

食肉でいつまでも元気!

おいしくて、健康長寿に
貢献しています



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 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
特別招聘教授・統括

・ 柴田 博 桜美林大学名誉教授

・ 清水 誠 東京農業大学客員教授／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の役割を果たすため、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まいりました。

日本人1人の1年当たり食肉摂取量は、牛肉、豚肉および鶏肉の合計で33.5kgに増加し、国民の栄養状態を改善し、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、医学、獣医学・畜産学、食品科学・栄養学などの専門家の方々に参画いただいた「食肉と健康を考えるフォーラム委員会」において、食肉の栄養的価値や健康にかかわる研究成果などを基に食肉摂取の重要性を再認識することを主眼に検討・協議を進めました。

その結果、アミノ酸バランスの良い食事が健康維持に不可欠なこと、食肉の摂取は、フレイルやサルコペニアの予防に有効であること、コレステロールは人体に必須の物質であることなどが報告されました。

食事や運動が、認知症の予防や健康長寿の延伸に大きく関連しており、重要なたんぱく質摂取源である食肉を取り入れたバランスの良い食事が大切であることが報告されました。

読者の皆様へ、食肉を食する時にそのおいしさに加え、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、「食肉と健康を考えるフォーラム委員会」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。

2021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 食生活と高齢者の健康

- 1 高齢者の健康概念とその測定**
 桜美林大学名誉教授 柴田 博 6
 高齢者に潜在している心身の意欲や能力は
 健康状態を正しく評価することで向上します
- 2 健康寿命延伸に対する栄養と運動の相乗効果**
 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所身体活動研究部長 宮地元彦 12
 ずっと健康でいるためにたんぱく質をプラス10g、
 筋トレをプラス10分でフレイル予防
- 3 認知症と栄養**
 帝京大学医学部精神神経科学講座教授 功刀 浩 21
 今後も増加傾向にある認知症患者は
 食事や運動によって減らすことが望まれます



SECTION

2 食肉の栄養・機能

1 たんぱく質の栄養

東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任教授 加藤久典 30

胎児期から低栄養になりがちな高齢期まで
アミノ酸バランスの良い食事が健康維持に不可欠です

2 筋肉内イミダゾールジペプチドの生理作用とは？—KOマウスを用いた解析—

女子栄養大学教授／広島大学名誉教授 西村敏英 39

カルノシンやアンセリンは高齢者のフレイルを
予防する可能性が示唆されました

3 矛盾だらけのコレステロール仮説

東海大学名誉教授 大櫛陽一 46

コレステロールに善玉も悪玉もありません
細胞膜の構成要素であり人体に必須の物質です

SECTION

3 機能性表示食品制度の問題点

1 機能性表示と食肉の成分

東京農業大学客員教授／東京大学名誉教授 清水 誠 56

「機能性表示食品」制度が人々の健康増進に
役立つかどうかは今後の制度改善次第です

元気な高齢者が目につく昨今。100歳以上の高齢者はなんと8万人を超えました！（男性9475人、女性7万975人＝厚生労働省2020年9月15日発表）。ですが、手放しで喜べない現実も。最近、高齢者特有の病態を示す「フレイル」についての報道が目につきます。

老年学が専門の柴田博先生によると、「健康寿命など高齢者の健康状態を表す指標や、フレイルなどの病態の測定法には、多くの疑義が寄せられています。健康状態を正しく評価すれば、高齢者に潜在する意欲や能力は向上するはずです」。

宮地元彦先生も「高齢者は低栄養になりがちで、筋肉量や筋力の低下が健康リスクを招きます。でもまだフレイルであれば、自立の状態に戻せるのです。筋肉の減少を防ぐたんぱく質をこれまでより10g多くとり、筋トレをいつもより10分長く行うのが効果的です」。

増加傾向にある認知症の予防にも、「運動はもちろんですが、とりわけ食事がカギを握っています」と功刀浩先生。フランスの大規模なコホート研究の結果、「特に男性では肉と生野菜の消費量が少ないとアルツハイマー病のリスクが高いことがわかりました」。

食が細くなりたんぱく質が不足がちな高齢者の低栄養の問題。妊娠中の母親が低たんぱく食だと、生まれた子どもが将来、生活習慣病の発症リスクが高いことなど、健康維持に不可欠なたんぱく質をめぐる新しい知見について、加藤久典先生が解説くださいました。

鶏むね肉や豚ロース肉など動物の骨格筋に多く含まれるイミダゾールジペプチドには、「高齢者のフレイルを予防する可能性が示唆されました」と研究結果の一端を披露される西村敏英先生。「食肉摂取が筋肉量の増加やフレイルの予防につながると期待できます」。

お年寄りがかかりやすい肺炎や動脈硬化ですが、総コレステロール値が低いとその死亡率が高いという調査結果があります。「善玉も悪玉もありません。コレステロールは細胞膜はじめ人体に必須の物質であることを再認識してください」と大榎陽一先生。

人々の健康志向を背景に「機能性表示食品」が花盛りです。「トクホ」も含めてかわってきた清水誠先生は「科学的エビデンスが信頼できるのか、摂取目安量は適正かなど、自分の目で確かめて」と慎重を期します。

新型コロナウイルス感染症の流行で外出を控え、筋肉の減少を招く高齢者が増えているそうです。放置するとフレイルどころか要介護リスクが高まります。予防のために運動と栄養バランスのとれた食生活、特に筋肉のもとになるたんぱく質の摂取が重要なカギになります。おいしくて、健康長寿にも貢献している食肉に、熱いエールを送りましょう！

SECTION ●



食生活と 高齢者の健康

高齢者に潜在している心身の意欲や能力は健康状態を正しく評価することで向上します

柴田 博 ● 桜美林大学名誉教授



高齢者の健康状態を表す指標として、「健康寿命」や「生活機能の自立度」などが挙げられます。最近では高齢者特有の病態を示す「フレイル」という言葉もよく耳にしますが、これらの指標の測定方法については、多くの疑義が寄せられています。高齢者に潜在している心身の意欲や能力を向上させるという、老年学の本来の目的に沿って高齢者の健康概念をとらえるべきと主張される柴田博先生に適切な測定法について、お話をうかがいました。

健康寿命の定義に見られる一般的な誤解

ここ十数年といえますか今世紀に入ってから、高齢者の健康を語る上で「健康寿命」という言葉がたびたび登場するようになりました。健康寿命がどのように受け取られ、何が問題なのかを理解していただくには、健康寿命という概念が老年学の研究の歴史の中からどのように生まれたのかをお話ししなければなりません。

WHO（World Health Organization 世界保健機関）の設立（1948年）以降、健康概念は大きく変わりました。第二次世界大戦の終了までは、健康という概念はあまりはっきりしていませんでした。虚弱でない、あるいは病気でなければ健康だという受動的な概念だけでした。WHOは設立直後から健康概念を積極

的に打ち出してきました。高齢者の健康の定義は、健康寿命を生み出したベースになるわけですが、WHOが健康の定義を規定してきたのです。

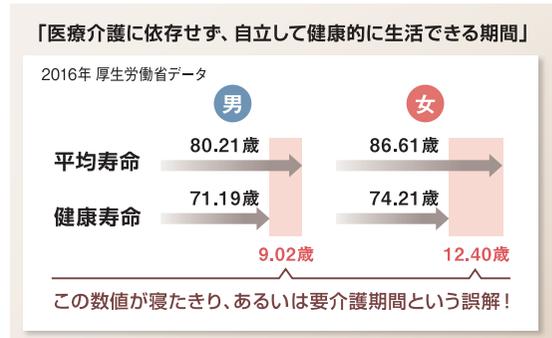
健康というと、どうしても医学と結び付けて考えてしまいがちですが、実は今日、医学だけではなく、ケアマネジメントや生活機能の維持あるいは障害の予防などにも、健康概念は非常に大きく関係しています。従って、医学分野における古典的な健康概念と、ケアマネジメントのような新しい分野における健康のとらえ方はかなり違ってきます。

健康寿命は、「医療介護に依存せず、自立して健康的に生活できる期間」と定義されています。2016年のデータで見ると、上の軸に

平均寿命が表記され、男性は 80.21 歳、女性は 86.61 歳です。そして下の軸に健康寿命が付記されます。平均寿命と健康寿命の差異は一目瞭然で、男性は 9.02 歳、女性は 12.40 歳です (図表 1)。

この数値は、寝たきりあるいは介護を要する期間と広く理解されていますが、これは一般的な誤解です。こういうデータを発表する時には、その根拠を示すのが普通ですが、どのような調査によってこの数値が算出されたのか全く示されていません。これを見たペシミ

図表 1 健康寿命の定義



スティックな学者、マスコミに、平均的な老人は男女ともに亡くなる前に10年前後人の世話を受けなければ生活できない期間があるとの悲観的な理解がほぼ定着してしまいました。

実態とあまりにもかけ離れた健康寿命の調査方法

では、このデータはどのように調査されたかということ、国の指定調査である国民生活基礎調査が毎年行われていますが、その一環として行われました。まず、「あなたは現在、健康上の問題で日常生活に何か問題がありますか?」という質問があります。そこで「ある」と答えた人は、あてはまる番号に○を付けてくださいと5項目が挙げられています。

1番目は「日常生活動作 (ADL = Activities of Daily Living)」です。2番目は「外出に不自由があるか」です。3番目は「仕事に何か制約があるか」です。4番目は「スポーツで不自由を感じるか」、5番目は「その他」です。この5つのうちどこかに○印があると、生活上の支障があることになってしまいます。

私自身のことを話しますと、83歳になったところですが、73歳から脊柱管狭窄症という病気があって、運動に支障があります。そう

すると、私自身の現在は、この定義で言う「ある」に入ります。ちょうど10年くらい寝たきりといいますか、障害老人とみなされるわけです。

生活機能は1番目の問題ですが、職業的な能力やスポーツは、老年学の中の不自由とは概念が違います。いわゆるヴォケーショナル・アビリティという概念がありますが、パソコンを使えるかどうか含まれます。それと高齢者の健康はダイレクトな結びつきはありません。1番目のADLだけを扱った研究もあり、それによると、平均寿命と健康寿命の差は、約10年ではなくて1~2年しかありません。Empowerment や Resilience を適応力と訳しますが、例えば道具を活用した自立であっても、周囲の支えに助けられた自立であっても健康寿命が保たれているという考え方を、老年学では重視しています。

WHOは設立以来健康の定義をさまざまに修正

健康というのは、戦後新しくできた概念です。1948年に施行されたWHO憲章の前文では、「健康とは、完全な肉体的、精神的および社会的福祉の状態であり、単に疾病または病弱の存在しないことではない」と定義しています。高い理念に支えられてはいたしましたが、演繹的（生活機能）で操作化（尺度化）が難しく、人々を健康と不健康に二分化するものでした。

これでは何をどう改善すればいいのか、つまりWHOの機能的な政策の遂行に結び付かないということで、その後WHOは定義の修正を試みてきました。操作化する（Operational Concept）といいますが、とにかく概念を測定でき、再現性がある狭い意味での科学モデルに落とし込もうとしたのです。

非常によく知られているのは、1980年の国際障害分類に関する疾病構造モデルです。リハビリテーションの分野ではこの概念をよく使いますが、病気であっても障害とはい

いません。病気がどのような形態的な障害をもたらしているか、機能的、能力的にどの程度のダメージを与えているか、そしてそれが社会的にどのように影響しているか、段階的に評価しようとするモデルです。

簡単にいいますと、脳卒中で倒れても、言語障害や歩行障害の有無、性格が変わったかどうか、認知症を併発したかどうかにかかわらず、命が助かれればいいではないかという、生命が最重視された旧来の考えからここで大きく脱皮しようとするものです。

実際に読んでいる方は少ないと思いますが、WHOは1984年に高齢者の健康概念に関する大きな変革の提言書を発表しました。これまでの高齢者の健康指標は、寿命の長短、病気の有無が中心でしたが、中年期に生活習慣病で命を落とした人は老人になっていないから、いまさら死亡率だけを問題にしても仕方なく、多くの病気が老化に伴って発生するのもしやむを得ません。

生活機能における自立度が高齢者の健康指標に

ということで、これから高齢者の健康の指標は、生活機能における自立度にしようとして提言したのです。この提言は私ども東京都老人総合研究所でも非常にショックでした。WHOが提言したことがショックなのです。その背景には、老年学の生活機能に対する考え方があります。

図表2は、Lawtonの「生活機能の7段階の階層モデル」です。生活機能が7段階に分かれていて、中央の身体的自立は、食事、排泄、入浴などのADLを1人でできる段階で、これが障害されると特別養護老人ホームのお世話になる必要も出てきます。

その上はIADL（Instrumental ADL＝手段的

日常生活動作)で、買い物、家事全般や服薬管理などができる、1段レベルの高い段階です。さらに高い生活機能は知的能動性、社会的役割となります。

このような生活機能で高齢者を評価する手法は、歴史的に20世紀半ばから行われてきました。その結果として、先ほどのようなWHOの提言が出てくるわけです。

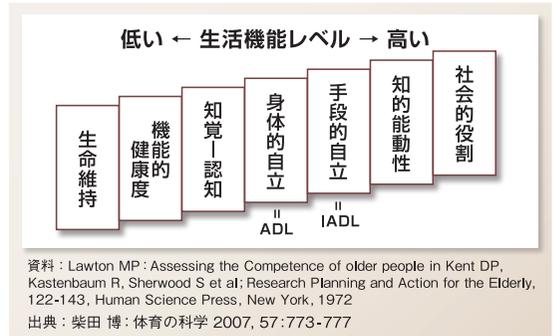
図表3は、私たちが1987年につくったものです。この尺度づくりは、WHOの1984年の提言が出てすぐに始めました。非常にいろいろ吟味しながら進め、3年かかりまして、発表したのが1987年で、すぐに英語版も出しました。

ADLの尺度は、リハビリテーションや介護の分野で数多くつくられていますので、その上の段階を見る尺度をつくりました。表の(1)~(5)は手段的自立、(6)~(9)が知的能動性、(10)~(13)は社会的役割の尺度です。ADLのようなベーシックな状態は文化的な影響をあまり受けなくて済みますが、その上の活動は国ごとに違います。例えば銀行預金・郵便貯金の出し入れは、米国の研究で見ると小切手をつくれるかどうかが妥当性の高い尺度になります。

高齢者集団は生活機能が正規分布した自立集団

生活機能が注目されるようになったのは、1980年ごろです。図表4は、Schrockという看護大学の教授が作成したモデルで、高齢者の生活機能は正規分布しています。

図表2 Lawtonの「生活機能の7段階の階層モデル」(1972年)(簡略化)



図表3 老研式活動能力指標
(The TMIG Index of Competence) (1987年)

- 毎日の生活についてうかがいます。以下の質問のそれぞれについて、「はい」「いいえ」のいずれかに○をつけて、お答えください。質問が多くなっていますが、ごめんどうでも全部の質問にお答えください。

手段的自立	1 バスや電車を使って一人で外出できますか	1. はい 2. いいえ
	2 日用品の買い物ができますか	1. はい 2. いいえ
	3 自分で食事の用意ができますか	1. はい 2. いいえ
	4 請求書の支払ができますか	1. はい 2. いいえ
	5 銀行預金・郵便貯金の出し入れができますか	1. はい 2. いいえ
知的能動性	6 年金などの書類が書けますか	1. はい 2. いいえ
	7 新聞などを読んでいますか	1. はい 2. いいえ
	8 本や雑誌を読んでみますか	1. はい 2. いいえ
	9 健康についての記事や番組に関心がありますか	1. はい 2. いいえ
社会的役割	10 友達の家を訪ねることがありますか	1. はい 2. いいえ
	11 家族や友達の相談にのることがありますか	1. はい 2. いいえ
	12 病人を見舞うことができますか	1. はい 2. いいえ
	13 若い人に自分から話しかけることができますか	1. はい 2. いいえ

(注)「はい」という回答に1点を与えて合計得点で算出する。

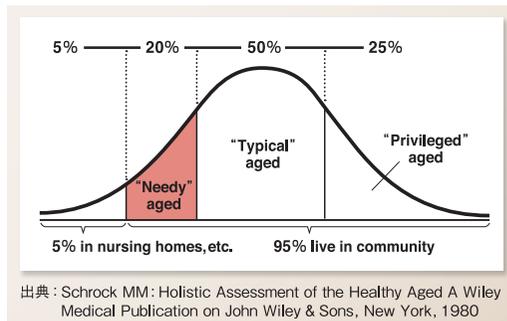
出典：日本語：古谷野 亘, 柴田 博, 芳賀 博, 中里 克治
日本公衛誌 1987, 34:109-114,1987
英語：Koyano W, Shibata H, Haga H et al
Arch Gerontol Geriatr 1991,13:103-116

それまでの考え方は、高齢者はすべて若い人に支えられているモデルですが、Schrockのモデルによると、ADLが障害されている要介護の人 (in nursing homes etc.) は5%で、

要支援の人 (Needy aged) が 20%、それから、典型的な自立老人 (Typical aged) が 50% います。Schrock の非常に優れているところは、通信簿の採点でいうと 5% の部分は 1、20% の部分は 2、50% の部分は 3 であるとする、1 と 2 と同じ 25% の 4 と 5 がいるのです。Privileged aged—特権老人と訳すかどうか、これは米国の実態に合わせた概念です。

高齢者の集団は、人の力を借りなければならぬ人と同じだけ自立以上の力を持った人がいるわけです。ですから、現在の言葉で言う「共助」で、自立した人が助けを必要としている人を支えることもできます。もし相互扶助が可能であれば、高齢者集団というのは自立した集団ではないかと Schrock は言いた

図表 4 Schrockの「生活機能の正規分布モデル」



かったのでしょう。

この研究は1980年に発表されましたが、われわれ老年学の研究者も非常に触発されました。Schrock自身、「相互扶助」という言葉を著書で述べているわけではありませんが、この示唆によって、われわれは老年学の概念を革命的に変えるきっかけを得たわけです。

生活機能モデルから疾病モデルへの転換が問題の発端

最近、フレイルという言葉をよく耳にします。フレイルという言葉が私が最初に米国で聞いたのは1990年より少し前です。以前から虚弱という言葉がありますが、位置づけでいうと、Schrockの「Needy aged」に当たります。これは生活機能の連続的な概念でした。

ところが1990年代、Friedという有名な研究者のグループが、高齢者全体の生活機能モデルから切り離して、フレイルを疾病モデルに転換させ、体重減少、疲労感、握力低下、歩行速度低下、不活発を基準として挙げました。その後、フレイルとそれに関連したサルコペニアの研究は非常に進み、論文の数は2011年以降急速に増えています。

ソーシャルワークの分野では、生活基礎モデルの尺度として障害やフレイルをとらえ、それらを持つ対象の残存している能力や適応力などを高めるヘルスプロモーションが、現在のケアマネジメントの考え方です。

フレイルを生活機能モデルから疾病モデルに矮小化してしまうことになって、非常に扱いやすい測定しやすいのですが、StrengthとEmpowerment、すなわち高齢者に潜在している心身の意欲や能力を向上させるという、老年学の本当の意味での概念から非常に遠くになってきました。要するに、病気として扱って、対処すればいいというように大きく変わってしまったと、私は考えているわけです。

ポジティブ・アプローチで生活機能の自立を評価

図表5は、私が常日頃考えていることをまとめたものですが、Competenceという用語は生活機能で自立していることを言います。従来の疾病モデルは、その人がどのくらいできないかを測定するわけです。ですからネガティブ・アプローチと呼びますが、これは生活機能の用語ではIncompetenceと言うことができます。

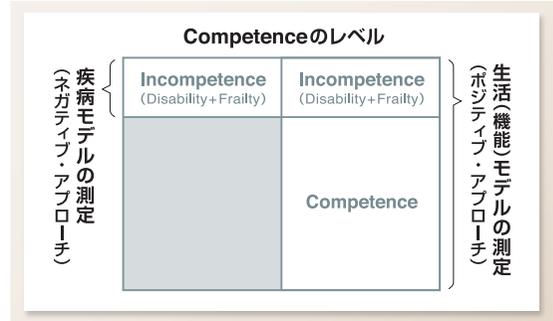
疾病モデルでは、Friedの5つの基準に当てはまる人に対してIncompetenceを測定し、障害、フレイルと診断しますが、残った能力（グレーの領域）に関しては全く測定しません。

これに対して生活機能モデルの測定は、ポジティブ・アプローチという言い方もありますが、その人全体の能力を測定します。その人全体の能力の中で、十分でないものをIncompetence、極端に言うとDisability、程度が軽ければフレイルと分類します。

そうすると残りの領域、知恵や道具を使っただけの自立生活、もっと広く言うと、サポートシステムまで含めて、その人の持っているCompetenceの部分をはっきり見えてきます。疾病モデルのネガティブ・アプローチでは測定しませんが、ポジティブ・アプローチの場合には全部できます。

さらに言うと、測定の尺度そのものが、その人の回復、あるいは予防の目標になるとい

図表5 疾病モデルと生活機能モデルの測定の相違



う構造を生活機能モデルは持っていましたが、フレイルを疾病モデルに転換してしまったことによって、それができなくなっているのが現状だろうと思われます。

フレイルを疾病モデルだけで測定し診断することは不適切であるとのこうした考え方を、機会があるごとにフレイル学会にも出席して主張していますが、なかなか同意が得られません。米国では学際的な老年学が独立して発達しましたが、日本の場合、老年学は老年医学から派生して始まったため、高齢者の健康問題は、古い医学的なコンセプトに立って尺度化していく傾向があります。

今後はさらに、高齢者の健康概念について折に触れて検討していただき、生活機能、あるいは健康寿命を目的変数とした時に何ができるのかという視点から、徹底的な科学的研究が必要になってくると考えています。

● 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。

ずっと健康でいるために たんぱく質をプラス10g、 筋トレをプラス10分でフレイル予防

宮地元彦 ● 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所身体活動研究部長



飽食の時代に、栄養が足りていない「新型栄養失調」という現実があり、低栄養による痩せなどが引き起こす「フレイル」が、高齢者の健康リスクとして注目されています。フレイルはそのまま放っておくと、さらに弱り、介護が必要な状態に陥りやすいとされています。ずっと元気であるための方策を宮地元彦先生にうかがいました。

飽食の時代に、じわり増えている「新型栄養失調」

健康寿命に影響を与える要因として「フレイル」という概念が非常に注目されています。フレイルの定義や予防、改善にどう取り組んだらいいのか、また、たんぱく質の摂取と運動の相互作用に関する研究成果の一部も紹介させていただきます。

私どもの研究所が中心になって行った、日本人の死亡にどのようなことがかかわっているのかを調べたデータがあります。日本人は「喫煙」によって命を奪われている割合が一番多いのですが、驚くべきことに私が専門としている「身体活動・運動の不足」が3番目です。高血圧も関連しますが、塩分の高摂取、アルコール摂取、多価不飽和脂肪酸の摂取不足、果物・野菜の低摂取といった「食事」関連のファ

クターも死亡の原因にかかわっていました。

栄養の問題ですが、これまではメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群:内臓脂肪型肥満をきっかけに、脂質異常、高血糖、高血圧になる状態のこと)が非常に問題になっていました。過剰栄養によって起こるものですが、これに加え、最近は低栄養の問題も注目されています。若年女性の痩せ過ぎ、それに伴う貧血、妊産婦では低体重出生児の増加などがあります。高齢者でも、痩せ過ぎ、筋肉量や筋力の低下があります。飽食の時代であっても低栄養に陥るといった問題が、最近顕在化してきています。こうした新しい状態を「新型栄養失調」、食べられるのに栄養失調になっていると最近では定義されています。

フレイルは自立と要介護の中間的な状態

フレイルについては、定義が大分固まってきました。フレイルは、「Frailty (虚弱)」の日本語訳で、日本老年医学会を中心に、「加齢に伴う予備力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態」とされています。

もう少しわかりやすく説明すると、フレイルは、「自立している状態」と「介護を必要とする状態」の中間的な状態です。あるところから急激にフレイルになるとか、あるところから突然、要介護状態になるというよりも、連続した状態の中で徐々に自立する能力あるいはストレスに対する回復力が落ちていきます。要介護の状態になってしまうと、健常な状態に戻るのとはなかなか困難です。

一方で、まだフレイルの状態であれば、自立の状態に戻すことができます。しかし、フレイルの状態でそのまま悪い生活を続ければ、すぐに要介護になってしまいますから、このフレイルの状態の中で何とかしていくことが求められています。

健康に関する用語として、最近、注目され

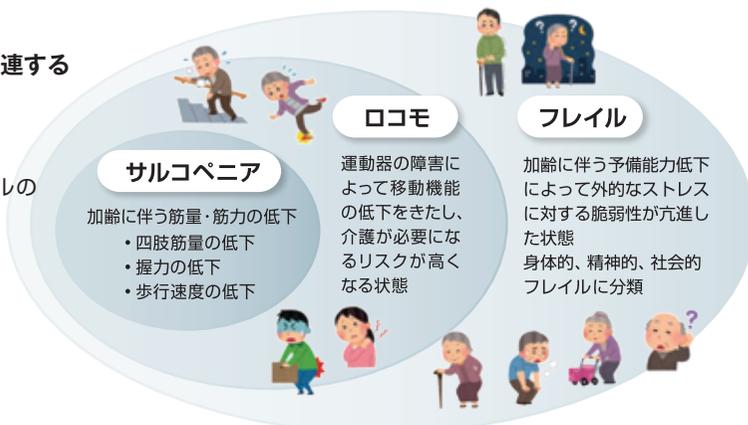
ているのが、この「フレイル」と、「サルコペニア」、「ロコモティブシンドローム」の3つです。この3つがどのように関連するのかを、私は以下のように定義、分類しています。

フレイルは、「加齢に伴う予備能力の低下によって外的なストレスに対する脆弱性が亢進した状態。それは身体的、精神的、社会的な要素を包括的に含む」です。日本整形外科学会などが定義しているロコモティブシンドロームは、「ロコモ」と呼ばれていますが、こうした脆弱性が亢進していく中で、「特に足腰を中心とした運動器の障害によって移動機能が低下し、介護が必要となるリスクが高くなる状態」とされています。

さらに、運動器の中でもエネルギー、パワーを発揮する原動力になっている「筋量、筋力の加齢に伴う低下」をサルコペニアと定義しています。筋肉だけ、筋肉を含む運動器、運動器だけではなく、メンタル面や社会的な問題も含んだフレイルの定義は、このような3つの階層から成り立っています(図表1)。

図表1 フレイルに関連する健康問題

サルコペニア、ロコモ、フレイルの定義と関係



フレイルかどうかを評価する2つの分類法

フレイルの概念をもう少し理解するために、どのように分類されているのかを見ていきます。大きく2つの概念があります。

1つ目が「表現型モデル(phenotype model)」で、フレイルリティ研究の先駆けとなったフリード(Fried)らが提案したものです。外から見た感じでその人がフレイルとわかるような状態、例えば歩くスピードが遅くなってきた、あるいは立ち上がりがしにくくなったなど、主に身体的な側面で評価します。

評価の指標は、①「6カ月で2～3kg以上の体重減少がありましたか」、②「わけもなく疲れたような感じがしますか」、③「運動やスポーツをやっていますか」、④「歩行速度が遅くなっていますか」、⑤「握力が弱くなっていますか」という5つの項目です。このうち3つ以上が該当するとフレイルで、1つか2つならプレフレイルと評価します。

歩行速度と握力については、実測することが難しいので、「以前に比べて歩行速度が遅くなったと感じますか」と主観的な歩行速度を聞いたり、あるいはスポーツは難しいけれども散歩はできるという人には「ウォーキング等の運動を週1回以上していますか」という聞き方にしたり、「5分前のことが思い出せますか」といった認知機能評価も入れています。

もう1つ重要なフレイルの概念が「障害蓄積モデル(accumulated deficit model)」です。Friedとほぼ同じ時期にフレイルリティの研究を始めたロックウッド(Rockwood)らが提唱したものです。「有害事象の誘因となる疾患、生活動作障害、身体活動障害の集積」によって引き起こされるものだと考えられており、身体的な側面のみならず、社会面あるいは認知面などを含めた多面的な評価をするという特徴があります。

フレイルと判定された人の約3割が3年以内に要介護に

日本ではフレイルを持つ人と持たない人の予後がどうなるのかという前向き研究が既に行われています。国立長寿医療研究センターの佐竹昭介先生を中心に、2017年に発表された研究成果ですが、ある時期にフレイルと判定された人、フレイルの前段階と判定された人、フレイルではなく非常に健康な状態であると判定された3つのグループを約3年追跡した研究です。

フレイルの判定は、厚生労働省が介護予防のために作成した基本チェックリストという25項目の質問票で行いました。高齢者を対象に、「バスや電車で1人で外出していますか」、「お茶や汁物などでむせることがありますか」、「周りの人から『いつも同じことを聞く』などの物忘れがあると言われますか」など、身体の問題、社会性の問題、認知の問題、食事の問題といった非常に多様な要素を

測っていますから、先ほどの障害蓄積モデルで評価するフレイルと考えていいと思います。25項目のうち8項目以上該当すると、フレイルと判定されます。

この研究結果から、フレイルに該当する人は3年のうちに3割くらいの方が要介護の状

態と判定されます。プレフレイルの人では1割くらい、健常な人はほとんどならないことがわかりました。こうした基本チェックリストを使ってフレイルを判定しておくことによって、将来介護が必要になるかどうかを推定でき、予防措置に役立つと思われます。

BMIとエネルギー摂取は多過ぎず少な過ぎず、歩数は多いほうがいい

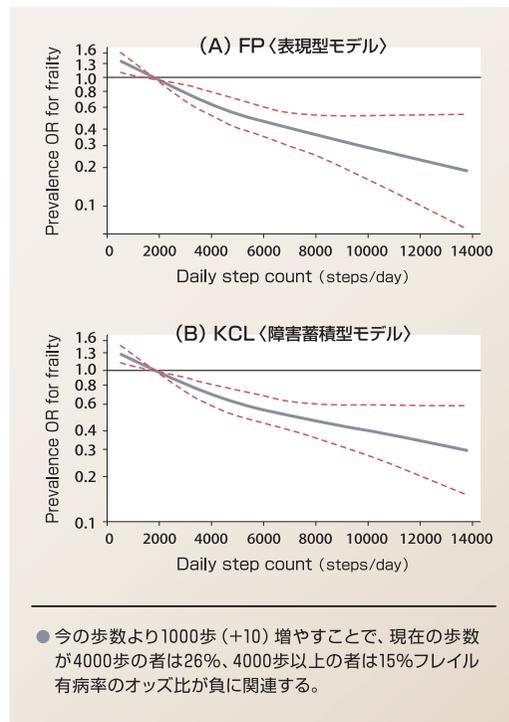
そこで大事なのは、なぜフレイルになってしまうのか、フレイルの要因を見つけていくことです。残念ながら、これに関しては前向きの研究がまだほとんどありません。横断研究が多いのですが、私どもの研究所から最近発表されているエビデンスを、いくつか紹介します。

まず、一番わかりやすい指標としてBMI（体格指数＝体重kg÷〈身長m〉²）があります。一般的に22くらいが健康的とされています。実はフレイルもそのような傾向があり、22あたりに対して、痩せていても太っていてもフレイルのリスクが高まることがわかったのです。

フレイル有病率が最も低いのはBMI21.4から25.7くらいの間です。どちらかというところ少しぼちやりしているほうがフレイルのリスクは少ないという結果です。BMIが高い人と低い人では、フレイルに落ちていく背景要因はそれぞれ違うはずですが、しかし、どちらもフレイルと関連しているということで、なぜ太っている人も痩せている人もフレイルになるのか、そのメカニズムを調べていくことが、今後非常に重要になってくると思います。

歩数とフレイルの関係も明らかになってい

図表2 歩数とフレイル



(Watanabe et al. J Am Geriatr Soc. 2020; jgs.16655.)

ます。図表2の(A)が表現型モデルのフレイルで、(B)が障害蓄積型モデルのフレイルです。横軸が歩数で、右にいけばいくほど歩数が多くなります。一番歩数の少ない2000歩程度のグループを対照に、歩数が増えるに従って、どのようにフレイルのリスクが下

がっていくのかを示したものです。Uカーブではなく、歩数が多ければ多いほどフレイルの有病率が減っていきます。これを見ると、世の中で使われているどちらのフレイルモデルで評価をしても同様の結果だということがわかります。

比較的歩数が少ないグループであれば、今の歩数より1000歩、プラス10分歩く時間を増やすと、26%もフレイルのオッズ比は下がります。歩数の多いグループではそこまで大きな効果はなく、10分多くなることで15%のフレイル有病率のオッズ比が下がっていくという、直線的というよりは、4000歩くらいのレベルの閾値でリスクが下がっていくというモデルが見てとれます。

BMI、歩数、両方に関係しますが、食事でエネルギーをどれだけとっているとフレイルになりにくいのかも調べてみました。女性は1日に概ね2000kcalくらいがよくて、男性では

2400kcalくらいがいい。これは標準的な体格の日本人男女がとるべき食事摂取基準に示されたエネルギー摂取量とほぼ同等のレベルです。そのあたりのグループを対照とすると、これも体格と同じように、食事をとり過ぎていてもよくないし、食事が足りなさ過ぎててもよくない。やはり適度な量の食事がフレイルになりにくいという結果でした。

さらに、最近はオーラルフレイルといって、口の状況が悪くなって食べ物がとれなくなり、やがてフレイルになることが、歯科の先生方を中心に注目され始めています。噛むと色が変わるガムを使って、口腔機能とフレイルの関係を見た研究結果もあります。噛めば噛むほどたくさん唾液が出てガムが赤くなります。唾液とガムが混ざったことを色の濃さで評価しますが、噛む力と混ぜる力が合わさった混合力が衰えている人ほどフレイルの割合が高いことがわかってきました。

簡単なフレイルチェックで自分のフレイル度を把握

最近になってようやく論文になった横断研究で、フレイルに関連する要因がいくつか抽出されています。中でも、フレイルを予防し、改善する上で、食事をどうとるのか、身体活動や運動をどうやればいいのかという2つのポイントが特に注目されます。

一般の人に、日々簡便に自分のフレイルの状態を把握していただくために、先ほど触れた25項目の基本チェックリストよりも項目数を減らし、かつ客観的にチェックできる方法

が考案されています。

① 指輪っかテスト

これは東京大学の飯島勝矢先生が中心になって考えられたもので、親指と人差し指で輪っかをつくり、ふくらはぎに当てます。ふくらはぎが指輪っかよりも太い人は筋肉がたくさんあり、細い人は筋肉が足りないと評価することができます。男性で34～35cm、女性だと32～33cmを下回ると、筋肉の量がかなり少なくなっているといえます。

②椅子から片足立ち

さらに、量だけでなく筋肉の質も見ます。介護が必要となる起点はどこかという、立ち上がれなくなるか否かが非常に重要なポイントになります。歩く時、重心の位置は数cmしか変わりません。しかし、立ち上がるには重心の位置を40～50cm持ち上げないといけません。非常に大きなエネルギーが必要です。

両足で立ち上がれなくなってから気づくのでは遅いのです。もっと早く知るために、この片足椅子立ち上がりテストは、ロコモティブシンドロームの評価で使われています。JIS規格で40cmくらいの高さと決められているパイプ椅子から片足で立ち上がれるかどうかを見るものです。

③食事と栄養、特にたんぱく質のとり方

3つ目が食事、栄養のチェックです。たんぱく質をどれくらいとっているかが大事ですが、実は主食・主菜・副菜がそろったバランスのよい食事をとっているかどうか、たんぱく質がとれているか、とれていないかの非常に大きなチェックポイントになっています。カップラーメンやおにぎりだけで済ませてしまったり、主食・主菜・副菜がそろった食事を1日に一度もとっていないと、フレイルの

リスクが高まります。

④口の機能を「むせる」かどうかで判定

口の機能もチェックが必要で、「お茶や汁物でむせることがある」というチェック項目があります。むせるというのは、飲み込む力の衰え、あるいは気道と食道を分ける筋力の低下などが反映していて、「むせ」そのものが口全体の機能の低下を表しています。衰えた口の筋肉は鍛えられることがわかってきており、「パパパ パパパ」は唇を素早く正確に動かすためのトレーニングになります。

⑤社会とのつながりがあるか

もう1つ大事なことは、気持ちの落ち込みや社会的孤立の問題です。「1週間に1度も外出をしない」という方はフレイルのリスクが非常に高くなります。新型コロナの状況下で、ほとんど家を出ていないという高齢者が沢山いると思われ、フレイルのリスクが高まっているのではないかと懸念されます。1日10分でもいいので、誰かとつながる、電話でも家族でも、人とつながることが大切です。

以上、指輪つかテスト、片足立ち上がり、主食・主菜・副菜が足りない食事、むせやすい、1週間に1度も外出しないという5つの項目に1つでも該当すると、フレイルとなります。

たんぱく質の摂取が筋肉量に影響することがわかってきました

1947年から『国民栄養調査』が始まりましたが、高度成長期を経て、欧米に劣らないレベルのたんぱく質がとれるようになって、それが維持される時期が続いていました。

しかし、ここ20年の傾向を見てみますと、驚くべきことに、推奨される値である1日当たり70gに平均値が下がってしまっていて、国民の半分くらいしか推奨量のレベルに達し

ていないという厳しい現状です。

そこで、フレイルとたんぱく質摂取がどう結びつくのかを考察しておく必要があると考えました。たんぱく質の摂取が私たちの筋肉量にどれくらい関係しているかという前向き研究がヒューストン(Houston)らによって報告されています。70歳代の高齢者2000人を3年間追跡した結果です(図表3)。

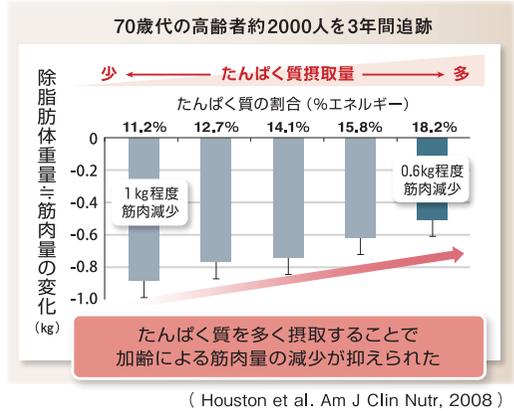
総エネルギー摂取量に占めるたんぱく質の摂取割合によって、グループを5つに分けます。たんぱく質をエネルギー比で11.2%しかとっていない一番少ないグループから、18.2%とっている一番多いグループまで、5つのグループで筋肉の量の変化を見てみると、たんぱく質からエネルギーを摂取している量が少ない人ほど3年間で筋肉量が減少しています。逆に、たんぱく質摂取の割合が多い人ほど筋肉の減少が少ないことがわかりました。

同じエネルギーをとるのでも、炭水化物や油からとるよりも、たんぱく質の占める割合を少しでも多くすることが効果的のようです。

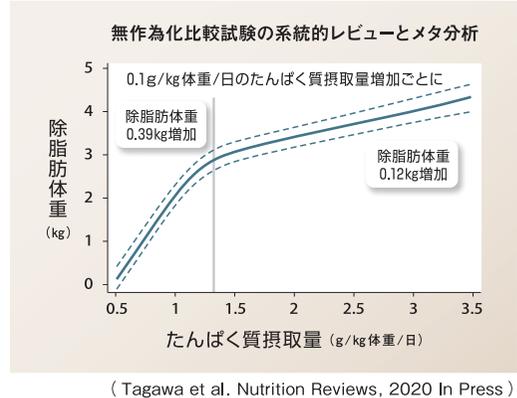
たんぱく質の中でも特に重要なのが必須アミノ酸であるロイシンで、骨格筋の合成に非常に重要な役割を果たしていることがわかってきました。血中のロイシン濃度が高いほど、筋たんぱく質の合成速度が速いことがペニング(Penning)らの研究で明らかにされています。

こうした、たんぱく質を摂取すると筋肉量がどう増えるかという無作為割付介入研究の論文は、世界中に150本くらいあり、たんぱく質摂取量と筋肉量増加の関係はかなり確固と

図表3 たんぱく質摂取量と筋肉減少量の変化



図表4 たんぱく質摂取量と筋肉量増加の間の用量反応関係



したエビデンスになっています。私たちもつい最近、論文がアクセプトされ、近々『Nutrition Reviews』に載ることになっています。

私たちが注目したのは、たんぱく質の摂取量と、筋肉の増加量の関係を明確にするメタアナリシス解析です。問題のない105本の論文を使って分析を行いました(図表4)。

横軸は1日に体重1kg当たり何gのたんぱく質をとっているのかで、図を見ればおわかりのように、1日当たりのたんぱく質摂取量が増えれば増えるほど、筋肉の増加量が右肩上がりに大きくなることがわかります。

ところが、注目していただきたいのは、1.3

g/kg体重/日の総たんぱく質摂取量に屈曲点があることです。私の体重は65kgですが、1.3gというと大体1日当たり90g弱です。私が推奨されているたんぱく質摂取量が1日当たり60g程度なので、それよりも30gくらい多くとるのなら、筋肉量の増加がどんどん期待できるわけです。

ところが、プロテインなどたんぱく質をサプリメントで加えると、100gくらい一度にとれてしましますが、それほど効率的には筋肉は増えないのです。

ここで大事なのは、たんぱく質摂取を増や

したことによって、自分のたんぱく質摂取量がどれくらいの量になったのかを知ることです。仮にたんぱく質摂取量を増やしても、それが十分な量に達していなければ駄目だということです。さらにいえば、とり過ぎたからといって、それほど大きな効果は期待できないということになります。

食事でとれる常識的な範囲内でたんぱく質を少しでも多くとると、効果的に筋肉の衰えを予防して筋肉の増加を促進することができます。とり過ぎても効果が期待できませんから、至適量をとるのがいいということです。

たんぱく質摂取とレジスタンストレーニングの組み合わせが理想的

非常に興味深いのは、レジスタンストレーニング(筋肉に抵抗負荷をかける動作を繰り返す運動)とたんぱく質摂取を一緒に行っているグループの研究と、レジスタンストレーニングを全くやらずにたんぱく質だけをとっているグループについての研究を集めて、それを層別化して分析した結果です。

たんぱく質だけを多くとり過ぎると逆によくないということでした。しかし、レジスタンストレーニングを併用すると、先ほどの屈曲点の以降もずっとまっすぐ伸びていきます。筋肉量の増加においても、やはり運動と食事の両方が必要だということを、この結果が示しています。

私たちも、メタ解析だけでなく、介入研究をやってみようと、103人の方を対象にして無作為割付介入研究を2018年から2019年に

かけて行いました。普通に生活しているコントロール、たんぱく質だけを増やすたんぱく質介入グループ、筋トレだけを行う筋トレグループ、たんぱく質増加と筋トレの両方を行うグループという、4つのグループに分けて実験を行いました。

結果のごく一部ですが、たんぱく質増加と筋トレ両方をやったグループが、特異的に相互作用があり、下肢の筋肉量の増加が著しかったのです。またMRIで調べた大腿部の筋の横断面積も、たんぱく質増加と筋トレの両方をやったグループが最も効果がありました。

握力は筋トレをやっているグループが増えますし、筋トレとたんぱく質をとっているグループで増えますが、たんぱく質をとったからといって力が強くなるということはありませんでした。椅子から立ち上がるテストでも

同様で、筋トレをやると効果があるのですが、たんぱく質だけの効果は見られません。つまり、たんぱく質は、筋肉を増やす効果は間違いなくあるけれども、筋力を伴った改善ということになると、運動の要素を加えないといけないということがわかります。

そこで、日本人にちゃんとした量のたんぱく質をとってもらいたいということになるわけですが、『国民健康・栄養調査』（平成29年）のたんぱく質摂取の実態と「目標量」を見ると、男性はすべての世代で10g以上たんぱく質が足りません。女性も、特に若い世代で5gほどたんぱく質が足りていません。

もう少し日本人はたんぱく質をしっかりとるように普及・啓発をする必要があるといえる状況です。実は2019年度から2020年度に

かけて、『日本人の食事摂取基準』が改訂されました。これまでは健康の保持・増進と生活習慣病の発症予防、重症化予防に視点が置かれていましたが、2020年度版からは、高齢者の低栄養の予防とフレイルの予防にも視点を置こうという、チャレンジングな試みです。

特に高齢者のたんぱく質摂取の目標量を少し増やす取り組みが行われています。これによって高齢者のたんぱく質摂取が進めば、日本人のフレイルのみならず介護のリスクが減ることも期待できそうです。

フレイルは健康寿命の延伸に恐らく重要な鍵になると思います。わかりやすいメッセージとして、「たんぱく質をプラス10g、筋トレをプラス10分」をキャッチフレーズに、フレイル予防に務めていきたいと考えています。

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 柴田** 理想的なエネルギー摂取量は男性で2400 kcalとのお話でした。かなり高く感じられますが、どのような方法で算出されたのでしょうか。
- 宮地** これは京都府亀岡市のコホート研究の結果で、65歳以上の方を対象にしています。n数は約1万5000人ですから、信頼性のあるデータだと思います。先生ご存じのように、食事頻度調査は概ねエネルギー摂取量を過小評価します。私ども、国立健康・栄養研究所は、先進的な手法でその数値を補正し、修正値は1割ほど多めになっています。
- 西村** たんぱく質を摂取すると筋肉量は増えるが筋力は必ずしも高まるわけではないとお話でしたが、その理由はわかっているのでしょうか。
- 宮地** 今わかっているエビデンスは、DEXA（デキサ）あるいはMRI法で測定した筋肉の量と、握力や立ち上がり力などの関係だけなのです。筋肉を駆使する神経の機能がたんぱく質摂取とどうかかわっているか、現状ではわからない状況です。ただ神経の機能は、運動トレーニングのほうがより効率的に高めることができるのではないのでしょうか。

● みやち・もとひこ

1965年愛知県生まれ。鹿屋体育大学スポーツ課程卒業後、同大学大学院修了、博士(体育科学)(筑波大学)。川崎医療福祉大学助教授、米国コロラド大学客員研究員を経て、2003年より独立行政法人国立健康・栄養研究所(現・国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)に勤務、現在に至る。研究テーマは、「健康づくりのための身体活動」。厚生労働省の『アクティブガイド』や『健康日本21(第2次)』の策定などにかかわるほか、テレビや雑誌、各地の講演会など多方面で活躍。任天堂『Wii Fit Plus』の開発にもアドバイザーとして携わる。

今後も増加傾向にある認知症患者は 食事や運動によって減らすことが望めます

功刀 浩

● 帝京大学医学部精神神経科学講座教授



認知症の予防効果が確立している運動と異なり、認知症と食事の関係についての多くは研究段階にあります。認知症に大きく関連するファクターには食生活と栄養があり、生活習慣病のリスクファクターと似ている面も少なくないと強調される功刀浩先生に、認知症、とりわけアルツハイマー病の予防に食事がいかに関与しているか、お話をうかがいました。

肥満やエネルギーの過剰摂取がアルツハイマー病のリスクを高める

認知症と運動の関係についての研究はエビデンスが多く、認知症の予防には運動が有効であるという説は確立しています。しかし認知症と食事の関係については研究段階のものが多く、結論が出た説はそう多くはありません。現在も認知症患者の数は多く、今後さらに増えることが予測されており、食事や運動で認知症患者数をできるだけ減らしていくことが望めます。

認知症の診断は、注意、実行機能、学習、記憶、言語、知覚、運動、社会的認知などの認知領域の中から1つでも有意な認知機能の低下が証明され、それが自立を阻害することが定義になります。認知症に大きく関連するファクターには食生活と栄養があり、生活習慣病のリスクファクターと似ている面も少な

くありません。

例えば肥満やエネルギーの過剰摂取とアルツハイマー病リスクの関係です。2011年のメタアナリシスの結果によれば、肥満はアルツハイマー病のリスクを1.59倍も高め、糖尿病は1.54倍も高めています。中高年期の肥満やエネルギーの過剰摂取が、アルツハイマー病のリスクを高めているのです。

欧米諸国における、合計約157万人を対象とした過去12件の研究によるメタアナリシスによれば、地中海式食事に準じた食生活を送っている人は、一定期間内での死亡率が低く、心臓病、がん、アルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患のリスクも低いことが明らかになりました。

Scarmeasらのグループが、ニューヨークの

一般住民 2258 人を対象に行った地中海式食事とアルツハイマー病リスクについての 2006 年と 2007 年の研究では、次のことが明らかになりました。地中海式食事に準拠している人たちは、そうでない人たちに比べてアルツハイマー病リスクがおよそ 0.6 倍に低下しました。また地中海式食事は、既にアルツハイマー病を発症した人の死亡率を低下させました。さらに、同グループが 2009 年にアルツハイマー病の予防効果について運動の影響も合わせて検討したところ、地中海式食事に準拠し、且つ運動量が高い群は、地中海式食事に従わない群や運動量が低い群よりアルツハイマー病リスクの低いことがわかったのです(図表 1)。

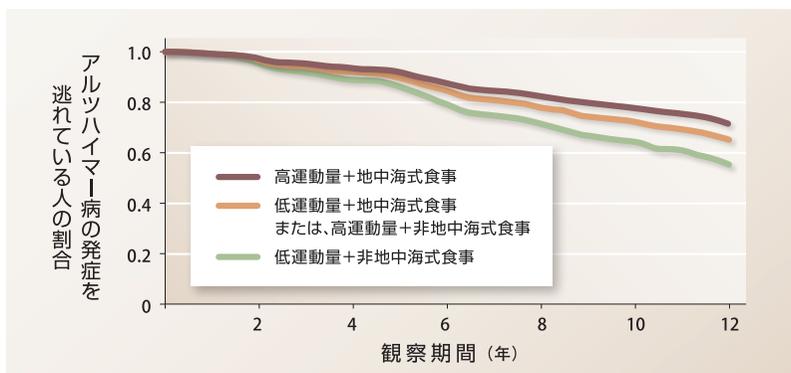
地中海式食事とは、疾病予防に有効と考えられる果物、野菜、豆類、穀類、魚の 5 食品の摂取が多く、発症を促進すると考えられている肉やチーズ・バターなどの乳製品の摂取が少ない食生活です。また飽和脂肪酸摂取量に対する一価不飽和脂肪酸(オリーブ油から取れる n-9 系オレイン酸)の摂取が多いことも好ましいこと、1 日当たり 30g 未満のアルコ

ール摂取(赤ワインでグラス 1 杯程度)は「適量」であることなどが指摘されました。ただしこれらの説は、日本では必ずしも当てはまりません。特に、乳製品は日本人にとってはむしろ不足気味だからです。

欧米では、地中海式食事がうつ病のリスクを下げる可能性もあるという報告があります。うつ病は認知症のリスクを上げるといわれており、特にアルツハイマー病ではアポリポたんぱく E (アポ E) の $\epsilon 4$ 型がリスクを上げることが知られています。また、うつ病の既往があるとアルツハイマー病リスクが 8 倍になるという報告もあります。

アポ E の $\epsilon 4$ 型は後発性のアルツハイマー病の強いリスク因子で、日本人では、 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ の頻度はそれぞれ 5%、86%、9%であり、アルツハイマー病リスクは高くも低くもない 3/3 型の人是最も多いという 2009 年の報告もあります。65 歳以上でアルツハイマー病を発症するリスクは 3/4 型は 3/3 型のおよそ 3 倍、4/4 型は 10 倍、2/3 型は 0.4 倍になるという関係が知られています。

図表 1 運動量、地中海式食事とアルツハイマー病リスク



(Scarmeas et al, JAMA, 2009)

認知症と食事に関するさまざまなコホート研究

日本食と認知症の関係について15年間にわたり追跡調査を行った「久山町研究」では、以下のことが明らかになりました。

大豆・大豆製品、野菜、海藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米の摂取量が少ない食事パターンは認知症リスクを低下させること。日本人では、牛乳・乳製品に多く含まれるカルシウムやマグネシウムは認知症に対して予防効果があります。カルシウムは、先進国の中でも日本人は摂取量が非常に少ないといわれているので、積極的にとることが推奨されます。

脂質と認知症の関係についての研究では、この20年間に以下のようなことが明らかになりました。55歳以上の認知症でない5386人を約2年間追跡調査した1997年のロッテルダム研究では、総脂肪摂取量、特に飽和脂肪酸やコレステロールの過剰摂取は、認知症のリスクを約2倍高めることが報告されています。逆に魚の摂取量が多いと、認知症全体のリスクが0.4倍に低下し、アルツハイマ

ー病のリスクは0.3倍に低下するという結果が出ています。

1188人の平均75歳の高齢者を対象とした1999年の米国タフツ大学の研究も、血漿ドコサヘキサエン酸(DHA)濃度が平均より低かった人は、平均より高かった人に比べ、10年後にアルツハイマー病を発症する率が67%高かったそうです。

一方、2009年にカナダで65歳以上の663人を対象に行ったコホート(観察期間は中位数4.9年)では、赤血球膜中のDHA、エイコサペンタエン酸(EPA)やn-3系多価不飽和脂肪酸の総量は、認知症やアルツハイマー病の発症と有意な関連がなかったと報告され、結果は必ずしも一致していません。

しかし、飽和脂肪酸やコレステロールが高いと認知症リスクは上がり、n-3系が高いとリスクが下がるという研究結果が比較的多く、アポEのε4型を持っていない人では食生活によってアルツハイマー病が予防できるのではないかという意見もあります。

認知症やアルツハイマー病には肉と生野菜が重要

ところがごく最近の2019年、肉・魚・果物・野菜の摂取と認知症やアルツハイマー病との関連を縦断的に解析したフランスでの興味深いコホート研究の結果が発表されました。この研究のミソは、最初の4年間に認知症になった人は解析対象にしなかった点です。通

常、コホート研究はベースライン以降に発症した人を全員カウントするのですが、この研究ではアルツハイマー病は何十年もかけて発症することから、ベースラインの数年後に顕在発症したケースはベースラインの時にすでにアルツハイマー病変が脳内で進行していた

ものと仮定して、それによる食生活の変化(病気の原因というより結果ということになる)が起きていた可能性があるため、解析対象から除外するという工夫をして解析しました。

食事療法と認知症のリスクとの関連は、このようにプロトバイアス(逆因果関係)の可能性を考慮して研究されたことがほとんどありません。この可能性を考慮して、肉、魚、果物、野菜の消費頻度と認知症およびアルツハイマー病の長期リスクとの関係を調べることを目的としました。

研究の方法は、2~4年ごとに12年間追跡された、3都市の調査から得られた65歳以上の5934人のボランティアのデータを分析しました。食生活は、FFQ(食事摂取頻度調査票—Food Frequency Questionnaire)を使用し、包含時に評価されました。認知症の症状の存在は、各フォローアップ訪問で調査されました。プロトバイアスのリスクを制限するために、曝露と疾患評価の間の4年間のラグウィンドーは、包含後の最初の4年間に発生したすべての認知症症例を分析から除外することによって実装されました。分析は、コックス比例ハザードモデルを使用して実行され、社会人口統計、ライフスタイル、および健康要因について調整されました。

結果は以下のとおりです。平均フォローアップ期間は9.8年でした。この期間中に、アルツハイマー病の466例を含む662例の認知症が同定されました。調整後、低肉摂取量(≤ 1 回/週)のみが、通常の摂取量(≥ 4 回/週)と比較して認知症およびアルツハイマー病

のリスク増加と関連していました(それぞれ、 $HR = 1.58$ 95% $CI = [1.17-2.14]$ 、 $HR = 1.67$ 95% $CI = [1.18-2.37]$)。魚、生の果物、または調理された果物と野菜の消費と認知症またはアルツハイマー病のリスクとの間に有意な関連は見られませんでした。

これらの調査結果は、肉の消費量が非常に少ないと、認知症とアルツハイマー病の長期的なリスクが高まり、プロトバイアスが以前の研究の調査結果に影響を与えた可能性があることを示唆しています。

この結果は今までの結果と少し違いました。肉・魚・果物・野菜それぞれで、肉の消費が少ないことだけが認知症やアルツハイマー病と関係したという結果を報告しています。最初の4年間を除けば、魚や生の果物、料理した果物や野菜はほとんど関係がありませんでした。層別化解析では、男性で生野菜の消費が少ないと認知症やアルツハイマー病と関係しました。さらに、男性では調整の仕方により値が変わってきますが、肉の消費が少ない人やあまり食べない人は2倍から3倍のアルツハイマー病リスクがアポEのキャリアで認められました。

今までの研究では、アポEの $\epsilon 4$ を持っていると食生活を変えてもリスクはほとんど変わらないという報告が多かったのですが、この論文は、アポEの $\epsilon 4$ キャリアで肉を食べていない人はアルツハイマー病リスクが上がるという結果でした。従ってこの結果によれば、 $\epsilon 4$ キャリアであっても認知症やアルツハイマー病予防に生野菜と肉の摂取がリスクを

高めないために有効である可能性が示唆されたわけです。

実は、今の研究は当初の研究の2次解析によるものです。最初の報告では、ベースラインから初めの4年間も解析対象に入れると、

むしろ果物・野菜・魚・ω3がリスクを下げる、ω6がリスクを上げるという、よくいわれている結果だったのですが、逆因果関係を考慮して、最初の4年間のアウトカムを除くという2次解析ではこういう結果になったのです。

ビタミンが不足するとアルツハイマー病のリスクが上がる

微量栄養素との関連についても、たくさんの報告があります。図表2はそれらを包括的にメタアナリシスした論文から引用したのですが、ビタミンA、葉酸、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビタミンEなど、どの栄養素も関係ありというものが多く、ビタミンが不足するとアルツハイマー病リスクが上がるという結論になっています。

ビタミンB₁₂は貝類やレバーに多く、葉酸は葉物野菜、レバー、納豆などに多く含まれています。ビタミンB₁₂も葉酸も、メチオニンからホモシステインに至る過程において、種々の生体物質にメチル基を供与する「メチル化サイクル」に必須のビタミンです。このサイクルがうまく回らないと高ホモシステイン血症になることから、種々の病気との関連

図表2 血漿中微量栄養素に関するアルツハイマー病患者とコントロール群の比較研究に関するメタアナリシス

栄養素	文献数	AD患者数合計	コントロール合計	患者群で有意な低下を報告した文献数	患者群で有意な増加を報告した文献数	有意差がなかった文献の数	メタアナリシスの結果
ビタミン							
ビタミンA	9	310	674	4	0	5	AD患者は有意に低下(コントロールのおよそ20%の低下)(p<0.001)
葉酸	31	2108	2447	14	0	17	AD患者は有意に低下(およそ20%)(p<0.001)
ビタミンB ₁₂	33	2264	2784	9	0	24	AD患者は有意に低下(およそ15%)(p<0.001)
ビタミンC	8	223	211	4	0	4	AD患者は有意に低下(およそ30%)(p<0.001)
ビタミンD	5	394	471	2	0	3	AD患者は低下傾向(p=0.075)
ビタミンE	20	830	1349	9	0	11	AD患者は有意に低下(およそ20%)(p<0.001)
ミネラル							
銅	5	178	575	1	1	3	AD患者とコントロールとの間に有意差なし
鉄	5	153	545	2	0	3	AD患者とコントロールとの間に有意差なし
亜鉛	5	157	554	2	0	3	AD患者は低下傾向(p=0.050)

が指摘されています。2001年、スウェーデンにおいて75歳以上の認知症でない人370人を3年間追跡調査した研究では、ビタミンB₁₂と葉酸の血中濃度が低下した人は認知症を発症するリスクが2倍でした。

葉酸の補充療法の効果を見た研究では、効果があったという研究と否定的な研究とがあります。例えば2007年に、オランダの50～70歳の血中ホモシステイン値が高い818人を、1日800 μ gの葉酸投与群とプラセボ投与群とに分けて3年間経過観察し、認知機能について比較した研究では、葉酸投与群ではプラセボ群と比較して、記憶力、情報処理速度、感覚運動処理速度が有意に優れていたという報告があります。しかしこれに対して否定的な報告もありました。

ビタミンEについては次のような研究があります。2002年のロッテルダム研究では、認知症でない55歳以上の住民395人を平均6年間追跡調査した結果、197人が認知症を発症し、そのうち146人がアルツハイマー病でした。食生活調査によって、抗酸化作用がある β カロテン、フラボノイド、ビタミンC、ビタミンEの摂取と発症リスクの関連を検討したところ、ビタミンCとビタミンEを多く摂取していた人はアルツハイマー病の発生率が低かったのですが、 β カロテン、フラボノイドの摂取とは統計的に有意な関連がありませんでした。また、喫煙者ではビタミンCやビタミンE摂取とリスク低下との関連が顕著でした。

一方、2005年に行った研究でビタミンE

のサプリメントの効果は疑問視されました。軽度認知機能障害を持つ769人をビタミンE（2000IU）投与群、ドネベジル（商品名アリセプト）投与群、プラセボ投与群の3群に分けて3年間治療したところ、212人がアルツハイマー病に移行しましたが、ビタミンEの効果は認められませんでした。

また、アルツハイマー病では脳内の金属の蓄積が病因的役割を果たすことが指摘されています。同病の脳組織において、鉄が過剰に存在することは古くから指摘されていましたが、1997年の研究で、酸化ストレスとそれに基づく神経変性の要因になっていることが明らかになってきました。

鉄だけでなく、亜鉛や銅がアミロイド β の凝集によって形成される老人斑に濃縮されており、これらの金属がアミロイド β の凝集を促進することも実験的研究によって示唆されています。これらのミネラルは不足すべきではありませんが、漫然としたサプリメント摂取で過剰にもならないように注意する必要があります。

アルミニウムへの暴露がアルツハイマー病リスクを高める可能性は古くから指摘されていますが、関連を否定する報告も少なくありません。アルミニウムは調理器具、アルミ缶、ベーキングパウダーなどに含まれています。国立健康・栄養研究所の「アルミニウムとアルツハイマー病の関連情報」webサイトでは、日常生活で摂取する量は明らかに少ないため、過度に心配する必要はないと結論づけています。

アルツハイマー病の予防に有効と考えられるさまざまな食品

日常的な食品や飲料との関連についてはどうでしょう。お酒を飲むと認知症のリスクが上がるのではないかと心配する方もいます。しかし予想に反して、赤ワインの場合は適量ならむしろ認知症リスクを減らすことがわかりました。赤ワインの効果は、ぶどうの皮に含まれるリスベラトロール(resveratrol)が関与すると考えられています。

リスベラトロールは血液脳関門を通過して脳に到達し、神経保護作用を持ち、神経細胞の生存率を高めるという動物実験や細胞生物学的研究があります。また、細胞内にあるフリーラジカルのスカベンジャー（掃除屋）であるグルタチオンを増やし、抗酸化作用を持っています。さらに、神経細胞同士のシナプス形成、神経突起の伸長に重要なシグナル分子のMAPキナーゼを強く活性化させる働きを持ち、アルツハイマー病の病因となるアミロイドβの形成を抑制する作用があるのです。

クルクミンもアルツハイマー病を減らすのではないかとわれています。インド産ショウガ科の植物うこんの根茎にある黄色の色素で、カレーの保存料やスパイスとして用いられるように、独特の風味を持っています。2000年の研究で、インドの70歳代の高齢者は、米国の同年代の高齢者に比べてアルツハイマー病の罹患率が4.4倍低く、その要因の1つはクルクミンではないかと考えられています。動物や細胞を用いた基礎的な実験によって、クルクミンはアミロイドβ形成抑制

作用、抗炎症作用、抗酸化作用があることが示唆されています。

クルクミンのフリーラジカルを取り除く作用はビタミンEよりはるかに強力で、アルツハイマー病のモデルマウスに投与すると、血液脳関門を通過して脳内に到達し、アミロイドβなどの病理学的変化を破壊するといえます。クルクミンを投与しておく、アルツハイマー病発症予防効果もあることが、動物実験レベルで示唆されていますが、ヒトの認知症予防効果についてはいまだに十分なデータがありません。クルクミンは投与された薬物のどのくらいの割合が血中に入って体に作用するかを調べたbioavailabilityがかなり低い、治療に用いるにはこの問題を解決する必要があることが指摘されています。

緑茶と認知症に関する追跡調査も興味深いと思います。金沢大学が2014年に行った研究で、石川県に住む認知機能障害のない60歳以上490人の平均4.9年の追跡調査です。5.3%が認知症、13.1%が軽度認知機能障害を発症しましたが、緑茶を毎日飲んでいる群は全く飲まない群と比較し、リスクがオッズ比0.32(95% CI:0.16-0.64)と、有意に低下していました。また、1週間に何日か飲んでいる人は全く飲まない群と比較し、こちらリスクがオッズ比0.47(95% CI:0.25-0.86)と、有意に低下していました。驚くべき結果といえます。

緑茶には、カテキン、カフェイン、各種アミ

ノ酸、各種ビタミンなどの健康増進成分が含まれています。渋み成分であるカテキンの効果には、抗酸化作用、活性酸素消去作用、抗菌作用、腸内細菌の改善、コレステロール上昇抑制作用、血糖上昇抑制、血圧上昇抑制、抗腫瘍作用、抗アレルギー作用、血小板凝集抑制作用、紫外線吸収作用など、種々の生活習慣病の予防効果があります。

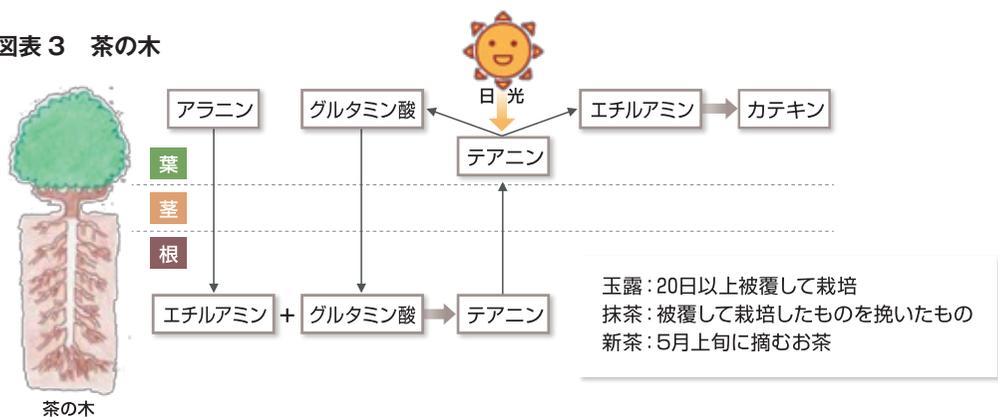
甘み・旨み成分はテアニンという茶の木に特有のアミノ酸です。テアニンはグルタミン酸の誘導體で、グルタミン酸の部分拮抗薬の作用があると考えられます。ちなみにグルタミン酸拮抗薬のメマンチンはアルツハイマー病の薬になっています。高級なお茶ほどテアニンの含有量が多く、湯呑1杯（80ml）に含まれる量は、抹茶36mg、玉露34mg、煎茶10mg、番茶3mgです（図表3）。

テアニンの効果には、リラックス効果や睡

眠改善作用のほかに、グルタミン酸による興奮毒性からの保護やカフェインによる興奮作用の抑制効果、記憶力改善作用、統合失調症の症状軽減作用など、さまざまな精神的作用があります。また、テアニンにはグルタミン酸の受容体であるNMDA受容体に結合して少しシグナルを伝える働きがあるとされ、海馬などにおいて脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現を高める作用があり、これらの物質が認知症予防に有効な働きをするのではないかと考えられています。実際、私たちが健康高齢者を対象にテアニンの効果を見るランダム化比較試験を行った結果、認知機能を改善させる作用があることがわかり、特に言語流暢性が有意に改善されることについて機能性表示の届け出に至りました。年をとると容易に言葉が出てこなくなるので、こういう点でテアニンは有効かもしれません。

28

図表3 茶の木



● くぬぎ・ひろし

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。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、日本臨床栄養協会理事などを歴任。著書に『精神疾患の脳科学講義』（2012年・金剛出版）、『ここに効く精神栄養学』（2016年・女子栄養大学出版）、『心の病を治す食事・睡眠・運動の整え方』（2019年・翔泳社）など。

SECTION ● 2

食肉の栄養・機能

胎児期から低栄養になりがちな高齢期まで アミノ酸バランスの良い食事が 健康維持に不可欠です

加藤久典 ● 東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任教授



体づくりに欠かせないたんぱく質についての研究は日進月歩で進んでいます。食が細くなりたんぱく質が不足がちな高齢者の低栄養問題。妊娠中の母親が低たんぱく食だと、生まれた子どもが将来、生活習慣病発症のリスクが高いこと。食事たんぱく質と腸内細菌叢の関係など、たんぱく質栄養の現在と今後の展開について、加藤久典先生にうかがいました。

「動物性たんぱく質はリジンが豊富で動物の成長にプラス」と文献に

体をつくる重要な栄養素であるたんぱく質ですが、想像以上に健康と密接にかかわっていることが明らかになってきています。いわゆる古典的なたんぱく質の栄養というものが、その後どうなっているのか、またたんぱく質の摂取の考え方、最近の新しい流れについてお話ししようと思います。

まず、鈴木梅太郎先生について触れておきます。鈴木先生はビタミンB₁を発見したことで有名ですが、ずっとたんぱく質栄養の研究をされていました。彼は欧州留学中に、日本人の体格が貧弱であることを痛感し、米を主食とする日本人と、肉が主食である欧米人とは、摂取するたんぱく質の栄養価に差があるのではないかと考え、それを明らかにしよ

うとしたのです。

帰国後の1905年、食品成分の分析だけでなく、土壌や肥料の試験にヒントを得て、人工配合飼料で実験動物の飼育を試みたのです。たんぱく質の部分を米のたんぱく質、あるいは肉のたんぱく質に置き換えて、動物の発育を比較するという計画でした。ところが、数週間で死亡してしまうことの繰り返しだったため、米のたんぱく質の栄養価を確定する実験は頓挫してしまったのです。

失敗してしまったので、ぬかの成分を研究することに方針を変えた結果、脚気予防・治療に有効な物質を米ぬかから分離し、オリザニンと命名したのです。

1920年の『東京化学会誌』に“諸種蛋白及

脂肪類の栄養価に就て〈第二報〉”と題した鈴木先生の古い文章があります（『東京化学会』1920）。当時、チアミノ酸中のアルギニン、ヒスチジン、リジンを測ることができるよう

になっており、その中で「動物性のたんぱく質はリジンが豊富で、植物性のたんぱく質はリジンが少ないから動物の成長がよろしくない」と、述べておられます。

たんぱく質は体の機能を維持する栄養素アミノ酸の供給源

ヒトの体をつくっているのは、主に水分と脂質、それにたんぱく質です。たんぱく質はヒトの体の約15%を占めますが、あまりに種類が多く、研究も多岐にわたります。

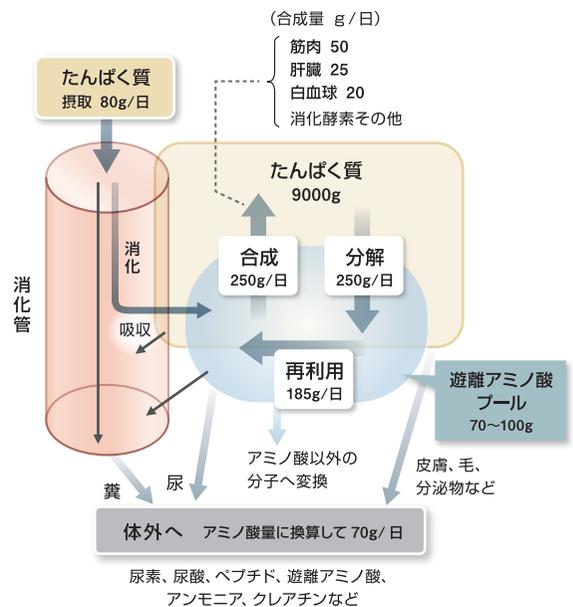
一般的に、たんぱく質とは20種類のアミノ酸が1本につながって構成されたものと定義されます。ただし、複数本からなるたんぱく質もありますし、たんぱく質の種類によっては、20種以外のアミノ酸も含まれていることが知られています。

たんぱく質は、代謝など体のさまざまな反応をつかさどっています。たんぱく質を栄養学的にとらえると「体内でさまざまに働く物質が、きちんと機能するために摂取する栄養素であるアミノ酸の供給源」といえます。

食物から摂取したたんぱく質は、体の中でアミノ酸に分解されて、別のたんぱく質をつくるために使われます。つくられたたんぱく質は、エネルギーに使われたり、神経伝達物質になったり、ほかの生理活性物質になったり、核酸になったりするのです。そうした合成、分解が毎日行われるのですから、たんぱく質をきちんと摂取する必要があります。

ヒトの体にはアミノ酸プールというものがあり、このプールされたアミノ酸で体のたん

図表1 たんぱく質の合成と分解



ぱく質合成をし、古い細胞のたんぱく質を分解して生じたアミノ酸もこのプールに戻ります。つまり、体のたんぱく質は合成と分解を繰り返しているのです。

それを数字で示したものが図表1で、報告によって150gから300gと幅はありますが、毎日それくらいのたんぱく質が分解されては合成されています。分解して再利用できるアミノ酸がそのうちの7割くらいなので、足りない分を食べ物から摂取する必要があります。

「良質たんぱく質」とは必須アミノ酸をバランスよく含むたんぱく質

たんぱく質の栄養で一番大事なものは必須アミノ酸の組成で、その他に消化吸収率がかかってきます。たんぱく質の栄養評価法としては、化学的な評価法と生物学的な評価法の2つがあります。

化学的な評価法とは、食品中の必須アミノ酸を、FAO（国連食糧農業機関）、WHO（世界保健機関）、UNU（国連大学）が算出した理想的なアミノ酸組成と比較したアミノ酸スコアで評価するものです。1975年に73年版が出て、それが85年に改訂されて、また2007年に改訂されており、結構この数字も変わってきています（図表2）。

たんぱく質を合成するには20種類のアミノ酸が必要ですが、そのうち9種類は体内で生成できない必須アミノ酸で、合成されるたんぱく質の量は、最も少ないアミノ酸量に対応することになります。図表3で見るように、例えば真ん中の精白米はリジンが65%なので、アミノ酸スコアは65ということになります。この図は鶏卵ですが、牛、豚、鶏をはじめ肉類はおおむね20種類のアミノ酸をバランスよく含んでいますし、アミノ酸スコアは100です。

いろいろな食品にどのような成分が含まれているかは、文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会が調査して公表している『日本食品標準成分表』（5年に一度改定されるので、最新のものは「2020七訂」）に記載されていますし、特にアミノ酸組成に関しては別

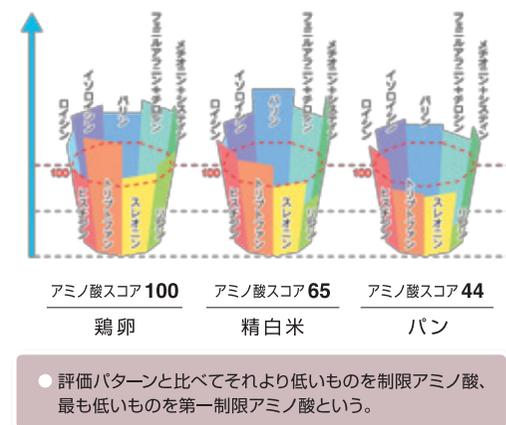
図表2 化学的な評価法

アミノ酸	アミノ酸評価パターン (mg/g たんぱく質) (FAO/WHO/UNU 2007年)
ヒスチジン	18
イソロイシン	31
ロイシン	63
リジン	52
含硫アミノ酸	26
芳香族アミノ酸	46
トレオニン	27
トリプトファン	7.4
バリン	42

食品中の必須アミノ酸を理想的なアミノ酸組成（アミノ酸評価パターン、FAO/WHOが算出）と比較した数値。

● 特定の食品に対し、窒素1g当たりに占める必須アミノ酸が基準値と比較してどれだけ含有されているかを評価するもの。

図表3 アミノ酸スコアの例



冊で『アミノ酸成分表追補 2018』が出ています。

『日本食品標準成分表』のたんぱく質含量は、ずっと粗たんぱく質量（窒素含量から換

算)でしたが、FAOなどの勧告で、2010年から粗たんぱく質量と、アミノ酸組成から求め

られるたんぱく質量を合計した量を示すことになり、現在は両方の値を併記しています。

窒素の摂取量・排泄量からたんぱく質の栄養価を測定

もう1つの生物学的評価法ですが、体重増加など成長の度合いから栄養価を評価する成長試験法と、出納試験法があります。ここでは窒素出納試験法について説明します。

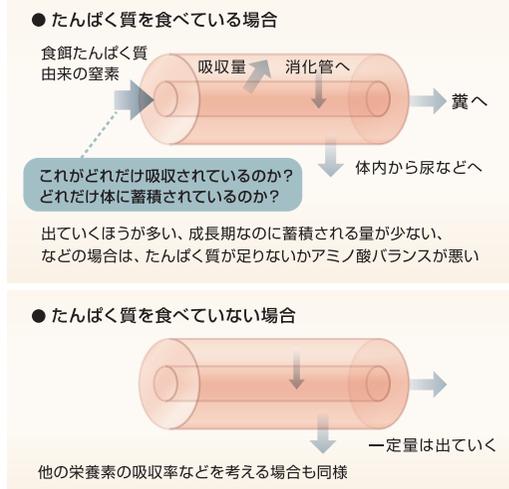
窒素出納試験法とは、たんぱく質は一定の窒素を含んでいるので、たんぱく質の代謝を考えるなら窒素を追跡すればいいというものです。摂取窒素量と排泄窒素量からたんぱく質の栄養価を考えますが、この窒素出納法で大事な点は、たんぱく質摂取に関係のない窒素の排出や内因性損失があるということです。

私たちが食べたものはすべて消化・吸収されるわけではありません。消化・吸収されなかった分は、主に糞として排泄されます。動物の体をちくわで表します(図表4)。食べたたんぱく質由来の窒素がどれくらい吸収されるか、あるいはどのくらい体に蓄積されるのかを求めます。

消化・吸収されなかった分は糞として出ていくわけですが、糞の何割かは食べたたんぱく質由来ではなく、消化管細胞が剥がれ落ちたものや、腸内細菌、消化液などがどうしても含まれます。あるいは、吸収されたもののうち一部は体内に保持されるのですが、代謝された残りの窒素は尿などへ出ていきます。

要は、たんぱく質がどれだけ吸収され、どれだけ蓄積されるかということです。出てい

図表4 窒素出納の大雑把な考え方



くほうが多い、あるいは成長期のはずなのに蓄積される量が少ないという場合は、たんぱく質が足りない、あるいはアミノ酸のバランスが悪いということになります。図の下にあるように、たんぱく質を食べていなくても、一定量は出ていくことになります。

窒素出納法では、たんぱく質やアミノ酸の必要量が低めに出る傾向があります。皿からこぼしたのや、皿に残っているものなどすべてを集めるのは難しいため、摂取量は実際より高く見積もる場合が多いようです。体からの窒素排泄量は主に尿と糞便ですが、これ以外にも皮膚、汗、毛髪、爪など体分泌物による損失もあります。きちんと実験する際は、専用のシャツを着るのですが、シャツに

付着した窒素も測ります。風呂に入れば、風呂のお湯も全部測るといった具合ですが、それでも総排泄量は低めに見積もられる傾向にあります。そのため、たんぱく質やアミノ酸の必要量は実際より低くても大丈夫だと考えられています。

そこで最近では、窒素出納法ではなく、指標アミノ酸酸化法を使うことが多くなっています。例えばリジンが少ない場合に、安定同位体¹³Cでラベリングしたフェニルアラニンを摂取してもらいます。たんぱく質合成というのはリジンの分しかできないので、フェニルアラニンがたくさん余ります。余ったフェニルアラニンは代謝されて呼気に出てきます。もう少しリジンがあれば、余る量が少なくなるので、出ていく量が少なくなります。充足

している時にはフラットになります。リジンがそれよりも過剰になると、要は100%のライン以上はたんぱく質合成できませんから、余るフェニルアラニンもそれ以上は増えず、曲がる点、F曲点をもってアミノ酸要求量にするという考え方です。

ただ、最新の『日本人の食事摂取基準2020年版』では、窒素出納法を用いて得られた必要量よりも指標アミノ酸酸化法のほうが高く、真の必要量より40~50%程度低いのではないかという意見もあります。これはものすごく議論されたようなのですが、現在、食事摂取基準の策定根拠として用いるためにはまだまだ研究数が少ないということで、今回の摂取基準では窒素出納法で得られた値が用いられています。

高齢期の低栄養はフレイルやサルコペニアにつながります

高齢期に差しかかると、低栄養が大きな問題になります。痩せている人のほうが、肥満や標準体重の人に比べて累積生存率が低く、生命予後が悪いというデータも多数報告されています。

いろいろな理由で食べる量が減り、咀嚼力など機能が低下することが原因として考えられます。一人暮らしなど環境の要因もありますし、ストレスや認知症など精神的要因、経済的要因、歯科の問題などで食べられなくなり、低栄養に陥ります。

図表5は1日のたんぱく質・脂質の摂取量を年齢別にしたのですが、70歳以上の高齢

者では男女ともガクッと減ることがわかります。高齢になったら肉や乳製品、卵、魚類を食べたほうが良いといわれるのは、食が細くなると全体の摂取量が少なくなり、その結果、たんぱく質が不足してしまう可能性があるからです。たんぱく質が不足するとフレイルやサルコペニアのリスクが非常に高くなってしまいますので、高齢者こそぜひ動物性のたんぱく質をとっていただきたいと思います。

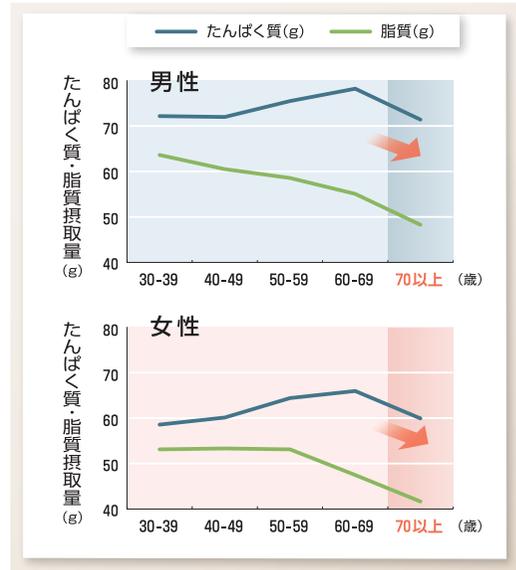
2020年版のたんぱく質の食事摂取基準では、推定平均必要量や推奨量があります。目標量というのもあって、65歳以上の高齢者については、フレイル、サルコペニアなどの予

防を目的とした量を定めないといけないということですが、これもものすごく議論されたようですが、結局難しいということになりました。ただ、目標量の下限値が少しだけ上がりました。2015年版では13だったものが、2020年版では14、15になっています。この目標量は、ほかのものはg/日ですが、%/エネルギー値になっています。

例えば男性の年齢別のたんぱく質の食事摂取基準ですが、60g/日以上という推奨量に比べ、大雑把な計算ですが80~120g/日と目標量がかなり高くなっていることが特徴として挙げられます。

低たんぱく質による弊害もあります。私たちの研究室でラットに低たんぱく質食を与えたところ、4~5日くらいで見事に脂肪肝になりました。さらに、どういうわけかアルギ

図表5 年齢別：1日のたんぱく質・脂質摂取量



(H23 国民健康栄養調査)

ニンを減らすと脂肪肝になることも、この時に見つけました。いろいろな脂肪肝のモデルがありますが、低たんぱく質食が一番明らかに出やすいと私は考えています。

母のたんぱく栄養不足で生まれた子が将来生活習慣病の可能性も

高齢者だけでなく、母親のお腹の中にいる胎児期に、母親の低たんぱく質食がもたらす影響もあります。当初は胎児期に成人病発症の起源があるという意味の“Fetal Origins of Adult Disease”という言葉が使われていましたが、この概念が拡張され、“Developmental Origins of Adult Health&Disease”仮説という言葉になっています。日本語でも「DOHaD (ドーハッド)」と呼ぶ概念です。

これは、早い時期の栄養の環境によって体にプログラミングが生じて、その結果、大人になってからの生活習慣病などのリスクが変

わってくるというものです。人類なり動物なりが、食べ物が少ない時代にお母さんのお腹の中にいたとします。そういう時期の赤ちゃんは、生まれた後も食べ物が少ないはずであり、それに備えて食べ物が少ない状況でも生きていけるようなプログラムが事前にあるはずです。そうして生まれてきてみたら、食べ物がたくさんあったということになると、プログラムと実際の状況が合わなくなって、高血圧や糖尿病、肥満などの生活習慣病のリスクが3~4倍高くなるということが最近ではわかっています。

私たちも、高血圧のモデルラットを使って、お母さんラットの妊娠中にたんぱく質が十分にある餌、あるいはたんぱく質が半分くらいの餌を食べさせ、生まれた子どもを普通に育て、大人になってから食塩水を飲ませて血圧を測定しました。すると、お母さんの栄養が悪かったラットは、さらに血圧が高くなりました。また、生存率は対照群より低く、脳卒中で死んでいくのですが、お母さんの栄養が

悪いと、栄養がいい群よりもっと早く死ぬことがわかったのです。

さらに興味深いのは、お母さんラットが一生栄養十分な餌を食べていても、おばあさんが妊娠中にたんぱく質が足りていない餌を食べていた場合、その孫は血圧が高めで、死ぬのも早くなったのです。胎児期のたんぱく質制限は孫の世代まで影響を与えることがわかったのです。

栄養環境によって遺伝子の発現が変わるエピジェネティクス現象

先ほど言及したプログラミングですが、「エピジェネティクス」という現象だといわれています。私たちの体は、精子と卵子でつくられる受精卵が分化して、目や腕や心臓などの細胞が形づくられますが、どんな細胞をつくるかはDNA^{*1}によって決まります。どの細胞も基本的には同じ遺伝情報を持っているのに、それぞれ別々の細胞になるのはなぜかという、それぞれの細胞で使われる遺伝子と使われない遺伝子が決まっているからです。使われる遺伝子と使われない遺伝子に、ある種の目印がついています。これが「エピジェネティクス制御」です。

エピジェネティクス制御には2種類あって、DNAを巻き取っているヒストンというたんぱく質に目印をつける場合と、DNAをメチル化することによって目印をつける場合があります。DNAのメチル化とは、A(アデニン)、T(チミン)、C(シトシン)、G(グアニン)という4つの塩基の中のシトシンについている水素

がメチル基(CH₃)に変わることをいいます。大事なことは、塩基配列のある部分がメチル化すると、遺伝子の働きが制御されるということなのです。

こういったことが起こる、起こらないによって、この部分にある遺伝子の発現が変わります。こうした変化は割と長期にわたって起こります。それが先ほどの現象の背景にあるのです。こういった変化は食べ物によって起こります。

ゲノム^{*2}全体に含まれるシトシンの5-メチル化状態の総体をメチロームといいます。最近の技術を使うと、お母さんの栄養が悪かった子どもが大人になって、例えば腎臓のDNAのどこがたくさんメチル化されているか、メチル化されていないかといったことを調べるメチローム解析が可能になりました。

それで、例えば血圧の調節にかかわっているであろうメチル化が変化している遺伝子と

して、プロスタグランジンE2レセプターの遺伝子が含まれていたことがわかり、この後、これに注目してたくさんの研究を重ね、

メチロームから見つけられた変化が、実際に大人における血圧関連因子にどう影響するかということを見いだしています。

* 1 DNA：正式名称はデオキシリボ核酸といい、生物の遺伝子を伝達する物質のこと。

* 2 ゲノム：遺伝子 (gene) と染色体 (chromosome) から合成された言葉で、DNA のすべての遺伝情報のこと。

1つひとつのアミノ酸過剰摂取の弊害まで研究する時代に

これまで低たんぱく質摂取の話をしてきましたが、反対に高たんぱく質食というのはどういう影響があるかについてもお話しします。最近では低炭水化物ダイエットをしている人も多く、それによって高たんぱく質摂取になっている人も多いようです。長い間にわたっての高たんぱく質摂取は腎臓の機能に影響を及ぼす、腎機能を悪くするといわれてきました。しかし、最近ではあまりその影響は気にしないでいいという論文が結構出ています。

『The Journal of Nutrition』でも、メタ解析の総説ですが、高たんぱく質食というのはリン(P)が多い食事にもなるので、そちらが影響しているのではないかという説もあります。

では、高たんぱく質食は悪くないのかといえますと、前々から動脈硬化のリスクを高めるといわれており、2020年1月に出た『Nature Metabolism』で、そのメカニズムを明らかにした論文が掲載されています。

これまでの話は、たんぱく質全部を多く摂取したらどうなるかということでした。1つひとつのアミノ酸が多過ぎるとどうなるかという研究例は非常に少ないのですが、国際アミノ酸科学協会というところが主導して、現

在、各アミノ酸の上限摂取量を決める努力をしているところです。

かつては1つひとつのアミノ酸を過剰に摂取するなど考えられなかったわけです。ところが、アミノ酸を製造する技術が進んだため、例えばボディビルダーがロイシンというアミノ酸だけをがぶ飲みするといった時に、どんな弊害が起こるかということを考えなければいけない時代になっているということです。

☆

たんぱく質の働きに関して、レジスタントプロテインという新しい概念があります。これは、たんぱく質が変換して、食物繊維と同じ働きを持つようになった栄養素のことで、コレステロールを下げる、腸内環境を整えるといった働きが期待されています。

古典的な必須、非必須アミノ酸という考え方のほかに、細胞レベル、組織レベル、あるいは発達レベルで特異的なアミノ酸を捉える研究も、今後ますます重要になってくると考えられます。

私たちの研究で、難消化性たんぱく質の1つである卵殻膜のたんぱく質を摂取すると、腸炎のモデルマウスの症状を改善したり、腸

内細菌の乱れを戻すといったことがわかっています。こうした食事たんぱく質と腸内細菌叢の関係というのは、最近非常に注目されている分野でもあります。

2021年9月には、東京国際フォーラムで「第22回国際栄養学会議」が開催されます。約120カ国が参加予定。ノーベル医学・生理学賞を受賞した本庶佑先生やWHOのテドロス事務局長にも参加いただいて、シンポジウムなども行い、グローバルレベルの栄養学の

知見などが披露されるはずですよ。

さらに、東京2020オリンピック・パラリンピックに合わせ、栄養不良の解決に向けた国際的取り組みを推進するため、2020年12月に開催を予定していた「東京栄養サミット」も、世界的な新型コロナウイルス感染症の感染拡大が継続している状況を考慮して、1年延期が決定し、2021年12月に日本政府が主導して開かれます。栄養という分野で、ますます日本に注目が集まると思います。

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 西村** たんぱく質は、体内である一定量以上は合成されなくなるとのお話がありましたが、そのように制御している要因は何でしょうか。
- 加藤** 例えば筋肉細胞の大きさが、結構強力な合成抑制因子になるという話は聞いています。
- 西村** 要するに、筋肉たんぱくが十分にあれば合成する必要がないということですね。低たんぱく質食に関連して、アルギニンが不足すると脂肪肝になりやすいとお話でしたが、理由があったら教えてください。
- 加藤** まだはっきりはしていないのですが、アルギニンが不足するとオロト酸という核酸を合成する中間因子が増えます。そのオロト酸を摂取すると脂肪肝になることもまた一方でわかっているので、今のところそれが原因ではないかと考えています。
- 清水** これまで高たんぱく質は、腎臓に負荷がかかるとされてきました。最近はどうでもないという説が多いようですが、これは一般的に認められつつある話ですか。
- 加藤** サイエンスの分野では大方そうだろうとの説が多いようです。
- 柴田** 低たんぱく質の実験で、対照群に対してほかの栄養組成やカロリーはどのようにコントロールされていますか。
- 加藤**ほかの栄養素はすべて一定で、たんぱく質を減らした分は炭水化物で補って同一カロリーとしています。低たんぱく質ですが、一方で高炭水化物にもなっているという反論はよく見受けられます。ただ、高炭水化物を高脂肪にするなどいろいろアジャストしても、たんぱく質自体を減らすことに勝る効果は今まで見られていない程度かと思います。

● かとう・ひさのり

1984年東京大学農学部農芸化学科卒業。1988年同大学大学院農学系研究科農芸化学専攻博士課程中退。1991年NIH(米国国立衛生研究所)糖尿病部門客員研究員(2年間)。1999年東京大学大学院農学生命科学研究科助教授。2009年東京大学総括プロジェクト機構総括寄付講座「食と生命」特任教授。2017年から現職。日本栄養・食糧学会会長、国際交流委員長、日本アミノ酸学会会長、アジア Nutrigenomics 学会会長など要職を務める。

カルノシンやアンセリンは高齢者のフレイルを予防する可能性が示唆されました

西村 敏英 ● 女子栄養大学教授／広島大学名誉教授



イミダゾールジペプチドは、サプリメントとして使用した場合、抗酸化作用や運動能力の向上作用などがよく知られていますが、筋肉中のイミダゾールジペプチドの働きはこれまで不明のままでした。KOマウスを使用した実験で、西村敏英先生は、筋肉内に多く存在するカルノシンが骨格筋たんぱく質代謝を制御しており、高齢者のフレイルを予防している可能性を示唆されました。

わかってきたイミダゾールジペプチドの機能

イミダゾールジペプチドとは、カルノシン、アンセリン、バレニンの総称です。カルノシンは、 β -アラニンとイミダゾール環を持つL-ヒスチジンが結合したジペプチドで、1900年に肉のエキスから発見されました。その後、カルノシンのL-ヒスチジン残基にメチル基が結合したアンセリンやバレニンが、それぞれガチョウやヒゲクジラから発見されました。

カルノシンやアンセリンは、鶏むね肉、豚ロース、カツオ、マグロ、馬ロース、鴨むね肉などの動物の骨格筋や魚肉に非常に多く含まれています。脳や嗅球などにも含まれていることがわかっています。しかし植物にイミダゾールジペプチドは全く存在していません。

カルノシンは β -アラニンとL-ヒスチジン、

アンセリンは β -アラニンと1-メチルヒスチジンから組織内、筋肉内で合成されます。カルノシンやアンセリンは、ATP（アデノシン三リン酸）が存在する中で、ATPGD1という酵素によって合成されます。生体内ではカルノシンからメチル化されてアンセリンになることもわかっています。

イミダゾールジペプチドの分解は、CNDP1という血清型のカルノシン分解酵素と、CNDP2という組織型のカルノシン分解酵素によって行われます。私たちが、鶏むね肉などを食べ、カルノシンやアンセリンを体内に取り込むと、それらは血清型のカルノシン分解酵素で一旦分解され、アミノ酸となります。これらが筋肉に運ばれて、筋肉内に取り込まれた後、カルノシン合成酵素でカルノシンやアンセリン

が合成されます。

最近、イミダゾールジペプチドの機能性に対する関心が高まり、研究報告も増えてきました。サプリメントとしての機能には、抗酸化作用が挙げられます。ヒトでの実験で明らかになった機能には、運動能力の向上作用が挙げられます。また、たんぱく質の糖化作用を防止できる抗糖化作用も明らかになっており、ロシアではカルノシンが白内障の予防薬として利用されています。さらに、カルノシンについては神経保護作用があることから、特に高齢者の認知症予防に期待できる可能性が示されています。

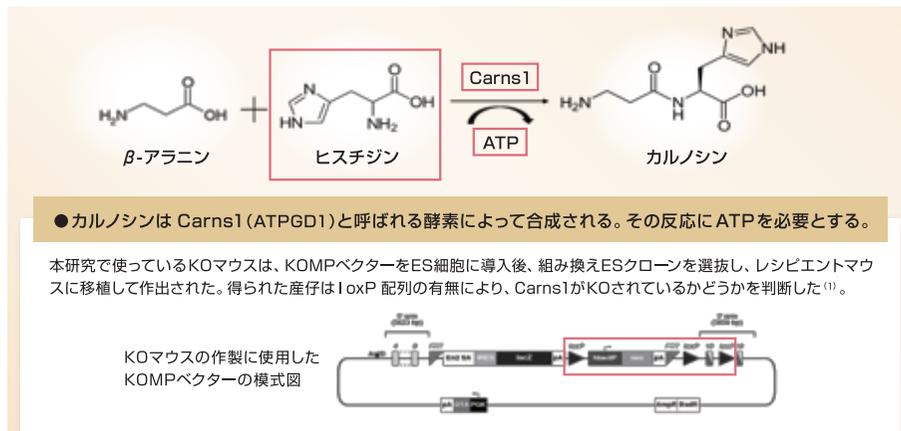
最近では、イミダゾールジペプチドを使用した機能性表示食品が出てきています。その1つは、抗疲労効果を目的としたもので、「博多地鶏」のむね肉100gの摂取で高齢者の認知予防効果が認められ、新聞記事にもなりました。また、群馬県伊勢崎市の企業が出した「氷室豚」も機能性表示食品として承認されており、これを40g食べるとイミダゾールジペプチド200mgを摂取でき、一過性の疲労感が軽減できることや、200g食べるとイミダゾールジペプチド1000mgを摂取でき、中高年の加齢に伴い低下する認知機能が維持できることが報告されています。

イミダゾールジペプチドの本来の役割を KOマウスで解析する

サプリメントとしてのイミダゾールジペプチドの機能がわかってきました。しかし、筋肉内に多量に存在しているイミダゾールジペプチドの生理作用は、未だ明確になってい

せん。それを証明するために、KOマウス*をつくり研究を始めました。まだ予備段階のデータではありますが、この機会に紹介したいと思います。本研究で用いたKOマウスの作

図表 1 本研究で用いた KOマウスの作出方法



参考文献：(1)江草 愛(2019).「カルノシン合成酵素遺伝子ノックアウトマウスの生理機能」.第73回日本栄養・食糧学会, SY12-4.

* KOマウス (knockout mouse) : 遺伝子ノックアウトの技法によって1個以上の遺伝子が無効化された遺伝子組み換えマウス。

出方法は図表1にあるとおりです。Carns1とはカルノシン合成酵素のことで、別名ATP-grasp domain-containing domain 1 (ATPGD1)と呼ばれています。私たちは、この酵素をノックアウトし、カルノシンを合成できなくなったマウスを作成しました。

今回使ったKOマウスは、ATPGD1のATPの結合部位の遺伝子部分に、loxPという配列

を入れ込んだベクターをES細胞に組み込んで、クローンを選抜してつくりました。loxP配列の有無によって、合成酵素がノックアウトされているかどうかを判断しています。今回、作出したKOマウスでは、筋肉、嗅球、脳にカルノシン、アンセリンは一切合成されておらず、確実にノックアウトされていることを確認しています。

ヒスチジンの有無で体重、摂餌量、血清アルブミン値はどう変化するのか

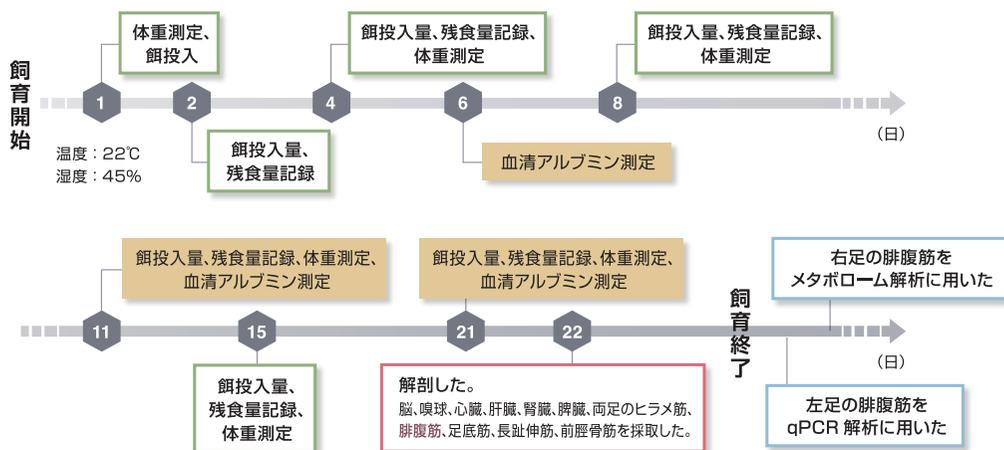
最初の実験では、カルノシン合成酵素 (Carns 1) の活性を欠失させたKOマウスと野生型WTマウス (Wild Type) を用いて、それぞれにカルノシン合成に必須のアミノ酸であるヒスチジンの有無の餌を与え、骨格筋での代謝物質の差異並びに変化を調べました。

20週齢の雄のWTマウスを8匹、KOマウス8匹を準備し、ヒスチジンを与えるWTマウス (WT His+) と与えないWTマウス (WT

His-)、ヒスチジンを与えるKOマウス (KO His+) と与えないKOマウス (KO His-) の4群に分け、各群4匹ずつで実験を行いました。飼育期間中は図表2のように、各群のマウスの体重変化、摂餌量の変化、血清アルブミン値などを調べました。

3週間後にマウスを解剖して脳、嗅球、心臓、両足のヒラメ筋、腓腹筋、前脛骨筋を採取しました。これらのサンプルを用いて各種

図表2 実験デザイン①



成分の定量と、右足の腓腹筋に関してはメタボローム解析をして約400種類の代謝物質の違いを調べました。同時に、それぞれの筋肉サンプルをRT-qPCR およびウエスタンブロットティングをして代謝にかかわる酵素の遺伝子とたんぱく質の発現量を調べました。筋肉の中で、ヒラメ筋は遅筋、腓腹筋や前脛骨筋は速筋と呼ばれているものです。カルノシンが多いものが腓腹筋と前脛骨筋になりま

す。

体重の変化は、WTマウスとKOマウスのいずれも、ヒスチジンを与えられなかった群のマウスの体重が減少しました。摂餌量の変化は、いずれの群でも徐々に増加し、最後の摂餌量は最初の1.5倍になっていました。血中のアルブミン値は、餌の種類にかかわらず4群ともアルブミン値は増加しており、群間での有意差は認められませんでした。

メタボローム解析を行いさまざまな筋肉代謝物質を比較する

メタボローム解析で定量した筋肉代謝物質をヒートマップで比較してみました。まず、エネルギー代謝にかかわる物質に注目しました。

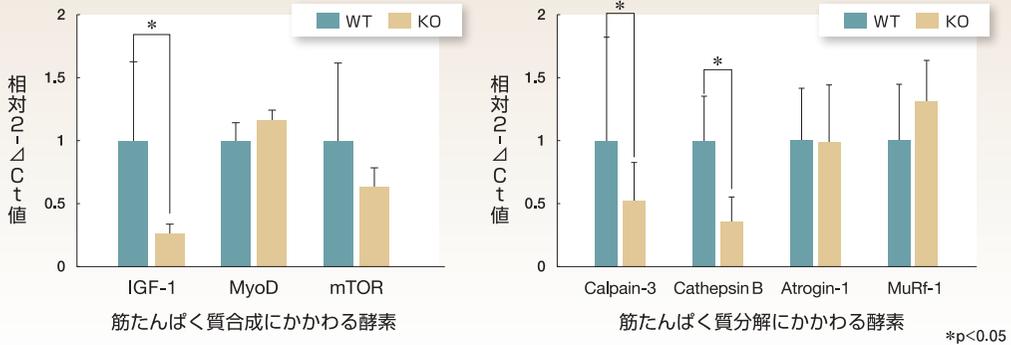
ヒスチジン含有食群では、KO His+ 群のATP、ADP、Phosphocreatine（ホスホクレアチン量）が、WT His+ より有意に高い値を示しました。各群のマウスの筋肉中ATP量を見ると、KO His+ 群で最も多く、次いでWT His+ 群、WT His- 群、KO His- 群の順でした。この結果から、必須アミノ酸であるヒスチジンの欠乏は、代謝系に影響を与え、ATPが大量に生合成されることが判明しました。また、クレアチンリン酸が多い理由を考察するため、クレアチンキナーゼの遺伝子の発現量を調べた結果、WTマウスとKOマウスの間で、有意な差は認められませんでした。これらの結果からでは、KOマウスの筋肉においてATP量が多かった明確な理由はわかりませんが、ヒスチジンが摂取されている条件

では、KOマウスはカルノシンを合成するために、ATP合成が進んでいると考えられます。このことは、KOマウス筋肉中のATP供給にかかわるAMPKの遺伝子量が、WTマウスのものより、有意に高い値を示したことから確認されました。

次に、ATPが必要とされる骨格筋たんぱく質代謝にカルノシンがどのようにかかわっているかを調べました。まずは、筋たんぱく質合成と分解にかかわる種々の酵素の遺伝子発現量の測定を行いました。図表3の左図に示すように、筋たんぱく質合成を促進させるIGF-1はKOマウスで有意に低下しました。一方、MyoDとmTORはKOマウスとWTマウスで差はありませんでした。一方、右図は筋たんぱく質の分解にかかわるプロテアーゼの遺伝子発現量の違いを示しています。プロテアソームの分解系にかかわるアトロジンやMuRf-1には差はありませんでした。しかし、カルパイン-3やカテプシン-Bは、KOマウス

図表 3 筋たんぱく質代謝関連遺伝子の発現量

●先行研究に、KOマウスの運動能力は、WTマウスより低かったことから、カルノシンの欠失は、骨格筋たんぱく質代謝に影響があると推定された。ATPの使用が抑制されたことを検討するため、筋たんぱく質合成と分解にかかわる酵素の遺伝子発現量を測定した。



KOHis+群のIGF-1、Calpain-3、並びにCathepsin Bの遺伝子発現量は、WTマウスHis+群より3~5割有意に低い値を示した。

で有意に低下しました。

さらに、遺伝子発現量に差が認められたたんぱく質に関して、ウエスタンブロッティングを行い、たんぱく質の発現量を確認したところ、同様の結果が得られ、カルノシン欠失マウスは筋肉たんぱく質の代謝が低下していると推定されました。

筋肉たんぱく質の分解が進むと、尿中に3-メチルヒスチジンが増加することが知られて

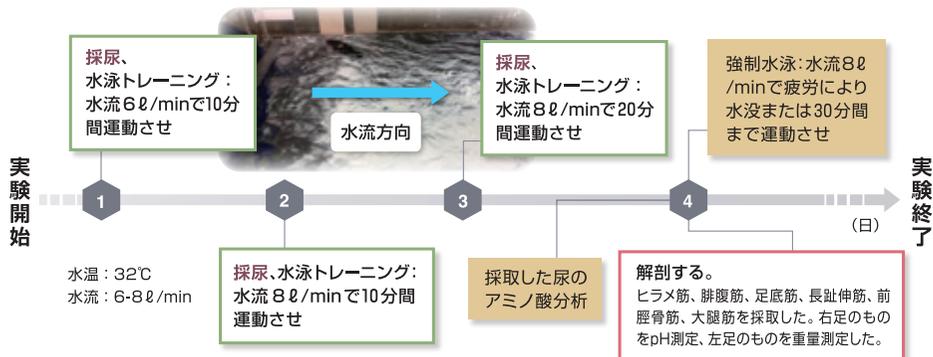
いるので、3日間の尿中の3-メチルヒスチジン量の測定を行いました。その結果、KOマウスの尿中の3-メチルヒスチジン量は、WTマウスと比べて有意に低いことが判明しました。以上の結果から、マウス筋肉におけるカルノシンの欠失は、骨格筋たんぱく質の合成と分解にかかわるたんぱく質の発現を抑え、骨格筋たんぱく質代謝を抑制していると推定されました。

カルノシンの欠失は、運動負荷で骨格筋重量の低下を引き起こす

次に、WTマウスとKOマウスに、4日間の強制遊泳をさせ、運動負荷をかけた後に、両マウスの筋肉重量や骨格筋代謝の違いを調べました。実験動物は20週齢の雄のマウスで、WTマウス4匹、KOマウス4匹の計8匹を使用しました。水流の中にマウスを入れると、必死になって泳ぎます。水流に慣れさせるため、

試験前に3日間遊泳トレーニングを実施しました。また、最初は水流を1分間に6ℓで10分間運動させました。2日目は、水流を1分間に8ℓで10分間、3日目は、水流を1分間に8ℓで20分間、4日目に1分間に8ℓの条件で、マウスが疲労で水没または30分間まで運動させました。その後、解剖し、筋肉を採取

図表 4 実験デザイン②



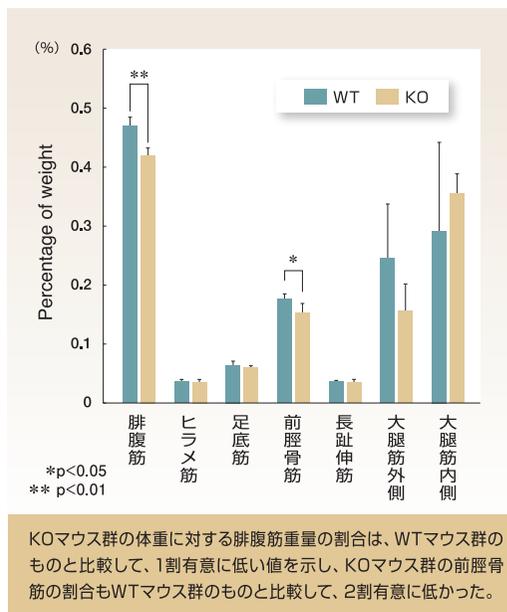
しました。ヒラメ筋、腓腹筋、足底筋、長趾伸筋、前脛骨筋、大腿筋を採取し、右足の筋肉で pH を測定し、左足の筋肉で重量を測定しました。データはすべて平均値±標準誤差で示し、群間の比較には両側の t 検定を用いました。また、 $p < 0.005$ で、統計的に有意としました (図表 4)。

体重に対する各骨格筋重量の割合を比較してみました。速筋である腓腹筋と前脛骨筋では、KO マウスの筋肉重量の割合が、WT マウスのものと比べて有意に減少しました。一方、持続的運動に使われている遅筋のヒラメ筋と長趾伸筋では、運動負荷による筋重量の減少は認められませんでした。これは、カルノシンが欠失すると、筋肉たんぱく質の合成を促進する IGF-1 が低下している KO マウスでは遊泳負荷後に筋肉たんぱく質の合成が追いついていないため、筋重量の割合が低下したと推察しています (図表 5)。

運動負荷により、筋肉たんぱく質の分解が変化しているか否か、尿中の 3-メチルヒスチジン量を測定してみました。運動後のスポッ

ト尿中の 3-メチルヒスチジン量は、KO マウス群では、WT マウス群に比べて、約 7 割も低い値を示しました。以上の結果から、カルノシンの欠失により、運動による筋肉たんぱく質の分解が抑制されることが明らかとなり、筋肉中のカルノシンは、骨格筋のたんぱく質代謝を円滑に進めるために不可欠な物質であると推定されました。

図表 5 体重に対する骨格筋重量の割合の比較



今回の内容をまとめますと、動物は、運動直後にエネルギー供給の必要性からたんぱく質分解が増大し、たんぱく質合成は一時的に低下します。そして、回復期には逆転してたんぱく質の合成が促進されます。しかし、カルノシンが欠失したKOマウスでは、IGF-1が減少しているため、筋肉の回復期に筋肉たん

ぱく質の合成が促進されなかったことが、速筋の筋肉重量を減少させた理由ではないかと推定しました。

また、カルノシンやアンセリンは、骨格筋の筋肉たんぱく質の代謝を円滑に進めることでフレイルの予防に寄与している可能性が考えられます。

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 板倉** 私たちがイミダゾールジペプチドを摂取した場合、いったん分解され体内で再合成されるのですが、例えば肝臓ではジペプチドは合成されないのでしょうか。
- 西村** 肝臓にはカルノシン、アンセリンはほとんど存在しません。筋肉、脳、嗅球に存在しています。
- 清水** カルノシンやアンセリンは、分解されたアミノ酸として体内に取り込まれ、組織で合成されるという考え方ですと、例えばカルノシン、アンセリンを摂取するというより、β-アラニンを摂取しても同じような効果が期待できるような気がしますが、いかがでしょうか。
- 西村** 確かにβ-アラニンで筋肉が増強されるとの報告があるようですが、ヒスチジンがもし足りなければ、β-アラニンがあったとしても難しいと思います。β-アラニンは必須アミノ酸ではないので、必要になれば恐らくつくられてくると思うので、私はむしろヒスチジンのほうが重要ではないかと考えています。今後、そういったことも調べてみたいと思っています。
- 大櫛** 強制水泳実験で、尿中の3-メチルヒスチジンの量がKOマウスで非常に低かったというデータで、運動時だとKOマウスの筋肉中のヒスチジン量は上がっていると考えられますが、運動後はKOマウスのほうが下がっているというのはどのような説明になるのでしょうか。
- 西村** カルノシンが存在しているWTマウスでは、運動することによって、エネルギー供給の必要性からたんぱく質分解が増大し、ヒスチジンは増えていると考えられますが、カルノシン欠損のKOマウスでは、筋肉たんぱく質の合成に関わるIGF-1の量や分解にかかわるカテプシンBの発現が低下しているため、運動後は筋肉たんぱく質は合成されず、また分解も低下しているため、最終的に尿中の3-メチルヒスチジン量が低かったと考えています。
- 大櫛** そうすると、回復期のこの差が、筋肉量の増加に関係しているということですね。
- 西村** はい。なんらかのサプリメントを与えることによって、この回復を促進できるのではないかと。今後サプリメントとしての食肉の有効性について明確なエビデンスを提示して、食肉摂取が筋肉の低下、フレイルの予防につながるというストーリーで完結できればいいと思っています。

● にしむら・としひで

東京大学農学部農芸科学科卒業。同大学院修了。農学博士。東京大学農学部助手。米国州立アリゾナ大学留学。広島大学生物生産学部助教授、教授、同大学院教授を経て、2008年日本獣医生命科学大学応用生命科学部教授に就任。広島大学名誉教授。2017年より女子栄養大学栄養学部教授。現職に至る。日本家禽学会技術賞、日本農芸化学会英文誌優秀論文賞などを受賞。著書多数。

3 矛盾だらけのコレステロール仮説

コレステロールに善玉も悪玉もありません 細胞膜の構成要素であり人体に必須の物質です

大櫛陽一 ● 東海大学名誉教授



「コレステロールが動脈硬化の原因であり、高コレステロール値により心筋梗塞、脳卒中が発症、結果的に死亡率が高くなる。そのコレステロールの中で、LDL-Cが悪玉で、HDL-Cが善玉である。」簡単にいうとこれがコレステロール仮説と呼ばれているものです。この仮説の誤りについて、大櫛陽一先生にお話をうかがいました。

仮説の誤りは100年におよぶ論争で決着がついています

この仮説の誤りについては、既に100年近くに及んだ論争で決着はついています。最近になってはまだ、この仮説の正当性を主張する人がいますので、今回は、そのだめを押すつもりでお話ししたいと思います。

今までに、誤りとして決着がついていると私が考える学説を年代順に挙げてみます。1843年、動脈硬化を発症した人の血管に、コレステロールの存在があることは知られていました。これは、血管に炎症が起こった場合には、その修復にコレステロールが必要で、そのために集まっていると考えるのが正しいのです。

1913年、ロシア人研究者のアニチコフが、脂肪の多い餌をウサギに与え、動脈にコレステロールが沈着した実験モデルをつくりました。動物性脂肪が、特に血管に悪いという考

え方からですが、ウサギは草食動物で、肉食動物ではこのような現象は起こらず、つまり人間には当てはまりません。

さらに、1961年から住民コホート研究で有名なフラミンガム研究がスタートします。高コレステロール群では冠動脈疾患発症率およびその死亡率が高いという報告がありましたが、実は、対象者の中に遺伝的にコレステロールが高い人、ファミリー・ハイコレステロール(FH)の人がいて、その人たちが死亡率を上げていたことが原因で、その人を除くとそのような傾向は全く見られないことがわかっています。

1995年はコレステロール低下薬であるスタチンが開発され、この薬の無作為化試験でコレステロールが減少すると心筋梗塞および

死亡率が下がるという報告が多数出ました。しかし、2004年から米国、ヨーロッパで臨床試験が厳格化され、罰則付きで臨床試験のやり方がルール化されると、それ以降はコレステロールが減少しても死亡率は下がらないというデータばかりで、この説も否定されま

した。

それから2011年、新しくコレステロールを下げるスタチン以外の薬として、エゼチミブ、PCSK9などが開発されましたが、これらについても総死亡に関しては有意な低下を示せていません。

肺炎や動脈硬化の死亡率は総コレステロール値が低いほうが高い

ここからは、コレステロールの個々の成分について、詳しく分析した結果をお伝えしたいと思います。最初は、全体のコレステロール、総コレステロール値(TCH)についてお話しします。

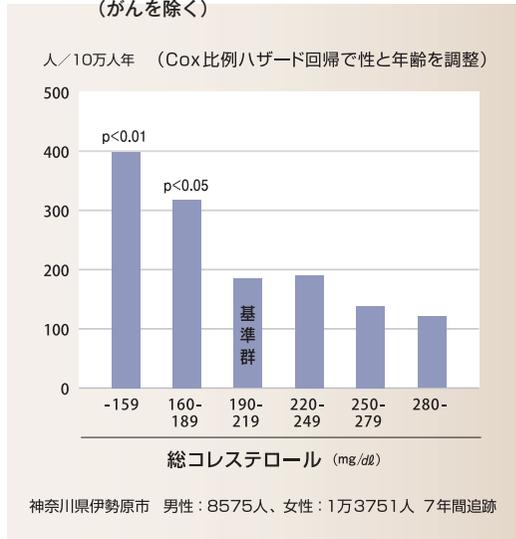
まず新しい話題としては、新型コロナ発症者は、実はコレステロールが非常に低いことがわかってきました。医学誌『The Lancet』に掲載されたデータで、まだ正式な論文にはなっていませんが、発症者は健康な人に比べ総コレステロール値では50mg/dl近く低く、悪玉といわれるLDL-Cも約50mg/dl、HDL-Cでも約10mg/dl低くなっています。

つまりコレステロール値が低い人は新型コロナにかかりやすいのか、もしくは新型コロナにかかると低コレステロールの状態が起こるのか、これからの研究が必要ですが、いずれにせよコレステロール値は低いのです。

私が行った神奈川県伊勢原市での約2万2000人超を7年間追跡した住民コホート研究では、肺炎などの呼吸器疾患(がんを除く)による10万人当たりの死亡率を縦軸にとり、総コレステロール値を横軸にして平均的な190

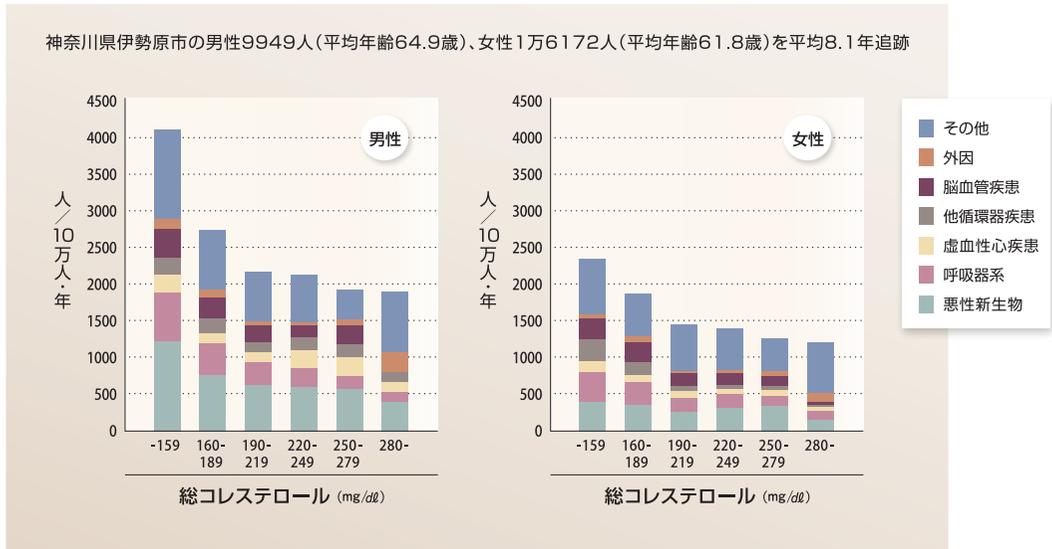
~219mg/dlを基準群として見ると、総コレステロール値の高いほうでは有意差はないのですが死亡率がむしろ低くなっています。総コレステロール値が低い群では、統計的有意に肺炎死亡が多いという結果が出ました(図表1)。新型コロナと同じ傾向だと思います。コレステロール値が低いほうが、肺炎死亡率が高いというデータは、伊勢原市だけではなく、日本中の市町村、福井市や大阪府八尾市、守口市などでも同様のデータが出ています。

図表1 総コレステロール値と呼吸器疾患死亡率(がんを除く)



(大樹陽一『コレステロールと中性脂肪で薬は飲むな』祥伝社新書 2008)

図表2 総コレステロール値が高いと総死亡率は低下する



(大榎陽一ほか『脂質栄養学』2009; 18: 21-32)

日本動脈硬化学会は、総コレステロール値が高いと動脈硬化のリスクが高まり死亡率が上がると、ガイドラインに総コレステロール値の基準値を入れていたのですが、コホート研究のデータや、海外でも同じような論文が発表されたので、総コレステロール値の基準値は取り下げました。しかし、コレステロールは悪い、コレステロールを下げる医療を続行するために、LDL-Cが悪いといっているわけです。

ちなみに図表2は、伊勢原市の死亡原因を追跡調査したものです。左が男性、右が女性で、総コレステロール値のレベルを7段階で見ますと、総死亡に関してもコレステロール値が低いほうが、死亡率が高いというデータです。悪性新生物(がん)、呼吸器系—肺炎は、統計的有意にコレステロール値が低い

と死亡率が上がることを示しています。

動脈硬化学会はこれらの研究成果を受けて、2007年、総コレステロールへの言及を避け、悪玉LDL-Cという概念を出してきました。これが高いと動脈硬化になって死亡率が上がるといように改めて、総コレステロール値はガイドラインから消えたのです。コレステロールが悪いと言いたがために、悪玉というネーミングを創作して、LDL-Cが悪いとガイドラインを書き換えました。

しかし、実はLDL-Cが高いと総死亡が上がり、心筋梗塞死亡率が上がるというデータは、エビデンスとしては一切引用されていません。ですから、動脈硬化学会のガイドラインは全くエビデンスに基づかない、自分らの都合で悪玉コレステロール、LDL-Cという概念を持ち出したガイドラインになっています。

心筋梗塞は悪玉と呼ばれているLDL-Cが原因ではありません

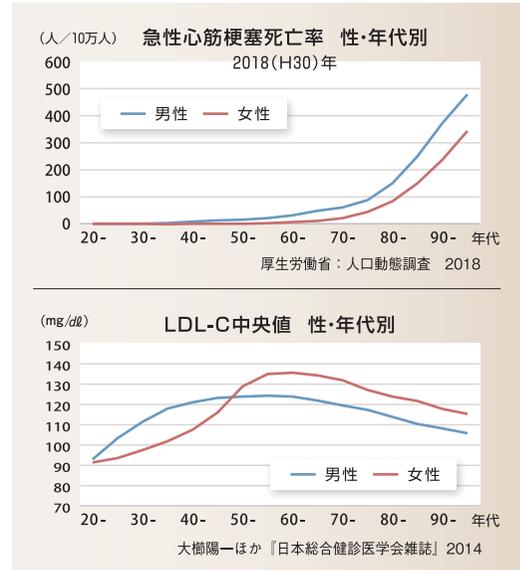
本当にLDL-Cは悪玉なのでしょうか。

図表3の上は、心筋梗塞の死亡率を厚生労働省の人口動態調査2018年で計算した図で、男性、女性別に、年代ごとに急性心筋梗塞の発症者を各群の人口で割ったものです。急性心筋梗塞死亡率は加齢とともに一様に増加していて、日本における心筋梗塞は、主に加齢による疾患だとわかると思います。

LDL-Cはどうかというと、私が全国の70万人を対象に行った調査データによると、心筋梗塞が増える年代では、むしろLDL-Cの中央値は男女とも下がっていて、日本人の心筋梗塞はLDL-Cが原因ではないことが確認できました。

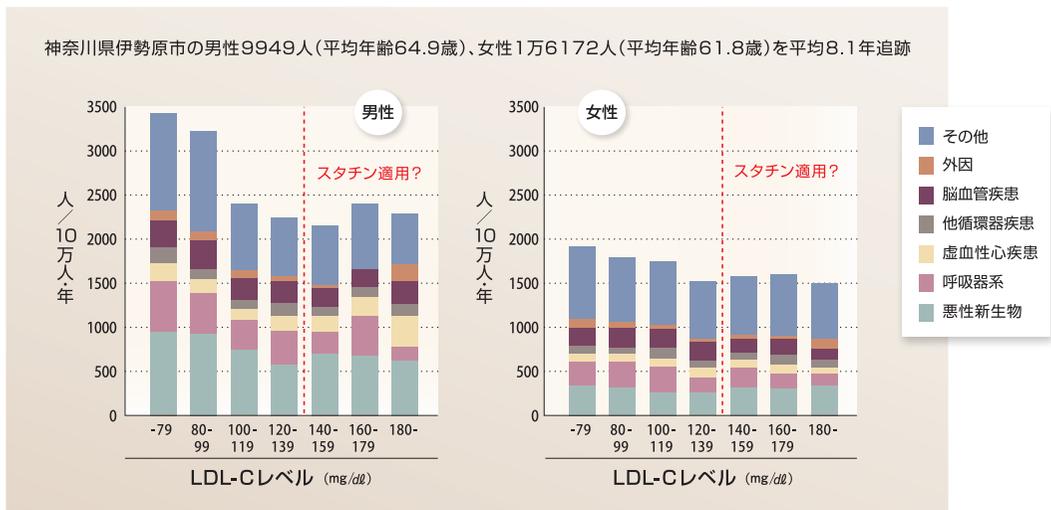
図表4も、神奈川県伊勢原市、人口10万人の都市で、左が男性、右が女性。横軸はLDL-Cレベルで、縦軸は総死亡率、また色分けして

図表3 心筋梗塞死亡とLDL-Cの加齢変化は矛盾する



あるのは死亡原因です。これも図表2の総コレステロール値のグラフとよく似ていて、悪玉といわれるLDL-Cが低いほうがむしろ総死亡率が高いことがわかります。

図表4 LDL-C値が高いほど総死亡率が低い



(大榎陽一ほか：「脂質栄養学」2009；18：21-32)

ただ、唯一男性で180を超えるところで虚血性心疾患の死亡率が少し増えますが、これは家族性高コレステロール血症(FH)が含まれています。このグラフは棒の幅が各集団の人数になっているので、実際には、FHは非常に人数が少なく500人に1人といわれています。それを除けば、悪玉と名付けたLDL-Cの低いほうが死亡リスクが高いことがわかります。

2004年から2006年にかけて、私は「革命」と呼んでいます。今まで製薬企業が行っていた治験のデータ捏造が数多く発覚しました。調査すると、治験にかかわった医師と製薬企業の間には経済的な利益供与があったことが問題になりました。

EUや米国では、治験データはプロトコルの段階から公表して、万が一不正があった場合には罰金を科すことが決まりました。特に米国では、医薬品開発の厳格化がFDA(米国食品医薬品局)によって文書化されました。さらに2010年、オバマ大統領のもとで米国医療保険法改正が行われ、「サンシャイン条項」

により製薬企業が医師や研究者に10ドル以上の経済的利益供与をした場合には、公的保険制度運用センターへの報告が義務付けられました。違反すると、最高100万ドルという高額な罰金が科せられます。その結果、以降不正がかなり減ったといわれています。

コレステロール低下薬スタチン、それから、その後に開発されたPCSK9、エゼチミブに関しても、2005年までの研究では、コレステロールが低くなれば総死亡が低下したという報告がかなり多かったのですが、2005年以降、治験が厳格化した後は、コレステロールを下げても総死亡に関しては低下効果が見られないことになっています。

私自身、40件のRCT(ランダム化比較試験)の論文を読んで、総死亡だけではなく心筋梗塞についても見てみましたが、33の論文でLDL-Cの大きさ、つまりLDL-Cの低下量と総死亡、心筋梗塞の間にはあまり関係がなく、薬でコレステロール値は下がるけれど心筋梗塞死亡との関連はないと結論づけました。

測定方法により測定値が変わるためデータの信頼性にも疑問

それから、LDL-Cに関してはもう1つ大きな問題があります。測定方法によりLDL-Cの測定値が大きく変わるという問題です。日本動脈硬化学会は、LDL-Cが悪玉だという2007年のガイドラインを出した時には、直接測定法で測ることを主張していました。

実際に直接法で測った結果が2009年にまとめられましたが、厳密な超高速回転分析機

器で測ったものと比較すると、いわゆる検査技師が測定したLDL-C値は誤差が非常に大きく、マイナス誤差52.5mg/dl、プラス誤差32.34mg/dlで、最大85mg/dlの誤差があることがわかりました。これではそのデータは使いものになりません。

コレステロールには、LDL-C以外にHDL-Cもあります。その中間にもう少し大きなIDL-C

やVLDL-Cもあります。厳密な超高速回転分析機器ではLDL-Cだけを抽出できますが、簡便法で検査技師が直接測る場合では、LDL-CだけでなくIDL-Cも混ざってしまうのが原因だろうといわれています。

この報告を受けて、動脈硬化学会は2010年、LDL-Cの測定は直接法では対応が十分ではないと、Friedewaldの計算式*を使う

ことを推奨しました。しかし実は、直接法とFriedewaldの計算式の間には大きな誤差があることがわかっています。米国でもこれが問題になり、2020年に新しい計算式が提案されました。私もこの新しい計算式の検証を65万人の検体で行いましたが、この方式でも絶対誤差でいうと数10mg/dLの誤差があり、LDL-Cの測定は非常に難しいと思っています。

* Friedewaldの計算式：総コレステロール(TC)値、HDLコレステロール(HDL-C)値、中性脂肪(トリグリセライド= TG)値の3つの測定値からLDLコレステロール(LDL-C)値を算出する式。

善玉のHDL-Cを無理に高めても心筋梗塞の死亡率は下がる

次に、HDL-Cは善玉なのか、この値を上げればいいというのは本当なのか、ですが、結論からいいますと、これも実は善玉ではないことがわかってきました。

2018年に発表された、日本人4万3000人を12年間追跡し、平均的な40~59mg/dLのHDL-C値の群に対する心血管疾患死亡リスクを調べた論文では、HDL-C値が90mg/dLを超える群では死亡リスクは有意に高いと報告されています。実は、私は2006年に、神奈川県伊勢原市(人口10万人)と福島県郡山市(人口30万人)で5年間の追跡調査を行い、やはり男性でHDL-C値が90mg/dLを超えると、統計的に有意に総死亡率が高くなるというデータを得ていました。女性ではLDL-Cが高いほうが死亡率が低いのですが、男性はU字型になっていて、一番死亡率が高いのは、HDL-Cが90mg/dLを超えて一番高い群であると発表しています。2018年のデータは同じ日本人で

行ったこともあって、10年以上前に発表した私のデータの信用度が上がったと喜んでいますが。

HDL-C善玉説を唱える人たちは、善玉だから高くなればいいと薬の開発も進めました。まずは昔からあるナイアシンという薬ですが、これはHDL-Cを高めました。心血管疾患の発症率は下がりましたが、これに関しては、2つの論文が発表されています。

開発途上にあつた CETP 阻害薬は、HDL-C から LDL-C への転送を止める(阻害する)ことによって HDL-C が上がり LDL-C は下がる、正に理想的な薬だと思われたのですが、その結果は、すべての心血管疾患の発症率が逆に上昇しました。製薬会社は開発を中止しました。

遺伝子解析の結果も出ました。HDL-C を高める遺伝子が見つかりましたが、その遺伝子を持つ人が心筋梗塞の発症リスクが低いかというと、実は低くなかったことがわかりまし

た。これらのデータから、HDL-Cを無理に高める必要はないということです。2014年にHDL-C上昇薬のメタアナリシスが出ました

が、ナイアシン、フィブラート、CETP阻害薬、いずれも死亡率を下げることはできなかったという結果が出ています。

LDL/HDL比は役に立たず non-HDL-Cの基準もバラバラ

次に、LDL-CとHDL-Cの比について見てみます。LDL-Cは悪玉でHDL-Cは善玉だったら、この比をとって見たらもっと敏感ではないかと、「LDL-C ÷ HDL-CのLH比」が提案されましたが、これも役に立ちませんでした。

これを提案していたのは、日本では動脈硬化学会、人間ドック学会、米国ではACC(米国心臓病学会)がありますが、まずその基準がバラバラです。『JAMA』(Journal of the American Medical Association)は1.4以下、日本では1.5以下がいいといっていますし、2.1以上は悪い(グリーンランド医科大学の2年間のスタチン治療の論文)、2.6以上は悪い(福島医科大学の健常者を2.7年追跡した論文)、2.5以上は悪い(オムロン健康コラムのWEB情報)というものもあります。いずれもその数値はあまり根拠がありません。私も神奈川県伊勢原市の住民コホート研究でLH比と総死亡率を見てみましたが、健康といわれている

1.4以下のほうが一番高くはなりましたが、統計的に有意差はありません。

最近声高にいわれているのが、HDL-C以外は全部悪い。LDL-Cも悪い、中性脂肪も悪い——総コレステロールの中からHDL-Cを除いたものすべてが悪玉という説です。実は、これも役に立たないようです。このnon-HDL-Cの基準というのは、2017年以降つくられてきて、日本では動脈硬化学会、人間ドック学会、米国では心臓病学会が提唱していますが、これもやはりバラバラで、あまり根拠がないというのが一目でわかると思います(図表5)。前述の住民コホート研究でnon-HDL-Cと総死亡率の関係を見ても、non-HDL-Cは悪玉だということは全くない。むしろnon-HDL-Cが低い人のほうが総死亡率が高いということがわかりました。こういうデータが出ているにもかかわらず、いまだにコレステロールの摂取制限廃止に抵抗しているグループがいます。

図表5 non-HDL-Cの基準もバラバラ

組織	制定年	低値異常	正常	境界/注意	高値異常
動脈硬化学会	2017	—	149以下	150~169	170以上
人間ドック学会	2018	89以下	90~149	150~209	210以上
米国ACC/AHA	2019	—	189以下	190~219	220以上

2000年以降コレステロール摂取制限は徐々に緩和

コレステロール摂取制限の撤廃の流れを見てみましょう。米国の National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II (NCEP ATP II) は、連邦政府の公式なコレステロールガイドラインをつくる委員会ですが、1994年、当時はまだコレステロールは体に悪いとしていて、1日コレステロール換算で300mg以内、卵なら週4個以内に、できれば1日200mg、卵で週2個以内がベストというガイドラインをつくりました。

しかし2000年以降、米国卵協会とコレステロール仮説に疑問を持つグループが論文や提言を出して、これらの制限は徐々に緩和され、2004年のNCEP ATP IIIの改訂版では、コレステロール制限、卵制限は必要ないと改められました。また、米国の食事摂取ガイドラインも、2005年にコレステロールの摂取制限が撤廃されました。臨床学会は随分抵抗していましたが、2014年、口から摂取するコレステロールはいいということになりました。しかし血液中のコレステロールについてはまだいろいろ意見をいっています。

ところが2019年、また卵、コレステロールは心筋梗塞のリスクになると『JAMA』に論文が掲載されました。しかし、これに対しては、論文の著者には利益相反がある、研究支援をしている団体に問題がある、研究方法、解析方法に問題がある、など多くの問題が指摘され批判論文が発表されました。

私も新潟県の上越保健所で、約7万人を対

象に、卵の1週間の摂取量とLDL-Cの血中濃度を比較しましたが、卵の摂取量と血中LDL-Cは関係ないと、既に2014年に発表しています。

血中LDL-Cは口から入るものが2割で、肝臓で合成されて配られるものが8割です。人によって多少の違いはありますが、大体2対8の割合です。もし、口からの2割が倍になって4割になれば、肝臓が合成を6割に抑えて調整し、口から3割の6割になったとしても、肝臓が半分休憩して4割になるというように調整し、一定になるようにコントロールされています。正常人の場合は、LDL-C受容体によって調整されています。

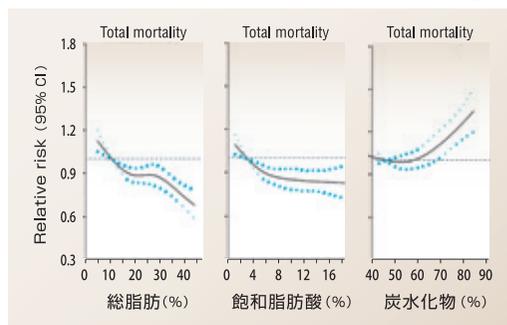
また、新しい論文で『PURE』というスタディがあります。2017年と2020年に発表されましたが、非常に大規模な研究で、18カ国13万5335人を7.4年追跡して、口から入る総脂肪や飽和脂肪酸、炭水化物の摂取量と総死亡率および心血管イベントをアウトカムとした研究です。図表6は、横軸に、左が総脂肪（トータルファット）の摂取カロリー比率、真ん中が飽和脂肪酸の摂取カロリー比率、右が炭水化物の摂取カロリー比率を表し、死亡率との関係を示す図です。

まず左側は、口から入る脂肪は総カロリーの約10%が欧米での平均ですが、増えていっても死亡率は上がらない、むしろ下がるという結果です。真ん中は、従来体に悪いといわれていた動物性脂肪である飽和脂肪酸ですが、

カロリー比率が増えても総死亡率は上がらない、むしろ統計的に有意に下がるという図です。そして右側は、炭水化物の摂取カロリー比率で、40～60%は死亡率は変わりませんが、60%を超えてくると、死亡率が統計的に有意に上がるという図です。

コレステロールは人体に必須の物質です。人間の体には37兆から60兆の細胞があるといわれていますが、細胞膜の構成にコレステロールは必須です。電気信号を通す脳神経細胞の絶縁膜としても、ホルモンの材料としても必須です。それから、胆汁の材料やビタミン

図表 6 脂質・糖質の摂取カロリー比率と死亡率



(『Lancet』2017; 390: 2050-2062)

Dの原料としても必要不可欠な物質です。コレステロールには悪玉、善玉があるわけではありません。いずれも体に必須の物質であるということが生理学ではよく知られています。

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 西村** LDL-Cは高くてもいいけれど、これらが酸化されて酸化LDL-Cが生成されるとマクロファージが貪食してアテロームができるといわれてきましたが、これについては、間違っていないのでしょうか。
- 大櫛** 酸化LDL-Cや小型LDL-Cというノーブルマーカーは、実は原因ではなくて結果だろうといわれています。つまり血管に炎症が起こり、炎症と喧嘩した結果LDL-Cが酸化した、または小さくなったということです。ですから炎症が収まれば酸化LDL-Cも減るし、小型LDL-Cも減るということです。
- 品川** 新型コロナウイルス感染症では、低コレステロールのほうが重症化し、肺炎になりやすいとのことでしたが、これはインフルエンザでも同じでしょうか。
- 大櫛** はい。インフルエンザに限らず、肺炎死亡ということで見ましたが、同じような論文が欧米に多数ありまして、新型コロナ以前から低コレステロールの人は感染症で死亡率が上がることは昔から知られていました。
- 清水** 炎症が1つのファクターとなって、むしろ結果として酸化LDL-Cができるのお話でしたが、そうなると治療にはむしろ抗炎症薬などが妥当なように思えますが。
- 大櫛** 実はスタチンを使うと炎症が一時的に収まることがよく知られています。それが、医師がスタチンをなかなか手離さない理由の1つですが、スタチンには免疫抑制効果もあるので、酸化LDL-Cが下がったから炎症を抑えたというのではなく、むしろ免疫抑制効果によって過剰炎症反応が収まるのではないかというのがわれわれの見解です。

● おおぐし・よういち

1971年大阪大学大学院工学研究科修了。大阪府羽曳野病院、大阪府立成人病センター、大阪府立母子センター、大阪府立病院などを経て、88年より東海大学医学部教授。2012年より東海大学名誉教授。2004年、日本総合健診医学会シンポジウムで、全国約70万人の健康診断結果から、日本初の男女別・年齢別基準範囲を発表。現在、大櫛医学情報研究所所長。著書に『コレステロールと中性脂肪で、薬は飲むな』(祥伝社新書)、『コレステロール・血圧・血糖値 薬があなたの体をダメにする』(永岡書店)、『間違っていた糖尿病治療』(医学芸術社)など多数。

SECTION ● 3

機能性表示食品
制度の問題点

「機能性表示食品」制度が人々の健康増進に役立つかどうかは今後の制度改善次第です

清水 誠

● 東京農業大学客員教授／東京大学名誉教授



健康増進に資する機能性という概念を取り込んだ「特定保健用食品」、いわゆるトクホの制度が1991年にスタートして以来、一部の改訂を経て、2015年には新しいタイプの機能性食品である「機能性表示食品」が登場しました。機能性表示食品の数は生鮮品も含めて急速に増加していますが、その中には有効性や安全性に疑問を感じるものも少なくありません。それらの食品について、清水誠先生にお話をうかがいました。

1984年に始まった食品の機能性を研究するプロジェクト

食品の機能性という概念が出てきたのは1984年に始まった文部省(当時)の大型研究、「食品機能性プロジェクト」でした。食品には栄養やおいしさ以外に生体を調整する機能、健康を増進する機能があるというコンセプトを世界で初めて统一的に示したプロジェクトで、1988年から第2期、さらに1992年から第3期と10年以上続く国家プロジェクトとなりました。

その後この流れは世界中に広まり、食品の機能性が研究されるようになっていくわけですが、私自身は第1期に、研究班長のお1人であった山内邦男先生の手伝いという形で参加させていただき、また第3期には外部からの公募研究者という形で申請して、プロジェ

クトに加えていただきました。

プロジェクト途上の1991年、機能性という概念を取り込んだ「特定保健用食品」、いわゆるトクホの制度がスタートしました。基礎研究の成果が国の制度設計に反映されるまでに要した時間が、非常に短いプロジェクトだったと思います。

2001年には「栄養機能食品」の制度が登場し、これとトクホを合わせて「保健機能食品」という新しいカテゴリーができました。トクホ制度は2005年に一部改訂され、現在に至っていますが、2015年には新しいタイプの「機能性表示食品」の制度が登場しました。これも保健機能食品を構成する機能性食品群の1つとして、現在に至っています。

私自身、当初トクホの管轄省庁だった厚生省、その後消費者委員会、食品安全委員会の専門委員、座長としてその審査・評価に当たってきました。さらに、消費者庁などから委託を受けた(財団法人)日本健康・栄養食品

協会の各種検討委員会の委員、座長としてもかかわってきました。そのような経験の中で感じた機能性食品をめぐる問題点について、アカデミアと産業界の両面からお話ししようと思います。

トクホは健康増進作用の科学的証拠を有しその表示を許可された食品

トクホ(特定保健用食品)は、医薬品と食品というそれまでの分類の境界に生まれた食品です。特徴は2つあります。1つは、一定の科学的証拠を持った健康増進作用を有する食品であること。これまではそういう食品はありませんでした。もう1つは、健康増進作用を表示することが法令で許可された食品であることで、これも世界に先駆けた出来事でした。1993年に最初の製品が出てから、トクホは急激に数が増えましたが、現在は若干減少気味。それでも2020年4月の時点で1073品目が許可されています。

トクホの効能(用途)は、整腸機能(便秘や下痢)、歯の健康維持(むし歯)、ミネラル吸収促進(骨・歯)、骨の健康維持(骨粗しょう症)、歯茎の健康維持(歯周病)、肌の手入れ(乾燥肌)、血圧調節(高血圧)、血糖値調節(糖尿病)、コレステロール調節(動脈硬化)、中性脂肪調節(肥満)の10カテゴリーに分類され、主に生活習慣病を予防する目的でつくられた食品となっています。

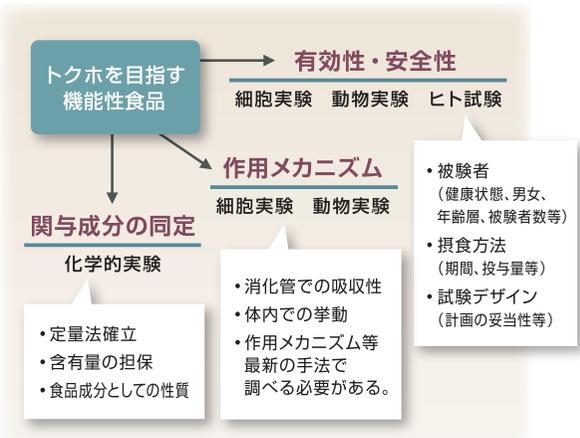
トクホはあくまで食品で、病気の名前を表示することは許されていません。いわゆるタブレットやカプセルのような形状のものもあ

りましたが、基本は加工食品です。ヨーグルトやお茶など一般の食品を介して健康機能を提供しようというのがコンセプトで、これが薬品とは違うところです。

現在1073品目を数えるトクホは、年間売上高約6500億円の市場規模に育っていますが、申請する食品企業にとっては大変厳しい3つの要件が課せられています(図表1)。

1つは、それを食べることで、ある健康効果が生まれるという有効性と安全性の確認です。インビトロ(細胞実験)、インビボ(動物実験)、そしてヒト試験によりそれらを実証しなければなりません。ヒト試験については、薬

図表1 特定保健用食品の申請に当たって申請者側が明らかにしなければならない要件の例



品の審査の手法などが参考にされてきましたが、被験者の選定法、摂食方法、計画の妥当性を示す試験デザインなどは、食品企業が独自に考えなければなりません。

同時に、どのようにして効くのか、吸収性はどうか、体内動態はどうかという作用メカニズムを、最新の方法で解明あるいは推論することが求められています。ここ20～30年は自然科学の実験手法も急激に進化していて、開発する側としては、これらの条件をクリアするのは大変です。

それからもう1つ、食品はいろいろなものの混合物です。その中のどういう成分が効いているかを明確にしなければなりません。これも企業にとっては非常に難しいことです。こういったデータをすべて提出して、内閣府の消費者委員会および食品安全委員会で審査を受けて認可を受けることになります。

上記のようなプロセスで示されたエビデンスをどこまで信用していいのかという議論は常にありますが、一定の Evidence-based health food (科学的根拠に基づく健康食品)であるトクホの制度は、30年くらい経って社会的にも認知されるようになっていきます。

トクホの審査は、基本的には個別審査で、1つひとつの製品をそれぞれ別個にチェックしなければなりません。企業が認証を求めて申請する製品は次々に出てくるのに対し、製品ごとに試験方法や評価基準が異なっているため、評価委員会では審査の統一性に悩んだこともありました。その後、ヒト試験の基本的な考え方をまとめて、企業にとっても審査する側にとっても、試験の内容をわかりやすくしようという機運が生じてきて、ようやく2013年に消費者庁が審査基準の検討事業を立ち上げました。

試験方法については、例えば二重盲検比較試験の RCT (ランダム化比較試験) の方法をとる、結果の判断は前後比較ではなく群間比較による、被験者は社外ボランティアにかぎる、評価指標を明確化するなどいろいろと決めていきました。その結果、血圧、コレステロール、血糖値などに関するヒト試験を、それぞれどういう条件で実施すべきかが指針として決定され、発表されました。消費者庁のホームページに掲載されているので、現在は、開発する側はその指針を見て、どういう試験が必要かを整理できるようになっています。

新しい方法論を使って機能性食品の有効性を評価する動き

このようにしてトクホ制度は少しずつ進歩してきましたが、機能性の評価手法をさらに見直そうとする動きも出てきました。トクホに関しては科学的に妥当と考えられるヒト試験の指針もできて、評価手法がほぼ確立され

たわけですが、もっと斬新な手法、21世紀的な機能性評価法はないかという議論が生まれたわけですね。2011年に消費者庁の委託事業で行われた「機能性評価モデル事業」がその1例です。ここで検討したのは、簡単にいう

と、文献データベースを使った機能性評価を食品に関してやってみようというものでした。

21世紀には、食品の機能性に関して非常に多くの論文が公表されており、それらを取載したデータベースも充実してきています。また、それを使ったメタアナリシスやシステマティックレビューの論文もいろいろ登場してくるようになってきました。このような時代背景から、研究論文をベースにした新しい方法論を使って機能性食品の有効性を評価しようというのが、この「機能性評価モデル事業」のコンセプトでした。

この事業で有効性のランク付けの対象としたのは、いわゆるサプリメント、健康食品です。研究者たちの多くが疑念を持っていたいわゆる健康食品ですが、現実には1兆円超の売り上げがある。これが本当に効かないのか、効くという根拠があるのかを調べてみたわけです。

健康食品によく使われている11の成分を選び、その機能性について文献データベースを使って評価を試みました。例えばルテインは加齢黄斑変性の進行抑制、ヒアルロン酸やグルコサミンはひざ関節の改善など、成分と期待される機能をキーワードにして調べました。すると、それなりの効果がありそうなものがいくつも出てきました。

例えばn-3系脂肪酸は、心血管疾患リスク低減、血中中性脂肪低下、関節リウマチ症状緩和という点において有効性がかなり確からしいと、Aランクの評価を得ました。表に黄色で示したBランク(多分効果あり)という評価も少なからずあるなど、文献調査に基づく食品

図表2 消費者庁から依頼されたものなど11品目の評価

成分名	期待される機能	評価
セレン	前立腺がんの予防	B
	膀胱がんの予防	D
	食道がんの予防	D
	原発性肝がんの予防	D
n-3系脂肪酸	心血管疾患リスク低減	A
	血中中性脂肪低下	A
	血圧改善	C
	関節リウマチ症状緩和	A
	乳児の成育・行動・視覚発達補助	B
	うつ病の緩和と発生率低下	C
	心血管疾患リスク低減(α-リノレン酸)	B
ルテイン	加齢黄斑変性の進行抑制	B
	白内障の予防	D
コエンザイムQ10	心機能改善	B
	高血圧症の血圧改善	C
	スタチンによるコエンザイムQ10欠乏状態の改善	B
ヒアルロン酸	膝関節痛改善	C
	皮膚の保湿	C
ブルーベリーエキス	視機能改善(視力回復、眼精疲労改善)	C
	血流改善	D
グルコサミン	変形性膝関節症の症状改善	B
分岐鎖アミノ酸(BCAA)	筋たんぱく質の合成促進・分解抑制	B
	運動により生じる筋損傷・筋肉痛の軽減	B
	運動による疲労の軽減	C
イチヨウ葉エキス	血流改善	C
	認知機能改善	B
ノコギリヤシ	軽度から中程度の良性前立腺肥大に伴う頻尿、排尿障害の改善	B
ラクトフェリン	感染防御	B
	免疫調節機能の向上	B
	脂質代謝改善	D
効果のランキング	A:確からしい B:多分 C:可能性がある D:証拠が不十分 E:効果はなさそう F:負の効果	

の機能性評価は、それなりに有用かもしれないという驚きの結果になりました(図表2)。

ただし、これは初めての試みでもあり、いろいろな問題も見つかりました。例えば出版のバイアスリスクの問題がありますし、実験計画や試験データと論文の結論の間に乖離が

あるとか、被験者の選抜に問題があるとか、方法論的な問題点など、改善しなくてはいけない課題があるのがわかりました。それでも、

文献調査による機能性評価もそれなりに役に立つかもしれない、というのがこの時の結論だったと理解しています。

機能性表示食品の効能・安全性は企業の自己責任に依存

実際に、2010年代になると、いろいろな文献調査による機能評価が行われるようになり、文献情報に基づく機能性食品の開発も可能との機運が高まりました。そして国がこれを受けて新しい機能性食品の枠組みをつくったのです(図表3)。トクホと栄養機能食品に加え、3つ目のカテゴリーとして「機能性表示食品」の制度が、2015年に登場したわけです。以下に、機能性表示食品とトクホを比較してみましょう。

トクホは、開発した企業がさまざまな実験をして、そのデータを付けて当該食品を消費者庁へ申請し、それを国の委員会が審査をして認可をするというスタイルをとります。一方、機能性表示食品は、開発企業が効能・安全性を評価する際に、トクホのように自分で実験しデータを出してもいいのですが、そうせずに、文献調査の結果だけで効能を主張してもいいというのが1つの特徴です。

つまり文献調査を行い、効果があると企業

が判断したら、その製品を機能性表示食品として消費者庁へ届け出ることができます。ここでは国の委員会は審査しません。書式が整っていれば受理し、リストに載せるというのが機能性表示食品です。ですから、効くか効かないか、安全か安全でないか、企業の自己責任で判断されている食品なのです。このような制度が妥当なものかどうかについては意見が分かれるところではありますが、こういう新制度ができた結果、いろいろな食品が次々に届け出されてきました。

用途で見ると、機能性表示食品全体の3分の2くらいは、今までのトクホで開発されているような生活習慣病や整腸機能などを対象としたものですが、それ以外の新しい機能を謳ったものもたくさん出てきました。

例えば、記憶、目、ストレス、睡眠、関節、疲労、筋肉、尿酸値の改善があります。目鼻不快感の改善は、もともとは花粉症を想定したものの。さらに肝機能、排尿の改善という機能も出てきました。どちらかという、生活習慣病の予防というよりはQOL(生活の質)向上の機能という色彩が濃いものですが、同時に、高齢者が抱えるいろいろな問題点を解決する食品として、世の中から期待されているものが多いと感じます。

図表3 保健機能食品の枠組み

医薬品	保健機能食品(2001年~)			食品
	栄養機能食品 (2001年~)	特定保健用食品(トクホ) (1991年~)	機能性表示食品 (2015年~)	
				いわゆる健康食品

こういう新しい機能が出てきた背景には、科学の進歩に伴って、以前にはなかった評価指標がたくさんそろってきたことが挙げられます。睡眠・ストレスに関していえば、昔は眠気（VAS評価）の有無のような主観的なデータで評価を下していましたが、今は睡眠パターンを脳波で測定したり、交感神経の活動を脈波センサーで測るなど、客観的なエビデンスを得るための手法がいろいろできてきました。

目の疲労に関しても、単に目が疲れたというのではなく、縮瞳率、瞳孔の緊張率、コントラスト感度、グレア感度を測定するなど、新しい評価指標の確立によって、新規の機能が表示できるような土壌が作られてきました。

さて新しい機能性を評価するための指標が出てくると、それに伴って新しい機能性成分が発見されてきます。図中のアンダーラインがついているものは、トクホ製品に既に使われてきた機能性成分ですが、それ以外は、機能性表示食品が出てきたことによって初めて世の中に姿を現した機能性成分です（図表4）。

これらの中には食肉に関連する成分もあります。イミダペプチドとは、正しくはイミダゾールジペプチド（カルノシン、アンセリン）のことで、鶏や豚などに多く含まれ認知機能や肉体疲労を改善する機能を持った成分です。BCAA（分岐鎖アミノ酸）は肉体疲労改善に、ロイシンなどのアミノ酸は筋肉増強成分として登場しています。非変性II型コラーゲン（鶏軟骨由来）は、抗炎症作用があり、関節（膝・腰）の痛みを改善する機能性成分として使われています。

図表4 機能性表示食品の機能性成分

食肉関連の機能性成分	
1	目の疲れ アスタキサンチン、DHA、ルテイン アントシアニン、クロセチン
2	睡眠・ストレス グリシン、テアニン、GABA 清酒酵母、セサミン
3	認知（記憶）機能 ギンコライド、イミダペプチド*（豚・鶏肉） ヒスチジン、DHA/EPA
4	肉体疲労 GABA、BCAA、イミダペプチド*（豚・鶏・魚肉） CoQ10、クエン酸、ライチポリフェノール
5	筋肉増強 アミノ酸（BCAA等）、ヒドロキシメチルブチレート
6	関節（膝・腰） 非変性II型コラーゲン（鶏軟骨）、グルコサミン
7	肝機能 クルクミン
8	目や鼻の不快感 緑茶メチル化カテキン、カフェ酸
9	尿酸 アンセリン、ルテオリン、乳酸菌

*イミダペプチド：イミダゾールジペプチド（カルノシン、アンセリン）

もう1つ注目すべきは、トクホにはなかったタイプのものが機能性表示食品に出てきたことです。トクホは、いわゆる加工食品として開発されてきましたが、機能性表示食品では、飲料、調味料、調理油、発酵乳、ご飯、麺類、パン、菓子類、ソーセージなどの加工食品以外に、農林水産物が加わりました。骨を強くするミカン、内臓脂肪を減らすリンゴ、ストレスを減らすメロン、体脂肪や記憶を改善する魚といった生鮮食品まで出てきてしまったのです。

実はこのような食品が登場する前に、農林水産省は、生鮮品にも機能性を謳えるかどうか、（財）日本健康・栄養食品協会に評価を委託しました。私が座長を務めたその評価委員会での議論では、農林水産物、生鮮品に機能性表示をすることには多くの課題があるという慎重論が強かったように記憶していますが、政府の規制緩和方針のせいでしょうか、いつの間にか生鮮品の機能性表示食品が一気に世の中に出てきたのでした。

機能性表示食品には機能性成分を利用した食肉加工品も登場

機能性表示食品の中には、機能性成分を添加してつくった食肉加工品もあります。

加工肉製品の例としては、ポークソーセージにDHAやEPAを加えたものがあります。これを食べると血中中性脂肪が下がると謳っている製品で、同様の製品はトクホにもあります。また、ロース生ハムにGABA(γ-アミノ酪酸)を配合して、これを食べると血圧が上がりにくいという肉製品もありました。

少し変わった肉加工品には、牛丼の具材があります。例えば、腸管での糖の吸収を抑制する機能を有するサラシノールという成分を添加した牛丼の具材があります。これを食べれば、通常の牛丼を食べた時よりも血糖値の上昇が抑制されるという仕組みです。また、GABAを入れて血圧の上昇を抑制すると謳った牛丼の具材もあります。牛丼を食べて血圧が上がるかどうかは知りませんが、さらに膵リパーゼを抑制、あるいは肝リパーゼやリポたんぱくりパーゼ(LPL)を活性化するという研究データがあるグロビン由来ペプチドを添加することで、血中の中性脂肪の上昇を抑制する牛丼も機能性表示食品として登場してい

ます(図表5)。

一方、食肉そのもの(生鮮肉)の商品も登場しました。「はかた地どり」や「氷室豚」です。「はかた地どり」は鶏むね肉の塊が密封されたパッケージとして販売されており、「認知機能の向上をサポートさせる!!」と目立った機能性表示がついています。「氷室豚」も、疲労感の軽減、記憶力の維持などが大きく表記されています。いずれの肉も、カルノシンやアンセリンのようなイミダゾールジペプチドの機能性を利用したものです。食肉も機能性表示食品の中に入ってきて、いろいろと話題を提供しつつあるというところでしょうか。

図表5 食肉の機能性表示食品

牛肉に機能性成分を添加⇒血糖値・血圧・中性脂肪の調節



食品の有効性を裏付ける科学的エビデンスは本当に信頼できるのか

機能性表示食品はスーッと現れて、瞬間に市場が拡大したという印象がありますが、さまざまな問題があります。例えば、「有効性を裏付ける科学的エビデンスは本当に信頼で

きるのか?」、「安全性はどの程度担保されているのか?」、「生鮮品の機能性表示食品は本当に有用なものか?」といった点は、首を傾げる人が多いところではないかと思えます。

まず、効能に対する信頼性ですが、食品の場合はシステマティックレビューの質が低い論文が多いのが実情です。ヒト試験の被験者数が少ない、数人から十数人ということもあります。それだけの結果で結論を導き出しているのか。さらに、安全性ですが、サプリメントタイプの製品の場合、効果のありそうな素材を乾燥、抽出、濃縮したりしてつくりますから、その中に含まれる関与成分以外のいろいろな成分・不純物の濃度が、最終製品では高くなるわけです。そういうものの安全性がきちんと評価されていないケースが多いのは甚だ問題です。

それから、企業のデータの中には、数年間販売をしていて問題はなかったから安全ということ論拠に届け出しているところも多く、これも問題です。

これはトクホの審査会でも長いこと議論してきたことですが、FDA（米国食品医薬品局）などでは25年くらい、オーストラリア、ニュージーランドでは2世代から3世代くらい食べ続けて問題がないのであれば安全といっている、というようなガイドラインを使っています。それに比べると、日本の機能性表示食品の食経験のデータは極めて甘いと言わざるを得ません。

現実離れた生鮮品機能性表示食品の摂取目安量

生鮮品については、作物の出来具合が違ったり関与成分の濃度も変化すると思われれます。生産者は作物中の濃度を担保するよういろいろ努力しているようですが、どうやって確保するかは難しいだろうと思います。また、生鮮品ですから調理をします。煮たり焼いたりすることによって機能がどのように変化するか気になりますが、そういうことに関する情報はあまりないまま売られているのが現状です。

もう1つ、生鮮品でも、機能性表示食品になっている場合は、必ず1日の摂取目安量を表示しなければなりません。しかし生鮮品の場合は、その量が多すぎて現実的ではない場合も少なくありません。ある大豆もやしでは摂取目安量が200gです。もやし200gを毎

日食べ続けると、骨は強くなるかもしれませんが、食事バランスが崩れ、ほかの心配がいろいろ出てきそうです。

そのような疑問や不具合を解消するために1～2年前に少しルールが変わり、50%充足というルールができました。ケールは1パック60gを食べるとルテインの摂取目安量の50%が充足されます。トマトも4～10個食べ続けるのはさすがに辛いけれども、2～5個でリコピンの摂取目安量の50%が充足されます。こういう表示が可能になり、消費者には少し利用しやすくなりました。それでも、残りの50%はどこかほかからとってくださいということになりますので、ちょっと工夫が必要になります。

前述の「氷室豚」の摂取目安量は、疲労感

に関しては40g（記憶力改善に関しては200gですが）でいいので、まあリーズナブルだと思いますが、毎日食べられるかというところもいきません。さまざまな機能性表示食品が開発されたことはよしとして、生鮮品の使い方に関しては新たに整理をしないと混乱するだけではないかという気がしています。

機能性表示食品の制度がスタートして5年半経ちました。その間、急速に拡大して現在3000品目以上の製品が世に出ています。中には怪しいものも少なくありません。そこで、消費者庁は「事後チェック指針」の運用を決めて、2020年4月から実施しています。届け出の後、当該製品に行き過ぎた広告がないか、機能性の根拠となる科学的エビデンス

に問題がないかなどをチェックして、行政処分を未然に防ぐのが目的です。

また、科学的エビデンスに疑義が出た場合に評価を依頼する第三者機関として、「エビデンスレビュー評価委員会」を6月から設置しています。野放しにはしないで、少しずつきちんとしていこうという姿勢はうかがえますが、機能性表示食品が本当に人々の健康増進に役立つ食品になり得るかは、制度の成り立ちにかかわってきた人間の1人として、いろいろと危惧するところです。

少し自省を含めた内容になりましたが、問題点をご理解いただいた上で、これからの機能性表示食品を見ていただければと思う次第です。

■ 討議の抜粋

(敬称略)

- 西村** トクホは個別認可型の制度であると思いますが、機能性表示食品の場合はシステマティックレビューで取り扱われている成分さえ含まれていれば、すべて認可されると考えてよろしいですか。
- 清水** 機能性表示食品については、消費者庁にはそもそも認めるという概念がなく、申請書を審査という形をとりません。届け出された書式が整っていれば受理し、商品リストに載せるだけです。あくまでも企業責任に依存した食品で、ある意味、性善説の下で成り立つ食品制度だと思います。多くの論文を精査し、きちんとしたシステマティックレビューによって機能が確認されたのであればまだしも、今回の制度では、根拠論文は1報でいいのです。これでは信頼性に欠けますので、開発側はもっと真摯に考えなければいけないと思います。
- 西村** 食品は調理されている場合がありますので、調理により機能性成分が変化する可能性もあります。例えば「機能性成分は何度で加熱すれば成分は変化しない」という記載があれば、使用する人にとって有益な情報になると思いますが…。
- 清水** 機能性表示食品の販売には、本来そういうデータが必要です。企業も次第にその辺がわかってきているようですが、もう少し詳しい調理法をセットで売るといった工夫が必要なのではないかと思っています。

● しみず・まこと

1972年東京大学農学部農芸化学科卒業。1977年同大学大学院農学系研究科博士課程修了。農学博士。東大農学部助手、静岡県立大学助教授、東大農学部助教授を経て、1996年東大大学院農学生命科学研究科教授。2013年定年退職。同年東大大学院農学生命科学研究科特任教授（食の安全研究センター）、東京農業大学応用生物科学部教授を経て、現職。日本学術会議会員、内閣府食品安全委員会専門委員（座長）、消費者委員会専門委員、IUFOST（国際食品科学工学連合）-Japan 理事長、日本農芸化学会会長、日本食品免疫学会会長などを歴任。

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>

令和2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