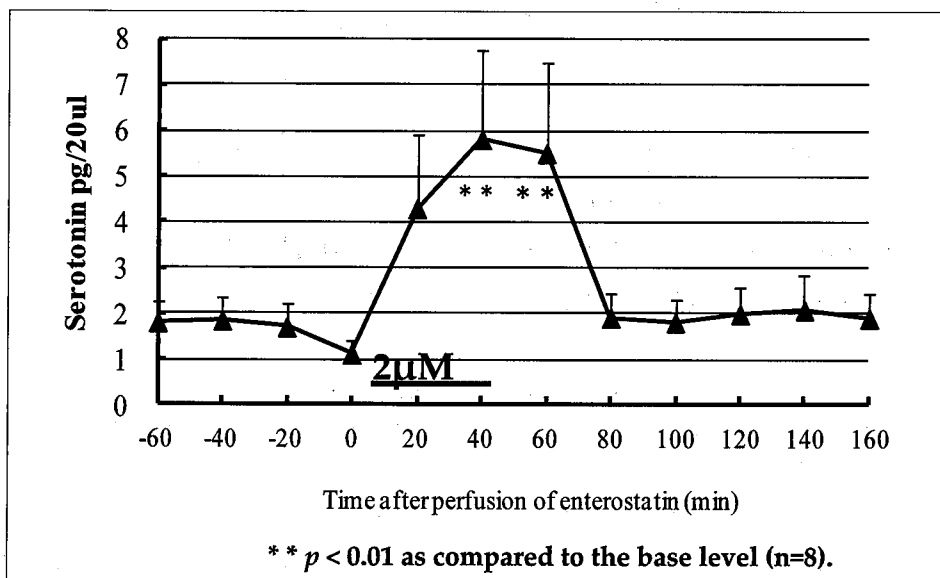


図5 エンテロスタチンを HLA に注入時 セロトニンの経時変化
Figure 5 Effect of enterostatin perfusion into the LHA on extracellular serotonin release.

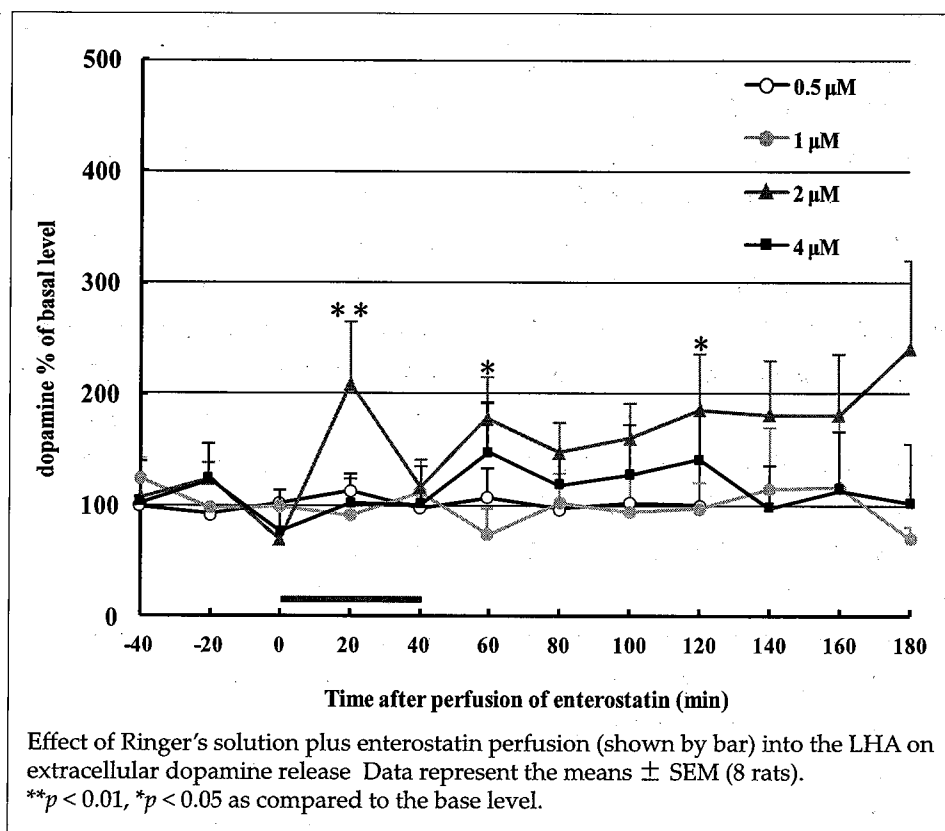


図6 エンテロスタチンを HLA に注入時 ドーパミンの経時変化
Figure 6 Effect of enterostatin perfusion into the LHA on extracellular dopamine release.

次いで脳内に実際に到達した濃度のエンテロスタチンを視床下部外側野に投入したときの神経伝達物質セロトニンおよびドーパミンの放出量の変化をマイクロダイアリシスを用いて検討した。あらかじめ手術によって視床下部外側野内に留置したガイドカニューレに、分析の前日に透析プローブを挿入し、この透析プローブを介してエンテロスタチンを視床下部外側野内に注入した。in vivo マイクロダイアリシスを用いてセロトニンとドーパミンの放出量を経時的に観察したところ、エンテロスタチン $1\mu\text{M}$ および $2\mu\text{M}$ を還流したときに有意な増加を認めた。以上の結果から、エンテロスタチンは視床下部外側野におけるセロトニン神経系とドーパミン神経系に直接作用し、これら神経伝達物質の放出を促進することが明らかになった。すなわちエンテロスタチンが肥満を防止する可能性を支持する結果となった (図5, 6)⁹⁾。

4. エイジング (加齢) に関する基礎研究

実験動物を用いた栄養学分野で確実に寿命を延ばすと考えられているのが「制限食」と「無菌化」である。1935年、McCay らによりカロリー制限がラットの平均寿命および最大寿命を延長し、老化に伴う症状を遅らせることが初めて示された¹⁰⁾。それ以来、種々の動物を用いた実験が行われ、食事制限が寿命を延長するということが実験動物では確立されたと言えよう。しかしヒトにこれが当てはまるかについては、実験上では難しい問題もあり、はっきりと結論されていない。

ヒトに対するカロリー制限の効果に関連した報告は、第二次世界大戦中の1940年代、スカンジナビアの人々

が食料難のためにおよそ20%のカロリー制限をされた食生活を余儀なくされたが、そのため老化に伴う症状の一つである心臓病の発生が減少した、あるいは直腸がんの発生率が減少したという発表がいくつか見られる。

また、ボランティアによる6年間のカロリー制限の実験では、体重、血圧、血中コレステロール、血糖値の著しい低下が観察され、アテローム性動脈硬化症の発症が減少したと報告されている¹¹⁾。さらに制限食による寿命延長のメカニズムとなると、多くの仮説が提唱され、最近では遺伝子レベルで説明しようとする新しい報告も現れており、今まさに大きく進展する分野になっている。

また無菌化による寿命延長については、1966年、Gordon らによってマウスによる報告がなされている¹²⁾。筆者らは、無菌マウスを用いる研究ならびに制限食による研究を進める上で、個体の加齢変化を、組織あるいはその組織を構成している細胞を見ることにより、その実験条件が加齢変化を抑制しているのかどうか、その傾向を知ることができないものかと考えていたが、無菌動物でこの関係を示す素晴らしい研究を見つかることができた。それは当時、東北大学におられた松沢大樹教授とWilsonの共同研究で、無菌マウスの小腸上皮細胞の寿命が通常の条件で飼育されたマウスに比べて1.5倍寿命が長いという研究だった (図7)¹³⁾。つまり個体の寿命が長くなる条件では、その臓器組織を形成している細胞の寿命も同様に長くなるということになる。

筆者はこれが制限食でも起こり得るのではないかと考えて検討した。通常飼育のマウスと40%の制限食を与えたマウスに、トリチウムでラベルした³H-thymidineを注射して、それによってラベルされた上皮細胞が元来の小腸上皮細胞の核に移行する様子を経時的に調べた結

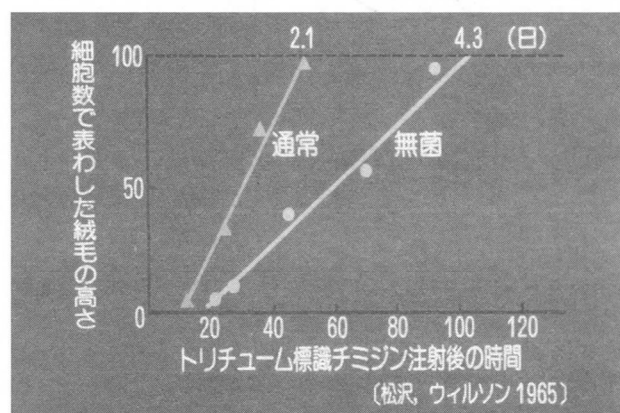


図7 無菌動物小腸上皮細胞の移行
Figure 7 The effect of germ-free for the movement of small-intestinal epithelial cell.

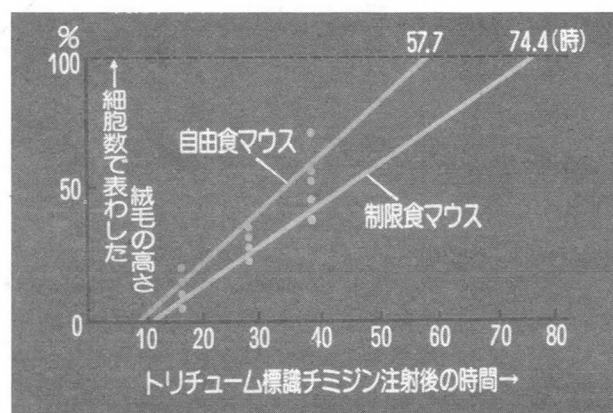


図8 制限食動物の小腸上皮細胞の移行
Figure 8 The effect of dietary restriction for the movement of small-intestinal epithelial cell.

果、制限食ラットの寿命は無菌マウスと同様に通常間マウスよりも長いことを確かめることができた(図8)¹⁴⁾。しかし、無菌マウスに制限食を与えても、効果がプラスされることはなかった。つまり両者の条件は同じメカニズムの寿命延長である可能性も考えられるが、寿命延長の限界にあるためとも考えられる。いずれにしても、個体の寿命を長くする栄養条件を求めるには、小腸上皮細胞の寿命を延ばす条件を見出すことで答えが出てくる可能性がある。エイジングの研究方法の一つとして利用で

きるのではなかろうか。

小腸上皮細胞の寿命を測るには数週間で済むので、エイジングの研究者には極めて都合の良い方法であると言えよう(上皮細胞は絨毛の表面に分布する細胞で、絨毛と絨毛の間の谷間の部分にあたるクリプト〔陰窩〕に存在する幹細胞から分裂によって生まれ、生まれた順に並んで絨毛先端部に移行してゆき、先端からアポトーシスで死細胞として脱落していくので、寿命を測ることができる)。

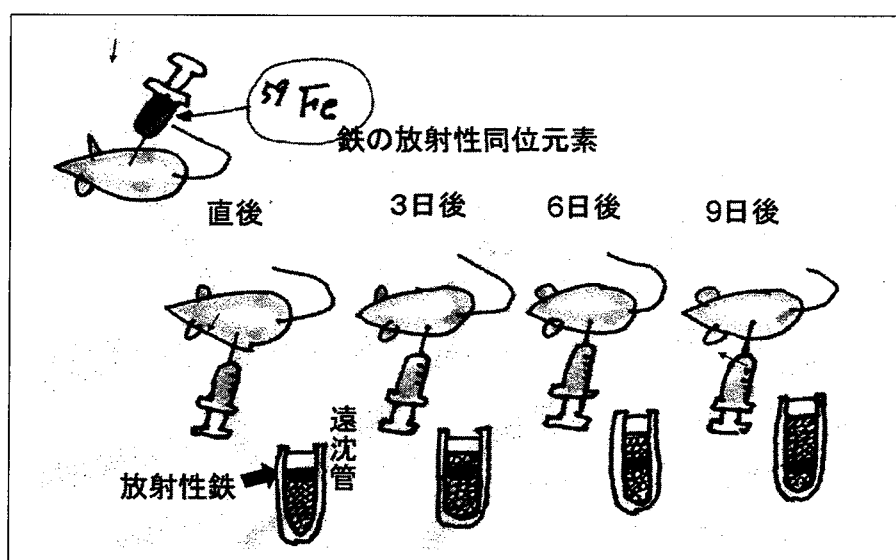


図9 赤血球の寿命測定

Figure 9 The method for the determination of life span of red blood cell.

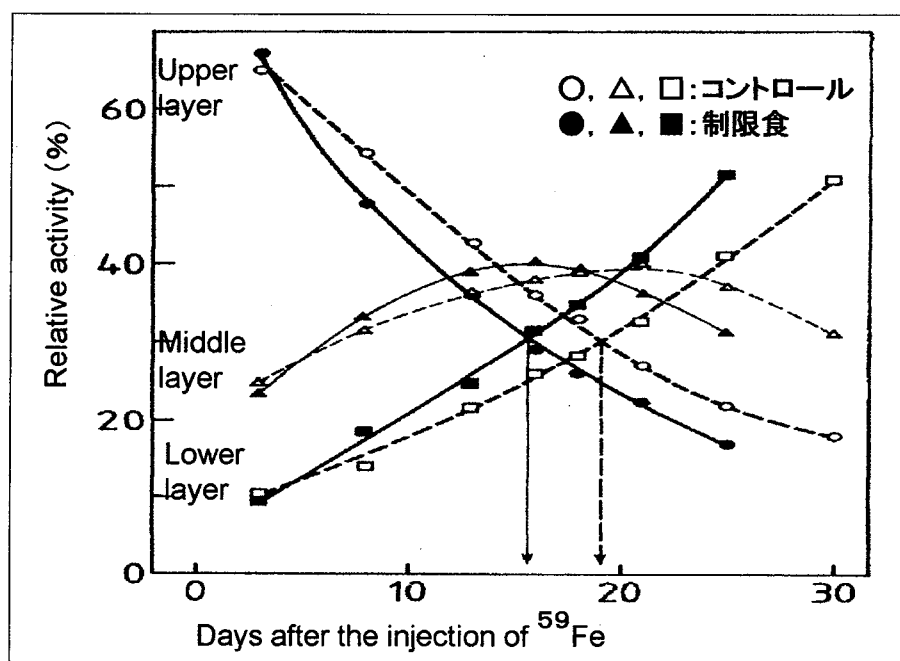


図10 放射性鉄 (^{59}Fe) でラベルされた赤血球の移動

Figure 10 Changes of radio activity with ^{59}Fe in each layers.

表1 制限食における赤血球細胞指標への影響

Table 1 Effect of dietary restriction on the cellular indexes of red blood cell.

指標	通常食	制限食
赤血球細胞数 (x 10 ⁶ /μl)	7.90±0.24	10.75±0.12 ^a
ヘマトクリット値 (%)	39.60±0.61	44.13±0.21 ^a
ヘモグロビン濃度 (g/100 ml)	13.16±0.26	14.18±0.17 ^b
平均赤血球容積 (fl)	50.26±0.95	41.06±0.39 ^a
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	16.72±0.44	13.19±0.13 ^a
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (%)	33.26±0.65	32.13±0.24

値は、マウス6匹の平均±SE。通常食と比較して、^ap<0.001、^bp<0.025

次に制限食の条件で飼育したマウスの赤血球の寿命はどうなるかを検討した。摂取した血液には生まれたばかりの赤血球と、まもなく死んでしまう老赤血球が共存している。これを遠心機にかけると、若赤血球は上部に、老赤血球は下部にくるので、この性質を用いて制限食で飼育したときの赤血球の寿命を測定することにした。そして自由食条件で飼育したマウスの赤血球の寿命と比較実験を行った。放射性鉄 ⁵⁹Fe をマウスに投与して、骨髓の幹細胞から生まれたばかりの若赤血球に ⁵⁹Fe で標識し、経時的に血液を採取し、その標識層の移動を計測して (図9) 赤血球の寿命を測った結果、制限食のほうが小腸上皮細胞の場合と反対に、赤血球の寿命は短縮した (図10)¹⁵⁾。そこで、赤血球の性質をよく調べてみると、制限食のマウスの赤血球は小型で数が多く、ヘマトクリット値も高く、酸素を運ぶ能力は高いことがわかった (表1)。動物の臓器細胞の分裂回数は動物の種類で異なるが、いずれにしても分裂回数が限られており、ヒトの場合は60回であることが Heyflick 教授によって明らかにされた。血球の産生を司る骨髓の幹細胞の分裂能力は体細胞の幹細胞よりもはるかに高いと言われることから、血球の場合は寿命が短くとも、産生する骨髓の赤血球産生能力が高いことで十分対応するものと考えられよう。

Berg らの制限食の結果をみると、制限群は明らかに腫瘍の発生が遅れることが報告されており¹⁶⁾、その理由として免疫能の上昇が期待され、免疫担当細胞の動態

に興味を持てる。そこで、血球の一つである免疫担当リンパ球の動態について検討した。その結果、制限食のマウスは自由食マウスに比べて、明らかに脾臓の全T細胞およびヘルパーT細胞が多く、その機能も強いことがわかった¹⁷⁾。サプレッサー・キラーT細胞では変化がなかった。またアロ抗原や IL-2 に対する免疫応答も高く、免疫活性の上昇が示され、制限食が免疫能を亢進することを確かめられた (図11)。

そこで、これまでの制限食の効果のなかに、がんの発生が遅れるという報告があるので、この実験のなかで確かめたいと考え、化学物質による発がんに対する影響を

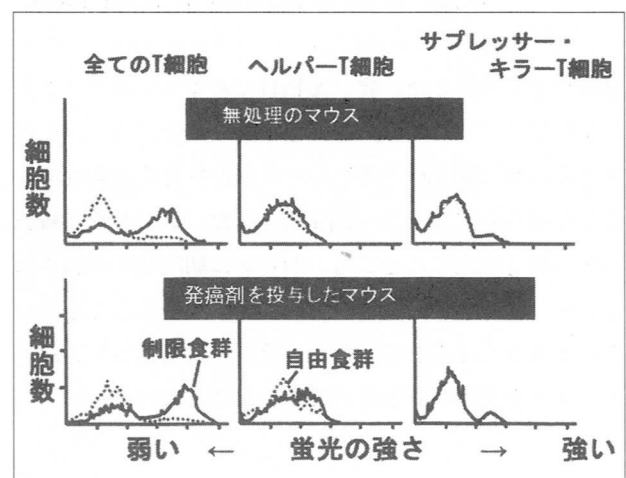


図11 フローサイトメトリーによる脾臓細胞のパターン
Figure 11 Effect of dietary restriction on splenic T cell sub-populations.

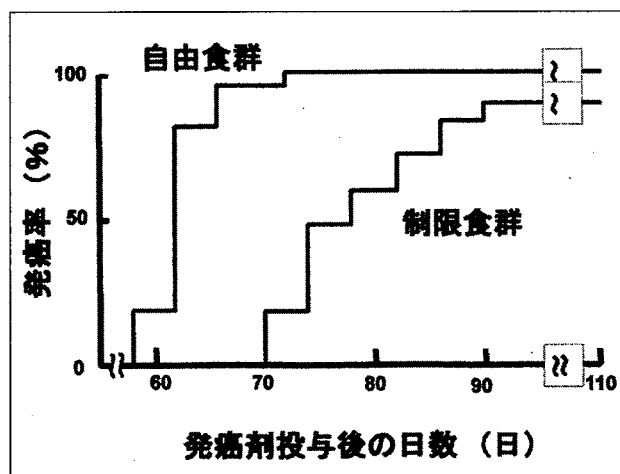


図12 メチルコラントレン投与後の発がん率
Figure 12 Effect of the dietary restriction on the ratio of carcinogenicity with methyl.

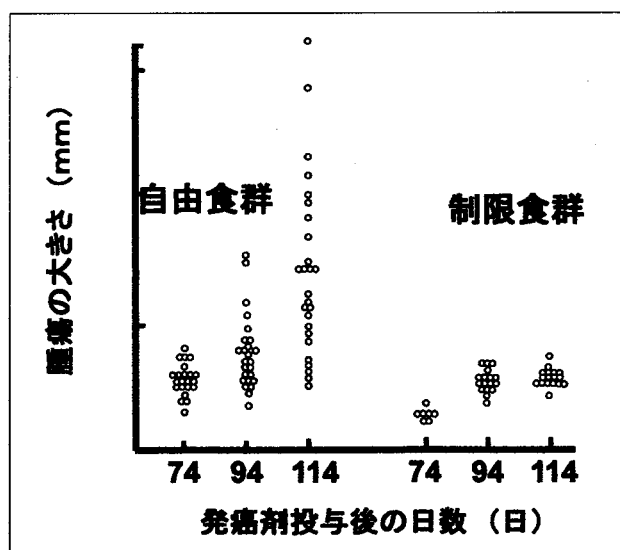


図13 発がん剤による腫瘍の増殖の速さ
Figure 13 The effect of the dietary restriction on the growth of tumor with methyl-cholanthrene.

検討することにした。発がん物質であるメチルコラントレンを投与して発がんの様子を観察したところ、がんの発生が遅れ(図12)、発生したがんの生育をも抑制することを明らかにできた(図13)。なお、このときの脾臓の免疫能を測定したところ、明らかに制限食で増強されていることがわかった¹⁸⁾。制限食ががんの発生を遅らせることはよく知られていたが、それを説明する有力なメカニズムを提供することができたと考えている。

5. おわりに

動物の加齢の原点は受精によって胚ができたところから始まると考えるべきであろう。筆者は現在ラットを用いて妊娠中の母親を低栄養にして、生まれた仔が生育した場合、どのような影響を受けるかを検討している。妊娠初期に低栄養の場合、仔が肥満するだけでなく、さまざまな生理機能にも異常がみられる結果をみており、遺伝子レベルでの解明を進めているところで、今後も胎児期の栄養を基点としたエイジングの研究を進めていきたいと考えている。

<参考文献>

- 1) Kimura S., Kim C.H., Ohtomo I.M., Yokomukai Y., Komai M. and Morimatsu F.: Nutritional Studies of the roles of dietary protein levels and umami in the preference response to sodium chloride for experimental animals. *Physiology & Behavior*, 49, 997-1002 (1991)
- 2) 横山慶子、駒井三千夫、木村修一：老化及び食餌条件が味蕾細胞の turnover に及ぼす影響 *Japanese Association for the Study of Taste and Smell*, 223-226 (1986)
- 3) Kimura S., Kim C.H., Yokomukai Y., Komai M.: 太平洋学術会議で発表(1978年8月ソウル市ロッテホテル)
- 4) Kimura S., Yokomukai Y. and Komai M.: Salt consumption and nutritional state especially dietary protein level. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45, 1271-6 (1987)
- 5) Okada S., York D.A., Bray G.A. and Erlanson-Albertsson C.: Differential inhibition of fat intake in two strain of rat by the peptide enterostatin. *Am. J. Physiol.*, 262, R1111-R1116 (1992)
- 6) Erlanson-Albertsson C. and York D.A.: Enterostatin - a peptide regulating fat intake. *Obes. Res.*, 5, 360-372 (1997)
- 7) Koizumi M., Nakanishi Y., Sato H., Morinaga Y., Ido T. and Kimura S.: Uptake across the blood-brain barrier and tissue distribution of enterostatin after peripheral administration in rats. *Physiol. Behav.*, 77 (1) 5-10 (2002)
- 8) Koizumi M., Sato H., Seguro K., Ide H., Morinaga

- Y. and Kimura S.: Effect of enterostatin (Val-Pro-Asp-Pro-Arg) on fat intake and blood level of glucose and insulin in rat. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 23 (5) 235-239 (2001)
- 9) Koizumi M. and Kimura S.: Enterostatin increases extracellular serotonin and dopamine in the lateral hypothalamic area in rats measured by *in vivo* microdialysis. *Neuroscience Letters*, 320, 96-98 (3) (2002)
- 10) McCay C.M., Crowell M.F. and Maynard L.A.: *J. Nutr.* 10, 63-79 (1935)
- 11) Fontana L., Meyer T.E., Klein S. and Holloszy J.O.: Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 6659-6663 (2004)
- 12) Gordon H.A., Bruckner-Kardos M.T. and Wostman B.S.: *J. Gerontol.*, 21, 380 (1966)
- 13) Matsuzawa T. and Wilson R.: *Rad. Res.*, 25, 15 (1965)
- 14) Komai M. and Kimura S.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 25, 87-94 (1979) (16)
- 15) Hishinuma K. and Kimura S.: Dietary restriction induces microcytic change and shortened lifespan of erythrocytes without anemia in mice. *J. Vit. Nutr. Res.*, 59, 406-412 (1989)
- 16) Berg B.N. and Siimms H.S.: *Amme. J. Physiol.*, 238, E253 (1980)
- 17) Hishinuma K., Nishimura T., Konno A., Hashimoto Y. and Kimura S.: *Immunology Letters*, 17, 351-356 (1988)
- 18) Konno A., Hishinuma K., Hashimoto Y., Kimura S. and Nishimura T.: *Cancer Immunol. Immunother.*, 33 (5) 293-298 (1991)

第4章

食文化と疾病構造

第4章 食文化と疾病構造

ヨーロッパにおける微量栄養素必要量についての調整

ニコ・ファン・ベルゼン*、ローラ・コントー*、
ファニー・ローリン*、クリストフ・マティス**

食事摂取基準-DRVs（平均所要量を含む）は、欠乏症を回避し、人々の健康機能を維持するために必要な、栄養摂取に関する定量的な基準値である。DRVsは食事の評価や計画に使用される。DRVsの算出過程や導き出された値は、各国で異なり、この差異を説明するような根拠に基づいた理由はいまだ存在しない。DRVsの算出過程を調整する上で、それぞれの栄養理念や公衆衛生政策を調整することが必要となる。これらの調整を行う上で、微量栄養素の推奨値を算出する過程を規格化する方法の把握と発展を目的に、EC（ヨーロッパ共同体）の先進的な取り組みのネットワークである、ヨーロッパの微量栄養素の摂取基準量を調整するネットワーク（EURRECA）を設立した。EURRECAは、根拠に基づいた摂取-栄養状態-健康の結びつきと（または）要因配置的なアプローチ（生物学的利用能を含む）の定量的な統一に向けて一貫した取り組みを行ってきた。食事摂取基準の算出を容易にするための手段としてEURRECAは、食事摂取基準の算出過程を通じて栄養所要量を導き出すことができる工程系統図を開発した。

<結論>

ヨーロッパでは、微量栄養素の摂取基準量は（国際的な）専門委員会によって設定され、人口集団の食事充足度をモニタリングしたり評価したりするために公衆衛生政策の最高意思決定機関によって使用される。栄養所要量は慣習的にヒトが欠乏症を回避するのに必要な最小の栄養量を基本とし、体が生理学的に必要とする量と定義される。また、食事に関連のある慢性疾患の防止

を含む、健康状態を最適にする摂取量とも定義されることができ。どちらの定義でも、多くの課題が存在する（例：生物学的利用能、個体間および同一個体内の差異）。DRVsは適切な摂取量、下限値、上限値といった栄養所要量を取り揃えた完全なものである。DRVsは栄養学の教育プログラムや国家の（または）法律的な政策、栄養表示に関する食品関連法規の基礎となる^{1)~4)}。食事摂取基準は人口集団の食事充足度をモニタリングしたり評価したりするために公衆衛生政策の最高意思決定機関によって使用されるため、根拠に基づいた食事摂取基準が公衆栄養政策の発展に不可欠である⁵⁾。微量栄養素のDRVsの国による差異は²⁾、消費者や食品生産者、栄養政策の策定者を混乱させる要因になりうる。より統一された情報によりこの状況を打破することは、結果的に摂食行動に影響を与え、人々をより健康に導くことになりうる。それらの情報は保健医療従事者が素人に説明をする際に使用される。消費者、食品生産者、その他利害関係者にとって摂取基準の差異は困惑を招くものである。

ヨーロッパでは、隣接する国の間であっても微量栄養素の基準量を算出する方法と基準値そのものが異なる。例えば、9ヶ月齢乳児のビタミンDの摂取推奨量は、オランダ、ベルギー、フランスでそれぞれ5、10、20~25 μg/日と異なる。

その差異の原因の一部分は、ある国では栄養学会が推奨値の設定に対して責任を負うのに対し、また別の国では保健医療、食糧安全当局や助言機関が責任を負うといったように、推奨値の設定に対して責任を負う機関が異なることで説明がつく。栄養推奨量の差異は、異なった調査手法や経時的变化、データの違いに起因するものもある。さらに根本的に、推奨値を設定するにあつ

* ILSI Europe

** 現在の所属：ルーベン大学

て使用される、同じ栄養学的コンセプトに関連する用語（例えば DRV）が異なる（表1）⁶⁾。United Nations University (UNU: 国際連合大学) では、Nutrient Intake Value (NIVs) が基準値を指す用語として用いられ、フランスとイギリスは Dietary Reference Values (DRVs) を好んで用いる。さらに米国は Dietary Reference Intakes を用い⁷⁾、DACH (ドイツ、オーストリア、スイス) は Reference values for nutrient intake を用いる。

表1 微量栄養素の基準値として使用される用語
Table 1 Terminology used for micronutrient reference values

機関または国	用語
国際連合大学	NIV- Nutrient Intake Value
米国	DRI- Dietary Reference Intake
フランス、イギリス	DRV- Dietary Reference Value
ドイツ、オーストリア、スイス	RVNI- Reference value for Nutrient Intake

2007年、ヨーロッパ共同体 (EC) 研究総局 (DG-Research) と保健・消費者事務総局 (DG-SANCO) の両者は、微量栄養素の推奨値の算出方法を調整する主導権を握ることになった。DG-Research は、微量栄養素の推奨値の算出を基準化する方法を把握し、発展させるねらいで、ECの先進的な取り組みのネットワークである、ヨーロッパの微量栄養素の摂取基準量を調整するネットワーク (EURRECA) (www.eurreca.org) に5年間 (2007~2012) で1,320万ユーロの投資することを決めた。17の国の35の共同研究施設からなるコンソーシアムが ILSI Europe のコーディネートにより結成された。この報告書の目的は、一貫性のある、根拠に基づいた微量栄養素の食事摂取基準の算出過程の調整に向けた EURRECA の戦略 (方法と潜在的応用) を述べることである。

1. EURRECA の取り組みと結果

EURRECA は、微量栄養素の推奨値を算出し、制定する手段として微量栄養素必要量の工程系統図を開発した。このフローチャートは、8つのステップと、公衆衛生の向上が継続的なものであるように最後のステップが

最初のステップにつながった反復円からなる。各ステップの概要について以下に示す。また、詳細な内容については別紙に記述している⁸⁾。

ステップ1は、栄養や健康に関する問題の把握である。これには考えられうる健康局面や人口集団、微量栄養素の把握が含まれる。どの微量栄養素が最も調整されるべきか把握するために、EURRECA は新しい科学的根拠の有効性、公衆衛生の妥当性、推奨値の差異に基づいて、微量栄養素に優先順位をつけた。EURRECA の権限において、10の微量栄養素 (ヨウ素、銅、カルシウム、葉酸、鉄、セレン、亜鉛、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD) がさらなる調査の対象として選定された⁹⁾。人口集団としては乳児 (0~12ヵ月)、子供と青少年 (1~18歳)、大人 (19~64歳)、高齢者 (65歳以上)、妊娠期と授乳期の女性が含まれた。

2つ目のステップは、後に続く工程、目標、委員会メンバーの選出、所要量と (または) 推奨量の基礎となる基準の特徴を把握することを含めた、課題に取り組むための構造基盤の確立である。

ステップ3~6は DRV_s 制定のための生理学的基礎を領域とする。ステップ3は最善の実践的な手段の確立、ステップ4は系統的レビューからの有効的なデータの収集、ステップ5は所要量制定の根拠の統合、ステップ6は所要量からの DRV_s の算出である。最近、これらのステップには本質的に以下の2つの異なるアプローチがあると言われている。

- 1) “古典的” または “要素的” なアプローチ (測定というよりは多くの測定変量 (それゆえ要素) を考慮した集団または個人の所要量の予測と、測定ではたどりつき得ない考察) は、体内の栄養貯蔵量、微量栄養素の欠乏、維持または吸収/生体利用能の評価といった生化学的な指標に焦点を当てる。これらの指標は、恒常性維持機構や摂食レベル、体の状態、人口統計的要因に影響を受け得る。
- 2) 対照的に、“関連性のある” アプローチ (図1) は、(i) 健康に及ぼす影響 (H)、(ii) 食事からの微量栄養素の摂取 (I)、(iii) 栄養状態 (S) の3つの要因のうち少なくとも2つの容量依存的な関係を扱う保健医療関連の成果で構成される。EURRECA は主に (ISH の) 関連によるアプローチに焦点を当てており (図1)、必要に応じて要素的なアプローチを使用する。DRV

の概算に向けて、摂食と健康の関連性は最も興味深い。しかしながら、データは乏しく、差異に富んでいるため、摂食と栄養状態、栄養状態と健康のデータも用いられる。

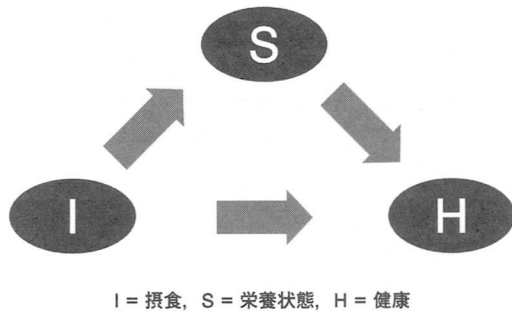


図1 摂食—栄養状態—健康の結びつき
Figure 1 Intake - Status - Health relationships

- (i) 健康の指標を評価するとき、評価の決め手はDRVsを制定するときに考慮した機能やエンドポイントの見極めである。例えば、ビタミンDの推奨値は従来、摂取と栄養状態を骨の健康と関連づけて研究されてきた¹⁰⁾。しかし、最近のデータでは、ビタミンDが抗菌性防御¹¹⁾、細胞増殖、分化、アポトーシス¹²⁾、悪性腫瘍^{13, 14)}、冠動脈疾患¹⁵⁾においても重要な役割を担っている可能性が指摘されている。最適な健康のためには、従来の機能だけでなく最新の科学的根拠も考慮する必要があると思われる。最終的な健康に対する成果は必ずしも容易に評価できるものではないため（悪性腫瘍が発症した場合など）、健康指標はエンドポイントの代用物として使用されるべきである。メタボロミクスのような領域において急速に、微量栄養素の推奨値と合致した最適な健康に対する見通しが広がることが予測される。
- (ii) 摂食の局面から見ると、ヨーロッパにおける栄養充足度の評価方法は査読され、食事による栄養摂取量の測定に関する最善の実践的なガイドラインが開発された^{16, 17)}。方法論に基づいて、EURRECAはヨーロッパの全ての年代、全てのライフステージを対象にした微量栄養素に関する入手可能なデータを収集するために、観察研究や介入研究に関する文献を系統的に査読した。EURRECAはこれらの系統的レビューから得られたデータを、引

用文献、研究手法の詳細、集団特性、研究対象の詳細、研究成果を含んだ、基準化されたデータベースに落とし込んだ。抽出したデータを要約したいくつかの報告書は、近日中に入手可能になる予定である。

- (iii) 栄養状態の指標には微量栄養素の栄養状態をはかるバイオマーカーの使用が含まれる。バイオマーカーは摂取量が適切であることを確認したり欠乏症を発見したりするために用いることができる。EURRECAは微量栄養素の栄養状態をはかるバイオマーカーの最善の実践的なガイドラインはもちろん、系統的なレビュー¹⁸⁾や根拠に基づいたレビュー¹⁹⁾も発表している。しかし、研究において非常に多くのバイオマーカーが確認されており、そのほとんどが今のところ、微量栄養素の推奨値の算出に必要とされる大規模な人口集団における調査にとって限られた価値しか持たない。多くのバイオマーカーの正常範囲やサンプルの収集過程において、悪影響を及ぼす要因が不確かであることも同様に問題である。個々のバイオマーカーに特有の問題もある。例えば、潜伏期の炎症はフェリチンを亢進させ、鉄欠乏症の発見を難しくする可能性がある²⁰⁾。多くのバイオマーカー活性は、Institute of Medicine (IOM; 米国医学研究所)、Biomarkers of Nutrition Development (BOND; 開発のための栄養バイオマーカー)、PASSCLAIM²¹⁾とILSI Europeの活動により担保されてきた。EURRECAは相乗的アプローチを行い、作業の重複を避けるためにこれらの活動に参画している。

ステップ7は実用性や（費用対）効果、均一性を考慮に入れた、より適切な政策的対応の把握である。根拠や考察に基づいた微量栄養素の推奨値の設定における科学的根拠の統合は、最善の政策選択を把握する意思決定過程において有効的である。特に微量栄養素の推奨に関する政策選択がなされて、栄養に関連した消費行動の基準の認識に変化が起こる可能性がある。

ステップ8は政策手段の実行である。政策立案者には、人々の望ましい健康要因の達成の見込みが最大限となる政策を選択する義務が課せられる。いったん政策が実行されると、影響アセスメントにより、一部分もしくは全体が栄養政策に帰する栄養状態の変化を評価することが

できる。サイクルがステップ8からステップ1に戻った時、おそらく新たな課題が明らかになる。ステップ8はEURRECAの活動の範疇に入らない。

2. EURRECAにより開発されたツール

EURRECAは微量栄養素の基準値の設定と、推奨値の算出を支援するいくつかのツールを開発した²²⁾。

まず1つ目に、主に会話型のデジタル学習教材からなるツールがある (www.eurreca.org)。その会話型デジタル学習教材は、連続した会話演習、関連情報、複合化された理論モジュールを含み、受講生を評価研究のデザインや解析の理解に導く。このモジュールのほとんどの情報は、理論的な情報と実用的な応用をバランスよく習得するために動画や図式、または短い文章で構成されている。このモジュールには多種多様の演習が含まれる。これらのe-モジュールの受講者になりうるのは、大学生、科学者、政策立案者、産業界のメンバーなどである。

EURRECAが開発した2つ目のツールは、異なる情報資源の収集のためのシステムである。これらの情報資源は、実在するデータや(または)知識の集合体であり、新たなデータは見出されないが、収集されたデータの新たな解析は行われる。この情報には摂食評価の最も実践的なガイドラインやバイオマーカー、ウェブページ、系統的レビューからのオンラインデータベースも含まれる。このツールの中で、今日最もメジャーなのがNutri-RecQuest (<http://www.serbianfood.info/eurreca/>) と呼ばれるwebベースの検索エンジンであり、37のヨーロッパの国や組織と8つのヨーロッパ以外の国や地域の微量栄養素の推奨値の比較ができる。Nutri-RecQuestは乳児、子どもと青少年、大人、高齢者、妊娠期と授乳期の女性を対象とした29の微量栄養素に関する情報を含み、掲載されている推奨値の総数は20,000以上にのぼる²³⁾。

もう1つのメジャーなツールとして、(i) 専門家の見解による主要なバイオマーカーの有効性と応用の評価²⁴⁾と(ii) 反応量の変化に対するバイオマーカーの応答に関する根拠に基づいた系統的レビュー²⁵⁾の2つに基づいて開発された、微量栄養素の栄養状態をはかるバイオマーカーについて記載している最善の実践的ガイドラインがあげられる。これらのガイドラインは、EURRECA

が重要視する微量栄養素の主要なバイオマーカーのカットオフ値を含む20の主要微量栄養素の栄養状態や反応量を測定する手法を含む。ガイドラインにはそれぞれの測定の利点や欠点も記載されている。

3つ目のツールはデシジョンツリーや枠組みを含むツールである。上述した微量栄養素必要量の工程系統図は最も良い例である。さらに、微量栄養素の基準値は新しい科学的根拠を反映して定期的に更新されるべきものであり、微量栄養素の必要量を再考する上でどのように優先順位をつけるかを決定するデシジョンツリーがEURRECAにより開発された。

3. EURRECAの主要なメッセージ

- ・一貫した、系統的な手法での推奨値の設定は、未だ困難な状況にある。というのも、ほとんどの場合、質の高い研究にはそれぞれ個々の欠点がある。
- ・EURRECAの微量栄養素必要量の工程系統図により基準値算出のための枠組みができる。
- ・EURRECAの企業理念
 1. (I-S-H)の結びつきの統合と要素的アプローチ(生体利用能を含む)
 2. 政策的局面の考慮
 3. 多くの微量栄養素/健康の領域の発展
- ・EURRECAはNutri-RecQuestのようないくつかのツールを普及させた。
- ・EURRECAは自らが創り上げたものを守っていくための主要な連携体制を確立した。

4. EURRECAの後の未来

EURRECAの成果を継続して推進するために、EURRECAはEuropean Food Safety Authority (EFSA; 欧州食品安全機関)、微量栄養素の推奨値設定に取り組む国家機関、World Health Organization (WHO; 世界保健機関)、Food and Agricultural Organization (FAO; 国際連合食糧農業機関)、その他の利害関係者等に自らの成果を広く普及させた。

さらに、EURRECAの基金は2012年内に打ち切られるため、EURRECAの協力機関はこのプロジェクトや

主要な利害関係者との連携において開発した手法やツール、情報といったものを守っていく計画をたてている。基金終了後、ネットワークは4つの要素からなる活動を続ける。

- ・ Early Nutrition Academy (ENA) : ENA は特定の人口集団に関連した早期栄養の確立 (妊娠期の鉄など) のための、オンラインでの遠隔学習プラットフォームを開発している。
- ・ 根拠に基づいた公衆栄養のための拠点: 研究と実践 (PhD) を結びつける。その最初とステップは、周辺の公衆栄養機関とコンソーシアムを設立することである。
- ・ Micronutrient Genome Project (MGP; 微量栄養素ゲノムプロジェクト)、Biomarkers of Nutrition for Development (BOND; 開発のための栄養バイオマーカー) との密接な連携: 微量栄養素ゲノムプロジェクトは、系統的な獲得、蓄積、管理、分析の発展を容易にするためのコミュニティにより運営されるプロジェクトであり、データや知識の相違は、微量栄養素とゲノムの関係 (データベース) に焦点を当てた生物学的研究により生み出される。BOND は、グローバルな食品や栄養に関連する企業を含む全ての利用者 (例えば研究者、臨床医、計画や政策の立案者) が利用できる新しい資源やツールを普及させることを目的とし、イニシアチブを発揮している。
- ・ EU Master of Advances in Nutrition : ヨーロッパで e- モジュールを共有するための共通した情報通信技術 (ICT) の実現を提案し、試行する。

<結語>

本誌で報告した活動は、欧州共同体委員会からの資金的な援助を受けて、EURRECA のネットワーク研究 (www.eurreca.org) により行われたものであり、中でも生活の質や生活資源の管理のための技術と開発 (RTD) プログラムといった一部の研究はヨーロッパの第6番目のフレームワークに盛り込まれている (契約番号: 036196)。この報告は、必ずしも欧州共同体委員会の見解やヨーロッパにおける今後の政策を反映するものではない。

(複写の際は nvanbelzen@ilsieurope.be に連絡し、事前に了承を得てください。)

<参考文献>

- 1) King JC, Vorster HH, Tome DG Nutrient intake values (NIVs) : a recommended terminology and framework for the derivation of values. Food and Nutrition Bulletin. 2007;28:S16-S26.
- 2) Doets EL, de Wit LS, Dhonukshe-Rutten RA, Cavelaars AE, Raats MM, Timotijevic L, Brzozowska A, Wijnhoven TM, Pavlovic M, Totland TH, et al. Current micronutrient recommendations in Europe: towards understanding their differences and similarities. Eur J Nutr. 2008;47(1):S17-40.
- 3) Ashwell M, Lambert JP, Alles MS, Branca F, Bucchini L, Brzozowska A, de Groot LC, Dhonukshe-Rutten RA, Dwyer JT, Fairweather-Tait S, et al. How we will produce the evidence-based EURRECA toolkit to support nutrition and food policy. Eur J Nutr. 2008;47(1):S2-16.
- 4) Pijls LT, Ashwell M, Lambert JP. EURRECA - A Network of Excellence to align European micronutrient recommendations. Food Chemistry. 2009;113:748-753.
- 5) De Backer G, Hautvast J. EURRECA (EUROpean micronutrient RECommendations Aligned) Network of Excellence. Eur J Clin Nutr. 2010;64(2):S1.
- 6) Dhonukshe-Rutten RAM, Timotijevic L, Cavelaars AEJM, Raats MM, de Wit LS, Doets EL, Tabacchi G, Roman B, Ngo-de la Cruz J, Gurinovic M, et al. European micronutrient recommendations aligned: a general framework developed by EURRECA. Eur J Clin Nutr. 2010;64(2):S2-S10.
- 7) King JC, Garza C. International harmonization of approaches for developing nutrient-based dietary standards. The United Nations University. Food and Nutrition Bulletin. 2007;28(1):S3-S153.
- 8) Matthys C, Van't Veer P, de Groot LCPG, Hooper L, Cavelaars AEJM, Collings R, Dhonukshe-Rutten R, Harvey LJ, Casgrain A, Rollin F, et al. EURRECA's approach for estimating micronutrient

- requirements. *Int J Vit Nut Res*. 2011. In press.
- 9) Cavelaars AEJM, Doets EL, Dhonukshe-Rutten RAM, Hermoso M, Fairweather-Tait SJ, Koletzko B, Gurinovic M, Moreno LA, Cetin I, Matthys C, et al. Prioritizing micronutrients for the purpose of reviewing their requirements: a protocol developed by EURRECA. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(2):S19-S30.
 - 10) Thacher TD, Clarke BL. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Lung Cancer in Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60.
 - 11) Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med*. 2006;12(4):388-90.
 - 12) Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(8):601-14.
 - 13) Ramnath N, Kim S, Christensen PJ. Vitamin D and lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(3):305-9.
 - 14) Weinstein SJ, Yu K, Horst RL, Parisi D, Virtamo J, Albanes D. Male Smokers: A Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2011;6(6):e20796.
 - 15) Guessous I, Bochud M, Bonny O, Burnier M. Calcium, Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34:404-417.
 - 16) Serra-Majem L, Ngo J, Roman-Vinas B. Micronutrient Intake Assessment in Europe: Best evidence and practice. The EURRECA Network of Excellence. *Br J Nutr*. 2009;101:S1-S112.
 - 17) Serra-Majem L, Ngo J, Roman-Vinas B. Dietary Assessment Methods for micronutrient intake: A systematic review of validation studies. The EURRECA Network of Excellence. *Br J Nutr*. 2009;102(1):S1-149.
 - 18) Fairweather-Tait S, Harvey L, Casgrain A, Hooper L. Biomarkers of Micronutrient Status – EURRECA Workshop. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:S1953-S2084.
 - 19) Fairweather-Tait S, Harvey L. Micronutrient Status Methods: Proceedings of the EURRECA Workshop and Working Party on New Approaches for Measuring Micronutrient Status. *Br J Nutr*. 2008;99:S1-80.
 - 20) Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):546-55.
 - 21) Aggett PJ, Antoine JM, Asp NG, Bellisle F, Contor L, Cummings JH, Howlett J, Müller DJ, Persin C, Pijls LT, et al. PASSCLAIM: consensus on criteria. *Eur J Nutr*. 2005;44(1):i5-30.
 - 22) Matthys C, Bucchini L, Busstra MC, Cavelaars AE, Eleftheriou P, Garcia-Alvarez A, Fairweather-Tait S, Gurinovic M, van OB and Contor L. EURRECA: development of tools to improve the alignment of micronutrient recommendations. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(3):S26-S31.
 - 23) Cavelaars AE, Kadvan A, Doets EL, Tepsic J, Novakovic R, Dhonukshe-Rutten R, Renkema M, Glibetic M, Bucchini L, Matthys C, et al. Nutri-RecQuest: a web-based search engine on current micronutrient recommendations. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(2):S43-S47.
 - 24) Fairweather-Tait S. Biomarkers of micronutrient status. *Br J Nutr*. 2009;99(3):S1.
 - 25) Hooper L, Ashton K, Harvey LJ, Decsi T, Fairweather-Tait SJ. Assessing potential biomarkers of micronutrient status by using a systematic review methodology: methods. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1953S-1959S.

第4章 食文化と疾病構造

日本に肥満が少ない要因を食生活から探る

御堂 直樹*

1. はじめに

近年、日本では食生活の欧米化に伴い肥満者が増加してきたと言われている。しかし、増加しているのは男性のみであり、既にその増加も頭打ちになりつつある¹⁾。また、肥満者が増加したとはいえ、生活レベルが同程度の先進国と日本を比較すると、肥満者（本報告では日本の基準 body mass index (BMI) ≥ 25 を肥満と定義）の割合は日本が最低であり（図1）²⁾、平均寿命が男女の平均で1位と長寿なことから³⁾、国際的に見れば日本における肥満はそれほど大きな問題ではないと考えられる。むしろ、日本に肥満者が少ない要因を解析すれば肥

満を克服するためのヒントが見出せる可能性がある。

欧米諸国に比べ日本に肥満が少ない理由を推察する上で、食習慣、身体活動、遺伝的背景を考える必要があるが、ここでは、欧米化してきたとはいえ、今直独特な日本の食習慣を取り上げることにした。これまでも日本型食事については、日本に肥満が少ない要因の1つと考えられており、それに関連する報告も多い。しかし、未だにどのような要因の影響が大きいのかは明らかになっていない。そこで、ここでは既存の統計的データから、影響の大きい要因を推測することを試み、文化的な視点から考察を加えたので、その内容を報告する。

本報告は、International Life Sciences Institute Japan

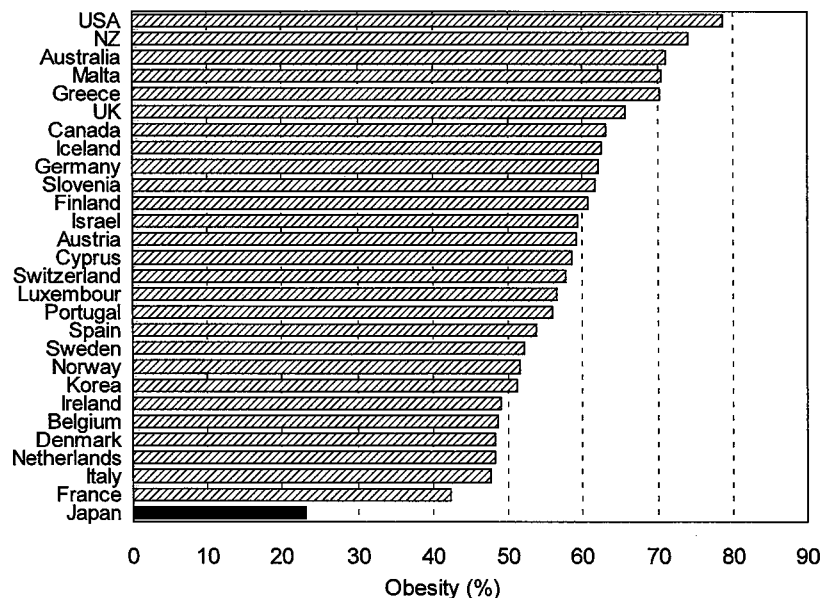


図1 先進国のBMI ≥ 25 の割合の比較
WHO Global InfoBase (2010年)²⁾を元に作図。
Figure 1 Prevalence of BMI ≥ 25 in developed countries
Based on data from WHO Global InfoBase (2010)²⁾.

* クノール食品株式会社 開発工業化センターLSI Europe

(ILSI Japan)の「日本の食生活と肥満」研究部会(2006年～)のテーマの1つとして実施したものであり、日本調理科学会誌に掲載された講座⁴⁾の内容を更に掘り下げたものである。

2. 食事の摂取パターン・量と肥満の関連

肥満に関連すると考えられる食事の摂取パターン・量としては、食事全体の重量、総摂取エネルギー、PFC(タンパク質/脂質/炭水化物)バランス、脂質の摂取量、エネルギー密度、特定の食材(肉、魚、野菜、砂糖等)の摂取量、ソフトドリンクの摂取量、およびポーションサイズが考えられる。しかし、エネルギー密度やポーションサイズは、各国で食べられている食品の種類が異なり、比較が極めて困難である。また、栄養摂取量も、国際的に同じ基準で比較できるのは、4ヶ国のみ比較できるINTERMAP研究⁵⁾以外に存在しない。結論として、国際間の比較が可能なのは、国際連合食糧農業機関(FAO)の供給量データ⁶⁾および全国清涼飲料工業会のソフトドリンクの生産量データ⁷⁾のみであった。そこで、これらのデータについて、エネルギー供給量および運動量と逆相関する自動車保有率⁸⁾で調整し、

WHOの肥満率データ²⁾との相関を調べた。なお、発展途上国と先進国では肥満の原因が異なると考えられることから⁹⁾、解析は、IMF(国際通貨基金)の定義する先進国¹⁰⁾に限定した。

マクロ栄養素の量や比率に関しては、エネルギー供給量だけでなく、タンパク質、脂質、および炭水化物の供給量、並びにそれらの割合のいずれも肥満者の割合と有意な相関を示さなかった(表1)。体脂肪の蓄積に影響するのは、エネルギー摂取量とエネルギー消費量のバランスである。本調査においてエネルギー摂取量の代替指標となるエネルギー供給量と肥満との間に有意な相関が認められなかったのは、先進国ではエネルギー摂取量以上にエネルギー消費量が肥満に影響することを示すのかもしれない。

一方、食品の量に関しては有意な相関が認められるものがあり、魚介類および卵類の供給量は肥満率と負の相関を示し、炭酸飲料の生産量は正の相関を示した(表2)。従って、これらの食品の摂取が日本に肥満が少ないことに関与している可能性が考えられた。

次に、これらの項目と肥満との関連に関する研究結果を紹介し、日本に肥満が少ない理由と考えられるかどうかについて考察したい。

表1 先進国におけるBMI ≥ 25 の割合とマクロ栄養素供給量の相関
WHO Global InfoBase(2002年)²⁾、FAO STAT(2002年)⁶⁾、および自動車保有台数(1999～2004年)⁸⁾を元に解析。

Table 1 Correlation between the prevalence of BMI ≥ 25 and macronutrient supplies in developed countries
Analysis was based on data for the years in parentheses from WHO Global InfoBase(2002)²⁾, FAO STAT(2002)⁶⁾, and statistics on number of motor vehicles owned(1999-2004)⁸⁾.

Item	Correlation coefficient	Partial correlation coefficient			Japan's ranking (among 28 countries)
		Adjusted for energy	Adjusted for car ownership ratio	Adjusted for energy and car ownership ratio	
Energy (kcal/capita/day)	0.278	-	0.254	-	28
Amount (g/capita/day)					
Protein	0.295	-0.148	0.247	-0.058	25
Fat	0.224	0.183	0.227	0.031	27
Carbohydrate	0.123	-0.143	0.122	-0.017	22
Proportion (%)					
Protein	0.063	-	0.021	-	7
Fat	0.191	-	0.216	-	27
Carbohydrate	-0.206	-	-0.219	-	2

All p-values exceed 0.05.

表2 先進国における BMI ≥ 25 の割合と食材および飲料の供給量の相関

WHO Global InfoBase (2002 年)²⁾、FAO STAT (2002 年)⁶⁾、清涼飲料関係統計資料 (2002 年)⁷⁾、および自動車保有台数 (1999~2004 年)⁸⁾ を元に解析。

Table 2 Correlation between the prevalence of BMI ≥ 25 and food and drink supplies in developed countries
Analysis was based on data for the years in parentheses from WHO Global InfoBase (2002)²⁾, FAO STAT (2002)⁶⁾, Annual Statistics Report on Soft Drinks (2002)⁷⁾, and statistics on number of motor vehicles owned (1999-2004)⁸⁾.

Item	Correlation coefficient	Partial correlation coefficient		Japan's ranking
		Adjusted for energy	Adjusted for energy and car ownership ratio	
Supply (g/capita/day)				(among 26-27 countries)
Total food amount	0.244	-0.018	0.146	26
Cereals	-0.027	-0.385	-0.238	14
Starchy roots	0.210	0.124	0.142	26
Meat	0.461*	0.394	0.273	27
Fish, Seafoods	-0.325	-0.507*	-0.484*	2
Eggs	-0.481*	-0.477*	-0.574**	1
Pulses	0.294	0.249	0.264	12
Vegetables	0.021	-0.027	0.132	14
Fruits	0.345	0.141	0.231	27
Sugar	0.297	0.363	0.345	25
Milk	0.282	0.186	0.180	25
Production (L/capita/day)				(among 23 countries)
Soft drink	0.274	0.126	-0.263	18
Carbonated drink	0.625**	0.590**	0.492*	23

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

3. 魚介類と肥満の関連

魚介類に関しては、脂質の少ない魚を摂取すると、エネルギー制限による減量時に、魚を食べない場合に比べ体重の減少幅が大きいという複数の研究結果が報告されている。その一例として、Ramel らの研究¹¹⁾を紹介する。彼らは、過体重および肥満の成人男女に、普段よりも 30 % エネルギー摂取量を制限した食事管理下において、魚を食べない群、150 g の魚 (タラ) を週 3 回食べる群、同様に週 5 回食べる群の 3 群に分け、8 週間の並行群間比較試験を実施した (図 2)。魚を週 5 回食べる群は、魚を食べない群に比べ、体重の減少幅が大きかった。また魚を週 5 回食べる群のウエスト周囲径の減少幅は、魚を食べない群や週 3 回食べる群よりも大きかった。本研究はエネルギー摂取量制限下という特殊な条件であるが、一定量以上の魚の摂取は肥満の予防に有効な可能性がある。

一方、魚に多く含まれる成分にも肥満を予防する可能性が報告されている。ヒスタジンには、体内でヒスタミンに変換され、ヒスタミンニューロンを通じて食欲を抑制する可能性が報告されている¹²⁾。また、タウリンや n-3

系不飽和脂肪酸には脂質の代謝を促進、または脂質の合成を阻害することにより、体重を減少させる可能性が報告されている^{13, 14)}。従って、魚の摂取量が多いことは、日本に肥満が少ない理由の一つである可能性が高い。

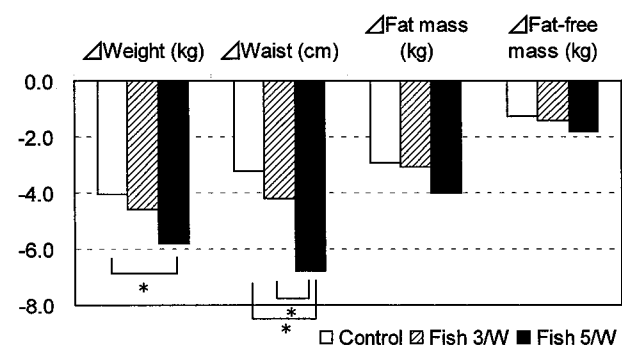


図2 魚の摂取が減量におよぼす効果
Ramel らの報告¹¹⁾ を元に作図 (* $P < 0.05$)。
Control: 魚無摂取群; Fish 3/W: 週 3 回魚を食べる群; Fish 5/W: 週 5 回魚を食べる群。

Figure 2 Effects of fish consumption on weight loss Based on Ramel et al.¹¹⁾ (* $P < 0.05$) .
Control: No fish consumption; Fish 3/W: Fish consumption three times weekly; Fish 5/W: Fish consumption five times weekly.

4. 卵類と肥満の関連

卵類に関しては、血中コレステロール値を上昇させるというイメージがあるため、卵単独の摂取が体重を減少させるかどうかという観点からの適切なデザインの研究はなされていない。従って、卵が体重を減少させるかどうかについては不明である。

一方、各国の卵の供給量の推移⁶⁾を見てみると、1970年以降、アメリカやイギリスのような肥満率の高い国で卵の供給量が減少し、日本やフランスといった相対的に肥満率の低い国で卵の供給量が増加していた(図3)。1970年代は、卵が血中コレステロール値を上昇させる要因になると指摘され始めた時期である。そのため、血中コレステロール値の高い人、すなわち肥満者の多い国では、卵の摂取が敬遠されるようになったが、そうでない国では、安価で栄養価の高いことから消費が進んだのであろう。その結果として、肥満者の少ない国の方が卵の摂取量が多いという今日のような状況がもたらされたものと考えられた。従って、卵の摂取量が多いことは、日本に肥満が少ない理由ではないと推測された。なお、現在では、特定の素因を持つ人を除き、1日1~2個程度の卵の摂取は血中コレステロールを上昇させないと考えられている¹⁵⁾。

5. 炭酸飲料と肥満の関連

炭酸飲料に関しては、炭酸そのものが肥満をもたらすとは考えられない。これは、我々も日常生活の中で実感するように、炭酸飲料の炭酸自体は満腹感を高め、飲用後の食事由来のエネルギー摂取量を減少させることが報告されているためである¹⁶⁾。また、炭酸が体脂肪の蓄積を促進するとも考え難い。従って、炭酸飲料で認められた相関は、エネルギーを有する糖を含む飲料、つまり加糖飲料として認められたと考えるべきであろう。おそらく加糖飲料というカテゴリーのデータが存在すれば、炭酸飲料と同様に高い相関が認められたものと考えられる。

加糖飲料は、それを摂取しても食事由来のエネルギー摂取量が減少しないため、余分なエネルギーを摂取することになり、体重が増加するという多くの報告がある。その一例として、Tordoffら¹⁷⁾の研究を紹介する。彼らは、加糖飲料と肥満との関連を明らかにするため、成人男女に1135 g/日の低カロリー甘味料による無糖炭酸飲料摂取期、加糖炭酸飲料摂取期、および飲料無摂取期(コントロール)をそれぞれ3週間とする3期のクロスオーバー試験を行った(図4)。加糖飲料摂取期は、飲料と食事を合わせた総エネルギー摂取量が増加し、体重も増加したが、無糖飲料摂取期は、総エネルギー摂取量が減少し、男性では体重も減少した。従って、加糖飲料中の糖分によるエネルギー摂取量の増加が体重増加につながると考えられた。

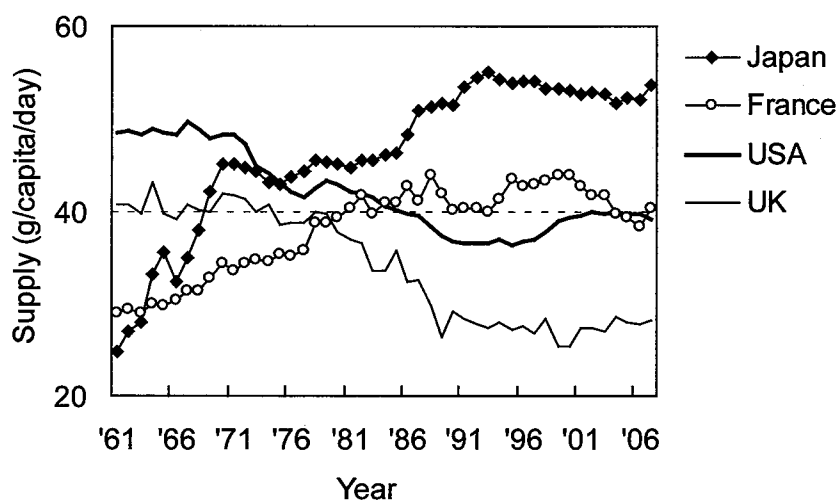


図3 日本、フランス、イギリス、アメリカにおける卵供給量の推移
FAO STAT⁶⁾を元に作図。

Figure 3 Trends in egg supply in Japan, France, the United Kingdom, and the United States
Based on data from FAO STAT⁶⁾.

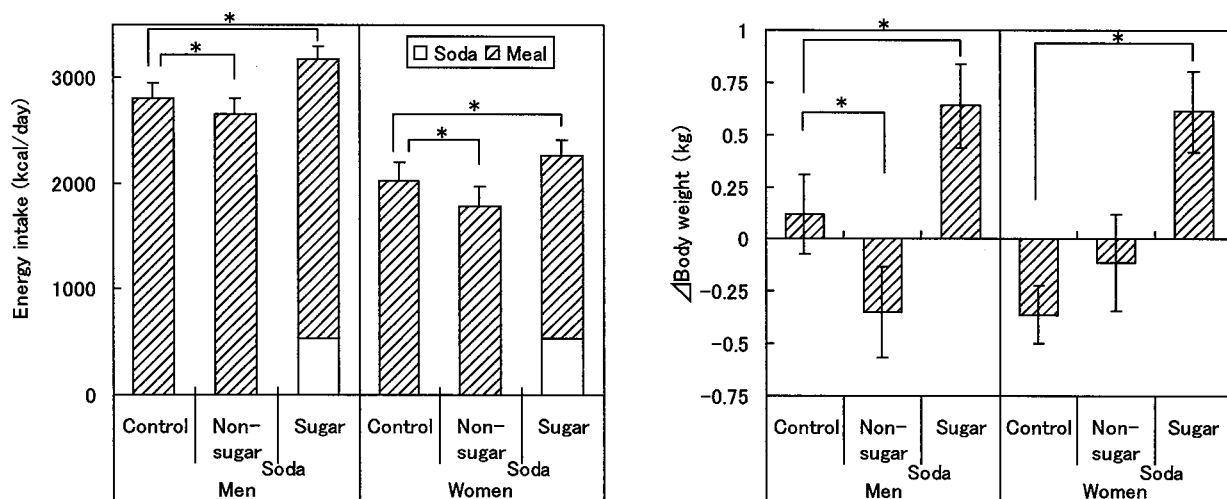


図4 無糖および加糖飲料がエネルギー摂取量および体重に及ぼす影響

Tordoffらの報告¹⁷⁾を元に作図(平均値±SE、*P<0.05)。

Figure 4 Effects of non-sugar vs. sugar-sweetened soda consumption on energy intake and body weight Based on Tordoff et al.¹⁷⁾ (Mean±SE, *P<0.05).

加糖飲料の摂取が体重増加につながるのは、同エネルギー量の他の食品よりも満腹感が低いため、本来必要なエネルギーよりも多くのエネルギーを摂取するためと考えられる。満腹感をもたらす要因としては、①消化により生じた栄養成分、②食物による胃壁の伸展、③食物による胃粘膜や腸管の機械的な刺激、④咀嚼運動、が知られている^{18, 19)}。このような観点から加糖飲料を見てみると、液体であるが故に咀嚼する必要がなく、胃から腸への移行が早いため胃壁を伸展させる効果が弱く、胃粘膜や腸管への機械的な刺激も弱いと考えられる。従って、そのエネルギー量と比較して満腹感が低くなり、結果として1日のエネルギー摂取量が増加するのであろう。

一方、炭酸飲料の生産量と肥満者の割合の間に認められた相関は、エネルギー供給量で調整しても認められたことから、エネルギー摂取量の増加以外の要因も肥満に関与している可能性がある(表2)。その1つの候補が加糖飲料中の果糖である。果糖はグルコースと異なり、血中のグルコース濃度を高めないため、食事摂取量を減少させる作用を持つインシュリンやレプチンの血中濃度を高めない。また、グルコース代謝において律速となるホスホフルクトキナーゼを介さないため、速やかにアセチル CoA に代謝され、結果として血中の中性脂肪を上昇させる²⁰⁾。この中性脂肪が脂肪の合成に利用され体脂肪の蓄積が進むと考えられる。更に、果糖の摂取時には、食欲抑制のシグナルとして働くマロニル CoA の脳内濃度が低くなることも報告されている²¹⁾。

炭酸飲料のエネルギー量を 46 kcal/100 g²²⁾、炭酸飲料の約 40 % がノンカロリーのダイエット飲料²³⁾と仮定すると、肥満大国のアメリカと日本の供給量の差は約 460 ml/日のため、これをエネルギー量に換算すると約 130 kcal/日となる(図5)。仮にこれが全て体脂肪に変わるとすれば、実に年間で約 6.5 kg の体脂肪が増加する計算となる。糖由来のエネルギーが全て体脂肪に変わ

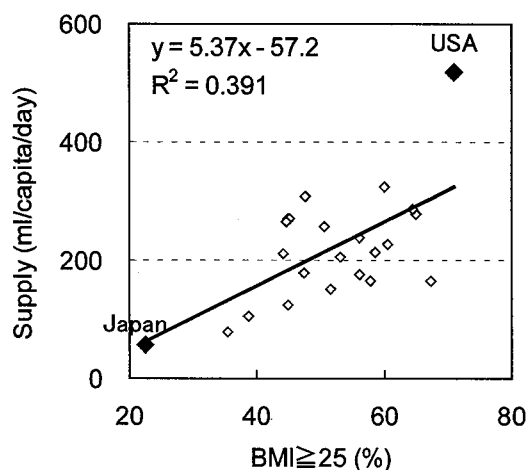


図5 先進国における炭酸飲料生産量と BMI ≥ 25 の割合の関係

WHO Global InfoBase²⁾ および清涼飲料関係統計資料⁷⁾を元に作図。

Figure 5 Association between carbonated drink production and the prevalence of BMI ≥ 25 in developed countries Based on data from WHO Global InfoBase²⁾ and Annual Statistics Report on Soft Drinks⁷⁾.

るわけではないが、その一部が体脂肪に変わるだけでも、アメリカに肥満者が多い理由を説明できそうである。以上のことから、加糖飲料の摂取量が少ないことは、日本に肥満が少ない理由の一つである可能性が高い。

一方、加糖飲料の過剰摂取が肥満につながると推察されたものの、運動時や疲労時等、エネルギー摂取量を増やしたい場合は、逆に加糖飲料はその供給源として役立つものと考えられ、このような場面で利用すれば肥満を気にすることなく、効率的なエネルギー供給源として利用できると考えられる。また、既に飲料メーカーはその販売を低カロリーのダイエット飲料にシフトしているが、肥満予防に対しては、これがメーカーの対応できる1つの答えであろう。

6. 日本の食文化からの考察

各国の食材供給量のパターン（図6）からも分かるように、日本型食事は他国に比べ、特殊な位置付けにあると考えられる。その一部が、今回肥満との関連の中で見

出された魚の摂取量が多いことと加糖飲料の摂取量が少ないことである。それでは、なぜ日本は、このような食文化を持つようになったのだろうか？

一般に食文化はその土地の気候により決まると考えられている。これは気候によりその土地に自生する動物種や植物種が変わるからである。日本を含むユーラシア大陸東南部は、温暖多湿の環境である。このような環境では水田稲作や漁業が発展し、米や魚が主に食べられるようになった。また、調味料もこれらを原料とした穀醤（醤油等）や魚醤が用いられるようになった。さらに、温暖多湿の環境に適した茶が栽培され、良質な水と相まってお茶が飲料の中心になった。日本では、これらに加え、国土の70%が山地で周りには海という環境や西暦675年の肉食禁止令の影響から、通常であれば稲作と共に行われる豚の飼育が行われず、他国以上に魚が食事に占める割合が高くなった。また、伝統的な1汁1菜および1汁3菜の食事様式から汁物を飲む習慣が根付くことになった²⁴⁻²⁶⁾。その他、日本では特徴的に大豆が消費されているが、これは動物性食品の代わりとなる満足感のある植物性食品として食生活の中に根付いたものと考えら

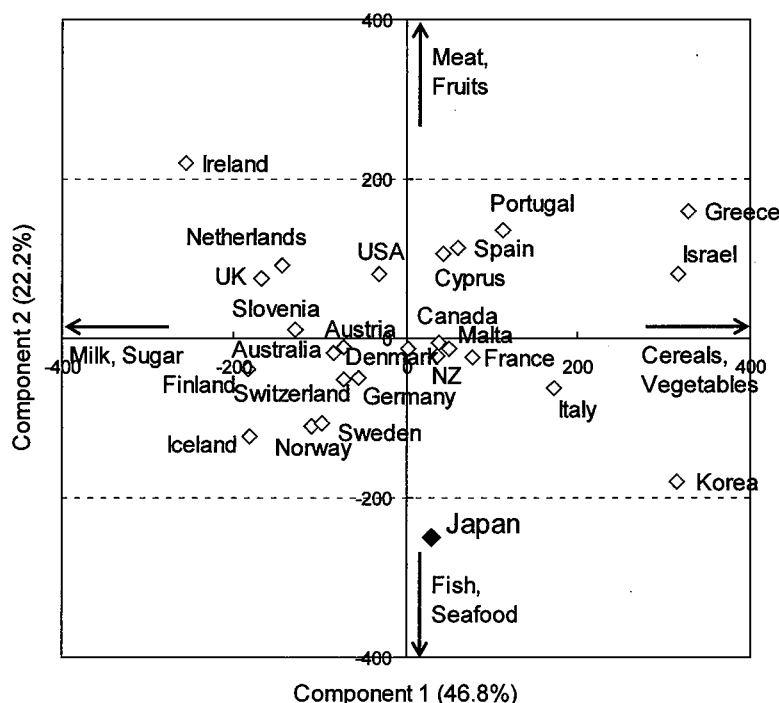


図6 先進国における食材供給量の主成分分析
FAO STAT (2002年)⁶⁾のCereals、Starchy Roots、Meat、Fish/Seafood、Eggs、Pulses、Vegetables、Fruits、Sugar、およびMilkのデータについて解析。
Figure 6 Principal component analysis of food supply in developed countries
Analysis was based on data from FAO STAT (2002)⁶⁾ for cereals, starchy roots, meat, fish/seafood, eggs, pulses, vegetables, fruits, sugar, and milk.

れる。

一方、寒冷乾燥の環境では、単に加熱するだけでおいしく食べられる米の栽培はできず、小麦が栽培され、牧草で飼育することのできる牛や羊の牧畜が発展し、主にパン、肉、および乳製品を食べるようになった。また、調味料は、乳に由来する調味料のバターやチーズが発展し、良質な水が少ないことから、安全な水分確保のため発酵により保存性を高め浄化度を上げたワインやビールが飲まれるようになった。このように、日本と欧米諸国では大きく異なる食文化が発展した²⁴⁻²⁷⁾。

日本で魚が多く食べられていることについては、上述の通り、資源が豊富であったことに他ならないが、加糖飲料の摂取が増加しなかった要因としては、米、汁物、および茶の存在が挙げられる。その理由としては、①米を中心とした食事は塩分が不足するため塩分が必要であると共に、薄味のごはんは塩味との相性がよいこと、②ごはんや汁物といった水分含量の高い食事により、飲料による水分摂取が抑えられること、③甘くないお茶が伝統的に飲まれてきたこと、が考えられた。

一方、欧米諸国で加糖飲料が多く摂取されるようになった理由としては、①焼いたパンは若干焦げの苦味があり、甘味との相性がよいこと、②水分の少ないパンの摂取は飲料を必要とすること、③古くから牛乳、ワイン、ビール等を飲む習慣があり、コーヒーや紅茶の登場以降はこれらも飲まれてきたが、いずれも甘味を有する

ものであり、炭酸飲料に代表される加糖飲料に置き換わりやすかったこと、が考えられた²⁷⁾。

7. 日本の食文化の今後

日本の食文化の中で、肥満が少ないことに関与しているのは、上述の通り、魚、米、汁物、および茶の摂取が多いことであると考えられた。また、これらの中で、米、汁物、および茶の摂取の多いことが加糖飲料の摂取の少ないことに関与しているものと考えられた。それでは、このような食文化は今後も維持されるのであろうか？

それぞれの食品または関連する食品の供給量の推移^{6,28)}を見てみると、茶（原料茶）の供給量は1980年以降やや増加する傾向にあるものの、魚、米、および汁物の指標としての味噌の供給量は、一貫して減少している（図7）。一方、ソフトドリンクの中で近年その供給量が増加しているのは、消費者の健康志向を反映し、無糖の茶系飲料やボトルドウォーターであり、加糖飲料は増加していない^{7, 29, 30)}（図8）。また、甘味を有するソフトドリンクの市場は、既にその多くがダイエット飲料で占められており、今後も加糖飲料の消費が増加するとは考え難い。従って、肥満を予防するという観点からは、プラスの変化とマイナスの変化が混在した状態になっているといえる。マイナスの変化、特に魚の摂取の減少について

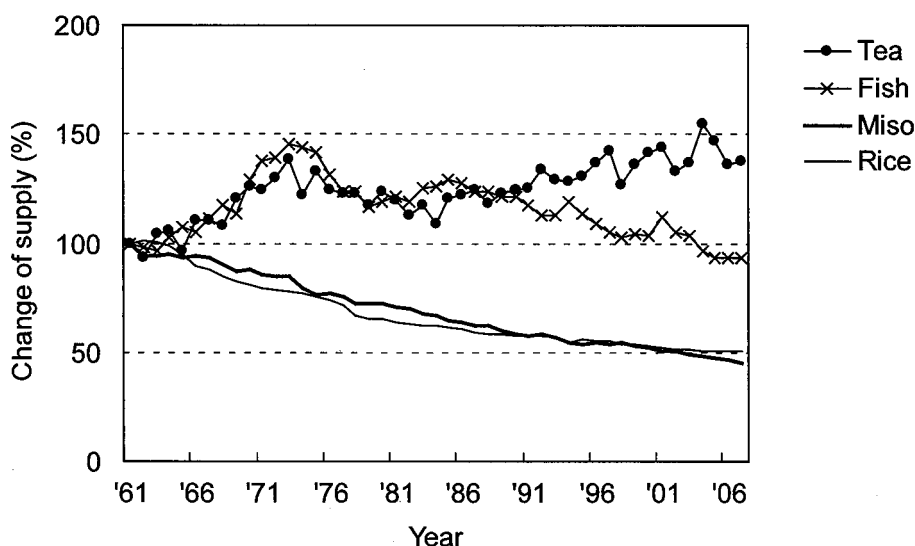


図7 日本における食材供給量の推移
FAO STAT⁶⁾ および食糧需給表²⁸⁾ を元に作図。
Figure 7 Trends in food supply in Japan
Based on data from FAO STAT⁶⁾ and food balance sheet²⁸⁾

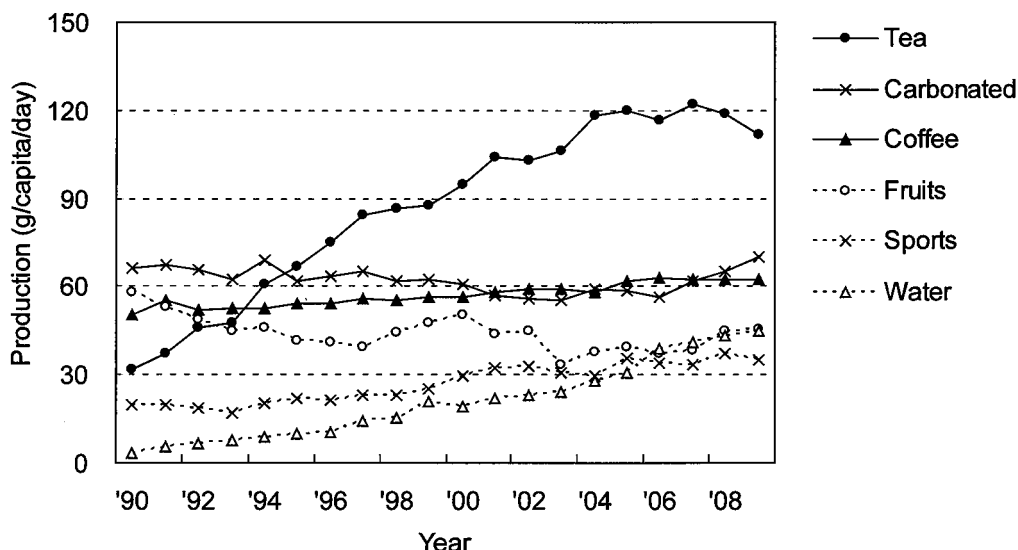


図8 日本における飲料生産量の推移
清涼飲料関係統計資料^{7,30)} および酒類食品統計年報²⁹⁾ を元に作図。
Figure 8 Trends in drink production in Japan
Based on data from Annual Statistics Report on Soft Drinks^{7,30)} and Annual Statistical
Data on Liquor & Food Industries²⁹⁾.

は歯止めをかけるべきと考えられるが、魚の摂取を維持すれば、それと同時に食事としての親和性から米や汁物も食卓に登場する機会が維持されるものと考えられる。現状増加する傾向は認められていないものの、このことは間接的に加糖飲料の摂取の抑制にも寄与するであろう。

8. おわりに

日本は先進国の中では極端に肥満者が少ないが、その理由は、魚の摂取量が多いことと加糖飲料の摂取量が少ないことであるという仮説を立てた。日本において魚の摂取量が多いのは、資源が多いことに他ならないが、日本で他の先進国ほど加糖飲料を摂取する習慣が根付かなかったのは、米、汁物、および茶を摂取する文化を持つためと考えられた。

日本型食事には、ナトリウムの摂取量が多くカルシウムの摂取量が少ないという問題点が指摘されているが³¹⁾、肥満者が極めて少ないことや世界的にみて平均寿命が長いことから、現在の日本人は比較的理想的に近い食生活を送っているものと考えられる。しかし、最近の日本における食品の供給量の推移をみると、日本型食事の内容は今後も変化する可能性があり、特に、魚の摂取を維持することは重要と考えられた。

9. 謝辞

本調査にあたり、ご助言いただきました人間総合科学大学 小林修平博士、お茶の水女子大学 河野和世博士、ILSI Japan 山口隆司博士、味の素株式会社 増澤陽子氏に深く感謝いたします。

<参考文献>

- 1) 厚生労働省：国民健康・栄養調査．Available at < http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html>
- 2) World Health Organization (WHO) : WHO Global InfoBase, BMI/overweight/obesity (2002, 2005, 2010). Available at <<https://apps.who.int/infobase/Comparisons.aspx>>
- 3) 厚生労働省：日本人の平均余命（平成 21 年簡易生命表）. Available at < <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life09/index.html>>
- 4) 御堂直樹：日本に肥満者が少ないのは加糖飲料の摂取量が少ないためか？日本調理科学会誌 44: 79-84, 2011
- 5) Stamler J, Elliott P, Dennis B, Dyer AR, Kesteloot

- H, Liu K, Ueshima H, Zhou BF: INTERMAP: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary). *J Hum Hypertens* 17: 591-608, 2003
- 6) Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) : FAO STAT. Available at: <<http://faostat.fao.org/site/345/default.aspx>>
- 7) 社団法人全国清涼飲料工業会:「清涼飲料関係統計資料 2006 年 5 月版」, 社団法人全国清涼飲料工業会, 東京, pp.2-5, pp.114-119, 2006
- 8) 総務省: 統計局・政策統括官・統計研修所, 統計データ, 世界の統計, 自動車保有台数 (出典: IRF, World Road Statistics 2006) Available at: <<http://www.stat.go.jp/data/sekai/index.htm>>
- 9) Sobal J: Obesity and socioeconomic status: a framework for examining relationships between physical and social variables. *Med Anthropol* 13: 231-247, 1991
- 10) International Monetary Fund (IMF) : World Economic Outlook Databases, Advanced Economies. Available at <<http://www.imf.org/external/ns/cs.aspx?id=28>>
- 11) Ramel A, Jonsdottir MT, Thorsdottir I: Consumption of cod and weight loss in young overweight and obese adults on an energy reduced diet for 8-weeks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 690-696, 2009
- 12) Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M: Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 13: 403-411, 1997
- 13) Tsuboyama-Kasaoka N, Shozawa C, Sano K, Kamei Y, Kasaoka S, Hosokawa Y, Ezaki O: Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology* 147: 3276-3284, 2006
- 14) Lombardo YB, Chicco AG: Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 17: 1-13, 2006
- 15) Herron KL, Vega-Lopez S, Conde K, Ramjiganesh T, Roy S, Shachter NS, Fernandez ML. Pre-menopausal women, classified as hypo- or hyperresponders, do not alter their LDL/HDL ratio following a high dietary cholesterol challenge. *J Am Coll Nutr* 21: 250-258, 2002
- 16) Moorhead SA, Livingstone MB, Dunne A, Welch RW: The level of carbonation of a sugar-sweetened beverage preload affects satiety and short-term energy and food intakes. *Br J Nutr* 99: 1362-1369, 2008
- 17) Tordoff MG, Alleva AM: Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr* 51: 963-969, 1990
- 18) Powley TL, Phillips RJ: Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiol Behav* 82: 69-74, 2004
- 19) Sakata T, Yoshimatsu H, Masaki T, Tsuda K: Anti-obesity actions of mastication driven by histamine neurons in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 228: 1106-1110, 2003
- 20) Havel PJ: Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 63: 133-157, 2005
- 21) Cha SH, Wolfgang M, Tokutake Y, Chohnan S, Lane MD: Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 16871-16875, 2008
- 22) 香川芳子:「五訂食品成分表 2001」, 女子栄養大出版部, 東京, pp.234-235, 2001
- 23) Datamonitor: United States: Food, Beverages, and Tobacco Industry Guide, February 28, pp.97, 2011
- 24) 永山久夫:「日本人は何を食べてきたのか?」, 株式会社青春出版社, 東京, pp.25-68, pp.85-109, pp.161-184, 2003
- 25) 原田信夫:「日本の食文化」, 財団法人放送大学教育振興会, 東京, pp.11-20, pp.32-51, 2004
- 26) 熊倉功夫:「日本料理の歴史」, 株式会社吉川弘文館, 東京, pp.27-42, 2007
- 27) 増淵宗一:「東西喫茶文化論」, 株式会社淡交社, 京都, pp.7-22, pp.57-76, 1999
- 28) 農林水産省: 食糧需給表, 国民 1 人・1 年当たり供給純食料. Available at <<http://www.maff.go.jp/j/>>

zyukyu/fbs/index.html>

- 29) 株式会社日刊経済通信社：清涼飲料の年次別・品種別生産実績，「酒類食品統計年報平成14年版」，株式会社日刊経済通信社，東京，pp.254-255, 2002
- 30) 社団法人全国清涼飲料工業会：「清涼飲料関係統計資料2010年5月版」，社団法人全国清涼飲料工業会，東京，pp.2-5, 2010
- 31) 家森幸男：健康食としての日本型食事の特徴 - 世界調査でわかった抗肥満，抗動脈硬化作用．臨床栄養 109: 294-298, 2006

第4章 食文化と疾病構造

中国における中年および高齢者の栄養摂取

張 堅*

<要旨>

中国人の中年および高齢者における食品の摂取状態、栄養摂取状況および低栄養による疾病の罹患率を解析するために、中国健康栄養調査（2002年）および国民栄養調査（1992年）のデータに基づいて検討した。穀物、野菜、動物性食品、果物、マメ類の平均摂取量は、中年（45～59歳）においては、それぞれ、416.2g、290.3g、130.2g、40.4g、16.5g。高齢者（60歳以上）においては、それぞれ、357.5g、290.3g、121.8g、40.2g、17.0gであった。エネルギー、タンパク質、脂肪および炭水化物の平均摂取量は、それぞれ中年で2,309kcal、67.9g、78.3g、326.2g。高齢者では2,025.1kcal、61.4g、71.0g、280.1gであった。都市在住の中年および高齢者は地方在住者よりも、動物性食品や植物油の摂取が多いが、穀物や野菜の摂取は少ない。都市在住の中年および高齢者は、食事由来脂肪やレチノールの摂取が多い一方で、エネルギーや炭水化物の摂取は少ない。経済変化に伴って食品や栄養素の摂取状況が変化した。食品摂取においては、穀物や濃色および淡色野菜の摂取が減少する一方、食用油、動物性食品、果物および牛乳の摂取が増えた。それゆえ一人当たりの総エネルギー摂取量が減るにも関わらず食事脂肪（特に動物性脂肪）によるエネルギー供給率は増加するという明らかな変化があった。1992年と比較すると、低栄養による罹患率は都市で約30%、農村で20%減少している。一方、都市の高齢者における貧血症の罹患率は30%以上減少しているが、農村では顕著な改善が見られていない。農村の高齢者（特に高齢女性）は、ここ10年間ににおける貧血症の罹患率は5%以下の減少に留まっている。急速な経済発展に伴い、中国の中年お

よび高齢者の栄養状態は実質的に改善している。しかしながら、栄養関連の慢性疾患は深刻化の一途を辿っている。国民の肥満、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症の罹患率は、中年でそれぞれ10.2%、29.3%、4.3%、4.7%、15.7%、高齢者では8.9%、49.1%、6.8%、6.1%、14.8%である。食事脂肪によるエネルギー供給率が増加するに伴い、肥満、糖尿病、高塩素血症のオッズ比が増加している。従って、都市と農村で経済発展や社会的発展の度合いに格差があるため、中国は二重負荷の問題にも直面している。我々は高齢者の貧血症等の低栄養問題に立ち向かうと同時に、特に都市の住民の栄養過多やそれに関連した肥満、糖尿病、脂質異常症等の慢性疾患予防に一層尽力していく。

<序論>

ほとんどの先進国において、もっとも急速に人口が増加している階層は高齢者であるが、この傾向は中国でも同様である。実際に過去20年間で、高齢者人口は実に毎年302万人増加しており、2005年には高齢者人口（60歳以上）の割合は11.0%に達しおよそ1億4,300万人となり、2050年には高齢者人口は1億7,300万人、つまり中国人10人のうち3人が高齢者になると予測されている。そのため中国は一人っ子政策を導入し、総人口管理に多大な成功をおさめたが、現在は高齢化による多くの課題に直面させられている。

良好な栄養状態や健康状態は、社会および経済発展の基礎となるばかりでなく、国の社会および経済が発展するための目標でもある。中年および高齢者の栄養状態は、彼らの生産性や健康を左右する重要事項である。世界の

* 中国栄養・食品安全研究所 疾病管理予防センター

多くの国では、国民の栄養健康状態を定期的に調査し、その後に結果を公表している。調査結果に基づき、国民の栄養状態や健康状態を改善し社会経済の調整的開発を促進するべく、適宜関連する社会発展政策を策定して評価を行っている。

中国では、これまで国民栄養調査を1959年、1982年、1992年の3回行っており、さらに高血圧症や糖尿病といった非感染性疾病に関する疫学調査も数回行った。これらの調査は、中年や高齢者のみを対象としたわけではなかったが、都市や農村の中年および高齢者住民の食事パターン、栄養状態、疫学的特徴、関連慢性退行性疾患の傾向を理解するのに役立つ多くの貴重な調査結果が得られた。近年中国経済は急速に発展しているため、食事パターンやライフスタイルも急激に変化している。近年の食事構造や中年および高齢者の健康・栄養状態を時宜にかなって理解するために、また高齢化問題を解決し、中国の幸福で持続的な発展を保証する関連政策策定のための科学的根拠を得るべく、衛生部（Ministry of Health）と科学技術部（Ministry of Science and Technology）、国家統計局（National Bureau of Statistics）が協同で主導し、中国栄養健康調査を2002年8月から12月にかけて実施した。

これは栄養と健康の領域では、中国で行われた初めての包括的な総合調査であった。これまでに行われてきた栄養、高血圧、糖尿病等の別々の調査を一つに統合したもので、社会経済の状態を考慮した新規の関連指標や内容を拡大した調査であった。以下に示すものは、中年および高齢者に焦点をあてた本調査の主要結果をまとめたものである。

<手法および内容>

この調査は、中央政府の直轄下にある31の省、自治区、自治体で行い（香港、マカオ特別行政区、台湾は除外）、国内の様々な地域を考慮に入れ、国状を良く表すものであった。この調査は内容が豊富で、多部門連携の利点を活かし複合的な科学知識を応用して科学的に設計されていたため、人的・物的資源を大幅に削減できただけでなく、調査内容や指標の重複を避けることができ、異なる要因間の相互関係について継続解析の基盤を築くことができた。

調査対象者は、多段階クラスター抽出法を用いて、中央政府直轄下の31の省、自治区、自治体の132郡州（地

区、都市）から71,971世帯の家庭（都市の24,034世帯および地方の47,937世帯）を選出し、243,479名（都市の68,656名および地方の174,823名）を調査対象者として選出、そのうち中年（45～59歳）は16,903名（男性8,054名、女性8,854名）、高齢者（60歳以上）は9,989名（男性5,025名、女性4,964名）であった。

この調査は、一般健康調査質問表、基本的身体検査、生化学的測定、及び食事調査の4種類からなる。

1. 食品摂取と栄養素摂取

(1) 平均食品摂取量

農業生産に注がれてきた多大な努力や食品産業界への資本投下のおかげで、市場から多くの輸入食品を含め、様々な食品が潤沢に入手できるようになった。これは特に、人々の収入が近年急増した都市において顕著である。穀物、野菜、マメ類、果物、動物性食品、乳製品、食用油および塩の全国平均摂取量は、中年層では416.2g、290.4g、16.5g、40.4g、130.1g、25.9g、43.5g、12.9gであり、高齢者層では357.5g、253.3g、17.0g、40.2g、121.8g、44.5g、38.7g、10.9gである。

一方、発展の度合いには格差があり、都市在住者と地方在住者の間では、食品摂取パターンに大きな違いがある。地方在住の中年および高齢者の穀物、野菜、塩の摂取量は都市在住の中年および高齢者よりも多い一方、動物性食品、乳製品、果物の摂取量は都市の方が多かった（表1）。食品摂取量の変化はサブグループではかなり異なる。1992年のデータを比較すると、都市在住の中年層における牛乳の平均消費量は30.3gから59.5gに増加しているが、地方では4.1gから8.9gへの増加にとどまった。

表1 中年および高齢者の平均食品摂取量
Table 1 Average food intake of middle-aged and the elderly

	45～59歳			60歳以上		
	全国	都市	地方	全国	都市	地方
穀物	416.2	337.4	456.3	357.5	303.8	397.9
野菜	290.4	256.8	307.5	253.3	236.3	266.0
マメ類	16.5	15.6	17.0	17.0	16.1	17.7
果物	40.4	64.0	28.4	40.2	66.4	20.6
動物性食品	130.1	172.9	108.4	121.8	159.9	93.1
乳製品	25.9	59.5	8.9	44.5	86.5	13.0
食用油	43.5	42.4	44.1	38.7	40.2	37.5
塩	12.9	10.1	14.3	10.9	9.2	12.2

(2) 栄養素摂取状態

栄養素摂取は、食品摂取と緊密に関連しており、同様のパターンが見られる。エネルギー、タンパク質、脂肪、炭水化物、カルシウム、鉄、亜鉛、レチノール当量の全国平均摂取量は、中年層で 2,309kJ、69.0g、78.3g、326.2g、408.7mg、24.2mg、11.6mg、489.8ug で、高齢者では 2,025kJ、61.4g、71.0g、280.1g、396.9mg、21.6mg、10.3mg、460.3ug である。地方在住の中年および高齢者のエネルギー、炭水化物、鉄摂取量は都市在住者よりも多いが、食事脂肪、カルシウム、レチノール当量は都市在住者の方が多い（表2）。

タンパク質摂取量は推奨量よりも少なく、都市在住者のタンパク質摂取量は地方在住者よりも少ない。これは、タンパク質の栄養価が向上しており（タンパク質源として動物性食品の摂取割合が増加）、タンパク質の栄養摂

取推奨量を減らしてもよいのではないかとことを示唆している。

食事脂肪はエネルギー源として重要であり、脂溶性ビタミンの吸収を促進する。一方で、動物性食品の消費が増加したり、食品の味を向上させる特性を持つことによる植物油の使用が増加することで食事由来脂肪の摂取量が顕著に増加している。1992年のデータによると、食事由来脂肪のエネルギーの割合は22%であったが、2002年には30%に達しており、都市の中年および高齢者については、それぞれ36.8%、37.7%に達した（図1）。

(3) 栄養サプリメント摂取

生理学および心理学的変化により、高齢者は様々な疾病に最も罹患しやすくなっているために、自分たちの健康に一層注意を払うようになる。高齢者は消化吸收機能

表2 中年および高齢者の栄養素摂取状態
Table 2 Nutrients intake of middle-aged and the elderly

	45～59 歳			60 歳以上		
	全国	都市	地方	全国	都市	地方
エネルギー	2309.4	1988.1	2472.7	2025.2	1839.5	2164.6
タンパク質	68.0	65.2	69.4	61.4	61.3	61.5
脂肪	78.3	81.2	76.8	71.0	77.0	66.4
炭水化物	326.2	243.4	368.3	280.1	222.0	323.8
カルシウム	408.7	432.5	396.6	396.9	444.2	361.4
鉄	24.2	22.5	25.1	21.6	21.2	22.0
亜鉛	11.6	10.8	12.0	10.3	10.0	10.5
レチノール当量	489.8	527.9	470.5	460.3	530.3	407.9
ビタミン B ₁	1.1	0.9	1.1	0.9	0.8	1.0
ビタミン B ₂	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7

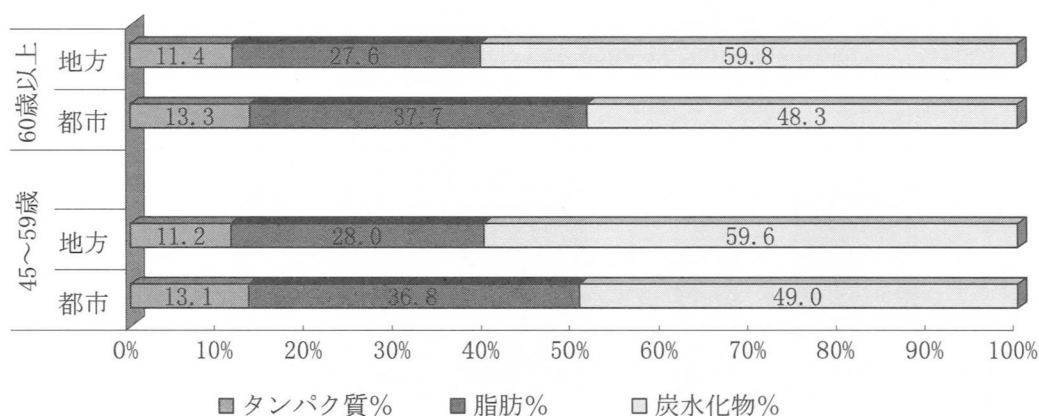


図1 タンパク質、脂肪、炭水化物由来のエネルギーの割合
Figure 1 Ratio of energy provided by protein, fat and carbohydrate

が低下するため、摂食量や栄養素の利用率に悪影響が及ぶ。現在中国人高齢者の間で、栄養サプリメントの摂取が一層広まっている。都市在住の高齢者は地方在住の高齢者よりも、あるいは都市の中年層よりも、はるかに多くの栄養サプリメントを摂取しており、これは都市の高齢者の生活水準が高く、また健康問題への意識が高いことによる（図2）。

2. 身体測定値

全国平均身長は、中年男性は165.0cm、高齢男性は

162.8cm、中年女性は154.0cm、高齢女性は150.8cmである。都市の中年および高齢者の身長は、地方在住者よりも、男女共に高い（図3）。

全国平均体重は、中年男性は62.7kg、高齢男性は59.5kg、中年女性は56.6kg、高齢女性は52.4kgである。都市の中年および高齢者の体重は、地方在住者よりも、男女共に多い（図4）。

体格指数（BMI）は通常、栄養状態、過体重、肥満を判断する指標として使われており、高血圧、糖尿病、脂質異常症等の多くの慢性退行性疾患と密接な関係があることが証明されている。全国平均BMIは、中年男性は22.9、高齢男性は22.4、中年女性は23.7、高齢女性は

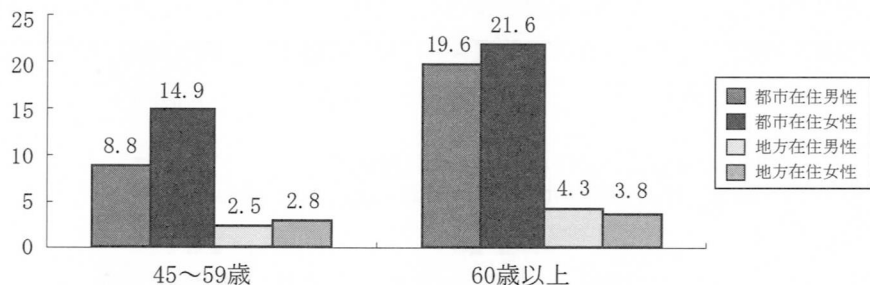


図2 中年および恒例者における栄養サプリメントの利用率
Figure 2 Ratio of nutrients supplements usage in middle-aged and elderly people

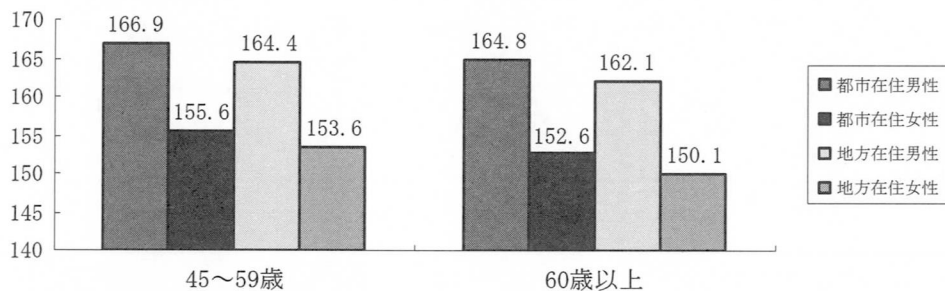


図3 中国人中年および高齢者の身長
Figure 3 The height of middle-aged and elderly Chinese

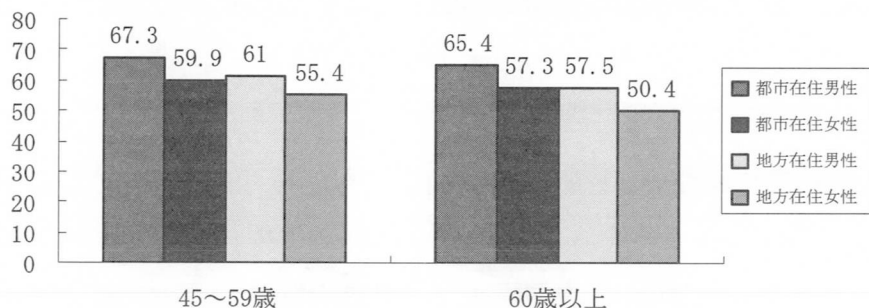


図4 中国人中年および高齢者の体重
Figure 4 The weight of middle-aged and elderly Chinese

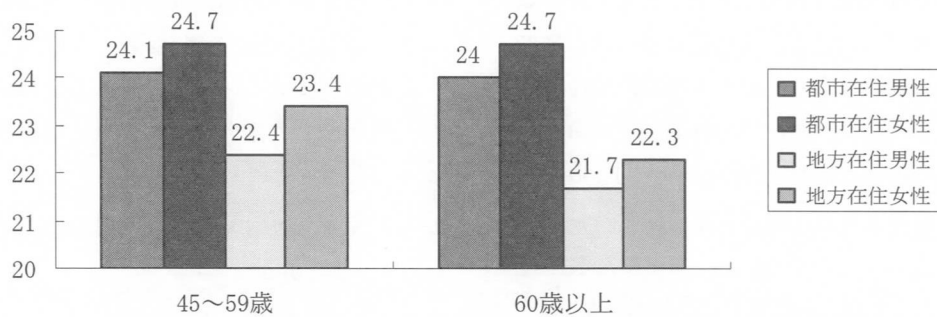


図5 中国人中年および高齢者のBMI
Figure 5 The BMI of middle-aged and elderly Chinese

表3 中年および高齢者における低栄養者の割合
Table 3 Rate of under-nutrition for middle-aged and the elderly

	全国			都市			地方		
	1992	2002	変化差	1992	2002	変化差	1992	2002	変化差
45~59歳									
小計	8.6	5.5	-36	4	2.8	-30	10.3	6.5	-36.9
男性	7.5	5.3	-29.3	4.1	3.5	-14.6	8.8	6	-31.8
女性	9.6	5.7	-40.6	3.8	2.4	-36.8	11.8	7	-40.7
60歳									
小計	17.4	12.4	-28.7	9.6	5.4	-43.8	20.3	14.9	-26.6
男性	16.1	12.5	-22.4	9.1	6	-34.1	18.8	14.9	-20.7
女性	18.7	12.2	-34.8	10.1	4.9	-51.5	21.9	14.9	-32

22.9である。都市の中年および高齢者のBMIは地方在住者よりも高く、一方で女性のBMIが男性よりも高い。中年および高齢者のBMIは、体重の変動と密接に関連している。1992年のデータと比較すると、体重が増加するにつれて中年および高齢者のBMIも、都市、地方在住者ともに増加した（図5）。

3. 低栄養による疾患

BMIのカットオフ値18.5に基づいて、低栄養者率が推定された。全国の低栄養者率は中年および高齢者がそれぞれ5.5%、12.4%であった。地方の中年および高齢者の低栄養率は、都市よりも著しく高く、高齢者に至っては、地方在住者の低栄養率は都市の3倍近くにもなっている（表3）。

新興国の中国は食糧供給不足に悩まされ、そのため低栄養問題は長期にわたっている。経済の急速な発展と、貧困根絶にむけた政府の多大な努力により、食糧不足問題の大部分は解決され栄養状態は顕著に改善した。1992

年のデータと比較すると、低栄養者率は中年および高齢者ともに顕著に低下した。特に低下の度合いは地方の中年女性と都市の高齢女性においてより顕著である。

貧血症も新興国の公衆衛生問題のひとつであり、中国の小児および若年女性の貧血症罹患率低下を目指し多大な努力がなされてきた。一方で、中年および高齢者においても貧血症は深刻な問題であるが、あまり重要視されていない。

全国的な中年および高齢者の貧血症者の割合は、それぞれ23.1%、28.5%である。地方の貧血症の割合は都市よりも高く、また男性よりも女性の方が高い。1992年のデータと比較すると、都市の中年層において顕著な低下が見られており、男性は-19.6%、女性は-27.5%、また都市の高齢者では男性が-30.2%、女性は-33.7%であった。それらの結果とは大きく異なり、地方ではほとんど変化が見られなかったどころか、中年層においては、貧血症の割合が男性女性ともに若干増加しているほどで、地方の高齢者の貧血症者減少率は、都市の高齢者と比べてはるかに低い（表4）。

BMIに基づいた低栄養者率データを比較すると、特に

地方では貧血症の罹患率低下政策はあまり成功していないようである。高齢者における、貧血症の原因は非常に複雑で、栄養状態だけではなく、癌や腫瘍等の慢性疾患と非常に強く関連している。一方で、60歳以上における都市の中年および高齢者は貧血症の罹患率が30%以上も低下していることを考えると、地方在住高齢者の栄養状態や生活水準の改善により一層力を注ぐことは意義深いことであり、また成功を収められることは間違いない。

表4 中年および高齢者の貧血症の割合
Table 4 Rate of anemia for middle-aged and the elderly

		都市			地方		
		1992	2002	変化差	1992	2002	変化差
45～59 歳							
	小計	23.2	17.6	－24.1	24	25.0	4.2
	男性	16.3	13.1	－19.6	20.6	21.5	4.4
	女性	29.1	21.1	－27.5	27.2	28.0	2.9
60 歳以上							
	小計	28.8	19.6	－31.9	33.5	31.6	－5.7
	男性	26.2	18.3	－30.2	34.1	31.9	－6.5
	女性	31.5	20.9	－33.7	32.9	31.3	－4.9

(1) ビタミンA欠乏症

ビタミンA欠乏症も、新興国における公共衛生問題の一つである。ビタミンA欠乏は視覚機能を損ない、さらに重篤になると失明へとつながる。さらにビタミンA欠乏は免疫機能にも悪影響を与え、鉄などのミネラル欠乏を増幅させる可能性がある。乳幼児や小児のビタミンA状態を改善するために非常に多くの取り組みが行われている一方で、高齢者にとっても健康維持に重要であるにも関わらず、高齢者についてはあまり重要視されていない。

動物性食品はビタミンAを直接供給でき、さらに植物性食品のβカロテンは体内でビタミンAに変換され

る。そのため、動物性食品の摂取が限られる地方でも、ビタミンA欠乏はさほど深刻ではない。全国的な中国人高齢者のビタミンA欠乏症の割合は1.6%だが、欠乏症の境界域者の割合はそれよりもはるかに高い9.6%である。欠乏症は経済発展と関連があり、都市よりも地方においてより深刻である(図6)。

4. 栄養過多による疾患

(1) 栄養過多と肥満

食習慣やライフスタイルの変化により、過体重者と肥満者が増加した。中国における基準は、過体重はBMIが24.0以上、肥満はBMIが28.0以上である。この基準は米国とは異なるが、BMIが24.0以上の人は、24.0未満の人より高血圧の罹患率が2.5倍増加し、BMIが28.0以上の人は、24.0未満の人より高血圧の罹患率が3.3倍であるという中国人における科学的根拠がある。糖尿病、脂質異常症、心血管疾患についても同様のことが言える。中年及び高齢者は、健康のためには理想的な体重を維持することが一層重要となる。

全国的な中年および高齢者の過体重者の割合はそれぞれ29.0%、24.3%である。どちらの年齢層も都市在住者の過体重者の割合は、地方在住者よりもかなり高く、また地方在住の中年層に限っては、男性の過体重者の割合が女性よりも明らかに高い(図7)。

全国的な中年および高齢者における肥満者の割合はそれぞれ10.2%、8.9%である。過体重の状況と同様、都市在住者の肥満率は地方在住者よりもかなり高い。過体重と異なるのは、女性の肥満率が中年・高齢者層共に、また都市・地方共に、男性よりも顕著に高いことである(図8)。

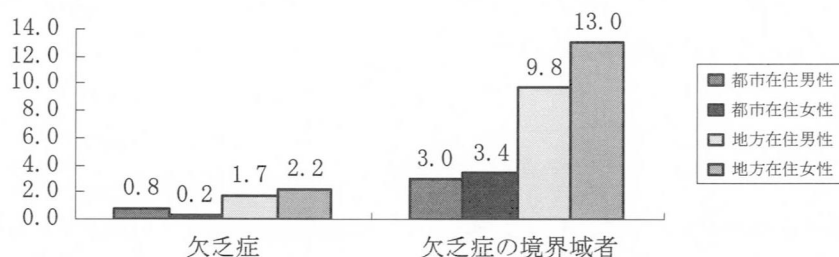


図6 中国人中年および高齢者のビタミンA欠乏症の割合と欠乏症の境界域

Figure 6 The rate of vitamin A deficiency and borderline deficiency in middle-aged and elderly Chinese

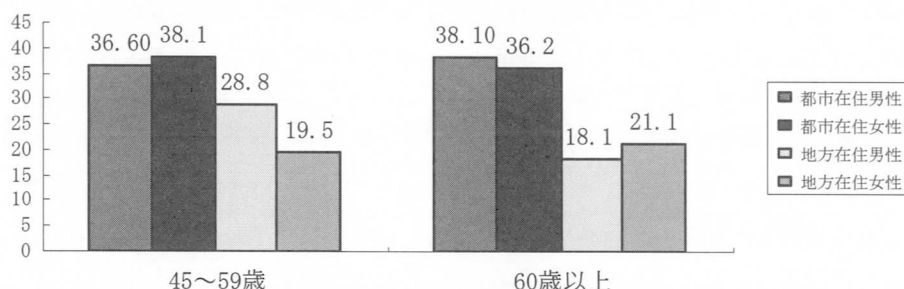


図7 中国人中年および高齢者の過体重者の割合
Figure 7 The rate of overweight in middle-aged and elderly Chinese

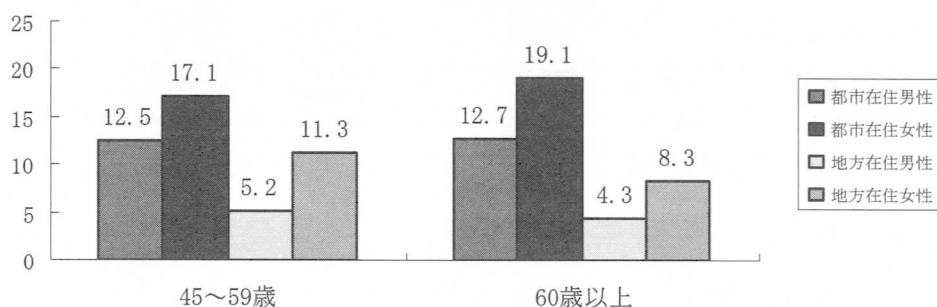


図8 中国人中年および高齢者の肥満の割合
Figure 8 The rate of obesity in middle-aged and elderly Chinese

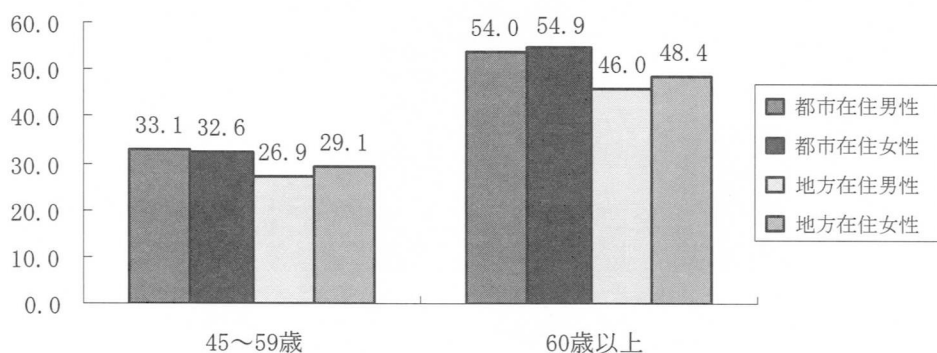


図9 中国人中年および高齢者の高血圧の罹患率
Figure 9 Hypertension prevalence in middle-aged and elderly Chinese

(2) 高血圧

高血圧は心血管系疾患の最も重要なリスク因子の一つである。これまでの全国調査によると、高血圧の罹患率や絶対数が顕著に増加している。中国人成人における高血圧の推定症例数は、1980年の5,900万人が1990年には9,400万人に増加、2002年には1億6,000万人に達した。重要問題として扱われ多くの予防措置が講じられてきたが、高血圧は今なお、特に中年および高齢者の重大な健康問題である。

本調査のデータによると、全国的な中年および高齢者

の高血圧の割合はそれぞれ29.3%、49.1%である。高血圧の罹患率は高齢化や都市化と共に増加することが非常に顕著であり、都市化要因よりも高齢化要因がさらに大きな影響を及ぼしているようである（図9）。

(3) 2型真性糖尿病

罹患率の急激な増加、重度の合併症、医療費の大きな負担といった理由から、2型真性糖尿病（T2DM）への懸念がますます増加している。中国では成人のT2DM罹患率は1980年には1%に過ぎなかったが、都市化が進む

につれ急増した。全国的な T2DM の割合は中年で 4.3%、高齢者で 6.8% である。T2DM の罹患率も高齢化や都市化と共に増加している。高血圧と異なるのは、中年層の罹患率が地方在住高齢者のおよそ 2 倍であるため、都市化の影響が高齢化よりも強いように思われる。高齢者については、女性の T2DM 罹患率が男性よりも高い。

中国人の中年および高齢者における T2DM の罹患率は、依然として高齢者の罹患率が 20% を超える米国などの先進国よりも低い、とは言えその脅威は深刻さを増すばかりである。しかし、多くの研究で T2DM はバランスの取れた食事、適切な運動、きちんとしたライフスタイルによって予防したり、管理することができると証明されている。比較的地方の中年および高齢者の T2DM 罹患率が低いことも、この考え方を実証している (図 10)。

(4) 脂質異常症

多くの疫学研究および介入研究において、血中脂質濃度が冠動脈性心疾患や脳血管疾患と密接な関係があるこ

とが証明されてきた。しかし、中国人の脂質濃度に関する国内の代表的なデータは非常に限られており、そのため関連する治療法の構築や、脂質異常症予防の障壁となっていた。本調査結果は、脂質異常症に関する国内の代表的なデータを提供することができた。

全国的な中年および高齢者の脂質異常症の割合はそれぞれ 22.9%、23.4% であり、都市在住者の罹患率が地方在住者よりも高い。T2DM とは異なり脂質異常症の割合は年齢と共に増加するわけではなく、高齢者においては女性の方が男性よりも罹患率が高い (図 11)。

(5) 高コレステロール血症

全国的な中年および高齢者の高コレステロール血症の割合はそれぞれ 4.7%、6.1% であり、高齢化や都市化と共に増加するが、地方在住の男性は例外的に低い。中年および高齢者の高コレステロール血症の割合は、都市/地方在住者共に、女性の方が男性よりも高い (図 12)。

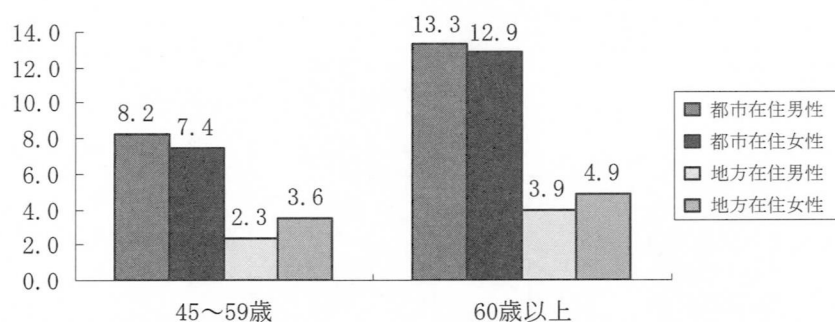


図 10 中国人中年および高齢者の 2 型真性糖尿病の罹患率
Figure 10 Type 2 Diabetes Mellitus prevalence in middle-aged and elderly Chinese

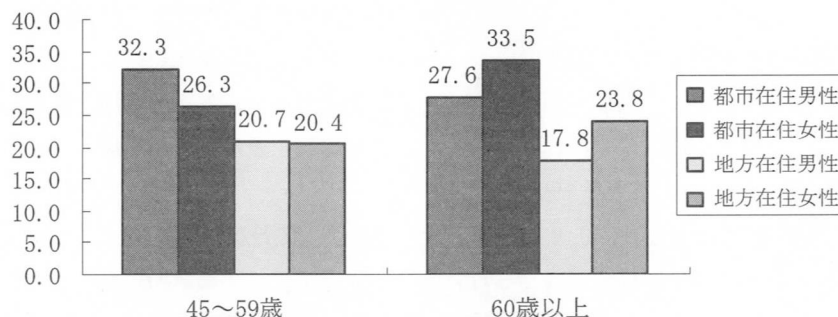


図 11 中国人中年および高齢者の脂質異常症の罹患率
Figure 11 Dyslipidemia prevalence in middle-aged and elderly Chinese

(6) 高トリグリセリド血症

トリグリセリドは数十年間、冠動脈疾患のリスク要因として確立されてきた。1959年には既に、冠動脈疾患患者の血中トリグリセリド濃度が高いことが報告されている。長い間、トリグリセリドは他の血中脂質（とりわけ、低比重リポタンパク）が注目を浴びていた関係で、リスク要因として注目がされていなかった。心血管疾患に関しては、トリグリセリドより LDL（悪玉）コレステロールが重視されていた。

1994年に南カリフォルニア大学の研究グループが、毎年20万名の死亡例が出る冠動脈疾患にトリグリセリドが関与しているという研究を発表したところ、医学会で激論を引き起こした。この研究によると、悪玉コレステロールの積極的な低下治療が行われたにもかかわらず、トリグリセリドが高い患者は動脈壁の損傷が続いたことがわかった。最先端の映像技術や特定の試験を用いて、科学者らは超低比重リポタンパクや中間比重リポタンパクが原因であることを突き止めた。

この危険性は車のオイル交換をしないことと似ている。手入れを怠ると血液もオイルも粘度が高くなり、そのため心臓やエンジンは液体を送り出すためさらに一生懸命機能しなくてはいけなくなる。さらに液体は余分な残骸を拾い集め、厄介な堆積物を作り出すようになり、それが最終的には機能停止へとつながる。エンジンはオーバーヒートする。すなわち人間では、最終的に心臓発作か脳卒中の発症が起こる。

問題は、トリグリセリド値が高い人にはほぼ決まって、心疾患に関する他の主要リスク因子（主に肥満、糖尿病、および／あるいは高血圧）もあり、今のところトリグリセリドがリスクをもたらす独立した因子かを識別することが不可能である。

全国的な中年および高齢者の高トリグリセリド血症の割合はそれぞれ15.7%、14.8%である。高トリグリセリド血症の罹患率は、中国人の中年および高齢者において高コレステロール血症よりも深刻であり、主要な脂質異常症である。都市在住者の高トリグリセリド血症の罹患

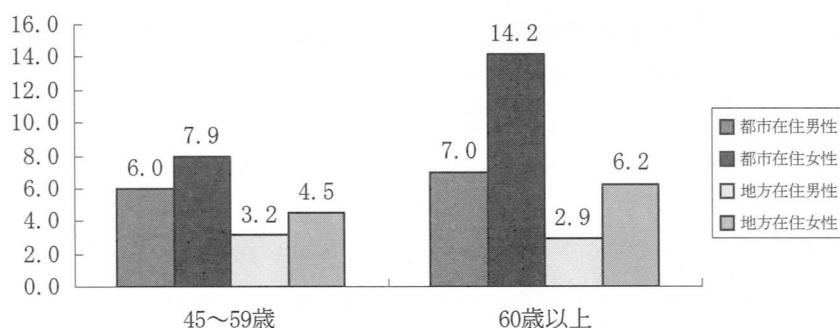


図12 中国人中年および高齢者の高コレステロール血症の罹患率
Figure 12 Hypercholesterolemia prevalence in middle-aged and elderly Chinese

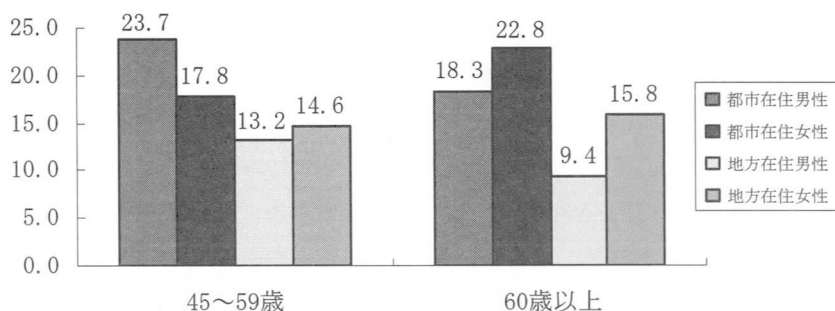


図13 中国人中年および高齢者の高トリグリセリド血症の罹患率
Figure 13 Hypertriglycerolemia prevalence in middle-aged and elderly Chinese

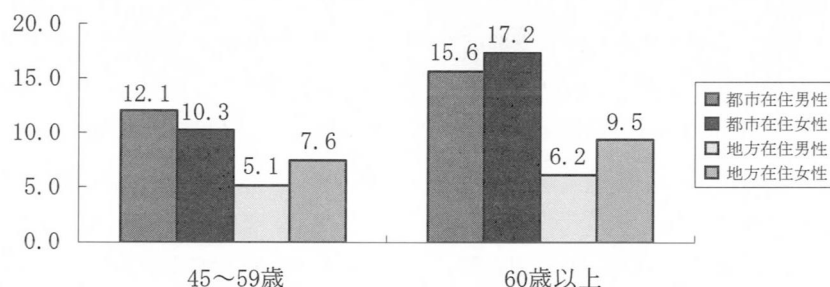


図14 中国人中年および高齢者のメタボリック・シンドロームの罹患率
Figure 14 Prevalence of metabolism syndrome in middle-aged and elderly Chinese

率は地方在住者よりも高い。都市の中年男性以外は、女性の方が男性よりも罹患率が高い（図13）。

(7) メタボリック・シンドローム (MS)

メタボリック・シンドローム (MS) は、アテローム性動脈硬化症の発症を直接的に促進すると考えられている、代謝性原因の相互関連したリスク要因の集まりである。MS患者は、2型真性糖尿病の発症リスクも高い。中国では過去数年でMSの注目度が増し、中国糖尿病学会は、肥満、異常血圧、高血糖、脂質異常症といったリスク要因を考慮しながら、MS診断基準を示した。一方、2002年の中国健康栄養調査から明確な答えがでるまでは、中国のMS罹患率に関する全国データは非常に限られている。

全国的な中年および高齢者のメタボリック・シンドロームの割合はそれぞれ7.6%、10.1%である。MSの割合は、都市、地方在住者共に中年層よりも高齢者の方が高く、都市の罹患率は地方よりも高い。男性と比較すると、女性のMSの罹患率の方がより深刻である（図14）。

<考察>

経済が著しく発展したことで、一般中国人の収入が増加しただけでなく、医療や保健問題といった社会問題に対応する中国政府の能力が増強した。貧困に立ち向かう多くのプログラムが施行され、現在も導入され続けている。小児や女性、特に貧しい地方がより懸念されている。栄養失調、感染症、寄生虫性疾患による中国人の死亡率が劇的に減少していることが、過去数十年間における医療面での最も重要かつ現実的な成功の一つであった。

一方で、高齢化問題はさほど重視されていなかったこ

とは否めないが、急速な人口移動により高齢化問題は益々深刻になっている。中国では、多分に一人っ子政策を原因として、ヨーロッパが過去1世紀をかけて至った高齢化社会に、たった25年で到達すると考えられており、さらに2050年までには60歳以上が総人口の31%を占めることになり、その割合は米国さえも超える。市場経済の変換により、数百万人もの地方の若者は、より個人的な発展の機会が得られ収入を増加できる都市へ駆り立てられた。そのため、地方在住の高齢者は定収入なしに自分たちの生活費を得る方法を探さなければならず、給付される医療補助金では賄いきれない。地方の高齢者における貧血症の問題、すなわちこの10年で罹患率が減少していないという問題はこの状況を反映している。都市の高齢者にとっては、それほど切迫してはいないようであるが、それでも問題があることには変わりない。一人っ子政策は、1人の子どもが両親とさらには祖父母を養わなくてはならない責任があることを意味する。小学校や幼稚園がどんどん老人ホームに変わっていった理由は、この人口統計学的傾向（1人の子どもと高齢の両親）で説明がつく。実際のところ、一人暮らしをしている都市の高齢者は増え続けており、自分で自分の生活の面倒を見なければならない。社会的、経済的、生理的な変化により、高齢者は十分な食糧を摂取できなくなり、栄養状態や健康状態が悪くなるという高いリスクにさらされることになる。

貧しい栄養状態や伝染性・感染症疾患とは対象に、経済的な特権階級は肥満や心血管疾患、糖尿病、癌といった慢性退行性疾患に罹患するようになってきた。実際、特に都市の中年層におけるこうした非伝染性疾患は急速に増えてきており、こうした疾患はこの有利な社会層の生産性をひどく弱体化させる。さらに、こうした「発展による負の側面の疾病」に対応する費用は高く、公衆衛

生資金が既に有利な立場にいる社会グループのために不公平に使われている。

栄養状態は個人の生活の質や社会発展を反映しており、感染症を撲滅したり慢性退行性疾患を予防するための基本でもある。他の新興国のように、中国も栄養問題について二重負担の問題に直面しており、これは特に中年層と高齢者層の間で顕著であり、深刻な問題である。増加し続ける人口に対し、さらに適切な政策を策定していくこと、そして高齢者の生理学的、心理学的、社会的、経済的能力の変化に対応しながら、高齢者が全体的な栄養素の必要量を摂取できるような適切な栄養面での助言を行うため、基本的な科学研究を一層行っていくことが必要である。

第4章 食文化と疾病構造

ナンをめぐる中国新疆ウイグル族の食事文化

熊谷 瑞恵*

1. 序

(1) はじめに

ウイグル族は、コメⁱとムギという2つの作物の主要穀物文化圏ⁱⁱのはざまにおける(石毛・吉田・赤阪・佐々木 1972: 156)、ムギ食文化圏のなかでは最も東に位置する民族である。ムギを主とする食事文化ⁱⁱⁱの特徴は、その食事語彙に「主食」「副食」、すなわち“ごはん”、“おかず”に相当することばを持っていないことが指摘されてきた(篠田 1972: 50、石毛 1985: 412、中尾 1990: 84、長田 1995: 62-63、Chang 1979: 7-8)。この“ごはん”、“おかず”ということばは中国語、朝鮮語のほか、ジャワ、ミナンカバウ、タガログなどのオストロネシア語にも共通してみられることが指摘されている。また、この地域の特徴には、食事をすることを意味することばが「コメのメシを食べる」、つまり「コメを食う=食事をする」となっていることが指摘されている。こうした点に対し、ムギの文化にはこうしたことばの存在が指摘されてきていない。つまり、ウイグル族にとってのナンは、日本語の“ごはん”に相当する食べ物とはいえない可能性があるということである。「主食」「副食」の問題を論じた篠田と石毛によれば、コメは栄養的に優れている^{iv}から「主食」に相当する、ということであり、そのバランスに劣るムギによってつくられる「パンは主食ではなく、食事を構成するいくつかの要素のひとつにすぎない」食べ物であるとされてきた(石毛 1983: 412-413・1986: 21-22、篠田 1972: 43-59)。しかし、ウイグル族のナンは、「まず、ナンをなくして、ウイグル族の日々の生活は到底なしえない」(Abdukérîm 1996: 31)とされる食品である。ムギ食文化圏のパン、

そしてウイグル族のナンは、コメのようではなくとも、ムギ食文化圏内における異なった食事観のうちにおいて、他の食品とは違った、パンのあるべき位置づけをもっていることが考えられた。本論は、その位置づけを、ウイグル族のナンの食卓における位置づけから描き出していくことをこころみる。

(2) 調査方法

本論のデータは、中国新疆ウイグル自治区、区都ウルムチにおける2001年10月~2002年3月、2002年5月~2002年10月の約10ヶ月にわたるフィールド調査をもとにしている。調査方法は、ウルムチに家庭を持つウイグル族からの聞き取りと、家庭内における食事の展開方法の参与観察である。使用言語はウイグル語で、状況に応じて漢語をもちいている。

現在、新疆のウイグル語表記にはアラビア文字がもちいられている。過去にはキリル文字がもちいられたこともあり、その使用状況は流動している。本書のウイグル語表記は、パソコン上のウイグル語表記としてあるUKY (uyghur komputer yeziqi) をもちいおこなった。

(3) 調査地概要

本節では、調査地ウルムチ市の概要と各調査家庭について述べる。

1) ウルムチ

新疆ウイグル自治区は中国最西端に位置している。ウルムチ市は、その区都である。ウルムチ市の人口は181万5,296人、ウイグル族の人口はそのうちの約13%にあたる24万1,008人を占めており、漢民族人口が約73%を占める、漢民族が過半以上を占める土地となっ

* 国立民族学博物館 (日本) 外来研究員

ている。

現在市内に居住する住民は、大部分が区都として成立して以後の急速な発展とともに移住してきた人々によって占められている。1949年中国人民解放軍の解放以前のウルムチ市における建造物は、数軒の層建て建築を除いて、ほとんど全てが平屋建ての住居であった（乌鲁木齐市地方志编纂委员会編集室（編）1987：23）。現在のウルムチ市は数十階建ての高層ビルが建ち並ぶ都市であり、生活におけるテレビ、冷蔵庫、洗濯機などの家電の普及率は100%を超えている（乌鲁木齐党史地方志编纂委员会（編）1994：252）。

2) 調査家庭

ウルムチ市では3軒の住居をえらび、調査をおこなった。観察をおこなった住居については、便宜的にA家、B家、C家と名称をつけ、論をすすめる。各住居の居住者は、婚姻夫婦の女性（妻）をエゴとし、住居の名称とエゴとの関係を記すことによって居住者としての位置づけを示していく。それは、本書が、住居に焦点をあてることにより、その場ですごく中心人物として、妻である女性をエゴとして示していくことが有用であると考えられたためである。それぞれの住居の概要は、メンバー構成、出身地、住居の内装、収入から述べていく。

A家はA家夫、A家エゴ、A家長女、A家長男、A家次女の5人の居住者がいる。A家夫は自身が1歳のときに両親とともにグルジャ（ghulja/伊宁）よりウルムチ市に来ている。A家エゴは3つの住居のうちでは最もウルムチ市の滞在が長い。A家エゴは曾祖父母の代からウルムチ市に住んでおり、それ以前はトゥルパン（turpan/吐鲁番）に住居があったという。現在A家があるのは、ウルムチ市中心部に近い西北路のアパートの6階で、部屋数は3つでバルコニーがある。食卓数は2つで、そのうち主に使用する食卓はひとつである。居住者の職業構成は、A家夫が友人の営む事業のもとでバイクの運転などの手伝いをする。収入は月1,000元～2,000元である。A家エゴは友人の商売の手伝いをしていて、収入は月600元前後である。A家長女は大学生、A家次女が高校生、A家長男が中学生である。

B家はB家夫、B家エゴ、B家長女、B家次女の4人住まいだが、近所に住んでいるB家エゴの母が頻繁にB家に訪れている。住まいはウルムチ市内においては郊外の、中心地から遠い九家湾という北西地域の一角にある。住居は、中庭と葡萄棚のあるつくりをした平屋

だての住まいで、B家夫の自作である。部屋数は5つだが、中央にある中庭も、人々が過ごす大事なスペースの1つになっている。B家夫は大学進学時にアクス（aqsu/阿克苏）からウルムチ市に来ており、B家エゴは両親の仕事の都合で1歳のときにチョチェック（chöchek/塔城）よりウルムチ市に来ている。職業構成はB家夫が大学の教授をしている。収入は約3,000元である。B家エゴは、以前は託児所で保母として働いていたが、現在は専業主婦である。B家長女は大学生、B家次女は高校生である。

C家はC家夫、C家エゴ、C家長女、C家次女とC家エゴの母親との5人住まいである。住まいは新疆大学の構内で、アパートの3階である。大学構内に住居がある理由は、C家エゴが大学構内の会社で働いているためである。部屋数は5つある。C家夫、C家エゴともに高等学校進学時にウルムチ市にやってくる。C家夫はカシュガル（qeshqer/喀什）の出身でC家エゴはヤルカンド（yeken/莎车）の出身である。職業構成は、C家夫が商人である。C家夫の商売はパキスタンなど隣国との買付けも手がけているため、大きい収入があると考えられるが詳細は不明である。C家エゴは大学構内のサービス業勤務で収入は月約800元である。C家長女、C家次女はともに中学生で、C家エゴの母は無職で、C家で料理をつくったり、友人宅を訪れたりしてすごしている。

(4) ウイグル族の食べ物

本節ではウイグル料理の概要を述べ、後に実際の食生活をみていくときの手がかりとする。料理は、Abdukérimによる民族誌『Uyghur-örp-adetliri』（『ウイグル風俗習慣』）（Abdukérim 1996）とウルムチのレストランのメニューを参考として、そこからおもにフィールドワーク中、住居でつくっていることを確認できた飲食物について述べることで、その紹介とする。

1) ウイグル族の料理

Abdukérimの著書『Uyghur-örp-adetliri』（『ウイグル風俗習慣』）の食物に関する項は、私が注目するナン（nan）からはじまる。ナンは「ウイグル族の間に長い歴史を持ち、日々の食事の根幹を成す基礎的で伝統的な食物である。まず、ナンをなくして、ウイグル族の日々の生活は到底なしえない（Abdukérim 1996：31）」。

ナンは、小麦粉を水で練って発酵させ、かまどであるトヌール（tonur）で焼いたものである。ナンの語源は

ペルシア語である。ナンにはいくつかの種類が存在するが、ナンは、小麦粉を練ったものに、前回焼いた際の生地のかけらを混ぜることで、生地を自然発酵させて焼かれる。中身をくわえたり装飾をほどこしたりすることはほとんどなく、あっても表面に刻んだタマネギを振る程度である。ナンは各家庭で焼くものであるため、厳密には、形状にさまざまな違いがみられる。しかし、発酵、中身、表面について述べれば、ほとんど違いはない。

ナンのほか、いくつかの小麦粉加工食品が見られる。コイマック (quymaq) は、小麦粉生地を醗酵させ揚げた揚げパンである。サンザ (sangza) は小麦粉生地を麺状に細く延ばして揚げたものである。語源は漢語である。バカリ (baqali) は、パウンドケーキである。語源はペルシア語である。ピチネ (pichine) はクッキーである。語源はロシア語である。このほかに漢民族が食す馒头 *mántou* なども、ウイグル語で“湿ったナン” フール・ナン (*höl nan*) と呼ばれ、その食事の場に取り入れられている。また馒头 *mántou* が“ナン”とつけて呼ばれていることにくわえ、バカリ、ピチネなどの小麦粉加工食品も、語尾にバカリ・ナン、ピチネ・ナンとナンをつけて呼ばれることがある。このことは、ナンがトヌールで焼いたナンだけでなく、さまざまな小麦粉加工食品を包括する概念として広くもちいられていることを示している。また、ナンのカテゴリーがこのように多種類の語源からなっていることは、それが、異なった民族の小麦粉加工食品をとりいれることのできる、広がりを持ったカテゴリーとしてあることを示している。しかし、一般にナンと言えば、トヌールで焼いたナンを示しており、日々の食事はトヌールで焼いたナンを中心にいとなまれる。

こうしたナン、小麦粉加工食品とともにとられるのが、お茶であるチャイ (*chay*) といった飲み物である。飲み物は、チャイが最も多くみられる。チャイのほかに、ヨーグルトのケティック (*qétiq*)、小麦粉と砂糖、羊脂を熱してつくるハルワ (*halwa*) がみられる。ハルワの語源はアラビア語である。このほか、汁気の多い果物類のスイカであるタウズ (*tawuz*)、メロンであるコグン (*qoghun*)、ブドウであるウズム (*üjüm*) もナンを食べる際の水分としてとられる。このほか温かく料理されたワントンスープのチュチュレ (*chöchüre*)、汁ソバのウギュレ (*ügre*)、米粥のショウグルチ (*showigürüch*)、人参と肉の油粥のショイラ (*shoyla*)、肉、野菜と薄く延ばした麺をスープとともに煮たチョップ (*chöp*)、ほ

うとうスープのスユカシ (*suyuqash*) も、ナンを食べる際の水分として食される。ショイラの語源はペルシア語である。なお、ほうとうスープとしたスユカシは、ウルムチのレストランのメニューなどではほうとうスープのみを指す名称としてもちいられているが、本来はスユック・アシ (*suyuq ash*)、直訳すると“水っぽい料理”として、ワントンスープ、汁ソバ、ほうとうを含む汁物料理の上位概念としてある。

こうした汁物料理、肉・内臓料理のほかに、汁のない料理であるマンタ (*manta*)、ラグメン (*raghmen*)、ポロ (*polu*) がある。マンタは2種類があり、肉まんに近い皮にイーストが入って膨らむ肉まん状になるボラック・マンタ (*bolaq manta*) と、膨らまない蒸し餃子状のピットイル・マンタ (*pétir manta*) がある。ラグメン (*raghmen*) はゆでうどんに炒めた肉と野菜をかけたものである。ポロ (*polu*) は米と人参、羊肉との炊き込みご飯である。これらのマンタ、ラグメン、ポロといった料理は、スユック・アシに対しコユック・アシ (*qoyuq ash*/濃い料理) と呼ばれる。

こうしたスユック・アシからコユック・アシにいたるまで、料理は一種類の料理が、一つの火元、ひとつの鍋によってつくられる。2つ以上の料理が組み合わされることはまれである。

2) ナンと食卓

ナンは、家庭において、特徴を持った食卓への提供方法をなされる。それは、ナンが食卓に放置されるという形式であるところである。ナンは、乾いた気候により、保存に手間がかからないため、食卓へあげたものを台所へ下げたりする必要がない。つまり、食卓に出した分が食後に残ってしまったとしても問題がないため、1度に



写真：食卓に放置されたナン (A 家)

食べきる量を設定して食卓に出す必要がないのである。ゆえに、食卓においておくナンは、普通は見栄えのよい分量を一定量、多くは3~4枚を山状に積み上げて食卓に放置しておく形式がとられている。そうして皿にのせられたナンは、必要に応じて補給をされ、複数回の食事においても継続して同じ皿のまま食卓にのりつづける。

世界の配膳方法の類型化をこころみてきた石毛は、その類型を「空間展開型」「時系列型」の2つとしている(石毛 1991: 9-10)。「空間展開型」は、日本の配膳にみられる、食べるものを1度に目の前に並べてしまう配膳方法である。この方法は、日本のほか、朝鮮半島、アラブ、インド亜大陸にみられるとされている(石毛 1991: 7)。「時系列型」は、ある料理を食べ終わるとその皿をさげて、次の料理をもってくるヨーロッパのコース料理にみられる配膳方法である。しかし私の観察したこの事例はどちらにも合致しない。私はこうした形式を食物の「放置型」と命名したい。

2. ナンをめぐる食事の概念

(1) 「食事」ではない食事

本節ではウイグル族にとっての「食べる」、「飲む」、が表現する行為をみていく。料理を「食べる」、飲み物を「飲む」、ということばは、異文化においては日本語の指す意味と、違う意味を指すことがある。

乾燥したウルムチの気候では人々は頻繁に水分を取ることを必要とする。夏には特に、人々は当地特産のメロンやスイカを大量に食し、また茶を飲みながらナンを食べる。そして、ウイグル語では、一般にナンを食べながら茶を飲むことを“茶を飲む(chay itish)”という。“ナンを食べる”ということばは使われないのである。そして、逆に“茶を飲む”といった場合、それはナンを食べることを含んだものとして表現される。茶だけを飲む場合には、「清茶を飲む(sin chay itish/清茶: 何も混ぜないで飲む)」というように強調表現しなければ通じない。食事は「タマック(tamaq)」といい、こちらに対応する動詞は「食べる(yeish)」のみである。

そして、こうした乾燥した環境に暮らすウルムチのウイグル族にとって、ナンは食卓への放置という方法によって配膳されている。そのためいつでも食べることができ、また食べきる必要もない。そのためナンを食べる

というときは、食べる時間の区切りを持たなくなってくる。その結果、それはウイグル語の「食べる」ということばからは離れた行動として認識されるようになっていく。そうした「食べる」ということばとナンとの乖離がどのような状況において表現されるのか、住居での参与観察中に採取した以下の事例をもとに分析していく。

住居の観察データは表1を参考資料とし、必要なデータは「食事番号」として表1から随時提示していく。

事例1: A家、6月22日、21:30(食事番号A-7)

私:「今日家に帰られてから「食事」をしましたか? (bügün öyge qaytqandin keyin siz tamaq yedingizmu?)」

A家エゴ「いや、まったく何も食べていないよ(yaq, men hich neme yéymidim)」

A家長女「お母さん。ナン茶を飲んだ? (apa, nanchay eshtigizmu?)」

A家エゴ「あぁ飲んだよ(hee, eshtim.)」

この事例は、19:30~21:30の間に家を離れていた私が、住居にいたA家エゴに対し、聞き取りによって夕方の食事について記録を取ろうとしたときの会話である。すでに18:00の時点で帰宅していたA家エゴは、聞き取り時には、もう就寝しようとしていた。私は、A家エゴの「全く何も食べていないよ」という返答から、A家エゴはなににも食べないままでもう寝てしまうのだろうか、と疑問に思った。そのためA家エゴとの会話の後に、A家長女に対し疑問に思っている旨を尋ねてみた。ゆえに、A家長女の発した「ナン茶を飲んだ?」という問いは、私がA家エゴに対し尋ねた後の、私のことばを補うものとして発せられている。

事例2: A家 6月25日、17:00(食事番号A-43)

A家エゴ「今日は『食事』をしたかい? (bügün siz tamaq yedingizmu?)」

私「朝はA家長女とナンと粥を食べたし、昼はA家長男の作ってくれた粥を食べた(etigende Adl bilen shipen, nan yedim, chüshte Asl etdghan shipen eshtim.)」

A家エゴ「では今日はまだ何も食べていないのだね(un-daqta siz hich nime yimidingizghu.)」

私が1日何も食べていなかったと知ったA家エゴは、この後ボロをだしてきてくれ、私とともに家にいた、A家次女との3人で食べた。

事例1から示されるのは、かれらのあいだでは「食事

表1 A・B・C3住居の食卓観察記録
Table 1 Table observation data in Home - A・B・C

A家の食卓観察記録
6月22日(土)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Af	Am	Ad1	As1	Ad2	調	妊
A-1	7:00	○	ナン・乳茶	T1						
A-2	8:30	○	ナン・乳茶		T1		T1	T1		
A-3	12:30	○	ナン・茶						T1	
A-4	14:30	▲	ガンパン			T1	T1	T1	T1	T1
A-5	16:00	○	杏			T1	T1	T1	T1	T1
A-6	18:00	○	杏		T1					
A-7	19:30	○	ナン・茶		T1		T1			
A-8	20:30	○	ナン・茶	T1						
A-9	21:30	○	ナン・茶・スイカ	外			外			
A-10	24:00	○	ナン・茶			T1			T1	

6月23日(日)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Af	Am	Ad1	As1	Ad2	調	妊
A-11	7:00	○	ナン・ショルバ	T1						
A-12	8:00	○	ナン・ショルバ		T1			T1		
A-13	8:30	○	ナン・ショルバ				T1			
A-14	9:00	○	ナン・ショルバ			T1		T1	T1	
A-15	11:30	○	ナン・茶		座らず					
A-16	13:00	▲	掛面		T1	T1	T1	T1		
A-17	13:30	○	ナン・茶		座らず					
A-18	15:30	○	ナン・茶・冷菜					T1		
A-19	16:00	○	ナン・茶・冷菜			T1		T1	T1	
A-20	16:30	○	杏			T1	T1	T1	T1	
A-21	19:00	○	スイカ		T1	T1	T1	T1	T1	T1
A-22	21:00	▲	ボロ		T1			T1	T1	
A-23	21:30	▲	ボロ	T2			T1			
A-24	22:00	▲	ボロ			T1				T1

6月24日(月)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Af	Am	Ad1	As1	Ad2	調	客
A-25	6:00	○	ナン・茶		T1					
A-26	7:30	○	ナン・乳茶	T1			T1	T1		
A-27	8:30	○	ナン・乳茶			T1				
A-28	9:00	○	ナン・茶	T1			T1			T1
A-29	11:30	○	ナン・乳茶					T1	T1	
A-30	13:00	▲	ボロ(Ad2 ナン・茶)				T1	T1	T1	
A-31	13:30	○	杏				T1	T1	T1	
A-32	15:30	○	スイカ			T1	T1	T1	T1	
A-33	16:30	○	ナン・茶			T1	T1	T1	T1	
A-34	19:30	○	ナン・茶・砂糖	T1						
A-35	21:30	□	ナン・スユカシ	T1	T1		T1	T1	T1	
A-36	23:00	○	ナン・茶			T1			T1	

6月25日(火)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Af	Am	Ad1	As1	Ad2	調
A-37	7:00	○	ナン・粥		T1			T1	
A-38	7:30	○	ナン・粥	台所			台所		
A-39	8:00	○	ナン・粥			T1			T1
A-40	11:30	○	杏				T1		T1
A-41	12:30	○	粥				T1		T1
A-42	16:30	○	杏・クッキー					T1	T1
A-43	18:00	▲	ボロ		T1			T1	T1
A-44	19:00	▲	ボロ				T1		
A-45	20:30	△	ジュワフ	T1	T1	T1	T1	T1	
A-46	22:00	○	ナン・茶			T1			T1

B家の食卓観察記録
9月3日(火)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Bf	Bm	Bd1	Bd2	Bmm	調	病人7人	Bd1の友	林家の娘
B-57	6:30	○	ナン・乳茶・乾菓	T3	T3		T3	T3				
B-58	8:00	○	ナン・乳茶・乾菓		T3	T3			T3			
B-59	12:30	△	マンタ・乳茶・乾菓		T3	T3		T3	T3			
B-60	15:00	○	ナン・茶		前道			前道	前道	前道		
B-61	16:00	△	マンタ・乳茶・乾菓		T3			T3	T3			
B-62	17:00	△	マンタ・乳茶・乾菓			T3					T3	
B-63	18:30	○	桃・茶		T5	T5		T5	T5			
B-64	19:30	△	マンタ・茶									T5
B-65	20:30	△	マンタ・茶	T5								
B-66	21:00	△	マンタ・茶・乾菓	T3	T3	T3	T3	T3	T3			

C家の食卓観察記録

7月14日(月)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Cf	Cm	Cd1	Cd2	Cmm	調	観戦男性	運転手	観戦の娘
C-72	6:00	○	ナン・茶					T2				
C-73	7:00	△	ナン・茶・サイ	T3	T3	T3	T5	T5	T5	T3		T3
C-74	10:00	△	ナン・茶・サイ							T3	T3	
C-75	10:50	△	ナン・コルダック	T1	T1	T3	T3	T3	T1	T1	T1	T3
C-76	11:30	○	ハミウリ(メロン)	T3	T3	T3	T3	T3	T3			T3
C-77	12:00	△	ナン・コルダック	T3	T3	T3	T3	T3	T3			
C-78	17:30	○	ハミウリ(メロン)			卓無し						
C-79	18:00	○	桃	卓無し								
C-80	18:30	—	アイス				卓無し					
C-81	21:00	□	ナン・スユカシ	T2	T2	T2	T2	T2	T2			

7月15日(火)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Cf	Cm	Cd1	Cd2	Cmm	調	観戦男性	運転手
C-82	7:30	○	ナン・茶・サイ	T2	T2	T2	T2	T2	T2		
C-83	12:00	△	ジュワフ		T2						
C-84	12:30	△	ジュワフ(残り)			T2	T2		T2		
C-85	13:00	○	ナン・茶・乾菓		T1						T1
C-86	13:30	△	ジュワフ			T2	T2		T2	T2	
C-87	14:00	△	ジュワフ					T2			
C-88	14:30	○	ナン・茶・乾菓				T2		T2	T2	
C-89	16:00	△	ジュワフ	T2			T2		T2	T2	
C-90	16:30	○	ハミウリ(メロン)				T3		T3	T3	
C-91	17:30	○	ハミウリ(メロン)			座らず					
C-92	19:00	□	ナン・スユカシ	T2	T2	T2	T3	T2	T3		

7月16日(水)

食事番号	時間	タイプ	食事内容	Cf	Cm	Cd1	Cd2	Cmm	調	Qd2 no. 5	客2人	近所の親戚
C-93	7:00	○	ナン・茶					T2				
C-94	9:30	○	ナン・茶					T2	T2			
C-95	10:30	○	ナン・茶・乾菓				T2		T2	T2		
C-96	13:00	○	ナン・茶・乾菓	T1	T1	T1	T1		T1			T1
C-97	13:30	▲	ラグメン	T1	T1	T3	T1	T3	T1			T1
C-98	14:00	○	ラグメン(残り)				座らず					
C-99	15:00	○	ハミウリ(メロン)									
C-100	16:00	○	ハミウリ(メロン)	T3			T3	T3		T3		
C-101	18:00	○	ナン・茶				T3					
C-102	19:00	○	ナン・茶				T3					
C-103	20:00	□	スユカシ		T3							
C-104	21:00	○	ナン・茶・乾菓	T2		T2	T2		T2			
C-105	21:30	○	ナン・茶・乾菓	T2	T2	T2	T2		T2			T2

食事タイプ記号凡例
○「チャイ」(ナン・茶・果物・乾菓)
□飲む「タマック」
△「チャイ」に変化する「タマック」
▲「タマック」

行動記号凡例
■ 食事 (白文字はテーブル、あるいは食事場所)
□ 外出
■ 睡眠
□ 非居住者の不在

注1) 時間は30分毎に切ったものを掲載した。
注2) テーブル番号が示す各住居のテーブル配置状況については本論では割愛する。

(tamaq、以下タマック)を「食べましたか? (veding-izmu)?」と尋ねると、それはナンを食べて茶を飲むこととは別の意味とされてしまっていることである。事例2に示されるのは、1つはやはりナンを食べることは「食事 (タマック)」としてあつかわれなないことであり、もう1つは、ナンが「タマック」ではないだけではなく、粥のような料理も「タマック」としては扱われていないことである。ウイグル族にとって「タマック」とは何か。次節では、その意味の分析をこころみる。

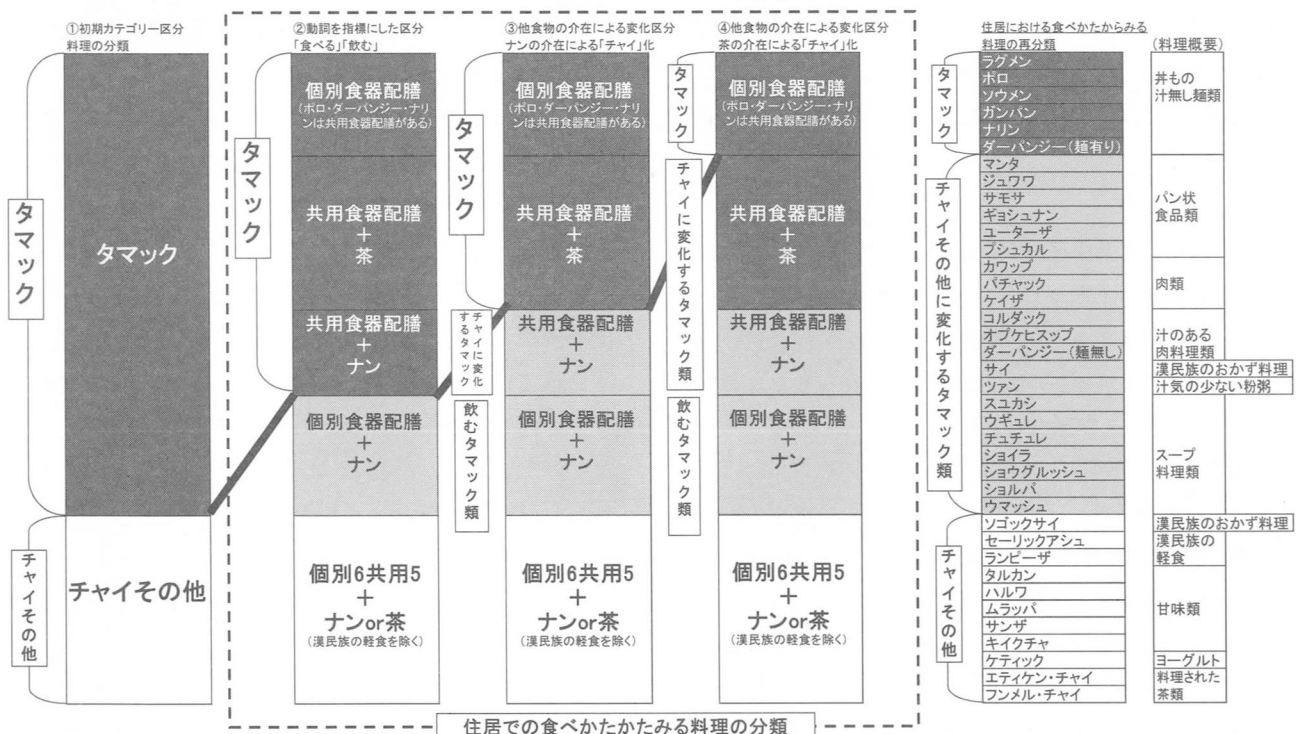
(2) 単独で食べられる料理「タマック」

ウイグル族の料理を分類していくと表2のような階層に分類することができた^v。第一段階は、人々にタマックとは何かと聞いたときの答えによるものである。この分類についてウイグル族の人々の見解は明快であった。「熱をくわえて料理をしたもの、小麦粉をくわえて料理したものは全てタマックと呼ぶ」のである。料理をしたものを「タマック」と呼び、その他果物、茶、ジュース類、そしてナンを茶とともに食す事を「タマック」に含まない。これらの料理は、ウルムチのレストランのメニューにおいてもタマックとされている（熊谷 2004）。この区分を第1段階としておく。

第2段階に「タマック」に分類されたものを、動詞という指標から分類した。前述のように、ウイグル語で食事を「タマック」と呼び、これに対応する動詞は「食べる (yeish)」である。そしてウイグル料理のなかには汁物があるが、これを食べる際に「食べる」という動詞を使用しない。ウイグルではこれを「飲む」と言い、汁ソバ (ウギュレ) を「飲み」、すいとんスープ (スユカシ) を「飲み」、ワンタン (チュチュレ) を「飲む」。これらは茶と同じようにナンを浸しながら食すことが住居ではおこなわれる。これを「飲む」ことは、「食べる (イエイッシュ)」と対応する「タマック」のカテゴリーとはずれがあり、完全には一致しない。つまり「タマック」であっても「タマック」に対応する動詞「イエイッシュ (食べる)」、つまり「食事を食べる (タマック・イエイッシュ)」ではないという、いわば中間的カテゴリーなのである。それは前節の事例2の粥のように、「タマック」を食べたとはいみなされない。

第3段階では、スープ料理でもチャイでもない「食べるタマック」が「チャイ」化する契機という指標によって分類をおこなった。それは、具体的には観察記録、B-59~66において、すべて食事の呼びかけが「お茶を飲もう」であったことをきっかけに、おこなった分類

表2 食べかたからみるウイグル料理の再分類
Table 2 Re-classification of Uighur dishes seen from home dining



である。B-59～66 観察記録においてだされた料理は、ボラック・マンタ（皮発酵型の肉まん）である。マンタは「食べる」と対応している「タマック」であった。ゆえにこのときの食事に対する呼びかけがすべて「チャイシチャイリ（お茶を飲もう）」であったのに対し、私は、いったいボラック・マンタとは区分はチャイなのか、タマックなのか、という問いを発した。すると、A 家長女は、「食べる量が少なければ種類はタマックでもチャイとよぶ」と答え、B 長女は「茶が食卓に出た場合は“茶を飲む（茶をに浸しながら食べる）”であってタマックではない」というように説明した。つまり、タマックは常にタマック（食事）としてとらえられるのではなく、食べる量の多い少ない、あるいはナンのように茶に浸して食べることで、ナンと茶の組み合わせとおなじく「チャイ（食事ではない）」化するのである。こうした食べかたが共通するのは、ナンと同じくやはり中央盛りで、個人の食事量に対しノルマが無く、残す事にためられない料理類の場合である。ただしこれらの料理はナンと茶を飲む事だけよりは、やや重みのある「チャイ」カテゴリーであろうと考えられる。

この表2の段階的分類を見ることで、ウイグル族の料理のうち何が「チャイ」でなにが「タマック」であったかが、分析によって変化していくことがわかる。住居における食べかたをみることにより、初期の「タマック」カテゴリーは、そのほとんどが「チャイ」化する料理となり、初期の「チャイ」と「タマック」の数量比とは逆転した分類がなされるのである。つまりウイグル族の料理は住居から見た場合、そのほとんどがカテゴリー上はタマック外、あるいは「チャイ」なのである。

(3) 「チャイ」と「タマック」からみる一日の食事

「チャイ」と「タマック」によって構成される一日の食事は、「朝ごはん」「昼ごはん」「晩ごはん」といった形態をとってはいなかった。調査家庭でみられた1日の食事の内容（表1：食事内容）を、前節2（2）でおこなった分類によって整理していくと、表1「タイプ」のようになる。これをみると、ウイグル族の住居の食事の回数は、朝、昼、晩の3回食べるといった食事に比すれば、A、B、C どの住居においても非常に多いことがわかる。人によっては1日に6回、7回の食事があたりまえになっている。そして、そうした1日の食事において、「チャイ」化しない「タマック」分類の食事とは、それ以外の食事

に対して非常に少ないことがわかる。なかには、「タマック」を1度も食べていない日さえ存在している。これによってウイグル族にとっての「タマック」とは朝、昼、晩に食べなければならないというものではないということが確認される。ここにおける食事行為の根幹をなしているのはナンを伴う「チャイ」であり、日に幾度もとられる「チャイ」、つまり連続する軽食という食べかたによって形成される食事文化をそこには確認することができる。

(4) 共有される食事「チャイ」

食物（ナン）は食卓に放置され、いつでも人々は好きな量を食べることができる。そして、この住居の食事条件は居住者がバラバラで食事をする、という形態を生まなかった。ナンの他、ほとんどの食事が食事量を加減できる中央盛り配置、というこれらの条件が逆に促したウイグル族の食事態度の特徴は「共有」であった。ウイグル族の住居の食事の特徴は、一日に6～7回おこなわれるという食事回数の分散度にたいして、在宅者の食事共有率が非常に高いことである（表3）。ここでは、食事の共有がどのようにおこなわれるのか、事例から確認していく。

事例3：A 家、6月24日 15：20（食事番号A-32、33）

A 家長女「私は今日学校で玉葱のパン（回族のつくる餅子）を1個しか食べなかったからおなかがすいているの」

この日学校より帰宅したA 家長女は15：20、帰宅時家にいたA 家長男、A 家次女、私とともに、まずスイカを食べた（A-32）。そしてその後、A 家長女が上記のこととともに16：30に4人分の茶（A 家長男、A 家次女、私、A 家長女）を注ぎ、4人でナンをかこんだ（A-33）。このとき、まえから家にいたA 家長男、A 家次女は、A 家長女の帰宅前にポロと果物を食していたが、在宅者が食事をしたのかどうかはA 家長女には全く考慮されていない。そしてA 家長男、A 家次女もそれに対して何も言及していない。このときA 家長男、A 家次女および私は、最初にA 家長女が割ってくれたナンひとかけのみを茶とともに食したがA 家長女はそのほかに15cm 直径のナンの半分近くを食した。

上記の事例3によって示されるのは、個人の空腹時において、在宅メンバー等その場にともにいる人々は、茶は共有するものとみなされているということである。A 家長女は自身の空腹感によってこの食卓の準備を開始し

表3 A・B・C3住居における在宅者・食事参加人数一致率
Table 3 The rate of agreement of the meal participation number of people

A 家

6月22日(土)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
1	ナン・乳茶	1	1		
2	ナン・乳茶	3	3	100%	
3	ナン・茶	3	2	66%	A 家長女抜き※
4	ガンパン	5	5	100%	
5	杏	5	5	100%	
6	杏	6	6	100%	
7	ナン・茶	2	2	100%	
8	ナン・茶	3	1	33%	A 家夫個食
9	ナン・茶・スイカ	6	2※		
10	ナン・茶	2	2	100%	

6月22日の食事参加人数一致率

90.00%

※全体一致率＝参加人数合計÷在宅人数合計(在宅1、参加1の事例は除く)

A 家居住者：5人＋調査者

※9は屋外持ち出し事例につき一致率からは除外した。

※3 Ad1は調理中につき参加せず。

A 家

6月23日(日)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
11	ナン・ショルバ	1	1		
12	ナン・ショルバ	2	2	100%	
13	ナン・ショルバ	2	1	50%	A 家長男個食
14	ナン・ショルバ	3	3	100%	
15	ナン・茶	4	1	25%	A 家エゴ個食※
16	擗面	5	5	100%	
17	ナン・茶	4	1	25%	A 家エゴ個食※
18	ナン・茶・冷菜	1	1		
19	ナン・茶・冷菜	3	3	100%	
20	杏	4	4	100%	
21	スイカ	6	6	100%	
22	ボロ	3	3	100%	
23	ボロ	4	2	50%	タマックの食事拒否
24	ボロ	6	2	33%	タマックの食事拒否

6月23日の在宅者食事参加人数一致率

68.75%

※15、17 Am歩きながらナンを食す。

A 家

6月24日(月)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
25	ナン・茶	1	1		
26	ナン・乳茶	3	3	100%	
27	ナン・乳茶	1	1		
28	ナン・茶	4	3	75%	接客
29	ナン・乳茶	2	2	100%	
30	ボロ(Ad2ナン・茶)	3	3	100%	
31	杏	3	3	100%	
32	スイカ	4	4	100%	
33	ナン・茶	4	4	100%	
34	ナン・茶・砂糖	5	1	20%	A 家夫個食
35	ナン・スユカシ	5	5	100%	
36	ナン・茶	2	2	100%	

6月24日の在宅者食事参加人数一致率

85.71%

A 家

6月25日(火)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
37	ナン・粥	2	2	100%	
38	ナン・粥	2	2	100%	
39	ナン・粥	2	2	100%	
40	杏	2	2	100%	
41	粥	2	2	100%	
42	杏・クッキー	2	2	100%	
43	ボロ	3	3	100%	
44	ボロ	3	1	33%	タマックの食事拒否
45	ジュワフ	5	5	100%	
46	ナン・茶	2	2	100%	

6月25日の在宅者食事参加人数一致率

92%

B 家

9月3日(火)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
57	ナン・乳茶・乾菓	3	3	100%	
58	ナン・乳茶・乾菓	3	3	100%	
59	マンタ・乳茶・乾菓	4	4	100%	
60	ナン・茶	11	10	90%	B 家長女抜き※
61	マンタ・乳茶・乾菓	4	4	100%	
62	マンタ・乳茶・乾菓	5	2	40%	接客
63	桃・茶	4	4	100%	
64	マンタ・茶	3	1	33%	隣家の娘個食
65	マンタ・茶	3	1	33%	B 家夫個食
66	マンタ・茶・乾菓	6	6	100%	

9月3日の食事参加人数一致率

82.60%

※60 Bd1 自室にて電話中。

C 家

7月14日(月)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
72	ナン・茶	1	1		
73	ナン・茶・サイ	9	9	100%	
74	ナン・茶・サイ	11	4	36%	接客
75	ナン・コルダック	11	11	100%	
76	ハミウリ(メロン)	7	7	100%	
77	ナン・コルダック	7	7	100%	
78	ハミウリ(メロン)	5	1	16%	C 家長女個食
79	桃	5	1	16%	C 家夫個食
80	アイス	3	1	33%	C 家次女個食
81	ナン・スユカシ	6	6	100%	

7月14日の食事参加人数一致率

72.30%

C 家居住者：5人＋調査者

C 家

7月15日(火)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
82	ナン・茶・サイ	6	6	100%	
83	ジュワフ	5	1	20%	C 家エゴ個食
84	ジュワフ(残り)	4	3	75%	C 家エゴ母抜き
85	ナン・茶・乾菓	8	2	25%	接客
86	ジュワフ	6(8)	5(7)	83%	C 家エゴ母抜き
87	ジュワフ	6(8)	1(3)	37.50%	C 家エゴ母個食
88	ナン・茶・乾菓	5	5	100%	
89	ジュワフ	6	6	100%	
90	ハミウリ(メロン)	5	5	100%	
91	ハミウリ(メロン)	5	1	20%	C 家長女個食
92	ナン・スユカシ	6	6	100%	

7月15日の食事参加人数一致率

66.12%

※86、87では、85から継続して接客にあたった
居住者と訪問者の人数を除外して%の換算をおこなった。

C 家

7月16日(水)

	食事内容	在宅人数	食事参加	人数一致率	状態
93	ナン・茶	2	2	100%	
94	ナン・茶	2	2	100%	
95	ナン・茶・乾菓	5	4	80%	C 家エゴ母抜き
96	ナン・茶・乾菓	8	7	87%	C 家エゴ母抜き
97	ラグメン	8	8	100%	
98	ラグメン(残り)	4	1	25%	タマックの食事拒否
99	ハミウリ(メロン)	3	1	33%	C 家長女個食
100	ハミウリ(メロン)	4	4	100%	
101	ナン・茶	1	1		
102	ナン・茶	1	1		
103	スユカシ	5	1	20%	C 家エゴ個食
104	ナン・茶・乾菓	4	4	100%	
105	ナン・茶・乾菓	6	6	100%	

7月16日の食事参加人数一致率

76.47%

注1)「状態」は人数一致のみられなかった状況を説明する。

2)「タマックの食事拒否」と「接客」は、慣習的に不参加がみられるため、色分けして提示をおこなった。

3)1人が不参加、あるいは1人が個食の際は、「状態」に行為の該当する居住者名をあげた。

4)不参加・個食の理由が明白にみとれた場合は、「状態」にその理由を記載した。

ており、また、この茶の共有に対して、A家長男、A家次女は、昼時にはポロという「食事（「チャイ」化しない「タマック」）」をしていた（A家次女はナンを選択したが）のにもかかわらず、再び「食事」をする事に対してひるむ様子やことばはなく、A家長女にもそのことを気遣うことばはなかったからである。というのも、この茶の時間に食べた量は、空腹だと言ったA家長女が在宅者よりは多めのナンを食し、他のメンバーは、A家長女が最初に砕いたナンの小片のみである。つまり、この食卓においては、最初にわけあうナンの小片以外は空腹、非空腹に応じて個人の好き好きで食べ、空腹でなければ茶を飲んでいればいいという食卓なのである。そして、この食卓の存在に対し、在宅の2人は、空腹であったから食べる、という目的を持って食卓をかこんだのではないことがいえる。いわば、かれらは、その場に居合わせたからこそ食べたのである。

次に、居住者以外の人間の参加する食卓の共有事例をみていく。

事例4：C家、7月14日、7：30～

居住者5人、私、C家の親戚3人の合計9人でサイ（汁の多い炒め物）とナンと茶で朝食をとる。9：50にほぼ全員食べやめたところでC家エゴが

「よし、コルダックを作ろう」と言う。

今朝食が終わったばかりでは、と私は思ったが、それは、これから来る、親戚2人が帰郷する車の運転手のためにつくるものであった。その運転手2人は10：05にやってきて、まずナン・茶・サイで歓待された（食事番号C-74）。このとき茶を出され飲んでいたのは運転手達2人のみである。居住者は総出で料理をしている。その間C家夫と親戚1人が訪問者2人のついている卓にときどき座って話をする。10：55、コルダックが完成する。訪問者2人、親戚、C家夫、C家エゴ、私（私は訪問者扱い）の6人は客間のテーブルでコルダックとナンを食した。他の居住者は居間の小テーブルでやはりコルダックとナンを食した（食事番号C-75）。

上記事例では、接待には訪問者にはまずナンを食べてもらい、それから食事を提供するという順序をとっていることがわかる。また、訪問者に出す食事があるからといって、居住者が他の食事（ここでは朝のナン茶）をひかえることなどはされず、早朝のナン茶はとられていることがわかる。その食事間の時間の差は1時間しかない。

しかしどちらも共用食器盛りの料理であるため食事量は個人で加減は可能である。そしてこの事例では、朝食をとったばかりで、客間においての食事には加わる必要のなかった居住者達も、別卓でコルダックを食している。

これらの朝食、コルダックはどれも食事量が自由に決定できる料理で、どちらも、食べきらなくてもよい料理である。この、時間を限らずに何度でも食べられる、いわばつまみ食いの的な食事においては、ナンを含め、供した食事が残るということについては気にされることはない。残ったコルダックはこのあと昼どきにもう1度食されることになる。このように、ウイグル族の住居における食事は規則性を持たずに設定され、「チャイ」の分類になる食事や、ナン茶、果物といった「チャイ」的なものによる“つまみ食いの食事”（目の前にある料理を食べきらなくてよい食事）は何度でもおこる。そして、こうした食卓のつまみ食いにおいては事例3のように、食卓を共有する者が、食事をしたかどうかを考慮する問いが発されることはない。また、そうした場における「タマック」的な食事でもまた、上記の事例4のように何時であつてもナンと同じように自由に時間設定がなされる。つまり、「チャイ」は時間無制限な食事であるがゆえに「タマック（食事）」外となり、食事の時間設定は状況次第で、とれるタイミングにはいつでもとるという食事時間の決定である。この食事時間を決定する要素と食卓の中央盛り配置が、居住者の食卓の共有を何度でもおこなう事を可能とする。

3. 結論

本論は、ムギを主要な穀物とする文化における食事の概念、その食事の場のなりたちを、ウイグル族を事例に論じてきた。そこで明らかにしてきたのは、ウイグル族の食事が「タマック」と「チャイ」という区分によってなりたち、その区分は、一日を多数の「チャイ」、一日一度あるかないかの「タマック」によってなりたてていたということ、そして、そうした「チャイ」という、おもにナンを中心として展開する食事の場のなりたちは、共有という食事の姿勢とともに成立していたということである。この「チャイ」と「タマック」とのあいだにおける「チャイ」を構成するものとしてのナンの位置づけは、「ごはん」「おかず」の組み合わせが「食事」を

構成するという、コメ食文化のコメの位置づけとはまったくことになった位置づけであるといえる。その食事は「朝ごはん」「昼ごはん」「晩ごはん」といった形態をとらず、連続した「チャイ」という食べかたをとり、その根幹にナンを見出すことができた。

ナンをめぐり「共有」される、この食事空間は、「チャイ」を中心として、規定された食事時間による成員の束縛をせず、決まった人数のための調理を必要とせず、いついかなる時間においても放置されたナンによって食べる人をむかえるという、常に食べることに對し開かれた食卓である。この食卓を持つウイグル族の住居において“食べる”ということは、食べる量を規定し、時間を規定し規定された成員を集めて食す場を持つ文化における食事とは異なる行為として機能していることが考えられる。この食事の場がウイグル族のあいだでいかなる社会的意味をおびているかどうかは、これまで述べてきたものとは別の、社会関係に視点をひろげた論考が必要と考える。

<参考文献>

- 1) 石毛直道：「稲作社会の食事文化」佐々木高明編『日本農耕文化の源流』pp391-415, 1983, 東京：日本放送出版会。
 - 2) 石毛直道：「米食民族比較からみた日本人の食生活」『生活学の方法』、中鉢正美（編）、pp10-26, 1986, 東京：ドメス出版。
 - 3) 石毛直道：『魚醬とナレズシの研究』1990, 東京：岩波書店。
 - 4) 石毛直道：「食卓文化論」『国立民族学博物館研究報告別冊 16 号現代日本における住居と食卓』pp3-51, 1991, 大阪：国立民族学博物館。
 - 5) 石毛直道・吉田集而・赤阪賢・佐々木高明：「伝統的食事文化の世界的分布」石毛直道編『世界の食事文化』pp148-177, 1972, 東京：ドメス出版。
 - 6) 長田俊樹：『ムンダ人の農耕文化と食事文化：民族言語学的考察』1995, 京都：国際日本文化研究センター。
 - 7) 熊谷瑞恵：「ナンをめぐる中国新疆ウイグル族の食事文化」『文化人類学』69-1, pp1~24, 2004。
 - 8) 小山修三・秋道智弥・藤野淑子・杉田繁治：「『斐太後風土記』による食糧資源の計量的研究」『国立民族学博物館研究報告』6(3), pp363-596, 1982。
 - 9) 篠田統：「主食と文化形態—あるいは『主食亡国論』」石毛直道編『世界の食事文化』pp43-59, 1972, 東京：ドメス出版。
- i この主食作物に基づく色分けについては、日本もコメ食文化圏の中を含む。しかし、日本の民衆などにとって主食としての役割をコメが担ってきたかどうかに対し、相対するふたつの説がある。つまり、弥生時代以来日本人はコメを主食としていたという説と、日本人は様々な植物性食料を食べる雑食民族であるという説である。これについては石毛がすでに論証している（石毛 1986）。石毛は、小山らによる明治2年の飛騨国（岐阜県、高山・大野・吉城・益田）のエネルギー量分析を参考にした論証をすすめる（小山・秋道・藤野・杉田 1981）、明治2年の飛騨という典型的な山村においてさえ、総カロリー90%が穀類、うち57.5%がコメであるという、主食の5割以上がコメに依存しているという結果をしめし、これをコメに依存したものと位置付けている。
- ii ユーラシア大陸の主要穀物は、ムギとコメに大別される。この2つの地域では、ムギを主要とする地域に同時に分布する牧畜による産物の利用や、コメを主とする地域でのみ発達した醤油を加工する技術など、東西の食事文化にはっきりとした差異がみられる。東・東南アジアにのみ存在する醬の特徴は、石毛によって調査がおこなわれ、その結果は『魚醬・ナレズシの研究』（石毛 1990）にまとめられた。そこで描かれてきたのは、東・東南アジアに偏在する醬（味噌・醤油類）という調味料が、全てうまみとしてのグルタミン酸ナトリウムを発生させることを目的としてつくられているということである。生業としての牧畜が存在しなかったこの地域においては、肉や魚に比べたら安価であったコメに、エネルギーとしてのみならず、蛋白質源の主要な摂取源としても依存している。そのために胃に大量のコメを送りこむための副食物として、本来うまみに欠ける野菜に塩味とうまみを添加する最適の副食・調味材料として醬があったのである。たとえばインド北東部と南部のコメ食文化圏は、牧畜が存在する。そのため、コメに全面的に栄養源として依存する必要のないことによって、醬は存在していない。このことから、醬がコメへの栄養的依存から発生するという性質をもっていることがわかる。これによってユーラシアの主要穀物による食事文化は、まずコメ食文化圏の醬という調味料によってはっきりとした違いを示されていることがわかる。
- iii ムギ食文化ムギ食品にはヨーロッパに多い、イースト醗酵させて焼くいわゆる「パン」、アラブから中央アジアにかけての、イーストは非醗酵で焼かれる「ナン」、インドにある非醗酵のベタ焼きである「チャパティー」、チベットにある大麦のムギコガシ「ツェンパ」、他にアラビキガユの「オートミール」などがある（中尾 1972：45-88）。
- iv 篠田および石毛は、「主食」という概念の生成理由を、コメの必須アミノ酸含有量にもとめている。必須アミノ酸は、人体構成に非常に重要であり、人体内で合成できないために食餌から摂取しなければならない栄養素である。そして重要なのは、コメが必須アミノ酸を多く含んでいるのに対して、ムギはやや劣っているという食物だということである。生物価で換算した場合、そのアミノ酸の含有量の対比はコメ：ムギ＝78：50になる（吉川・芦田（編）1990：239）。この結論は、もし穀物から成人が必要とするタンパク質を摂取するとすれば、コメであれば1日5合で足りるが、パンであった場合3キログラムを必要とするという結果になってあらわれる。つまり1日5合のコメであれば、胃拡張を覚悟すれば摂取は可能であるが、3キログラムのパンはとうてい胃にははいりきらない。つまり、コメのほうがムギよりも必須アミノ酸摂取の効率がよい。これが篠田と石毛のいう、コメが「主食」とみなされる理由である。
- v 表2の料理の項目は、ウルムチにおけるレストランのメニューとAbdukérinの民族誌を参考に作成した。

- 10) 中尾佐助：『料理の起源』1972, 東京：日本放送出版協会。
- 11) 中尾佐助：『分類の発想』1990, 東京：朝日新聞社。
- 12) 吉川春寿・芦田淳（編）：『第四版 総合栄養学事典』1990, 同文書院。
- 13) 乌鲁木齐党史地方志编纂委員会（編）：『乌鲁木齐市志』1994, 新疆人民出版社。
- 14) 乌鲁木齐市地方志编纂委員会編集室（編）：『乌鲁木齐』1987, (内部発行)。
- 15) Abdukérim, R : *Uyghur-Örp-Adetliri* [Uighur's customs and habits] Ürümchi : Shinjiang-Yashlar-Ösmürler-Neshriyati, 1996
- 16) Chang, K C : Introduction. *Food in Chinese Culture*. K,C,Chang (eds), 1979, Yale University Press.

第5章

身体活動と栄養の役割

第5章 身体活動と栄養の役割

高齢者における食事摂取基準は策定できるか？

佐々木 敏*

食事摂取基準において高齢者の推定エネルギー必要量は作れるか？ 「人がどの程度のエネルギーを摂取すべきか」は栄養からの健康管理における根本であるから、これは重要な課題である。必要エネルギーとは体重を保つのに適切なエネルギー摂取量と定義される。しかしながら、エネルギー摂取量を正確に測定する方法が確立していない。そこで、体重が一定の条件下では、それが消費エネルギー量に等しいことを利用して、二重標識水法を用いて一定期間（通常は2週間）の消費エネルギーを測定し、その間の体重の変化を勘案して、エネルギー摂取量とする方法が広く用いられている。この方法は対象者の肉体的・精神的負担が比較的に少ないという長所があるものの、測定費用が高価、測定に高度な技術が必要という短所に加え、身体活動レベルを別途測定しなくては実際の健康管理に用いにくいという大きな短所を有している。したがって、二重標識水法を用いたエネルギー消費量と、何らかの方法を用いた身体活動レベルの測定を同一の対象者に実施するのが定法である。ところが、身体活動レベルを正確に測定する方法はまだ確立していない。現時点では、一定期間にわたる身体活動記録法、(3次元) 加速度計による累積加速度の測定のいずれかが用いられることが多いようである。

ところで、エネルギー必要量の個人間差はかなり大きく、成人（高齢者を除く）では、およその標準偏差が男性 200kcal/日、女性 160kcal/日と報告されている。したがって、食事摂取基準のようなガイドラインに示す代表的な数値を得るためには、高度に標準化した上で相当数の対象者を用いた測定が必要となる。そのためには、検体の測定技術だけでなく、高度な疫学研究のデザインとそれを実行する技術が必須となる。

ところが、食事摂取基準が参照できる程度に信頼度が高く、かつ、国民代表性のある健康者が測定されたという条件下では、わが国の研究はわずか1つであり、それも中年成人男女に限定されており、かつ、身体活動レベルはごく簡易的にしか測定されていない。高齢者を対象とした研究になると、上記の条件を満たすレベルの研究はほぼ皆無である。その結果として、日本人の食事摂取基準（2010年版）では、高齢者については、諸外国の測定値を参考にしつつ、日本人高齢者で測定された身体活動レベル（十分な信頼度を有するとは言い難いものが多い）と基礎代謝量を測定した報告を参照して算定されている。そして、70歳以上がひとつの年齢階級となっている（その下の階級は50～69歳である）。

最近のオランダの報告によると、成人のエネルギー必要量はおよそ53歳までは男女ともにほぼ一定で、それ以後、年齢依存性に低下していくようである。これには基礎代謝量の低下と身体活動レベルの低下が共に影響している。この結果は、高齢者におけるエネルギー必要量の年齢区分を現行よりも細分化する必要性を示している。しかしながら、これは同時に、そのための研究の困難さを示しているものである。なぜなら、そのひとつの年齢階級集団ごとに、十分に信頼できる平均値と分布（標準偏差など）を算出しなければならず、かなりの合計対象者数が必要であることを示しているからである。さらに、高齢者の調査における対象者1人あたりの調査者負担は、若年や中年成人のそれよりも大きい。特に、身体活動記録を対象者本人が記録することは難しい場合が想定され、そのための方法論や技術の確立など、解決すべき課題は多い。

食事摂取基準において高齢者の推定エネルギー必要量

* 東京大学大学院 医学系研究科 社会予防疫学分野

は作れるか？ その成否は、エネルギー研究における疫学手法の開発が急務であり、その上で、高度かつ大規模なエネルギー消費量に関する疫学研究を実施できるか否かにかかっている。

第5章 身体活動と栄養の役割

成人寿命全期間における 活動誘導性エネルギー消費量と身体組成

クラス・R・ウェスタータープ*

<要約>

身体組成と基礎代謝および活動により消費されるエネルギーとの関係は、複雑かつ年齢依存的である。ここでは、成人寿命全期間における身体組成と1日のエネルギー消費量 (DEE; daily energy expenditure)、基礎代謝量 (BEE; basal energy expenditure) および活動誘導性エネルギー消費量 (AEE; activity induced energy expenditure) との関係性について調査する。最初に、成人 529 人 (18~96 歳) の横断的解析に関するデータを示す。被験者には、二重標識水 (doubly-labeled water) による DEE 測定、および重水素希釈 (deuterium dilution) による身体組成の測定を行った。AEE は、 $0.9 \times \text{DEE} - \text{BEE}$ として算定し、DEE/BEE から身体活動レベル (PAL; physical activity level) を算出した。52 歳までは、除脂肪量 (FFM; fat-free mass) と脂肪量 (FM; fat mass) には、男性では年齢との正の相関がみられたが、女性では有意な相関は認められなかった。DEE および AEE に対する年齢の影響はなかった。男性の平均 DEE (14.1 MJ/日) は、女性の DEE (10.7 MJ/日) より 27% 高かった。PAL の平均は、男性では 1.84、女性では 1.75 であった。52 歳を超えると、FFM、FM、DEE、BEE および AEE は、いずれも年齢と負の相関を示した。AEE に対する年齢の影響は BEE に対する影響より大きく、結果として、95 歳における PAL はわずか 1.36 であった。PAL と AEE は、いずれも FFM との相関関係が認められなかった (いずれも年齢調整後)。結論として、52 歳以下では、年齢が高くなるほど肥満傾向がみられたが、PAL および AEE の年齢との相関関係は認められなかった。52 歳以上の

高齢被験者における低いレベルの AEE と BEE は、高齢者における PAL の低下を意味していた。年齢調整された PAL と FFM との相関関係の欠如は、高齢者においては、身体活動の多さと FFM の増加との間に関係がないことを示唆していた。次に、運動トレーニングの影響を、トレーニングプログラムの前後における二重標識水法による DEE 測定の結果から評価した。トレーニング前には、PAL は、上記のような結果を示し、年齢依存的であった。初期の PAL は約 1.7 であったが、60 歳以上の被験者の PAL は、より低レベルであった。若年被験者の PAL は、運動トレーニングにより約 2.0 に改善されたが、高齢者においては運動トレーニングの影響がみられなかったことは興味深い。高齢者では、トレーニング以外の時間における身体活動の減少により運動トレーニングによる身体活動の増加効果が相殺されていた。以上のことから、高齢者における PAL の可変性には限界があることが想定される。

1. はじめに

一日のエネルギー消費量 (DEE; daily energy expenditure) は、基礎代謝量 (BEE; basal energy expenditure)、食事誘導性エネルギー消費量 (DIT; diet induced energy expenditure)、活動誘導性エネルギー消費量 (AEE; activity induced energy expenditure) の三要素からなる。基礎代謝量は、除脂肪量 (FFM; fat-free mass) によって決まり、したがって身体の大きさと相関関係にある。DIT は、食事の組成および摂取量によって決まる。これはエネルギーの 10~15% をタンパク質、30

* マーストリヒト大学 人間生物学科 教授

～35%を脂質、残りは糖質から得るという平均的食事によるエネルギー摂取量に対して約10%を構成する¹⁾。したがって、ヒトが必要なものを摂取する場合、DITはエネルギー消費量の10%となる。AITは身体の大きさや身体の動きと相関関係にある。それは、DEEの三つの構成要素のうち最も変動が大きい。DEEの10%がDITと仮定してDEEに0.9を掛け、そこからBEEを差し引くことによりAITが算出できる：すなわち、 $AEE = 0.9 \times DEE - BEE$ で求められる。代わりの方法として、BEEの差からDEEを調整することで、被験者の身体活動レベル(PAL; physical activity level)を算出できる：すなわち、 $PAL = DEE / BEE$ で求められる。DEEは加齢とともに、BEEの減少および身体活動の低下をその原因として減少する。ここで提示される疑問は、DEEの年齢による変動を遅延させること、あるいは予防することが可能か否かである。

1. どのように、またなぜ、年齢の上昇とともにDEEは変化するのか？
2. 習慣的に活動レベルの高い被験者において、DEEの変化の遅れは見られるのか？
3. 運動トレーニングに関して示される様な年齢によるDEEの変化を防止することは可能なのか？

日常生活条件下におけるエネルギー消費は主に二重標識水法(doubly-labeled water)で測定されている。典型的な観察頻度は、高活動レベルの被験者では1週間、運動量の非常に低い被験者では最長3週間を要する²⁾。ここでは、1982年、当該技法が最初にヒトに適用されて以来、公表されているデータを示す³⁾。エネルギー消費量より特定すると、BEEは重水素希釈法(deuterium dilution)により測定される身体組成と相関がある⁴⁾。

2. エネルギー消費と年齢

二重標識水法により評価されたヒトのエネルギー消費データが最初に編纂されたのは、1996年に行われた574人の測定結果の分析である⁵⁾。この総説では、成熟した豊かな社会では、被験者における日常生活下のエネルギー消費量が、体重、身長、年齢および性別に影響されると述べている。その結果は、エネルギー消費量の絶対値は、DEE、BEE、AEEいずれの場合においても、身体の大きさに応じて増加し、成人若年時に最高に

達し、それ以降は減少することを示すものであった。体格調整をした場合には、エネルギー消費量は一生を通じて年齢と共に減少する。最近、我々は、18歳から96歳までの成人529名を対象とした横断研究を発表した⁶⁾。成人全寿命期間のそれぞれの時期において、年齢が身体組成とエネルギー消費に与える影響には大きな差が認められた。遷移は40歳から60歳周辺に生じるものと考えられる。我々は、性別で区分したデータに分割回帰分析を適用し、データ中の移行分岐点の正確な位置を特定した。移行分岐点を分析に組み込むことにより、年齢を予測因子とする単純線形回帰分析上データの適正レベルが、全ての事例において有意に改善された。性別比較を容易にするために、これら分岐点の平均(52歳)を求め、被験者を女性166名、男性185名から成る18歳から52歳の若年被験者コホートと、女性74名、男性104名から成る52.1歳から74歳の老年被験者コホートに分けて解析を行った。

52歳までのコホートでは、身体組成およびエネルギー消費について、男女間で大きな差が見られた。52歳以下の女性の平均FFMは47.2kg (SD=7.0)であったのに対し、男性のFFMは30%多く、平均62.5kg (SD=8.4) ($p < 0.001$)であった。FFMおよび脂肪量(FM; fat mass)の両方とも、18歳から52歳の被験者男女においては、有意な正の相関を示した。高齢の被験者(52.1歳から74歳)ではFFMおよびFM両方ともにより高かったように、BMIは年齢に対して正の相関を示した。45歳では、ほぼ半数の被験者が、肥満(BMI; body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$)であった。FMの増加は、FFMの増加に関連付けられることは良く知られている。52歳以下の男性のDEEは、平均で14.1 MJ/日 (SD=2.6)であったのに対し、女性における平均DEEは、10.7 MJ/日 (SD=1.9)と27%も低かった。このDEEにおける3.4 MJ/日の差は、男性においてかなり多かったBEEおよびAEEに起因するところが多い。女性のBEEが平均6.2 MJ/日 (SD=1.0)であったのに対し、男性は平均7.6 MJ/日 (SD=1.2)であった。AEEについては、男女差はさらに大きかった。女性は、平均3.4 MJ/日 (SD=1.1)の活動エネルギーを消費するのに比べ、男性の平均消費量は、5.0 MJ/日 (SD=1.8)であった。この差は、DEEにおける男女間の差の60%に相当する。個人レベルでは、BEEはFFMとの有意な正の関連を示した。18歳から52歳までの男性の被験者では、FFMとPAL

の間に有意な相関はなく、女性の場合においても統計学的には有意であるが、非常に弱い正の相関であった。18歳から52歳で(FMとは独立して)FFMが高かった個人は、より活動的な生活状況にあったわけではなかった。

52歳以上では、男女両方において、年齢が上がるにつれてFFMやFMの低下に結びついていた。さらに高齢被験者における低いFFMは、FMの差を調整した後も維持された。52歳以上の女性では、FFMは、平均0.13kg/年低かったが(95% CI: 0.05から-0.20kg/年)、男性では、平均0.42kg/年低かった(95% CI: -0.32から-0.53kg/y)。18~52歳の被験者の、性別による平均FFMの差は15kgであったのに対し、最高齢の90~100歳では、その差は10kg以下であった。この年齢グループにおける相対的高齢者に見られたBEEの低さは、FMもFFMも少ない高齢被験者にのみ起因するものと考えられる。

3. 身体組成と習慣的な活動レベル

AEEは、高齢の被験者では有意に低かった。18~52歳のPALは、平均で男性1.84、女性1.75であった。90~100歳の被験者では、男女とも平均1.36であった。52歳以上では、年齢が増すにつれてFFMおよびPAL両方共に低下したが、この年齢層の最初の段階では、特に男性においては年齢による著しい影響がなかった。年齢調整されたFFM(FMに対しても調整)と年齢調整されたPALの間には、有意な相関はなかった。結果として、この高齢コホートの中で、年齢に比してFFMが高かった個人においては、身体活動量が多くなかった。言い換えると、いかなる年齢層においても、身体活動量の多さとFFMの高さとの間に関係はなかった。

高年齢でFFMも少ない被験者において身体活動量が少なかった事実から、これらの現象の原因として、身体活動量の多さが年齢と関係するFFMの低減予防によるか、または、加齢によるFFMの減少が少ないことが身体活動量の上昇をもたらすか、いずれかの可能性が考えられる。しかし、年齢に基づく混同した影響を取り除くと、FFMとPALには何ら関係がなく、ここに示すデータは上に述べた解釈を支持するものではない。この解釈は、これまでに行われたサンプルサイズが小さく、身体

活動について直接法によらない加速度測定法または調査票で測定した研究との一致も認められる。我々が入手した相関結果と一致して、他の研究においても、身体活動を行うことで筋肉機能の改善に介入し、脂肪減少を加速できるが、高齢者の筋肉量減少の進行は止まらないことが示されている⁷⁾。現在では、一般に身体活動の低下は、筋肉量よりむしろ、筋肉構成および生理変化によるところが大きく、またサルコペニアは、タンパク質摂取、酸化に伴うストレス、炎症性変化、ホルモンの影響など、栄養要素の複雑な相互作用によりもたらされるものと考えられる^{8,9)}。(52歳以上の)いかなる年齢の個人においても、AEEとFFMとの間に相関関係はないので、身体活動がFFMの低下を防ぐことはなく、また、FFMの低下が身体活動量の低さと関係することもないと考えられる。

4. エネルギー消費と運動トレーニング

身体活動は年齢と共に低下する。Blackらは、574人分の二重標識水法によるエネルギー消費量を分析した結果、女性ではPALは13~64歳においてはかなり一定であるが、それより若年もしくは高齢者では低くなると結論付けている⁵⁾。男性の場合は、身体活動は18~29歳において上昇のピークに達し、それ以降、低下する。Starlingらは、約100名近い69±8歳の被験者グループのPALが1.68±0.28で、優位な男女差はなかったと報告している¹⁰⁾。WesterterpとMeijerは、20~34歳の被験者のPALは1.76±0.20、35~49歳のグループでは1.79±0.25(有意差なし)、60~74歳のグループでは1.62±0.26(有意に低い、 $p<0.001$)、75歳以上では1.31±0.24(有意に低い、 $p<0.0001$)と報告した¹¹⁾。PALは約50歳から加齢により徐々に低下しているようであり、80歳以降はその傾向が顕著となる。PAL=1.67は、総エネルギー消費量の30%のAEEが存在することを意味する。したがって、65歳以上の被験者では、平均してDEEの30%未満が身体活動に消費されたことになる。80歳以上の被験者では、一般に、PALは極端に低く、不活動の成人として定義されるPAL=1.5よりもさらに低い。年齢の若い被験者のPALが運動トレーニングによって修正されたのに対し、高齢被験者には運動トレーニングの影響がみられなかったのは興味深い¹²⁾。

高齢者の場合、運動トレーニングを相殺する形でトレーニング以外の活動が減少するため、活動レベルの増加につながらない¹³⁾。しかし、トレーニングは、フィットネス、持久力、関節可動域、バランス制御に効果的であることが知られている¹⁴⁾。さらに、有酸素トレーニングは機能的結合を含めて脳機能に有効に働くことも示されている¹⁵⁾。

結論として、高齢者では、身体活動量の多さとFFMの多さには関係はなく、トレーニング活動による身体活動量の増加は、トレーニング以外の活動の減少により相殺される。また、運動トレーニングは身体の健康と脳機能の向上をもたらすことが示されている。

<参考文献>

- 1) Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab* 2004 ; 1 : 1-5
- 2) Westerterp KR, Wouters L, Van Marken Lichtenbelt WD. The Maastricht protocol for the measurement of body composition and energy expenditure with labeled water. *Obes Res* 1995 ; 3, S1 : 49-57
- 3) Schoeller DA, van Santen E. Measurement of energy expenditure in humans by doubly-labeled water method. *J Appl Physiol* 1982 ; 53 : 955-9
- 4) Westerterp KR. Body composition, water turnover and energy turnover assessment with labelled water. *Proc Nutr Soc* 1999 ; 58 : 945-51
- 5) Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM. Human energy expenditure in affluent societies : an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 1996 ; 50 : 72-92
- 6) Speakman JR, Westerterp KR. Associations between energy demands, physical activity and body composition in adult humans between 18 and 96 years of age. *Am J Clin Nutr* 2010 ; 92 : 826-34
- 7) Hollmann W, Strueder HK, Tagarakis CVM, King G. Physical activity and the elderly. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2007 ; 14 : 730-9
- 8) Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity : definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin NutrMetab Care* 2008 ; 11 : 693-700
- 9) Lynch GS, Ryall JG. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle : Implications for muscle wasting and disease. *Physiological Reviews* 2008 ; 88 : 729-67
- 10) Starling RD, Toth MJ, Carpenter WH, Matthews DE, Poehlman ET. Energy requirements and physical activity in free-living older women and men : a doubly labeled water study. *J Appl Physiol* 1998 ; 85(3) : 1063-9
- 11) Westerterp KR, Meijer EP. Physical activity and parameters of aging : a physiological perspective. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; 56 Spec No 2 : 7-12
- 12) Westerterp KR, Plasqui G. Physical activity and human energy expenditure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 ; 7 : 607-13
- 13) Meijer EP, Westerterp KR, Verstappen FTJ. Effect of exercise training on total daily physical activity in elderly humans. *Eur J Appl Physiol* 1999 ; 80 : 16-21
- 14) Chandler JM, Hadley EC. Exercise to improve physiological and functional performance in old age. *Clin Ger Med* 1996 ; 12 : 761-84
- 15) Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Heo S, Szabo AN, White SM, Wójcicki TR, Mailey EL, Gothe N, Olson EA, McAuley E, Kramer AF. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010 ; 2 : 32

第5章 身体活動と栄養の役割

運動トレーニングによるホルモン変化と ボディコンポジションの変容

井澤 鉄也^{*}、小笠原 準悦^{**}、
櫻井 拓也^{**}、木崎 節子^{**}、大野 秀毅^{**}

1. はじめに

継続的な運動トレーニング（以下 TR と略す）は体脂肪量の減少と除脂肪量の増加をもたらす、ボディコンポジションの変化を引き起こす。TR による除脂肪量の増加は骨格筋量の増加によって起こり、体脂肪量（白色脂肪組織量）の減少には脂肪細胞のさまざまな生物学的適応変化が伴っている¹⁾。TR による体脂肪量の減少は脂肪細胞サイズの縮小によって起こり、このサイズの減少はカテコールアミンをはじめとする脂肪分解ホルモンによる脂肪分解反応の増強が主な原因である。脂肪細胞サイズと脂肪細胞の生理応答には密接な関係があり、たとえばレプチンの分泌は脂肪細胞サイズに依存して多くなる。一方、TR は脂肪組織を構成する脂肪細胞数に大きな影響を与えないとされているが、実験動物（主にラット）では非常に若い時期に TR を行なうか、あるいは非常に長期間に亘るトレーニングを行なうと脂肪組織の脂肪細胞数は少なくなる²⁾。この現象は、適切な分化刺激で脂肪細胞に分化する間質血管細胞群（SVF）（脂肪組織由来幹細胞、脂肪前駆細胞を含む）の脂肪分化が低酸素誘導因子（HIF-1 α ）の up-regulation によって抑制されることと関係している³⁾。

2. 内臓脂肪組織と皮下脂肪組織

脂肪組織は腹膜および腸の周囲にある内臓脂肪や、皮下脂肪として臀部や大腿、腹腔に分布し、発現する遺伝子も機能も少しずつ異なっている。たとえば、脂肪代謝に関しては内臓脂肪組織が皮下脂肪組織よりも高く、そ

の逆にレプチンの分泌は皮下脂肪組織で内臓脂肪組織よりも高い。さらに、皮下脂肪組織と内臓脂肪組織に発現する発生遺伝子の違いを比べると、ヒト皮下脂肪組織では *Gpc4*、*Shox2*、*En1* および *HoxC9* の発現が高く、内臓脂肪組織では *Nr2f1*、*Tbx15*、*Thbd*、*Sfrp2* および *HoxC8* の発現量が高くなる⁴⁾。これらの違いが脂肪蓄積の違いを生み出しているようで、BMI やウエストヒップ比は内臓脂肪組織の *Gpc4* 発現量と正の相関があり、皮下脂肪組織とは負の相関がある。逆に内臓脂肪組織の *Tbx15* 発現量が高いと BMI やウエストヒップ比が小さくなる⁴⁾。発生遺伝子は発生時からみられることから、肥満や体脂肪分布、皮下脂肪組織と内臓脂肪組織の機能の違いは遺伝的にプログラムされていると考えられる。

残念なことに、中年の男女ともに運動不足は、やはり体重や VAT の増加、代謝の低下をもたらす。一方、TR は皮下脂肪量と内臓脂肪量のどちらも減少させるが、その減少量を比較すると、絶対量の減少は皮下脂肪の方が大きく、減少率は内臓脂肪の方が大きくなる（図 1）^{5,6)}。低カロリー食ダイエットと運動によるエネルギーバランスが同じ時には、体重減少にも差はみられないが、ダイエットでは TR で得られる呼吸循環系や骨格筋機能の亢進を獲得することはできない（図 1）。内臓脂肪組織量の減少量と TR の量には、用量（運動量）－反応（減少量）関係がみられるものの、多くの循環系や代謝因子に与える運動の効果は激しい運動よりも中等度の運動の方が効果的とされている⁷⁾。このような皮下脂肪組織と内臓脂肪組織の減少量の差や、運動の用量－反応関係がどのような仕組みで調節されているのかはよくわかっていない。エネルギーの供給と貯蔵に対する感受性が皮下脂肪組織に比べて内臓脂肪組織で大きい⁸⁾ ことが

* 同志社大学大学院 スポーツ健康科学研究科

** 杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室

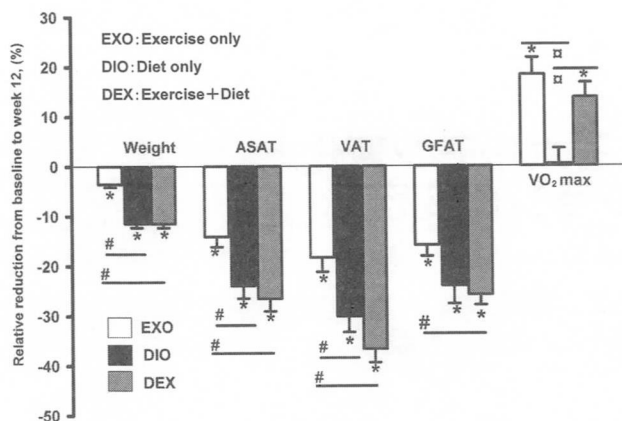


図1 肥満者における12週間の運動 (EXO)、食事制限 (DIO) または運動と食事制限の組み合わせ (DEX) による介入後の体重、脂肪分布および最大酸素摂取量の変化 (文献5より)

Figure 1 Changes in body weight, fat distribution, and VO₂ max after the 12-week intervention in obese subjects (Ref. 5)

その一因と考えられるが、発生遺伝子の関与は明らかではない。しかし、現象論的にみると、運動トレーニングによる体脂肪量の減少は脂肪細胞内の油滴の縮小による細胞サイズ (体積) の減少による。

3. 脂肪細胞サイズと生理機能の関係

運動をしていない同じ週齢 (実験動物) または年齢 (ヒト) で脂肪細胞の代謝応答を比較すると、脂肪細胞の代

謝基礎値およびホルモンによる活性化レベルは脂肪細胞の大きさと密接に関係している²⁾。さらに、炎症性または抗炎症性サイトカインであるレプチンやインターロイキン6、腫瘍壊死因子 α 、アディポネクチンは細胞サイズと正の相関がある^{9,10)}。ラット副睪丸周囲脂肪組織と鼠径部皮下脂肪組織で、脂肪細胞サイズとレプチン mRNA との関係に及ぼす TR の影響をみると、脂肪細胞のサイズとレプチン mRNA の回帰直線の傾きは TR によって全く影響を受けないが、脂肪細胞サイズとアディポネクチンの回帰直線の傾きは TR によって大きく異なる (図2)⁹⁾。つまり、TR によるレプチン mRNA の変化は脂肪細胞のサイズに依存し、アディポネクチンはサイズの変化以外の要因によって影響を受けると考えられる。一方、一般に脂肪細胞サイズが大きくなるとカテコールアミンによる脂肪分解反応は高くなるとされているが、TR は脂肪細胞のサイズを小さくさせるにもかかわらず脂肪分解反応を強める。このように、TR は脂肪細胞のサイズの変化に一義的に依存した生理機能の変化と、細胞サイズに依存しない脂肪細胞自身の生理機能の変化をもたらす。後者のメカニズムについては、とりわけ TR による脂肪分解反応の増強機能が詳細に検討されている。

4. 脂肪分解反応の TR による変化

ホルモンによる脂肪細胞の脂肪分解はサイクリック

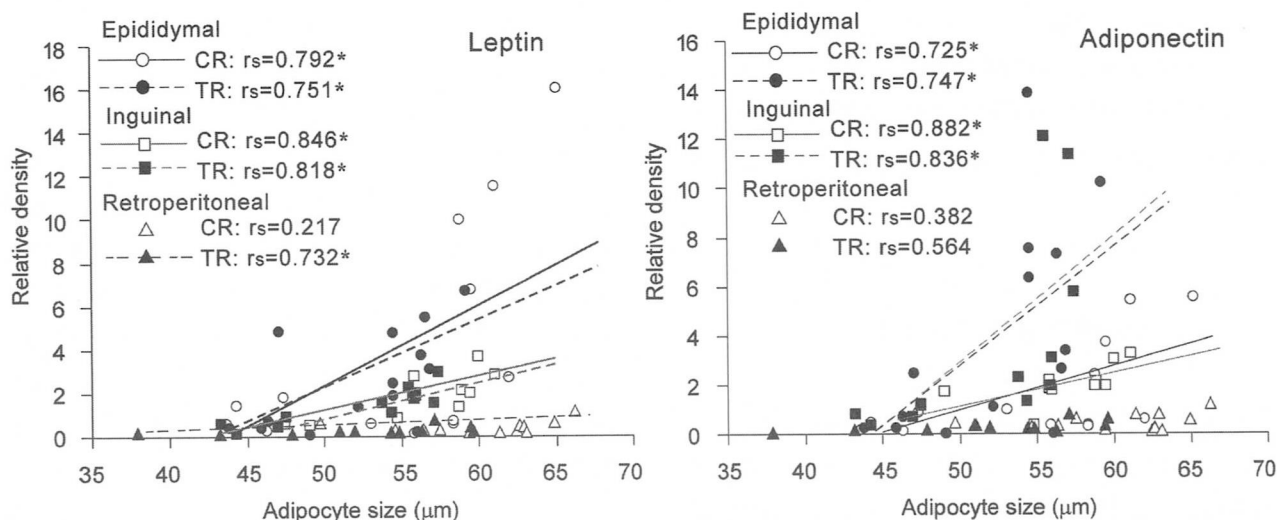


図2 脂肪細胞のサイズとレプチンやアディポネクチン mRNA 発現の関係 (文献9より)

CR: コントロールラット TR: 運動トレーニングラット *P<0.05 or less

Figure 2 Correlation between adipocyte size and leptin and adiponectin mRNA expression, respectively (Ref. 9)
C: Control rats; TR: trained rats *P<0.05 or less

AMP (cAMP) を介したカスケード反応によって起こる。細胞内に増加した cAMP は cAMP 依存性タンパクキナーゼ (PKA) を活性化し、続いて PKA はホルモン感受性リパーゼ (HSL) を活性化する。この脂肪分解カスケードはカテコールアミン (アドレナリン、ノルアドレナリン) や副腎皮質刺激ホルモン (ただしヒトでは副腎外作用による脂肪分解作用はないとされている)、甲状腺刺激ホルモン、成長ホルモンなどの神経伝達物質やホルモンの作用によって賦活される。さらに、ヒトでは心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) が強力な脂肪分解作用をもつ。

カテコールアミン、アドレナリンやノルアドレナリンが白色脂肪細胞の β -アドレナリン受容体 (β -AR) に結合すると、増幅器である促進性の G タンパク質 (G_s) を介して効果器のアデニール酸シクラーゼが活性化されて細胞内の cAMP 量が増加する (図 3)。cAMP が cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) の調節ユニットに結合すると、触媒ユニットが活性化される。活性化された触媒ユニットは HSL をリン酸化することによって HSL を活性化する。最終的に、HSL は細胞質から脂肪滴へと移行して中性脂肪 (TAG) を脂肪酸とグリセロールに加水分解する。 α_2 -アドレナリン受容体やアデノシン受容体、プロスタグランジン E2 受容体は抑制性の G タンパク質である G_i を介してアデニール酸シク

ラーゼの活性を抑制する。そのため、cAMP の産生が減少して脂肪分解反応が低下する。アデノシンやプロスタグランジン E2 は脂肪分解反応が進むにつれて徐々に産生され、オートクリンに脂肪分解を抑制する。心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) はヒト脂肪細胞にある受容体を介して効果器であるグアニル酸シクラーゼを刺激する。その結果生じたサイクリック GMP (cGMP) は cGMP 依存性プロテインキナーゼ (PKG) を活性化し、PKG は HSL を活性化する。

脂肪分解を完全に引き起こすためには HSL の細胞質から脂肪滴への移行とともに脂肪細胞特異的トリグリセリドリパーゼ (ATGL) も必要であることが分かってきた¹¹⁾。脂肪細胞が刺激を受けていない状況では、活性化されていない PLIN はリパーゼ様因子 CGI-58 タンパク質と結合した状態で油滴を覆っている。この時、HSL も細胞質に留まっている。上述したように、cAMP によって活性化された PKA は PLIN と HSL をリン酸化し、リン酸化された PLIN は油滴表層に物理的な変化をもたらす。このとき、リン酸化された HSL が TAG の加水分解を行う。さらに、リン酸化された PLIN は CGI-58 と切り離され、CGI-58 はその後 ATGL と結合して TAG の加水分解を促進し、ジアシルグリセロール (DAG) を産生する。HSL とモノアシルグリセロール (MAG) リパーゼがそれぞれ DAG と MAG を分解する。

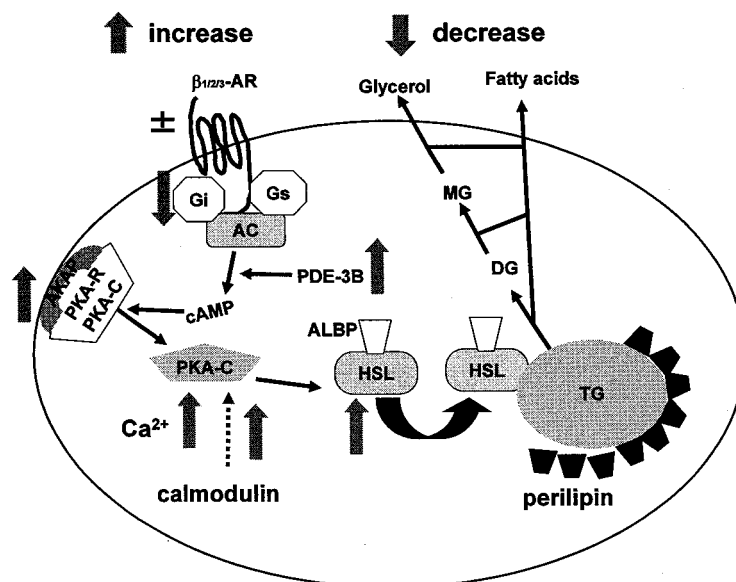


図 3 運動トレーニングは脂肪分解カスケードのさまざまな段階で変化をもたらして脂肪分解反応を強める

↑ : 増強. ↓ : 低下

Figure 3 Exercise training-enhanced adipocyte lipolysis results from changes at the some sites of lipolytic cascade

↑ : increase ↓ : decrease

こうして、ATGL は HSL と並行して脂肪細胞の TG の加水分解酵素としての役割を果たし、遊離脂肪酸とグリセロールを放出させる。

5. TR は脂肪細胞の脂肪分解反応を強める

TR によって脂肪細胞のカテコールアミンに対する反応性が亢進することは、多くの *in vitro* 実験で示されている (図3)。これは、アデニール酸シクラーゼの活性調節機構の変化 (β -AR と G_s との連関効率の亢進、 G_i 量の減少や HSL 活性と移行効率の亢進によるとされている^{1, 12, 13})。また、一過性の運動直後 (0h) あるいは3時間後 (3h) で脂肪分解反応が亢進しているときには、HSL の活性と移行が油滴を含む細胞画分で細胞質画分に比べて高くなっていることも報告されている¹⁴)。このとき、油滴を含む細胞画分では、PLIN も CGI-58 もそのタンパク発現量自体に変化は認められないが、脂肪分解反応が亢進している間は脂肪滴表層の PLIN と CGI-58 の結合が減少し、PLIN と HSL の結合が有意に増加する。さらに、PLIN と乖離した CGI-58 は ATGL と結合することによって脂肪滴表層へと留るが、このような現象が TR によって亢進することも観察している (小笠原ら投稿中)。

6. ANP による脂肪分解反応

すでに述べたように、ヒト白色脂肪細胞では ANP による脂肪分解反応が見られ、肥満者では、ANP による脂肪分解反応は TR によってやはり増強する (図4)¹⁵)。ANP の分泌は運動強度依存的に増加し、およそ2倍程度増加する。一方、アドレナリンは最大酸素摂取量の60%を超えてから著しく増加する。さらに、カテコールアミンに比べて、ANP はより強い脂肪分解作用を引き起こす。このようなことから、ヒトの低強度運動時の脂肪分解反応の促進には ANP が大きく関与しているのかも知れない。

7. 加齢によって脂肪細胞の脂肪分解反応は低下する

上述した脂肪分解反応も加齢によって低下していく。これは、ホルスコリンやジブチリル cAMP 刺激による脂肪分解反応が低下すること (図5) から、受容体以降の脂肪分解カスケードで起こるとされている¹⁶)。女性では閉経後に、この傾向が顕著となる。しかし、中年のヒト脂肪細胞の HSL mRNA 発現¹⁶) や老齢ハムスターの ATGL タンパク発現量は、若年者や若いハムスターに比べて高いことが示されていること (図5)¹⁷) を考えると、PKA と HSL との相互作用、あるいは HSL や ATGL と油滴との相互作用が低下しているのかも知れない。こ

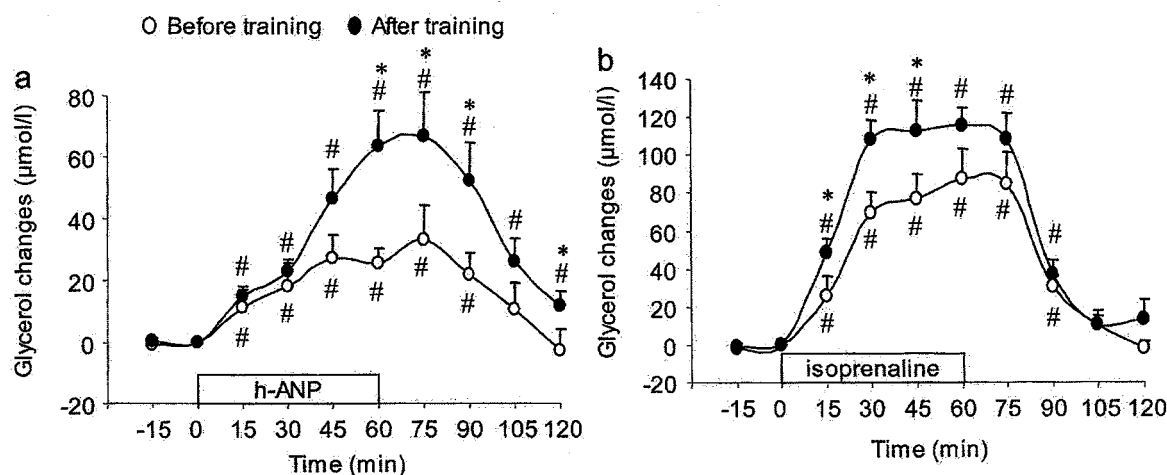


図4 肥満者の運動トレーニングは ANP による脂肪分解を強める (文献 15 より)
Figure 4 Exercise training enhances ANP-induced lipolysis in obesity human (Ref. 15)

のような加齢による脂肪分解反応の低下に加えて、内臓脂肪組織のコルチゾルやインスリンの脂肪合成作用が亢進する¹⁸⁾。さらに、GHの分泌が加齢とともに減少してGHの脂肪分解反応を亢進する作用が低下する。こうして、加齢とともに体脂肪の蓄積が進む(図6)。

このような観点からも、中高年者においても、運動によって脂肪を分解し燃やす必要があると思われる。運動時のカテコールアミン分泌応答、とくに換気閾値を超えた運動開始15分から終了時までのアドレナリンの分泌は中年の鍛錬者で若年者や同年代の非鍛錬者に比べて高

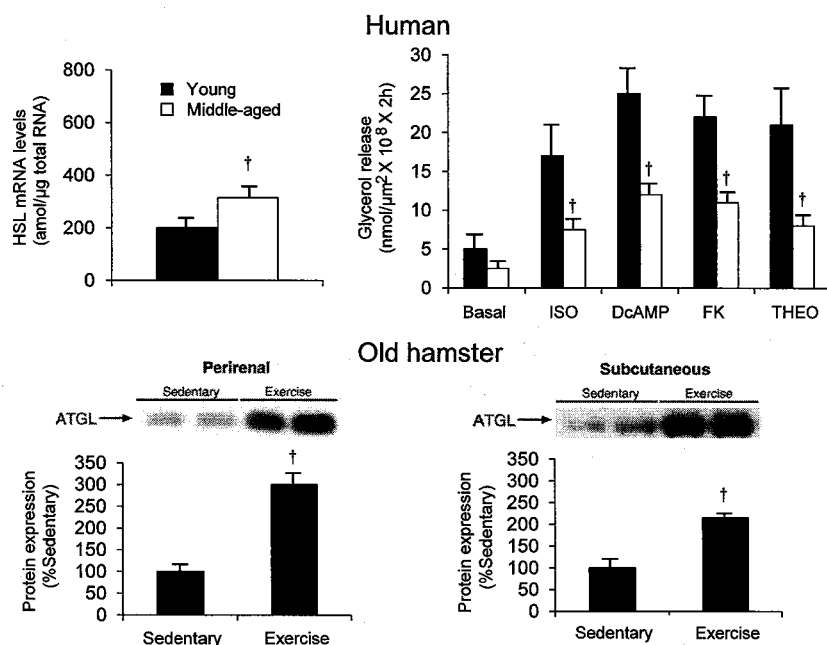


図5 加齢はヒト皮下脂肪組織のホルモン感受性リパーゼ (HSL) mRNA を増加させる (上左図) が、受容体以降の刺激による脂肪分解反応を低下させる (上右図) (文献 16 より)。また、老齢ハムスターの脂肪組織では脂肪細胞特異的リパーゼ (ATGL) のタンパク発現を増加させる (下図) (文献 17 より)。† P<0.05 or less vs. young, * P<0.05 vs. sedentary.

Figure 5 Aging enhances the mRNA expression of hormone sensitive lipase (HSL) (the upper left panel) but blunts maximal lipolytic responses of subcutaneous abdominal adipocytes at the post receptor sites (the upper right panel) (Ref. 16). Moreover, the protein expressions of adipocyte triglyceride lipase (ATGL) increase in older hamster (the lower panels) (Ref. 17). † P<0.05 or less vs. young, * P<0.05 vs. sedentary.

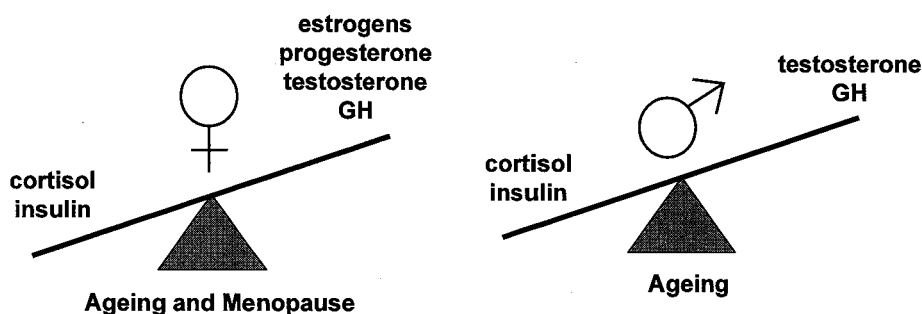


図6 内臓脂肪の脂肪蓄積と脂肪動員のバランス
加齢は、脂肪動員ホルモンの低下とともに内臓脂肪の脂肪合成活性を優位にさせる。とくに、女性ではこの傾向が閉経後に著しくなる (文献 18 より)。

Figure 6 Balance between visceral fat accumulation and mobilization hormones in men and women relative to aging in men and to both ageing and menopause in women
Ageing, together with decrease in lipolytic hormone, leads to a prevalence of liposynthetic activity at the visceral level both in men and in women. In women the phenomenon has an abrupt onset after the menopause (Ref. 18).

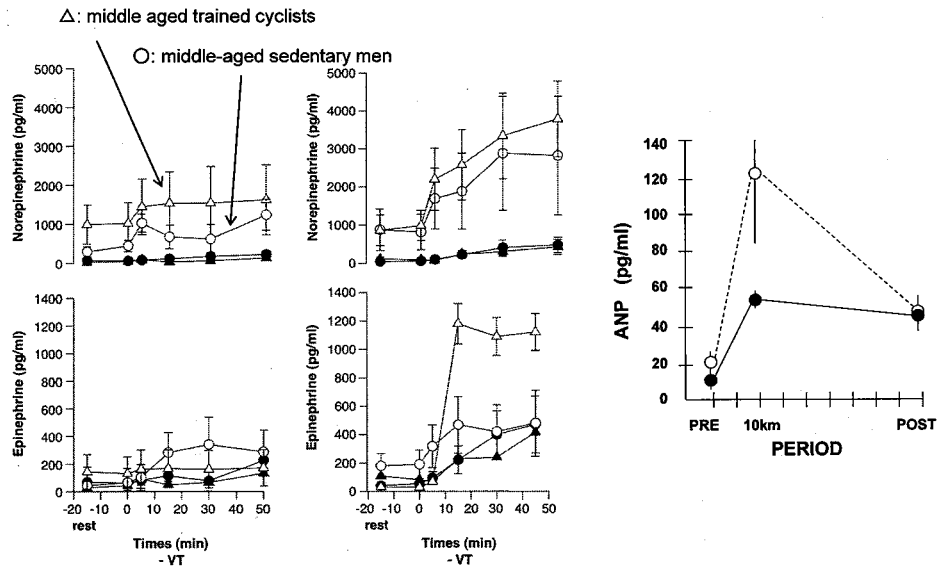


図7 運動による血漿カテコールアミン濃度は高齢者で若年者よりも高い（左、中図）（文献19より）。

また、10km走後のANP放出は高齢者で若年者よりも大きい（文献20より）。VT：換気閾値

Figure 7 Plasma catecholamine concentrations in response to exercise are higher in older men than in young men (the left and middle panels) (Ref. 19). The release of ANP after a 10-km run is greater in older (41-55 yr of age) than in younger (24-34 yr of age) individuals (the right panel) (Ref. 20). VT: Ventilation Threshold.

い傾向にある（図7）¹⁹。さらに、また、10km走直後の血中ANPレベルは中年者（41～55歳）で若年者（24～34歳）に比べて有意に高い²⁰。このように、相反する知見もあるが、運動による脂肪分解ホルモンの分泌は中高齢者で若年者に比べて大きいようである。

肥満女性や健康な高齢の男性に生理的濃度を超えてGHを投与すると、体脂肪量の減少とLBMの増加を促す。若年鍛錬者ではGHを投与して運動すると、運動単独の時に比べて、運動時の脂肪動員反応（血漿グリセロールと遊離脂肪酸で評価）は3倍近く大きくなる（ただし、この増加が体全体の脂肪酸酸化を増加させるわけではない）（図8）²¹。しかし残念なことに、高齢の女性では、12週間のTR、あるいはGHを投与しながらTRを行なっても、運動時の脂質代謝の変化は腹部皮下脂肪組織の代謝変化に起因しているのではないとする報告もある²²。このように、加齢によって脂肪組織へのGHの効果が見られないとする知見もあるが、報告例は少なく結論づけるのは早計かも知れない。また、運動によって誘発されたGHは運動後の筋グリコーゲンの回復に重要な役割を果たすという知見²³もあることから、やはり有酸素運動とGHの分泌を促すレジスタンスTRは高齢期のボディコンポジションの変容をもたらすためには有効な手段かも知れない。

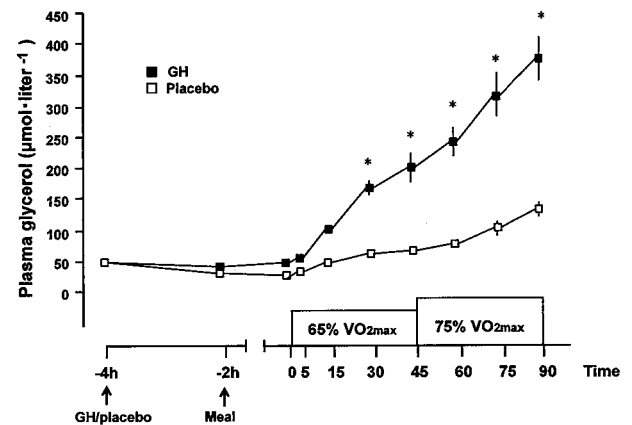


図8 若年者では成長ホルモンは運動時の脂肪分解反応を強める（文献21より）

Figure 8 Growth hormone augments exercise-induced lipolysis in trained young men (Ref. 21)

8. 脂肪組織の炎症反応はTRによって軽減する

過剰なエネルギー摂取や運動不足によって脂肪細胞の肥大を伴った肥満を将来する。このような脂肪細胞の肥大が進むと、脂肪組織に軽度の炎症反応が起こり、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (TNF- α)と単球走化性タンパク質1 (MCP-1)の発現増加が見られる²⁴。

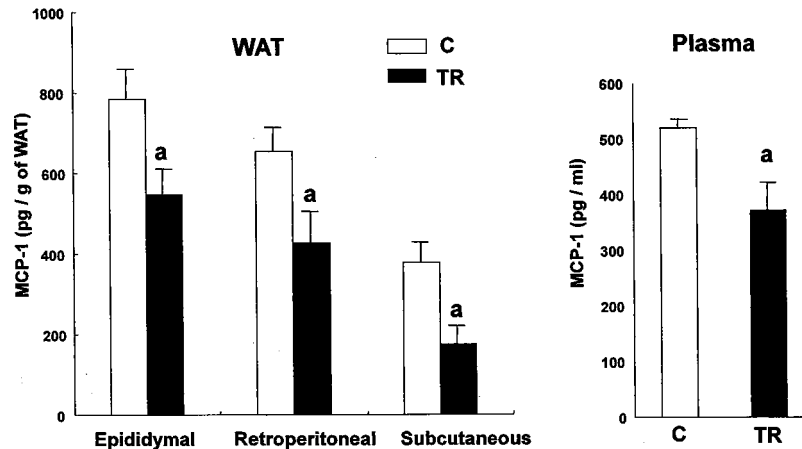


図9 運動トレーニング後の脂肪組織における MCP-1 タンパク質の変化 (文献 25 より改変)

^aP<0.05 vs. Control

Figure 9 Changes in MCP-1 protein in adipose tissue after exercise training (modified from Ref. 25) ^aP<0.05 vs. Control

そして、TNF- α と MCP-1 はインスリンシグナルを低下させる。TR は古くからインスリン抵抗性を軽減させる手段として知られているが、脂肪組織の炎症反応に及ぼす効果についても明らかにされつつある。たとえば、TR が Mn-SOD の増加などを介した抗酸化システムの増大を生じさせて、炎症性アディポカインの減少をもたらすことなども示唆されている²⁵⁾。さらに、TR が MCP-1 遺伝子の発現や MCP-1 タンパク量 (図 9)、F4/80 遺伝子 (マクロファージのマーカー遺伝子の 1 つ) の発現増加を減弱させることが実験動物で報告されている^{25, 26)}。ヒトを対象とした検討でも、肥満者に対する運動トレーニングと食事療法の 15 週間併用によって、脂肪組織中のマクロファージマーカー遺伝子である CD68 および CD14 遺伝子の発現が減少することが観察されている²⁷⁾。

9. TR の脂肪組織の脂肪新生に与える影響

上述したように、TR による体脂肪量の減少は、脂肪分解反応の増強を伴った脂肪細胞サイズの縮小や脂肪組織の抗酸化能や抗炎症作用の増強を伴っている。では、TR は脂肪組織の脂肪新生に影響を与えて脂肪組織の脂肪細胞数を減少させるのだろうか。脂肪組織の脂肪細胞数に与える TR の影響をヒトで検討することは難しいが、実験動物を用いた研究は多くなされている。その結論から言うと、一般的には TR は脂肪細胞数には大きな影響を与えないようだが、ラットでは非常に若い時期に

TR を行なうか、あるいは非常に長期間に亘る TR を行なうと脂肪組織の脂肪細胞数は少なくなることが報告されている²⁾。さらに、ラット鼠径部皮下脂肪組織では、ダイエットと TR を組み合わせると加齢 (12 から 28 ヶ月齢) に伴う細胞数の増加を抑えることが報告されている²⁸⁾。

筆者らも、4~5 週齢の Wistar 雄性ラットに 9 週間のトレッドミル運動を行なわせると、脂肪組織 (副睪丸周囲) の脂肪細胞数が少なくなことを報告している³⁾。これは、脂肪組織由来幹細胞や脂肪前駆細胞を含む SVF 細胞の脂肪分化が TR によって抑制されることと関係している。SVF は適切な分化刺激で脂肪細胞に分化する細胞群で、この SVF のペルオキシゾーム受容体 γ (PPAR γ) 発現や PPAR γ の標的遺伝子発現は TR で著しく減少し、一方、前駆脂肪細胞因子 (Pref-1) の発現は TR で有意に増加する (図 10)。そして、TR ラットの SVF 細胞を脂肪細胞に分化誘導しても油滴形成はほとんど起こらない (図 10)。また、TR ラットの SVF では低酸素誘導因子 (HIF)-1 α タンパク発現が著しく高くなり、HIF-1 α 阻害剤の存在下で分化誘導すると、SVF の油滴形成が著しく亢進する (図 11)。つまり、ラットの若年期からの運動トレーニングは、少なくとも低酸素に応答する HIF-1 α のタンパク発現を増加させて SVF の脂肪細胞への分化を抑制し、脂肪細胞数の増生を抑えているのであろう。

HIF-1 α は VEGF-A および VEGF 受容体発現を増加させる。このよく知られた HIF-1 α の作用と一致するように、TR ラットの SVF 細胞では VEGF-A と VEGF

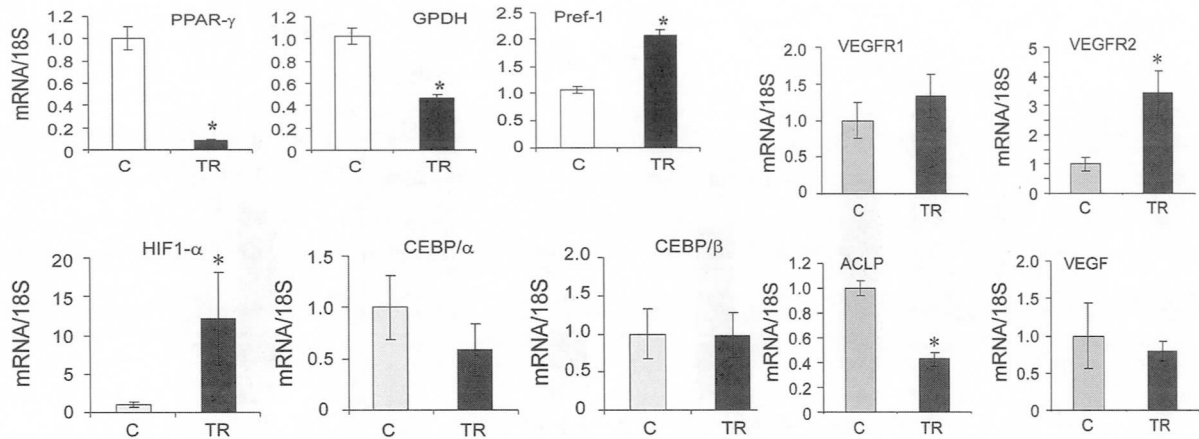


図 10 間質血管細胞群 (stromal-vascular fraction cells, SVF) の脂肪分化や血管新生に関わる遺伝子群に及ぼす運動トレーニングの影響 (文献 3、28 より改変)

PPAR γ : ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 γ 、GPDH : グリセロール 3 リン酸脱水素酵素、Pref-1 : 脂肪前駆細胞因子 -1、HIF1- α : 低酸素誘導因子 1- α 、CEBP: CCAAT エンハンサー結合タンパク、ACLP : 大動脈カルボキシペプチダーゼ様タンパク質、VEGF : 血管内皮増殖因子、VEGFR: VEGF 受容体、C : コントロールラット、TR : 運動トレーニングラット

Figure 10 Exercise training alters the mRNA expressions of genes in stromal-vascular fraction cells (modified from Refs. 3 and 28)

PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ , GPDH: glycerol-3-phosphate dehydrogenase, Pref-1: preadipocyte factor-1, HIF1- α , CEBP: CAAAT/enhancer binding protein, ACLP: aortic carboxypeptidase-like protein, VEGF: vascular endothelial growth factor, VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor, C: control rats, TR: exercise training rats.

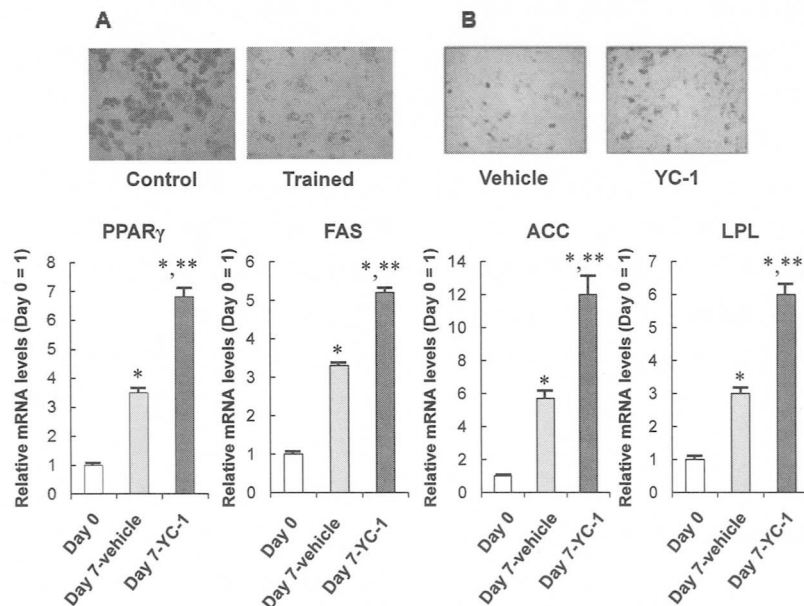


図 11 運動トレーニングは SVF 細胞の脂肪分化を著しく抑制する (パネル A) : コントロール群および運動トレーニング群の SVF 細胞を脂肪分化培地で 1 週間培養し、Oil Red-O で染色した。一方、HIF1- α 阻害剤、YC-1 は脂肪分化に関わる遺伝子発現の増加を伴って (パネル C)、SVF 細胞の脂肪分化を促進させる (パネル B) (文献 3 より改変)。

ACC : アセチル CoA カルボキシラーゼ、FAS : 脂肪酸合成酵素、LPL : リポタンパクリパーゼ、PPAR γ : ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 γ

Figure 11 Exercise training inhibits adipocyte differentiation in SVF cells (panels A) : Lipid droplets in SVF cells of C and TR rats after 7 days adipocyte differentiation were stained red using an Oil-Red-O solution. Whereas, YC-1, the HIF1- α inhibitor, enhances adipocyte differentiation determined by using an Oil-Red-O solution (panels B) with the increases in the mRNA expressions of adipogenic genes (panels C) (modified from Ref. 3).

ACC: acetyl-CoA carboxylase, FAS: fatty acid synthase, LPL: lipoprotein lipase, PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ .

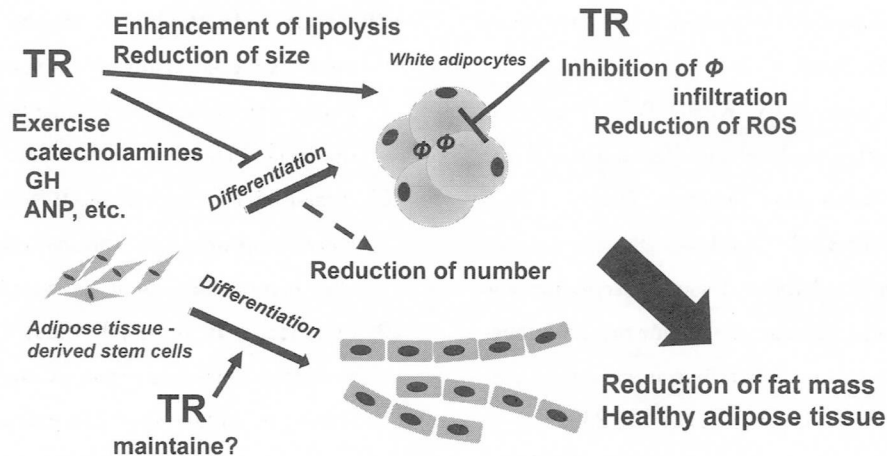


図12 運動トレーニングによる脂肪組織の適応変化
Figure 12 Biological and morphological adaptations of adipose tissue to exercise training.

受容体2のmRNA発現が増加する²⁹⁾。VEGF受容体2は血管内皮細胞の増殖と関係しているが、TRによって脂肪細胞あたりの血管内皮数は増加する。しかし、脂肪組織の脂肪細胞数が減少するために組織全体当たりの血管内皮数は変わらず、脂肪細胞数に依存した血管内皮細胞数との回帰直線は左にシフトするだけで傾きに変化は見られない。

10. おわりに

TRによる体脂肪量の減少機構に関わる生物学的知見に焦点を当てた。TRによるホルモン変化とボディコンポジションの変化の相互関係については詳細に論述できなかったが、図12にそのアウトラインをまとめた。近年は、内分泌や代謝などの調節機構に関わる多くの遺伝的要因が環境因子も含めて肥満に関わっていることを示す知見がますます増えてきている。Nehrenbergら³⁰⁾はマウスで運動がボディコンポジションに与える影響が遺伝的背景に負うところが大きいことを示し、マウスを使ったこの種の実験では遺伝的背景に注意を払うことがきわめて重要であることを示唆している。ヒトの研究では、運動による脂肪酸酸化に大きな個人差が見られることはよく知られていたが、その原因は分かっていない(文献29参照)。しかし、この現象も被験者間における遺伝的背景の相違で説明できるかも知れない。これからの研究は、健康運動やTR効果に対して遺伝的相違が関わっていると思われる個人間格差を考慮する必要がある。

る。

<参考文献>

- 1) 井澤鉄也、駒林隆夫 編集：脂肪組織のエクササイズバイオロジー、ナッパ、東京、2011
- 2) Stallknecht B.: Influence of physical training on adipose tissue metabolism--with special focus on effects of insulin and epinephrine. *Dan Med Bull.* 51:1-33, 2004.
- 3) Sakurai T, Endo S, Hatano D, *et al.*: Effects of exercise training on adipogenesis of stromal-vascular fraction cells in rat epididymal white adipose tissue. *Acta Physiol (Oxf)*. 200:325-38, 2010.
- 4) Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, *et al.*: Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:6676-81, 2006.
- 5) Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, *et al.*: Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 95:911-9, 2010.
- 6) Ross R, Dagnone D, Jones PJ, *et al.*: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss

- in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 133:92-103, 2000.
- 7) Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE.: Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. *Obesity (Silver Spring)*. Suppl 3:S27-33, 2009.
 - 8) Yang X, Smith U.: Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia.* 50:1127-39, 2007.
 - 9) Miyazaki S, Izawa T, Ogasawara JE, *et al.*: Effect of exercise training on adipocyte-size-dependent expression of leptin and adiponectin. *Life Sci.* 86:691-8, 2010.
 - 10) Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, *et al.*: Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:1023-33, 2007.
 - 11) Lampidonis AD, Rogdakis E, Voutsinas GE, *et al.*: The resurgence of Hormone-Sensitive Lipase (HSL) in mammalian lipolysis. *Gene* 477: 1-11, 2011.
 - 12) 井澤鉄也：脂肪細胞の脂肪分解反応と運動。日本運動生理学雑誌 8：1-24, 2001
 - 13) Nomura S, Kawanami H, Ueda H, *et al.*, :Possible mechanisms by which adipocyte lipolysis is enhanced in exercise-trained rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 295:236-242, 2002.
 - 14) Ogasawara J, Nomura S, Rahman N *et al.*: Hormone-sensitive lipase is critical mediators of acute exercise-induced regulation of lipolysis in rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 400:134-139, 2010.
 - 15) Moro C, Pillard F, De Glisezinski I, *et al.*: Training enhances ANP lipid-mobilizing action in adipose tissue of overweight men. *Med Sci Sports Exerc.* 37:1126-1132, 2005.
 - 16) Imbeault P, Vidal H, Tremblay A, *et al.*: Age-related differences in messenger ribonucleic acid expression of key proteins involved in adipose cell differentiation and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:828-833, 2001.
 - 17) Campbell JE, Fediuc S, Hawke TJ, *et al.* : Endurance exercise training increases adipose tissue glucocorticoid exposure: adaptations that facilitate lipolysis. *Metabolism* 58:651-660, 2009.
 - 18) Armellini F, Zamboni M, Bosello O. Hormones and body composition in humans: clinical studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24 Suppl 2:S18-21, 2000.
 - 19) Manetta J, Brun JF, Prefaut C, *et al.*: Substrate oxidation during exercise at moderate and hard intensity in middle-aged and young athletes vs sedentary men. *Metabolism.* 54:1411-1419, 2005.
 - 20) Freund BJ, Claybaugh JR, Hasgiro GM, *et al.*: Exaggerated ANF response to exercise in middle-aged vs. young runners. *J Appl Physiol.* 69:1607-1614, 1990.
 - 21) Lange KH, Larsson B, Flyvbjerg A, *et al.*: Acute growth hormone administration causes exaggerated increases in plasma lactate and glycerol during moderate to high intensity bicycling in trained young men. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;87(11):4966-4975, 2002
 - 22) Lange KH, Lorentsen J, Isaksson F, *et al.*: Endurance training and GH administration in elderly women: effects on abdominal adipose tissue lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 280:E886-E897, 2001.
 - 23) Wee J, Charlton C, Simpson H, *et al.*, : GH secretion in acute exercise may result in post-exercise lipolysis. *Growth Horm IGF Res.* 15:397-404, 2005.
 - 24) Tilg H, Moschen AR: Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 10, 772-783, 2006.
 - 25) Sakurai T, Izawa T, Kizaki T *et al.*: Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 379, 605-609, 2009.
 - 26) Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR *et al.*: Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *Am J Physiol*, 296, E1164-E1171, 2009.
 - 27) Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y *et al.*: Exercise

training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev*, 16, 105-118, 2010.

- 28) Bailey JW, Barker RL, Beauchene RE. : Age-related changes in rat adipose tissue cellularity are altered by dietary restriction and exercise. *J Nutr.* 123:52-58, 1993.
- 29) Hatano D, Ogasawara J, Endoh S, *et al.*: Effect of exercise training on the density of endothelial cells in the white adipose tissue of rats. *Scand J Med Sci Sports*. 2010 Aug 30. [Epub ahead of print]
- 30) Nehrenberg DL, Hua K, Estrada-Smith D, *et al.* Voluntary Exercise and Its Effects on Body Composition Depend on Genetic Selection History. *Obesity* 17: 1402-1409, 2009.

第5章 身体活動と栄養の役割

サルコペニア予防を目的とした栄養摂取の役割

藤田 聡*

1. はじめに

骨格筋は日常生活における力発揮に欠かせない身体組織である。しかし成人の骨格筋量は20歳を過ぎると50歳までに約5～10%低下する。さらにその後50～80歳までに30～40%の筋量が激減することが報告されている¹⁾。この加齢に伴う筋量減少と筋機能の低下をサルコペニア (sarcopenia: ラテン語で sarco=肉、penia=減少を意味する) と呼ぶ。サルコペニアは健康であっても発生する現象で、加齢に関する研究において近年大きな注目を浴びている。サルコペニアは、1) 筋力低下による転倒の危険性の増加、2) 糖質代謝に重要な組織である筋量減少によるインスリン抵抗性の増加、3) 疾病やケガに伴う組織の修復に必要なアミノ酸供給源の減少、など高齢者の機能的自立を奪う様々な障害のリスク

を増加する (図1)。

サルコペニアのメカニズムを探究する研究は今日も続けられているが、明確に一つの要因が影響しているのではなく、加齢に伴い発生する種々の身体的変化 (内分泌系の機能変化、骨格筋の脱神経支配、栄養障害、酸化ストレスなど) が複合的に作用し合いタンパク質代謝に影響していると考えられている。

2. 骨格筋のタンパク質代謝と加齢の影響

骨格筋は身体において最も大きな組織であり、全タンパク質量の50%を占める。見た目には大きな変化を示さない骨格筋量だが、細胞レベルにおいて骨格筋のタンパク質は24時間、常にその合成と分解を続けている。

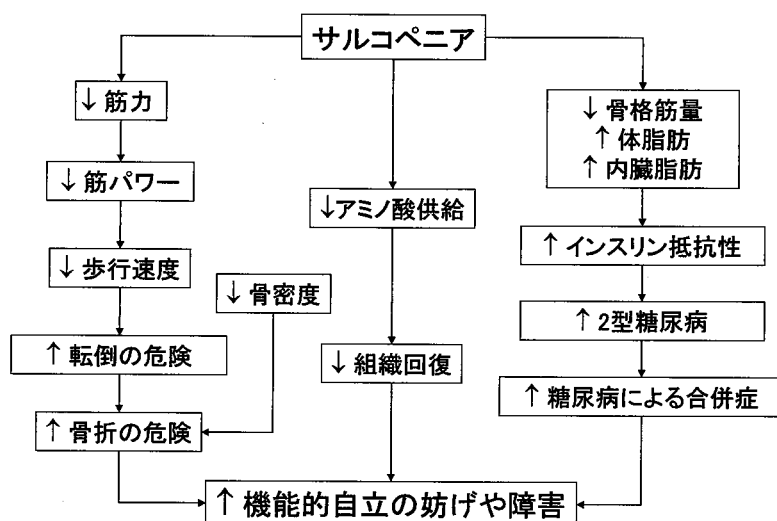


図1 サルコペニアに伴う様々な障害
Figure 1 Comorbidities associated with sarcopenia

* 立命館大学 スポーツ健康科学部

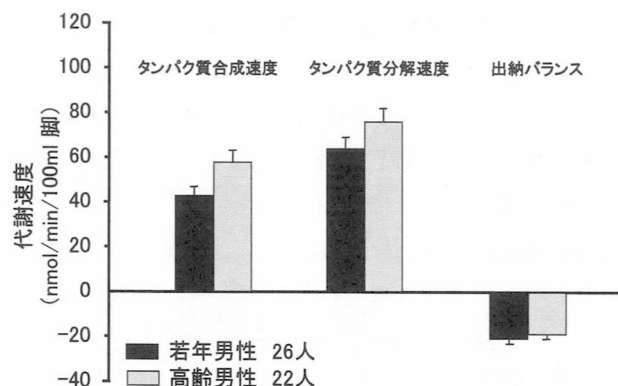


図2 安静時における若年者と高齢者の骨格筋タンパク質代謝の比較
(Volpi et al.: JAMA 286: 1206-1212, 2001より作図)
Figure 2 Basal muscle metabolism of young and older subjects

健康な一般成人において、筋量は異化作用（空腹時、疾患、ストレスなど）と同化作用（栄養摂取、筋収縮など）の微細なバランスによって一定に保たれている。タンパク質合成と分解の差を出納バランスと呼ぶが、筋量の増加は出納バランスがプラスの状態、つまりタンパク質合成速度がタンパク質分解速度を上回った場合のみ可能となり、逆にタンパク質分解速度が合成速度を上回ると筋量が減少する。空腹時においてタンパク質の出納バランスはマイナスであり、通常食事摂取によってのみ出納バランスがプラスに移行する。その結果、空腹時に失われた筋タンパク質が補われることで、24時間の出納バ

ランスがプラスマイナスゼロとなり、筋量が維持される。この筋タンパク質の代謝速度は比較的緩やかだが、全身のタンパク質代謝を考慮すると、骨格筋の代謝量は全体の3分の1を占める大きな割合となる。

これまでの研究では、サルコペニアは安静時の筋細胞、および筋原線維のタンパク質合成速度の低下が、長期的に骨格筋量の低下を引き起こしていると報告されてきた。しかしながら、Volpiら²⁾は安定同位体トレーサー法による筋タンパク質代謝の測定法を用いて、筋量の減少に関わらず安静時の筋タンパク質合成とタンパク質分解は加齢による影響を受けないことを報告した（図2）。したがって、1日におけるタンパク質分解の大半を占める空腹安静時の基礎代謝率に問題がないとすれば、健康な被験者にみられる加齢による筋量減少は、おそらくタンパク質合成刺激の減少（運動不足や低栄養摂取など）、あるいは食物摂取や筋収縮などのタンパク質合成を促す1つあるいは多数の要素に対する感受性の低下によるものであると推測される。

3. 栄養摂取に対する筋タンパク質代謝の応答

通常食を摂取すると筋タンパク質合成速度は安静時と比較して2倍に増加する。この食事による同化反応は主にタンパク質摂取によるものである。食事で摂取するタ

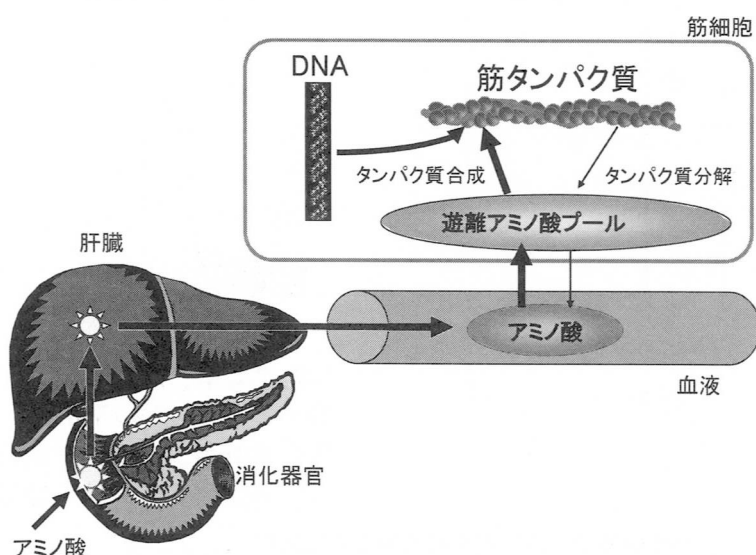


図3 タンパク質およびアミノ酸の消化吸収と筋タンパク質合成への利用
Figure 3 Digested amino acids/protein and their utilization within muscle tissues

ンパク質は、アミノ酸という形で血中に取り込まれ、筋に運び込まれる。血中から筋細胞内に取り込まれたアミノ酸は、いったん遊離アミノ酸プールに取り込まれ、必要とされる際にそこから筋タンパク質合成に利用される(図3)。このアミノ酸摂取による筋タンパク質合成刺激には用量依存効果があり、高濃度の血中アミノ酸は筋細胞へのアミノ酸輸送を増加し、筋細胞内の遊離アミノ酸濃度を高めることによって筋タンパク質の合成を急激に刺激し、同化作用が促される^{3,4)}。このアミノ酸によるタンパク同化作用は主に必須アミノ酸によるものであり^{5,6)}、その中でも分岐鎖アミノ酸のロイシンが骨格筋内のmTORシグナル経路を活性化させることでmRNAの翻訳調節を行い、栄養摂取時のタンパク質同化作用を制御していることが確認されている⁷⁻⁹⁾。

高齢者においても、多量のアミノ酸を摂取した場合は若年者と同等のタンパク同化作用を得ることができる。しかし、比較的少量のアミノ酸を摂取した場合、特にタンパク同化作用が最も高いとされる分岐鎖アミノ酸のロイシンに対する感受性が高齢者では低下していることが報告されている¹⁰⁾。よって特定の食事に含まれるタンパク質中のロイシン含有量が少ない場合は、高齢者において十分なタンパク同化作用が得られず、そのような食生活が長期的に継続された場合にはサルコペニアを引き起こす要因となる可能性が考えられる。

日常生活で摂取する通常の食事には、タンパク質以外にも、糖質や脂質などの栄養素が含まれている。アミノ酸と糖質の混合物を若年者が摂取すると、アミノ酸のみのサプリメント摂取時と比較して筋タンパク質の合成率が2倍に増加し、一種の相乗効果を示す。しかし、高齢者が同じ混合物を摂取しても、アミノ酸のみのサプリメント以上の効果は得られない(図4)。高齢者のサプリメントにおいて、糖質の付加は逆に筋タンパク質の代謝回転を低下させてしまう¹¹⁾。この加齢に伴う栄養障害の理由として、内因性のインスリン分泌が考えられる。他の栄養素を混合せずにアミノ酸だけを摂取した場合、内因性のホルモン応答は著しく抑えられるが、糖質を摂取すると血糖値が上昇するためにインスリン分泌が起こる。インスリンが血中の糖(グルコース)を筋細胞内に取り込み、血糖値を下げる働きをすることは広く知られているが、同時にインスリンは、タンパク同化ホルモンとしての働きを持っており、筋タンパク質合成を促進することが明らかとなっている¹²⁾。若年者では食事摂取後の分泌に相当する量のインスリン投与のみで筋タンパク質合成速度が有意に増加するが、健康な高齢者においては、このインスリン刺激に対する筋タンパク質合成能に障害が認められる¹³⁾。つまり、加齢に伴う骨格筋および全身のタンパク質代謝のインスリン抵抗性が、長期的には高齢者の筋量減少につながる要因となっている可能性が高い。

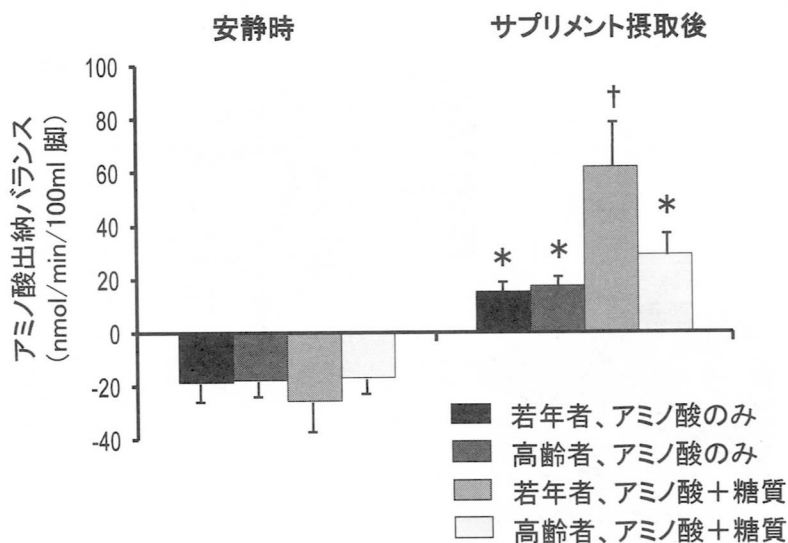


図4 サプリメント摂取前後でのタンパク質代謝応答の比較
* 安静時と比較して有意差 ($P < 0.05$)、† 他の全ての群と比較して有意差 ($P < 0.05$)
(Fujita and Volpi: *Nutr Res Rev* 17: 69-76, 2004 より作図)

Figure 4 Muscle protein net balance at rest and after an intake of amino acids or amino acids and carbohydrate mixture

* $P < 0.05$ vs. rest, † $P < 0.05$ vs. other groups after the intake

4. 有酸素運動が骨格筋タンパク質代謝に及ぼす影響

加齢にかかわらず、長期にわたる有酸素性運動のトレーニングによって最大酸素摂取量、ミトコンドリア酸化系酵素活性、グルコース代謝に関連したインスリンの感受性の改善などの効果が認められている¹⁴⁾。これらの有酸素性運動の効果は高齢者における生活習慣病の予防に大きく貢献することは明らかである。

さらに一過性の有酸素性運動（最大酸素摂取量の40%強度）の急性の効果として、筋タンパク質の合成速度の上昇や、わずかではあるが筋量の増加も確認されている。しかし、レジスタンス運動によって得られるような顕著な筋肥大は期待できない。興味深いことに、一過性の有酸素性運動の急性効果として、高齢者における筋タンパク質代謝に対するインスリン抵抗性の改善が認められており¹⁵⁾、通常、抑制されている糖質とタンパク質の混合食摂取時のタンパク質合成能が有酸素性運動によって改善することが示唆されている。

5. 一過性のレジスタンス運動による筋タンパク質代謝応答

レジスタンス運動は骨格筋のタンパク同化を刺激する重要な因子である。一過性のレジスタンス運動を行うと、運動後1時間から2時間後にタンパク質合成速度が安静時と比較して有意に増加し¹⁶⁾、その同化作用は運動後24～48時間において維持される¹⁷⁾（図5）。つまり、レジスタンス運動がトレーニングとして長期にわたって繰り返された場合には、骨格筋量の増加につながると予想される。

レジスタンス運動によるタンパク同化作用が加齢による影響を受けるかどうかについては今のところ統一された見解が得られていない。しかし、レジスタンス運動を長期的に継続することで高齢者においても有意な筋量の増加は可能である。Fronteraら¹⁸⁾の研究では平均年齢66歳の高齢者を対象とした12週間のレジスタンス・トレーニングで有意な筋力増加が認められた。高齢者におけるトレーニング期間中の筋力の増加率は5%/日だったが、これは若年者がレジスタンス・トレーニングを行った場合と同等の筋力増加率だった。またレジスタン

ス・トレーニングによって速筋と遅筋線維の断面積、骨格筋量の増加が認められている¹⁸⁾。

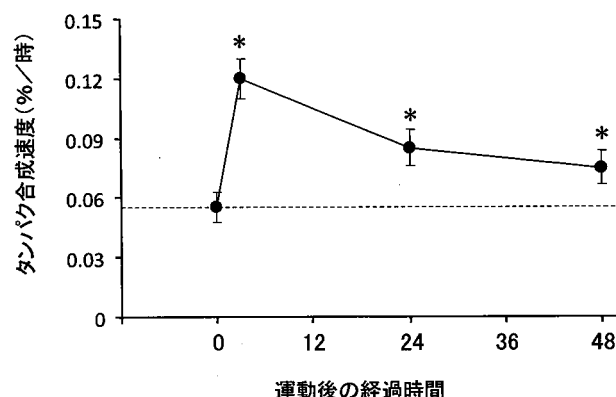


図5 若年者を対象とした一過性のレジスタンス運動後のタンパク質合成速度の変化

*安静時と比べて有意差 ($p < 0.01$)

(Phillips et al. 1997 より作図)

Figure 5 Muscle protein synthesis after an bout of resistance exercise in young subjects

* $P < 0.05$ vs. before exercise

6. おわりに

サルコペニアは筋力の低下による転倒リスクの増加だけでなく、生活習慣病を含む多くの疾患の危険性を増加する要因と考えられている。日常生活で取り組めるサルコペニア対策として、運動介入は最も手軽でかつ効果的である。これまでのエビデンスを検証すると、サルコペニア対策としての運動処方には筋タンパク質の合成を直接刺激するレジスタンス運動と、インスリン刺激によるタンパク同化作用を改善する有酸素性運動との組み合わせによる複合的な運動形態が効果的であると考えられる。また栄養介入の観点からは、加齢に伴うロイシンへの感受性低下を考慮し、ロイシン高配分の必須アミノ酸サプリメントの効果を検証する必要があるだろう。今後さらなる長期的な臨床研究が実施され、日常生活で取り組める運動と栄養摂取によるサルコペニア予防のガイドライン策定が望まれる。

<参考文献>

- 1) Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M: What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and

- proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 84:275-294, 1988
- 2) Volpi E, Sheffield-Moore M, Rasmussen BB, Wolfe RR: Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA* 286:1212, 2001
 - 3) Biolo G, Tipton KD, Klein S, Wolfe RR: An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *American Journal of Physiology* 273:E122-E129, 1997
 - 4) Rennie MJ, Edwards RHT, Halliday D, Matthews DE, Wolman SL, Millward DJ: Muscle protein synthesis measured by stable isotope techniques in man: the effects of feeding and fasting. *Clin Sci* 63:519-523, 1982
 - 5) Smith K, Reynolds N, Downie S, Patel A, Rennie MJ: Effects of flooding amino acids on incorporation of labeled amino acids into human muscle protein. *American Journal of Physiology* 275:E73-E78, 1998
 - 6) Volpi E, Kobayashi H, Mittendorfer B, Sheffield-Moore M, Wolfe RR: Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid-stimulation of muscle protein anabolism in healthy older adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 78:250-258, 2003
 - 7) Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS: Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation. *Journal of Nutrition* 130:139-145, 2000
 - 8) Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR: Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *Journal of Nutrition* 130:2413-2419, 2000
 - 9) Anthony TG, Anthony JC, Yoshizawa F, Kimball SR, Jefferson LS: Oral administration of leucine stimulates ribosomal protein mRNA translation but not global rates of protein synthesis in the liver of rats. *Journal of Nutrition* 131:1171-1176, 2001
 - 10) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR: A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E381-387, 2006
 - 11) Fujita S, Volpi E: Nutrition and sarcopenia of ageing. *Nutr Res Rev* 17:69-76, 2004
 - 12) Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E: Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E745-E754, 2006
 - 13) Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, Volpi E: Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 20:768-769, 2006
 - 14) Jones AM, Carter H: The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med* 29:373-386, 2000
 - 15) Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Drummond MJ, Glynn EL, Sattler FR, Volpi E: Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes* 56:1615-1622, 2007
 - 16) Dreyer HC, Fujita S, Cadenas JG, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB: Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J. Physiol* 576:613-624, 2006
 - 17) Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE, Wolfe RR: Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *American Journal of Physiology* 273:E99-107, 1997
 - 18) Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ: Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 64:1038-1044, 1988

第5章 身体活動と栄養の役割

高齢者の ADL と栄養素の関わりに関する ホットトピックス

岡野 登志夫*

<はじめに>

高齢になると、転倒による骨折発生の危険が高まる。高齢者の骨折は、生活活動の質（ADL）を著しく低下させ、高額な医療費と長期間にわたる生活支援・介護を必要とすることが多い。このため、骨折を予防するには骨量維持とともに転倒予防も基本的な対策の一つとなる。高齢者に転倒が起こりやすい理由として2つの原因が考えられる。その1つは身体的要因であり、運動機能・筋力低下、視力障害、平衡感覚異常、心肺機能低下、認知障害など加齢にともなって起こる異常であり、個人努力では克服困難なものである。もう1つは環境要因であり、照明・段差・障害物・滑りやすいフロアなどの住居環境や飲酒、服薬、低栄養など個人努力によって改善可能なものである。転倒はこれらの要因が複数絡み合って起こる場合が多い。近年、高齢者のための生活指導や住居設備の改善などが進んでいるが、栄養面からの対策は必ずしも十分に行われているとはいえない。

本稿では、高齢者の ADL に大きな影響を及ぼす運動器疾患、特に骨折に焦点を当てて、栄養素、特に骨の健康に重要なビタミン D、ビタミン K およびカルシウムの栄養効果について最近の知見を交えて考察する。

1. 高齢者が要支援、要介護または死亡に至る 主な原因

2007 年度の厚生労働省「人口動態統計」¹⁾ および「国民生活基礎調査」²⁾ によると、わが国における死亡原因の第1位から第3位は、悪性新生物（がん）（28 %）、

心疾患（17 %）そして脳血管疾患（12 %）であった。一方、死亡に至らないまでも生活の支援あるいは介護が必要となる疾患は、要介護では脳血管疾患（27 %）、認知症（19 %）、関節疾患（9 %）と骨折・転倒（8 %）であり、要支援では関節疾患（20 %）、脳血管疾患（15 %）、骨折・転倒（13 %）の順であった。これは、死亡原因になりやすい疾患が必ずしも要支援・要介護の原因となる疾患ではなく、むしろ脳・運動器疾患が高齢者の生活の自立を妨げる大きな原因であることを示している。したがって、高齢者の ADL を健全に保つうえで骨・関節疾患に対する予防対策は重要な意味を持つといえる（図1）。

高齢者が「寝たきり」となる骨折の約70 %が大腿骨近位部骨折であり³⁾、その原因の90 %以上が転倒であった⁴⁾との報告がある。大腿骨近位部骨折患者では、エネルギー必要量あるいはタンパク質必要量の50 %程度しか摂取していないことがある。また、低栄養のマーカーとなる血清アルブミン値が大腿骨近位部骨折術後の回復あるいは生命予後、合併症発生頻度などと相関するとの報告がある⁵⁾。さらに、大腿骨近位部骨折患者では、同年代の健常者に比べて三頭筋皮脂肪層が薄く上腕骨中位の周囲長が短いとの報告もある。このような背景から、世界各国で高齢者の転倒防止を目的とした栄養介入試験が行われている。しかし、転倒者数あるいは転倒数を主要アウトカムとした systematic review⁶⁾ によると、栄養補給が転倒防止に有効であったと判定された例のほとんどが明確な栄養不足があり専門的な栄養改善が講じられたものばかりであった。すなわち、低栄養は転倒・骨折のリスクであるが、その改善だけでは高齢者に起こりやすい転倒・骨折のリスクを根本的に低減させるに十分ではない。骨の健康に必要な栄養素をより積極的に摂取することも重要な課題といえる。

* 神戸薬科大学 衛生化学研究室 教授

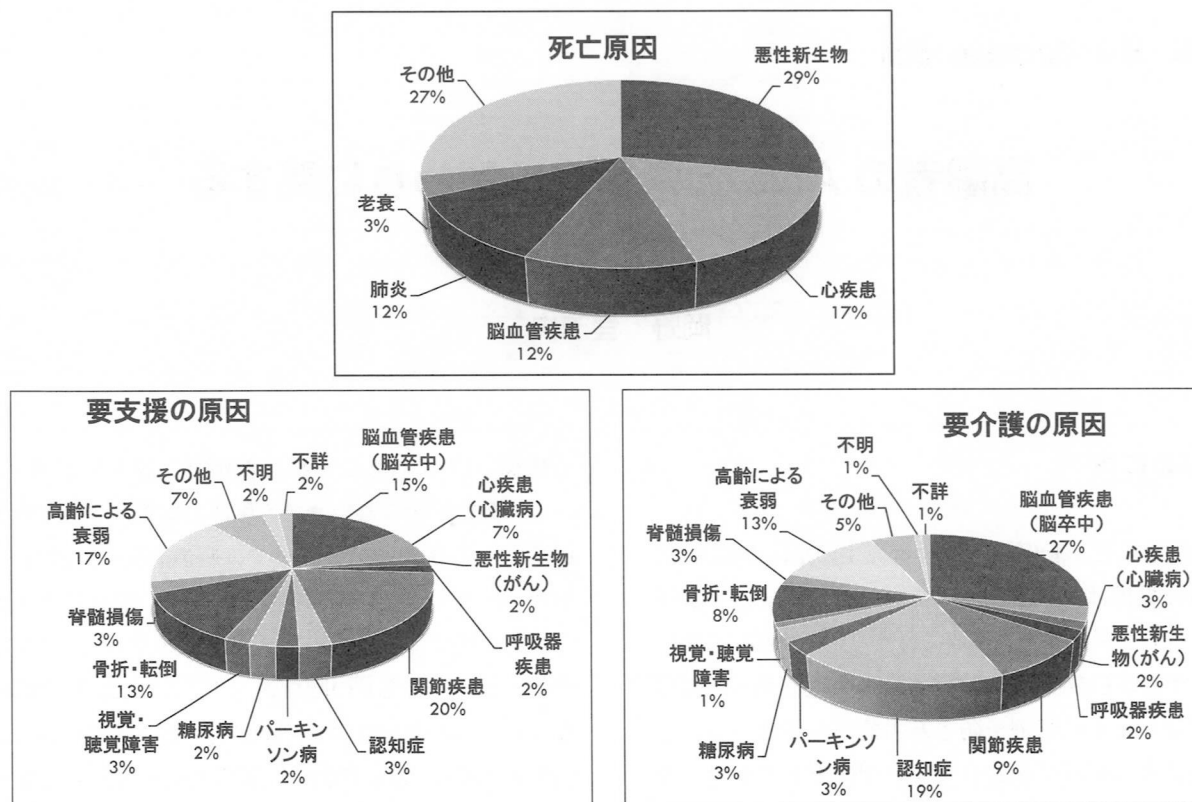


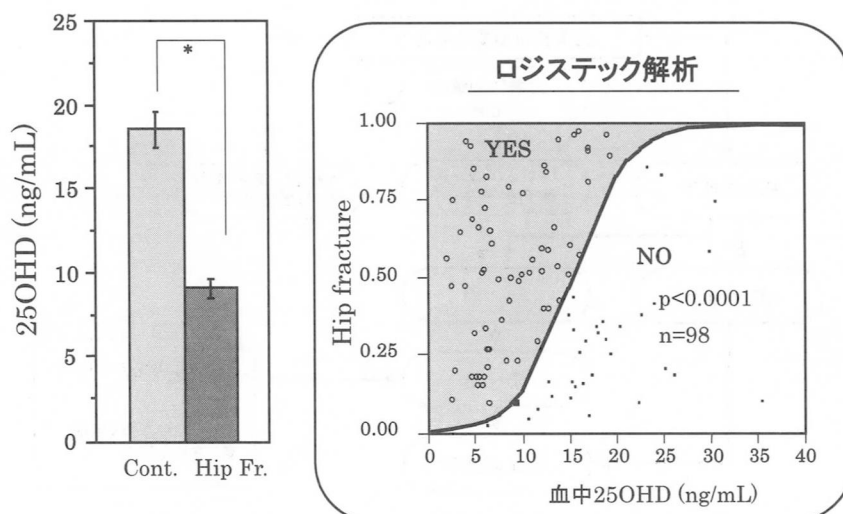
図1 65歳以上の高齢者において要支援、要介護または死亡に至った主な原因
平成19年国民衛生の動向、国民生活基礎報告書の数値を基に著者が作成

Figure 1 Main causes of death or physical conditions requiring support or special care among elderly people aged 65 or over. The figures are based on data from "Vital statistics 2007" and "Comprehensive Survey of Living Conditions of the People on Health and Welfare 2007." (The author prepared these figures using data obtained from the cited literature.)

2. 高齢者のADLに影響を及ぼす食事性要因 ～ビタミン・ミネラルからの考察～

以前から、くる病や骨軟化症において骨石灰化異常とともに筋組織の病理学的異常や筋力低下が起こることが知られている。これらの症状はビタミンD投与により是正されることより、ビタミンDは骨格筋の構造・機能維持に何らかの役割を果たすと考えられている⁷⁾。このような理由から、転倒予防に対してもビタミンD補給が有効と思われるが、ビタミンD不足者で重心揺動が大きいことや転倒発生頻度が高いとの報告^{8～15)}があるものの、ビタミンDが転倒予防効果をもつことを明確に示した報告はない。我々は、大腿骨近位部骨折発生時の患者（平均年齢約80歳の女性）の血中25-ヒドロキシビタミンD (25OHD) 濃度を測定し、居住地域と年齢がほぼ同じである非骨折者の血中25OHD濃度と比較した¹⁶⁾。ここで、血中25OHD濃度はビタミンDの栄

養評価指標であり、ビタミンD不足・充足のカットオフ値として通常20ng/mLが採用されている。骨折者の血中25OHD濃度は非骨折者の半分程度であり、ロジステック解析で骨折と血中25OHD濃度の間に強い負相関が認められた(図2)。この結果は、ビタミンD不足が骨折のリスクファクターとなることを示している。血中25OHD濃度が低いとなぜ骨折しやすくなるのかを明らかにするため、我々は別の高齢者集団を対象に、血中副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度、腰椎椎体骨骨密度、骨折有病率を調査し、それぞれの関連性を解析した。その結果、血中25OHD濃度と血中PTH濃度は負相関を示し、血中PTH濃度が高くなるにつれて骨密度が低下し、骨折有病率が高くなることがわかった(図3)。すなわち、ビタミンDが不足すると副甲状腺からのPTH分泌が亢進し、これにともなって骨吸収が高まり、骨密度が低下するものと思われた。この結果、骨は脆弱化し、骨折リスクが高まったと考えられる。鈴木らは、血中25OHD



* 統計的に有意 $p < 0.0001$ (Student's t-test)
Cont.: 非骨折者、Hip Fr.: 大腿骨近位部骨折者

図2 大腿骨近位部骨折患者と非骨折者における血中 25OHD 濃度の比較および血中 25OHD 濃度と骨折との関係

Figure 2 Comparison of plasma 25OHD concentrations between subjects who suffered femoral neck fractures and those with no fractures, and the association between plasma 25OHD concentration and femoral neck fracture

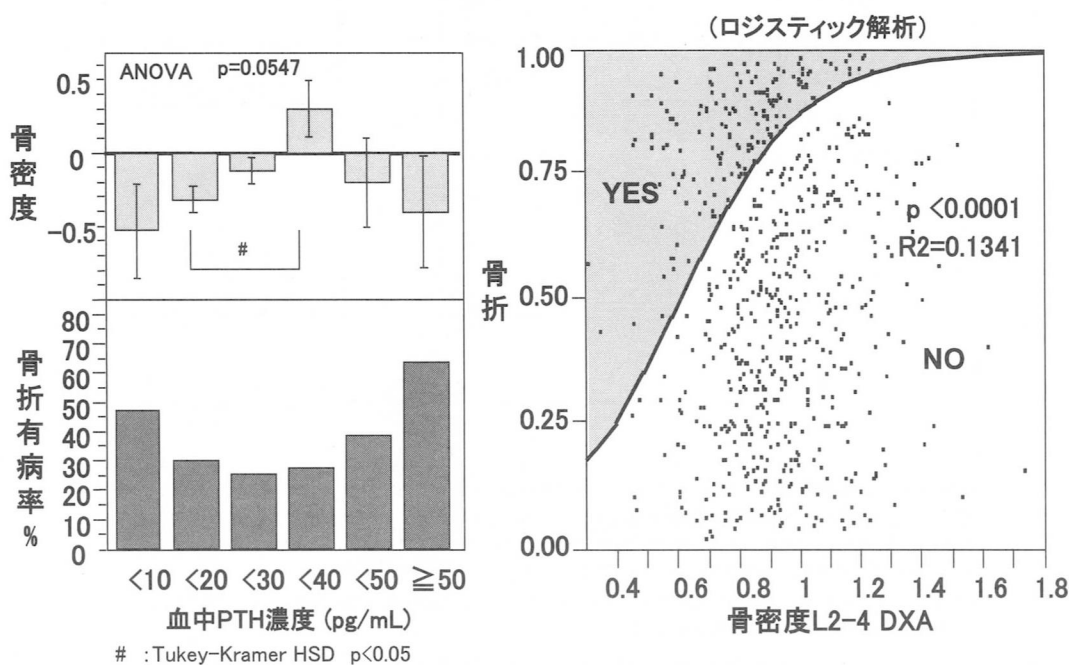


図3 高齢者における血中 PTH 濃度、骨密度、骨折有病率の関係

Figure 3 Relationship between plasma PTH concentration, bone mineral density and the prevalence of fracture

濃度の低下による転倒・骨折リスクの増大と ADL・QOL の低下の関係を以下のように報告¹⁷⁾している。すなわち、血中 25OHD 濃度が低下すると骨密度が低下し骨は脆弱化する。また、筋力の低下と揺れ・バランス能力の低下が相俟って転倒しやすくなる。このような理由

から、高齢者においてビタミン D 不足は転倒・骨折のリスクを高めるというものである(図4)。この図の中で、血中 25OHD 濃度の低下および血中 PTH 濃度の上昇が身体揺動を大きくし、身体バランス能力を低下させることを裏付ける科学的根拠は乏しいのが現状である。

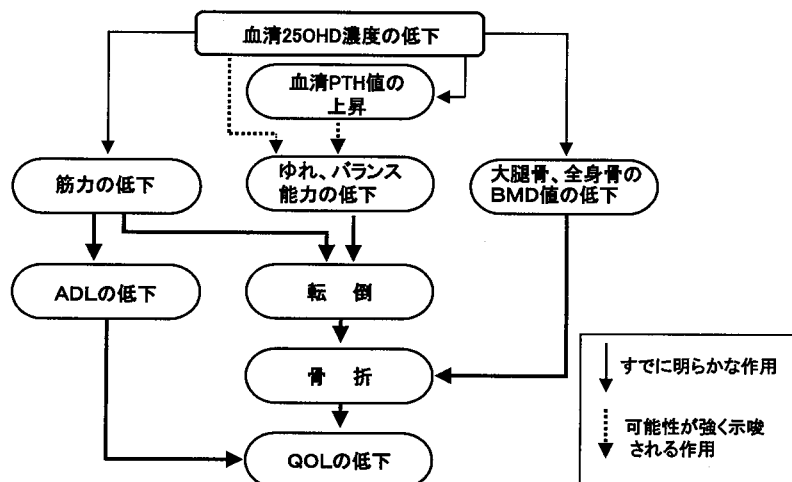
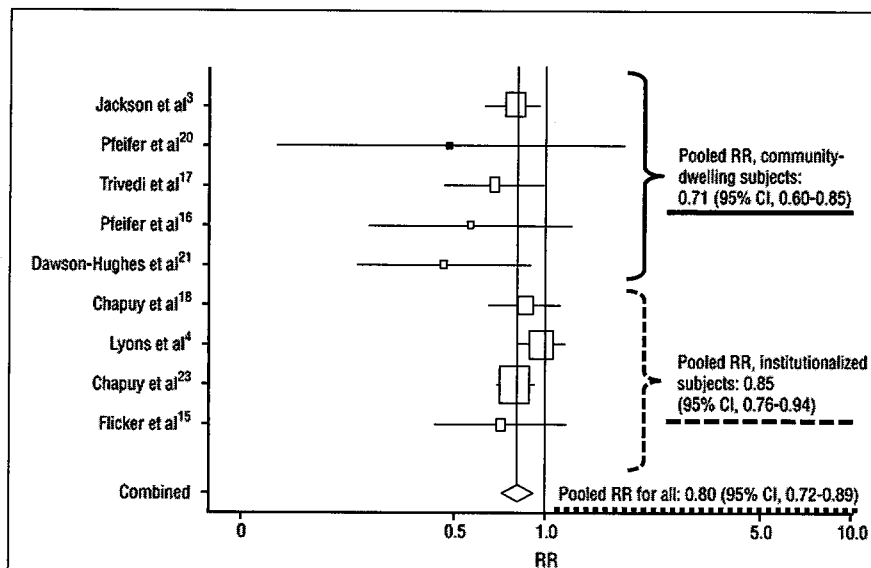


図4 血中25OHD濃度低下による転倒・骨折リスク

鈴木隆雄 Osteoporosis Jpn 2003; 11 (4) : 797-804. より改変

Figure 4 A decrease of plasma 25OHD concentration enhances the risk of falls and fractures, and consequently leads to a decrease of ADL/QOL among elderly people



Squares represent relative risks (RRs), and the size of squares is proportional to the size of the higher-dose supplemental vitamin D trials. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). Trials are sorted by type of dwelling. Including 9 trials, the pooled RR for any nonvertebral fractures was 0.80 (95% CI, 0.72-0.89; $n = 33\,265$)

Nonvertebral fracture reduction was significant among community-dwelling (−29%) and institutionalized older individuals (−15%).

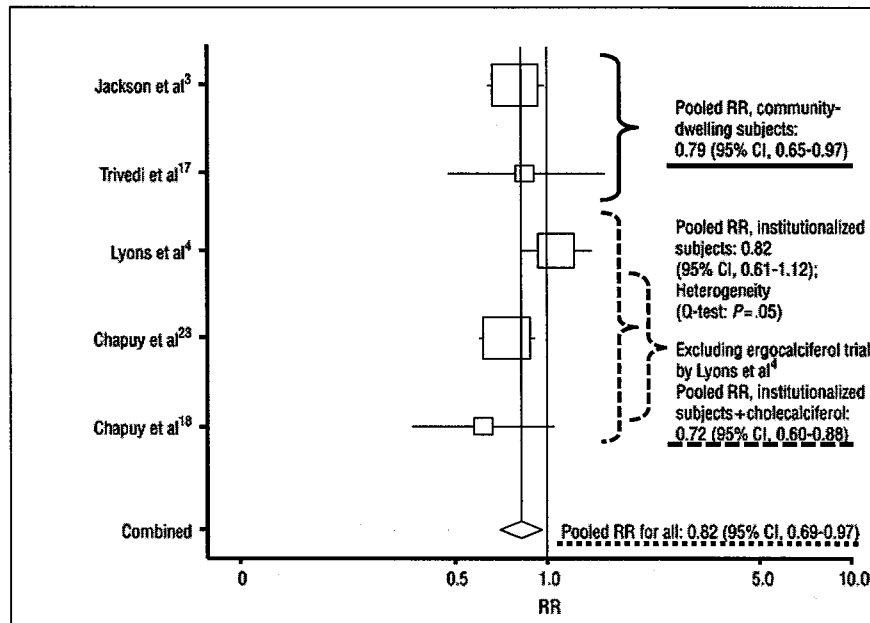
図5 ビタミンD補給による非椎体骨骨折抑制効果（相対リスク）

Heike A. Bischoff-Ferrari, et al. Arch Intern Med. 2009; 169 (6) : 551-561.

Figure 5 Non-vertebral fracture reduction by oral vitamin D supplementation in community-dwelling and institutionalized older individuals (Meta-analysis)

高齢者を対象として骨折抑制効果を主要アウトカムとしたビタミンD介入試験結果に関する meta-analysis¹⁸⁾が行われている。非椎体骨骨折（図5）および大腿骨近位部骨折（図6）のいずれにおいても在宅居住者および施設入居者でビタミンD補給は骨折リスクを有意に低

減させた。また、カルシウム単独投与よりカルシウムとビタミンDの併用投与の方が長期間（1年間以内では有意な効果は見られないが、1年間以上の期間での投与で有意な効果が認められた）で有意に転倒発生を抑制した（図7）¹⁹⁾。このように、ビタミンD投与は転倒・骨折リ



Hip fracture reduction was significant among community-dwelling older individuals (-21%) and among institutionalized older individuals receiving cholecalciferol (-28%).

図6 ビタミンD補給による大腿骨近位部骨折抑制効果(相対リスク)

Heike A. Bischoff-Ferrari, et al. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (6) : 551-561.

Figure 6 Hip fracture reduction by oral vitamin D supplementation in community-dwelling and institutionalized older individuals (Meta-analysis)

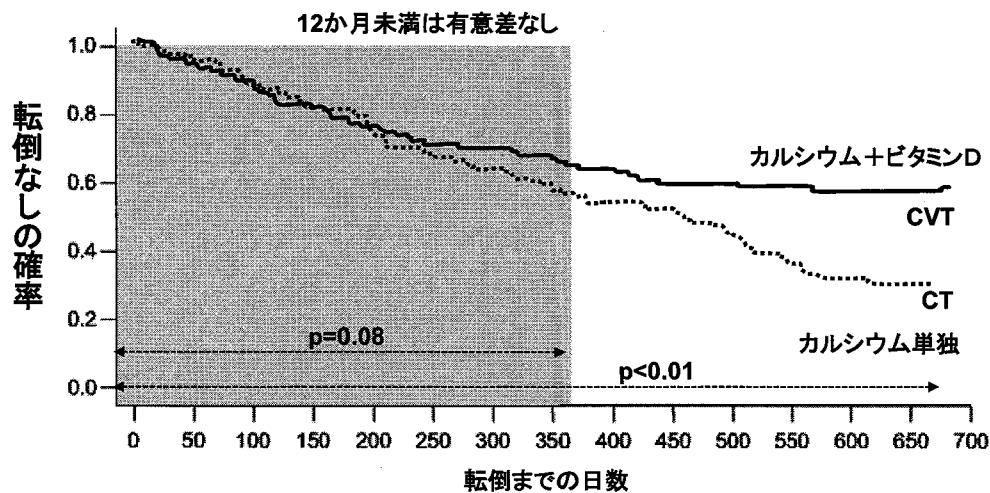


図7 カルシウム単独 (CT) あるいはカルシウム+ビタミンD (CVT) の補給を12か月間以上受けた高齢者の転倒発生率 (Kaplan-Meier analysis)

Pfeifer, M., et al. *Osteoporosis Int.* 2009; 20 (2) :315-322.

Figure 7 Falls among elderly subjects with 12 months or more of calcium supplementation alone or with calcium plus vitamin D supplementation.

スクを低減させる可能性があるが、これらの大半の研究は日本以外の欧米諸国で行われたものであり、この結果を日本人に直接当て嵌めるわけにはいかない。日本人を対象とする介入試験が待たれる。

疫学研究でビタミンK摂取量と骨折発生頻度に負の

相関が認められること、臨床でビタミンK投与が骨折予防効果を示すことが報告されている²⁰⁻²⁷⁾。我々も先の図2に示した集団で血中ビタミンK₁濃度と大腿骨近位部骨折との関係を調べたところ、両者に高い相関が認められた(図8)¹⁶⁾。わが国ではビタミンK₂が骨粗鬆症治療

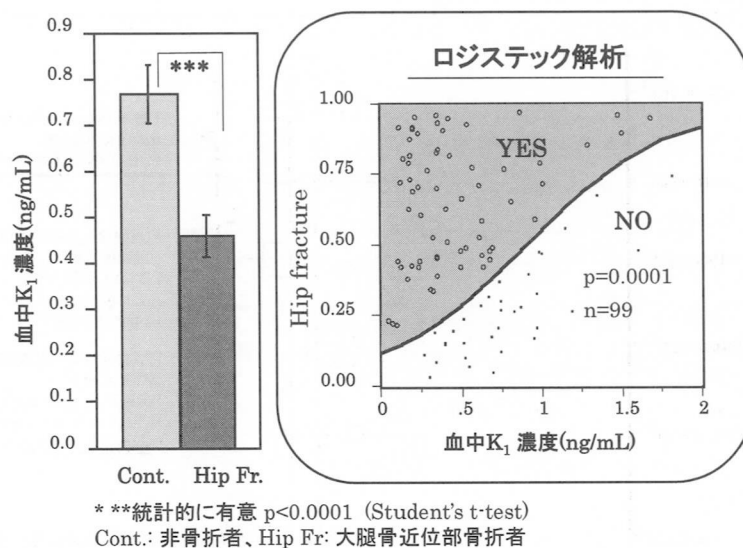


図8 大腿骨近位部骨折患者と非骨折者における血中ビタミン K₁ 濃度の比較および血中ビタミン K₁ 濃度と骨折との関係

Figure 8 Comparison of plasma K₁ concentrations between the subjects with femoral neck fractures and those without fractures, and the association between plasma K₁ concentration and femoral neck fracture.

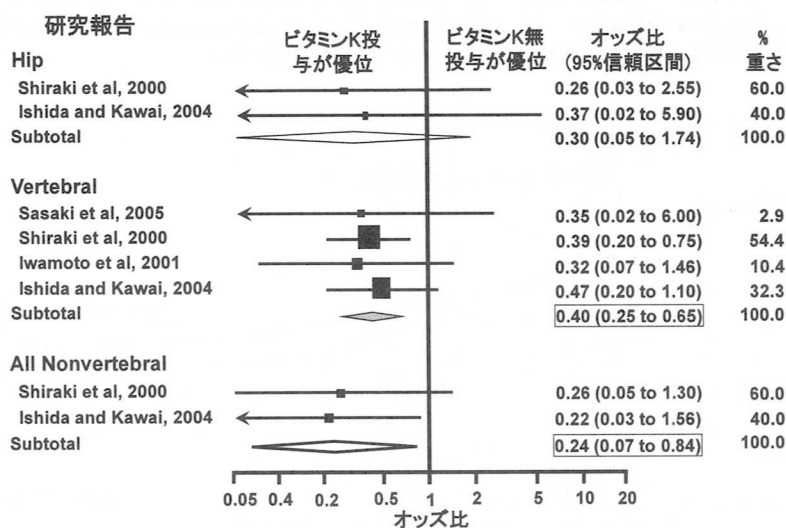


図9 骨粗鬆症患者を含む閉経後女性に対するビタミン K₂ 製剤の骨折予防効果(メタアナリシス) Cockayne S., et al. Arch. Intern. Med. 2006; 166 (12): 1256-61.

Figure 9 Prevention of bone fracture with vitamin K₂ in post-menopausal women with osteoporosis

薬として承認されており、骨粗鬆症患者を含む閉経後女性に対する骨折予防効果が証明されている(図9)²⁸⁾。最近、ヒト体内で様々な分子種のビタミン K がメナキノ-4 (MK-4、ビタミン K₂ と同じもの) に変換され、骨芽細胞機能を活性化し骨形成を促進することが報告されている(図10)^{29, 30)}。MK-4 への変換反応を担う酵素は ubiA prenyltransferase containing domain 1 (UBIAD1) であることが証明され、MK-4 の側鎖源としてメバロン酸経路のゲラニルゲラニル-2-リン酸が用いられることが明

らかになった(図11)。MK-4 は、ビタミン K 同族体の中では最も生理活性が強く、核内受容体 steroid and xenobiotic receptor (SXR) の特異的リガンドとして脂質代謝酵素あるいは性ホルモン応答遺伝子の転写を調節することが明らかになっている³¹⁻³⁴⁾。MK-4 の骨代謝における生理的役割が明らかになることより、骨に健康維持に果たすビタミン K の役割がより明確になるものと期待される。

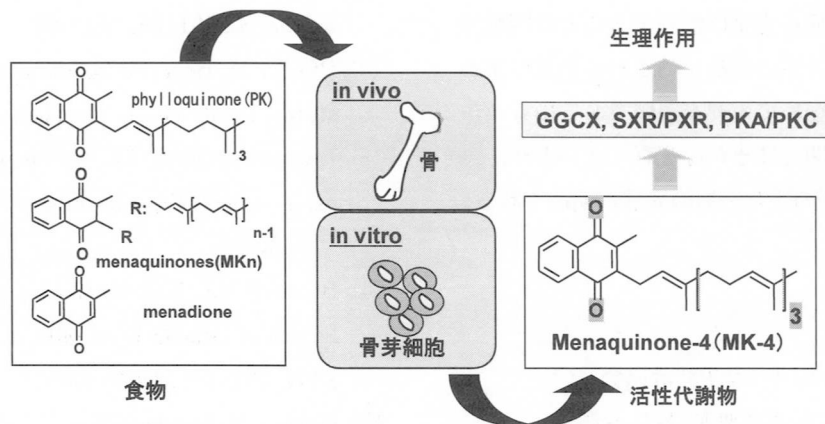


図10 骨におけるビタミンK作用の新たなパラダイム
Figure 10 New paradigm for vitamin K action on bone

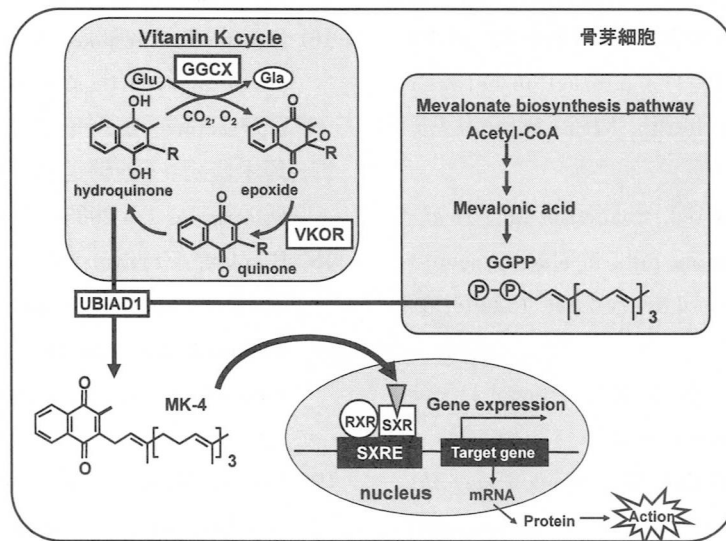


図11 骨芽細胞におけるビタミンKの作用と骨代謝への関与
Figure 11 Action of vitamin K on osteoblasts and its involvement in bone metabolism

3. 高齢者の骨折発生後の死亡率および合併症発生率に及ぼす栄養介入効果

高齢者の骨折発生後の死亡率あるいは合併症発生率に及ぼす栄養介入効果に関する systematic review³⁵⁾がある。大腿骨近位部骨折後の入院患者またはリハビリテーション中の患者が主な対象者であり、骨折後に経口または経腸管・静脈ルート of のいずれかによりエネルギー、タンパク質、ビタミン、ミネラルを単独または複合的に補給し、介入終了時の生存率、加療期間、リハビリテーション期間、身体機能状態、介護の必要性、QOL、骨折治癒度などの評価が行われた。その結果、マルチ栄養素含有サプリメントの補給は単独で死亡率や合併症発生率を低減しないが、好ましくない事象の発生を低下させ

る効果がありそうであった。また、タンパク質の単独補給は死亡率を低減させないが、マルチ栄養素含有サプリメント補給の場合と同様の効果が認められた。一方、水溶性ビタミンやビタミンDの単独補給は死亡率あるいは合併症発生を抑制しなかった。したがって、栄養療法は骨折発生後の死亡率あるいは合併症発生率を低減させるための基礎治療としては確かに重要であるが、それ以上の治療効果を期待するものではないと思われる。

4. おわりに

近年、骨粗鬆症のリスクファクターが特定され、早期診断が可能となり、薬物療法や外科的治療法が進歩して

きた。しかし、骨粗鬆症を完全に治癒することは困難であり、絶えず新規骨折発生の危険に晒される状況に変わりはない。転倒予防は極めて重要な課題であるにもかかわらず、患者や医師の関心はそれほど高くないように思われる。今後、この分野のより一層の発展が期待される。

<参考文献>

- 1) 国民衛生の動向 2009 年：厚生統計協会
- 2) 平成 19 年度国民生活基礎調査：厚生労働省
- 3) 山崎 薫、串田一博、他：骨折から寝たきりになる要因調査。日本骨代謝学会雑誌，1998；6 (2)：265-268
- 4) 五十嵐三都男：老年者の大腿骨頸部骨折－2,000 骨折について。日本老年医学会雑誌 1995；32：15-19
- 5) Jesudason D, Clifton P: The interaction between dietary protein and bone health. *J Bone Miner Metab*, 2011; 29: 1-14
- 6) Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, *et al.*: Intervention for preventing falls in elderly people (Review). *The Cochrane Library Issue 1* 2008; 1: 1-112
- 7) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW: Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 187-94
- 8) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.*: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA* 1996; 293: 2257-64
- 9) Graamfman WC, Ooms ME, Hofstee HM, *et al.*: Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1129-36
- 10) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et al.*: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J bone Miner Res* 2000; 15: 1113-8
- 11) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W *et al.*: Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2000; 18: 343-51
- 12) Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, *et al.*: Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3618-28
- 13) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et al.*: Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (2): 87-92
- 14) Bischoff HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, *et al.*: Effect of vitamin D on falls A meta-analysis. *JAMM* 2004; 291 (16): 1999-2006
- 15) Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, *et al.*: Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: A review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 257-70
- 16) Nakano T, Kuwabara A, Kamao M, *et al.*: High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20(1): 56-61
- 17) 鈴木隆雄：「転倒予防」の実践的リスク評価法。 *Osteoporosis Jpn* 2003; 11 (4)：797-804
- 18) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.*: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 551-61
- 19) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et al.*: Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis Int* 2009; 20 (2)：315-22
- 20) Booth SL, Tucker KL, Chen H, *et al.*: Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1201-8
- 21) Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN, *et al.*: A high phyloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin γ -carboxylation. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1055-60
- 22) Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, *et al.*: Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 512-6
- 23) Booth SL, Broe KE, Peterson JW, *et al.*: Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin En-*

- doocrinol Metab* 2004; 89: 4904-9
- 24) Baam LAJLM, Knapen MHJ, Geusens P, *et al.*: Vitamin K₁ supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 21-6
- 25) Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, *et al.*: Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for γ -carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 380-6
- 26) Shiraki M, Yamazaki Y, Shiraki Y, *et al.*: High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab*, 2010; 28(5): 578-84
- 27) Tsugawa N, Uenishi K, Ishida H, *et al.*: A novel method based on curvature analysis for estimating the dietary vitamin K requirement in adolescent. *Clin Nutr* 2012; 31: 255-60
- 28) Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, *et al.*: Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166(12): 1256-61
- 29) Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, Nakagawa K. Conversion of phylloquinone (Vitamin K₁) into menaquinone-4 (Vitamin K₂) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem*, 2008; 283(17): 11270-9
- 30) Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, *et al.*: Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature*, 2010; 468: 117-21
- 31) Tabb MM, Sun A, Zhou C, *et al.*: Vitamin K₂ regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem*, 2003; 278: 43919-927
- 32) Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, *et al.*: Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K₂-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem*, 2006; 281: 16927-34
- 33) Igarashi M, Yogiashi Y, Mihara M, *et al.*: Vitamin K induces osteoblast differentiation through PXR-mediated transcriptional control of the Msx2 gene. *Mol Cell Biol*, 2007; 27(22): 7947-54.
- 34) Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, *et al.*: Vitamin K₂ induces phosphorylation of protein kinase A and expression of novel target genes in osteoblastic cells. *J Mol Endocrinol*, 2007; 39: 239-47
- 35) Avenell A, Handoll HHG: Nutritional supplementation for hip-fracture aftercare in older people (Review). *The Cochrane Library Issue 1* 2006; pp.1-52

第6章

栄養と脳の高齢化

第6章 栄養と脳の高齢化

脳の加齢

マッテオ・チェザーリ*

認知機能の健全性は新しい事柄の学習能力や実行能力、知覚力、予知力、判断力、言語力、そして記憶力を含む複雑な精神機能により成り立っている。十分な認知機能は上手な加齢に極めて重要であり、依存した生活を送るか、あるいは自立した生活を送るかをしばしば決定づける^{1,2)}。

認知機能は加齢と共に若干低下することが明らかにされている。しかし、Wilsonと共同研究者が the Religious Order Study³⁾ のデータを用いて報告しているように、認知機能の悪化は、不可避な進行過程があることよりもむしろヒト特異的な要因を反映している。実際、同じ研究グループが高齢者の認知機能の年次的変化を調査した結果、さまざまな変化を辿っていた⁴⁾。認知機能が急激に著しく低下する高齢者もいれば、(仮にあったとしても) ゆっくりと時間をかけて、より軽度な低下を示す高齢者もいた。このことは、加齢のプロセスは、概念としては誰にとっても同じであるが、現れ方としてはひとりひとりかなり異なることを意味している。

加齢プロセスはたとえ同じ病状下にあっても異なる状態を示す。別の表現をするならば、(脳の) 加齢を一般的なモデルで捉えることは不可能である。最近の総説の中で Daffner と共同研究者⁵⁾ は、“脳の加齢” 現象のさまざまな変化をシンプルかつ簡単に次のように述べている：

- 1) 正常な加齢。このグループの人たちは、時間をかけた最小の認知機能の損失によって特徴づけられる、比較的安定した脳の加齢を示し、臨床的に認知症と関連づけられるまでに至ることはない。
- 2) 病的な加齢。このグループに属する人たちは、上述のグループと比較すると、加齢と共に認知機能の急速な低下を示す。その変化は認知症の臨床的範囲により

近づき、加齢がさらに進んだ際には(多少の差こそあれ) 認知症の域に達する恐れがある。病理学的な脳の加齢においては、脳の機能低下自体も、より低い認知機能のレベル(病気の閾値に近い)をベースラインとしてスタートする場合もある。

“正常な加齢” と “病的な加齢” の脳の機能低下の違いは主に、生涯を通じて我々人間の生体組織に起こる内生あるいは外生の損傷に起因する。これらの損傷には、認知的予備力や情報処理能力を低減させる恐れのある臨床症状(心血管系疾患や呼吸器系疾患等)も含まれる。加齢の変化がどのような軌道を描くかは測定手段と密接に関連していることも特筆すべき事項である。たとえば、同じ認知機能を測定するにしても、違う観点から分析する場合および/または異なる集団を用いた場合には、明らかに異なる加齢軌道(直線的傾向を示す場合もあれば、指数関数的な変化を示す場合もある)を描く⁶⁾。

軽度の認知機能障害とは、周りの人間にもそれとわかり、なおかつ神経心理学的テストの結果にも現れるが、日常生活に支障を来すほどではない認知機能の低下と定義される。軽度の認知機能障害は高齢者で高頻度に見られ(65歳以上の高齢者の約10~20%)、正常と認知症との中間的な状態と考えられる。何年にもわたって状態の安定している場合が多いが、そこから短期間で認知症を発症するリスクは大きい⁷⁾。

言い換えれば、認知症は進行性で不可逆性の一連の病気である。認知症は退行性の発生機序を有している(たとえばアルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体認知症、前頭側頭認知症)か、もしくは血管性の原因を

* トゥールーズ大学

有する。残念なことに、現在のところ認知症の決定的な治療方法は無い。興味深いことに、神経変性的病態と血管性の病態は高齢者に同時に存在することが多いため、これといった病理学的機序を示すことは現時点では難しい。

なぜ“病理学的”脳加齢について議論することが重要なのであろうか？

第一に、“正常”なものとは“病的”なものとはを区別する閾値は、この分野ではしばしば議論となり、(他の臨床的狀態に関して)単純に任意な判断に基づいている。したがって、加齢関連プロセスの調査研究では常に、その時点時点で“病的”と判断されるものと同様、“正常”なものの評価を同時に行うべきなのである。

第二に、世界中で起きている人口の爆発的増加、とりわけ最高齢者の集団の増加は公衆衛生事業にとって際だったシナリオを創出している。進行する社会の高齢化によって、全般的な保健経費は著しく増大し、労働人口比率は低下した。高齢者分布の広がりはまた、認知障害と認知症のリスクが高い(相対的及び絶対的)人口数の増大を意味する。最近の推定によると、2000年に全世界で2,430万人であった認知症患者は、2040年にはおよそ4倍(すなわち、8,110万人)に増えると推計されている。インドと東南アジアあるいは中国、そして西太平洋といった世界のいくつかの地域では、さらに著しい上昇カーブを描いている⁸⁾。以上の理由から、このようなシナリオを抑制する狙いから、予防的そして治療的な介入方法を開発し、導入するために、我々の(脳)加齢プロセスと認知機能疾患に関する知識を広めることは重要である。

高齢者における認知症の最も一般的なタイプはアルツハイマー病である。アルツハイマー病は、肉眼では脳全体の容積の萎縮(海馬など、いくつかの特定部位において)といった変化が見られ、顕微鏡レベルでの変化としては、脳内におけるベータアミロイドの蓄積および神経線維の絡み合いが見られることによって定義される。疫学的なデータは、アルツハイマー病(病理学的脳加齢の典型的モデルと考えられる)が長い時間をかけて着実に、そして直線的に進行することを明らかに示している⁹⁾。しかし、ヒトはアルツハイマー病の発症リスクに一様に曝されているわけではない¹⁰⁾。事実、70歳以降になると、ヒトでのアルツハイマー病の発症は指数関数的上昇を示すようになる。加齢が進んだ時にそのように著しく

高いリスクが男性、女性ともに報告されており、多重コホート研究で頻繁に確認されている。このことは、アルツハイマー病の予防および/または治療による改善がたとえ小さなものであっても、それらは公衆衛生に大きな利益をもたらすことを示している可能性がある。アルツハイマー病の発症を丸1年遅延できると、2050年にはおよそ1,200万人のアルツハイマー患者数を減少させられる(結果として健康管理コストの重要な削減につながる)ことになる¹¹⁾。事実、そのような神経退行性の疾患は加齢の進んだヒトに生じるので、高齢者で発症が低減されれば、恐らく他の原因で死亡するようになるため、多くの高齢者が認知症のようなつらい臨床状態を経験せずに済むようになることを意味している。公衆衛生的観点からしても、認知症対策に多額な経費がかかっていることを考えれば、他の研究や健康管理活動にもっと多くの資金を使えるようになるかもしれない。

もし、認知機能の低下予防が重要であるならば、その背景にあるメカニズムを知る必要がある。そうすることによって、有効な処置を施すことが可能となるだろう。残念なことに今日まで、脳の加齢の進行過程を説明できるような仮説は複数ある一方、一つのメカニズムに的を絞られる仮説が無い¹²⁾。たとえば、遺伝的因子(APOE4)、毒性因子(特定分子への環境暴露)、炎症性因子(サイトカイン)、血管関連因子(高血圧、喫煙、肥満)、心理社会的因子(教育、食事、活動量、社会的交流)、および/または酸化的因子(食事性抗酸化物質、ビタミンB12)はすべて、脳の加齢プロセスに対して正または負に作用しうることが示されている。

興味深いことに、全体的な加齢プロセスに影響するいくつかのシグナル経路はまた、加齢に関連する脳の変化の根本的なところでも見られる¹³⁾。たとえば、カロリー制限は主要な(そして最も確実な)抗加齢介入である。酸化的障害は低減され、ミトコンドリアの機能は改善され、傷害されたタンパク質の除去は促進される。そのような好ましい作用は、脳のレベルでも自然に行われる。したがって、カロリー制限の介入を行っているヒトが対照群と比較して認知機能(特に記憶力)の改善効果を示しても特別驚くに値しない¹⁴⁾。さらに、そのような臨床的利益はインスリン感受性や炎症状態に対しても正の生物学的変化を伴う¹⁴⁾。カロリー制限によってもたらされる多様なレベルでの効用が抗加齢介入の標的となる特異的経路を明らかにすることはないが、これら(予備的な)

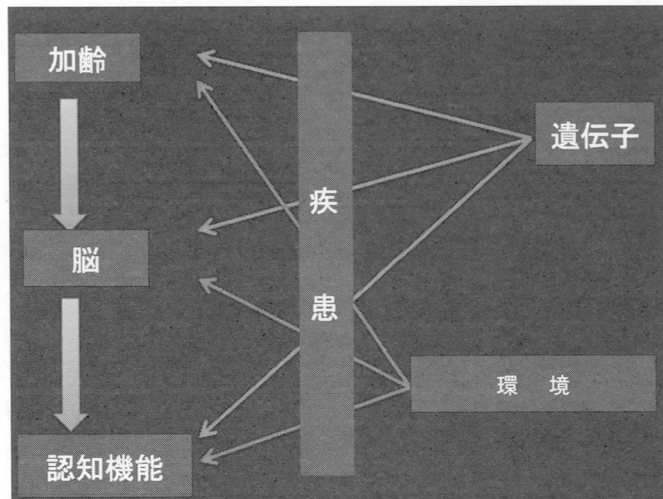


図1 脳の加齢を構成する成分
Figure 1 Brain aging components

データは（脳）加齢が多次的フェノタイプであることを支持している。別な言い方をすれば、認知機能の改善が、より高いインスリン感受性および／または、より低い炎症状態に起因するのか、および／または、その研究の中で考慮されなかった他の要因に起因するのかを理解することはできない。脳加齢は、ある全体的現象の一部であって、重要な特性とメカニズムを全体的現象と共有していると言えるにすぎない。

脳加齢変化の進行は、多かれ少なかれ脳の機能（すなわち認知機能）を決定している。この過程（図1）は以下の事柄に大きく依存している¹⁵⁾：

1) 遺伝子

遺伝的背景が（脳の）加齢変化のカーブに影響を及ぼすことは明確に確立されている。たとえば、女性は男性よりも病的な脳加齢に曝されやすい（長寿が原因？ エストロジェンの神経保護作用の損失が原因？）。アルツハイマー病の明確かつ直接的な伝達機構は明らかにされていないが、親族に認知症患者のいる人は、いない人たちより高い疾患リスクを抱えていることが明らかとなっている。さらに、特異的な遺伝変異（たとえばAPOE4、presenilin-1、presenilin-2、アミロイド前駆体たんぱく質）が同定されており、アルツハイマー病の特徴となっている。

2) 環境

一生を通して臓器・組織に作用を及ぼし続けている外部からのストレスは（脳）加齢の遅延や促進の原因

となっている。たとえば、質の悪い食事（高脂肪、高カロリー、低オメガ-3脂肪酸）や不健康な生活スタイル（少ない肉体的および精神的な活動量、喫煙、飲酒）が病的な脳加齢のリスクの増大につながるが示されている。この点に関する実験結果についてははまだ議論の余地のあるところだが、教育もまた脳の加齢と関係する。実際、低学歴はアルツハイマー病の発現を遅らせるかのように見える（おそらくより高度な認知代償機構を活性化させることによる）が、寿命を延ばすことはない。

3) 病気

臨床状態は知識と診断装置の正確さにより決まる。別の言い方をすれば、病気は遺伝形式と環境の相互作用の理解力により決まる。臨床状態が認知機能の主たる決定因子であることは疑う余地がない。多くの場合、病気は（直接的であれ間接的であれ）脳の加齢に影響する。下記に認知障害と比較的関連が深い主要な状態を簡単に解説した。

・鬱

鬱と認知障害との因果関係は明らかでないが、関連性は確立されている。鬱が原因で認知機能障害（すなわち、鬱のひとは社会的交流を避け、自分が認知症のリスクにあるかのような健康的でない生活スタイルをとっている）となるのか、あるいはその逆（認知機能低下の初期状態を感じたために鬱となる）となるのかはまだわかっていない¹⁶⁾。どちらにせよ、鬱と認知機能障害とが血中コルチコステロイド濃度

の上昇と海馬の萎縮に関して共通の病理生態学的基盤を担っていることは明らかである。

・心血管疾患

ごく最近になって、Jefferson と共同研究者は心血管機能の測定値が構造面での脳加齢の判断基準（すなわち脳容量）¹⁷⁾ と機能面での脳加齢の判断基準（すなわち記憶）¹⁸⁾ と密接に関係していることを示した。

・呼吸器系疾患

呼吸器機能は認知機能が無傷のままに維持する能力を大いに左右する。たとえば、慢性閉塞性肺疾患（高齢者に非常にありがちな呼吸器状態）の患者では認知機能障害リスクが高まっている。認知症発症リスクがそのような高まる原因は、神経の障害や機能低下を引き起こすさまざまなメカニズム（内皮異常、炎症、アテローム性硬化症、酸化的障害、低酸素など）によって説明されている¹⁹⁾。

・睡眠障害

年をとると睡眠の質と効果は徐々に低下する^{20, 21)}。若年成人と比較すると、高齢なヒトの睡眠ほど、より不連続で浅い²²⁾。Oosterman と共同研究者が明らかに示した²³⁾ ように、認知機能の質は休息—活動リズムの不連続性と負の密接な関係にある。

・酸化的障害

酸化的障害は最も受け入れられている加齢理論の基礎をなすものである。研究によって酸化的障害とミトコンドリアの機能との負の相関が明らかに示されており、このミトコンドリア機能は認知機能の質と正に相関している²⁴⁾。明らかに、もし酸化的障害が加齢の進行の基礎にあるのであれば、その有害作用は加齢と関係する脳の変化においても明らかにされる必要がある。

・ホルモン異常

加齢と共に、グルココルチコイド分泌のフィードバック制御機能は働きが悪くなり、常習的なストレス状態を引き起こす¹³⁾。このことは、低下した認知機能と、コルチゾールの日周リズムの低下との関係²⁵⁾ 並びに、高齢者がストレスを受けているときの生物学的表現型（認知機能的観点も含む）を示す研究成績によって確認されている²⁶⁾。

・栄養不良

栄養は脳の加齢に非常に大きな影響を与えかねな

い。認知機能低下を引き起こすおそれのある一般の微量栄養素（たとえばビタミン B12、葉酸、ビタミン D）の不足に加えて、脂質—脳系と腸—脳系が提唱されている。前者は、記憶に関してレプチンが重要な役割を示す事実に基づいている。後者は、認知機能の制御における海馬とグレリンとの間に存在する関連性に焦点が当てられている²⁷⁾。

・肥満

ごく最近、Cao と共同研究者は、肉体的にも認知機能的にも活動的な環境にさらされたマウスが痩せの表現型を表出し、肥満になりにくい傾向を示した、という興味深い実験成績を論文発表した²⁸⁾。興味深いことに、これらの好ましい効果は、脂肪組織の形態学および機能的変化によってもたらされた。実際、実験群の動物は白色脂肪組織の褐色化を起こしており、このことは熱産生とインスリン感受性の改善を示している。

脳の加齢を明らかに遅らせる介入手段は、これまでのところ明らかになっていない。最近の総説の中で、Desai と共同研究者は健全な脳の加齢を推進するために、下記のチェックリストを提唱した⁷⁾：

1. 禁煙
2. 運動
3. 健康的な食事（地中海料理）
4. 意欲的で創造的な余暇活動
5. 感情の回復の促進
6. 活動的で社会的に同化した生活
7. 最適な毎日の睡眠
8. 頭部損傷のリスクを低減すること
9. 有害物質への暴露を減じること
10. 適量のアルコールの飲酒
11. 健康的な体重
12. 最適血圧の制御
13. 脂質異常症の最適管理
14. 血糖／糖尿病の最適管理
15. 代替治療の検討
16. 心臓病の二次予防

明らかにこれは、広く定着した有益かつ健康的な行動指針の常識的なリストである。このことは、（脳の）加齢をターゲットとする、これといった手段が欠けている

ことを暗に示しているのかもしれない。一方、脳の加齢はあまりにも複雑で流動的であるので、それを遅らせるためには一つの手段による介入では十分でなく、加齢が進んだときに行うとしたら（慢性的で積年の悪循環が既に確立している場合）特にそうである。別な言い方をすれば、加齢の影響に対抗するためには、原因メカニズムに対する特異的で単一な作用よりもマルチドメインな介入を実施することのほうが必要なのかもしれない。興味深いことに、この対応は、虚弱という主たる老齢シンドロームを予防し、治療するために提唱されている内容と非常に似ている。虚弱とは、ストレス要因に対する予備容量と抵抗力とが減少した生物学的症候群と定義され、多重的な生理学的システムの累積した機能低下に起因しており、好ましくない結果を招きやすい脆弱性の原因となっている²⁹⁾。認知機能の加齢に関して言えば、虚弱はただ一つの軌道には従わず、非常に個人特異的であって、内因性および外因性の因子の影響を受ける³⁰⁾。このことを念頭に置くと、一様でない（脳の）加齢プロセスは虚弱と臨床的関連性を有していると仮定できるかもしれない。このことは自動的に、測定するための総合機器³¹⁾とその進行に抵抗するためのマルチドメイン介入³²⁾を採用することが必要であると言い換えられる。このように考えると、記憶異常ありと自己診断した1,600名の高齢者を対象に、アルツハイマー病の予防を目的としたマルチドメイン介入（栄養補助食、認知機能訓練、そして運動）を実施した the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT)³³⁾における我々の経験は模範的である。この研究は現在進行中で、近いうちに我々の仮説を証明する（あるいは誤っていると証明する）予備的なデータが得られると期待しているところである。

<参考文献>

- 1) The healthy brain initiative: a national public health roadmap to maintaining cognitive health. Chicago, IL: Center for Disease Control and Prevention and Alzheimer's Association, 2007
- 2) National Research Council. The aging mind: opportunities in cognitive research. Washington, DC: National Academy Press, 2000
- 3) Wilson RS, Beckett LA, Barnes LL, Schneider JA, Bach J, Evans DA *et al.*: Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychol Aging*. 17: 179-193.
- 4) Wilson RS, Beckett LA, Bennett DA, Albert MS, Evans DA.: Change in cognitive function in older persons from a community population: relation to age and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999; 56: 1274-1279.
- 5) Daffner KR.: Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *J Alzheimers Dis*. 2010;19:1101-1122.
- 6) Small BJ, Dixon RA, McArdle JJ.: Tracking cognition-health changes from 55 to 95 years of age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011; 66 Suppl 1: i153-61.
- 7) Desai AK, Grossberg GT, Chibnall JT.: Healthy brain aging: a road map. *Clin Geriatr Med*. 2010; 26: 1-16.
- 8) Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E.: Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011; 377: 1019-1031.
- 9) Brookmeyer R, Gray S, Kawas C.: Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998; 88: 1337-1342.
- 10) Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A.: Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 2000; 54: 2072-2077.
- 11) Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM.: Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007; 3: 186-191.
- 12) Fratiglioni L, Mangialasche F, Qiu C.: Brain aging: lessons from community studies. *Nutr Rev*. 2010; 68 Suppl 2: S119-27.
- 13) Bishop NA, Lu T, Yankner BA.: Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010; 464: 529-535.
- 14) Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A.: Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 1255-1260.

- 15) Kamat SM, Kamat AS, Grossberg GT.: Dementia risk prediction: are we there yet? *Clin Geriatr Med.* 2010; 26: 113-123.
- 16) Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP *et al.*: Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010; 18: 98-116.
- 17) Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Massaro JM, Seshadri S *et al.*: Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 122: 690-697.
- 18) Jefferson AL, Himali JJ, Au R, Seshadri S, Decarli C, O'Donnell CJ *et al.*: Relation of Left Ventricular Ejection Fraction to Cognitive Aging (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011
- 19) Dodd JW, Getov SV, Jones PW.: Cognitive function in COPD. *Eur Respir J.* 2010; 35: 913-922.
- 20) Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV.: Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004; 27: 1255-1273.
- 21) Fetveit A.: Late-life insomnia: a review. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9: 220-234.
- 22) Crowley K.: Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev.* 2011; 21: 41-53.
- 23) Oosterman JM, van Someren EJ, Vogels RL, Van Harten B, Scherder EJ.: Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *J Sleep Res.* 2009; 18: 129-135.
- 24) Boveris A, Navarro A.: Brain mitochondrial dysfunction in aging. *IUBMB Life.* 2008; 60: 308-314.
- 25) Stawski RS, Almeida DM, Lachman ME, Tun PA, Rosnick CB, Seeman T.: Associations between cognitive function and naturally occurring daily cortisol during middle adulthood: timing is everything. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011; 66 Suppl 1: i71-81.
- 26) Stawski RS, Mogle J, Sliwinski MJ.: Intraindividual coupling of daily stressors and cognitive interference in old age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011; 66 Suppl 1: i121-9.
- 27) Morley JE. : Nutrition and the brain. *Clin Geriatr Med.* 2010; 26: 89-98.
- 28) Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X *et al.*: White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab.* 2011; 14: 324-338.
- 29) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J *et al.*: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: M146-56.
- 30) Fried LP, Walston J.: Frailty and failure to thrive. In: WR Hazzard, JP Blass, WH Ettinger, JB Halter, JG Ouslander, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology.* New York: McGraw-Hill, 2003; 1487-1502.
- 31) Studenski S.: Target population for clinical trials. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13: 729-732.
- 32) Cesari M.: The multidimensionality of frailty: many faces of one single dice. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15: 663-664.
- 33) Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T, Dartigues JF, Touchon J, Vellas B.: Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) : a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2009; 5: 114-121.

第6章 栄養と脳の高齢化

高齢者の睡眠とその改善策

裏出 良博*

1. 睡眠研究の歴史

「睡眠は、覚醒中に脳内に蓄積されるホルモン様の物質（睡眠物質）により誘発される」という睡眠の液性調節の概念は、約1世紀前に石森国匡や H. Pieron により提唱された。彼らは、断眠犬の脳の抽出物や脊髄液を別の個体の脳内に注入すると睡眠が誘発されることを実験的に証明し、断眠中の脳内に蓄積する睡眠物質の存在を提唱した。

彼らの報告は行動観察によるものであったが、その後1924年に H. Burger により脳波が発見されると、睡眠研究に客観的な評価法が導入された。脳波の発見は睡眠研究にとって画期的であった。脳波を測定すると、睡眠はレム睡眠とノンレム睡眠の2種類の成分で構成されていることがわかる。1953年に N. Kleitman らにより発見されたレム睡眠では、眠っているにも関わらず大脳

の一部が活動し眼球が動く。この特徴を示す Rapid Eye Movement の頭文字「REM」からレム睡眠と呼ばれている。夢はレム睡眠中に見る場合が多く、レム睡眠を取ることによって記憶の定着率が高くなる。一方、レム睡眠以外の睡眠はノンレム睡眠と呼ばれ、意識が無くなり大脳の活動は著しく低下する。ノンレム睡眠しか現れない短時間の仮眠でも頭がすっきりするので、ノンレム睡眠が脳の疲労回復に有効であることがわかる。

頭部に装着した電極で脳波を記録すると、覚醒時には脳内の様々な神経回路が活発に活動するので、多くの周波数の波が重なりあった波形となる。そして、目を閉じて眠り始めると視覚情報が遮断され、さらに眠りが深くなり周囲の音を認識しなくなると聴覚情報も遮断される。このように、眠りが深くなるにつれて脳波の構成成分は徐々に単純になる。意識が無くなるノンレム睡眠は、簡単に目覚める浅い眠りから、強い刺激でないと目覚め

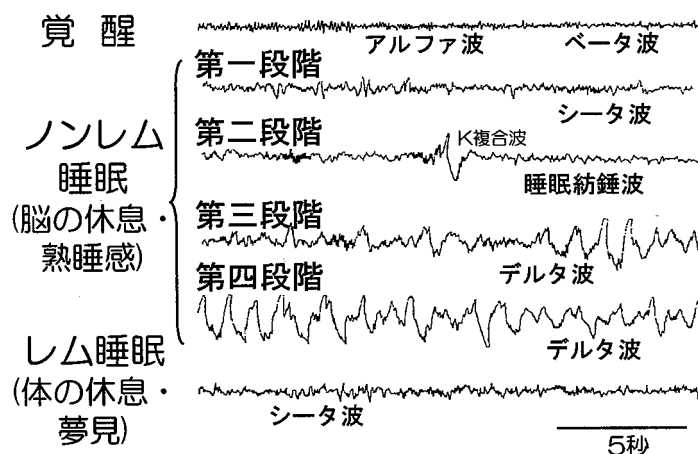


図1 覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠中の人間の脳波の変化
Figure 1 Changes in human electroencephalogram during wake, NREM and REM sleep

* 公益財団法人 大阪バイオサイエンス研究所

ない深い眠りまで、様々な段階があり脳波で区別できる。そして、その脳波の特徴により、便宜上、4段階に分けられる(図1)。第一段階では、覚醒時にみられる高周波のアルファ波が減少し、低振幅のシータ波が出現する。第二段階ではK複合波や紡錘波が現れる。第三段階では低周波のデルタ波が増加(20~50%)し、第四段階ではデルタ波が50%以上となる。一方、レム睡眠では、全身の筋肉は最も弛緩するので筋電図は最も平坦になる。しかし、レム睡眠中の脳は部分的に活発に活動し夢を見るので、脳波はシータ波が優勢で、覚醒時と同様の振幅を示し、急速眼球運動を反映して、眼電図に活発な信号が記録される。

2. 高齢者の睡眠と現代人の睡眠

図2Aに健康成人の一晩の睡眠経過を模式的に示す。眠りは浅いノンレム睡眠で始まり徐々に深くなる。その後、短いレム睡眠が続く。その後、再びノンレム睡眠が始まり、徐々に深くなって短いレム睡眠が続く。この周期が一晩に数回繰り返される。その中で、深いノンレム睡眠の割合は始めの周期に多いので、寝入りばなは起きにくい。逆にレム睡眠は後の周期で長くなり、朝方、自分で作り出した夢に驚いて目覚めたりする。

ところが高齢者の場合には(図2B)、なかなか寝付けない、寝付いた後も頻繁に中途覚醒が起き再入眠までに時間がかかる、浅いノンレム睡眠が多くなり深いノンレム睡眠やレム睡眠が減少する、朝早く目覚め、逆に日

中の居眠りが増えるなどの変化が認められる。

このような睡眠の加齢変化の原因には、睡眠覚醒の調節に関する生体リズムの振幅の低下や、光環境や社会活動などへの同調因子の減弱が指摘されている。図3に一般成人と高齢者の活動量から類推された睡眠覚醒リズムと一週間の直腸温の平均値、および、血中メラトニン濃度の日内変動を示す¹⁾。高齢者は一般成人に比べ、睡眠覚醒リズム、直腸温、メラトニン分泌の日内変動の振幅低下と位相前進が観察される。従って、体内時計の加齢変化を補うために、日中に日光を十分に浴びることや日中の社会活動を活発化させ、社会的な同調因子の影響を維持する努力が高齢者には求められる。

このような生理的な変化に加えて、現代社会は極端に夜型化が進み、睡眠時間の短縮が著しい。たとえば、2004年のA C Nielsen社の調査では、日本、韓国、台湾の極東アジア3か国では、平日の睡眠時間は一般成人の80%以上で7時間以下、約40%で6時間以下である。一方、欧米の場合、80%以上の人々が8時間以上の睡眠を取っていた。そして、これら極東3か国から多くの工業生産施設が進出しているタイや中国沿岸部でも、睡眠時間の短縮が目立つ。また、世界の夜更かしトップ10のうち7つがアジアの国と地域(台湾、韓国、香港、日本、シンガポール、マレーシア、タイ)であり、残り3か国はシエスタ(数時間の昼休み)のシステムを持つポルトガル、スペイン、イタリアであった。このように、アジア諸国は夜更かしを許容する文化圏である。

2008年に日本で行われた成人2,000人を対象とした健康関連の消費者調査では、平日の睡眠時間が6時間以

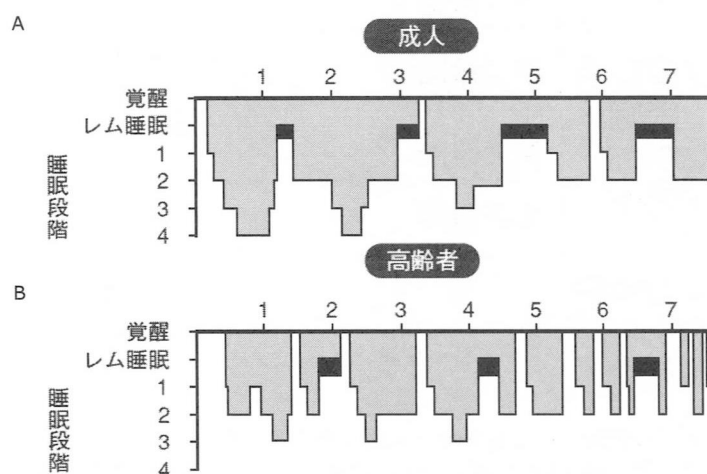


図2 健康な成人(A)と高齢者(B)の睡眠経過の模式図
Figure 2 Sleep pattern of normal adult (A) and elderly adult (B)

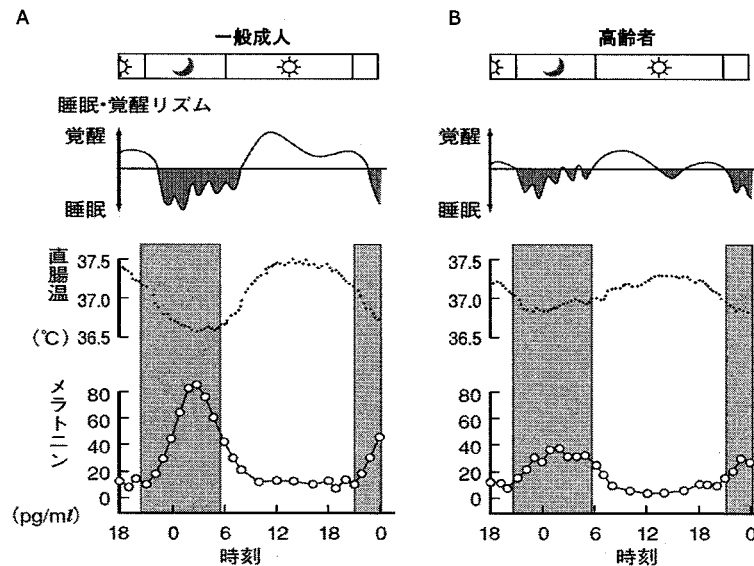


図3 一般成人 (A) と高齢者 (B) の睡眠覚醒リズムと直腸温および血中メラトニン濃度の日内変動の比較
Figure 3 Sleep-wake rhythm, rectal temperature and blood melatonin level of normal adult (A) and elderly adult (B)

下の人が約半数であり、5時間以下の人でも18%であった。この睡眠時間の短さを補うように、休日の睡眠時間は過半数が7時間以上であり、22%が8時間以上であった。つまり、かなりの労働者が平日は睡眠不足の状態であり、休日に睡眠不足を補っていると考えられる。このような生活スタイルは国民の生産性を大きく低下させる。

2006年に行われた日本大学医学部の内山真教授の試算では、睡眠不足や不眠症による日本の経済的損失は年額3兆5千億円であり、その多くが寝不足による生産性の低下によることが指摘された。

このような状況を改善するためには、睡眠の必要性を社会に知らせる啓蒙活動を進めると同時に、効率良く睡眠を取る技術を開発することが重要である。特に、現在の24時間社会を支える深夜労働やシフトワークの労働者の快眠を支援するための睡眠の基礎研究が不可欠である。

3. 内因性睡眠物質(プロスタグランジン (prostaglandin, PG) D₂、アデノシン) の作用機構

脳波による睡眠の定量法が確立されてからは、世界中で様々な断眠動物を用いて内因性の睡眠物質の探索が行われた。現在までに報告されている数十種類に及ぶ睡眠物質の中で最も強力なのが、われわれが研究を進めているPGD₂である^{2,3)}。

プロスタグランジン (PG) は脂肪酸から作られる生

理活性物質であり、非ステロイド性抗炎症剤として服用されるアスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナック等はその合成阻害剤である。われわれの体内では、主にアラキドン酸を材料として、PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂、トロンボキサン A₂ の5種類が作られる。その中で、PGD₂は脳神経系や肥満細胞で活発に産生され、睡眠や炎症反応に関与する。一方、PGE₂は痛みや発熱、PGF_{2α}は出産に関係し、PGI₂は血小板の凝集を抑制し、トロンボキサン A₂は血小板の凝集を促進する(図4)。

PGD₂の睡眠作用は、1982年、京都大学の早石修教授(現・大阪バイオサイエンス研究所理事長)の研究グループによる中枢神経系におけるPGD₂の生理作用に関する研究により、偶然に発見された⁴⁾。脳の主要PGであるPGD₂をラットやサルに投与すると、自然睡眠と同じ脳波周波数特性を示す睡眠が誘発される。またラット脳脊髄液中のPGD₂濃度は、覚醒時よりも睡眠時に高く、断眠による睡眠要求の高まりと共に増加する。逆に、脳内でPGD₂の合成を担うPGD合成酵素(PGD synthase, PGDS)の活性を、四価セレンウムを用いて阻害すると、ラットの睡眠量が著しく減少する。一方、トリパノソーマ感染によるアフリカ睡眠病患者では、病状の進行に伴い脳脊髄液中PGD₂レベルが100~1,000倍に上昇する。また全身性肥満細胞増多症患者の昏睡発作時には血中PGD₂代謝物のレベルが150倍も上昇することが報告され、病的睡眠との関連も指摘されている。

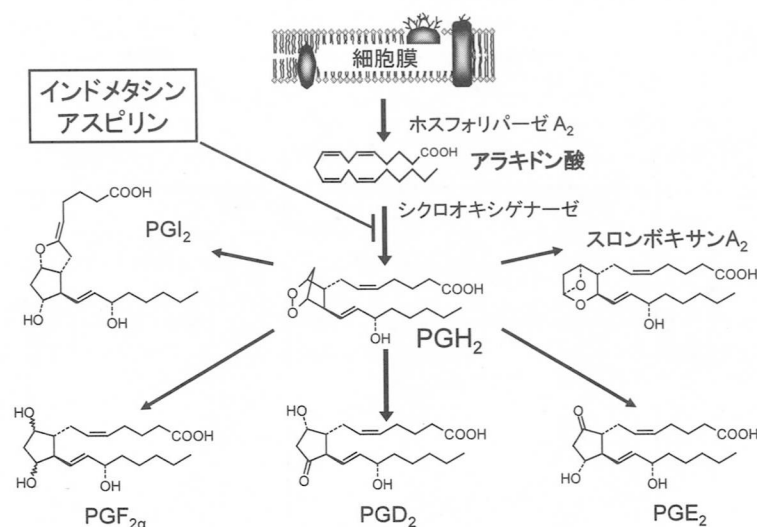


図4 プロスタグランジンの生合成経路
Figure 4 Biosynthesis of prostaglandins (PGs)

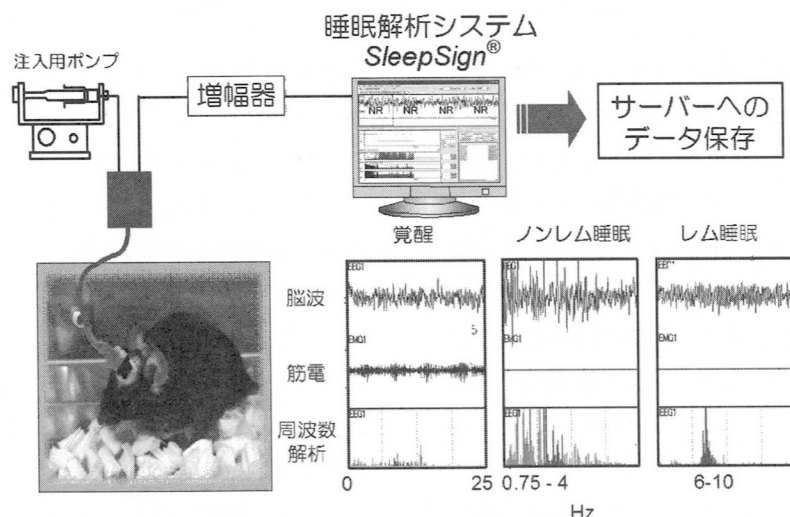


図5 実験動物用の睡眠測定システム
Figure 5 Sleep bioassay system for experimental animals

われわれは様々な遺伝子欠損 (gene knockout, KO) マウスを用いて PGD_2 誘発睡眠の情報伝達系を解析してきた。そのために開発した睡眠測定システムの概略を図5に示す。このシステムでは、動物の行動を赤外線ビデオで記録しながら、非拘束条件下にマウスの脳波と筋電を測定し、必要に応じて側脳室に留置したカニューレを通して薬剤を脳内に持続的に注入できる。さらに、ラットやマウスの脳波、筋電と行動量をデジタル記録し、脳波の高速フーリエ変換 (fast Fourier transform, FFT) による周波数解析と筋電および行動量に基づいて、4秒から30秒の任意の間隔で動物のノンレム睡眠、レム睡眠、覚醒を自動的に判定し、睡眠解析の様々なデータ処

理を行うソフト「スリープサイン (SleepSign)」を開発した⁵⁾。その結果、多くの研究機関で睡眠の動物実験が手軽に行われるようになった。さらに、海外の睡眠研究施設でも、この解析ソフトが国際標準として広く使われるようになり、実験動物の睡眠判定の規格が統一され、世界の睡眠研究者の交流も盛んになった。

これらの睡眠測定系を用いて明らかになった睡眠覚醒調節の情報伝達系を図6に示す。睡眠物質としての PGD_2 は、脳を包むくも膜、脳室内の脈絡叢、および、脳実質のオリゴデンドログリアに分布するリポカリン型 PGD 合成酵素 (lipocalin-type PGDS, L-PGDS) により産生され、脳脊髄液に分泌される。そして、睡眠ホ

ルモンとして脳脊髄を循環すると考えられる。その後、PGD₂は視交叉から視床下部後部に至る脳底部のくも膜に局在するDP₁受容体を刺激して、局所のくも膜下腔のアデノシン濃度を上昇させる。アデノシンは第2の睡眠物質として脳実質に拡散し、A₁受容体を介してコリン系やヒスタミン系の覚醒神経を抑制し、A_{2A}受容体を介して視床下部前部の睡眠中枢（腹外側視索前野、ventrolateral preoptic area, VLPO）を活性化する。VLPOの活性化は、GABAおよびガラニン系の抑制性投射を介して、投射先のヒスタミン系覚醒中枢（結節乳頭核、tuberomammillary nucleus, TMN）を抑制する。TMNは脳内に幅広く投射するヒスタミン神経系の起始核であり、H₁受容体を介して、コリン系やドーパミン系などの様々な覚醒中枢を活性化している。従って、PGD₂やアデノシンなどの睡眠物質の刺激は、TMNのヒスタミン神経系の抑制を介して、覚醒神経系の活動を全体的に抑制し、結果として睡眠を誘発する。一方、TMNはPGE₂受容体の1種であるEP₄受容体を発現し、オレキシン（別名ヒポクレチン）(orexin/hypocretin) 神経系の強い投射を受け、これらの刺激により覚醒を起こす。さらに、TMNはアデノシンをイノシンに分解するアデノシン脱アミノ酵素 (adenosine deaminase) を脳実質の中で最も高濃度を含み、A₁受容体を介してアデノシンにより恒常的に抑制されている。VLPOとTMNは睡眠覚醒に伴って相互に活性化され、その相互切換えはオレキシン/ヒポクレチン神経による活性化とA₁受容体による抑制により安定化される。

これらの睡眠覚醒調節の情報伝達系は、カフェインの

A_{2A}受容体に対する拮抗作用による睡眠阻害や、ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬のGABA_A受容体作動薬としての睡眠作用、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬による睡眠誘発を合理的に説明し、PGD₂やアデノシンなどの睡眠物質による液性調節系とモノアミン神経系を含むシナプス伝達系を統合できる、優れたモデルである。PGD₂による睡眠誘発機構に関するわれわれの研究は、従来のモノアミン神経系やシナプス伝達系による睡眠覚醒調節とは異なった視点から、睡眠覚醒調節の分子機構や神経回路の解明に貢献する。

4. 生理的な睡眠調節におけるPGD₂・アデノシン系の重要性

PGD₂による睡眠誘発の例を図7に示す。側脳室に留置したカニューレを介して、覚醒時（暗期）のマウスの脳内に50pmol/hrの速度でPGD₂を持続投与すると、投与直後からノンレム睡眠とレム睡眠が増加し、2時間後には睡眠時（明期）の最大睡眠時間に匹敵するノンレム睡眠が観察される⁹⁾。この強力なPGD₂による睡眠誘発は、DP₁受容体KOマウスでは全く起きないので、完全にDP₁受容体に依存した反応であると考えられる。

しかし、上述の睡眠覚醒調節系に関与するL-PGDS、DP₁受容体、アデノシンA₁とA_{2A}受容体、ヒスタミンH₁受容体、オレキシン・ヒポクレチンなどのいずれのKOマウスも、野生型マウスと同じ睡眠時間を示すので、生理的な睡眠はこれらの酵素や受容体などが無くて

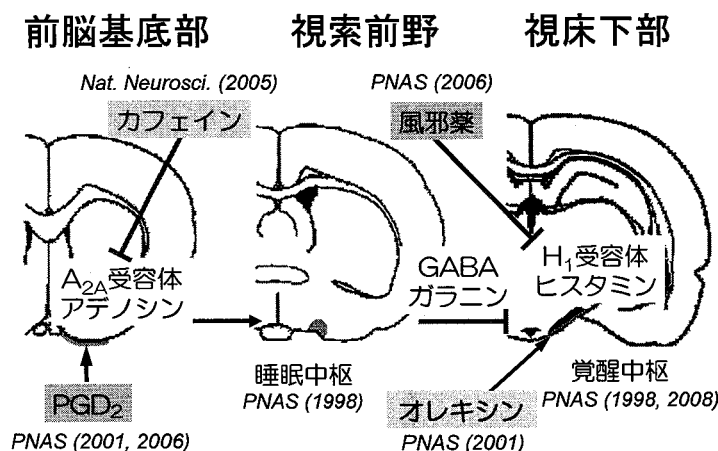
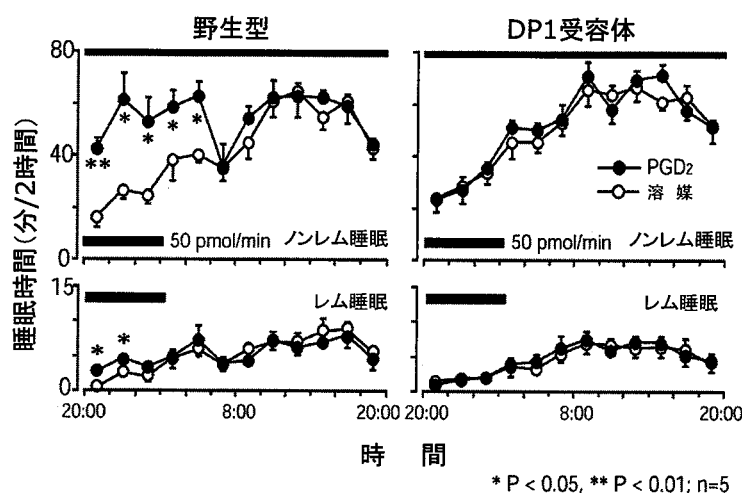


図6 プロスタグランジンD₂による睡眠覚醒調節の情報伝達経路
Figure 6 Mechanism of sleep-wake regulation by PGD₂

も起きるとも考えられる。この現象は「受精卵の段階から特定の酵素や受容体を欠損した KO マウスが、発生の段階でその欠損を別のシステムにより代償的に補い、生存に必要な睡眠を確保した結果である」と考えられる。その可能性を検証するためには、酵素阻害剤や受容体拮抗薬を用いた薬理学的な方法が有効である。たとえば、DP₁ 受容体拮抗薬 ONO4127Na をラットの前脳基底部のくも膜下腔に投与すると、用量依存的に睡眠が抑制さ

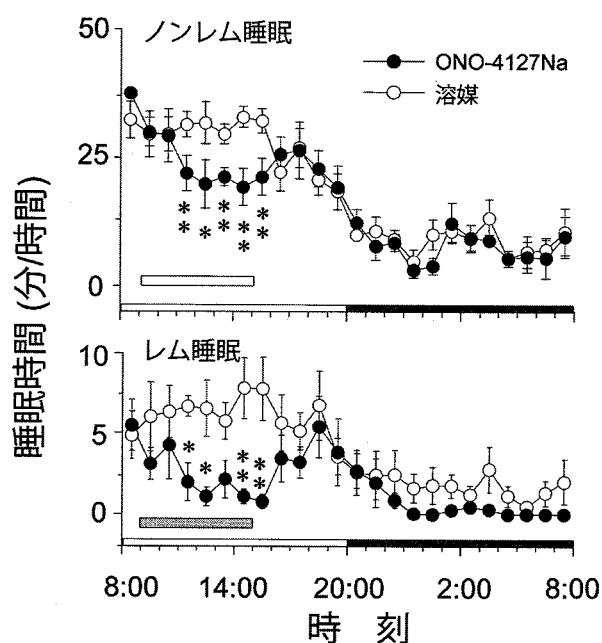
れる (図 8)。さらに、L-PGDS 阻害剤である SeCl₄ の腹腔内投与は、野生型マウスに完全な不眠を引き起こすが、その睡眠抑制は L-PGDS や DP₁ 受容体の KO マウスでは観察されない (図 9)。従って、これらの実験結果は、L-PGDS により産生される内因性の PGD₂ が DP₁ 受容体を刺激することで、生理的な睡眠が維持されることを示唆している⁷⁾。

カフェインはコーヒー、茶、コーラなどの飲料の主成



Mizoguchi et al., PNAS 2001

図7 野生型マウスと DP₁ 受容体 KO マウスへの PGD₂ の脳室内投与によるノンレム睡眠とレム睡眠の変化
Figure 7 Effect of PGD₂ infused into lateral ventricle on sleep profiles in wild-type and DP₁ receptor KO mice



Qu et al., PNAS 2006

図8 ラットの前脳基底部くも膜下腔への DP₁ 拮抗薬 ONO4127Na の持続投与によるノンレム睡眠とレム睡眠の抑制
Figure 8 Inhibition of sleep by DP₁ antagonist ONO4127Na infused into subarachnoid space under basal fore-brain in rats

分であり、世界で最も大量に消費される、覚醒作用を持つ物質である。その覚醒効果は歴史的に知られていたが、その作用点は永らく不明であった。2005年、われわれはスウェーデンのカロリンスカ研究所と米国ハーバード大学、ボストン大学との共同研究により、カフェインの覚醒作用の標的がアデノシン A_{2A} 受容体であることを明らかにした⁸⁾。カフェインはアデノシンの A_1 と A_{2A} 受容体に対する強力な拮抗物質であり、このどちらかが覚醒作用の主体と考えられてきた。そこで、カロリンスカ

研究所の B. Fredholm 博士らが作製したアデノシン A_1 受容体 KO マウスと、ボストン大学の J.F. Chen 博士らの作製したアデノシン A_{2A} 受容体 KO マウスを用いた実験を行った。その結果、人間がコーヒー3杯を飲んだ場合に相当するカフェイン (15mg/kg 体重) を野生型マウスに投与すると、投与後2時間程度、完全な不眠になった。この強力な覚醒効果は A_1 受容体 KO マウスでも起こるが、 A_{2A} 受容体 KO マウスでは全く起きなかった (図10)。この結果は、カフェインによる覚醒は A_1 受容体

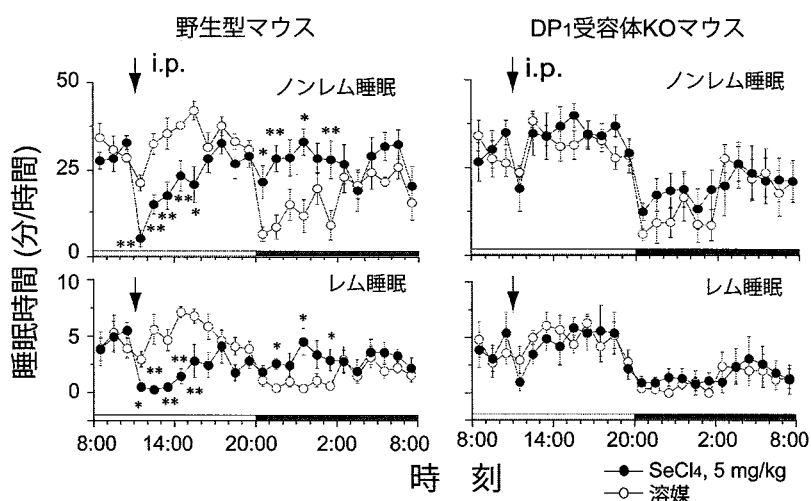


図9 野生型マウスと DP_1 受容体 KO マウスへの $SeCl_4$ の腹腔内投与後のノンレム睡眠とレム睡眠の変化
Figure 9 $SeCl_4$ reduces sleep in WT KO mice, but not in DP_1 receptor KO mice

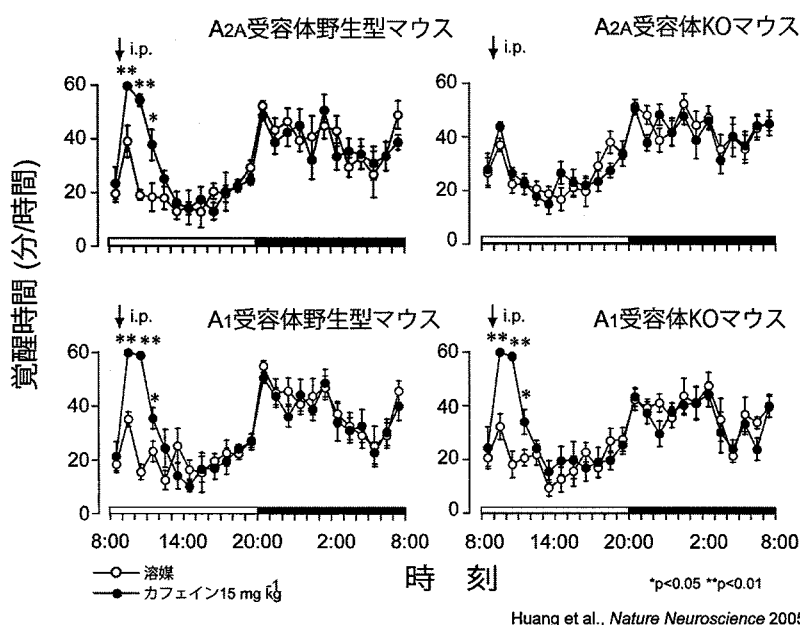


図10 野生型マウスとアデノシン A_1 、 A_{2A} 受容体 KO マウスへのカフェイン (15mg/kg 体重) の腹腔内投与後の覚醒量の変化
Figure 10 Caffeine promotes wakefulness in WT and A_1 receptor KO mice but not in A_{2A} receptor KO mice

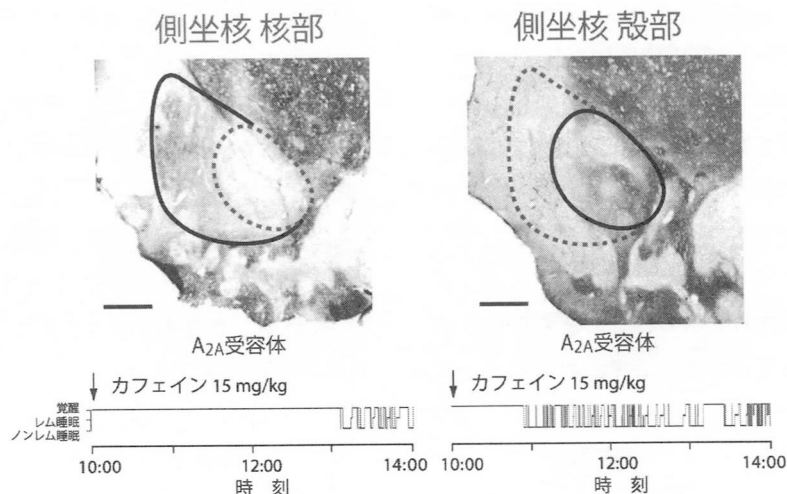


図 11 局所的 RNA 干渉法を用いた、ラットの側坐核の核部(左)と殻部(右)でのアデノシン A_{2A} 受容体の選択的な発現抑制とカフェインの覚醒効果に及ぼす効果

Figure 11 A_{2A} receptor-expressing neurons in the NAc shell (left), but not the core (right), are required for caffeine arousal

ではなく A_{2A} 受容体に依存することを示し、同時に、内因性のアデノシンが A_{2A} 受容体を刺激することで生理的睡眠が維持されることを示している。

KO マウスを用いた実験は、睡眠覚醒調節における各種受容体の重要性を証明するために極めて有効であった。しかし、同時に遺伝子操作動物の問題点も示した。それは、これらの KO マウスの睡眠覚醒が野生型マウスと基本的に変わないことである。野生型マウスでは、 A_{2A} 受容体の機能をカフェインで阻害すると不眠になる。しかし、 A_{2A} 受容体を遺伝的に欠損させた KO マウスは普通に眠る。この恒常的な遺伝子欠損の持つ代償性の問題を回避するため、Cre/loxP 法に基づくコンディショナル KO マウスや、アデノ随伴ウイルスを用いて標的遺伝子に対する short hairpin RNA を導入する局所的 RNA 干渉法が開発された。

図 11 に、局所的 RNA 干渉法を用いてラットの脳内でカフェインの覚醒効果に関与するアデノシン A_{2A} 受容体を発現する神経を同定した結果を示す⁹⁾。 A_{2A} 受容体は脳基底核や側坐核などに分布するが、その発現を側坐核の殻部で選択的に抑制すると、カフェインによる覚醒作用が消失する。一方、側坐核の核部や脳基底核などの他の部位で A_{2A} 受容体を欠失させても、カフェインによる覚醒は影響を受けない。この結果は、自発運動や情動行動との関連で語られてきた側坐核殻部の神経が、内因性アデノシンにより A_{2A} 受容体を介して活性化されることで睡眠が維持され、その刺激をカフェインが遮断

することで覚醒作用が現れることを示している。つまり、視床下部の睡眠・覚醒中枢である VLPO・TMN ループを調節する新たな睡眠中枢が側坐核の殻部に存在することが証明された。

この局所的 RNA 干渉法は、複雑な構造を有する脳において、様々な受容体の機能を神経解剖学的に解明する実験に広範囲に応用できる。しかも、動物種を問わずに使用できる。最近では、非哺乳類性クロライドチャンネルとそのリガンドである ivermectin を用いて、標的神経核を可逆的に活性化、あるいは、不活化する遺伝子操作法や、脳内の特定の神経群に光スイッチとしてチャンネルロドプシン (channel rhodopsin) を発現させ、光ファイバーを通じて光を照射することにより、ミリ秒単位の時間分解能で神経回路のダイナミクスを明らかにするオプトジェネティク (optogenetics) 技術の開発も進んでいる。

5. 睡眠研究の社会還元

(1) 快眠サプリメントの開発

われわれが睡眠の基礎研究用に開発した実験動物用の睡眠測定システムは、睡眠覚醒調節作用を持つハーブや食材の有効成分の探索や作用機構の解明にも役立つ。コーヒー、茶、コーラなどの覚醒作用の主成分がカフェインであり、その覚醒作用の標的が側坐核殻部のアデノ

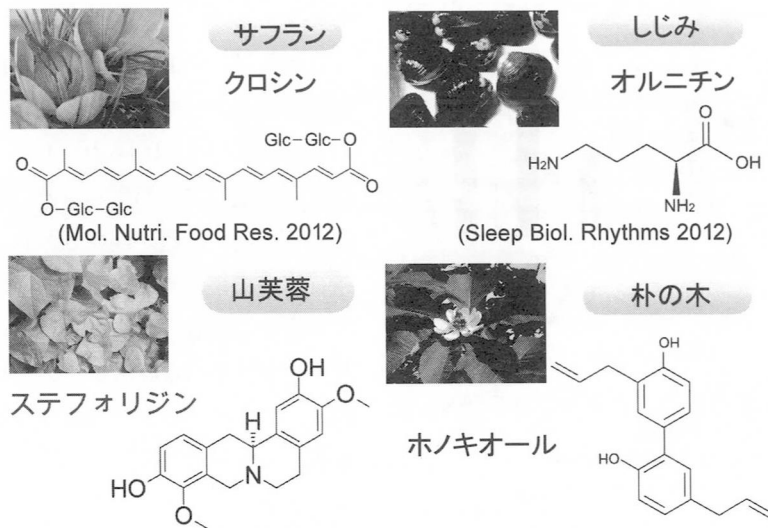


図 12 ノンレム睡眠の増加効果を持つ天然素材とその有効成分
Figure 12 Sleep-promoting natural compounds and active components

シン A_{2A} 受容体であることを証明した手法が、他の睡眠覚醒調節作用を持つ素材にも適用できる。そこで、睡眠覚醒調節作用を持つ飲料やサプリメントの開発を行っている企業に、大阪府吹田市にある大阪バイオサイエンス研究所と京都府精華町の京阪奈プラザにある京都分室のわれわれの睡眠測定システムを利用してもらう活動を行っている。既に国内外の多くの企業がこれらの施設を利用して、睡眠覚醒調節作用のある天然成分の探索に成功している(図 12)。その研究成果の幾つかを紹介する。

鎮静効果のあるハーブティーとして人気のある「バーベナ」(*Verbena officinalis*, 和名: クマツヅラ) には、ハスタシドやバーベナリン等のイリドイド化合物が薬効成分として含まれている。これらの化合物を活動期(暗期)のラットに経口投与(0.25~0.5g/kg)すると、3時間程度の潜時の後に数時間にわたってノンレム睡眠が増加することが証明された¹⁰⁾。また、サフラン(*Crocus sativus* L)の薬効成分であるクロシンやクロセチンも、80~160mg/kgの経口投与が、活動期(暗期)のマウスのノンレム睡眠を長時間にわたり増加させた¹¹⁾。そして、別の薬効成分であるサフラナールも180~360mg/kgの経口投与が、低用量(20mg/kg, i.p.)ペントバルビツールとの併用によりノンレム睡眠を増加することが明らかになった¹²⁾。さらに、テアニンやグリシンなどのアミノ酸が睡眠増加効果を示すことが既に報告されていたが、シジミの旨み成分であるオルニチンも1~3g/kgの経口投与で活動期(暗期)のマウスのノンレム睡眠を2時間

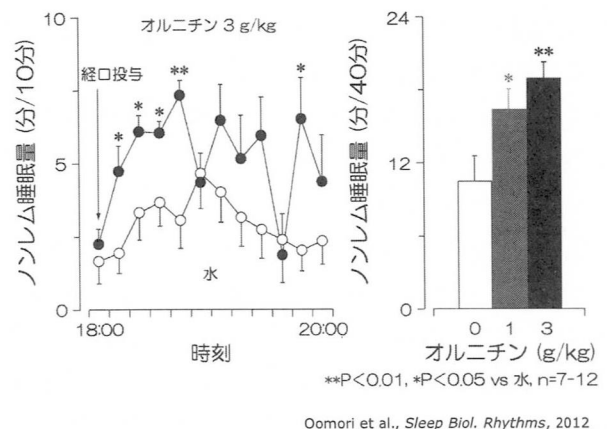


図 13 オルニチンの経口投与によるマウスのノンレム睡眠増加の経時変化と用量依存性
Figure 13 Ornithine increases NREM sleep

にわたり 1.5~2 倍に増加させることが明らかになった (図 13)¹³⁾。

様々な漢方や薬膳素材に含まれる成分の睡眠改善効果についての再検証も始まっている。その一例として、薬膳料理に用いられる漢方素材「厚朴」(*Magnolia officinalis*、和名：ホウノキ)の成分であるホノキオール(図14)¹⁴⁾やマグノロール¹⁵⁾がGABA受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用してノンレム睡眠を誘発することが明らかになった。さらに、中国ハーブとして人気のある山芙蓉(*Stephonia*)の有効成分であるステフォリジンのノンレム睡眠増加効果¹⁶⁾や、シャクヤク(*Peonia Lactiflora Pall*)樹皮の主な生理活性成分であるペオニ

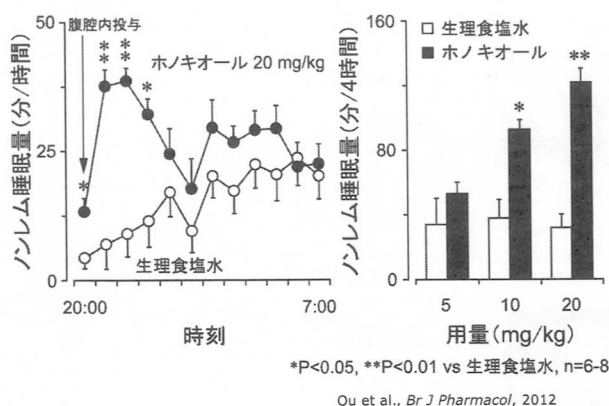


図14 ホノキオールの腹腔内投与によるマウスの睡眠増加の経時変化と用量依存性
Figure 14 Honokiol increases NREM sleep

フロリンのノンレム睡眠増加も、脳波測定により確認された。

今後も様々な天然素材から睡眠覚醒の調節作用を示す成分が同定され、その作用機構が明らかになると予想される。これらの成分を組み合わせることにより、居眠り防止や入眠促進、中途覚醒の抑制、熟睡率の増加などの効果を期待できる飲料やサプリメントの開発が期待される。

(2) 携帯型脳波計の開発

現在、睡眠障害の診断のために行われる脳波測定は、終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography, PSG) 検査と呼ばれ、病院の専用室に泊りして、脳波、眼球運動、筋電位、呼吸、いびきの有無などの多数のデータを計測するものである。従って、拘束感や違和感が強く、日常の睡眠を測定する目的には不适当である。一般人の日々の睡眠を測定するには、自宅や旅先で簡便に使える睡眠のホーム・モニタリング・システムが必要である。

一方、基礎研究では、ラットやマウスの頭部に装着した一対の電極で測定した脳波と筋電だけで、睡眠を判定している。そこで、実験動物の睡眠測定用に開発したシステムを応用して、自宅や旅先での睡眠測定が可能なポータブル脳波計を開発した (図15A)。この脳波1chの携帯型脳波計を「夢眠計 (むうみんけい)」と名付け、2010年4月にスリープウェル株式会社 (<http://www.sleepwell.co.jp>) を設立して、装置の貸し出しと睡眠判定サービスを行う活動を開始した。既に、睡眠改善サプリメントの開発を目指す複数の企業がこのサービスを利用している。現在までに、睡眠研究機関や大学、睡眠クリニック、企業との共同研究を通して、延べ12,000例

の終夜睡眠脳波を収集し、睡眠判定精度を高める研究を進めている¹⁷⁾。

この簡易型1ch脳波計は、南極昭和基地の越冬隊員や国際宇宙ステーションに長期滞在した古川聡宇宙飛行士の睡眠測定にも用いられている (図15B)。これらの実証試験を通して簡易型脳波計の改良を進め、より簡便で信頼性の高い装置が開発できれば、多くの人命を預かる飛行機の操縦士や列車やバスの運転手の勤務前日の睡眠を測定し、居眠り事故を防ぐことができる。睡眠測定に基づいた科学的な睡眠環境の適正化が、早朝勤務や深夜勤務、シフトワークが必要な労働者の健康管理に必要である。

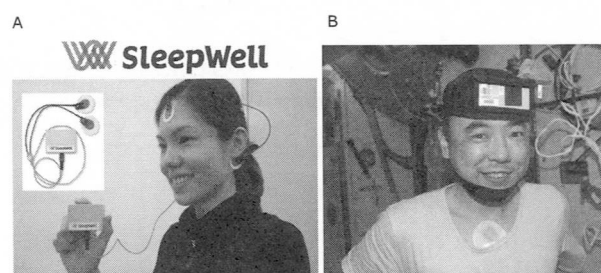


図15 ポータブル脳波計 (A) と国際宇宙ステーションに滞在中の古川聡宇宙飛行士の睡眠測定 (B)
Figure 15 Portable EEG device (A) used to evaluate by Dr. Satoshi Furukawa, astronaut in the international Space Station (B)

また、この装置を用いれば、うつ病などの精神疾患で最初に現れる不眠症状を簡単に計測できる。日本では以前から自殺人口の多さが問題とされ、その原因としての「うつ病」などの精神疾患への対策の必要性が叫ばれてきた。そして、昨年度「精神疾患」が5大疾患に追加された。不眠はうつ病などの精神疾患の必発症状であり、うつ病は不眠を引き起こし、不眠はうつ病を急速に悪化させる。現在、東日本大震災の被災地ではストレス性不眠に悩む人が増え、その対策が急務である。この携帯型脳波計は、ストレス性不眠の早期発見や治療に大変有効である。さらに、人間ドッグや健康診断に睡眠測定を取り入れることで、不必要な睡眠導入薬の服用が避けられる。上述の快眠サプリメントの開発と、簡易型脳波計を用いた消費者による効果検証システムが完成すれば、医療費の削減や国民の公衆衛生に大きく貢献する。なによりも、快適な睡眠は国民のQOLを改善し、生産性を大幅に向上させる。

<参考文献>

- 1) Mishima, K., Okawa, M., Hishikawa, Y., Hozumi, S., Hori, H. and Takahashi, K. : Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 89, 1-7 (1994)
- 2) 永田奈々恵, 裏出良博 : 睡眠物質プロスタグランジン D₂ (特集 睡眠研究 Up To Date). *ねむりと医療* 10月号 4(2), 65-69, (2011)
- 3) 永田奈々恵, 裏出良博 : 内因性睡眠物質. *日本臨床*, 70, 1227-1232 (2012)
- 4) Ueno, R., Ishikawa, Y., Nakayama, T. and Hayaishi, O. : Prostaglandin D₂ induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* 109, 576-582 (1982)
- 5) Kohtoh, S., Taguchi, Y., Matsumoto, N., Wada, M., Huang, Z.L. and Urade, Y. : Algorithm for sleep scoring in experimental animals based on fast Fourier transform power spectrum analysis of the electroencephalogram. *Sleep and Biological Rhythms* 6, 163-171 (2008)
- 6) Mizoguchi, A., Eguchi, N., Kimura, K., Kiyohara, Y., Qu, W. M., *et al.* : Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 11674-11679 (2001)
- 7) Qu, W.M., Huang, Z.L., Xu, X.H., Aritake, K., Eguchi, N., *et al.* : Lipocalin-type prostaglandin D synthase produces prostaglandin D₂ involved in regulation of physiological sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 17949-17954 (2006)
- 8) Huang, Z.L., Qu, W.M., Eguchi, N., Chen, J.F., Schwarzschild, M.A., *et al.* : Adenosine A_{2A}, but not A₁, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci* 8, 858-859 (2005)
- 9) Lazarus, M., Shen, H.Y., Cherasse, Y., Qu, W.M., Huang, Z.L., *et al.* : Arousal effect of caffeine depends on adenosine A_{2A} receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 31, 10067-10075 (2011)
- 10) Makino, Y., Kondo, S., Nishimura, Y., Tsukamoto, Y., Huang, Z. L., and Urade, Y. : Hastatoside and verbenalin are sleep-promoting components in *Verbena officinalis*. *Sleep and Biological Rhythms* 7, 211-217 (2009)
- 11) Masaki, M., Aritake, K., Tanaka, H., Shoyama, Y., Huang, Z.L. and Urade, Y. : Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice, *Mol Nutr Food Res* 56, 304-308 (2012)
- 12) Liu, Z., Xu, X.H., Liu, T.Y., Hong, Z.Y., Urade, Y., Huang, Z.L. and Qu, W.M. : Safranal enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice. *CNS Neurosci Ther.* (2012), in press
- 13) Omori, K., Kagami, Y., Yokoyama, C., Moriyama, T., Matsumoto, N., Masaki, M., Nakamura, H., Kamasaka, H., Shiraishi, K., Kometani, T., Kuriki, T., Huang, Z. L. and Urade, Y. : Promotion of non-rapid eye movement sleep in mice after oral administration of ornithine. *Sleep and Biological Rhythms* 10, 38-45 (2012)
- 14) Qu, W.M., Yue, X.F., Sun, Y., Fan, K., Chen, C.R., Hou, Y.P., Urade, Y. and Huang, Z.L. : Honokiol promotes non-rapid eye movement sleep via the benzodiazepine site of the GABA (A) receptor in mice. *Br J Pharmacol* (2012), in press.
- 15) Chen, C.R., Zhou, X.Z., Luo, Y.J., Huang, Z.L., Urade, Y. and Qu, W.M. : Magnolol, a major bioactive constituent of the bark of *Magnolia officinalis*, induces sleep via the benzodiazepine site of GABA (A) receptor in mice. *Neuropharmacology* (2012), in press.
- 16) Qiu, M.H., Qu, W.M., Xu, X.H., Yan, M.M., Urade, Y. and Huang, Z.L. : D₁/D₂ receptor-targeting L-stepholidine, an active ingredient of the Chinese herb *Stephonia*, induces non-rapid eye movement sleep in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 94, 16-23 (2009)
- 17) 柏木香保里, 裏出良博. 「睡眠脳波計測と睡眠評価システムの構築」 *体内時計の科学と産業応用* 5月号 226-234 (2011)

第6章 栄養と脳の高齢化

脳の高次機能と咀嚼

増田 裕次*

1. 咀嚼運動

咀嚼は食物を粉碎・臼磨し食塊を形成する一連の過程である。咀嚼運動をコントロールする脳の働きを考えると、中枢パターンジェネレータや咀嚼筋の運動ニューロンが存在する脳幹部が重要である。しかし、咀嚼は口腔領域での運動であるとともに多くの感覚情報を必要とするものである。咀嚼中は、食物の味や性状などに関するさまざまな感覚情報が脳に伝えられる。咀嚼を栄養摂取の過程の一つと考えた場合、その過程ではほとんどの機能が植物性である中で唯一の動物性機能であると考えられる。つまり、咀嚼という一連の過程の遂行には脳の高次機能も重要な働きを持つと考えられる。事実、咀嚼を行うと、大脳への血流が増加し、高次中枢のさまざまな部位が活動することが知られている。高次中枢において咀嚼運動に関与する部位として、大脳皮質 (Masuda *et al.*, 2002)、大脳基底核 (Masuda *et al.*, 2001) などが挙げられるが、本稿では大脳皮質を中心に高次脳での咀嚼に関わるネットワークについて述べる。

2. 高次脳におけるネットワーク

(1) 咀嚼運動を調節する大脳皮質の2つの領域

大脳皮質において、咀嚼運動の調節に関与する大脳皮質領域として、古くから大脳皮質咀嚼野 (皮質咀嚼野) と大脳皮質一次運動野顎顔面領域 (運動野顎顔面領域) が存在すると言われている (Penfield and Rasmussen, 1950, Lund *et al.*, 1984)。いずれも実験的な電気刺激により顎運動を誘発する部位であり、皮質咀嚼野は咀嚼運動のようなリズムミカルな顎運動を誘発し、運動野顎顔面

域は、顎顔面領域の筋に単収縮を誘発する。

モルモットを用いて、誘発される顎運動の特性から2つの領域の位置関係を Bregma から前方 0~5 mm、外側 2~6 mm の範囲で詳しく調べた。連続電気刺激 (30 Hz、持続時間 0.2 ms、6 s) により、リズムミカルな顎運動が誘発される領域を皮質咀嚼野とし、Short train 刺激 (500 Hz、持続時間 0.3 ms、16 ms) により顎顔面領域に単収縮を誘発した領域を運動野顎顔面領域とした。皮質咀嚼野と運動野顎顔面領域はオーバーラップがあるものの、皮質咀嚼野は運動野顎顔面領域よりも外側に位置していた。さらに、皮質咀嚼野から誘発されるリズムミカルな顎運動は単純な開閉口運動と、自然な状態で行っている臼磨運動に非常によく似たパターンである臼磨様顎運動に分類された。臼磨様運動は開口相、閉口相、咬合相を持っていて、非常に複雑な運動である。このような臼磨様運動を誘発する領域は最外側に位置し、細胞構築学的には顆粒皮質に相当していた (図 1)。顆粒皮質とは、大脳皮質において第IV層が明確で、感覚入力を視床から受けていると言われている。

(2) 皮質-皮質内連絡

モルモットを用いて、咀嚼運動を調節する大脳皮質の2つの領域での、皮質-皮質内連絡を神経線維標識法で検索した。順行性標識物質 [Biotinylated Dextran Amine (BDA)] を、皮質咀嚼野の臼磨様運動誘発部位に注入すると、運動野顎顔面領域に相当する領域に標識終末が認められた。また、逆行性標識物質 [Fluorogold (FG)] を、運動野顎顔面領域に注入すると、皮質咀嚼野の臼磨様運動誘発部位に標識細胞が認められた。このことから、臼磨様運動を誘発する領域から、運動野顎顔面

* 松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 顎口腔機能制御学講座

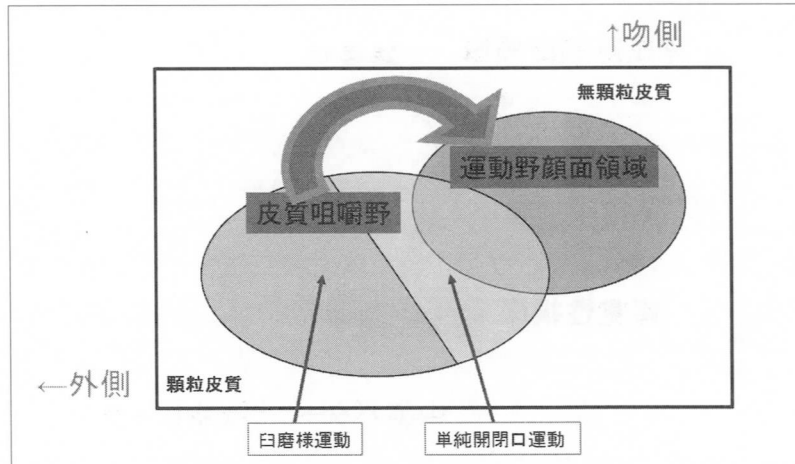


図1 モルモット大脳皮質での咀嚼に関連する2領域の模式図
Figure 1 Schema of two cortical areas involved in mastication in the guinea pig

域への皮質 - 皮質内投射が存在することが明らかとなった。次いで、膜電位感受性色素を用いて皮質 - 皮質内での興奮伝搬を調べた。白磨様運動を誘発する領域を電気刺激すると、刺激開始後、刺激部位近傍において膜電位の上昇が認められ、興奮はBregmaから前方へ3-5 mm、外側へ1-4 mmの領域で認められた。つまり、白磨様運動を誘発する領域から運動野顔面領域へ興奮性の連絡があることが示された(図1)。さらに、連続刺激による白磨様運動の誘発に、運動野顔面領域の不活化の影響を調べた。白磨様運動を誘発する部位に刺激電極を固定し、運動野顔面領域にGABA_A受容体のアゴニストであるMuscimolを注入してその前後の顎運動の変化を調べると、刺激開始からリズムカルな顎運動開始までの潜時が延長した。しかし、誘発される顎運動のリズムやパターンには変化は認められなかった。

これらの結果から、皮質咀嚼野の白磨様運動誘発部位から運動野顔面領域に興奮性の投射が存在し、この投射の機能的な役割は皮質咀嚼野からの運動誘発を容易にしていることが示唆された。

(3) 皮質 - 視床連絡

モルモットを用いて、咀嚼運動を調節する大脳皮質の2つの領域と視床との神経連絡を神経標識線維法で検索した。まず、皮質咀嚼野の白磨様運動誘発部位にFGを注入すると、視床の後内側腹側核に標識細胞が認められた。視床の後内側腹側核は三叉神経からの感覚入力の中継核である。また、皮質咀嚼野の白磨様運動誘発部位にBDAを注入すると、逆行性標識により標識細胞が認められた領域と同様の部位に標識終末が認められた。一方、

運動野顔面領域にBDAあるいはFGを注入した結果、視床の外腹側核や前腹側核と双方向性の神経連絡を有していることが明らかとなった。視床の外腹側核や前腹側核は運動性視床と呼ばれ、小脳や大脳基底核と神経連絡を持ち、運動機能の調節に関与している領域である。

このような皮質 - 視床連絡の結果から、白磨様運動を誘発する領域は口腔領域からの感覚入力をより多く受けていることが示唆された。

3. まとめ

皮質咀嚼野を刺激して白磨様運動が誘発されることは、皮質咀嚼野から脳幹部に投射している神経細胞が活動して、脳幹部を賦活して運動が発現すると考えられていた。しかし、白磨様運動誘発部位の特性を調べると、上述のような皮質 - 皮質間連絡をはじめ、大脳基底核(Masuda *et al.*, 2005)とも連絡を持っていることが知られており、高次中枢におけるネットワークが咀嚼運動の調節に重要であると言えるだろう。そして、その活動には口腔領域からの感覚情報が重要な働きをしており、咀嚼の遂行には、高次中枢でのネットワークが豊富な情報をもとに働くことが不可欠であると考えられる(図2)。

加齢に伴い高次中枢機能が低下すると言われている。このとき、これらのネットワークがお互いに補完しあうことで、咀嚼運動機能を維持していると考えられる。また、これらのネットワークは口腔領域からの感覚入力を受けることで活性化される可能性があると考えられる。

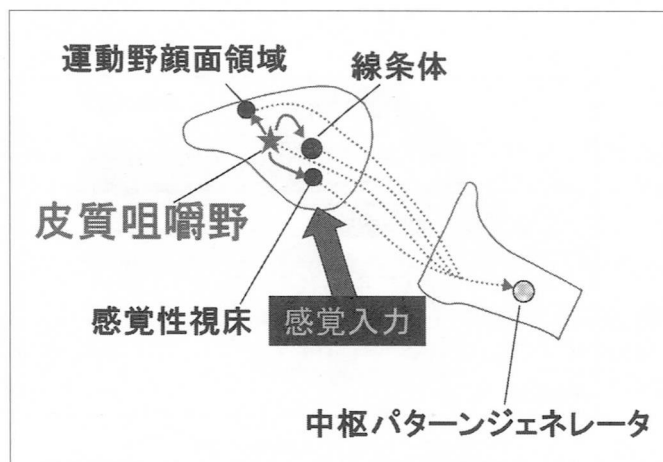


図2 大脳皮質咀嚼野から脳幹への連絡に関する模式図
Figure 2 Schema of connection from the cortical masticatory area to brain

<参考文献>

- Masuda Y, Tachibana Y, Inoue T, Iwata K, Morimoto T, Influence of oro-facial sensory input on the output of the cortical masticatory area in the anesthetized rabbit. *Exp Brain Res* 146: 501-510, 2002.
- Masuda Y, Kato T, Hidaka O, Matsuo R, Inoue T, Iwata K, Morimoto T, Neuronal activity in the putamen and the globus pallidus of rabbit during mastication. *Neurosci Res* 39: 11-9, 2001.
- Penfield W and Rasmussen T, *The cerebral cortex of man*, Macmillan, 1950.
- Lund JP, Sasamoto K, Murakami T, Olsson KA, Analysis of rhythmical jaw movements produced by electrical stimulation of motor-sensory cortex of rabbits. *J Neurophysiol* 52: 1014-1029, 1984.
- Masuda Y, Kim SK, Kato T, Iida S, Yoshida A, Tachibana Y, Morimoto T, Different corticostriatal projections from two parts of the cortical masticatory area in the rabbit. *Exp Brain Res* 161: 397-404, 2005.

第6章 栄養と脳の高齢化

生涯を通しての風味嗜好性：誕生から高齢化まで

ギャリー・K・ビーチャム*、ベヴァリー・J・コワート*

化学感覚（訳者註：味覚、嗅覚、および、ひりひりするというような刺激）は、人々が日常を生きる上で、最も大切な決断をする際に重要である。潜在的な栄養素を我々の体内に取り入れるか、あるいは潜在的な毒物を拒絶するかどうかの判断を下す手助けとしてである。風味の知覚が、生涯いかに発達し変化するかを十分に理解することは、健康な食事を促進するための戦略を見分ける上で役立つだろう。ここで、私は同僚と自分自身が、モネルセンターで行ってきた研究の概要、とりわけ、生涯に渡る風味の知覚と嗜好性の発達の变化について紹介する。

これらすべて3つの化学感覚は出生以前（胎児期）から機能しているが、それらは早期の段階で、異なった発達の軌道を描く。例えば、甘味に対する知覚と嗜好性は生まれながらにして組織化されており、出生以前にもこの現象は明らかである。うま味に対する嗜好性についても、極めて早い年齢で明らかである。これに対して、食塩に対する知覚と嗜好性は、出生後十分に成熟に至る。風味が含む嗅覚刺激成分に対する知覚と嗜好性もまた出生後に発達するようである。そして、嗅覚を刺激する成分については、生まれつきの嗜好性という説得力のある証拠は殆どなく、匂いの学習が最も重要と推測されている。小児は、好ましい味刺激—甘味物質、塩味物質など—については、大人に比べて高濃度のものに対し嗜好性を示す。この強い嗜好性の要因については十分に理解されていないが、おそらく年齢に依存する栄養素の欲求の違いが関係するかもしれない。それらはまた、これらの味を早期にどれだけ味わったかの違いを反映するのもかもしれない。

ヒトは年をとるにつれて、他のすべての感覚と同じように風味の感覚は徐々に感受性の低下を示す。しかし、

この低下の程度は感覚の種類により大きく異なる。一般に匂いの感覚は感受性において最も際立った低下を示す。しかし、これらの知覚においてさえ、低下は一様なものではないことを示すある証拠が存在する。つまり、いくつかの匂いに対する感受性は、その他の匂いよりも急速に低下する。味覚については、この低下はより緩やかであり、この感覚は高齢になっても注目に値するほど強健である。風味の感覚が差異を示して低下することは、高齢者において食品の知覚がどのように変わるかという重要な意味合いを持つ。関連しあう食品中の風味のバランスは、味覚の要素と比較すると、嗅覚の要素によってより一層変化し、風味バランスの識別は容易でなくなる。これは、高齢者によってしばしばなされる「食事から得られる楽しみが低下する」という報告に対する説明の一助となるかもしれない。

最後のこの論文のセクションでは、食品を食べる動機となる喜びの重要性を簡潔に論議し、高齢者にとって機能を維持し、食べる楽しみを強めるための風味の“組織的練習（exercise）”の潜在的役割についても触れたい。

1. 序章

進化の過程のごく最近まで、ヒトにとって二つの最も重要な摂食に対する考え方があった。一つは、十分な栄養素、特にカロリー、タンパク質、ミネラルを生存するために摂取すること。二つめは、ヒトに危害を及ぼす物質（毒素）—それらはしばしば植物に見出される—を取らないことを確実にすることであった。目覚しい対照として、先進国の多くのヒトは現在全く異なる問題を抱え

* モネル化学感覚センター

ている。いかにしてカロリー過多、食塩過多の食物を制限し、栄養素豊富な野菜や果実の摂取不足に対処するかである。しかし、これは若い者たち、殆どの成人に当てはまるが、多くの高齢者にとっても十分な栄養素を健康のために摂取するということが依然として問題である。このようにして我々は生涯を通じて最適な栄養に寄与する主要な要素を理解したい。ライフステージに応じて、ある食品の摂取過多を減らし、その他の食品の摂取を増すためにである。

食品選択と摂取を制御する主要な要素は、食品の風味である。風味の二つの要素である味と香り（我々はここでは風味に寄与する第3の化学刺激による皮膚感覚—暑く燃えるような、ひりひりする、冷たいというような化学刺激—については議論しない。なぜなら、発達段階における情報が大きく欠落しているから）は食品の栄養価、摂取するか忌避するかという動機づけの大切な情報を提供するために進化した。このようにして、いかに風味の受容が発達し、生涯に渡って変化するかを十分に理解することは、健やかな食生活を促進するアプローチを見つけることの助けとなる。全く、我々はここで「非常に若いヒトと高齢者の比較が加齢、風味の知覚、食品選択、食品摂取に伴う特別な問題に対する重要な見方を与えてくれる」ことを議論する。

香りと味は分かれていること、別個の解剖学的・生理学的システムであることを認識することは重要である。それらは、異なる受容体のタイプと、末梢の神経経路を有する。空気中で呼吸する生物では、彼らは一般に様々のクラスの分子に応答する。味については、非揮発性で容易に水に溶ける分子である糖、食塩、酸、アミノ酸、小さなペプチド、苦味アルカロイドなどがある。香りについては鼻粘液に吸着する小さな揮発性分子が挙げられる。しかし、中枢神経システムは多くの香りと味刺激にオーバーラップする。このようにして、食品が食べられる時、同時に口腔内の味覚受容体を刺激する食品から放出される分子、その他の鼻咽頭から鼻への流れに乗った嗅覚受容体を刺激する分子があるため、感覚上、風味知覚において、どの化合物が香りで、どれが味であるかを識別することは大変困難である。

ここで我々は多くが我々の同僚、我々自身がモネルセンターで行った研究概要を紹介する。それらは、風味の知覚と好ましさの年齢にともなう変化、早期から加齢の影響まで。このように主たる焦点は年齢のスペクトル・

連続体の両端にある。それらは、早期の小児期と高齢者であり、ここには優れた栄養と健康な食生活を確実にするため、関連する二つの問題があることは明らかである。これらの二つの話題は、一つめに、風味が持つ感覚上好ましいという要素が重要であるということ。そして、次には、ある香り成分に対する感受性と好ましさを確立するときに学習が重要となるということである。

本内容に関しては、三つのセクションに分類される。最初は、人生の早い段階、特に幼児を強調して、風味の知覚を概説する。この総説の部分はビーチャム&メネラ (Beauchamp & Mennella) (2009)¹⁾ によって最新版化されている。第二のセクションは年齢のスペクトルの逆端における、高齢者の風味知覚の変化について、数多くの出版された研究のいくつかを簡単にこいつまんで紹介する。このセクションは コワート (Cowart) (2010)²⁾ から改変された。終わりに、最後の短いセクションは、年齢の発達と加齢における風味の知覚について、これからの研究のための重要な領域について強調する。

2. 幼児期と小児期における風味の知覚と嗜好性

モネルの科学者は風味の知覚と嗜好性を決める要因を探索しており、それは、40年以上に渡る研究プログラムである。この研究は多くの異なる探索を包含するが、一般的には、ヒト胎児、幼児、子供における遺伝的および経験的影響の相互役割に焦点を置いてきた。

(1) 味覚

味覚刺激に対する好みは遺伝的要因に大きく依存する³⁾。例えば、甘い食品は、生来ヒトに好まれる。おそらく間違いなく、甘味は植物中のカロリーのある糖の存在を反映するからだ。この嗜好性という観点でヒトはこれまで研究された殆ど他の草食動物、雑食動物と類似している。全く、嗜好性とはすべての動物に特徴的と思われ、例外は、排他的に動物を餌とする生き物（厳密な肉食動物）である。乳児と子供は食品や飲料において、成人と比べて甘味料の濃度が高いものを好む傾向がある。年齢に関係するこれらの差異は、乳児期や小児期における急速な成長期にカロリーの必要量が大きくなることに帰される。この強い生得的な甘味嗜好にも関わらず、嗜好性は経験によっても修飾される。うま味物質であるグルタ

ミン酸、IMP（イノシン酸）、GMP（グアニル酸）についても同様に、生得的な好ましい味質要素のようである。しかし、甘味についてなされた学術研究に比較すると、これらについての研究はかなり少ない⁴⁾。

殆どの研究者は苦味は潜在的に毒性化合物の存在を示すシグナルとして働き、これゆえに苦い物質は一般に嫌われ、そして、避けられる。この忌避は特に幼児と小児で顕著である。ここに、苦い食品に対する強い忌避は、特に幼い者たちが毒を含む食品を摂る時のリスクとなるからかもしれない。大人に対してさえ、好ましいとされる苦い食品と飲料の殆どは、積極的な薬理学的作用を有する物である（例えば、コーヒー、茶、アルコール飲料）。そして、これらを受容するようになるには学習が必要となるようである⁵⁾。

塩味（主に NaCl）嗜好性は出生後、成熟し続け、4ヶ月齢までは一般に塩味嗜好性は観察されない。2歳齢までに子供の高い食塩を含む食品への嗜好性は強くなり、大人をも上回る程である^{4, 6)}。胎児期の発達が乳児や子供の塩味に対する嗜好性を変えるかもしれない。例えば、重篤な母親の嘔吐は乳児や子供の塩味に対する応答に持続的な影響を及ぼし得る⁷⁻⁹⁾。我々は最近¹⁰⁾、「幼児や子供の塩味に対する嗜好性はいくつかの測定項目で誕生時から生後4年までの体重と逆相関があること」を報告した。早い時期の塩味の食品に対する経験もまた、出生後早い段階での塩味嗜好性の発達に重要な役割を果たすかもしれない¹¹⁾。これらの観察は、過多の食塩摂取が高血圧の発症とその継続性に役割を担っているという懸念から潜在的に重要である。このように、人々を高食塩摂取になりやすくさせる一揃いの要素は、目だった嗜好性である。つまり、生得的な要素で出生前、直後の経験によって大きく変えられる。

早期の味覚の発達をまとめると、好ましい味質には生まれつきの強い要素がある。甘味、うま味、おそらく塩味を嗜好するのは、生まれつき肯定的な味であり、摂取するようにしむける。一方、苦味とおそらく酸味は生まれつき否定的な味であり、忌避に向かわせる。これらの生得的な応答は、胎児期、出生後ともに経験によって修飾される。しかし、いづれにしても、それらは幼児、子供の摂食のコントロールを支配する。

(2) 香り

味とは対照的に、嗅覚によって知覚される香り成分に

対する嗜好性は、ずっと学習の影響を大きく受ける。その上、生涯の早い段階での学習は特に重要である。例えばそれが出産前でも同じである^{3, 12)}。

(3) 胎児期の学習

嗅覚受容体で検知される風味成分に早い段階でさらされるひとつの経路が羊水を通してである。妊娠の最後の三半期（妊娠9ヶ月期）の間に、嗅覚システムは風味成分を検知できるほど十分に成熟する。これらの風味成分は母親が食べる食品の香りから受け取られ、この液体（羊水）へ入ることができる¹³⁾。そのような香りの経験により、出生後すぐに^{14, 15)} および離乳時に¹⁶⁾、それらに対する好ましさが高められる。ひとつの実験的研究では、妊娠の最後の三半期（妊娠9ヶ月期）に、乳児の母親は無作為にニンジンジュースを飲むように割り付けられた。これらの乳児はニンジン風味のシリアルに、より肯定的に反応した。それらのシリアルは6ヶ月齢で初めて与えられたものである。一方、比較として幼児の母親がニンジンジュースを飲まなかった例を対照とした。このように、妊娠女性に摂取された食品の風味の経験により、離乳期、おそらくその後の期間、子供がこれらの風味を持つ食品を大きく受け入れ、楽しみを導くようになる。

(4) 出生後の学習：幼児用調製粉乳

市販の標準の牛乳から調製された粉乳（CM 調製粉乳）は、カゼインの加水分解物から調製されたもの（HC 調製粉乳）と風味が大きく異なる。HC 調製粉乳はもともと、調製粉乳で育てられ、牛乳蛋白には不耐性である乳児に用いられる。HC 調製粉乳の風味はそれらに親しみのないヒトには非常に不快で、苦く酸っぱい味がして、吐き気を催す臭いと後味がする¹⁷⁾。HC 調製粉乳を経験したことのない3~4ヶ月齢以下の乳児は、容易にそれらを受け入れる。そして、実際、それらを好むように見受けられる^{18, 19)}。対照的に5~6ヶ月齢以上でそれまでにHC 調製粉乳を経験したことのない乳児は、極度にそれらを忌避する。そして、顔の表情解析からは、強くそれらを嫌う^{18, 19)}。しかし、5~6ヶ月齢（またはそれ以上）の乳児、それらの子供らが出生後数ヶ月の期間にHC 調製粉乳を味わっていると、きちんとした受容性評価試験において、それらを賞味しているように見受けられる²⁰⁾。

これらの知見は、出生後最初の数ヶ月間が劇的に敏感な学習期間であることを示す。そして、その間に不快な

風味（それらに親しみのないヒトに対して）が好ましいものになりうる。HC 調製粉乳を人生の早い段階で経験すると、摂食していないヒトと比較した場合、これらの幼児は、快の感情を生み、摂食行動を促すような風味の印象を形成する。更なる証拠によると、HC 調製粉乳のこれらの経験は、他の食品の同様な風味にも広げられ²¹⁾、それらは長続きすることが示されている^{22, 23)}。

(5) 出生後の学習：ヒトのミルク（母乳）

HC 調製粉乳の研究は、母乳を与えるという、より正常な摂食と直接の関係があるようだ。母乳は、母親によって摂取されたり、吸い込まれた食品や飲料によって風味付けされている^{24~27)}。このように母乳で育てられた乳児は母親の変化するフレーバーの世界にさらされている。これらの経験は、乳児の後になっての食品中のそれらの風味に対する嗜好性や受容性に、影響を及ぼす^{16, 28, 29)}。これらは他の哺乳類でも報告され^{30, 31, 32)}、我々の HC 調製粉乳の研究で見出された通りである。母乳は、胎児期の羊水からの風味の経験と、離乳およびその後の固体食品の風味との“橋渡し”の役割をする。母乳栄養（調製粉乳栄養でなく）は乳児にとって、豊富な源として、いろいろな風味を経験させる可能性を与える。

これらの早期の母乳中の風味の感覚経験は、食品選択に強い影響を与える。例えば、前述した研究¹⁶⁾である子宮中でニンジン風味にさらされた実験では、試験のひとつのグループとして、乳児の出生後3ヶ月間に渡り母親がニンジンジュースを摂食し、母乳栄養で育てられた乳児の一群をも含んでいた。この出生後、母乳中のニンジン風味にさらされることは、乳児のニンジン風味への反応を強める。これは子宮の実験で行われたのと全く同じように離乳時にテストされた。別の試験では、母乳栄養の乳児は調製粉乳で育った乳児よりも桃を、より受け入れた。この結果は、摂取量、摂食速度、顔の表情によって解析された。この果実に対する受容性の向上はおそらく母親が授乳中に、より多くの果実を食べたから、より果実フレーバーにさらされたためであろう²⁹⁾。個体発生初期の多様な風味の経験は、母乳栄養で育った乳児が調整粉乳で育った乳児に比べて、よりえり好みがなく、新しい食品に、より喜んで挑戦する理由かもしれない³⁴⁾。

結論として、生得的な揮発性物質（香り）に対する嗜好性を示すデータは僅かしかない。その代わり、風味物質に対する早期の経験、すなわち、羊水を介して、そし

て、ミルク（母乳、調製粉乳）での経験がその後の風味および食品に対する嗜好性を成立させる。これらの食品の風味に対する嗜好性と好ましい特性は、個人の生涯に渡って続くのかもしれない。

3. 高齢者における風味の知覚と嗜好性

加齢とともにすべて感覚システムが低下すると想像される。これは本当か？ もし、そうであるならこの低下を遅延させたり、防止するためになされ得る何かがあるか。これらの質問は風味の感覚（味覚と嗅覚）に特に関係する。なぜなら、それらは食品の受容と摂取に、直接強い影響を与えるからである。子供たちや若年層の栄養素過多の摂取と違って、高齢者では栄養素の摂取不足が主要な懸念として存在する³⁵⁾。実際、モネルと他の研究機関での研究は、食品風味の二つの観点は加齢によって同じようには影響を受けない。つまり、嗅覚の感受性の減退は、味覚の感受性の減少に比べて、より著しい。

(1) 味覚

味覚受容体（それらは甘味、塩味、酸味、苦味、うま味または「味のよい (savory)」、味刺激に対応する）は、受容体で検出されるように設計された化学的味物質によって、口腔内に生息するウイルス、バクテリア、カビによる場合と同じように障害を受けるかもしれない。しかし、これらの受容体は舌の上部と側面に広く分散しており、それらは、軟口蓋、食道、咽頭、喉頭蓋にも見出される。そして、それらの応答は3つの頭蓋神経の多くの分枝によって脳へ伝達される。したがって、味覚応答は広範囲に渡る障害から保護されている。加齢とともに味蕾の数が減るおよび味覚に対する神経応答が減少するという証拠があるが、味覚は嗅覚に比べて加齢によって比較的影響を受けない（下記）。

年齢に関連する味覚閾値の感受性と閾値上で知覚される味覚強度の低下がいくつか観察されている。しかし、これらの低下はしばしば、味質に特異的で、苦味の場合には、化合物に特異的である。そして、それらの低下は、一つの味質の中で、閾値と閾値上の測定で、両方ともには必ずしも観察されない。実際に、最近の研究の大半では甘味（主としてショ糖）、塩味、酸味、苦味の感受性、すなわち閾値および閾値上において、加齢による低

下は、嗅覚で観察される例に比べると比較的穏やかである。うま味はごく近年、基本味として広く認められるようになったので、うま味が加齢によってどのように影響を受けるかの研究は大層少ない。しかし、うま味が顕著に減少することを予期させる理由は殆どない。また、数は少ないが大きな規模の生涯に渡る味覚機能の研究があり、いくつかの低下を報告しているが、これらは70代、80代にのみに顕著のように見受けられる。

上記の知見のすべては、味刺激を全口腔に提示した結果に基づく。しかし、高齢者は特に舌の上の限られた領域において斑点状に味覚機能を低下させやすい^{38, 39)}。これは全口腔を用いた通常の味覚経験には殆ど影響を及ぼさない。それは、他の舌の部位がこれを補うからである。しかし、それでも、高齢者は味覚障害を、より受けやすくなっている。我々の味覚・嗅覚クリニックでは高齢者(65歳以上)が若者、中年患者に比べて有意に、持続する不快感、幻想の味覚感覚を訴えることを見出した⁴⁰⁾。これは以下の懸念を提起する。すなわち、我々の人口が高齢化すると、味覚障害の広がりが増して、これらの問題は、嗅覚の問題に比べて食品摂取に対して、より大きな負の影響を持つので、特に重要である⁴¹⁾。

(2) 嗅覚

嗅覚受容体は味覚受容体に比べると、より分布が限られており、より容易に潜在的に障害を起こす毒素や微生物にさらされやすい。嗅覚受容体神経は生涯に渡って再生することができるということは大変珍しい。これは複雑なプロセスで、それには、嗅球(嗅覚経路の最初の脳へのリレーとなる箇所)の神経再支配が必要で、それはしばしば不完全である。その結果、嗅覚神経細胞の変性、および呼吸組織の不調和な代謝、これらによる変質は若者にも見られ、それは、加齢とともに、より明白となる。このすべては、加齢とともに観察される嗅覚機能の大きな衰えと一致している。

嗅覚機能、最もしばしば閾値感受性や、より濃度の高い香り(例えば、ミカン、甘草、草、バナナ?の香り)を用いた識別能力テストで評価される。そして、加齢とともに嗅覚機能は顕著に低下することが一致して報告されている。典型的には、これらの低下は70代、80代に始まる。しかし、ずっと早くに始めることはある。最近のアメリカにおける嗅覚障害の人口を基礎とした疫学調査は、以下のことを見出した。50代における味覚障害

の有病率はたった6%、しかし、60代では17%、70代では29%、80~97歳では60%であった⁴²⁾。加齢に関連した嗅覚障害は徐々に進むように見受けられ、その発達が完全に終了するところまで進むというのは、極度の高齢者の場合を除いて稀である。それは、しばしば高齢者にガス漏れのような科学的危険を受けやすくする、そして、食品の風味の嗅覚による知覚を大きく減少させ、食品の楽しみを減少させるのに十分な大きさである⁴⁴⁾。

実質的にすべての研究者が平均した嗅覚感受性は加齢とともに低下することを認めている。しかし、その低下が異なる香りに渡って、個人間でも均一であるかは、明らかでない。モネルの科学者によって行われたナショナル ジオグラフィック嗅覚調査の結果は、いくつかの香りの知覚は他のものより早く低下する。とりわけ、メルカプタンの混合物(警報のために天然ガスに添加される含硫化合物)を検知する能力は50歳代で急に低下する。一方、いくつかのその他のこの調査に含まれていた香り(オイゲノール、イソアミルアセテート、バラ)では、検知能力は60代になって初めて低下が明らかになり、80代まで急に進むことはなかった⁴⁵⁾。さらに、個人レベルで、高齢者の嗅覚感覚能力の極端な差異がしばしば認められた。すなわち、幾人かの高齢者は平均的な若者と同じような成績であった。

まとめると、ヒトが年をとると、香りの感覚は、すべての感覚と同じように、徐々に感受性が低下する。しかし、低下の度合いは感覚の種類によって大きく異なる。一般に、嗅覚感覚は最も著しい感受性の低下を示す。しかし、これらの感覚でも低下は均一ではないというある証拠が存在する。ある香りに対する感受性はその他のものに比べてより早い速度で低下する。味覚では、低下は、より小さくなく、この感覚は高齢になっても非常に強固である。このように感覚の種類や、摂取する刺激物質により、また個人個人によって、風味の感受性における低下の度合いが異なるのは、高齢者にとって、いかに食品の嗜好性が変化するかという重要な意味合いを持つ。相対的な食品の風味バランスが変化するが、これは、味覚成分の場合に比べて、香り成分が識別しにくくなることによって起こる。これがしばしば高齢者によって報告される食事から得られる楽しみの低下を説明するのに役立つかもしれない。

4. 生涯を通じての風味の知覚：学ばれたレッスンと将来の可能性

この最後のセクションで、我々は、風味の感覚を生涯という期間で検討して学んだレッスンを簡潔に考え、乳児期と高齢期の比較から情報収集され得たことに特に焦点を当てる。それは、高齢者の栄養と感覚の健康を最大限にする際に役立つかもしれない。ここで、我々は2つの風味感覚の観点に焦点を当てる。それらの嗜好性と楽しみにおける特別で力強い役割について、そして、最適な機能を確立し維持するための感覚による経験の重要性。

最初に楽しみ（嗜好性）について考える。我々は早期の風味の発達の上記セクションで強調したように、味覚・嗅覚の感覚は、それらの快感情によって特徴づけられる。しばしばあなたは風味を同定し名前を言うことができないかもしれない。しかし、あなたがそれを好むかどうか決めることに迷うことはめったにない。味質に対して好むか嫌うかの生得的な土台は、次に挙げる刺激、——甘味、塩味、うま味（これらは一般的にすべて肯定的）、苦味（一般的に否定的）——を強力な強化刺激とした。

次に学習と経験について考える。風味の発達のセクションで示したように、早期の経験は風味の感覚に重大な影響を与え得る。特に母親から胎児へ羊水を介して伝達されたり、母親から乳児へ母乳を介して渡される揮発性の香りの経験によって、生涯続くかもしれない嗜好性と忌避が確立されることがあり得る。しかし、高齢者における風味の経験とは何か？ 一連の動物モデルの研究は、数少ないヒトを用いた試験と同様に、成人の経験が風味の感覚に重大な影響を及ぼしうることを強く示唆する⁴⁶⁾。そのような効果の基礎が、これらの感覚の本質かもしれない。そこでは、味覚、嗅覚の受容体細胞が定期的に再生し、これらは、他の感覚システムでは通常起こらない現象である。これは、興味ある可能性を提出する。すなわち、後になっての経験、一種の風味の経験が、味覚・嗅覚の低下を未然に防ぐ手助けをするかもしれない。特に、嗅覚の低下が最も共通したものであることを我々は見てきたからだ。最近の予備実験では、モネルのベヴァリー・コワート (Beverly Cowart) と マルシア・ペルチャット (Marcia Pelchat) がそのような驚異的なことも起こるかもしれないという試験的な兆候を初めて提供した。もし、現在進行中の更なる研究がこれを支持

したら、我々が風味の感覚について加齢にいかによりアプローチするべきかについて、重要な意味合いを持つであろう。味覚の機能はすでに高齢者でよく維持されている。もし、嗅覚についても、練習という形を介して維持されたら、素晴らしいことではないだろうか。

<参考文献>

- 1) Beauchamp, GK and Mennella JA. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. 2009; 48: s25-s30.
- 2) Cowart BJ. Smell and taste in aging. *Perfumer & Flavorist*. 2010; 36: 34-36.
- 3) Bartoshuk LM, Beauchamp, GK. Chemical senses. *Annu Rev Psychol* 1994;45:419-49
- 4) Cowart BJ, Beauchamp, GK, Mennella JA. Development of taste and smell in the neonate. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH (editors). *Fetal, Neonatal Physiology*. Vol 2, 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004. Pp. 1819-1827.
- 5) Glendinning JI. Is the bitter rejection response always adaptive? *Physiol Behav* 1994; 56: 1217-27.
- 6) Cowart BJ, Beauchamp GK. The importance of sensory context in young children's acceptance of salty tastes. *Child Dev* 1986; 57: 1034-9.
- 7) Crystal SR, Bernstein IL. Morning sickness: impact on offspring salt preference. *Child Dev* 1995; 25: 231-40.
- 8) Crystal SR, Bernstein IL. Infant salt preference and mother's morning sickness. *Appetite* 1998; 30: 297-307.
- 9) Leshem M. The ontogeny of salt hunger in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 649-59.
- 10) Stein LJ, Cowart BJ, Beauchamp GK. Salty taste acceptance by infants and young children is related to birth weight: longitudinal analysis of infants within the normal birth weight range *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 272-9.
- 11) Stein LJ, Cowart BJ, Beauchamp. The development of salty taste acceptance is related to dietary experience in human infants: a prospective study. *Am J*

- Clin Nutr* (In press).
- 12) Mennella JA. The chemical senses and the development of flavor preferences in humans. In: Hartmann PE, Hale T (eds). *Textbook on Human Lactation*. Amarillo, Tx: Hale Publishing; 2007. Pp. 403-14.
 - 13) Mennella JA, Johnson A, Beauchamp GK. Garlic ingestion by pregnant women alters the odor of amniotic fluid. *Chem Senses* 1995; 20: 207-9.
 - 14) Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000; 25: 729-37.
 - 15) Hepper PG. Adaptive fetal learning: prenatal exposure to garlic affects postnatal preferences. *Anim Behav* 1988; 36: 935-6.
 - 16) Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics* 2001; 107: E88.
 - 17) Mennella JA, Beauchamp GK. Understanding the origin of flavor preferences. *Chem Senses* 2005; 30 (Suppl 1) : i242-3.
 - 18) Mennella JA, Beauchamp GK. Developmental changes in the acceptance of protein hydrolysate formula. *J Dev Behav Pediatr* 1996; 17: 386-91.
 - 19) Mennella JA, Beauchamp GK. Development and bad taste. *Pediatr Allergy Asthma Immunol* 1998; 12: 161-3.
 - 20) Mennella JA, Griffin CE, Beauchamp GK. Flavor programming during infancy. *Pediatrics* 2004; 113: 840-5.
 - 21) Mennella JA, Forestell CA, Morgan L *et al*. Early milk feeding influences taste acceptance and liking during infancy. *Am J Clin Nutr* 2009; 9 (3) : 780s-788s.
 - 22) Liem DG, Mennella JA. Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences. *Dev Psychobiol* 2002; 41: 388-95.
 - 23) Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum Dev* 2002; 68: 71-82.
 - 24) Mennella JA, Beauchamp GK. Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursing's behavior. *Pediatrics* 1991; 88: 737-44.
 - 25) Mennella JA, Beauchamp GK. Smoking and the flavor of breast milk. *N Engl J Med* 1998; 339: 1559-60.
 - 26) Mennella JA, Beauchamp GK. The transfer of alcohol to human milk. Effects on flavor and the infant's behavior. *N Engl J Med* 1991; 325: 981-5.
 - 27) Mennella JA, Beauchamp GK. The human infants' responses to vanilla flavors in human milk and formula. *Infant Behav Dev* 1996; 19: 13-19.
 - 28) Mennella JA, Beauchamp GK. The effects of repeated exposure to garlic-flavored milk on the nursing's behavior. *Pediatr Res* 1993; 34: 805-8.
 - 29) Forestell CA, Mennella JA. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. *Pediatrics* 2007; 120: 1247-54.
 - 30) Bilko A, Altbacker V, Hudson R. Transmission of food preference in the rabbit: the means of information transfer. *Physiol Behav* 1994; 56: 907-12.
 - 31) Galef BG Jr, Sherry DF. Mother's milk: a medium for transmission of cues reflecting the flavor of mother's diet. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 83: 374-8.
 - 32) Nolte DL, Provenza FK. Food preferences in lambs after exposure to flavors in milk. *Appl Anim Behav Sci* 1991; 32: 381-9.
 - 33) Galloway AT, Lee Y, Birch LL. Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 692-8.
 - 34) Sullivan SA, Birch LL. Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics* 1994; 93: 271-7.
 - 35) Visvanathan R, Chapman IM. Undernutrition and anorexia in the older person. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38 (3) : 393-409.
 - 36) Cowart, BJ, Yokomukai Y and Beauchamp GK. Bitter taste in aging: Compound-specific decline in sensitivity. *Physiol Behav* 1994; 56: 1237-41.
 - 37) Cowart, BJ. Relationships between taste and smell across the adult life span. *Ann NY Acad Sci* 1989; 561: 12-28.
 - 38) Bartoshuk LM. Taste: Robust across the age span? *Ann NY Acad Sci* 1989; 561: 65-75.

- 39) Matsuda T and Doty RL. Regional taste sensitivity to NaCl: Relationship to subject age, tongue locus and area of stimulation. *Chem Senses* 1995; 20: 283-290.
- 40) Cowart BJ, Young IM, Feldman RS and Lowry LD. Clinical disorders of smell and taste. *Occup Med* 1997; 12: 465-483.
- 41) Cowart, BJ Taste, our body's gustatory gatekeeper. *Cerebrum* 2005; 7: 7-22. [<http://www.dana.org/news/cerebrum/detail.aspx?id=788>]
- 42) Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R and Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288: 2307-2312.
- 43) Chalke, HD and Dewhurst JR. Accidental coal-gas poisonings. *BMJ* 1957; 2: 915-917.
- 44) Duffy VB, Cain WS and Ferris AM. Measurement of sensitivity to olfactory food flavor: Application in a study of aging and dentures. *Chem Senses* 1999; 24: 671-677.
- 45) Wysocki, CJ and Gilbert AN. National Geographis smell survey: effects of age are heterogenous. *Ann NY Acad Sci.* 1989; 561: 12-28.
- 46) Wysocki CJ, Dorries KM and Beauchamp GK Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 1989; 86: 7976-7978.

索引

<欧文>

BMI (Body mass Index)15, 53, 54, 55, 57,
60, 66, 67, 68, 90, 93
DRV (Dietary Reference Value), DRVs ... 47, 48, 49
EURRECA (EUROpean micronutrient RECommenda-
tions Aligned) 47, 48, 49, 50, 51, 52

<あ>

アミノ酸..... 25, 26, 28, 83, 104, 105, 106,
107, 135, 142
アルツハイマー病..... 121, 122, 123, 125

<い>

遺伝子組換え作物..... 6, 7, 8, 9
インスリン..... 25, 26, 97, 99, 104, 106, 107,
122, 123, 124

<う>

ウイグル族..... 74, 75, 77, 79, 80, 82, 83
うま味..... 141, 142, 143, 144, 145, 146

<え>

栄養過多..... 63, 68
栄養サプリメント..... 65, 66
栄養素摂取状態..... 65
エネルギー摂取量..... 36, 54, 55, 56, 57, 58, 63,
87, 90
エンテロスタチン..... 33, 37, 38, 39

<お>

オルニチン..... 135

<か>

化学感覚..... 141
活動誘導性エネルギー消費..... 89
加糖飲料..... 56, 57, 58, 59, 60
加齢..... 33, 39, 42, 90, 91, 96, 97,
98, 99, 104, 105, 106, 107, 109, 121, 122,
123, 124, 125, 128, 139, 142, 144, 145, 146

<き>

基礎代謝量..... 87, 89
共有される食事..... 80
局所的 RNA 干渉法 134
筋タンパク質代謝..... 105, 107

<け>

健康日本 21 16, 17, 20

<こ>

公衆衛生..... 47, 48, 67, 93, 122, 136
高齢化問題..... 64, 72
高齢者..... 15, 27, 48, 50, 63, 64, 65,
66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 87, 89, 91,
92, 98, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111,
112, 113, 115, 121, 122, 124, 125, 127, 128,
129, 141, 142, 144, 145, 146
国民健康・栄養調査..... 15, 16, 20, 21, 28, 60
穀物需給..... 4
骨折..... 19, 104, 109, 110, 111, 112, 113,
114, 115, 116
骨粗鬆症..... 18, 19, 113, 114, 115, 116
コレステロール..... 24, 26, 39, 56, 63, 70, 71

<さ>

細胞サイズ..... 93, 94, 99
魚..... 15, 18, 19, 33, 54, 55, 58,
59, 60, 83
サルコペニア..... 104, 105, 106, 107

<し>

時間栄養学..... 21, 22, 23, 26, 27, 28
嗜好性..... 141, 142, 143, 144, 145, 146
視床..... 37, 39, 131, 134, 138, 139
脂肪細胞..... 25, 93, 94, 95, 96, 97, 98,
99, 101, 102
脂肪新生..... 99
脂肪分解..... 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 102
食塩摂取量..... 16, 33, 34, 35, 36

食事…………… 17, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27,
33, 36, 39, 47, 48, 49, 53, 54, 55, 56, 57,
58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 70, 74, 75, 76,
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 89, 90, 94,
99, 105, 106, 110, 122, 123, 124, 141, 145

食事摂取基準 (DRV) …………… 17, 18, 20, 47, 87
食事の概念…………… 77, 82
食生活…………… 5, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24,
26, 27, 39, 53, 54, 58, 60, 75, 83, 106, 142

食料需給…………… 3, 10
除脂肪量 (FFM) …………… 89, 90, 91
終夜睡眠ポリグラフ…………… 136
心血管疾患…………… 15, 18, 68, 71, 72, 124
人口問題…………… 3
身体活動レベル…………… 87, 89, 90

<す>

推奨量…………… 47, 48, 65
睡眠覚醒…………… 128, 129, 130, 131, 134, 135, 136
睡眠物質…………… 127, 129, 130, 131, 137

<せ>

生活習慣…………… 15, 17, 18, 23, 24, 33, 36, 107
生活習慣病…………… 15, 17, 18, 23, 24, 33, 36, 107
生活習慣病の予防…………… 17, 18, 107
制限食…………… 39, 40, 41, 42
成人寿命全期間…………… 89
摂食タイミング…………… 22, 23, 24, 25, 26, 27

<そ>

咀嚼運動…………… 57, 138, 139

<た>

体格指数 (BMI) …………… 66
体脂肪…………… 54, 56, 57, 58, 93, 94, 97,
98, 99, 101, 104
大脳皮質…………… 138, 139, 140
卵…………… 16, 33, 54, 56, 132
タンパク質食…………… 35, 36

<ち>

中国健康栄養調査…………… 63, 72

<て>

転倒…………… 104, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 116

<と>

時計遺伝子…………… 22, 23, 24, 25, 27, 28

<な>

内因性睡眠物質…………… 129, 137
ナン…………… 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83

<に>

二重標識水…………… 87, 89, 90, 91
日本型食事…………… 53, 58, 60, 62
乳児期…………… 142, 146
認知機能障害…………… 121, 123, 124

<の>

ノンレム睡眠…………… 127, 128, 130, 131, 132, 133,
135, 136

<ひ>

皮質－皮質内投射…………… 139
ビタミン K…………… 19, 109, 113, 114, 115
ビタミン D…………… 47, 48, 49, 109, 110, 111, 112,
113, 115, 124
肥満…………… 15, 21, 22, 23, 24, 26, 33,
36, 37, 39, 42, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59,
60, 62, 63, 66, 68, 69, 71, 72, 89, 90, 93,
94, 96, 98, 99, 101, 122, 124, 129
微量栄養素…………… 47, 48, 49, 50, 51, 124
貧血症…………… 63, 67, 68, 72

<ふ>

風味…………… 141, 142, 143, 144, 145, 146

<む>

ムギ食文化圏…………… 74

<め>

免疫担当細胞…………… 41

<も>

モルモット…………… 138, 139

<れ>

レジスタンス運動…………… 107
レム睡眠…………… 127, 128, 130, 131, 132, 133

イルシー ILSI JAPAN No.110

2012年9月 印刷発行

特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構 (ILSI JAPAN)

理事長 西山 徹

〒102-0083 東京都千代田区麹町 3-5-19

にしかわビル5階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/>

編集委員長 末木一夫

印刷：日本印刷(株)

(無断複製・転載を禁じます)

< Special Issue >

ILSI Japan the 30th Anniversary Conference Proceedings

The 6th International Conference on “Nutrition and Aging” :

Advanced Aging and Wellness - From Food Supply to Dietary Habits

CONTENTS

Chapter 1 Topic for an Aging Society

- Supply/Demand of Food, and Issues for the Future Seiji Mitsuishi

Chapter 2 Food Selection - What to Choose and When to Eat?

- Health Promotion and Food Choice Yoshiko Ishimi
- Chrono-Nutrition Hiroaki Oda

Chapter 3 The 30th Anniversary of ILSI Japan Special Lecture

- “Nutrition and Aging” Research - Footpring of a Researcher Shuichi Kimura

Chapter 4 Food Culture and the Structure of Disease

- Harmonisation of Micronutrient Requirements in Europe Nico van Belzen
- A Survey of Dietary Factors Influencing a Small Proportion of Obese People in Japan Naoki Midoh
- Nutrition for Middle Aged and Elderly in China Jian Zhang
- Home Dining Over Positioning of Wheat Food Nan
- From the Case of Uyghur in Xinjiang, China- Mizue Kumagai

Chapter 5 The Role of Physical Activity and Nutrition

- Can We Establish the Dietary Reference Intakes for Japanese Elderly ? Satoshi Sasaki
- Activity Energy Expenditure and Body Composition throughout the Adult Life Span
Klaas R Westerterp
- Effects of Exercise
Training-Induced Hormonal Changes on Body Composition Tetsuya Izawa
- Nutritional Intervention for Sarcopenia Satoshi Fujita
- Hot Topics in the Relation to Nutrients and ADL in Elderly People Toshio Okano

Chapter 6 Nutrition and the Aging Brain

- Brain Aging Matteo Cesari
- Sleep in Elder People and the Strategy for Improvement Yoshihiro Urade
- Higher-Brain Network Involved in Mastication Yuji Masuda
- Flavor Preferences Across the Lifespan: Birth to Aging Gary K Beauchamp

Index

