

食肉の栄養・機能と健康 2018

食肉パワーで目指せ！ 「健康長寿」

栄養のとり方、食べ方の工夫でもっと長生き



食肉情報等普及・啓発事業企画委員会

座長

- ・ 上野川修一 東京大学名誉教授

委員

- ・ 板倉弘重 茨城キリスト教大学名誉教授
- ・ 喜田 宏 北海道大学ユニバーシティプロフェッサー
人獣共通感染症リサーチセンター招聘教授 統括
- ・ 柴田 博 桜美林大学名誉教授・招聘教授
- ・ 清水 誠 東京農業大学教授／東京大学名誉教授
- ・ 西村敏英 女子栄養大学教授／広島大学名誉教授
- ・ 松川 正 元農林水産省畜産試験場長
- ・ 宮崎 昭 京都大学名誉教授
- ・ 吉川泰弘 岡山理科大学獣医学部長・教授／東京大学名誉教授

(五十音順／敬称略)

はじめに

公益財団法人日本食肉消費総合センターは、食肉に関する総合的な情報センターとして、消費者の皆様へ「食肉の栄養・機能と健康に関する情報」を提供してきています。

日本人の食肉摂取量の増加は、栄養状態を改善し、免疫力を高め、日本が世界に冠たる長寿国となるのに寄与してきたと考えられています。

今年度の検討・協議においては、食肉摂取と健康寿命ののび、老化の防止に関する研究成果をはじめ、どの時間帯に何を食べるべきかの「時間栄養学」の研究、栄養成分とうつ病などの精神疾患との関連などをテーマに取り上げました。

食肉摂取は、認知症やフレイルの防止、臓器機能の維持などによる抗加齢効果があることが数多く報告され、健康を考える上で食肉の摂取が欠かせないとの実証データが示されています。

これまで、コラーゲンは、消化の過程でアミノ酸に分解されることから、その効果を疑問視する声もありましたが、研究成果から、食肉に含まれるコラーゲンペプチドが肌のしわの改善や創傷部位の治癒を促進する効果のあることが見いだされました。

これまで重要視されてこなかったうつ病などの精神疾患と食との関連について、食事や栄養がうつ病の予防になることがわかってきました。また、食肉に豊富な必須アミノ酸やミネラルがうつ病のリスクを下げることで研究データで示されました。

読者の皆様へ、食肉を食する時にその美味しさに加え、健康の維持・向上にも役立つことに思いを馳せていただければ、幸いに存じます。

最後になりましたが、「食肉情報等普及・啓発事業企画委員会」にご参画いただいた諸先生方、ご指導・ご後援いただいた農林水産省生産局、および本誌の編集・出版に助成いただいた公益社団法人日本食肉協議会の関係各位に厚く御礼申し上げます。

2019年3月

公益財団法人 日本食肉消費総合センター

理事長 田家邦明

はじめに 公益財団法人 日本食肉消費総合センター理事長 田家邦明	1
Prologue プロローグ	4

Section.

1 食肉で健康寿命をのばす

1 食肉で健康寿命をのばす

茨城キリスト教大学名誉教授 板倉弘重

6

心身の健康維持に有効な栄養成分が豊富なゆえに
長寿社会における食肉の重要性はさらに高まります

2 食肉に含まれるコラーゲンペプチドの「アンチエイジング」効果

京都大学大学院農学研究科教授 佐藤健司

15

食肉の摂取においてもコラーゲンペプチドは血中に移行し
創傷治癒の改善につながることがわかりました





Section.

2 食事スタイルと健康

1 時間栄養学

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 生物時計研究グループ長 大石勝隆 …… 26

生まれながらに備わっている「体内時計」の
メカニズムを科学的に解明し健康生活に生かす

2 栄養成分、特に食肉成分と精神疾患について

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第三部長 気分障害先端治療センター長 功刀 浩 …… 37

心の健康は、頭と体の栄養と切っても切れない
関係にあることがわかってきました

3 食事パターンと死亡リスク

福岡女子大学国際文理学部 食・健康学科准教授 南里明子 …… 47

日本人においては、肉類や脂肪の摂取は
死亡リスクの低下につながる可能性があります

Section.

3 健康施策と寿命

1 長寿の真実

桜美林大学名誉教授・招聘教授 柴田 博 …… 56

誤った健康概念を是正し
むしばまれてきた日本人の健康を取り戻そう

人生100年時代。恐らく10人が10人ともこう答えるでしょう。「願わくは健康寿命をのばしたい」と。介護されたり寝たきりにならずに日常生活が送れる期間である健康寿命。男性72.14歳、女性74.79歳が最新の数字で、平均寿命との差も男女とも縮小しています。

本誌は食生活、中でも肉の持つ抗加齢効果に着目しました。

板倉弘重先生は「筋肉の保持や脳の活性化に、食肉のたんぱく質、脂肪酸、カルノシン、ミネラルなどがうまく作用しているのではないかと考えています」。

食肉に含まれるコラーゲンペプチドに、傷の治癒を促進する機能があることを見いだした佐藤健司先生は、50歳以上の女性と限定つきですが、「肌の弾力が増し、しわも改善したという有意の研究結果もあります」。

「何をどれだけ」に「いつ食べるか」という視点を加えたのが最近注目の時間栄養学です。「体内時計」の乱れによる睡眠障害や生活習慣病とのかかわりを研究されている大石勝隆先生は「病気に至る前に、食を中心とした生活習慣で生体リズムの積極的な改善を図れば、健康な生活を維持できます」。

うつ病など心の病気の治療や予防に、食事や栄養が深くかかわっていることが近年明らかになっています。食肉に豊富な必須アミノ酸やビタミン、ミネラルがいかにかつ病のリスクを下げるかを、功刀浩先生が種々の研究や論文、データで解説してください。

食事パターンの違いや低炭水化物スコアと死亡リスクとの関連などを調べている南里明子先生によると、「日本人では、炭水化物の摂取が少なく、脂質やたんぱく質が多いほど死亡リスクが低く、特に女性では低炭水化物スコアが高いほど糖尿病リスクが低くなっていました」。

“粗食長寿説”やメタボ健診など誤った健康概念に異議を唱えてきた柴田博先生。食肉消費量が多い順に平均寿命がのびたこと、高齢者では栄養指標であるアルブミン値が低い順に亡くなっていることなどを数々のデータで示してくださいました。

「食生活を見直す!」「食肉の栄養こそ高齢者に必要!」をキーワードに、至高の健康長寿を手に入れましょう。

section.

1

食肉で
健康寿命を
のばす

心身の健康維持に有効な栄養成分が豊富なゆえに、長寿社会における食肉の重要性はさらに高まります

茨城キリスト教大学名誉教授 板倉弘重



日本人の平均寿命は、男性81.09歳(世界3位)、女性87.26歳(世界2位)と、ともに過去最高を更新しました(2017年7月厚生労働省発表)。ところが日本人の健康寿命は男性72.14歳、女性74.79歳です。平均寿命と健康寿命の差は、介護などが必要とされる期間で、より短いことが望まれます。食肉に含まれるさまざまな栄養成分が、心身の健康を維持し、要介護や寝たきりを回避する上でいかに効果があるか、板倉弘重先生にうかがいました。

さまざまな体の機能は加齢に伴い減退します

ヒトは加齢に伴い、さまざまな体の機能が減退していきます。脳では記憶力などが低下し、認知症やフレイルなどが起こります。目では視力の低下や白内障などが起こり、耳では聴覚の衰えが顕著になります。

心臓の心拍量が低下し、高齢者の場合は心不全になる方が増加します。血管では動脈硬化の進行や血圧の上昇などが見られます。肺活量の低下に加え、膵臓では機能低下による糖代謝の機能障害が誘発され、筋肉量の減少、筋力の低下なども起こります。筋肉量の減少や筋力の低下は、さまざまな臓器の機能障害にもつながります。

骨では骨量の減少や骨粗鬆症などが見られます。肝臓では肝細胞が減少し、アルブミン値や解毒機能の低下などによりさまざまな病態が引き起こされます。腎機能の低下も加齢によって引き起こされることはよく知られています。

皮膚が薄くなり、しわ、しみ、脱毛、あるいは白髪など、加齢に伴う変化が見られるようになります。生殖器官では、女性では閉経が生じ、男女ともにホルモンのバランスの変化が見られ、加齢に伴うさまざまな異常が起こってきます

こうした体の変化に対して、最近では食生活に地中海食を取り入れる人が増えています。地中海食は心筋梗塞や脳卒中、認知症、がん、2型糖尿病などの発症を低減させる効果があるということで、国際的にも注目を集めているからです。

地中海食はオリーブオイルを多用し、食肉の摂取を控えめにする食事です。しかし地中

海食において食肉がどのような位置づけなのか、今までそれを実証した実験はありませんでした。

それまでは、世界的にはアメリカの脂質制限ダイエットが健康的な食事とみなされてきました。低脂肪で、コレステロールも控えめだからです。一方で、ベジタリアンのような食事は動脈硬化の予防にいいといわれてきました。しかし、現在ではこれらの食事よりも地中海食のほうが、脂肪摂取量は高率であるものの動脈硬化を抑えるという結果になり、むしろ脂肪摂取量が多いほうが体にはいいのではないかとわれ始めています。考え方が少しずつ変わってきたのです。

多くの研究レポートが地中海食の欠陥を証明

地中海食の食事パターンは、一番上が牛肉や豚肉などの食肉とお菓子やケーキなどのデザートで、月に数回摂取とあります。その下には鶏肉、卵、チーズ、ヨーグルトがあり、週に数回摂取とあります。さらにその下に魚とシーフードがあり、毎週少なくとも2回は食べるようにと記してあります。最後に、一番下には野菜、果物、全粒粉、豆、オリーブ油、ナッツ、マメ科植物、種子、ハーブ、スパイスがあり、毎日毎回とるようにとあります。

今ではこうした食事パターンが健康に非常にいいのではないかと考えられ、地中海食が注目を集めているのです。ちなみに、健康食型といわれる食事パターンも野菜、果物、全粒粉、豆類を主体に、魚介類を取り入れたも

のになっています。

しかし私は、一番上の欄の牛肉、豚肉を月に数回に減らすことに根拠があるかどうか、いささか疑問でした。そうした中で、地中海食パターンのスコアどおり赤肉の摂取を控えめにした群と、赤肉を週に約500g摂取する群のさまざまな健康データを比較した研究レポートが、今年の“The American Journal of Clinical Nutrition”に発表されました。週に500gの摂取にしたのは、欧米などでは通常、普通にとられている量がこのくらいではないかと考えられるからです。

今回の比較では、たんぱく量は18%と19%、エネルギーは炭水化物が42%、脂肪が40%、オリーブオイルは247g……と、両

群の栄養素の割合をそろえました。ただひとつ違うのが赤肉の摂取量です。ここでは牛ヒレ肉を用いていますが、476gが赤肉群で、それに対して対照群は196gの肉を摂取しました。そして、たんぱく量をそろえるために、対照群では鶏肉をその分追加しています。しかし魚介類とナッツや大豆の量は、両群ともに同じにそろえて肉の効果を見ました。

この実験の対象者は41名です。年齢は46±2歳、BMI値は30.5±0.6と、やや太り気味の人を対象にしています。試験食を5週間行い、間に4週間置いて再び試験食を5週間行い、これをクロスオーバーで行いました。非常に厳密な食事調査を行ったので、内容としてはしっかりした研究だと思います。

実験の結果を見ると、体重はコントロール群よりも肉を摂取した群のほうが低下率が-1.1に対して-1.8と、2倍近く減っています。減少量は1.6kgと少ないですが、肉を摂取した群のほうが体重の低下率はむしろ大きいという結果になっています(図表1)。

また、LDLコレステロール値も約8%、アポB(アポたんぱくB)が約6%と、赤肉群のほうが低下しています。体重とアポBを含むLDLコレステロールが低下したことで、これまでは肉を食べると動脈硬化のリスクが高くなるといわれてきましたが、全く逆であることが実証されたのです。一方、血圧は両群で差がありませんでした。血糖、CRP(C反応性たんぱく)と炎症抵抗性マーカーのHOMA-IRについても、赤肉を食べても食べなくても有意差はありませんでした。

図表1 地中海食パターンでたんぱく質を赤肉から摂取した結果

結果	Med-Red meat	Med-Control
体重変化 (%)	-1.8	-1.1
(kg)	-1.6	-1.0
LDL-C変化 (%)	-8.0	0
アポB変化 (%)	-6.0	0
血圧変化量 (mmHg)	-5.0	-5.0

- 血糖、CRP、HOMA-IRなどに有意差なし。赤肉摂取により体重減少量が大きく、LDL-CやアポBなどの低下も見られた。鶏肉を赤肉に変えても動脈硬化危険因子の上昇は認められない。

さらに、鶏肉を赤肉に変えても動脈硬化危険因子の上昇は認められませんでした。これまで地中海食では肉をあまり食べないようにとされてきましたが、このレポートではその根拠が確かではないことを示しています。牛肉、豚肉は月に数回という根拠は疑問視され、むしろもっと増やしたほうがいいことを、今回の結果が証明したのではないのでしょうか。

地中海食に対する疑問はもう1つあります。一番下の野菜や豆類を中心とする群は、これまでも動脈硬化の予防や健康にいいといわれるベジタリアンダイエットとして取り上げられてきました。しかし、野菜を中心としたベジタリアンダイエットを実践する人たちについては、これまでうつ症状になる率が高いというレポートが報告されていたのです。

実際、成人男性9668名(ベジタリアンは350名)を対象に食事摂取頻度およびうつ病スコアを調査した結果、うつ病の可能性が高

いものは、非ベジタリアンに比較してベジタリアンはリスクが1.67と有意に高率であったとレポートされました(うつ病スコア: Edinburgh Post Natal Depression Scale (EPDS)による)。

また、ノルウェー人を対象とした調査で、食肉摂取量の少ない男子学生はうつ病が2倍ほど、女子学生では30%ほど多かったことが

明らかになっています(Larsson et al.2002)。さらに、2012年にオーストラリア女性1046名を対象に行った調査では、赤身肉摂取量の低い群でうつ病および不安症が2倍ほど多いことが報告されています(Jacka et al.2012)。

このような事例から、肉食摂取を制限し野菜に重きを置いた地中海食にはさまざまな疑問がわいてきたわけです。

老化予防に効果を発揮する食肉のさまざまな栄養成分

健康を考える上で、食肉にさまざまな効果のあることは、以前から周知の事実でした。特に食肉の抗加齢効果には期待できる点が多く報告されています。主なものだけでも、神経系では中枢神経系の機能維持やフレイルの予防、気分障害の予防や視覚機能改善などがあります。

また、筋肉・骨格系ではサルコペニアの予防や骨質の維持などがあげられます。骨質の維持はコラーゲンと関係する領域ですから、食肉の摂取は欠かせません。

代謝では肝臓を含め、アルブミン生成やアルブミンによる抗加齢効果の実証データも多く出されています。肥満症に関しても、先ほどのレポートが示すとおり、地中海食に加えてある程度の赤身肉を摂取したほうがむしろ肥満度の改善率がいいのです。最近では、肥満を解消できたとしても、筋肉や骨量が減った非健康的な体重減量は決して望ましいものではなく、そうした例は食肉の摂取不足の人に多いのではないかと考えられるよう

になりました。

また、視力や視覚の改善効果については最近になって新しい調査結果が出ています。中でも、白内障の予防に食肉が非常に有効であるというレポートは印象的でした。

では、どんな食肉の成分が抗加齢効果と関係しているのでしょうか。例えば、たんぱく質はアルブミンの生成に関係しており、全身の臓器機能の維持に貢献しています。筋肉に対してはサルコペニアやフレイルの予防に寄与し、コラーゲンとも関係しています。アミノ酸についてはトリプトファンがセロトニンを生成し中枢神経系の機能に関連してきます。

脂質では、飽和脂肪酸、オレイン酸、アラキドン酸が特徴的な物質で、それぞれが非常に大事な意味を持っています。飽和脂肪酸とオレイン酸は、さまざまな慢性疾患が引き起こす炎症をある程度抑えてくれる脂肪酸として摂取が推奨されています。またアラキドン酸は脳の形成にとって重要な脂肪酸で、アラ

キドン酸からはアナンダマイドがつくられることがわかっています。アナンダマイドは抗うつ作用が明確に示されているので、先ほどのレポートでも肉の摂取量が少ない群でうつ症状が多い要因の1つは、中枢神経系に作用する食肉の摂取が不足していることも影響があると考えられます。

イミダゾールジペプチドは、鶏肉に含まれ

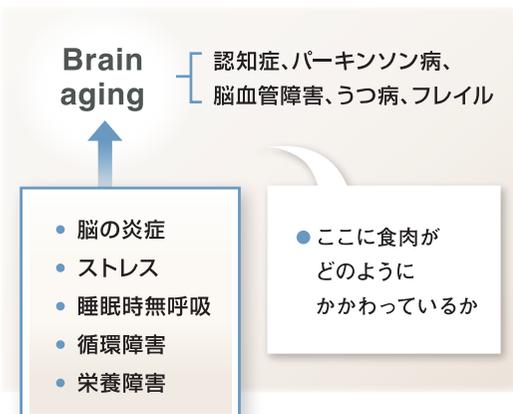
るアンセリンと、豚肉に豊富なカルノシンのことですが、これまでもカルノシンには抗酸化作用や抗炎症作用があるという研究結果が数多く出されています。カルニチンは脂肪酸燃焼にも関係しています。また、ビタミンB12や鉄は造血作用などはもちろんのこと、ロコモティブシンドローム予防などにも重要な働きをしています。

脳の活性化に大きな役割を果たすアラキドン酸

私たちの健康にとって非常に大事なのは、脳神経系の機能です。ところが図表2が示すとおり、脳が老齡脳 (Brain aging) になると、認知症やパーキンソン病、脳血管障害、うつ病、フレイルなどのさまざまな健康障害が起こり、私たちのQOL (生活の質) の低下につながっていきます。

その原因として考えられるものには、脳の炎症、ストレス、睡眠時無呼吸、循環障害、栄養障害などが考えられ、これらが総合した形で Brain aging を引き起こすわけです。

図表2 Brain aging (老齡脳)



しかし、食肉を摂取することでこうした事態が回避できるのではないかという事実が、多くの研究で明らかになってきました。

1つは、アラキドン酸です。アラキドン酸はオメガ6系の脂肪酸で、リノレン酸からγリノレン酸、γリノレン酸からDihomo γリノレン酸、Dihomo γリノレン酸からアラキドン酸に移行する経路をたどります。アラキドン酸の特徴は、脳の主要な構成脂肪酸であることです。リノール酸は植物油から摂取できますが、人間のアラキドン酸は植物油のリノール酸からつくられる経路はごくわずかです。そして食肉を多く摂取している人のほうがアラキドン酸値が高くなるようです。

特に明確に示されているのが、アラキドン酸の摂取が少ない妊婦のお腹にいる胎児のケースです。胎児の脳のアラキドン酸が欠乏すると、脳の形成が阻害されることが知られています。胎児の脳を大きく成長させる因子として、アラキドン酸が非常に大事な脂肪酸であることを、しっかりと認識しなければなら

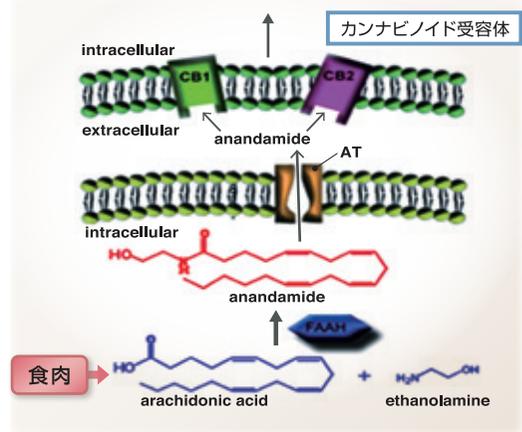
ないと思います。

アラキドン酸が、さまざまな災害に見舞われた時に引き起こされる PTSD（心的外傷後ストレス）の改善に作用することがわかってきました。食肉由来のアラキドン酸からアナンダマイドが形成され、アナンダマイドが脳内のカンナビノイド受容体に働くことが明らかになったからです。さらに、TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1= 唐辛子の辛み成分カプサイシンの受容体) を介する作用も見いだされています(図表 3)。

カンナビノイド (Cannabinoid = 大麻草に含まれる化学物質の総称) は、生体にとってはうつやストレスを緩和する作用があるだけでなく、抗炎症作用や抗酸化作用など機能的な効果があることがわかっています。

私たちが不安や怖れ、心配、ストレスなどを抱くと、それは脳に影響します。脳の組織の中で、海馬、前頭皮質、扁桃核、視床下部には特にカンナビノイド受容体が多く分布していることがわかっています。そして、アナ

図表 3 抗炎症作用、PTSD 改善作用、TRPV1 を介する作用



ンダマイドは神経系のシナプシスに存在するカンナビノイド受容体を介して、強いストレスを緩和させる働きがあることも、いろいろな研究でわかってきました。

TRPV1という受容体が見いだされたきっかけは、ショウガやトウガラシなどの辛い食べ物をとると TRPV1が活性化され、これを介して脂肪の燃焼が高まり、体温を高めて代謝を亢進することがわかったからです。TRPV1を刺激することは、食肉摂取による体重減少に関連している可能性も考えられています。

食肉摂取で筋肉内のカルノシンの量は増加します

また、同じく脳に対する抗炎症作用、抗酸化作用に関係するものとして注目されているのがイミダゾールジペプチドで、カルノシンとアンセリン、オフィジンが代表的なものです。特にヒトではカルノシンの影響が大きく、βアラニンからカルノシンが生成されていく経路もあるので、βアラニンを補給してカルノシンを増やすことも行われています。

脂質が酸化されると活性酸素が生じて、これがさまざまなたんぱく障害、細胞障害を起こします。しかし、カルノシンはこの酸化を抑え、脂質の酸化に伴って産生されるアルデヒドやケトンなど活性カルボニル種 (Reactive Carbonyl Species) を抑制します。

体内のカルノシンは、加齢によって減少することもわかってきています。では、食事に

よってカルノシンを増やすことはできるのでしょうか。ある調査によると、野菜など植物性の食物をとってもカルノシンは増えませんが、食肉類を多く摂取すると筋肉内のカルノシン量は、大きく増えていました。また、マウスの実験でも同じように増えることが認められています。

また、カルノシンは骨格筋細胞の機能維持にも非常に大切だといわれています。pHを一定に保つバッファリングあるいはカルシウムの調節、活性酸素に対する防御、イオンのキレーション作用、ヒスチジン、必須アミンなどの細胞内への供給や体中での代謝のコントロールに、筋肉内のカルノシンが重要な役割を果たしていることから、カルノシンを

筋肉内に十分に保持させるためにも食肉の摂取が非常に大事であることが示唆されています。

こうしたカルノシンの働きを利用しようと、現在ではアスリートやスポーツ選手にカルノシンを投与して運動能力を高める試みも実際に行われています。

カルノシン、アンセリン、オフィジンなどのイミダゾールジペプチドは、あらゆる動物にとって筋肉の働きと機能維持のために非常に大事な成分で、すべての動物の体内に存在します。ヒトのカルノシンはサルより少し多く、畜牛や豚やバッファローはかなり多い。ワラビーもカルノシンは多いが、アンセリンも非常に多い動物です。

12

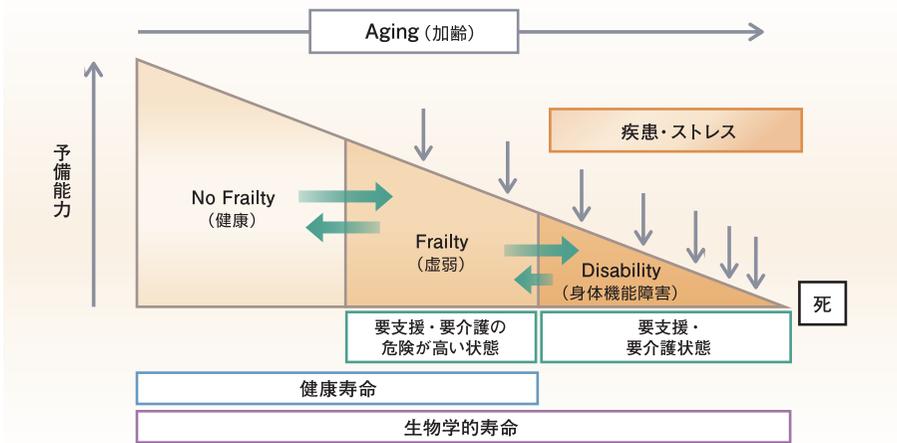
テロメアの短縮化を防御するカルノシン

さらにカルノシンには、生命の長さを決める要因とされるテロメア長の短縮を抑える働きがあり、その働きは、さまざまな研究で報告されています。まずカルノシンの白内障の予防機能です。実際カルノシンを滴下することにより、眼球レンズの表面にあるテロメアの長さの短縮化が抑えられたという報告もいくつか上がっています。カルノシンの抗酸化作用と体の膜を防御してくれる作用で、テロメアの短縮化を防いでくれるわけです。ほかにも、臨床的・疫学的研究ではカルノシンによってがん、糖尿病、神経変性疾患の発症率が抑えられたというレポートも複数報告されています。

加齢によってテロメア長が次第に短くなり、それが一定以上短くなると、その細胞は死んでしまいます。テロメアと細胞老化の関係で、カルノシンがテロメアの短縮化をある程度防御してくれることが注目される今、食肉の摂取が健康寿命の延長につながるのではないかと期待されています。

超高齢社会を迎え要介護人口が急増しています。こうした問題をいかに防ぐかは、私たちに課せられた課題です。加齢に伴い発生する問題点の1つは、フレイルティやフレイルによって機能障害を起こし、要支援状態になっていく状況です。その進行過程をいかに防ぎ遅らせるかは喫緊の課題といえましょ

図表4 加齢に伴う疾患・ストレスと寿命の相関



出典：長寿医療研究センター病院レター 第49号 虚弱(フレイル)の評価を診療の中に
<http://www.ncgg.go.jp/hospital/iryokankei/documents/hospitalletter49.pdf>

う。進行に関係する要因として筋肉の炎症やストレスが関係しており、これらを防ぐことが必要です。進行を抑制するには、食肉が重要な食品であるといえると思います。

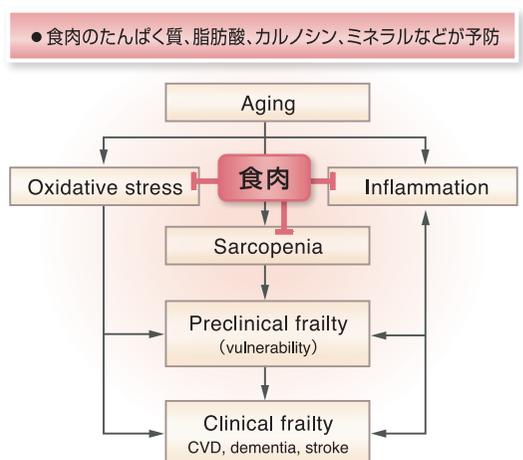
図表4は、加齢や酸化ストレス、炎症からサルコペニアやフレイルを起こし、要介護状態に陥る流れを図式化したものです。加齢によってさまざまな酸化ストレスや炎症を起こし、それが筋肉に作用し、萎縮してサルコペニアになる。そしてフレイルティを起こし、心臓病や認知症、あるいは脳卒中のような病気を発症していくというメカニズムを表したものです。

ここに記された酸化ストレス、炎症、サルコペニアなどに対して、食肉のたんぱく質、脂肪酸、カルノシン、ミネラル、イミダゾールジペプチドなどがうまく作用することが望ましいと考えます。カルノシンやイミダゾールジペプチドは炎症や酸化変性を抑えてくれるし、

筋肉の量と質を改善させるものとしてはたんぱく質とカルノシンが大きな働きを果たすでしょう。アナンダマイドも脳神経系を介し、抗炎症作用に寄与するだろうと思われます。

このように、現在のような長寿社会になると食肉の重要性がより顕著になり、その役割も大きくなっていくことが、かなり明確になってきたのではないかと思います。

図表5 加齢・酸化ストレス・炎症からサルコペニア・フレイル



●食肉のたんぱく質、脂肪酸、カルノシン、ミネラルなどが予防

■ 討議の抜粋

(敬称略)

福岡 今、産科で問題になっているのは、産褥の母親の自殺であり、産褥1年以内で80名前後です。さらに生後1カ月以内に、母親の手にかかる新生児が大体60名いると想像されています。その大半が母親の精神状態、主にうつに起因していると考えられています。今回食肉に抑うつ作用のある成分が多く含まれているとお話をうかがいました。そこでこれらのトラブル予防のためにも、日頃から妊婦さんへの食事指導で、食肉をもっと摂取するように働きかける必要があるかと思いますがいかがでしょう。

板倉 おっしゃるとおりです。食肉のうつに対する効果を考えれば、妊娠時は平常以上に食肉を摂取するよう指導することが大切かと思えます。また学生を含めた若い女性を対象とした調査でも食肉の抑うつ効果が証明されています。特に20～40歳の女性の死因の第1位は自殺ですので、いかに自殺を防いでいくかという点を考えますと、先生がおっしゃったように、食肉の神経、精神的な面に対する効果をもっと宣伝して、防止に取り組むべきかと思えます。

西村 抗加齢効果でカルノシン、アンセリンが注目されていますが、たんぱく質を分解したペプチドは、ストレス性の胃潰瘍を抑制することがわかっています。食肉には、約20%のたんぱく質が含まれていますので、今後、ペプチドの機能をカルノシン、アンセリンに限定せず、さまざまなたんぱく質が消化された時のペプチドの抗酸化作用にもターゲットを当てたら、食肉の抗酸化作用について、もっと多くの物質が見いだされるのではないかと考えています。

上野川 食肉成分の心身に対する健康作用は、フォーラム委員会の大きなテーマの1つです。私が今一番気になっているのは、肉を食べると元気になるだけでなく、闘志がみなぎり体の動きも活発になる。しかも比較的短時間で効果が表れます。今日いただいた資料に「主要な食肉成分の抗加齢効果」がありますが、これらの成分はさらに枠を広げて、抗加齢以上の効果が期待できるのでしょうか。

板倉 どの成分に即効性があるか、私自身まだよくわかりませんが、肉を食べるとすぐに元気になる要因の1つに、「肉のおいしさ」があるのではないかと考えています。おいしさがキーワードですが、可能性があるのはいろいろなアミノ酸と脂質との組み合わせ、同時にさまざまなミネラル成分が加わることも関係しているのではないかと思います。

上野川 肉を食べることが基本的に健康に結びつき、長寿に貢献するということですね。抗加齢効果がこれだけいろいろな形で立証されてきて、食肉が含むさまざまな成分の有効性が、随分とわかってきたという印象を持っています。どうもありがとうございました。

● いたくら・ひろしげ

昭和36年、東京大学医学部医学科卒業。米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校心臓血管研究所研究員として留学。その後、東京大学医学部第三内科講師、国立健康・栄養研究所臨床栄養部長に就任。平成8年4月から国立健康・栄養研究所名誉所員。平成12年、茨城キリスト教大学生活科学部食物健康学科教授、東京大学先端科学技術センター客員研究員。日本動脈硬化学会会長、日本老年医学会、臨床代謝学会、肥満学会などの評議員、栄養食糧学会副会長、臨床栄養学会理事長などを歴任。『コレステロールの医学』（有斐閣）、『高脂血症の原因と食事療法』（第一出版）など著書多数。

食肉の摂取においてもコラーゲンペプチドは血中に移行し創傷治癒の改善につながるということがわかりました



京都大学大学院農学研究科教授 佐藤 健司

肌のしわも改善し、傷の治癒も促進——肉や魚など食材由来のペプチドの一部はヒトの末梢血に吸収されることを見だし、またコラーゲンペプチドに創傷治癒促進効果があることを解明した佐藤健司先生に、コラーゲンペプチドの持つ驚きのパワーについてうかがいました。

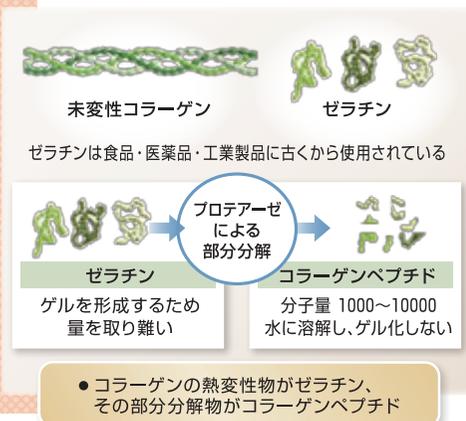
ゼラチンが部分分解したものがコラーゲンペプチド

コラーゲンといえば、牛すじ肉や豚足、フカヒレなどを思い浮かべるのではないのでしょうか。コラーゲンは、私たちの体の皮膚や靭帯、腱、骨、軟骨など結合組織を構成し、体の約3割を占めるたんぱく質です。体内で働くだけでなく、人間の生活にさまざまに利用されています。ゼラチンはコラーゲンを熱変性させたもので、食品や化粧品、医薬品などに使われています。このゼラチンの部分分解物がコラーゲンペプチドです(図表1)。

私たちは毎日の食事からたんぱく質をとり入れています。動物のたんぱく質は、人間のものと構造も役割も違うので、そのままでは使えません。そこで、とり入れたたんぱく質は、一旦アミノ酸の単位にまで完全に分解し、これを再びつなぎ合わせて体に必要なたんぱく質をつくり出す必要があります。

このたんぱく質分解作用を受け持つのも、実はたんぱく質です。プロテアーゼと総称されるたんぱく質分解酵素で、消化・吸収に役立っています。

図表1 コラーゲン、ゼラチン、コラーゲンペプチド



たんぱく質を構成しているアミノ酸は、バリン、ロイシン、プロリン、グリシン、リジンなど20種類です。ペプチドは、2個以上のアミノ酸のペプチド結合^{※1}によってできた

化合物で、アミノ酸の数によって、2個ならジペプチド、3個ならトリペプチド、数個から10数個ならオリゴペプチド、10～100個と多数ならポリペプチドといいます。

※1 ペプチド結合：2個以上のアミノ酸の間で、一方のアミノ基の水素原子と、他方のカルボキシル基の水酸基とが水分子の形でとれて結合（縮合）した化合物の総称。この結合をペプチド結合という。

コラーゲンの化学的な特徴

たんぱく質の大部分は生体中に球状で存在し、水に溶けた状態で存在していますが、コラーゲンは三重らせん構造を持っており、ほとんどのプロテアーゼは三重らせんを切ることができないので、非常に分解しにくい不溶性のたんぱくです。しかし、これを加熱変性すると三重らせん構造が崩壊し、球状たんぱくになります。

球状たんぱくのゼラチンは、通常のパepsinやバクテリアのプロテアーゼであるサーモライシンといったエンド型のプロテアーゼに分解されます。これがコラーゲンペプチドで、一般にサプリメントでコラーゲンと呼ばれているのはコラーゲンペプチドのことです。ゼラチンはお湯には溶けますが、冷却すると大部分水のゼリーになり、たくさん摂取するのは難しいのですが、コラーゲンペプチドは水に溶けて普通に飲めるので、これがサプリメントとして使われています。

コラーゲンの三重らせん部分にはグリシンが3残基^{※2}ごとに必ず存在します。それから、プロリン、リジンといった普通のアミノ酸

図表2 プロリンとヒドロキシプロリン



が翻訳後修飾^{※3}を受けてヒドロキシプロリンやヒドロキシリジンになっています。さらに一部はアルデヒドに変化し、コラーゲン分子が架橋され、非常に強靱な繊維を形成します。

図表2はプロリンと、-OH(水酸)基がついたヒドロキシプロリンです。コラーゲンの中には、Gly(グリシン)–Pro(プロリン)–Hyp(ヒドロキシプロリン)という繰り返し構造が非常にたくさんできています。コラーゲンペプチドやゼラチンを経口摂取した時に、ほかのたんぱくの加水分解物を摂取した時と比べて、極めて多量のペプチドが血液の中に移行しますが、プロリルヒドロキシプロリンというのが一番主要な血中に移行するペプチドです。これは、この配列が非常にたくさん繰り返されていることによると考えています。

※2 残基：ペプチド結合しているアミノ酸のことをアミノ酸残基という。

※3 翻訳後修飾：たんぱく質は生成されたあと、リン酸化、糖鎖付加、脂質付加、メチル化などによって翻訳修飾され、これらの修飾によってたんぱく質の機能や活性が調節されている。

サプリメント摂取後予想を超えてコラーゲンペプチドは多量に血中に存在

食肉の話の前に、サプリメントとしてのコラーゲンペプチドについてご紹介します。

2000年前後から、コラーゲンペプチドの摂取によって肌や関節の状態が改善するというエピソードが流布されるようになりました。今でもサプリメントの「コラーゲン」は非常によく売れています。

ところが、コラーゲンはほとんどが非必須アミノ酸から構成されており、コラーゲン特有のアミノ酸であるヒドロキシプロリンは再利用されません。学会では、コラーゲンや別の食肉のペプチドであるエラスチンといったペプチドを摂取しても、アミノ酸に分解されて、特別な効果を持つとは考えられていませんでした。

2000年頃に、私の研究室に来た修士の学生が“飲むコラーゲン”を研究テーマにしたいと言ってきたのです。そんなもの肌や関節に効くわけがないと思った瞬間に、思いついたことがありました。もしペプチドとして血中に入るのであれば、加水分解して出てきたヒ

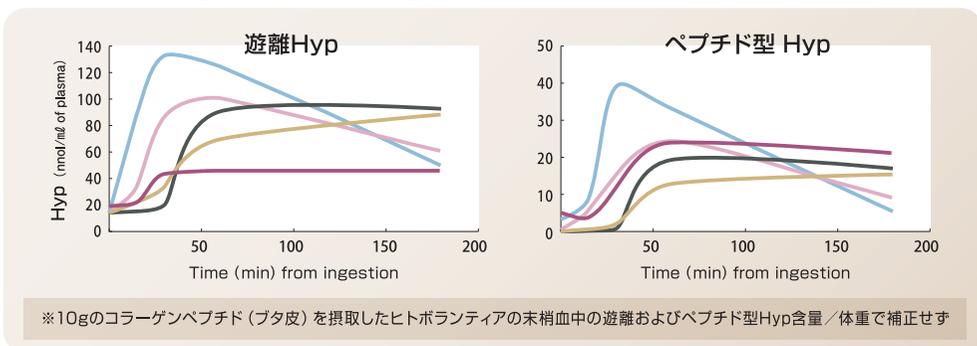
ドロキシプロリンを測り、遊離のヒドロキシプロリンを引けば、ペプチド型のヒドロキシプロリンは簡単に測れるのではないかと考えたのです。

私は5年前まで京都府立大学の管理栄養士養成課程にいましたので、学科内に内科医の先生がおられました。もちろん倫理委員会を通しましたが、採血をお願いできたので、5人ほどに10gの市販のコラーゲンペプチドを飲んでもらいました。これは食品として通常に使われているものですから、それを飲むこと自体、何の倫理的な問題もありませんでした。

その結果が図表3です。左は遊離のヒドロキシプロリン、右はペプチド型のヒドロキシプロリンの濃度(μM)です。血漿中の濃度です。これは本当にびっくりしました。3分の1程度のヒドロキシプロリンが、実はペプチドとして存在したわけです。

従来の栄養学の常識では、小腸のエンテロサイト(上皮細胞)、または血液は非常に強いペプチターゼ活性を持っていますから、食事

図表3 遊離Hypとペプチド型Hyp



由来のペプチドが数十 μM といった、アミノ酸とあまり変わらない量が血中に移行することは想像もされなかったのです。しかし、このように3分の1ぐらいのヒドロキシプロリンがペプチドとして摂取後3時間後でもヒトの末梢血に検出されることがわかりました。

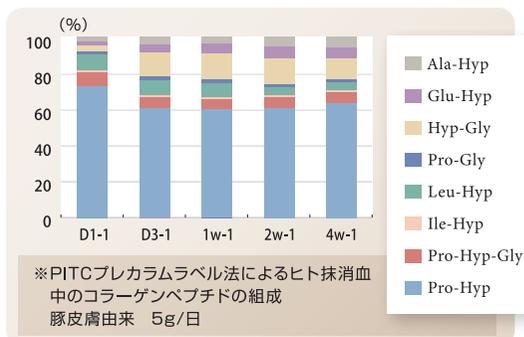
その後、用量を変えて、AUC（血中濃度曲線下面積）をとったのですが、ペプチド型のヒドロキシプロリンは、用量依存的に血中に移行することもわかってきました。

こうなると、何が入っているのか知りたいのが人情です。研究を重ねました。詳細は省略しますが、コラーゲンペプチドを飲んでもらい、その1時間後に採血しました（図表4）。右に行くに従って、1日目、3日後、1週間後、2週間後、4週間後です。毎日コラーゲンペプチドを飲み続けてもらい、摂取後1時間の血液を採取して、その中に入っているコラーゲンペプチドを同定しました。

その結果、ほとんどの場合、プロリルヒドロキシプロリン(Pro-Hyp)が主要なコラーゲンペプチドだとわかりました。次に多いのがヒドロキシプロリルグリシン(Hyp-Gly)というペプチドです。あとは、トリペプチドのプロリルヒドロキシプロリルグリシン(Pro-Hyp-Gly)や、ヒドロキシプロリンにロイシン、イソロイシン、フェニルアラニンといった疎水性のアミノ酸が結合したジペプチドが血中に移行することがわかりました。

乳酸菌由来のラクトトリペプチド(LTP)はトクホ(厚生労働省認可の特定保健用食品)で有名ですが、LC-MS/MS(液体クロマトグラ

図表4 生理機能を持つ Pro-Hyp が主要成分



Shigemura et al. 2018, Sci. Food Agric. 98 (5), 1944-1950.
DOI: 10.1002/jsfa. 8677.

フィータンデム質量分析法)ができたので、血中濃度は比較的簡単に測れるようになりました。普通のヨーグルト(プラセボ)を飲んだ時と、ラクトトリペプチドを強化したヨーグルトを飲んだ時の血中濃度を比べると、血中移行量は1nMという非常に低い数値です。先ほどのコラーゲンペプチドのヒドロキシプロリンは20 μM ほどです。ちょっと量を増やせば100 μM 程度までは上がりますが、20 μM と1nMでは2万倍の差があります。グラフにすると1mmと20mという違いです。

ですから、従来いわれていたこういったペプチドに比べて、コラーゲンペプチドは非常に多く血中に移行することがわかりました。

ペプチド型のヒドロキシプロリンを定量したり、LC-MS/MSで実際に測ったり、実際にペプチドとして分離したところ、いずれも5gから20gのコラーゲンペプチドの摂取で、10~100 μM 程度のプロリルヒドロキシプロリン、ヒドロキシプロリルグリシンを主成分とするコラーゲンペプチドが、ヒトの末梢血に存在することがわかりました。

私はヒトでやったのですが、共同研究者が意地になっていろいろな動物で実験していま

す。アカゲサルまでやりましたが、人間が最も血中濃度が高いのです。その原因はよくわかっていません。細胞への取り込みが、ヒトは遅いのかもかもしれません。

実は、プロリルヒドロキシプロリンは、が

んの骨転移マーカーでもありますが、骨転移の時の値よりもコラーゲンペプチドを食べた時の値のほうが大きくなっています。摂取するごとに上昇しているのです、この場合はほとんど食事由来と考えられます。

食事で肉や魚から摂取するコラーゲンは1日に1～2g

実際に私たちが食事をする時に、どのくらいの量のゼラチン、コラーゲンを摂取するかに興味があり、魚介類と食肉で実験を行いました。これは未発表のデータです。

魚介では代表的なマアジ、マサバ、サケ、ウナギ、タイのほか、あまり一般的ではありませんが、ヨシキリザメを部位別に調理しました。こうした実験では、非常にきれいな筋肉のところだけを分析するのですが、そうすると、実際に摂取する量とは一致しない可能性があるのです、調理師専門学校の先生に、一般的に食べる部位を1食分調理していただき、その中のコラーゲンの絶対量を計測しました。

アジやサバなどは皮ごと食べるので、大体2g前後から1g前後。タイでは皮付きであれば1gくらい、刺身のように皮を除くと0.2gくらいになります。こうした魚介類を1人前摂取すると、少ない場合は0.2gくらい、多い場合では1gから2gのコラーゲンを、日本人の1回の普通の食事としてとることがわかりました。

非常に量が多いのがウナギです。ウナギは1匹を割いて1人前とするので、摂取量も

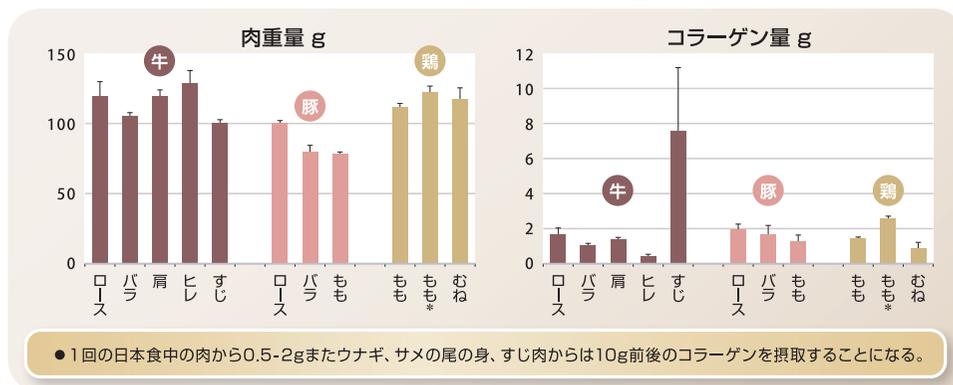
200～250g近いのですが、その半分としても5～10g程度のコラーゲン量になります。また、宮城県の気仙沼にはサメの尾の肉をよく煮込んで食べる伝統料理がありますが、これはかなりコラーゲン含量が多く、13gくらい含まれていました。

食肉のコラーゲン量も測ってみました(図表5)。牛、豚のロースやバラ肉、豚や鶏のもも肉とむね肉ですが、鶏のもも肉、むね肉の場合は皮付きと皮なしで、1人前を調理していただきました。アメリカでステーキを頼むと1ポンドのステーキが出てきますが、日本なので100g前後にしました。その中のコラーゲン含量は、やはり1gから2g、もちろん皮がつくと少し多くなりますし、牛すじ肉は当然のことながらかなりの量になりました。

これらの結果から、普通の食事で肉や魚を食べると、1日に少ない場合では0.2gから2g程度のコラーゲンを、実際には加熱されるとゼラチンになりますが、摂取することがわかりました。またウナギやすじ肉では10g程度の摂取になります。

量が多かったサメの尾の肉を実際に食べてみました。この中には約13.5gのゼラチン

図表 5 調理人が調製した1食分の食肉中のコラーゲン量



が含まれているので、それと同量のサプリメントのコラーゲンペプチドを摂取した場合と比較して、血中のコラーゲンペプチド含量を測りました。

20

結果は、13.5gのサプリメントの摂取では、プロリルヒドロキシプロリンは30 μ Mくらい、トータルコラーゲンペプチドとして

は50～60 μ Mと、かなり多量なコラーゲンペプチドが血中に移行しました。一方、サメ肉の摂取ではプロリルヒドロキシプロリンでは5 μ M、トータルコラーゲンペプチドでは約20 μ Mと有意に低い値になりましたが、血中にコラーゲンペプチドが吸収されることは明らかになりました。

経口摂取したコラーゲンペプチドは組織に留まる

食事由来のコラーゲンペプチドのみではなく炎症部位にコラーゲンペプチドが生成するのも研究しています。マウスの片方の耳だけにDNFB(2,4-ジニトロフルオロベンゼン)を塗布すると、接触性の皮膚炎が誘発されて、非常に強い炎症が起こります。耳の厚さが3倍程度になります。

ちょっとかわいそうな実験ですが、塗っていない左耳およびDNFBを塗った右耳を切り取って抽出したところ、ヒドロキシプロリングリシンはいずれの場合もほとんど検出されませんでした。しかし、塗ったほうの右耳で

は、18日目に、左耳のコントロール(対照)に比べて有意にプロリルヒドロキシプロリンが生成していることがわかりました。この場合、コラーゲンペプチドを投与していないので、炎症部位において、ホストのコラーゲンが分解して全く同じプロリルヒドロキシプロリンが生成されたのです。

そして、ラベルしていない通常のプロリルヒドロキシプロリンを同じマウスに投与した時の血中濃度を測ると、4時間後にはほぼ最初のレベルに戻っているのです。血液の中の経口摂取したプロリルヒドロキシプロリンの濃

度は4時間後にはクリアされます。

また、安定同位体でラベルしたプロリンを含むプロリルヒドロキシプロリンを投与して4時間後の耳中の安定同位体でラベルしたプロリルヒドロキシプロリンの含量を測っています。何もラベルしていないものを投与しても当然、何も出てきませんが、ラベルしたプロリルヒドロキシプロリンを経口投与して4時間後ですから血液からはクリアされています。

炎症部位ではアミノ酸からたんぱく質が合成されます

非常に驚いたのは、ラベルしたプロリンを投与した時に、炎症を起こしている右耳にだけラベルされたプロリルヒドロキシプロリンが検出されたことです。

投与したのはプロリンなので、プロリルヒドロキシプロリンの中にラベルが入ったということは、たった4時間の間に経口投与したプロリンがコラーゲンに合成されて、それが分解されたということになります。たった4時間の間に、炎症を起こしている右耳にだけプロリンからコラーゲンが合成され、それが分解されてプロリルヒドロキシプロリンになっていることがわかりました。

これらの結果は、コラーゲンペプチドを摂取すると、プロリルヒドロキシプロリンが血中に移行するのみではなく、一部は組織に蓄積することがわかりました。さらに炎症部位ではコラーゲンの合成と分解が非常に短時間に起こっており、経口摂取した時に生じるプロリルヒドロキシプロリンと全く同じペプチ

ですが、組織には残っていることがわかりました。従って、経口で摂取したコラーゲンペプチドも組織に留まるということです。驚いたことに、ラベルされたプロリンが炎症のある右耳にだけ検出されたのです。プロリルヒドロキシプロリンはエキソペプチダーゼ^{※4}にも抵抗性があることをin vitro(試験管内)で確認していますが、それを切ることができないペプチダーゼが誘導化されていることになります。

ドがこういった炎症部位でも生じることがわかりました(図表6)。

さらに実験を行いました。マウスの皮膚の真皮層まで切り取ると、血液が凝固してそこに肉芽組織が形成されます。この組織を切り取り、正常組織と比較しました。

ここでも、正常組織ではプロリルヒドロキシプロリンが少しは含まれていますが、傷をつけて1日目、3日目、5日目、7日目ではほとんど増えません。しかし、肉芽組織ではプロリルヒドロキシプロリンが生成されました。

図表6 アミノ酸からプロテアーゼ分解



※4 エキソペプチダーゼ：末端アミノ酸のペプチド結合を分解するたんぱく質分解ペプチダーゼ。

コラーゲンペプチドは創傷部位の治癒に必須の成分です

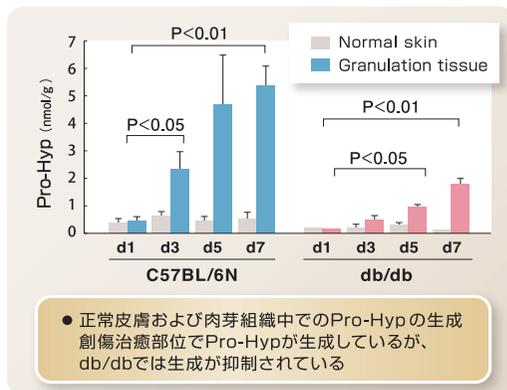
創傷治癒が抑制される例の1つに糖尿病があります。db/db という糖尿病モデルマウスを、これは非常に皮下脂肪が厚いマウスですが、C57BL/6N という通常のマウスと比較すると、肉芽組織において明らかにプロリルヒドロキシプロリンの生成が抑制されています(図表7)。その理由の1つとして好中球^{※5}の集積がdb/db では抑制されていました。恐らく急性炎症を起こすことができなかったため、コラーゲンの再構築が生じなかったので、プロリルヒドロキシプロリンがdb/db の組織では生成が抑制され、創傷の治癒も抑制されたのではないかと考えています。

また、肉芽でどれだけ傷が埋まるかを観察しました。2nMのプロリルヒドロキシプロリンを生成したものを添加すると、肉芽の総面積の減少が有意に促進されました。db/db では正常なC57BL/6N マウスに比べて創傷の治癒が遅れますが、ここにプロリルヒドロキシプロリンを滴下することによって、創傷治癒がかなり改善されました。

ほかにも重要な研究データを得ていますが、これらの結果から、私たち自身のコラーゲンが分解して生じたプロリルヒドロキシプロリンは、たった2つのアミノ酸のジペプチドですが、単なる分解産物ではなくて、生理活性を持った生理活性ペプチドだということがわかりました。

つまり、プロリルヒドロキシプロリンはあったらいいという範囲を超えて、創傷治癒には

図表7 db/dbでは生成が抑制されている



Jimi et al., Clinical Research in Dermatology: Open Access 2017.

必須の成分の1つだと、私は考えています。

ヒト試験は私の専門ではありませんが、私たちがコラーゲンペプチドは血中に移行する、またコラーゲンペプチドが細胞培養系で効果があると発表すると、ヒト試験がよく行われるようになりました。

褥瘡についてもコラーゲンペプチドの投与で、1日10gの摂取でプラセボコントロールと比べ有意に改善効果が得られています。日本褥瘡学会のガイドラインには、たんぱく栄養とは別に、コラーゲンペプチドを与えてもよいと記載されており、隔世の感があります。

繰り返しになりますが、炎症や創傷治癒部位では好中球の集積があり、内因性コラーゲンの分解によってプロリルヒドロキシプロリンが生成すると考えています。プロリルヒドロキシプロリンの生成は糖尿病モデルマウスで抑制され、創傷治癒も抑制されますが、プロリルヒドロキシプロリンの添加によって創傷治癒が促進されたということです。

※5 好中球：白血球の一種で、急性細菌感染症や特定の真菌感染症に対して体を守る役割がある。

50歳以上の女性では皮膚の弾力が増し、しわも改善

女性にはうれしい研究結果もあります。ドイツで行われたものですが、50歳以上の女性と50歳以下の女性にコラーゲンペプチドを2.5gと5g投与し、皮膚の弾力の差をプラセボ群と比較すると、50歳以下では有意差はありませんが、50歳以上では弾力が増加しています。

同じグループの非常に有名な研究でも、コラーゲンペプチド群、プラセボ群それぞれに、2.5gのコラーゲンペプチドを投与すると、4週間後、8週間後、本当にびっくりですが、プラセボ群に比べてコラーゲンペプチド群は、有意差をもってしわの容積が減少しています。顔ではなく上腕から皮膚を採取して、たんぱくレベルで測ると、確かにコラーゲンとエラスチン^{※6}が有意差をもってプラセボ群より増えているということです。

☆

まとめです。コラーゲンは創傷治癒部において分解され、難消化性のジペプチド、トリペプチドを生成します。この代表がプロリルヒドロキシプロリンです。これらのペプチドは、線維芽細胞の増殖を促進し、ここでは触れませんでした。血管内皮細胞に対しても有意に作用するといういくつかの研究例があります。

こうしたコラーゲンペプチドやエラスチンペプチドを経口摂取した場合でも、同様のペプチドを生成し、作用を持つのではないかと

考えています。ヒトのコラーゲンも、牛肉のコラーゲンも、魚のコラーゲンも、ほとんど構図は同じですから、結果的に同じタイプのペプチドが切れ残って、吸収されて組織に届くので、同じような作用があるのではないかと考えられます。

また、エラスチンペプチドを経口摂取した場合も、同様のペプチドが生成し、肌や血管に有益な作用を示すという論文がかなり蓄積しています。

ただ、被験者のバックグラウンドによって結果が違います。若い方にはあまり効果がないということもあるので、こういった集団において、どういう効果があるのかなどを検証する必要があります。

私たちも、なぜコラーゲンペプチドが細胞の中に入ると増殖するのかを検討していきたいと考えています。ステムセル(幹細胞)マーカーを持っている分化した後の線維芽細胞が非常にプロリルヒドロキシプロリンに対してセンシティブだったので、今後は、これを使ってメカニズムを解明していきたいと思います。ただ、この細胞はたくさんとれないので、一般の抗体を使った分析やPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)^{※7}を使った分析は非常にやりにくいため、顕微鏡下で抗体を用いて染めて、それを拡大して見るという手法を取っています。それが現状です。

※6 エラスチン：ゴムのような弾力性に富んだ弾性線維の主要な構成成分で、全身の臓器・組織に広く分布するたんぱく質。コラーゲンに次いで多い。人の肌にも含まれており、コラーゲンの線維を束ねて弾力やハリを持たせる働きがある。

※7 PCR：ポリメラーゼ連鎖反応。ごく少量のDNAを大量に複製する方法のこと。

■ 討議の抜粋

(敬称略)

清水 食べたコラーゲンが吸収されていくメカニズムについて、実際のコラーゲンも加熱してゼラチンになれば腸管内である程度分解されますが、そういう過程で非常に吸収されやすいトリペプチドやジペプチドになるということでしょうか。

佐藤 コラーゲンペプチドは割と簡単に血中で検出できました。最近トクホで、コラーゲン以外にもペプチドは機能があるといわれていますが、同じような実験をしてもなかなか血中移行を確認できませんでした。そこで、コーンペプチドや大豆ペプチドをエキソタイプのペプチターゼであるカルボキシペプチターゼやロイシルアミノペプチダーゼで切ると、ほぼ血中に入るのと同じペプチドができます。プロリンあるいはピログルタミン酸を有する修飾ペプチドです。それは血中でも、やっぱり検出できます。

清水 多分トランスポーターを介して血中に結構入っているのではないかと。

佐藤 そうのことだと思います。

清水 今回、炎症というファクターを入れてこられて、炎症部位ではコラーゲンの合成が促進されたり、あるいは分解の動きがありますけれど、細胞分化の初期のところでこういうものが作用しているのではという考え方ですね。

佐藤 全くそう思っています。ちょっと興味があるのは、老齢のマウスはちょっと手に入れにくいのですが、老齢マウスに例えばコラーゲンペプチドを投与することによってステムセルが増えれば、本当の意味でアンチエイジングになるかなと思いますね。病気の時には煮ごりを食べたらいい、精をつけるのにスッポンがいいと、昔から言われていましたが、ゼラチンができて吸収がよくなることで、説明できるかもしれません。

板倉 コラーゲンについて食べて効果があると、最近のテレビなどでも報道されていますが、実際に関節の炎症などがコラーゲンで改善するというデータは出ているのでしょうか。

佐藤 動物実験でも、プラセボ対照（試験）で出ています。メカニズム的にわかっているのは、グリコサミノグリカンの産生を上げることですが、本当にそれが直接関係するのかどうかはわかりません。ただ、ヒト試験でも動物実験でもポジティブな結果が出ています。

上野川 私も昔研究しましたが、コラーゲンを経口的に与えて関節の炎症を抑える働きが、動物実験でもヒトでも証明されていましたね。

佐藤 RA（関節リウマチ）はそうだと思いますが、OA（変形性関節症）でも効果があるという論文が最近あります。それがコラーゲンペプチドの例えば線維芽細胞や滑膜細胞に対する影響なのかどうかは完全にはわかりませんが、一応そういうデータが出ています。

● さとう・けんじ

昭和58年京都大学農学部水産学科卒業、昭和63年同大学大学院農学研究科博士後期課程修了。農学博士。平成元年京都府立大学生活科学部助手、平成7年助教授、平成9年同大学人間環境学部助教授を経て、平成17年同大学教授。平成26年京都大学大学院農学研究科教授に就任。日本水産学会奨励賞（魚類コラーゲンの生化学的研究）、日本食品科学工学会技術賞（乳素材からの新規な呈味改善フレーバーの研究開発）などを受賞。

section.

2

食事スタイルと 健康

生まれながらに備わっている「体内時計」のメカニズムを科学的に解明し健康生活に生かす

国立研究開発法人産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 生物時計研究グループ長 大石勝隆

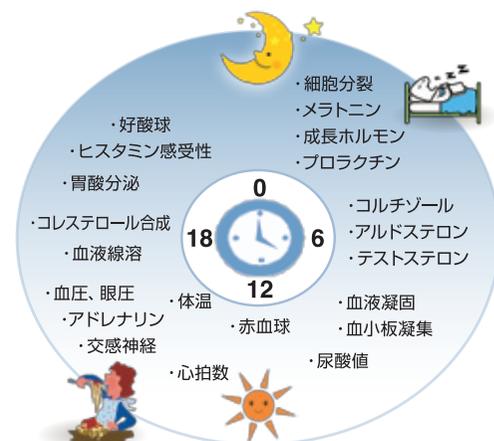


2017年のノーベル生理学・医学賞受賞で、体内時計が脚光を浴びました。体内時計は地球上のほぼすべての生物に備わっていて、睡眠、ホルモン分泌、体温調節など、さまざまな生理機能のリズムに関与しています。そのメカニズムとさまざまな疾病発症の関係を解明し、食を中心とした生活習慣の改善による生体リズムの積極的な制御法の開発を目指す、大石勝隆先生にお話をうかがいました。

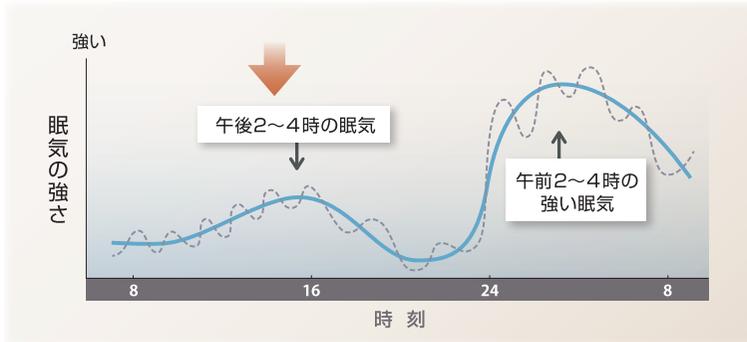
多くの生理機能の日内リズムは体内時計によって制御されています

私たちの体の中にはさまざまな生理機能のリズムがあります。昔から「寝る子は育つ」といわれているとおり、成長ホルモンは夜中の時間帯に脳内の下垂体から分泌され、副腎皮質ホルモンとして知られているコルチゾールは早朝の時間帯に多く分泌されることが知られています。また、体内のコレステロールの7～8割は肝臓で合成されており、肝臓でのコレステロールの合成は夕方から夜間にかけてその機能が高まることが知られています。

図表 1 体内時計によって制御される生理機能



図表 2 眠気のリズム



(Lavie et al., 1985より改変)

こうした機能以外に、眠気のリズムもよく知られています。図表2は横軸が時計の時刻、縦軸が眠気の強さになっています。午前2時～早朝の4時が眠気の非常に強くなる時間帯であることはよく知られていますが、赤の矢印が指し示す午後2時～4時も、実は眠気が非常に強くなる時間帯です。昔から、お昼ご飯を食べてお腹がいっぱいになると眠くなるといわれてきましたが、お昼ご飯を食べようが食べまいが、昼間の午後2時～4時は眠くなってしまうわけです。

運動能力も、1日の中で大きく変動することが知られています。男子高校生を対象とした体力測定で、朝8時に行った場合と夕方6時に行った場合で比較をしたところ、個人差はあるものの、瞬発力も持久力も敏捷性も握力も、ほとんどすべての体の機能で、朝よりも夕方のほうが統計的に有意に高くなることが報告されています。ですから体力測定の成績を上げようと思ったら、午前中よりも夕方に行うほうが間違いなく好結果が出ると考えられています。

このように、体の多様な機能のリズムに起

因して、さまざまな疾患の発症あるいは症状においてもリズムがあるということが明らかになっています。例えば喘息の発作は早朝に起こりやすく、脳梗塞や心筋梗塞といった血栓症は午前中に起こりやすいと昔からよくいわれてきました。また、花粉症の症状は午前中に重くなるし、アトピー性皮膚炎の症状はちょうど夜寝ようとする時間帯に重くなる傾向にあります。

アトピー性皮膚炎は小さいお子さんに非常に多い疾患ですが、夜になるとボリボリ掻いて寝つかないのに、日中はケロッとしている。これは寝るのが嫌でむずかっているわけではなく、症状が時間帯によって変化すること起因するわけです。

同様に、気管支喘息の発作のリズムもよく知られていて、ほとんどの発作が朝の6時前に起こっています。呼吸機能にはピークフロー値という非常にきれいなリズムがあるのですが、その機能は早朝の時間帯に最も低下し、夕方の時間帯に最も高くなります。このリズムがあるために、早朝の時間帯に最も発作を起こしやすいというわけです。

呼吸機能のリズムは喘息患者と同様、健康な人にもあります。しかし呼吸機能の絶対値が喘息患者と健康な人では異なるために、健

康な人は発作を起こさないわけです。呼吸機能が夕方が高まることは、運動機能が夕方向上することの一因として説明されています。

注目される生体リズムに基づいた「時間治療」

近年では「時間治療」あるいは「時間薬理学」という研究分野が注目されるようになっており、既に生体リズムを考慮した製剤なども市販されています。例えば喘息の発作を抑える薬では発作が起こりやすい早朝の時間帯に血中濃度が最も高くなるよう設計されていますし、高血圧の降圧剤では早朝高血圧を抑制するために早朝の時間帯に血中濃度が高くなるよう設計された薬が実際に使われています。

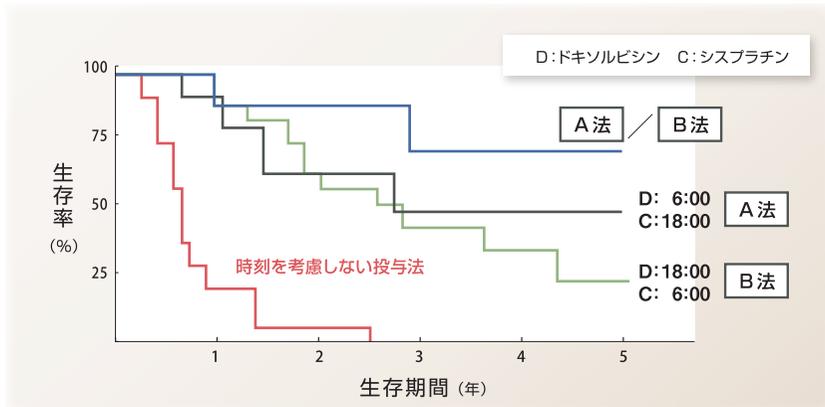
28

また、抗菌薬や抗生物質の場合では薬効と副作用において日内リズムが存在することが知られています。いくつかの動物実験では、本来眠っている時間帯に抗生物質を投与することで副作用が起こりやすいことが報告され

ており、ヒトにおいてもある種の抗生物質では夜間の時間帯に投与すると副作用が出やすいことが知られています。

ゲンタマイシンという非常にありふれた抗生物質を夜行性のマウスに投与した時の、副作用としての腎毒性と抗菌率を調べた報告を見てみましょう。同じ量のゲンタマイシンを7時、13時、19時、1時に投与した場合、13時に投与した時には腎毒性が非常に高く副作用が高いのに抗菌率はゼロでした。逆に深夜1時に投与した時には副作用が非常に低く抗菌率は最も高い結果となりました。病院で「抗生物質は何時に飲んでください」と言われることはないと思いますが、こうした報告を考慮すると、抗生物質でさえ投与する時間帯

図表 3 卵巣がん患者の延命効果に及ぼす時間治療



によって薬効が異なるということを意識する必要があるのでかもしれません。

時間治療に関して、現在、最も注目されているのは抗がん剤です。抗がん剤は投与する時間帯によって延命効果が大きく違うということが報告されています。

図表3はヒトを対象にした研究で、同じステージの卵巣がん患者に対してドキソルビシンとシスプラチンという2種類の抗がん剤を同じ量だけ投与した研究の結果を図にしたものです。横軸が生存期間、縦軸が生存率です。現在一般的に行われている、特に投与時刻を考慮しないような治療法の場合、このステージの患者さんの2年半の生存率はゼロになっています。ところがA法という、ドキソルビシンを朝6時、シスプラチンを夕方6時

というように分けて投与することによって5年生存率が5割まで上がってきています。

B法というのはその逆に投与した場合ですが、A法とB法を一定期間ごとに繰り返すようなA法/B法という方法で投与すると、2年半の生存率がゼロであったものが、5年生存率が75%まで上がってきました。

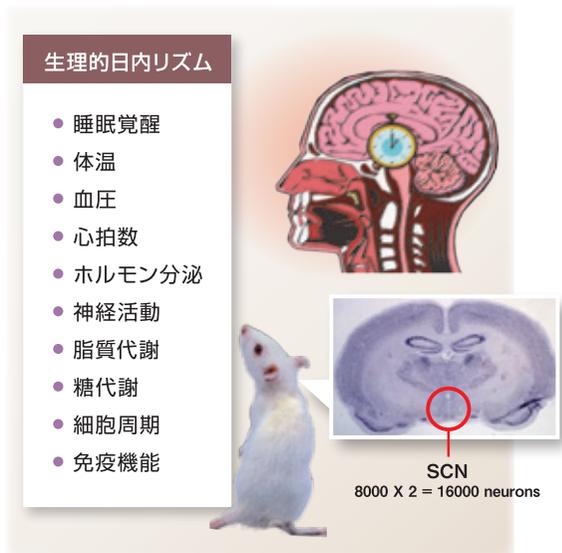
このように同じ種類の抗がん剤を同じ量だけ使う場合でも、投与時刻や投与方法を工夫するだけで延命効果が大きく違ってくるとい報告は注目すべきでしょう。卵巣がんを対象とした研究のみならず、大腸がんや肝臓がんを対象とした研究でも、投与時刻を工夫することによって生存率が改善したという報告があり、時間治療には今後の新たな展開が期待できると考えられています。

体内時計のリズムは時計遺伝子によってつくられる

これまでお話ししてきた体のリズムは、体内時計によって制御されていると考えられています。哺乳類では、体内時計の中核は脳内視床下部の視交叉上核と呼ばれている領域にあります。ちょうど左右の視神経が脳内で交差しているところに接するように神経核があり、そこにおよそ2万個の神経細胞が密集して存在しており、その神経核が体内時計の中核です。

これまで、視交叉上核を壊す動物実験が行われてきましたが、その結果、睡眠覚醒のみならず、体温や血圧、心拍数、その他のさまざまな生理機能のリズムがなくなってしまう

図表4 哺乳類においては視交叉上核 (SCN) が体内時計の中核である



ます(図表4)。

1990年代の後半になり、哺乳類における体内時計の仕組みが分子レベルで明らかになってきました。すなわち、体内時計は時計遺伝子と呼ばれるおよそ20種の遺伝子によってそのリズムが制御されていることがわかってきたのです。もともと1980年代から、ショウジョウバエで時計遺伝子の存在が知られていました。

PeriodやTimeless、Clockは遺伝子の名前ですが、いかにも時間に関係しそうな名前がついています。90年代後半にはショウジョウバエの時計遺伝子のホモログが、マウスやヒトを含む哺乳類にも存在していることがわかってきました。

哺乳類の時計遺伝子には、Period1、Period2などの名前がついていますが、これら時計遺伝子はショウジョウバエからヒトまで、非常に高度に保存されていることがわかってきました。このことは、体内時計や時

計遺伝子が生物にとって普遍的に重要な役割を担っている可能性を示しています。時計遺伝子の初期の発見にかかわっていた米国人研究者、ジェフリー・ホール、マイケル・ロスバッシュ、マイケル・ヤングの3氏に、2017年ノーベル生理学・医学賞が与えられました。

最近になり、時計遺伝子がどのような仕組みで24時間リズムを刻んでいるのかもわかってきました。時計遺伝子間の転写、翻訳を介したネガティブフィードバックループモデルというモデルで説明されています。例えば、体内時計の中核の視交叉上核における遺伝子の働き、すなわち発現を見てみると、Period1にしてもPeriod2にしてもある時間帯では発現量が非常に高くなっており、別な時間帯には発現していません。時計遺伝子の働きが1日の中でリズム的に制御されることによって体のリズムがつくられているということがわかってきました。

すべての細胞にフルセットで備わる体内時計

最近になり、時計遺伝子は脳内の体内時計の中核のみならず、実は肺にも心臓にも腎臓にも肝臓にも、すなわち体中の細胞すべてに存在し、かつ非常にきれいなリズムを刻んでいることがわかってきました。このことから、脳の中にある時計を中枢時計、首から下の臓器に存在している時計を末梢時計と呼ぶようになっています。

時計遺伝子の発現のリズムは、体から取り

出して培養している細胞でも見ることができます。ここでは脂肪細胞を培養し、時計遺伝子の発現を調べたのですが、培養している細胞においても非常にきれいな24時間のサイクルで、発現量が低くなったり高くなったりを繰り返していることがわかりました。それは、1つひとつの細胞に自律的なリズム発振に必要な分子がフルセットで備わっている可能性を示しています。

また、血液中を循環している白血球の細胞において時計遺伝子の発現を調べたところ、非常にきれいなリズムがあることがわかりました。このことは、血液検査をすることによってあなたの体内時刻は何時ですといったことがわかるのではないかとことを示唆しています。

山口大学とソニーが共同研究を行った結果では、毛髪を抜いた時根元に付いている毛包細胞においても時計遺伝子がリズムに発現していることがわかってきました。

これまでの研究から、哺乳類の体内時計に

は階層構造が存在し、その頂点に位置するのが脳内視床下部に存在する体内時計中枢の視交叉上核です。どうして視神経に接するように体内時計の中枢があるかといえば、そこが外界の光情報を真っ先に受け取る位置だからです。それに対して肝臓にも心臓にも体内時計は存在していますが、外の光情報を直接受け取ることができないために、中枢からのさまざまな時刻情報を利用して体の時計を同調させるといったシステムになっています。そして、さまざまな臓器のリズムが体の機能のリズムにもつながっているわけです。

睡眠障害が引き起こすさまざまな疾患

現在、日本人の5人に1人、60歳以上では3人に1人が睡眠に満足していないといわれています。また、うつ病患者の8割が不眠症であるとの報告もあり、精神疾患と睡眠障害との関係が指摘されています。

睡眠障害は、成長障害、神経症、うつ病、不登校、出社困難といった精神的、肉体的な疾患がイメージしやすいのですが、スリーマイル島やチェルノブイリの原発事故のような深刻な産業事故、あるいはスペースシャトルチャレンジャー号の爆発事故のような甚大な産業事故も、実は睡眠障害の問題ではないかと解釈されています。というのは、これらの事故が起こった時間帯は「魔の時間帯」と呼ばれている深夜から早朝にかけての出来事で、本来休むような時間帯に緊張感を強いられるような作業をすると、人はエラーを起こ

しやすいというわけです。

アメリカでは、早くから睡眠に対する問題意識がありました。1993年には「目覚めよアメリカ、睡眠に関する国民への警告」というキャンペーンで、睡眠の問題によって高血圧、心疾患、脳血管障害のリスクが2倍、3倍、4倍と高くなることや、当時でも年間20万件の交通事故が睡眠の問題に起因しており、経済損失が160億ドルに上ることが発表されました。

わが国においても、2006年に日本大学の内山真先生から、睡眠障害による経済損失は3.5兆円という発表がありました。しかし、これは医療費を除いた金額で、医療費を含めると5兆円に上るといわれています。

睡眠の問題は、最近では生活習慣病との関係が指摘されています。アメリカで、非肥満

女性を6万8183人集めて16年間追跡調査をしました。その結果、睡眠時間が7時間の人が16年後に肥満症になるリスクが一番低く、睡眠時間が7時間より短くても長くても肥満症のリスクが高まることがわかりました。

また、日本の地方住民1062人を対象にした睡眠時間と糖尿病マーカーの横断的な調査では、睡眠時間が6～8時間の人が最も数値がよく、睡眠時間がそれより短くても長くても糖尿病の診断マーカーの値が悪くなったということです。

32 以上は慢性的な影響ですが、短期的にも影響は出ています。ここでは健康な人を9人集め、3日間寝かせないという実験をしました。寝そうになったら聴覚刺激で起こします。すると、たった3日間でも寝ないことによってインスリン感受性が低下し耐糖能が低下するという、糖尿病になりやすい状態になる危険性が指摘されています。

不眠と高血圧との関係も非常によく知られています。入眠困難のある人、すなわちなかなか眠れない人は入眠困難のない人に比べ、高血圧のリスクが約2倍高くなります。また、睡眠維持困難のある人、すなわち中途覚醒のある人は睡眠維持困難のない人に比べ、高血圧のリスクが約2倍高くなります。

睡眠時間と高血圧発症のリスクも同じようにいわれており、睡眠時間が6～8時間の人は高血圧発症リスクが一番低く、睡眠時間がそれより短くても長くても高血圧発症リスクは上がっています。

また、ある種のがんにおいても睡眠障害との関係が指摘されています。よく知られているのは乳がんとの関連性です。乳がんは睡眠時間が長ければ長いほど発症リスクが下がります。世界中でさまざまな報告がありますが、どの報告を見ても同様の結果になっています。これについては、睡眠時間が長いとメラトニンという物質が分泌されることが要因になっているのではとも考えられています。メラトニンは睡眠を促進するホルモンで、抗酸化作用や抗がん作用のあることが報告されています。

さらに、前立腺がんと睡眠との関係を調べた結果、ここでは勤務形態と前立腺がんの発症リスクで、日勤者に比べて夜勤者では2倍強リスクが上がリ、シフトワーカーでは3倍にまで上がってくるといった報告があります。

社会の24時間化が進む現代では、そこに不規則な食生活が加わり、体内時計の乱れが原因となって睡眠障害や生活習慣病、あるいは重大な産業事故を引き起こす可能性が懸念されます。こういう時、生体リズムを積極的に操作することができればQOLの向上に貢献できるのではないのでしょうか。

そこで考えられる研究テーマの1つが、睡眠障害や睡眠障害に関連する生活習慣病の発症メカニズムを明らかにするというものです。その一方で、生体リズムを積極的に操作するような技術開発を考える上で、私たちは「時間栄養学」という観点から研究を進めています。

いつ食べるかが重要な時間栄養学

これまでの栄養学は「何をどれくらい食べるのか」といった観点から研究がされてきました。それに対して「いつ食べるべきか」といった考え方も重要ではないかというのが時間栄養学の考え方です。

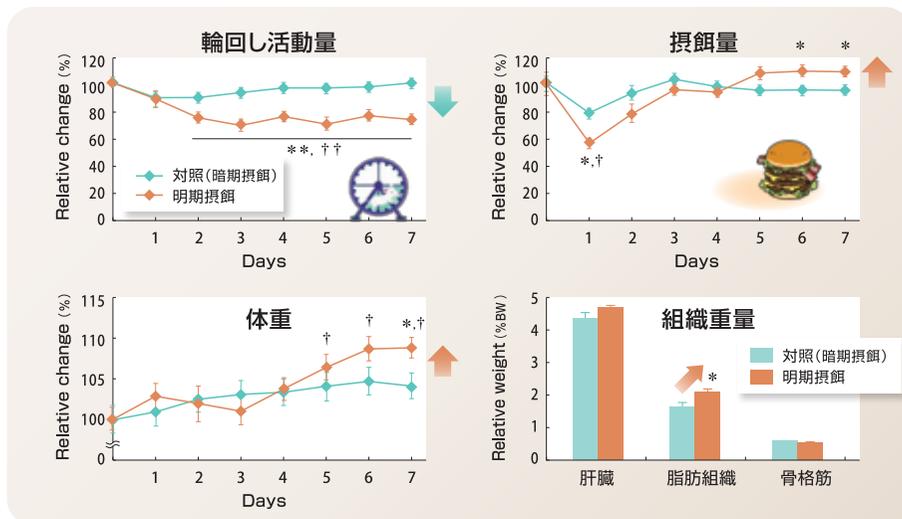
時間栄養学には大きく2つの考え方があります。1つが生体リズムの制御です。食品の機能性を利用することにより睡眠を含めた生体リズムを積極的に制御することができないかという考え方です。もう1つが生体リズムの利用です。もともと体が持っているリズム、例えば消化や吸収、代謝といった生体リズムを有効に利用することによって、食品の機能性、特に一次機能や三次機能を高めるような工夫ができるのではないかとこの考え方です。

一方、時間栄養学と肥満の関係についても研究が進んでいます。昔から、夜、本来寝て

いるような時間に食べると太りやすいといわれてきました。本当にそういうことが起きるのかどうか調べてみることにしました。マウスが本来活動している夜の時間帯だけに高脂肪高シヨ糖食を食べさせた場合と、マウスが本当は寝ている時間帯、明るい時間帯だけに高脂肪高シヨ糖食を食べさせた場合で比較を行いました。

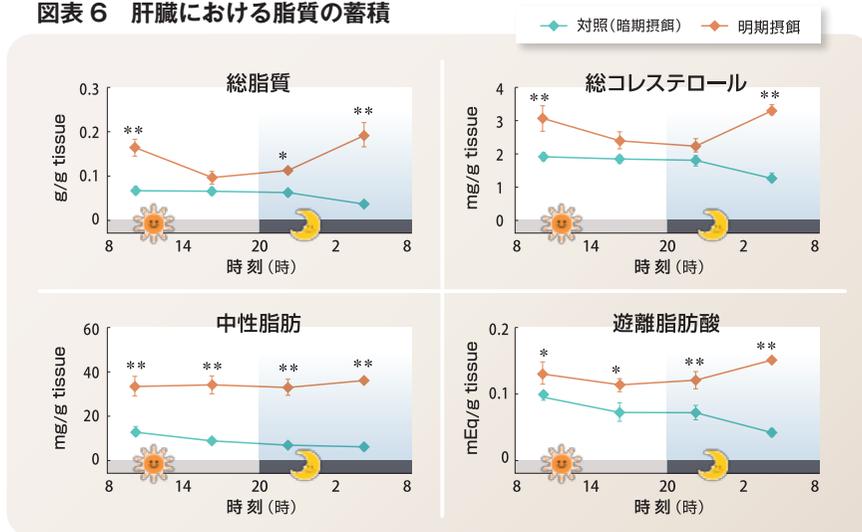
図表5がアクトグラムです。行動のリズム自体は、寝ている時間帯に食べさせても夜行性は変わらないということがわかってきました。しかしこの給餌を1週間行ったところ、夜行性という行動パターンは変わらないものの、1日の活動量が20%くらい減少してきました。動物は普通、活動量が減少すると食べる量も減ってきますが、活動量が減少する一方で食べる量は増え、体重も増加することが

図表5 明期(非活動期)時間制限給餌では短期間で肥満が促進される



Metabolism (2016)

図表6 肝臓における脂質の蓄積



わかりました。こうして増えた体重は脂肪組織に依存するもので、本来寝ている時間帯に食べさせると1週間で太ってくることが立証されたのです。

そこで、マウスの肝臓における脂質を測定してみました。1日4時刻でマウスを解剖し肝臓中の脂質を調べます。本来寝ている時間帯に食べさせると、肝臓中のコレステロールあるいは中性脂肪の値が顕著に上がっています。中性脂肪に関しては、寝ている時間帯に食べさせると3倍ぐらいに増えてきて、たった1週間で脂肪肝になることもわかってきました。これはどうしてかということ、肝臓と脂肪における脂肪酸の合成酵素の遺伝子の発現を調べると、軒並み上がっています。発現量が増えているということで、寝ている時間帯に食べさせると脂肪をどんどんつくろうという動きになるというわけです(図表6)。

食べさせる時間帯を変えることによって肥満が促進することは立証されましたが、一方

で、運動させてやると肥満を抑制することができるのではないかと考えました。そこで先ほどの実験に加え、運動させた場合と運動させない場合で比較してみました。運動群のほうには回転かごを置いてマウスを運動させ、非運動群のほうには回転かごを入れないで比較を行いました。

マウスは回転かごを入れると、20g～30gの体重しかないのに1日8kmくらい走ります。人の体重に換算すると毎日120km走っている計算になりますが、マウスはそれくらい動くのです。

運動群と非運動群で比較をした結果、運動してもしなくても、寝ている時間帯に食べさせるほうがたった1週間でも体重は増えていくことがわかりました。肝臓の中性脂肪も、運動しようがしまいが全く同じレベルまで増えてくる。すなわち、運動習慣よりもいつ食べるかということのほうが肥満に影響してくるということがわかってきたわけです。

魚油は夜より朝とったほうが効果的

最後に、魚油についての実験についてお話ししたいと思います。以前から、DHA（ドコサヘキサエン酸）やEPA（エイコサペンタエン酸）を含む魚油には脂質代謝を改善する効果のあることが知られてきましたが、魚油を朝摂取した場合と夜摂取した場合で違いがあるのかということについて調べました。対照群に高果糖食を1日自由に食べさせます。

それに対して魚油朝摂取群ではマウスにとって朝食に当たる、ちょうど明るい時間帯から暗い時間帯に変わる時間帯に魚油の入った高果糖食に置換します。魚油夕摂取群というのはその逆で、マウスがこれから活動を終わろうといった時間帯にだけ魚油の入った餌に置換します。

この実験を2週間行い、その後の血液中のDHAとEPAの量を調べましたが、朝摂取しても夕方摂取しても、摂取することによってDHAとEPAの濃度は対照群に比べて顕著に上がってきます。しかしその上がり方を比べると、夕摂取群に比べて朝摂取群のほうが

DHA、EPAともに有意に上がっていました。血液中の中性脂肪や肝臓中の中性脂肪の低減効果に関しても、朝摂取したほうが強く認められました。ということは、魚油は朝摂取した時のほうが脂質代謝改善効果は強いのではないかと考えられます(図7)。

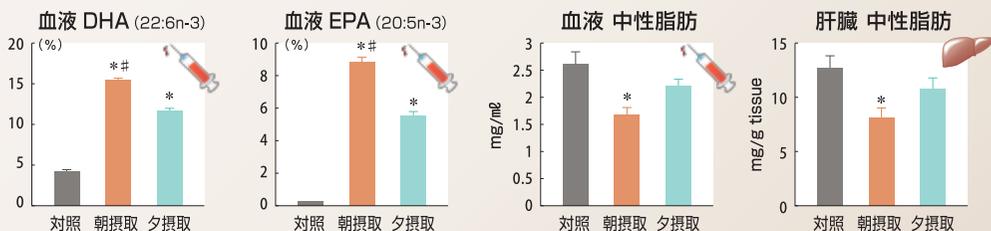
その理由を調べるために、マウスの糞便を回収し糞便中に出てくるDHA、EPAを測定しました。すると、朝摂取群に比べて夕摂取群のほうでは糞便中にDHAやEPAがより多く出ていた。すなわち、夕方とっても吸収されずに排泄されているといった可能性の強いことが考えられます。

同じことがヒトでもいえるかどうかを、魚油(DHA・EPA)を強化した魚肉ソーセージで調べました。これを夜に1本食べてもらう場合と、朝に1本食べてもらう場合で比較を行いました。すると8週間の試験でマウスと同様、夜に摂取した時よりも、朝に摂取した時に、中性脂肪やコレステロール、あるいは飽和脂肪酸の低減効果がより強く認められました。

図表7 朝摂取と夕摂取の比較

- 魚油による脂質代謝改善効果が摂取時刻によって異なることをマウスで発見
—DHAやEPAの摂取は朝が効果的—

*P<0.05 コントロール群との比較
#P<0.05 夕摂取群との比較



■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 大槩** 体内時計は、加齢によってどのような影響を受けるのでしょうか。
- 大石** 睡眠覚醒のメリハリがなくなり、深部体温のリズムが減衰してきます。あるいは、夜の時間帯にはメラトニンというホルモンが分泌されていますが、その分泌量も減ってきます。違った見方をすると、実は光感受性が増齢に伴って大きく低下します。ですから、年をとると朝浴びる光がなかなか体内時計をリセットしてくれません。
- 大槩** 一時、ブルーライトは犯罪を抑制するといわれ、ヨーロッパ特に北欧では街灯をオレンジからブルーに替えました。体内時計との関連はどうか。
- 大石** 体内時計をリセットする光というのはブルーライトなのです。朝浴びる太陽光のうち波長 460 nm のブルーライトだけが体内時計に作用します。白夜で知られる北欧では、日照時間が季節を通して大きく変動し、季節性うつ病が非常に多いそうです。ブルーライトによって改善できるのではないかとということで、積極的に導入したと考えられます。最近子どもたちがブルーライトを発するスマートフォンを夜間に長時間使用し、睡眠障害や体内時計の乱れの危険性が懸念されています。例えば 10 歳の子どもとその両親では光感受性が倍違いますから、特に小さなお子さんにはブルーライトの影響に注意する必要があります。
- 板倉** 運動能力のリズムで、夕方のほうが朝より成績がいいとお話でしたが、筋肉中のたんぱく質やグリコーゲンの量と、時計遺伝子との関係はわかっているのでしょうか。
- 大石** たんぱく質やグリコーゲンの合成には非常にきれいな日内リズムがあります。肝臓にあるグリコーゲンの合成酵素の発現は、時計遺伝子によって直接制御されていることがわかっています。また運動能力のリズムについては、2つの要因があると考えています。その1つ呼吸機能は早朝より夕方のほうが高くなります。もう1つは深部体温で、体温が高いほうが運動能力、パフォーマンスが上がるといえるのはすべての動物に共通していて、深部体温も夕方に高くなることからパフォーマンスが上がってきます。
- 柴田** これから医療や健康管理などさまざまな局面で、時間栄養学はどのような役割を果たしていくのでしょうか。
- 大石** 時間治療や時間薬理学の考え方では、体内時計の乱れとさまざまな疾病発症の関係を分子レベルで解明することにより、新しい治療法の開発や、薬の副作用を減らして治療効果の向上を目指します。未病という考え方がありますが、病気に至る前に、食を中心とした生活習慣によって生体リズムの積極的な改善を目指し、健康な生活を維持することが、時間栄養学の役割ではないかと思えます。
- 宮崎** 体内時計と運動には深いかかわりがあるとのことですが、時間栄養学はスポーツ選手の体調管理に生かされているのでしょうか。
- 大石** スポーツ選手の体調管理には、食事だけでなく、睡眠、休息、トレーニング法、海外遠征の移動法などあらゆる面で、すでに時間栄養学が浸透しています。例えば、東向きに移動していくと非常に時差ぼけが強いので、国際試合で転戦する時には西向きに移動するようスケジュールを調整しています。これはシフトワーカーの勤務も同様で、前にシフトさせると非常にダメージが大きいので、後ろにシフトさせるような組み方を、産業界を中心に行っています。

● おおいし・かつたか

1994年、東京理科大学理工学部卒業。1996年、早稲田大学大学院人間科学研究科修士課程修了。2002年、産業技術総合研究所若手育成型任期付職員。2007年、主任研究員。2009年より生物時計研究グループ研究グループ長。現在、東京大学大学院新領域創成科学研究科客員教授、東京理科大学大学院理工学研究科客員准教授、筑波大学グローバル教育院教授(協働大学院)を兼務。専門は時間生物学、特に時間栄養学。2007年に日本血栓止血学会学術奨励賞、日本時間生物学会学術奨励賞等を受賞。

2

栄養成分、特に食肉成分と精神疾患について

心の健康は、頭と体の栄養と切っても切れない関係にあることがわかってきました

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第三部長
気分障害先端治療センター長

功刀 浩



これまでうつ病など心の病気（精神疾患）と食との関係はあまり重要視されていませんでした。しかし、近年、生活習慣病などと同様に、食事や栄養がうつ病の治療や予防のカギになることがわかってきました。食肉に豊富な必須アミノ酸やビタミン、ミネラルがいかにようつ病のリスクを下げるのか、種々の研究データに基づいて、功刀浩先生が詳しく解説してくださいました。

ストレス社会を反映し 20人に1人がうつ病の時代

現代のストレス社会では、心の健康を保つのはなかなか大変なことだと思っている方も少なくないでしょう。ここでは、心の不調の代表選手としてのうつ病を中心に、心の健康と栄養、特に食肉との関係についてお話しします。

日本で精神科を受診しているうつ病の患者さんは、2014年の厚生労働省の統計では約112万人です。1990年代は40万人ぐらいだったので、2.6倍と非常に受診者が増えていることがわかります。うつ病になっても治療を受けない人の割合は7割から9割に上るといわれており、実際はうつ病に罹患している人はもっとずっと多いはずです。

2013年の世界の統計では、大うつ病という治療が必要な典型的なうつ病は4.4%であり、およそ20人に1人がうつ病と考えられます。うつ病は、最近大分減ってきたとはいえ、日本では年間およそ3万人を数える自殺の主要原因ですし、「生活に障害を受ける年数」という指標では、先進国では全疾患の中で1位です。経済損失は年間2兆7000億円という数字もあります。

うつ病は、人間関係などによる慢性的なストレスが誘因で発症することも多いのですが、50人以上の事業所では2015年からストレスチェックを行うことが義務づけられています。その数字を見ると、大体10人に1人が

ハイストレスです。ハイストレスということは、うつ病のリスクが高いことになります。

2017年の世界保健デーのテーマも「うつ病」でしたが、これに対する対策が非常に重要です。

うつ病は生活習慣病と同じ炎症性の疾患と考えられます

うつ病は、憂うつな気分が毎日続き、物事への興味や喜びを感じなくなる病気です。持続的なストレスを誘因として発症する 경우가多く、食欲や睡眠が障害され、思考力や動作が遅くなるのが特徴です。仕事や家事ができなくなり、そのせいで自分を責めることも少なくありません。最悪の場合、自殺という悲劇につながる深刻な病気です。

うつ病の原因は神経伝達物質モノアミンの不足ではないかと長らく考えられてきましたが、糖尿病や肥満、種々のメタボリック症候

群は炎症が基盤にあり、うつ病の少なくとも一部は炎症が関与するというのが、最近のトピックです。つまり、少なくとも一部のうつ病は「炎症性疾患」と考えられます。最近の論文では、体の炎症と関連し、うつ病の発症リスクを高める要因として以下が挙げられています。ストレス、不健康な食生活、運動不足、肥満、喫煙など。ほかに腸内環境やアトピー、虫歯、睡眠障害、ビタミンD欠損なども関係すると指摘されています。要するに生活習慣病と同じと考えることができます。

うつ病の炎症仮説のメカニズム

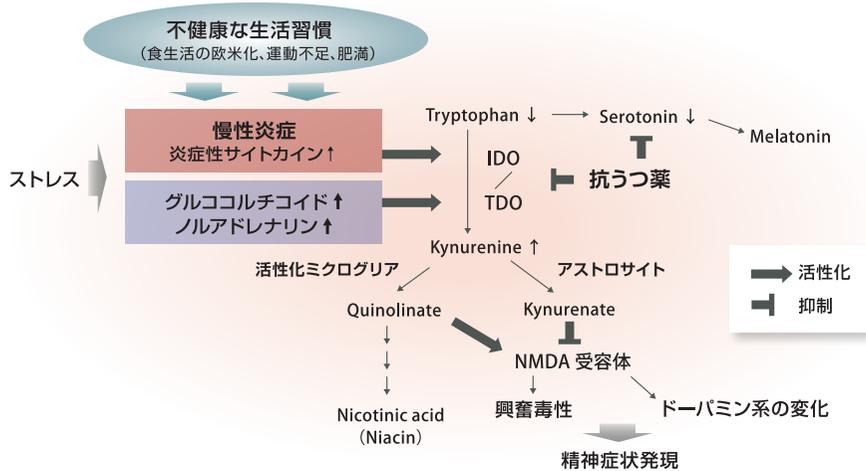
うつ病が炎症と関係があるのではないかと言われ始めたのは、メタアナリシス(過去の文献を統合的に解析すること)で、患者の血中の炎症性サイトカイン^{※1}であるインターロイキン6(IL-6)や腫瘍壊死因子 α (TNF- α)の濃度を測ると、上がっていることがはっきりしてきたためです。少なくとも一部のうつ病は炎症性のサイトカインが高い状態になっています。

私たちは、精神疾患が脳の病気であることから、脳脊髄液(CSF)の研究に力を入れてい

ます。実際に脳脊髄液中のIL-6を測ってみると、その平均値は健常者と比較して統合失調症やうつ病患者で上がっていることがわかりました。同じ患者さんでSerum(血清)中のIL-6を見ますと、やはり上昇傾向でしたが、有意差はありませんでした。従って末梢よりも中枢(脳)でのIL-6濃度の上昇が明らかであり、神経炎症(Neuroinflammation)の存在が示唆されました。

うつ病の炎症仮説のメカニズムとして今一

図表 1 うつ病の炎症仮説とTryptophan / kynurenine系



注目されているのがトリプトファン/キヌレニン系です。これは、ストレスや生活習慣、それからモノアミン、セロトニン、メラトニンといったものを包括的に説明できる1つの経路として、非常に注目されています。

食生活の欧米化や運動不足による肥満から、Neuroinflammationが起きます。炎症性サイトカインは、必須アミノ酸の1つトリプトファンをキヌレニンという物質に代謝する経路を活性化します。また、ストレスがかかるとストレスホルモンのグルココルチコイドやノルアドレナリンが上がります。どちらもトリプトファンをキヌレニンに転換するIDOやTDOという酵素を活性化する働きがあります。

脳内のミクログリアという細胞は、炎症性サイトカインが増えると、キヌレニンからキ

ノリン酸^{※2}という物質の産生を促します。特にキノリン酸はグルタミン酸神経系のNMDA受容体^{※3}が興奮毒性を促進し、脳を傷害する作用があるといわれています。また、キヌレニン～キノリン酸の系が活性化すると、セロトニンやメラトニンといった、気分の安定や睡眠に欠かせない物質の産生が減ってしまう——いろいろなことが一元的に説明できるのではないかとのことです(図表1)。

肝炎のインターフェロン治療をするとうつになることが知られていましたが、この系で説明がつきそうです。インターフェロンを投与すると、脳脊髄液中のキヌレニンやキノリン酸が上昇します。キノリン酸の濃度が上がると、マドラスコア(MADRS Score)といううつ病の重症度スコアが上昇することが、2010年の論文で報告されています。

※1 サイトカイン：細胞シグナリングにおいて重要なホルモンのような物質。健康、病気いずれでも重要で、感染への宿主応答、免疫応答、炎症、外傷、敗血症、がん、生殖において重要な役割がある。

※2 キノリン酸：トリプトファンからニコチン酸を生成する代謝経路の中間産物のひとつで、脱炭酸してニコチン酸になる。NMDA受容体のアゴニストとしての作用があり、強い神経毒性がある。

※3 NMDA受容体：グルタミン受容体の一種。記憶や学習、また脳虚血後の神経細胞死などに深くかかわると考えられている。

肥満や糖尿病のリスクとうつ病のリスクは双方向性の関係にあります

肥満や糖尿病、メタボリック症候群などさまざまな生活習慣病が食生活とかわりがあることは、20世紀までにわかっていました。しかし、うつ病と食事、栄養との関連については、ここ数十年で研究成果が蓄積され始めているところです。

まず、肥満や糖尿病、メタボリック症候群など、エネルギーの過剰摂取とうつ病のリスクは、双方向性の関連があることが明白になりました。最もエビデンスレベルが高い縦断的研究のメタアナリシスでは、肥満はうつ病のリスクを1.5倍ぐらいに高める。逆にうつ病は肥満のリスクを1.5倍に高める。つまり双方向の関係にあるというものです。

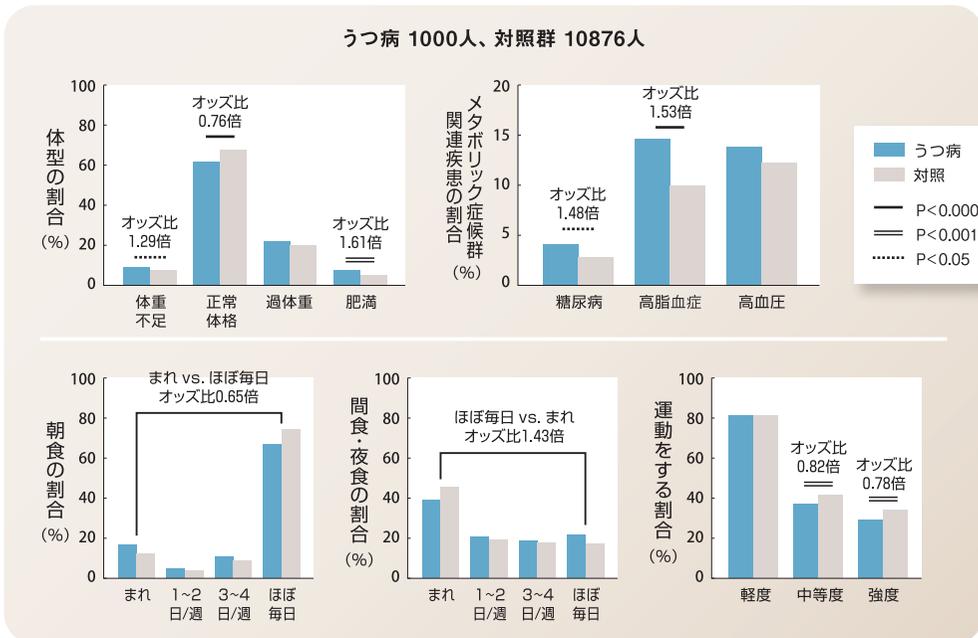
メタボリック症候群も、同様にうつ病リスクを1.5倍に高め、うつ病はメタボリック症候群のリスクを1.5倍に上げるということです。

糖尿病も同じです。日本では、東大の川上憲人先生による縦断的調査で、うつ症状の高い人は、そうでない人に比べて8年後の2型糖尿病の発症リスクが2.3倍という、比較的高い数字が出ています。うつになると、体を動かしたくない期間がずっと続くため、結果的に糖尿病になってしまう人が多くなると考えられます。

私たちが行ったうつ病と生活習慣病の関連を探る最近の調査結果が図表2です。1万2000人もの方に参加していただいた Web 調

40

図表2 うつ病と関連する生活習慣病



査です。体型との関係では、BMI 30以上の肥満と、逆に18.5未満の体重不足の人がうつ病患者に多く、正常の体格の人はうつ病の人に少ないという結果でした。

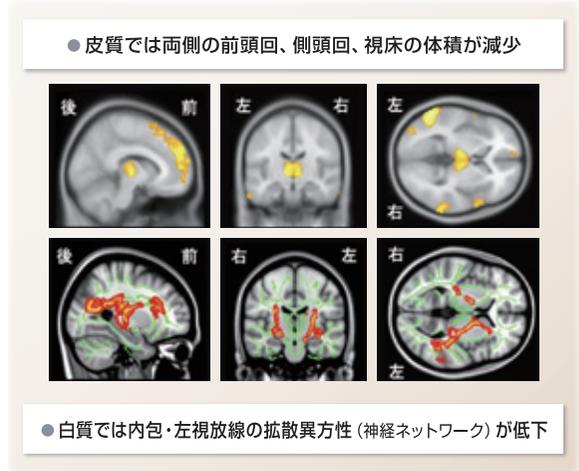
メタボリック症候群については、糖尿病の人はオッズ比が1.5倍、高脂血症も1.5倍でしたが、高血圧は有意に達しませんでした。

朝食をあまり食べない人と、ほぼ毎日食べる人で比べると、ほぼ毎日食べたほうが0.65倍、つまりリスクは減るということです。うつ病だから食事をしないだけではないかという反論があるかもしれませんが、間食や夜食はうつ病のほうが多いのです。間食と夜食を毎日する人は、うつ病のリスクが1.43倍に上がります。

運動についても、特に強度、中等度の運動をするかしないかが、うつ病と関連しているという結果でした。

肥満しているうつ病の人と、痩せ過ぎのうつ病の人がいるわけですが、最近、私どもが行った研究によれば、肥満しているうつ病の人をそうでないうつ病の人と比べると、肥満

図表3 肥満患者の灰白質・白質の構造変化



Hidese et al, JAD, 2017

者のほうが実行機能などの認知機能が低下していることがわかりました。肥満しているうつ患者の脳を見てみると、皮質では認知機能に関係する黄色の領域で体積が減っていました。拡散テンソル画像で皮質と皮質の連合野と連合野の間をつなぐ線維の走行を見ると、それも神経ネットワークの低下が見られました。脳の器質的な変化を起こして認知機能が低下しているのではないかと考えられています(図表3)。

うつ病のリスクを下げる地中海式食事とは

うつ病と食事には、エネルギー摂取量のほかにも、食事スタイルをはじめ、アミノ酸・ビタミン・ミネラル・脂肪酸などの栄養素、緑茶・コーヒーなど嗜好品、ハーブやサプリメントまで幅広い関連・影響があることが次々と明らかになっています(図表4)。

食事スタイルでは、「地中海式食事」が「西

洋式食事」に比べてうつ病のリスクを低下させることがわかってきました。地中海式食事とは、野菜、果物、種実類、豆類、魚介類、オリーブオイルが豊富で、これらに穀類と適量の赤ワインが加わり、肉類や乳製品は少ない食事です。

一方の西洋式食事は、ピザ、ミートパイ、

ハム・ソーセージ・ベーコンなどの加工肉、ポテトチップス、ハンバーガー、白パン(精製した小麦粉でつくる)、砂糖、味つき乳飲料、ビールなどです。

10年ほど前の過去12研究によるメタアナリシスで、地中海式食事に準じた食生活を送っている人は、死亡率が低く、心臓病、がん、神経変性疾患(アルツハイマー病やパーキンソン病)のリスクも低いことが明らかにされています。

2009年には、地中海式食事はうつ病のリスクも下げる可能性があるという研究が発表されました。スペインの健康な大学生1万94人を追跡調査したところ、480人がうつ病を発症しました。やはり20人に1人だったわけですが、地中海式食事のスコアが高いとうつ病発症率が低いこともわかりました。果物、種実、豆類の摂取が多いと発症を低下させ、飽和脂肪酸より一価不飽和脂肪酸(オリーブ油からとれるn-9系オレイン酸)を多くとるほうがうつ病になりにくいことも判明しました。

ただ、地中海式食事が日本人の食生活にそ

図表4 うつ病と関連する栄養 / 食生活

- 総カロリー、糖尿病、メタボリック症候群
- 運動の予防・治療効果
- 地中海式食事 vs. 西欧式食事
- 健康日本食の効果
- 脂肪酸: n-3系脂肪酸(EPA, DHA) 不足
- アミノ酸: トリプトファンなど必須アミノ酸不足
- ビタミン: ビタミンB₁、B₆、B₁₂、葉酸、ビタミンD不足
- ミネラル: 鉄、亜鉛、マグネシウム不足
- 嗜好品: 緑茶やコーヒーの予防効果
- ヨーグルトなどプロバイオティクス(善玉菌)の有効性
- サプリメントによる治療

(功刀 浩 「こころに効く精神栄養学」女子栄養大学出版, 2016を改変)

のまま当てはまるとは限りません。日本人はもともと欧米人に比べて魚の摂取量が多い反面、乳製品や肉類の摂取は少ないのですから。地中海式食事に近づけようと、魚の摂取量を増やしたり、肉を減らしたりすると、かえって栄養バランスの異常をきたすことにもなりかねません。日本での研究が必須です。

必須アミノ酸のトリプトファンの減少がうつにつながっています

うつ病と関連する栄養素についても研究は進んでいます。たんぱく質を構成するアミノ酸には、神経伝達物質になるものや神経伝達物質の原料になるものがあります。先ほども触れた必須アミノ酸(体内で合成できないため食品から摂取する必要があるアミノ酸のこと)であるトリプトファンは、神経伝達物質である

セロトニンや睡眠を誘発するメラトニンの原料になります。

私たちの研究で、うつ病患者は健康者と比べて血中トリプトファン濃度が低下していることも明らかになりました。先ほどの図表2で見たように、トリプトファン/キヌレニンという系が活性化され、トリプトファンが

減っていると考えられます。

実際に日本のうつ病の患者さんでこの系が活性化しているかを調べるため、呼気ガス検査を行いました。

40歳ぐらいでほとんどが服薬している大うつ病の患者18人と対照群24人に、C(炭素)の安定同位体 ^{13}C でラベルしたトリプトファン(^{13}C -トリプトファン)を飲んでいただき、計10回、呼気をアルミバッグに回収。赤外分光分析装置で呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ を測定しました。 ^{13}C でラベルされた二酸化炭素($^{13}\text{CO}_2$)が出てきます。

その結果、予想どおり、うつ病の患者さんのほうが $^{13}\text{CO}_2$ の排出量が有意に多かったのです。経口摂取されたトリプトファンがキヌレニンに変わり、 CO_2 が出てくる量がうつ病患者のほうが多いことが証明できました。

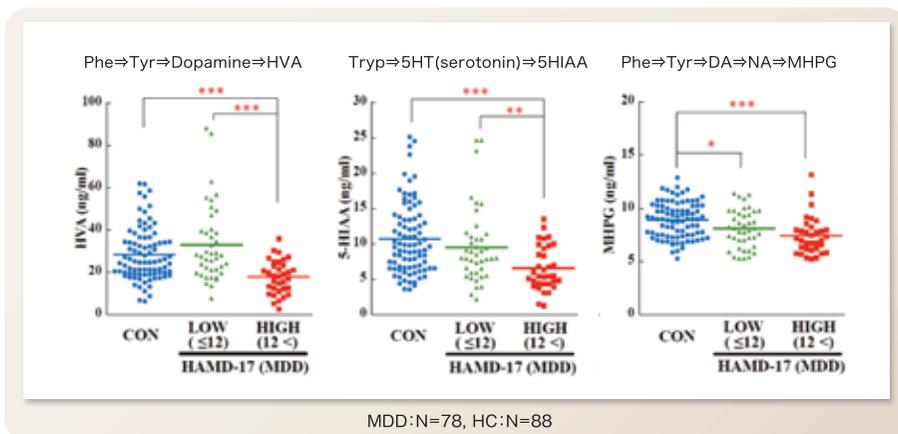
また、血漿中のトリプトファンも減っているのではないかと予測し、 ^{13}C -トリプトファン呼気検査と血漿中のトリプトファン濃度の

関係を見ると、負の相関が見られました。特に健常者で負の相関が見られたのです。血漿中のトリプトファンの減少がトリプトファン-キヌレニン経路の亢進による可能性が支持されました。

さらに、2018年に発表した私たちの研究では、大うつ病の患者147人と健康なコントロール群217人の血中のアミノ酸分析をしたところ、うつ病の人ではフェニルアラニン、トリプトファン、チロシンという、モノアミンをつくるアミノ酸がすべて有意に減少していました。

また、脳脊髄液中のモノアミン代謝産物についても検討を行ったところ、うつ病患者では減っていることが実証されました。脳中で神経伝達物質・モノアミンの低下が起きているのです。ノルアドレナリンの代謝物もそうですし、アスパラギン酸、ヒスチジン、メチオニンなども減っていました。唯一の例外はグルタミン酸だけでした(図表5)。

図表5 脳脊髄液中モノアミン代謝産物



こうしたことから、うつ病には、治療予防的にアミノ酸が働く可能性があると考えられます。うつ病患者では、いくつかのアミノ酸

が低下していることが明らかになり、良質のたんぱく質を十分にとることが大切だとわかりました。

ビタミン、ミネラルの不足とうつ病との関連を示す多くのデータ

鉄、亜鉛、マグネシウムなどミネラル分の不足とうつ病との関連も指摘されています。先ほどのモノアミンですが、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンの合成機能、代謝などにかかわる酵素には鉄が必要です。チロシン水酸化酵素やモノアミン酸化酵素などは鉄がないとうまく働きません。

夜になると脚がむずむずする「むずむず脚症候群」という睡眠障害がありますが、この患者さんの中には鉄欠乏の人が多くことがわかっています。鉄剤で治療する人も多いですが、ドーパミン作動薬を出すと、特効薬的にすぐよくなります。この例からも、鉄欠乏ではドーパミンの機能が落ちていることがわかります。

このほか、出産後には「産後うつ病」になりやすいのですが、出産後にフェリチンという貯蔵鉄やヘモグロビンの値が低いと産後うつ病になりやすいというデータもあり、うつ病と鉄不足の関係が明らかになっています。

前述の1万2000人のWeb調査でも、鉄欠乏性貧血になったことがある人は、うつ病になったことがあるというケースが多く、鉄欠乏の人はストレス症状が高いこともわかりました。すなわち、K6という6項目の質問で簡単にストレス症状の判定ができる検査

で、13点以上というかなりシビアな点数の人は、鉄欠乏貧血の人に多かったのです。

うつ病患者には、亜鉛欠乏も多く見られます。亜鉛の血中濃度を測ると、基準値以下の人が散見されます。亜鉛の吸収を阻害するリンが食品添加物に含まれることが多いので、注意が必要です。

ビタミンでは、主にビタミンB1、B6、B12、葉酸、Dなどの不足がうつ病のリスクを高めることが指摘されています。特に葉酸とうつ病の関係が注目されます。国立国際医療研究センターによる北九州の市役所職員530名の調査では、36%の人がうつ症状を持っていましたが、血清葉酸値が最も低い4分の1の人たちに比べて、それ以外の人たちはうつ病のリスクがおおよそ0.3～0.5倍に低下していたということです。

私たちの患者さんのデータでも、健常者に比べて血中葉酸値が低い傾向が見られました。葉酸は葉酸サイクルで働いていますが、これはメチオニンサイクルと共役しており、これらのサイクルが正常に働くには葉酸だけではなく、B12やB6の不足もよくないため、これらのビタミン欠乏もうつ病と関係します。

ビタミンB1もうつ病と関連があります。大うつ病の普通の治療法にB1を加えるとさらに

よくなった例や、うつ病の人で食欲が低下し、B₁の欠乏によってウェルニッケ脳症になった例もあります。2018年に出た論文で

は、うつ病症状があり、食欲の低下と運動の協調機能の低下がある場合は、速やかにB₁を補給すべきであると警告しています。

栄養バランスがいい食生活が結局のところうつ病の予防に効果的

これまで述べてきたように、うつ病と栄養とのかわりが明白になってきました。牛肉、豚肉、鶏肉など食肉には、必須アミノ酸がバランスよく含まれています。ミネラルや亜鉛も豊富で、Lカルニチン（リジンとメチオニンから構成される成分）が多いのも特徴です。豚肉にはビタミンB₁が豊富に含まれています。レバーは鉄、ビタミンなど微量栄養素の宝庫です。こう考えると、肉はうつ病の治療

や予防にかなり貢献すると思われます。

うつ病は、高血圧や糖尿病などの生活習慣病と同じように、栄養のバランスを考慮し、食事のスタイルを見直すことが非常に大切です。「食生活の見直し」は、うつ病の治療や予防に重要な1つのカギになりそうです。不足するとうつ病にかかわる栄養素と食品を図表6にまとめました。ぜひ参考にしてください。

図表6 うつ病の予防にかかわる栄養素と食品

栄養素	多く含む食品
ビタミンB ₁	豚肉(赤身)、うなぎ、玄米、ナッツ
ビタミンB ₂	レバー、うなぎ、納豆、卵
ビタミンB ₆	刺身、レバー、鶏肉、納豆、ニンニク、バナナ
ビタミンB ₁₂	貝類、レバー
葉酸	葉物野菜、納豆、レバー
トリプトファン	牛乳、乳製品、肉、魚、ナッツ、大豆製品、卵、バナナ
メチオニン	牛乳、乳製品、肉、魚、ナッツ、大豆製品、卵、野菜（ホウレンソウ、グリーンピース）
チロシン	牛乳、大豆製品、魚（鰹節、しらす干し）、乳製品、肉、卵、アボカド
DHA、EPA	青魚（さばやイワシなど）
鉄	レバー、赤身肉、魚貝、海藻、青菜類、納豆、
亜鉛	かき、うなぎ、牛肉、レバー、大豆製品

(功刀 浩 作成)

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 清水** トリプトファンとキヌレニン系、それを支えるアミノ酸やさまざまな栄養素の不足が、うつ病の発症リスクを高める要因として、非常に密に相関しているとのことでしたが、発症のメカニズムについてはどこまで解明されているのでしょうか。
- 功刀** うつ病のメカニズム自体がよくわかっていないのです。うつ病は約100年前にクレペリンという医師が診断の便宜上名付けた病名であり、生物学的にきちんと説明された疾患単位とはいえません。私どもが研修医の頃は、養育歴、親からどういう養育を受けたかがうつ病の発症と深いかわりがあると論じられていました。最近になって、例えばドーパミン異常や、炎症説、キヌレニンとキノリン酸の関係などがだんだんわかってきて、この十数年は生活習慣がクローズアップされてきました。実際に豊かになってきて新しいうつ病の形態が出てきたのかもしれないけれども、そういう経緯がございまして、これらのメカニズムが複雑に関与して発症するということが徐々にわかってきた段階です。
- 大櫛** 私は、日本の複数の市町村で10年以上住民調査を続けていますが、コレステロールの低い人で自殺や事故による死亡が多くなっています。またコレステロールを下げるスタチンという薬の副作用でうつ病が誘発されるといわれています。低コレステロールになるとビタミンDや副腎皮質ホルモンがつくりづらくなり炎症につながります。私は低コレステロールが、うつ病の大きな誘因の1つではないかと考えていますが、いかがでしょうか。
- 功刀** 昔マルドーン博士が行った疫学調査で、コレステロールが低い人の中に自殺が多いという結果を報告した有名な論文が『ランセット』に出ていました。そこで私も実際に救命救急センターに自殺未遂で収容された人たちを測定し、コレステロールが低いというデータを得て発表したことがあります (Kunugi H et al. Low serum cholesterol in suicide attempters. Biol Psychiatry 1997; 41:196-200.)。理由は推測するしかありませんが、先生のお考えが多分正しいのだと思います。しかしうつ病のリスクには高脂血症もありますので、脂質については適正な範囲を外れるとどちらリスクになると考えられます。
- 吉川** 持続的なハイストレスからうつに移行するのは何となく素直に理解できますが、もしそこに炎症が絡むとすると、実際に慢性的な炎症が持続する場所というか部位は、どこになるのでしょうか。
- 功刀** いろいろな部位が考えられます。例えば肥満の人の脂肪細胞は炎症性サイトカインを放出しますし、腸が漏れやすくなり炎症が惹起されることも考えられます。歯の病気、アトピー、最近では食物アレルギーもうつ病と関係があることがわかってきており、いろいろな部位で炎症性サイトカインが放出され、脳の血液脳関門の弱いところから神経炎症を誘発していくメカニズムがあるのではないかと考えられます。
- 西村** うつ病患者で鉄欠乏の割合が高いというお話がありましたが、鉄や葉酸は造血にかかわっていますので、結局貧血が重要な因子だと考えてよろしいのでしょうか。
- 功刀** 私のデータは鉄欠乏貧血とうつ病が関連することが明らかになりましたが、葉酸も含めあらゆるほかの貧血によって酸素不足になってうつ病を誘発するという面があるかもしれませんし、葉酸不足から貧血を起こしやすい状態は、脳機能の低下も起こしやすいという横並びの関係にあるのかもしれません。その辺は、今後検討が必要かと思います。
- 西村** ヘモグロビンの含量は測定されていますか。
- 功刀** ヘモグロビンとの関係というのはあまり今まで言われていませんが、今後大規模なサンプルで検討する価値があると思います。

● くぬぎ・ひろし

山梨県出身。1986年東京大学医学部卒業後、1994年ロンドン大学精神医学研究所にて研究。1998年帝京大学医学部精神科学教室講師。2002年現職。山梨大学・早稲田大学客員教授なども務める。日本生物学的精神医学学会副理事長、日本うつ病学会評議員、日本栄養・食糧学会代議員、日本臨床栄養協会評議員ほか。著書に『図解 やさしくわかる統合失調症』(2012年ナツメ社)、『精神疾患の脳科学講義』(2012年金剛出版)、『ところに効く精神栄養学』(2016年女子栄養大学出版)など。

3

食事パターンと死亡リスク

日本人においては、肉類や脂肪の摂取は死亡リスクの低下につながる可能性があります

福岡女子大学国際文理学部 食・健康学科准教授 南里明子

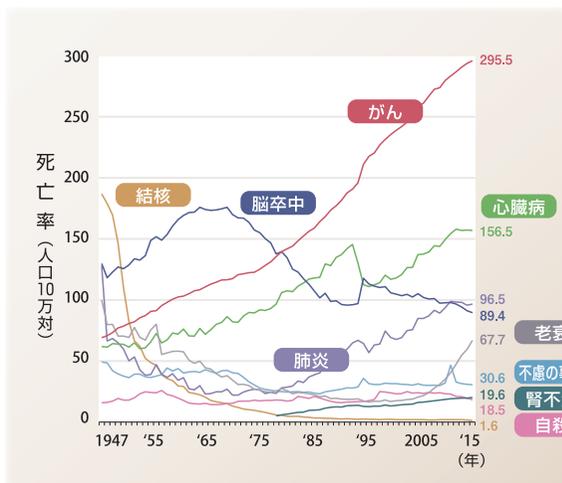


日本の伝統的な食事を維持しつつ、欧米の食文化を取り入れ(肉類や牛乳・乳製品などの摂取)、また、白米に玄米や雑穀を加えるなど、バランスの良い食事をとることは、日本人の健康に良い影響をもたらす可能性があります。しかし、日本人における研究はあまりないため、今後、さらに研究を続けてエビデンスを構築していく必要があります。

日本人の食および健康状態の変化について

日本人の健康状態の変化について、戦後から現在までの状況を見ると、日本の平均寿命は、終戦直後は男女ともに50歳台でしたが、年々のびており、今では80歳を超えています。図表1は、主な死因別に見た死亡率の年次推移を示しています。近年における死因第1位はがん、第2位は心臓病です。以前は脳卒中が1位でしたが、現在は第4位です。

図表1 主な死因別に見た死亡率の年次推移



平成29年 我が国の人口動態 厚生労働省政策統括官(統計・情報政策担当)
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>

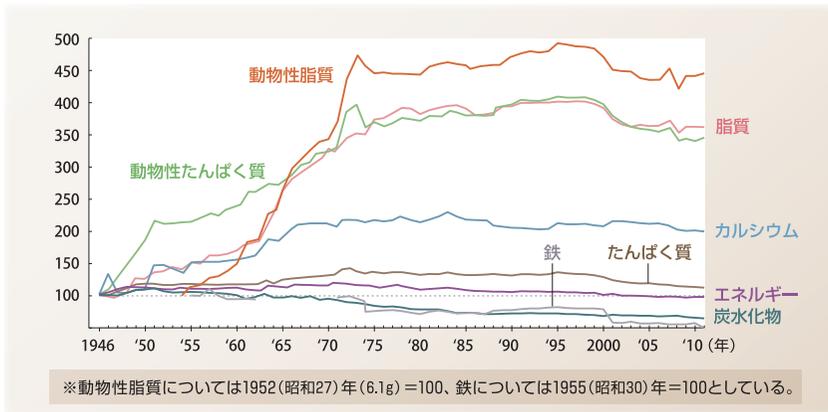
次に、国民健康・栄養調査の結果から、食品群別摂取量や栄養素等摂取量の推移を見ます（図表2）。食品群別摂取量の変化が顕著なものは、乳類および肉類で、戦後摂取量は増加しています。栄養素摂取量を見ると、脂質の摂取量が増加しており、特に、動物性脂質の摂取量は昭和21年に比べると4.5倍に増加しています。その一方で、炭水化物摂取量は減少傾向にあります。たんぱく質摂取量はあまり変わりません。脂質のほかに、カルシウムも摂取量が戦後増加し、その後、昭和40年代以降は安定した摂取量となってい

ます。

死因別死亡率の推移と食品および栄養素摂取量の推移を併せて見ると、例えば、脂肪の摂取量が急激に増加したころ、脳卒中死亡率が急激に減少しているのがわかります。一般的に日本型の食生活は、欧米型の食生活よりも健康に良いといわれていますが、肉類や脂肪の摂取量が増えたことによって死亡が減少し、平均寿命がのびたとも考えられます。平均寿命がのびたのは、食事以外のほかの要因の影響が大きいとは思いますが、食事も1つの要因として考えられるかもしれません。

48

図表2 栄養素等摂取量の推移



国民健康・栄養調査より

健康型食事パターンでは全死亡と循環器疾患死亡のリスクが低下

そこで、実際に食事と死亡リスクがどのように関連しているのか検討しました。食事パターン分析についてお話しする前に、平成17年に厚生労働省と農林水産省が合同で策

定した「食事バランスガイド」について説明をします。

食事バランスガイドは、食事を大きく5つの料理区分に分け、1日に何をどれだけ食べ

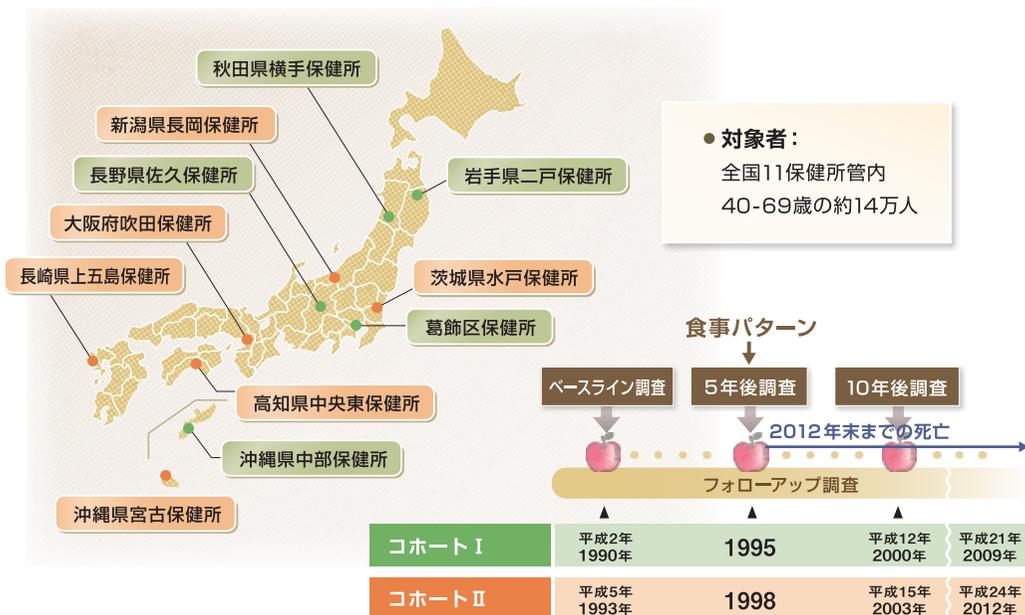
たらしいかを示したもので、料理ベースで示されています。5つの料理区分は、主食、副菜、主菜、牛乳・乳製品、果物で、それぞれの料理区分からバランスよく摂取することが推奨されています。食事パターン分析は、食事全体で考えるという点で「食事バランスガイド」と類似しています。

食事パターン分析は、従来の食品・栄養素分析とは異なり、食事全体で評価を行いますので、個々の食品や栄養素の効果を検討することができません。その一方で、食品・栄養素分析の問題点、例えば、栄養素間の相互作用や相乗効果を考慮できないという点、それから、単一の栄養素だけでは効果を検出しにくいという点、相関の高い栄養素の効果を区

別して検討しにくいといった点を考慮できるという利点があります。また、食事パターン分析では、実際に食べる食事により近い効果を検討することができますし、一般の人にもわかりやすい結果を示すことができます。

食事パターンと死亡との関連については、多目的コホート研究（主任研究者：国立がん研究センター社会と健康研究センター長 津金昌一郎先生）のデータを使用させていただき、検討しました。多目的コホート研究は、北は岩手、南は沖縄の全国11保健所管内の40歳から69歳の男女約14万人を対象とした大規模なコホート研究で、ベースライン、その5年後、10年後、15年後、20年後と現在も調査が行われています（図表3）。

図表3 多目的コホート研究



図表 4 食事パターン

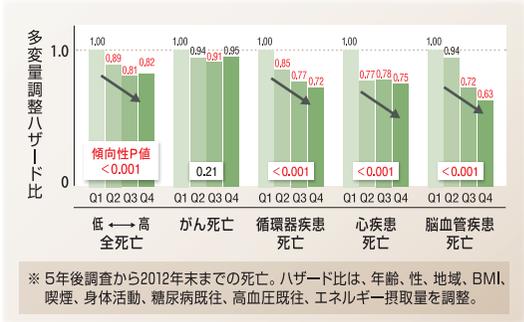
健康型	欧米型	伝統型
野菜、果物	豚肉、牛肉、鶏肉、レバー	さけ・ます、塩魚
芋類、大豆製品	加工肉、乳製品、スープ、パン	脂多い魚、脂少ない魚
きのこ類、海藻	コーヒー、ソフトドリンク	魚以外の魚介類
魚介類、緑茶	紅茶、フルーツジュース	漬物、鶏肉、レバー、米飯
	マヨネーズ、ドレッシング	みそ汁、日本酒（男性のみ）

食事の摂取量は、食物摂取頻度調査票を用いて把握しています。約150項目の食品および飲料について、過去1年間の摂取頻度および1回当たりの摂取量を尋ねています。本調査票は、既に妥当性および再現性が検証されています。食物摂取頻度調査票から把握した食品の摂取量より、主成分分析という統計手法を用いて3つの食事パターンを抽出しました(図表4)。

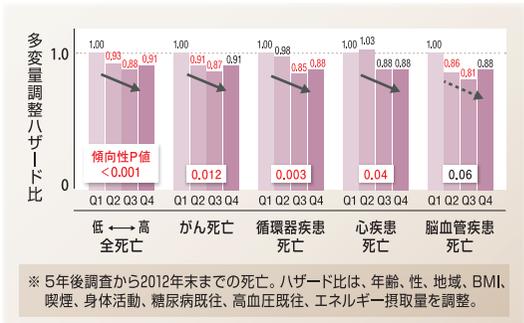
健康型、欧米型、伝統型という名前は、強く関連していた食品を参考に付けましたが、ここに示している食品は研究者が勝手に分類したものではなく、主成分分析によって、強く関連付けられた食品を示しています。各対象者のこれらの食品の摂取状況から、3つの食事パターンのスコアを算出し、このスコアを使って対象者を高低4群に分けて、全死亡、がん死亡、循環器疾患死亡、心疾患死亡、脳血管疾患死亡との関連を分析しました(図表5・図表6・図表7)。

健康型食事パターンは、野菜や果物など、一般的に健康に良いといわれる食品が強く関連していましたので、予想どおり、がん以外

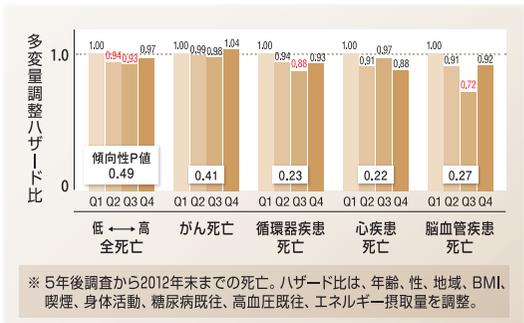
図表 5 健康型食事パターンと死亡



図表 6 欧米型食事パターンと死亡



図表 7 伝統型食事パターンと死亡



の死亡でリスクが有意に低下していました。驚いたのが欧米型食事パターンで、この食事パターンには肉類などが強く関連してしま

したが、いずれの死亡もリスクが有意に下がるという結果でした。伝統型食事パターンは、死亡との関連を認めませんでした。

欧米型食事パターンでは全死亡、循環器疾患死亡、がん死亡のリスクが低下

本研究における欧米型食事パターンに類似した食事パターンは、海外の研究ではウエスタンパターンやアンヘルシーパターンという名前で報告されており、この食事パターンに強く関連している食品は、加工肉、赤肉、精製穀類、甘い食べ物、デザート、卵、高脂肪の牛乳・乳製品などです。全死亡、循環器疾患死亡との関連を見ると、欧米の研究も含めたメタ分析では、関連なしという結果でした。

日本の先行研究においても肉類などが強く関連した食事パターンは、3研究のうち2研究では全死亡や循環器疾患死亡との関連なし、1研究では循環器疾患死亡のリスク上昇との関連が報告されていますが、リスクが下がるという報告はありません。

欧米型の食事パターンには肉類が強く関連していますが、米国と日本における1年間・1人当たりの肉類の摂取量を比較すると、米国では120.2kg、日本では45.9kgで、日本人における肉類摂取量は米国人の半分以下です。それに伴い脂肪摂取量も米国人に比べると日本人ではかなり少ないです。脂肪エネルギー比率は、米国では34%エネルギーですが、日本では25.7%エネルギーです。飽和脂肪酸摂取量は、米国26.7g/日に対し

て、日本14.5g/日です。飽和脂肪酸は、その摂取量が多いほど循環器疾患、特に脳卒中のリスクが下がるという報告があります。心筋梗塞に関してはそれとは反対で、リスクが上がるとい結果です。

欧米型食事パターンでリスクが低下した理由としては、例えば、コーヒーは全死亡のリスク低下と関連していることが報告されています。また、乳製品の摂取と循環器疾患死亡のリスク低下との関連も報告されています。そのほかに、欧米型食事パターンはほかの食事パターンと比べると、食事パターンスコアが高いほど食塩の摂取量が少ない傾向があります。これらは、欧米型食事パターンで死亡リスクが低下した理由の1つではないかと考えられます。

欧米型食事パターンは、全死亡および循環器疾患死亡のリスク低下と関連していましたが、糖尿病に関しては関連なしです。自殺に関しても、欧米型食事パターンは関連を認めませんでした。大腸がん罹患に関しては、女性において特に結腸がんで欧米型食事パターンのスコアが高いほどリスクが高くなることが報告されています。また、欧米型食事パターンは、前立腺がんおよび乳がんのリスク上昇との関連も報告されています。

日本人では炭水化物の摂取が少なく脂質、たんぱく質の摂取が多いほど死亡リスクが低下

低炭水化物スコアと死亡との関連についての論文をご紹介します。

低炭水化物スコアは、三大栄養素（炭水化物・脂質・たんぱく質）の摂取割合に基づいています。対象者を炭水化物の摂取割合の少ないものから順に11の群に分けて、摂取が最も少ない群は10点、最も多い群は0点、あとは摂取割合に応じて0点から10点までの間で点数をつけます。脂質およびたんぱく質に関しても同様に対象者をその摂取割合に基づき11の群に分け、炭水化物とは逆に摂取割合が最も少ない群では0点、最も多い群では10点をつけます。三大栄養素の摂取割合に応じたスコアは、炭水化物の摂取が少なく、脂質およびたんぱく質の摂取が多ければ点数は高く、最高点は30点です。それとは逆に、炭水化物の摂取が多く、脂質およびたんぱく質の摂取が少なれば点数は低くなります。このスコアを使って、対象者を10群に分けて死亡との関連が検討されています。

欧米の研究では、このスコアが高くなるほど全死亡、循環器疾患死亡、がん死亡のリスクが高くなる傾向が見られています。炭水化物の摂取割合が少なく、脂質およびたんぱく質が多いと死亡リスクが高くなるという結果です。このスコアの算出で用いられた脂質およびたんぱく質は総脂質および総たんぱく質ですが、これを動物性と植物性とに分けてスコアを算出すると、動物性におけるスコアが高いほど全死亡および循環器疾患死亡のリス

クが高くなる傾向が見られています。それとは反対に、植物性のスコアではリスクが下がるという結果です。

日本では、米国の研究とは異なる結果が得られています。スコアの算出方法は同じです。欧米ではスコアが高くなるほど全死亡および循環器疾患死亡のリスクが高かったのですが、日本ではスコアが高くなるほどリスクが低くなることが報告されています。つまり炭水化物の摂取割合が少なく、脂質およびたんぱく質の摂取割合が多いほどリスクが下がるという結果です。米国の研究とはスコアの算出方法が若干異なりますが、スコアを動物性と植物性で分けた場合、全死亡では明らかな関連は認めませんでした。循環器疾患死亡において動物性および植物性いずれの低炭水化物スコアも、そのスコアが高くなるほどリスクが下がるという結果でした。動物性のスコアは、米国の研究とは異なる結果でした。

そのほか、三大栄養素の摂取と全死亡との関連を検討した研究では、炭水化物は摂取割合が多いほど全死亡のリスクが上昇、脂質およびたんぱく質は摂取割合が多いほどリスクが低下していました。また、炭水化物を脂肪やたんぱく質に置き換えた場合、多価不飽和脂肪酸への置き換えでは全死亡リスクは低下、飽和脂肪酸への置き換えでは脳卒中死亡のリスクが低下することも報告されています。

しかし、炭水化物の摂取量は国によって異なるため、炭水化物摂取と死亡との関連は国

や地域によって異なっています。炭水化物の摂取がもともと少ない国では、摂取が少ないほど死亡のリスクが高くなることが報告されており、炭水化物の摂取がもともと多い国では、摂取が多くなるほど死亡のリスクが高く

なることが報告されています。最新の研究では、炭水化物の摂取割合は少なくとも多くても死亡リスクが高く、50～55% エネルギー比で死亡リスクが最も低くなることが示されています。

女性では低炭水化物スコアが高いほど糖尿病リスクが低下

低炭水化物スコアと糖尿病との関連について、米国ではスコアが高いほど、死亡リスクと同じように、糖尿病リスクも高くなることが報告されています。動物性および植物性で分けた場合も死亡リスクと同じように、動物性の低炭水化物スコアで糖尿病リスクが高くなっていました。

日本では米国とは異なる結果で、女性において低炭水化物スコアが高いほど、糖尿病のリスクが低くなっていました。男性では明らかな関連は認めませんでした。このスコアを動物性および植物性で分けた場合、動物性の低炭水化物スコアは女性において糖尿病リスク低下と関連していました。植物性でも同様にリスクが下がる傾向が見られました。しかし、肉類摂取に関しては、男性において肉類、特に赤肉の摂取が多いほど糖尿病のリスクが高くなることが報告されています。

最後に、抑うつ症状に関して、関東の職域で行った栄養疫学調査の結果を紹介します。調査に参加した2162名のデータを使って三大栄養素摂取と抑うつとの関連を検討しました。

その結果、炭水化物および脂質摂取と抑うつとの関連は認めませんでした。たんぱく質

の摂取が多いほど抑うつの有病率が低くなるという結果が得られました。たんぱく質を動物性および植物性に分けて分析すると、動物性のたんぱく質の摂取が多いほど抑うつの有病率が低くなる傾向が見られ、植物性のたんぱく質においても同様の傾向が見られました。

まとめますと、日本の研究では、健康型および欧米型食事パターンは全死亡および循環器疾患死亡のリスク低下と関連していました。また、低炭水化物・高脂質およびたんぱく質は、全死亡および糖尿病発症のリスク低下と関連していました。これらの研究結果は、欧米の研究とは異なっており、欧米では肉類や飽和脂肪酸の高摂取が問題となっていますが、日本人においては肉類や脂肪の摂取は、死亡や糖尿病のリスク低下につながるのかもしれない。

しかし、現代では糖尿病など生活習慣病は増加しており、疾病別に見ると欧米型食事パターンは必ずしもリスク低下に関連しているわけではありません。欧米型食事パターンは、大腸がんや乳がん、前立腺がんのリスク上昇との関連が報告されていますので、今後、さらに検討を行う必要があるかと思います。

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 吉川** 多目的コホート研究で、40歳から69歳の約14万人を17年間、2012年まで追跡調査しましたね。このうち、17年間で死亡した人はどのくらいいたのですか。
- 南里** 全死亡は約1万1000件です。
- 吉川** そのうち、がんと循環器疾患、心疾患、脳血管疾患を取り上げていますが、この4種類の死亡数は何人ですか。
- 南里** がん死亡は約4500件、循環器疾患死亡は約2800件です。心疾患死亡は約1500件、脳血管疾患死亡は約1100件です。
- 吉川** 足すと約9000件ですが、そうすると、老衰や肺炎などほかの死因はそんなに多くはないわけですか。
- 南里** 心疾患と脳血管疾患は、循環器疾患死亡の中で分けているので、がんと循環器疾患死亡合わせると約7300件です。
- 西村** 低炭水化物スコアと糖尿病の関係で、日米の比較がありますが、対象としている年齢や追跡期間に違いがありますね。解析に問題はないのでしょうか。
- 南里** 日本の多目的コホート研究は地域住民対象で、米国の研究は看護師を対象としていますので、対象者の特性は異なります。今回、対象者についてきちんと説明をせずに紹介をしてしまいましたが、対象者の違いを理解した上で欧米の研究と比較するのは問題ないかと思います。
- 西村** 仮に、年齢や追跡期間を同じにすれば、結果は、日本とアメリカで同じ傾向になる可能性はあると考えてもいいですか。
- 南里** 欧米人と日本人では、三大栄養素の摂取割合が大きく異なりますので、それが結果の違う大きな理由なのではないかと考えております。
- 上野川** 今回の栄養と健康、死亡の関係の調査の結果から、われわれ日本人にとってどういう食生活がいいのか、何か提言はございますか。
- 南里** 欧米型食事パターンは死亡リスク低下と関連していましたが、他の疾患、例えば、大腸がんや前立腺がん、乳がんに関しては、リスク上昇との関連が報告されています。また、肉類の摂取に関しては、男性において赤肉の摂取と糖尿病のリスク上昇との関連が報告されていますので、肉類の摂取を増やしていいとは言いきれないと思います。ただ、現在の日本人の肉類の摂取量はそれほど多くはないので、もう少し摂取してもいいかと思っています。
- 炭水化物に関して、私は以前、米飯摂取と糖尿病との関連について報告しましたが、米飯摂取が多いほど糖尿病のリスクが上昇していました。しかし、雑穀や玄米を加えることでリスクが少し抑えられていたので、日本人が伝統的に摂取している魚や大豆製品をしっかりとつつ、欧米食の良いところ、例えば、肉類や乳製品を取り入れ、白米に玄米や雑穀を加えるような食事が健康に対していいのではないかと考えています。ただ、これらの食事と疾病との関連については、日本におけるエビデンスはあまりありませんので、今後さらに研究を行う必要があるかと思っています。

● なんり・あきこ

平成14年福岡女子大学栄養健康科学科卒業。平成16年同大学修士課程を修了後、九州大学大学院医学研究院予防医学研究分野入学、平成20年修了(博士)。平成20年に国立国際医療センター研究所国際保健医療研究部流動研究員。同センター疫学予防研究部上級研究員、同センター疫学予防研究部栄養疫学研究室室長などを歴任し、平成29年福岡女子大学国際文理学部食・健康学科 公衆栄養学研究室准教授に就任。

section.

3

健康施策と
寿命

誤った健康概念を是正し むしばまれてきた日本人の健康を取り戻そう

桜美林大学名誉教授・招聘教授 柴田 博



日本では長年にわたり、「粗食長寿説」、「コレステロールばい菌説」、「BMI 基準」など誤った健康概念がはびこり、日本人の健康をむしばんできました。今、日本はその呪縛から解放されるかどうかの岐路に立たされています。最近では長生きもさることながら、「健康寿命を延伸すること」が合言葉になっています。メタボ健診に代表される時代に逆行した健康施策に異議を唱え、改善を訴える柴田博先生に、お話をうかがいました。

動物性たんぱく質の比率が高い センテナリアンの食事

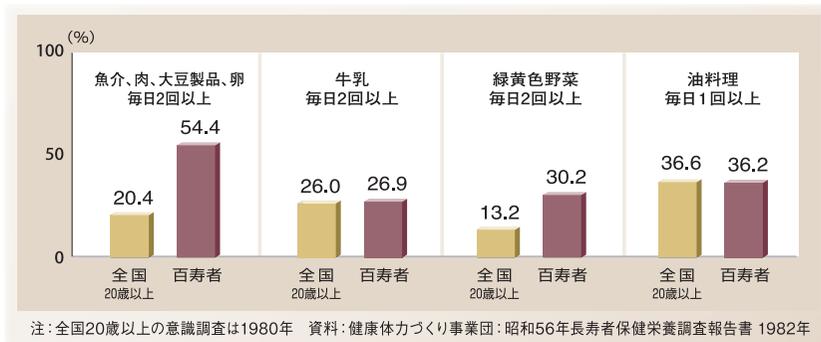
昔から、日本の食事は4合か5合の玄米に菜っ葉と小魚、それに海藻や大豆製品で栄養のバランスをとるのが長寿食という考え方がありました。私は、この粗食長寿説の真相解明に半世紀取り組んできました。

今から40数年前に行った日本の百歳以上の人（センテナリアン）の食事内容の調査では、総エネルギーに占めるたんぱく質カロリーの割合が非常に高く、さらに総たんぱく質に占める動物性たんぱく質の比率が、男性が59.6%、女性では57.6%と非常に高いのが、日本のセンテナリアンの特徴でした。当時、日本にはフランスやイタリアに比べると、センテナリアンがまだずっと少なかった時代でした。

残念ながら現在、日本人の総たんぱく質に占める動物性たんぱく質の比率は、54～55%と下がっています。

この研究の9年後、センテナリアンが1000人を超えたところで、習慣として食べている食事内容の全国調査を行いました。そのデー

図表 1 百寿者の食事内容 (1981年 1018人)



Copyright ©2005 Hiroshi Shibata all rights reserved.

タを見ると、魚介類や大豆、卵といった良質なたんぱく質をとる人の割合が、一般の20歳以上の人は20%程度ですが、センテナリアンは50%を超えています。牛乳を1日に2回

以上飲む人や、油脂類を1回以上とる人は20歳以上の人でもセンテナリアンと同じぐらいですが、緑黄色野菜の摂取はセンテナリアンが倍以上摂取しているのがわかります(図表1)。

食肉消費量の多い順に平均寿命 50歳の壁を突破

人類は、260～250万年前から肉食を開始し、肉食動物として発展してきたことは、現在の人類学や考古学から証明されています。人間は10万種類以上のたんぱく質から構成され機能していますが、そのすべてが20種類のアミノ酸の組み合わせからできています。そのうちの9種類は、人間が自分の体でつくることのできないので、必須アミノ酸と呼んでいます。

アミノ酸スコアでは、牛乳、卵、肉、魚など動物性の食品が100で、大豆は86、精白米が65、小麦粉が44と、さまざまな種類の食品が人間の体への有効性について数値化されています。人間は、草食動物がつくったアミノ酸を摂取することなしには生存できません。これも肉食動物の1つの特徴です。

人類は100歳まで生きる遺伝子を持ってい

るとというのが、4～5年前から定説になっています。しかし、世界で平均寿命が50歳の壁を突破した国が現れたのは、わずか1世紀前です。欧米諸国がそうなったわけですが、そのころの日本の平均寿命は37歳と、非常に劣っています。日本人の平均寿命が50歳を突破したのは、1947年、第二次世界大戦後です。その理由は、感染症を克服できなかったため、日本の死亡率の第1位は1950年まで結核でした。

19世紀終わりの食肉の消費量、供給量が英国統計協会から出ています(図表2)。それを見ると、オーストラリア、それと表にはありませんが、ニュージーランドが平均寿命50歳の壁を突破したフロントランナーで、アメリカ、イギリス、スウェーデン、ベルギー、オランダと、食肉消費量の多い順に、平均寿

命 50歳の壁を突破したという、非常に面白い統計資料です。

日本人 1人 1日当たりのたんぱく質摂取量の推移を 1950～2000年間の 50年間で見ると、植物性と動物性と比べると、植物性のたんぱく質はお米と大豆で、現在の 1.5倍 っていますが、だんだん減ってきて、動物性たんぱく質が少しずつ増えてきます。両者が逆転する 1970年代後半あたりから、日本の平均寿命は世界のトップの仲間入りをします。肉が脳卒中死亡率、総死亡率を下げるという全国的なデータもあります。

高齢者は、アルブミンの低い順番に死んでいくという研究結果もあります(図表 3)。余談ですが、認知症に関してもアルブミンが低いとそのリスクを上げます。最近の研究では赤血球が少ないこともリスクを上げるといわれています。また、アメリカの 1990年代のデータでは、アルブミン値が低いと心筋梗塞の危険度が上がるといわれていますから、心筋梗塞のリスクファクターは高血圧とコレステロールだけではなく、低栄養も関係しているのが非常に興味深く思われます。

58

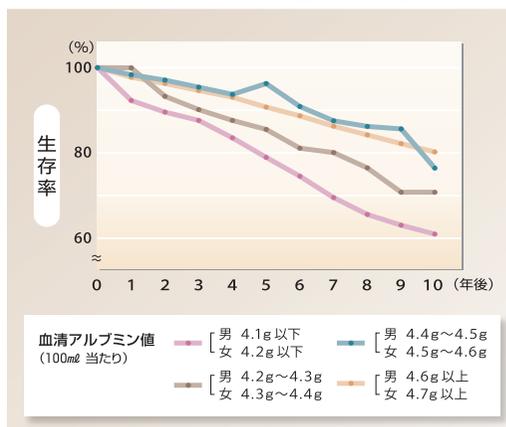
図表 2 世界の年間 1人当たり食肉消費(供給)量

(1890年)	
● オーストラリア	111.6 kg
● アメリカ	54.4 kg
● イギリス	47.6 kg
● スウェーデン および ノルウェー	39.5 kg
● ベルギー および オランダ	31.3 kg
● オーストリア	29.0 kg
● スペイン	22.2 kg
● プロシア	21.8 kg
● イタリア	10.4 kg
● 日本	3.0 kg

資料・英国統計協会統計資料 1890年
出典・伊藤記念財団：『日本食肉文化史』1994

Copyright ©2005 Hiroshi Shibata all rights reserved.

図表 3 70歳のアルブミン値と生存率



Shibata H et al. Age Aging 20:417,1991

食品からの摂取量と血中コレステロール値は関係ありません

コレステロールの問題に関しても、最近の研究で明らかになるにつれて、その捉え方も変わってきているようです。

血中のコレステロールは、食事中的コレステロールをある程度まで上げると上昇します。ところが、卵の黄身でいうと1個半くら

いの数値(約50mg/dl)になると、食事中的コレステロールをいくら上げても、血中のコレステロールは一定以上上昇しないことが実証されています。本質的に肉食動物である人間は、シーリングエフェクト(天井効果)があることがわかっています。この研究結果を受

けて、日本では2014年の食事摂取基準で、1日のコレステロール摂取量をそれまで700mg/dLが限度と規定していましたが、それを廃止しました。

しかし、食品中のコレステロールを忌避する思想は、長い間国民を蝕んできました。アミノ酸スコア100の卵は、卵黄のコレステロール故に敬遠され、平均摂取量は1日1個に割り込んでいます。卵黄にはレシチンという物質が多く、これは体内でコレステロールの上

昇を抑える役目をしています。また、認知症予防に有用な栄養素も多く含まれています。

タコやイカ、エビ、貝類も、肉類やバター同様、コレステロールが多いという理由で控えるよういわれていましたが、これらの食品に含まれているタウリンやEPA、DHAはコレステロールを下げる作用があります。コレステロールを上昇させるといわれている食品が、コレステロールを多く含んでいると考えるのは大いなる過ちです。

「コレステロール値は低ければ低いほど良い」は大間違い

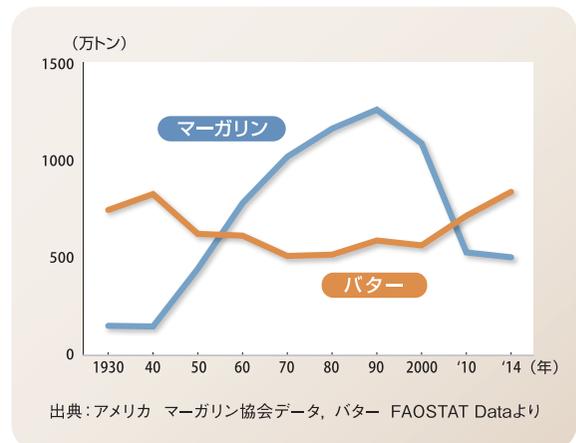
「コレステロールばい菌説」と私は呼んでいますが、第2次世界大戦後、コレステロールを悪者にする学説がアメリカで猛烈な勢いではびこり、そのコンセプトが世界を席卷しました。その背景には「製薬会社の圧力がある」などいろいろな説がありましたが、私の仮説では、「マーガリン」擁護のためだったのではないかと考えています。

マーガリンはナポレオン三世の時代、1869年にプロイセン（のちのドイツ帝国）との戦争で不足したバターの代用品として発明されました。マーガリンがアメリカに輸入された当初は、国内のバター業者の権益を守るため関税がかけられていました。しかし、マーガリンの原料である大豆とコーンの生産で世界一のアメリカは、マーガリンの生産に力を注ぎ、1950年にはマーガリンに対する連邦政府の課税が廃止されました。

マーガリンがバターとの差別化を図った最

大のセールスポイントは、コレステロールを含んでいないことでした。そして、その理論武装として、1948年からスタートした有名なフラミンガム研究が、コレステロール悪者説を後押ししたのです。アメリカ中に「コレステロールばい菌説」が広まるにつれ、バターの売り上げは減少し、マーガリンの売り上げ

図表4 アメリカにおけるバターとマーガリンの生産量の推移



Copyright ©2005 Hiroshi Shibata all rights reserved.

が伸びました。1950年代後半は両者の生産量はほぼ等しかったのですが、1974年にはマーガリンの生産量はバターの生産量の2倍になりました(図表4)。

フラミンガム研究で、コレステロールが高いと動脈硬化による冠動脈疾患が増えるという説が拡大解釈され、「コレステロールは低ければ低いほど良い」という熱狂的なコピーが急速に世界中に広がりました。「痩せているほどいい」という話も含めて、血圧もコレステロールも血糖も、低ければ低いほどいいというコンセプトがありましたが、そんな研究

も30年の歴史をもって、大きな修正を余儀なくされました。

日本では、「コレステロールばい菌説」の総本山ともいべき日本動脈硬化学会が、昨年、渋々と食品からのコレステロール摂取量と血中コレステロール値は関係ないと認めています。動脈硬化学会は数年前まで300mg/dLが限度だと言っていたものを、いつの間にか200mg/dLにし、それを昨年はいくらとっても関係ないというメッセージを出しています。アメリカも日本同様に、最近になって摂取量の基準を廃止しています。

HDLもLDLも同じ性質のコレステロールです

日本を含め、世界中で行われたその後の研究では、「HDLは善玉」で「LDLは悪玉」という新たなレッテル貼りが行われました。その結果、LDLコレステロールが高いほうが長生きするというデータや、HDLコレステロールは低いのは悪いが、高ければいいというわけではないなど、さまざまな説が唱えられました。そして、コレステロールには2種類あるような誤解を与えて、その概念を混乱させてしまいました。

血中のコレステロールは、単独で血中に存在しているわけではありません。たんぱく質、トリグリセライド(中性脂肪)、リン脂質と合体し、リポたんぱく質という形で血液に溶けています。血中の総コレステロールは、すべてのリポたんぱく質に含まれているコレステロールの総和のことをいいます。リポたん

ぱく質のうち、たんぱく質の含有量が大きくなるほど、またトリグリセライドの割合が小さくなるほど比重が重くなりますが、いずれのコレステロールも同じ性質のものです。

肝臓で合成されたコレステロールは、比較的比重の軽いLDLとVLDLというリポたんぱく質の形で組織に運ばれ、組織で使いきれなかったコレステロールは、HDLという比重の重いリポたんぱく質の形で肝臓に戻ってきます。「コレステロールばい菌説」でいう善玉コレステロールとはHDLに含まれるコレステロールのことで、悪玉とはVLDLやLDLのコレステロールのことを指しています。

コレステロールの測定は、研究の初期には総コレステロールしか分離できませんでした。40年近く前に、フラミンガム研究者がHDLに含まれるコレステロールを単独で分離

することに成功しました。そして、HDLコレステロールが高い人は冠動脈疾患の予防に有利というデータから、HDL善玉説が導き出されました。しかしこれは、アメリカにおけるデータであり、冠動脈疾患以外の疾患との関係も定かではありませんでした。

1990年代に入り、日本動脈硬化学会はLDLコレステロールも分離して測定できるとして、それぞれの値をもとに治療基準を作成しました。しかし、その後LDLの測定には40%近い誤差があることがわかり廃止されました。それでも告知が不十分だったために、現在でも一般の人々を巻き込んで混乱が続いていますが、LDLが悪者でHDLが善玉というコレステロールの神話は完全に破綻しています。

組織から肝臓に戻ってくるHDLが多いことは、体内のコレステロールが過剰になっている場合には好ましい状態です。すなわち善

玉になります。しかし体内のコレステロールが不足している場合は、HDLが多くなると組織に必要なコレステロールが行き渡らず、HDLは悪玉となります。

VLDLやLDLは、肝臓から各組織に運ばれているコレステロールで、HDLとは反対に、体内のコレステロールが過剰な時には悪玉となります。血管などに沈着する危険が増えるからです。しかし、体内のコレステロールが不足している時には善玉となるのです。

われわれの体内では、コレステロールを原料にして、高齢者の健康寿命をのばすために必要なビタミンD、男性ホルモン、女性ホルモン、副腎皮質ホルモン、それにストレスに抗するステロイドホルモンなどがつくられています。コレステロールを下げ過ぎると、がん、脳血管疾患、自殺やうつリスクが高まります。

BMIの相対危険度(死亡リスク)はBMIが高いほうが有利

BMI (Body Mass Index) については、メタボ健診でBMI 22がいいと、ばかなことを言っているのは日本くらいです。BMIが30を超えると国際基準では肥満といいますが、25以上を肥満にして、年齢を問わず22が理想のようなコメントを出したのは肥満学会です。これは、高齢者では短命につながり、認知症リスクも高くなる値なのです。最も長生きするBMIと認知症にかかりにくいBMIは一致します。一番長生きしているBMIは、アメリカはかなり高いですが、日本やアジアの国は

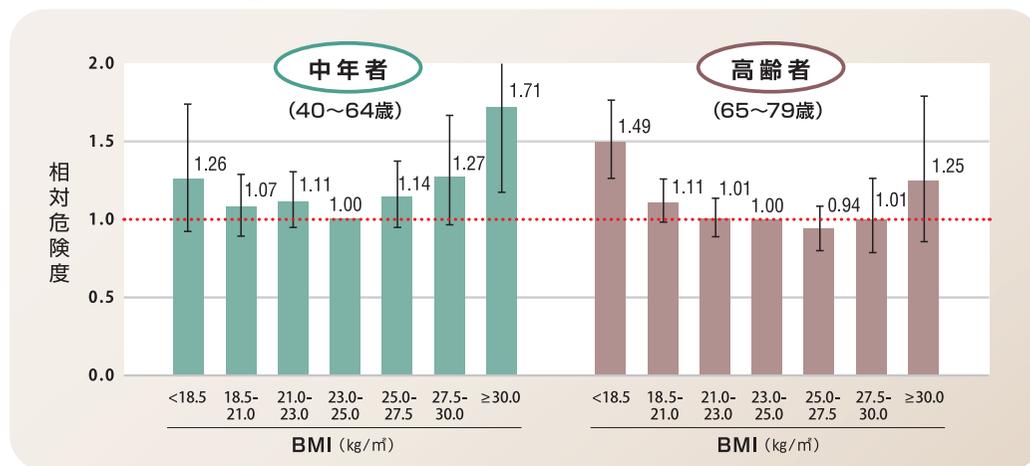
図表5 各国の中老年男性の死亡率の最も低いBMI値

	死亡率の最も低いBMI値
	(体重(kg) / 身長(m) ²)
● 日本	24.0 - 27.9
● 韓国	25.0 - 26.9
● 中国	24.0 - 24.9
● アメリカ	25.0 - 29.9
● オーストラリア	22.5 - 27.5

柴田 博：メタボ基準にだまされるな、医学同人社、2011年より発表

Copyright ©2005 Hiroshi Shibata all rights reserved.

図表6 BMIと死亡リスク(男性)



出典: Nagai M et al: J Epidemiol 2010; 20: 398 Copyright ©2005 Hiroshi Shibata all rights reserved.

25前後です(図表5)。日本ではこれを肥満に
してしまいました。

62

BMIの相対危険度、死亡リスクを20とすると、中年者はBMIが30を超えると死亡リスクが上がりますが、高齢者では18.5以下が一番リスクが高く、メタボと診断される基準値を超えているほうが有利だというデータが出ています(図表6)。だから、20歳の体重を保ったままのほうが長生きをするというデータはどこにもありません。アメリカの研究では、20歳から70歳にかけて10kg増が一番長生きするといっています。身体的大きさが違うので、日本の場合は0.6くらい掛けるのが適当でしょう。

コレステロールの治療基準も、健康寿命を
のぼす観点からみれば低く設定されていま
す。低いことの害があまり知られていないた
めに、正常値以下になっても延々投薬される
ケースも目立ちます。

日本では中性脂肪が高いほうが、実際には
長生きしています。しかも女性の平均が130、
男性が150です。血圧の基準も至適血圧を
120未満かつ80未満としています。血糖値
も含めてメタボの基準を、それまでの内外の
研究を無視し、誤ったデータの解析に基づい
てつくってしまいました。その結果、成人の
半数以上がメタボの精密検査の対象となっ
てしまったのです。

日本人の栄養状態はどん底状態の終戦直後より悪い

日本人の栄養状態は、現在ますます悪く
なっています。日本人のエネルギー摂取量は
戦後、1970年代の半ばまでは増加していて、

それに伴い平均寿命がのび、欧米諸国に追
いつくことができました。しかしそれ以降、摂
取量は減少の一途をたどりました。2011年

に1840kcalまで低下してようやく下げ止まりました。

終戦直後の日本の栄養がどん底状態だった1946年にGHQの指令で行った栄養調査でも1903kcalありました。この時に糖尿病死亡率がゼロになったと新聞に出ましたが、その時より、現在は低いのです。

国民の栄養調査に、年代別の分析が導入された1995年のエネルギー摂取量を100として、2008年と2014年の性・年齢別摂取量をパーセンテージで示した厚生労働省のデータがあります(図表7)。不思議なことに男性の70歳以上の人たちだけは減っていません。日本人は年間およそ130万人が死亡していますが、8割以上が70歳以上です。若い人は多少栄養が悪くてもすぐには死亡率に影響しません。低体重児の問題も、1980年代から

見ると倍増しています。そして大きく育てるというのですが、1歳児から6歳児の栄養はこんな状態です。

もともと日本人の摂取カロリーは発展途上国の平均値と一致していました。東アジアで日本よりカロリーが低い国は北朝鮮だけで、減っている国も日本と北朝鮮だけなのです。

この状況を何とかしなければなりません。しかし日本人のやせ志向や粗食長寿説の信奉は一朝一夕に形成されたものではありません。長い年月をかけて形成されてきた諸要素を説明することなしには、改善の手立てを確立することはできません。しかし、生物学的寿命と健康寿命が矛盾するというコンセプトの材料をマスコミに提供したのは学者です。その点でわれわれは深刻に反省しなければいけないと考えています。

図表7 性・年齢別エネルギー摂取量のトレンド

※1995年を100%とした時の2008年、2014年のパーセンテージ(%)

年次	男性			女性		
	1995	2008	2014	1995	2008	2014
全年齢	100 (%)	91.5 (%)	92.2 (%)	100 (%)	91.7 (%)	90.4 (%)
1-6	100	88.0	85.5	100	86.3	86.9
7-14	100	95.4	97.3	100	92.9	93.8
15-19	100	91.9	91.4	100	91.7	91.4
20-29	100	91.5	91.6	100	88.5	89.1
30-39	100	87.1	87.6	100	87.4	87.1
40-49	100	87.9	91.0	100	89.2	88.5
50-59	100	90.2	89.5	100	91.1	88.0
60-69	100	96.3	97.7	100	97.2	95.0
70+	100	99.3	106.6	100	99.0	98.6

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 功刀** うつと肥満の関係ですが、われわれのデータからすると BMI 30 以上は関係しますが、25～30 はあまりうつと関係ないです。BMI 30 以上を肥満にしておりまして、25～30 は過体重で正常体重とリスクはあまり変わらないです。
- 柴田** 欧米では BMI 30 がオベシティ(肥満)で、アメリカは 30% います。日本では約 2% しかいませんから、レアケースとして特殊な検討がいるかなと思います。
- 大櫛** アルブミンの話が出ましたが、私が男女別年齢別で 70 万人の分析をすると、アルブミンとコレステロールはきれいに正の相関、有意な相関を示しています。つまりコレステロールというのは、遺伝病の人以外では栄養素と考えていいと思います。アルブミンと同様に、体に必須の栄養素だと。コレステロールそのものは栄養ではなくて、体の構成物質です。細胞膜とか神経の絶縁のための材料です。アルブミンが高い人は長生きしますが、長生きする人はコレステロールも高い。
- 柴田** コレステロールは体の中に 160～180g あって、大体 7～8割は食物から摂取されるのではなく、体内でつくられ自力で供給しています。体内のコレステロールの 25% は脳の中にもあり、末梢神経まで含めると 37～38% は神経系統の中にあります。だから情報伝達にものおそらく影響しています。不足するとうつや自殺願望、また認知症のリスクが高まります。それから、細胞膜の構成成分はリン脂質とたんぱく質とコレステロールですから、コレステロールは生体の中で非常に重要な働きをしています。なぜばい菌のように扱うのか。コレステロール・ゼロ食品が、なぜヘルシーなどといわれるようになってしまったのが問題です。
- 大櫛** コレステロールが低いとうつ病になり、その原因もわかっています。コレステロールは絶縁膜をつくってくれています。神経の伝達の五重層をつくっています。普通の細胞は二重膜ですが、神経だけ五重膜です。コレステロールは油ですから、電気が漏れないようにガードしている。コレステロールに関しては、結構メカニズムはわかっています。コレステロールを下げてしまうと蓄積していた記憶が消えるのです。
- 上野川** それが、うつと関係するということですか。
- 大櫛** そうです。記憶消失という副作用もあるし、うつという副作用もあります。
- 柴田** 動物実験では、細胞膜のコレステロールが不足してくるとセロトニンを取り込めなくなるという実験もあります。
- 上野川** セロトニンは抗うつ作用があるわけですね。だから取り込めなくなるのですね。
- 柴田** そうです。ですからセロトニン説に結び付いて考えられているわけです。

● しばた・ひろし

1965年北海道大学医学部卒業。医学博士。東京大学医学部第四内科を経て、東京都老人総合研究所(現・東京都健康長寿医療センター研究所)副所長(現在名誉所員)、桜美林大学大学院老年学研究科教授、人間総合科学大学大学院教授を歴任。日本応用老年学会理事長。日本老年医学会認定老年病専門医、日本内科学会認定内科医。著書に『中高年の健康常識を疑う』(講談社)、『ここがおかしい日本人の栄養常識』(技術評論社)、『肉を食べる人は長生きする』(PHP 研究所)、『長寿の嘘』(ブクマン社)など多数。

公益財団法人 日本食肉消費総合センター

〒107-0052 東京都港区赤坂 6-13-16 アジミックビル5F
ホームページ <http://www.jmi.or.jp>

ご相談・お問い合わせ

e-mail : consumer@jmi.or.jp

FAX : 03-3584-6865

資料請求 : info@jmi.or.jp



畜産情報ネットワーク <http://www.lin.gr.jp>

平成30年度 食肉情報等普及・啓発事業

後援／公益社団法人 日本食肉協議会

制作／株式会社 エディターハウス