健康・栄養ニュース 第11号

平成17年3月15日発行　第3巻4号（通巻11号）

目　次

巻頭言 ―― 2

国立健康・栄養研究所の成果と今後への期待 …… 細川　優

研究プロジェクト紹介 ―― 3

いま研究室では：身体活動調査研究室の場合 …… 宮地　元彦

健康・栄養研究雑感 ―― 4

疾病予防のための新しいQOL評価法の必要性 …… 江崎　治

研究成果紹介 ―― 5

転写共役因子p300/CBP-associated factor（PCAF）と PCAF-Bは、子宮における正常なエストロジェン作用に必要である …… 井上絵里奈

n-3系脂肪酸（EPAあるいはDHA）と中鎖脂肪酸を含む新規構造油脂の機能性 …… 永田　純一

抗酸化能を有する微量元素量が加齢によって減少する傾向にある …… 近藤　雅雄

レジスタンス運動は中心動脈を硬くする …… 宮地　元彦

※本ニュースレターは当研究所のホームページ（URL: http://www.nih.go.jp/eiken/index.html）でも公開しています。
インターネットによる定期的な配信をご希望の方は、ホームページよりお申し込み下さい。

独立行政法人 国立健康・栄養研究所

国立健康・栄養研究所の成果と今後への期待

実践女子大学生活科学部教授　**細川　優**

国立健康・栄養研究所も2001年に独立法人化されてから早４年が経過し、今年は中期目標の最終年を迎えようとしている。2006年には成果と目標の達成度が評価されるのであろう。昨年秋にはその成果の１つというべき「日本人の食事摂取基準（2005年版）」が公表された。エネルギーの食事摂取基準には、中期目標の１つに掲げられている日本人のエネルギー消費量基準値に関する研究の成果が盛り込まれている。すなわち二重標識水法を用いて健康な一般的日本人のエネルギー消費量を実測し、その結果を基にして従来の生活活動強度に変わる身体活動レベル（PAL）が設定された。また、食事摂取基準には、生活習慣病のリスク低減の観点から、栄養素によっては新たに目標量も設定され、社会的ニーズにも応えている。食事摂取基準は、栄養士・管理栄養士など栄養に関わる専門家が、栄養評価や栄養計画に利用する基準となる数値である。しかし、研究所の役割には成果の普及も求められていることから、今後は社会的ニーズをふまえて専門家に限らず一般人にも分かりやすい形での情報の発信もお願いするとともに、さらなる研究成果を期待している。

管理栄養士養成校にとっても2006年は教育努力と成果が問われる年になる。2001年に改正された栄養士法が2002年４月から施行され、それに伴い来年３月の卒業生から管理栄養士国家試験の一部免除が廃止され、新しい枠組みのガイドラインに則った管理栄養士国家試験が実施される。栄養士法の改正に先立って、21世紀に求められる管理栄養士の役割と業務が議論され、社会問題にもなっている生活習慣病の発症と進行を防ぐためには、食生活の改善が最重要であり、個人の身体状況や栄養状態あるいは食行動などを総合的に評価・判定し、適切な栄養指導プログラムの作成と実施、および評価ができる専門知識と技術をもった管理栄養士が必要であるとされた。このような管理栄養士を育成するために、管理栄養士養成の教育内容も大幅に見直された。また、今年４月から栄養教諭制度も発足し、管理栄養士養成校では栄養教諭のための教職課程を準備している。栄養教諭は、朝食欠食や偏食など子供達の食生活の乱れが深刻化する中、子供達に正しい食習慣を身に付けさせる役割を担っているが、これは単に子供達だけの問題ではなく、家庭を含めた食育や栄養教育が必要であろう。現在、さらに高度な専門的知識をもつ管理栄養士を育成するために、専門職大学院大学設置の必要性も議論されている。将来は、国立健康・栄養研究所が大学院大学の教育内容においても中心的役割を担うことを個人的には期待している。

研究プロジェクト紹介

いま研究室では：身体活動調査研究室の場合

健康増進研究部　宮地　元彦

健康増進研究部・身体活動調査研究室では、健康増進と運動に関する人の対象とした研究を推進しています。運動や身体活動が体力の増進や生活習慣病の予防に有用であることは周知の事実です。さらに、我が国の高齢化の加速に伴い、生活習慣病予防に加えて、最近では高齢者の要介護の予防に対する運動や身体活動の効果に強い期待が寄せられています。一方で運動や身体活動を体力づくり・生活習慣病予防・介護予防に有効活用するための科学的根拠は十分と言えるでしょうか？十分でないとするとどんな知見が足りないでしょうか？課題を以下の４つに要約できそうです。

1．生活習慣病予防に関してどの疾病にどのようなタイプと量の運動が効果的か？
2．効果に伴って生じると推測される副作用は明らかか？
3．欧米諸国の知見ではない日本人を対象とした知見に基づいているか？
4．医学的効果に加えて、生活の質の向上に視点が置かれているか？

これらをふまえ研究を実施しています。

１つ目の課題に関して、従来は、低い強度の全身運動、すなわちウォーキング、ジョギング、水泳などのいわゆる有酸素性運動に関する研究が中心でした。そこで私達は、もう一つの強度の高い運動、すなわちウエイトリフティングなどのいわゆる「レジスタンス運動」に関する研究を進めています。

２つ目の課題については、生活習慣病の危険因子に及ぼす運動の慢性的な影響については、好ましいとされる成果が圧倒的に多く、好ましくないと結論される知見（運動の副作用）が報告されることは極めて稀です。そこで、「運動の好ましくない影響にも着目」しています。

３つ目の課題に関しては、適切にデザインされた大規模でかつ日本人を対照とした研究は極めて稀です。日本と欧米では疾病構造が大きく異なり、その遺伝的背景も生活習慣も大きな違いがあります。実験室での研究にとどまらず、岡山県等をフィールドとした、「地域住民を対象とした数百人規模の割付介入研究」を実施しています。

４つ目の課題について、従来は、運動の意義を医学モデルによるエビデンスを頼りに考察してきましたが、高齢者の健康を考えるにあたっては、生活の質について適切に評価し、運動効果を立証する必要があります。現在、「高齢者を対象とした体操や水泳教室」を実施し、その効果を多面的に評価しています。

私の研究室の仕事のほとんどが人を対象にするものです。被験者や共同研究者の協力のもと、健康づくりのための運動のあり方について自信を持って提案できる質の高い研究を遂行したいと考えています。

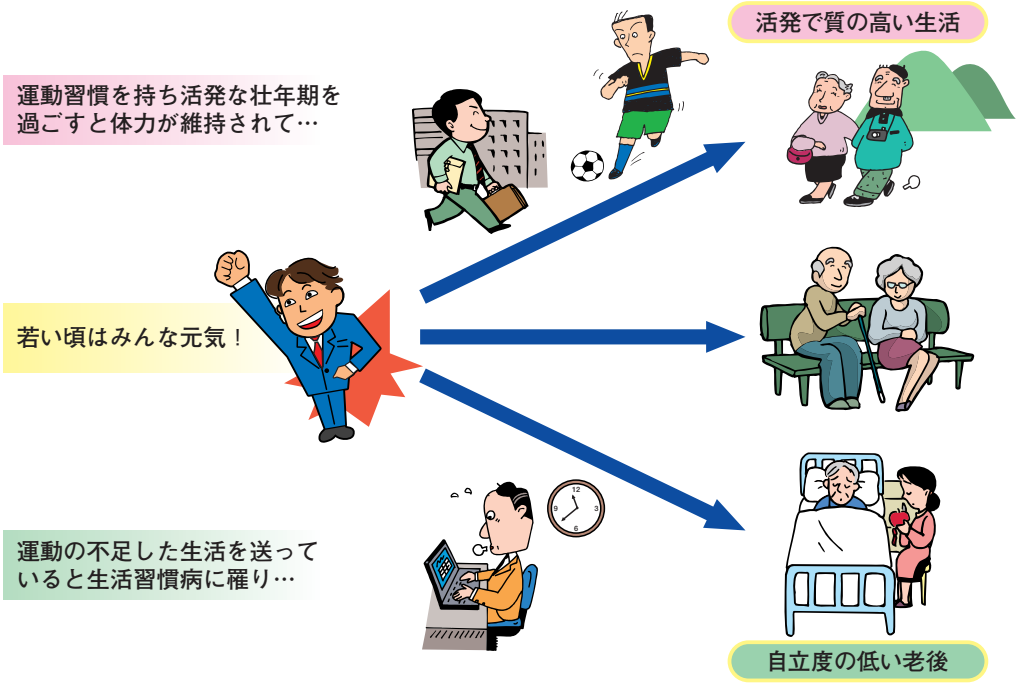

図　あなたはどのような老後を過ごしますか？
健康的で質の高い生活を送るために、運動や身体活動をどのように実施すべきか研究しています。

疾病予防のための新しいQOL評価法の必要性

生活習慣病研究部　**江崎　治**

近年、「幸せの度合い」を示す指標としてQOL（quality of life）がよく用いられている。一般的に「○○に比べて低い」とか「○○より良い」とかと相対的に表されることが多く、「私のQOLは○○%」とか「あなたのQOLは○○%」とか定量的に表すことは少ない。このため、研究で用いるのは難しい。更に２つの特徴（又は問題点）がある。一つは個人の心の指標であること。もう一つはある時点（現在）の指標であり、将来の指標で無いことである。

各個人の心の指標であるため、各個人のアンケート調査を行わないと推定することができない。外から見るとお金もあり、健康であっても、その個人にとっては何らかの問題があり、QOLは低いかもしれない。又、過去の個人の経験も現在のQOLに大きく影響を与える。現在の物理的な生活状態が同じであっても、過去に苦労を経験した人は、現在の状態を幸せと感じるし、過去に楽しい時期を送った人は、現在の状態を幸せと感じないかもしれない。即ち、他人がその個人のQOLの程度を推定することは難しい。しかし、一般的には、ある人が病気であったり、仕事が大変な場合は、外部から見て、その人のQOLは低いと判断している。

疾病予防のための食事療法、運動療法は現在のQOLとは相入れない。食事療法、運動療法は各個人の現在のQOLを悪くすることがある。食べたくないもの食べさせられ、食べたいものを制限される。無理に体を動かさなければならないので楽しくない。逆に喫煙は喫煙者の現在のQOLは良くする。人間誰しも、将来のことはわからないのだから、現在を楽しく生きたいと思うのは当然である。一方、疾病の一次予防は個人の将来のQOL改善をねらったものである。現在苦しくても、食事内容の改善、運動、禁煙を行うことにより、将来のQOL改善が期待される。

この不一致を解決するためには，現在のQOLだけでなく将来のQOLまで含めた、すなわち、死ぬまでの個人のQOL積分値で示されるような新しい指標を導入する必要がある。食事療法を例にあげると、以下のデータがあれば新しい指標の導入は可能である。

1．アンケート調査でQOLが正しく定量的に表されること。
2．食事療法を行わなかった時（A）及び行った時（A'）のQOL値。
3．食事療法を行わなかった時（R）及び行った時（R'）の将来の糖尿病や脳梗塞等の疾病罹患率。
4．糖尿病や脳梗塞等になった時のQOL値(B)。

食事療法を行わなかった時のQOL積分値＝

$$A+RB+(1-R)A+\cdots\cdots$$

食事療法を行った時のQOL積分値＝

$$A'+R'B+(1-R')A'+\cdots\cdots$$

食事療法を行わなかった時、行った時のどちらの場合がQOL積分値を高くすることができるか比較することにより、現在、食事療法がその個人にとり必要かどうかわかる。Bの値は疾病の種類により異なり、QOL積分値を高くするためには、Bの値の低い疾病程、罹患率R'を減少させる労力が必要なことがわかる。

しかし、公衆衛生学的には、ある人のQOLを高くするのではなく、集団でのQOLを高める必要がある。タバコの例をあげる。個人にとり喫煙時のQOLが非常に良い場合は、喫煙による肺ガン、心筋梗塞等の罹患増加による将来のQOL低下が想定されても、QOL積分値は高いかもしれない。すなわち、喫煙はこの個人に対しては良いことになる一方、副流煙による他人への影響や病気発症による医療費の増加のため、非喫煙者のQOLは低下し、集団での平均QOLは低下が予想される。

先に述べたようにQOLは食生活、健康だけでなく、経済状態、教育レベル、対人関係、治安など多くの因子が影響する。これらの因子をQOL積分値の計算に含むことができ、かつ集団でのQOL積分値の平均が求められれば、政策の策定に有用であろう。

研究成果紹介

このコーナーでは、当研究所の研究員が行った研究成果の一部を、わかりやすく紹介していきます。なお、当研究所のホームページ（http://www.nih.go.jp/eiken/index.html）内のマンスリーレポートのコーナーで、研究成果や活動の紹介をしていますので、そちらもご参照下さい。

転写共役因子p300/CBP-associated factor（PCAF）とPCAF-Bは、子宮における正常なエストロジェン作用に必要である

食品表示分析・規格研究部　井上絵里奈

エストロジェンは、生殖腺・骨・脳組織を主な標的組織とする代表的な女性ステロイドホルモンであり、その生理作用は、細胞の核内に存在するエストロジェン受容体を介した標的遺伝子の転写制御により発揮されます。またこれらの転写制御には、エストロジェン受容体だけでなく複数の転写共役因子が関与し、複合体を形成することで機能していることが明らかになってきています。

転写共役因子には、すべての転写に必要な基本転写因子と、DNA結合性転写因子をタンパク－タンパク相互作用により仲介する役割があり、中でもPCAFやPCAF-Bと呼ばれる転写共役因子は、エストロジェンを含む様々なステロイドホルモン受容体の転写共役活性化因子としても働くことが明らかにされています。このようにエストロジェンの核内受容体を介した生理作用は、核内受容体と各複合体タンパク質との協同作用により発揮されることが細胞レベルにおいて示唆されていますが、いまだ個体レベルでの解析が少ないのが現状です。

そこで本研究では、個体レベルでの作用機序を明らかにするため、エストロジェン受容体の転写共役因子の一つであるPCAFおよびPCAF-Bの遺伝子欠損マウスを用いて、これらの遺伝子欠損がエストロジェン作用に及ぼす影響について調べました。

生体内における正確なエストロジェン作用を評価するため、雌マウスにエストロジェン産生器官である卵巣の摘出手術を行い、内因性のエストロジェンを除去後、一定量のエストロジェンを３週間皮下投与し、子宮重量回復効果を検討しました。その結果、コントロールマウスではエストロジェン投与による子宮重量の回復が見られたのに対し、PCAFおよびPCAF-B遺伝子欠損マウスでは、子宮重量の正常な回復が認められませんでした。また、エストロジェンの標的遺伝子であるc-fos遺伝子の発現について検討した結果、PCAFおよびPCAF-B遺伝子欠損マウスでは、エストロジェン投与によるc-fos遺伝子発現の上昇は認められませんでした。

これらのことから、子宮におけるエストロジェン受容体を介した正常なエストロジェン作用には、転写共役因子であるPCAFおよびPCAF-Bが重要な役割を持つことが示唆されました。

近年、ダイオキシンをはじめとする多くの環境ホルモン（内分泌かく乱物質）が、生物の生殖や発育に深刻な影響を及ぼしていることが問題となっています。環境ホルモンは、非常に微量でも生体内における正常なホルモン作用をかく乱させる働きがあり、特にエストロジェンに似た作用が最も重大な問題であるとされています。これらの環境ホルモンの多くは、食品や容器などを通して経口的に摂取されます。微量の環境ホルモンであっても、体内に蓄積することから、長期的な曝露に対する人体への影響が懸念されています。食品は生命維持に必要な栄養素源として非常に重要であり、今後、栄養学的観点からも研究を進めていく必要があると思います。

なお本研究は、戦略的創造研究推進事業（CREST）「内分泌かく乱物質」の一環として行われました。

出典:Inoue E, Hanai M, Yamada K, Esashi T, Yamauchi J : Transcriptional coactivator p300/CBP-associated factor and p300/CBP-associated factor type B are required for normal estrogen response of the mouse uterus. Biosci. Biotechnol. Biochem. 68(10): 2209-2211, 2004.

n-3系脂肪酸（EPAあるいはDHA）と中鎖脂肪酸を含む新規構造油脂の機能性

食品機能研究部　永田　純一

一般的に食用油脂は、３つの脂肪酸がグリセロールに結合したトリアシルグリセロールの形で存在しています。トリアシルグリセロールは、消化酵素リパーゼの働きによりグリセロールの１位と３位に付いた脂肪酸が加水分解され、２－モノアシルグリセロールと２つの脂肪酸が形成されます。この遊離する脂肪酸の位置（１，３位）やグリセロールの２位に機能性に富む任意の脂肪酸を結合させ、効果的に生体内に取り込ませ生理効果を高める工夫をされている油が構造油脂です。

これまで研究の多くは、油脂を構成する脂肪酸の機能性に焦点が当てられ検討が行われてきました。脂肪酸の有する機能性を食用油として利用するため国内では、任意の脂肪酸をグリセロールに結合させ、脂肪酸の持つ機能性を最大限に発揮させた食用油脂や、脂肪酸の結合部位と脂肪酸の数を工夫し吸収に特徴を持たせた構造に加工された食用油脂が市場に出回っています。ジアシルグリセロールを豊富に含む油脂や中鎖脂肪酸を含む油脂がこれらの構造油脂に該当します。

我々は今回、生活習慣病のリスク因子である肥満や血清脂質濃度に対して効果が知られているn-３系脂肪酸のエイコサペンタエン酸（EPA）あるいはドコサヘキサエン酸（DHA）と体脂肪蓄積抑制効果があると考えられている中鎖脂肪酸を組み合わせた新規構造油脂を位置特異性の高い反応が可能な酵素を用いて合成しました。これらの構造脂質をラットに与え、血清及び肝臓脂質濃度や体脂肪蓄積に及ぼす脂肪酸あるいは結合位置特異性の相違などに関して従来の食用油脂と比較検討しました。

今回合成された構造油脂は、グリセロールの１(3) 位にn-3系脂肪酸、他に中鎖脂肪酸を配した構造あるいは２位にn-3系脂肪酸、１位と３位に中鎖脂肪酸を配した構造のいずれかを純度約70～80％で含む油脂でした。重量比７％で構造油脂を含む食餌を４週間ラットに与えた実験では、成長や食餌摂取量に関して食用油脂である大豆油と有意な差を認めませんでしたが、摂取直後より血清コレステロール濃度は飼育期間中低い値で推移しました。解剖時血清脂質濃度は、構造油脂の摂取により有意に低値を示しました。特にEPAを含む構造油脂のラット血清脂質濃度低下作用は、DHAを含む油脂より強い傾向を示しました。一方、肝臓脂質濃度へは顕著な効果を認めませんでした。体脂肪の中でも腎臓周辺の脂肪組織重量は、DHAを含む構造油脂摂取により有意に低い値を示しました。

これらの結果より、これら構造油脂はいずれも生活習慣病リスク因子である血中脂質濃度の改善効果を有する構造油脂であることが明らかになりました。しかし、今回合成した構造油脂の生活習慣病リスク因子低減効果に関して、脂肪酸による影響が大きく反映され、トリグリセリド構造による差異は明らかではありませんでした。今後、様々な構造設計を試み、生活習慣病予防あるいは改善により一層効果的な構造油脂の開発を行いたいと考えています。

出典:Nagata J, Kasai M, Negishi S, Saito M: Effects of structured lipids containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid and caprylic acid on serum and liver lipid profiles in rats. Biofactor, 22, 157-160, 2004

抗酸化能を有する微量元素量が加齢によって減少する傾向にある

応用栄養学研究部　近藤　雅雄

老化の進行を早める後天的環境因子として各種ストレス、紫外線、放射線、栄養、煙草、酒などがありますが、これらの諸環境の下で長い間に体内代謝を通じて生産・蓄積したスーパーオキシドなどの活性酸素は、細胞膜などの脂質過酸化反応、細胞質・膜たんぱく質の変性、酵素の障害、細胞内小器官さらには細胞そのものを障害することが注目されている。このような細胞成分の過酸化連鎖を防ぐために、体内ではスーパーオキシドジスムターゼ、NADPH·GSH系などの抗酸化機能が働いていますが、そのためにはセレン、銅、亜鉛、マンガンなどのいわゆる抗酸化に関与する元素が必要です。

そこで、体内の抗酸化元素量が加齢や生活環境などによってどのように変化しているかを、年齢26～79歳の健常者（定期健診の際に研究の趣旨を述べ、同意を得ている）、合計170名（男62名、女108名）の血液中の亜鉛（Zn）、銅（Cu）、マンガン（Mn）、ニッケル（Ni）、セレン（Se）、クロム（Cr）、コバルト（Co）の７元素を誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）にて定量した結果、加齢にしたがって元素の量が漸減することがわかりました（図参照）。

とくに、これらの変化は50歳代を境として見られることから食生活や生体内外の様々なストレスなどの関与が考えられます。たとえば、中年期から高齢期にかけて肉から魚を主体とした食生活に大きく変化することや、経済・生活問題などのストレスおよびホルモンの変化などが関係しているのかも知れません。

また、男性の方が女性よりも元素変動が大きい傾向にあったことは、女性の方が酸化ストレスに対する抵抗性や免疫力が高いことと関係するかもしれません。

さらに、被験者の自覚症状との関係から、「めまいがする」、「手足がしびれる」、「舌がもつれる」、「胸がしめつけられる」、「頭痛がする」、「動悸がする」、「眠れない」などと言った症状を持っている人は、血液中のCu、Se、Zn、Mn量が有意に（P<0.01）減少しているという結果を得ました。

いずれにしてもミネラルの減少を補うためには摂取量を増やすことですが、過剰摂取すると逆に多くの機能に障害を与えますので、他の栄養素とのバランスも考えて上手に摂取することが大切です。

出典：Kondo M, Aiba N, Higashi E, Oka J, Kajimoto M : Changes due to ageing in the concentrations of trace elements in the whole blood that assist with the process of antioxidation. Biomed Res Trace Elements 15 : 342-344, 2004

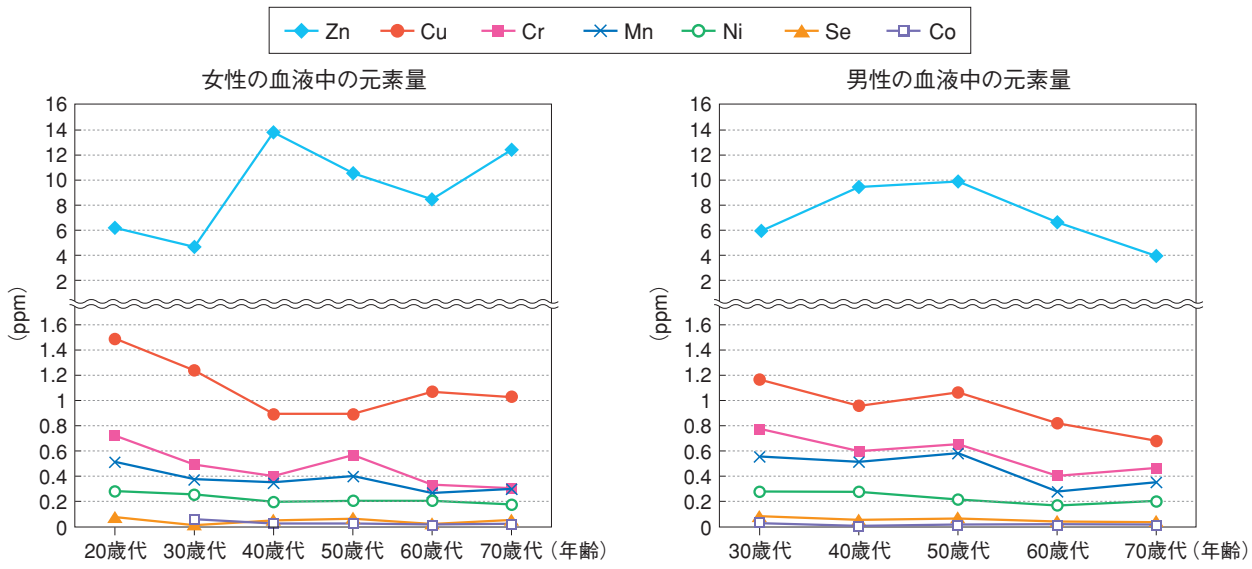

図　加齢による男性および女性の血液中の元素量の変化

レジスタンス運動は中心動脈を硬くする

健康増進研究部　宮地　元彦

習慣的な運動は加齢による循環器病の予防や治療の重要な一要素とされている。ウォーキングのような習慣的な有酸素性運動は、循環器病の独立危険因子である加齢による中心動脈のスティフネス（硬化度）の増加を抑制し、運動習慣歴のない中高齢者の動脈スティフネスを改善する。これに関する重要な研究テーマとして、もう一つの運動様式であるレジスタンストレーニングが動脈スティフネスに好ましい効果を及ぼすか否かということがあげられる。そこでこの研究では、４ヶ月のレジスタンストレーニングが動脈スティフネスを増加させるという仮説に基づき無作為割付介入研究を実施した。この仮説の妥当性をさらに検討するためにトレーニングの後に脱トレーニング期間を定めた。脱トレ期間にトレーニング刺激がなくなることで、増加した動脈スティフネスがトレーニング前の水準に回復すると考えた。

28名の被験者を介入群14名と対照群14名の２群に無作為に分類した。介入群は４ヶ月間のレジスタンストレーニングを実施した。トレーニングの内容は、頻度週３回、強度80％最大挙上重量、挙上回数８～12回×３セット、６種目の全身を鍛えるトレーニングであった。全ての介入群の被験者は、４ヶ月のトレーニング期間終了後、４ヶ月の脱トレ期間に入った。対照群は８ヶ月間の介入期間中、介入期間前と同じ生活を送った。中心動脈（頚動脈）のスティフネスを、超音波法とトノメトリーの組み合わせで測定した。

４ヶ月のレジスタンストレーニングにより介入群の筋力は全ての種目で20～30％の有意な増加が見られた。わずか２ヶ月のレジスタンストレーニング介入により、介入群の頚動脈のスティフネスが有意に増加した。さらに２ヶ月の介入により、最初の２ヶ月ほどではないがスティフネスが増加した（図参照）。さらに、トレーニング介入後の２～４ヶ月の脱トレ期間に、介入群で増加していた頚動脈スティフネスが介入前の値に完全に戻った（図）。対照群ではこのような変化は見られなかった。この結果から、介入群で見られた中心動脈のスティフネスの増加は、レジスタンストレーニングに依存したものであることが確認された。

有酸素性トレーニングが中心動脈に及ぼす好ましい効果とは対照的に、数ヶ月のレジスタンストレーニングは健康な人の中心動脈スティフネスを増加させることが示された。この研究の成果は、強いレジスタンストレーニングを、特に循環器病のリスクが高い人に実施させる場合には注意が必要であることを示唆している。

出典：Miyachi et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance : a randomized intervention study. Circulation 110(18): 2858-2863, 2004

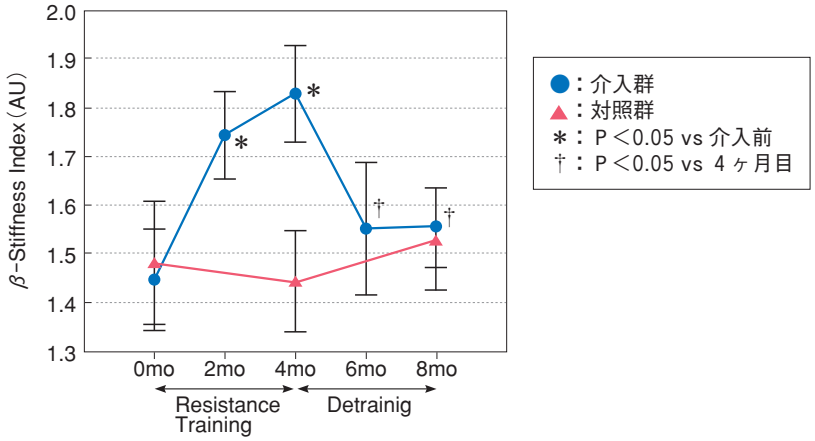

図　レジスタンストレーニングと脱トレが中心動脈スティフネスに及ぼす影響

発行　独立行政法人 国立健康・栄養研究所　〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1　TEL：03-3203-5721