

特集「食と健康-消費者の選択」

基 調 講 演

香川 靖雄

女子栄養大学副学長・女子栄養大学医化学教室

1. はじめに

健康寿命(Healthspan)すなわち介護を受けない寿命の延伸は平均寿命(Lifespan)の延伸よりも重要である¹⁾。完全生命表の平均余命は2017年には男性80.75、女性86.99歳となったが、第二次健康日本21で示された健康寿命は其々9.13歳、12.65歳も短く、要介護者600万人、認知症患者555万人(久山町研究)に達した。食習慣は現在の日本人の食事摂取基準2015版(以下摂取基準)の各栄養素の推奨量と適切な運動量が基本ではあるが、図1に示すように、



図1

健康寿命を実現するためには、①一律の推奨量ではなく個人の遺伝子に応じた最適栄養のための遺伝子栄養学、②健康に大きな影響を持つ日周リズム、食事の時刻、摂食の速度、摂取の順序を含む時間栄養学、③人体栄養学では最も重要な食習慣を発動する大脳を扱う精神栄養学の3つの新しい栄養学を導入する必

要がある。食習慣は日常生活の一部であるが、近代文明は照明、情報機器、座業等によって人体本来の遺伝子機能を乱し、糖尿病、循環器疾患、癌等の生活習慣病や鬱病、認知症を激増させることとなった。テレビ視聴時間が3時間以上、運動時間 917 メッツ/週以下、睡眠時間 7 時間未満または 8 時間以上の者は有意に糖尿病、心血管疾患を発症率が高いのである²⁾。

2. 食物選好による栄養素不足

飽食の時代と言われて久しいが、平成 26 年国民健康栄養調査（以下栄養調査と略）³⁾によれば、ビタミン A、B₁、B₂、B₆、C、さらに EPA+DHA 等が推奨量を満たしておらず、日本では推奨量を 240 μg と低く策定されている葉酸も国際保健機構（WHO）が定める 400 μg と比べると完全に不足である。ミネラルでも Ca や K が大幅に不足している（図 2）。

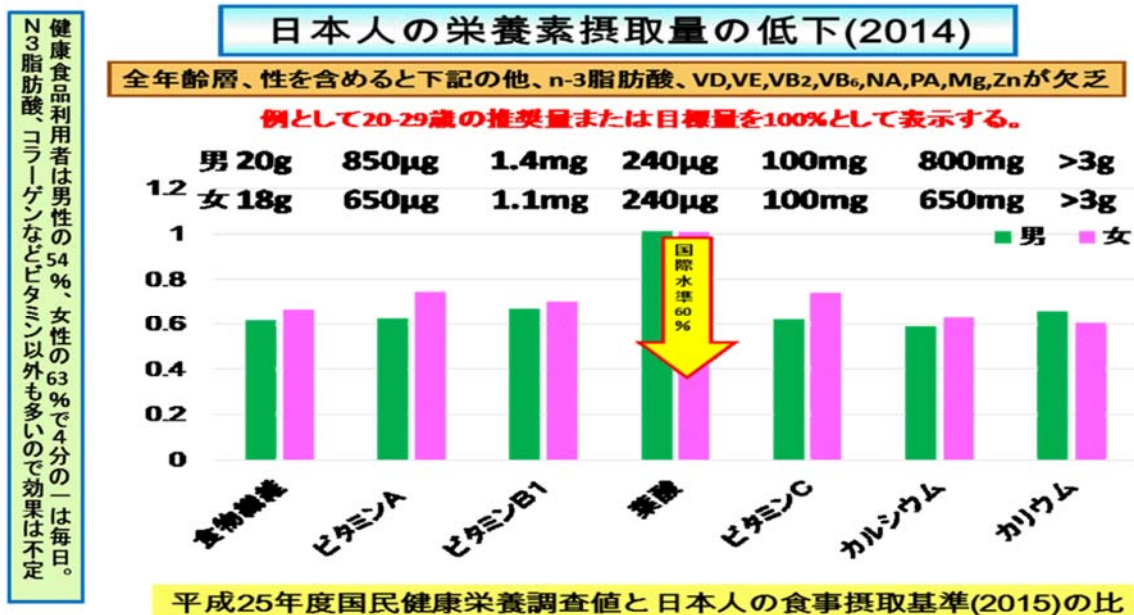


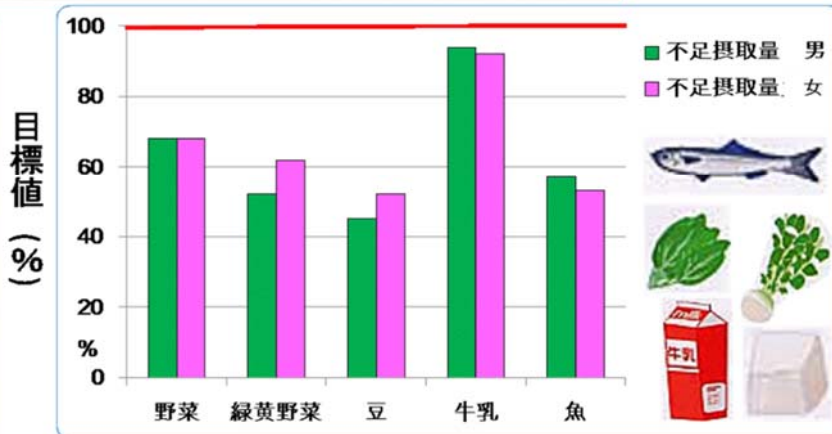
図 2

これらの不足の大きな原因は白米、白パン、加工食品、特にジャンクフードの選好である。激化する食品販売競争では味覚と価格を中心に利益を競い、栄養学的配慮は例外である。食品健康日本 21 で目標とする野菜 350g は栄養調査では 280g で、豆類 100g は 59.4g に減少し、摂取基準から概算した必要量約 100g の魚介類も 69.4g に減少した（図 3）。

摂取不足食品 2014年国民健康・栄養調査摂取量

健康日本21等目標値 350g 120g 100g 100g 100g

昭和3年(1928年)香川綾提唱の魚1豆1野菜4(百g、百g、4百g)以来の指導でも改善が困難な習慣



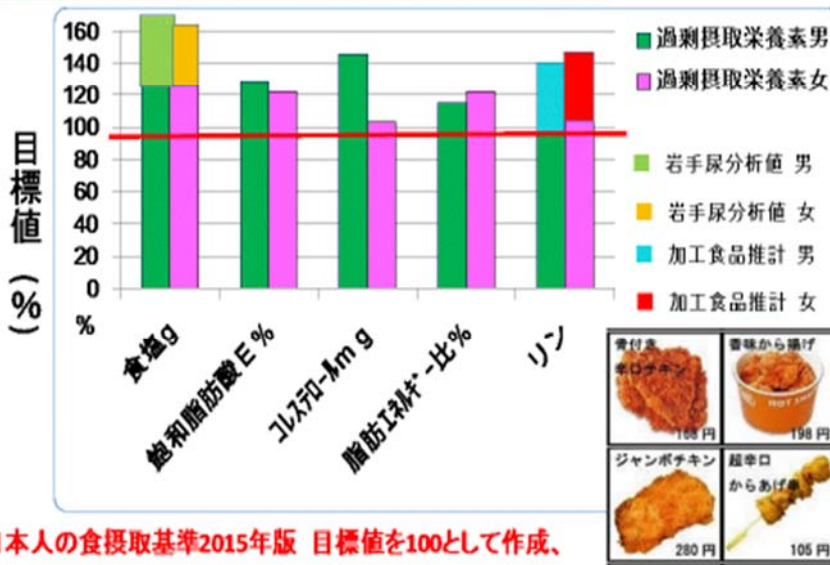
ビタミン・ミネラル、n3系不飽和脂肪酸、食物繊維、それにポリフェノールの給源

図3

世界的にも和食や地中海食の大きな利点が野菜、魚の摂取量の多さであり、逆に野菜、魚を摂取しないモンゴル人の平均余命は日本や地中海諸国より約15年も短い。一方、過剰栄養素として、食塩、飽和脂肪、コレステロール、リンが挙げられる(図4)。その原因はジャンクフードなどにこれらの栄養素が多く、また肉類が89.1gに増加したことも挙げられる。さらに運動量の減少に

日本人の過剰摂取栄養素 2014国民・健康栄養調査

20-29歳 男	8g	7 E %	300 mg	25 %	1000mg
目標量 女	7g	7 E %	300 mg	25 %	800mg



食塩摂取量の測定は24時間尿が食事調査より正確
リン摂取量は加工食品の成分表に記載が欠落、推定

日本人の食摂取基準2015年版 目標値を100として作成、

食塩、飽和脂肪酸、コレステロール、リンはジャンクフード、加工食品、保存食品に多い。



図4

3. 遺伝子栄養学と DTC 検査

多年の食習慣の結果、発症した疾患は診断が付いたときには多くは治療困難な段階に進行している。遺伝子栄養学は各個人の発症を数十年前の無症候期間から遺伝子、遺伝子産物であるマーカー等の網羅的解析と生活歴等のデータで予測する「未発症の患者」という概念で、発症前から食習慣を変えるなどの予防と治療をする。本人が特定の栄養素が不足し易く疾患に罹りやすい遺伝子多型を告知されると、生涯に亘ってその事を想起して、食習慣を変える有効な動機付けになる。そのため最近では消費者直販型遺伝子検査(DTC: direct to consumer 検査)が普及している。多数の栄養素について食習慣を変えるべき多型があるが、紙面の関係で先述の緑野菜や魚摂取量の低下による葉酸やDHAに関する多型を述べたい。日本人の15%は葉酸が特に不足しやすいメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子のTT多型であり、葉酸摂取不足でTT多型の人他他の遺伝子型(CC型=31%、CT型=51%)に比して血清葉酸が低く、有害な血清ホモシステイン濃度が高く、脳卒中、認知症、鬱病、骨粗鬆症を起こしやすい^{4,5)}。食習慣を改めるのは困難なので、世界82ヶ国では法的に穀類に葉酸を添加し、脳卒中、心筋梗塞はじめ認知症などを大幅に減した⁴⁾。これに倣って始めた筆者らの「さかど葉酸プロジェクト」は集団の遺伝子多型対応栄養指導の10年を越える希有な例である⁵⁾。

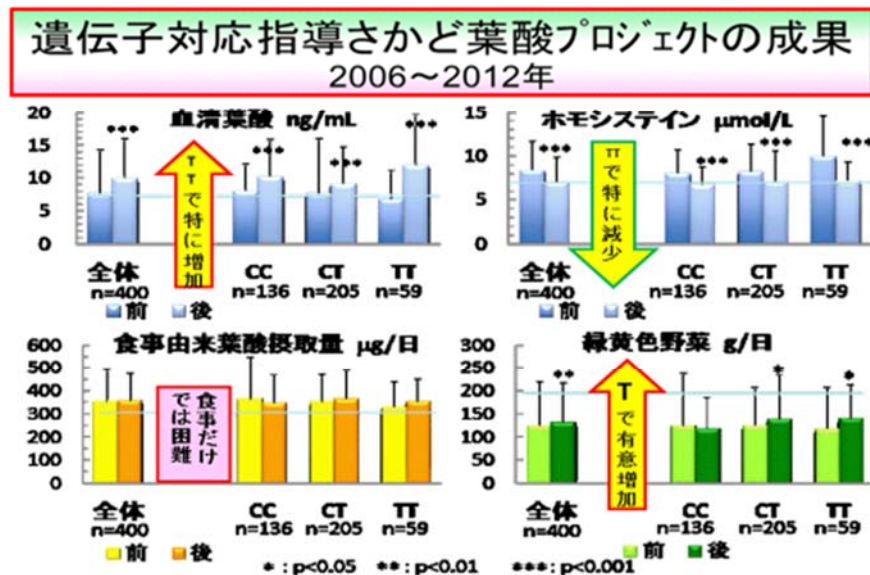


図5

図5に示すようにTT型を告知すれば最も低かった血清葉酸が最高になり、有害なホモシステイン濃度が最も多く減少した⁵⁾。その結果、受講者の心筋梗

塞、脳卒中、認知症、骨折をはじめ減少して、医療介護費は大幅に減少した⁵⁾。ただ、図5のようにTT型、TC型で緑野菜摂取は増えたものの、一般食品からの葉酸摂取増加は難しく、筆者等が開発した「葉酸米」の使用が有効であった⁵⁾。

栄養調査では魚を80g以上摂っていた平成17,18年でさえEPAは男0.14g、女0.12g、DHAは男0.29g、女0.24gであるから必要量1gの43%、36%しか摂り取していない。ただし α リノレン酸は男1.29g、女1.11g摂り取していたので $\Delta 5$ 不飽和化酵素で1g以上のEPA+DHAに変換できる。図6右のように $\Delta 5$ 不飽和化酵素は α リノレン酸からのEPA、DHAへの変換も図6左のようにリノール酸からアラキドン酸を作るのにも必要な酵素である。しかし、筆者らが2万人の日本人の $\Delta 5$ 不飽和化酵素遺伝子(*FADS1*)を調べると十分な変換活性を持つTT型は人口の40%に過ぎず、活性のやや低いTC型が46%、活性が低い

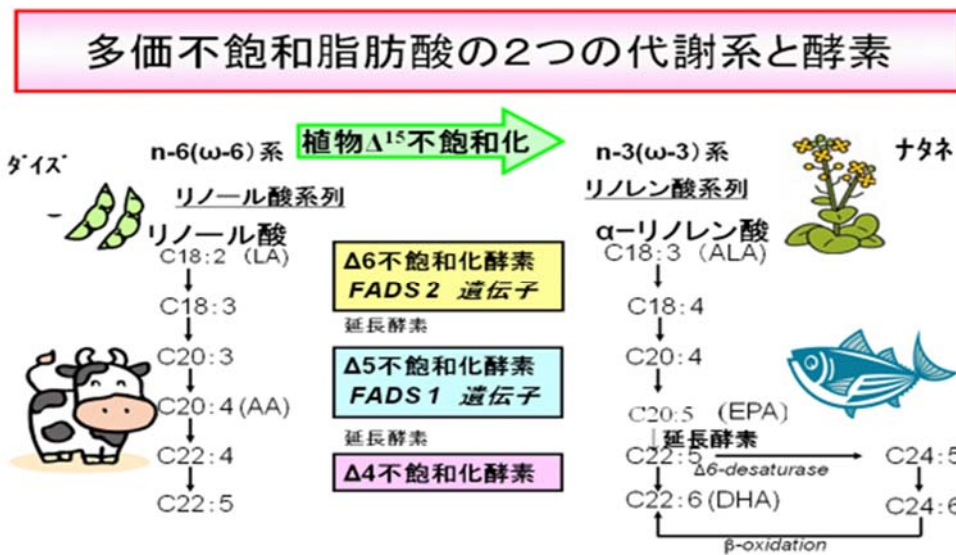


図6

CC型が14%もあった⁶⁾。そしてC型対立遺伝子を持つ人には血清脂肪が高く、LDLコレステロールが低い脂質異常症を介し動脈硬化なりやすい⁶⁾。日本人には*MTHFR*、*FADS1*をはじめとする遺伝子から考えて、和食の基本である魚菜食がもっとも健康に良いことが再確認され、純菜食でも海苔などの海藻のEPAが重要なことも知られた⁷⁾。このCC型多型を告知するとDHAとEPA摂取の食習慣が動機づけられた⁸⁾。

食の欧米化による生活習慣病の激増はアジアで著しく、日米の貿易交渉の結果が憂慮されている。ハワイでは白人の食事を日本人や原住民が摂取すると図

7のように糖尿病がそれぞれ白人の3倍と7倍に増加する。

新モンゴロイドはコーカソイドの約3倍以上糖尿病に罹患し易い。
 Sloan NR: Ethnic Distribution of DM in Hawaii. JAMA 183:419-424 (1963)

糖尿病有病率の民族間比較 (年齢調整有病率、ハワイ勤務者)

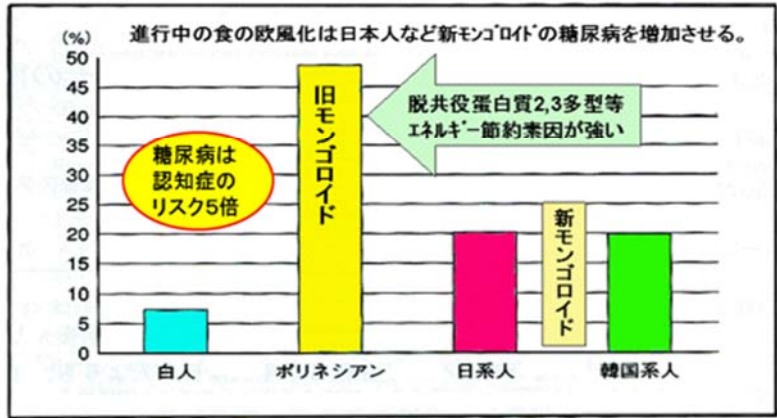


図 7

これは多数の遺伝子多型の相違によるものであり、単純な対応は出来ない。欧米人は血糖値の急激な上昇があってもインスリン分泌能が高く肥満にはなっても糖尿病にはなりにくい。食の欧米化で低カロリー密度 (CD=1.0) の伝統食で平均寿命全国1位であった沖縄がカロリー密度 (CD=1.7) に移行した沖縄では図8の経過を経て肥満が男女とも全国1となり、男子の平均余命は31位に転落した。

伝統食の長寿村沖縄はエネルギー密度 (CD) の高い米国食で肥満・短命地域に転落

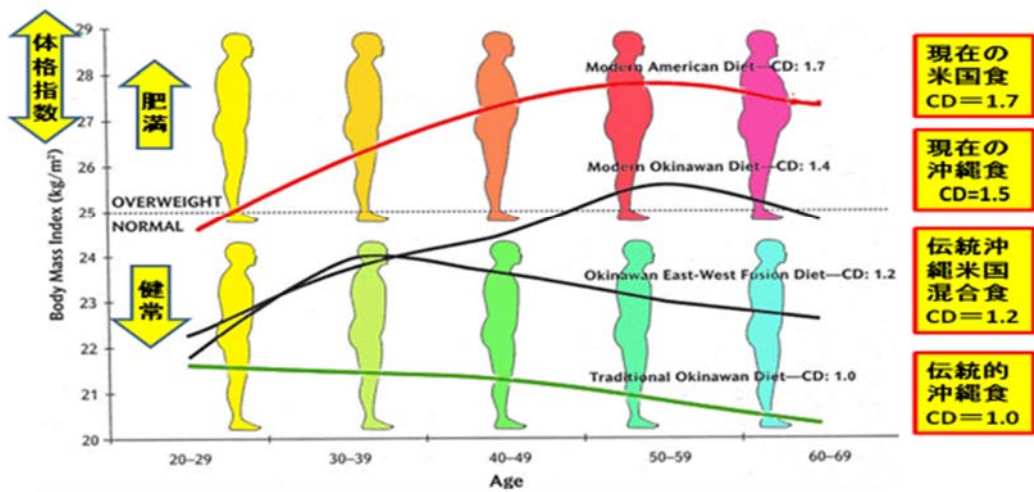


図 8

将来は多型と疾患予防のデータが蓄積され、全多型の組合せの最適の栄養・運動・休養が電算機で算出された遺伝子対応食事指導が期待されている。

4. 時間栄養学と摂食時刻、速度、順序

生命の時間経過を扱うのが時間生物学で、その基盤の生物時計には、日周リズムを支配する時計遺伝子（振り子時計）と細胞分裂寿命の時計であるテロメア（砂時計）があり両者の連携で健康寿命が左右される¹⁾。健康寿命の大きな要因である栄養の時間生物学が時間栄養学である。健康寿命を短縮するメタボ、ロコモ、フレイルは数十年の経過で進展するが、これらには寿命の回数券であるテロメア長が短縮した臓器、細胞が障害を起こす¹⁾。一方、時計遺伝子は昼夜のサイクルを予測して心身の活動リズムを最適に保ち、生活習慣病を予防する¹⁾。主時計遺伝子は視交叉上核にあり、網膜で感受した朝日でリズム位相を整える。末梢時計遺伝子は全身の細胞に存在し、朝食摂取によって位相を整えるので両時計遺伝子の同調が健康に重要である¹⁾。110万人の睡眠追跡調査では男女とも図9

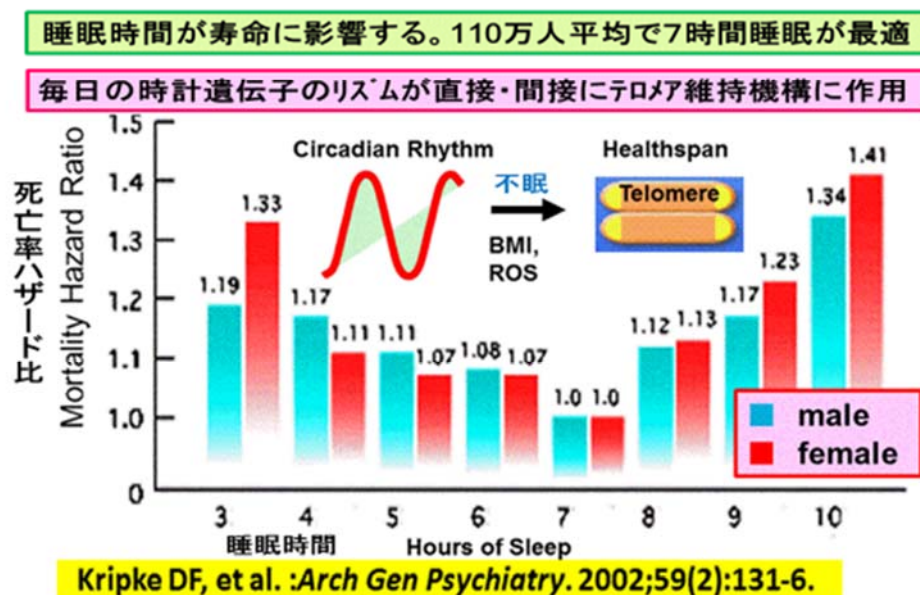


図9

のように7時間睡眠が最も死亡率が低い⁹⁾、その原因は7時間より短くとも、長くとも、心血管疾患、糖尿病、肥満、認知症が増加するからである¹⁰⁾。

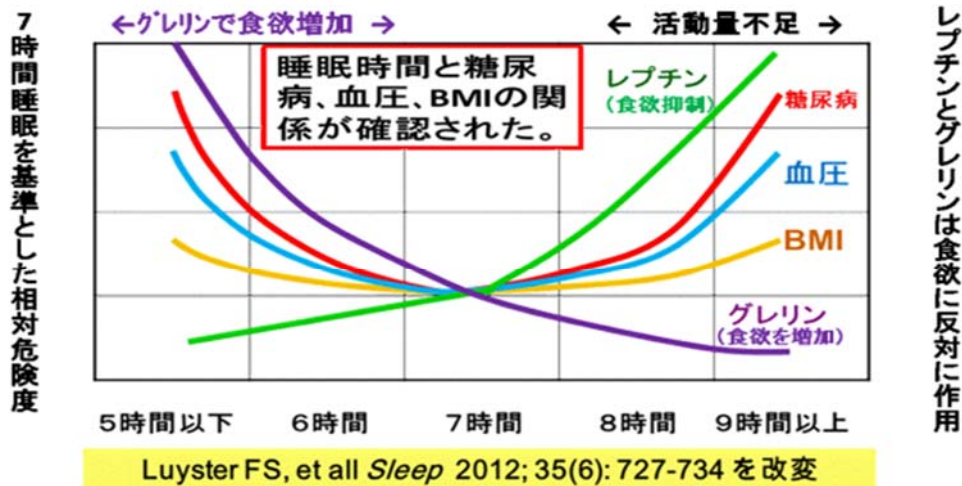
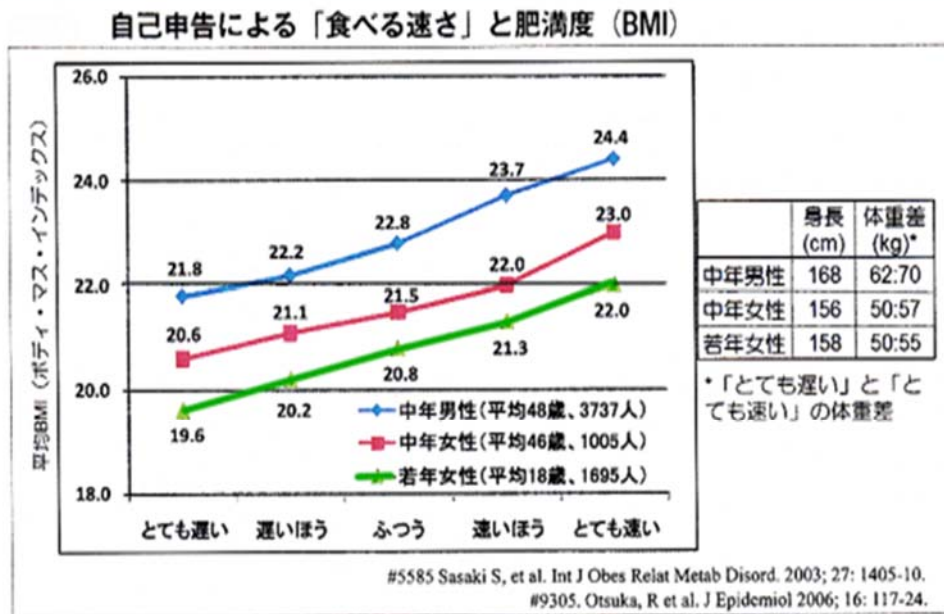


図 10

長すぎれば当然運動不足、短すぎれば、リズムの乱れた場合と同様に時計遺伝子の防御機能の働きで危機に備える脂肪蓄積が始まる。しかし国民栄養調査では睡眠時間6時間未満の男性が33.5%、女性が39.4%である³⁾。

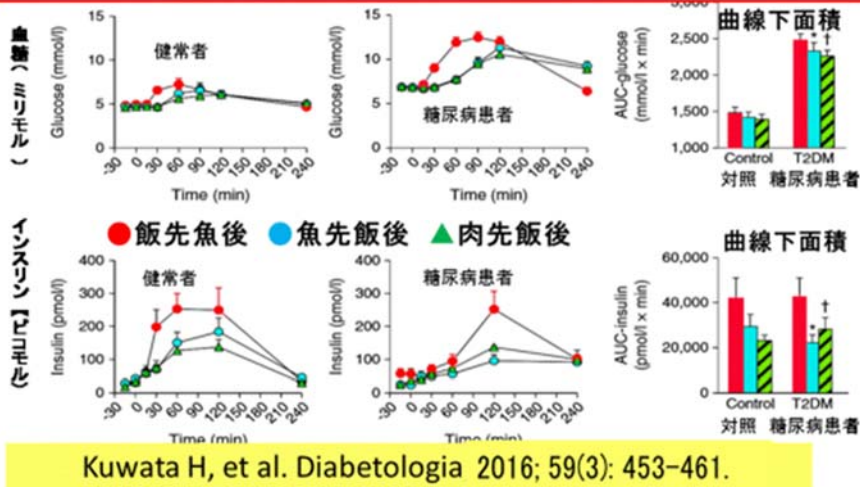
食事速度が速いほど肥満・糖尿病のリスクが大



栄養学では単に「何を食べるか」ではなく「何をどう食べればよいか」が観点となることを知るための好例。

図 11

魚や肉を米飯より先に摂取すると血糖上昇を抑制できる。



Kuwata H, et al. Diabetologia 2016; 59(3): 453-461.

図 12

食習慣と健康で重要なのは同一の食事であっても、摂取時刻、摂取速度、摂取順序によって、効果は大きく変わることである。食事誘導性熱産生量は等エネルギー、等栄養素量の食事を摂っても、朝食が夜食の4倍である。朝食は時計遺伝子が準備した覚醒時の身体活性化に必要な食物のエネルギーを供給し、夜食は大部分のエネルギーを体脂肪に蓄積するからである。朝食欠食者は男 37.0%、女 23.5% (20-29 歳) と増加した³⁾。朝食欠食者の摂取エネルギーは摂取者よりも約 500kcal 少ないが、欠食はエネルギー保存の防衛反応を起こすため肥満を起こす¹⁾。同じエネルギー摂取でも、血糖上昇が速い場合はインスリンが多く分泌されて血糖を脂肪に変えるため肥満が起こり、膵臓が疲弊して糖尿病を起こす (図 11、12)¹¹⁾。血糖上昇速度 (GI) が白米より 10 以上高い白パン消費額が白米消費額を 2011 年以降上回った。米飯やパンなど糖質を摂取する前に野菜や肉、魚を摂取すれば血糖上昇速度を下げ、インスリン分泌を減らし、糖尿病の予防、治療に有効である¹²⁾。朝食摂取者であっても必要な栄養バランスを欠く形式的朝食が増加した³⁾。蛋白質を含む全栄養素のバランスがあつて始めて肝臓の末梢時計遺伝子の位相がリセットされる¹³⁾。運動不足時には、欧米の食事に多い脂肪は直接脂肪組織に蓄えられ肥満となるが、摂取量と労働時刻が一致すれば肥満は回避できる¹⁴⁾。

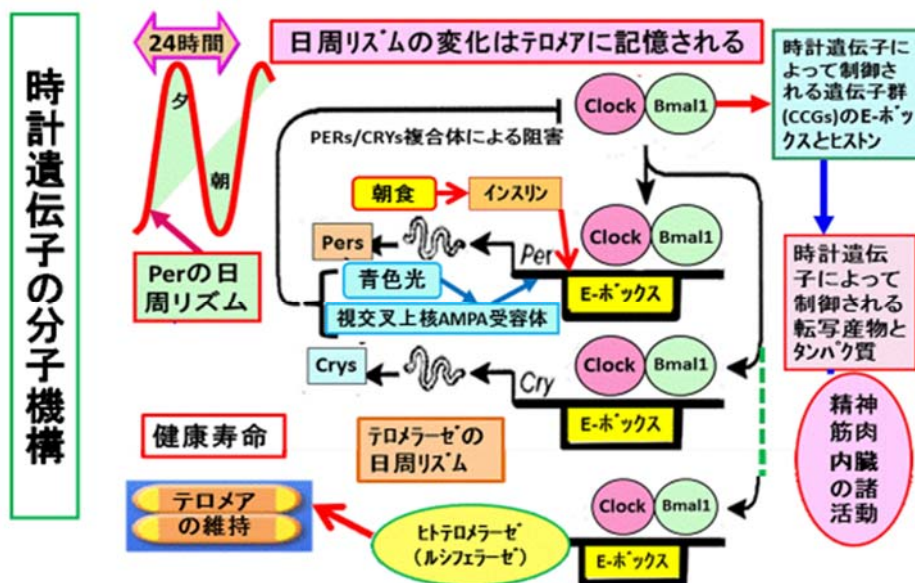


図 13

時計遺伝子の役割は予測と調節である。時計遺伝子は夜明けを予測し、覚醒の4時間前には睡眠ホルモンのメラトニン濃度を下げ、反対に活動のホルモンである副腎皮質ホルモンを増加して昼間の活動に備えている。従来の栄養指導では1日の摂取エネルギーを何kcal/体重kg、運動量を何メッツと定めていた。しかし、同じ運動量でも、活動と休息の交代頻度が多いほど肥満が起こり難いのである。近代化した職場、学校では、定められた長時間を座位で過ごし、午後にスポーツクラブや部活で1日のエネルギーを消費する生活パターンが多い。そこで、現在では装着型活動量計を使用して、座業時間の間隔を増して頻回の運動をすることが勧められている。

時計遺伝子の自律的発振機構を図13に示す¹⁾。この振動は時計遺伝子で作る蛋白質Per・Cryが貯まると時計遺伝子自身の活性を抑えるために起こる。時計遺伝子のEボックス(CACGTG配列)という調節部分にClock・Bmal1蛋白質複合体が結合してPer・Cryという蛋白質(人体ではPer1,Per2等数種)を合成する。Per・CryはClock・Bmal1の作用を止めるため、一定時間後にPer・Cryが減る。Per・Cryが減れば、Clock・Bmal1が作用して再びPer・Cryが増える。このため大体一日でこれらの蛋白質は増減を繰り返して一定の概日リズムを生む。これを日周リズムに変えるのは毎朝の青色光と朝食である(図13中央)。季節で日の出の時刻が変わり、移動でも時刻が変わるのに適応する機構である。Eボックスを持つ遺伝子は多数あって、時計制御遺伝子(clock controlled genes (CGG))と呼ばれ、全身の酵素活性は時計遺伝子と同調して覚醒・睡眠の周期に対応して心身の活性を変える(図13右)¹⁾。テロメアを延長する幹細胞のテロメラーゼも時計

制御遺伝子に含まれることがルシフェラーゼという発光酵素を用いて実証された(図13下)¹⁵⁾。

5. 精神栄養学と BDNF

食習慣・運動・休養を支配しているのは人間の自由意志である。この点が従来の動物実験主体の栄養学と基本的に異なる。現在の日本人の食事摂取基準に精神活動の記載が無いのは、最初の食事摂取基準が作られた1946年には筋肉労働が主であったためである。しかし、現代は精神労働の時代であり、食生活によって学業、能率のための心身の活力を上げ、多発する鬱病や認知症を防ぐ精神栄養学が必要なのである。現在の知見では食習慣で脳由来神経栄養因子 BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) を高めれば、神経幹細胞から神経細胞が分化して脳機能を回復、増進できると考えられている。BDNF の増加法は図14に示す①知的活動、②運動、③節食短期であり、さらに葉酸、DHA、フラボノイド、乳ペプチドなどの食品成分がある(図14)。

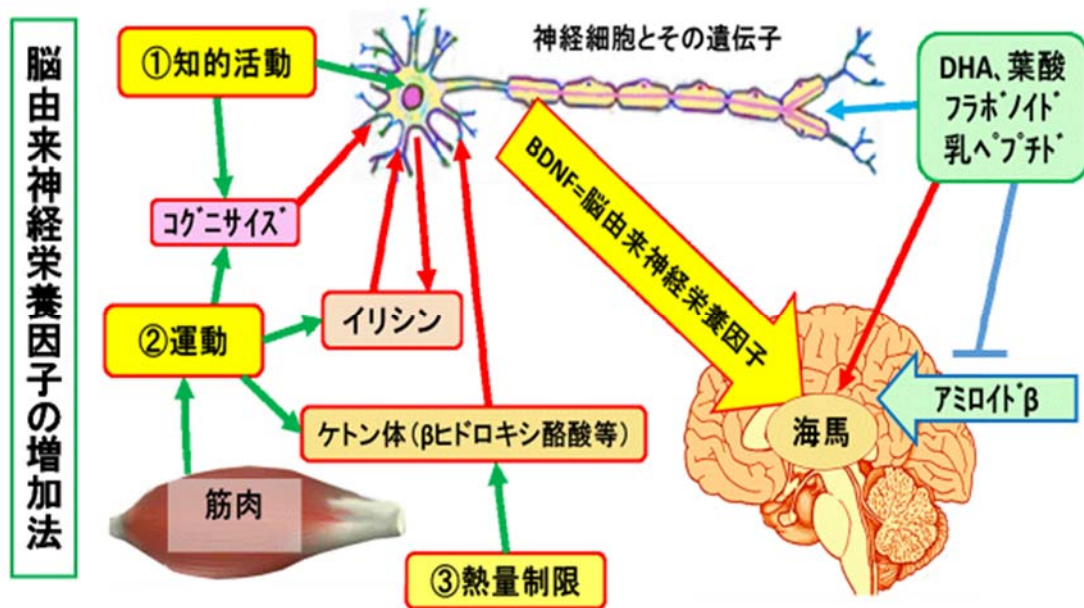


図14

知的活動をしながら運動をするコグニサイズが有効である。医師が重視する短期のエビデンスでは抗鬱剤は有効であるが、投薬を繰り返す弊害が大きく、鬱病患者の社会復帰には葉酸や魚油のような大脳機能改善作用のある栄養素、規則正しい生活習慣、それに抗ストレス指導などの長期の精神栄養学が不可欠である。栄養素の揃った朝食が学業成績の向上に有効なことは毎年約200万人に

行われる全国学力テストで確立されている。したがって、大脳の未発達な動物による実験と疫学に基づく従来の栄養学には限界があり、伝記や性格分析が健康寿命研究に重要である。

1980-1982年の2326人の生没年を調査すると宗教家を含むグループの平均余命が一番長寿で、 77.1 ± 1.7 歳で、医師、大学教授などは 72.3 ± 1.1 歳、一番短いのが運動家で 64.7 ± 2.8 歳と宗教家よりも12.4歳も短命である(図15)。

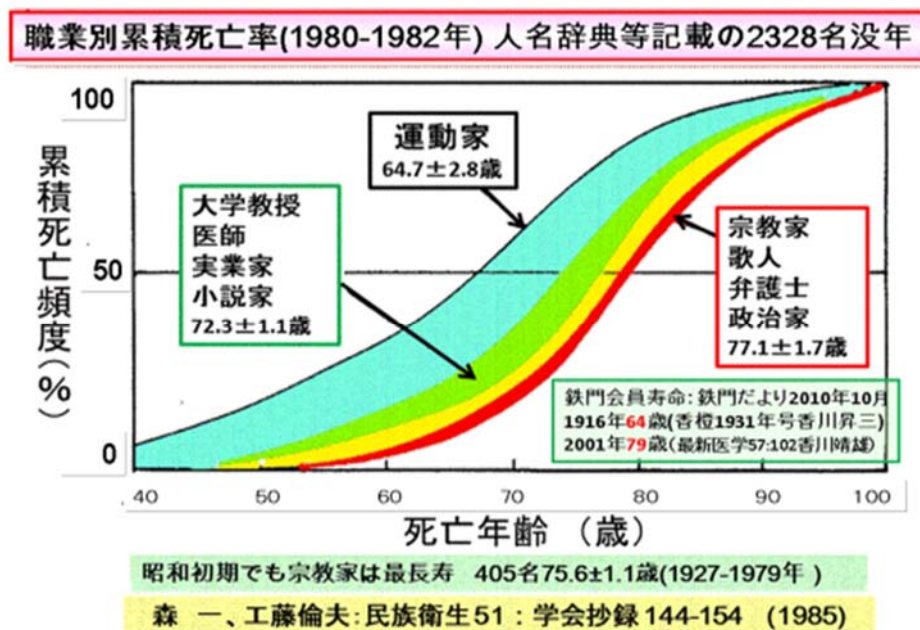
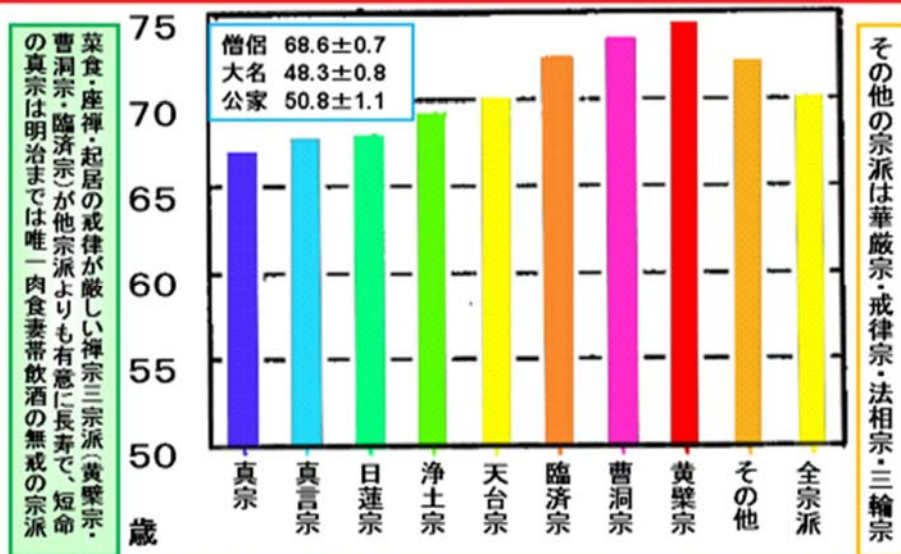


図15

昔から宗教家は健康長寿であり、これは現代の透析などの機器、生命維持用の胃瘻や医薬による延命とは無縁である。医学知識を十分に持っている医師は決して長寿ではない¹⁶⁾。奈良時代から明治末(700-1911年)の伝記や墓碑の生没年からしらべた僧侶2294人の寿命は平均68.6歳であった(図16)¹⁷⁾。特に座禅、純菜食(ビーガン)、日常の起居の戒律の厳しい黄檗宗(74.2 ± 3.0 歳)、曹洞宗、臨済宗の禅宗3宗派は他宗派より有意に長寿である¹⁷⁾。国民全体の正確な平均寿命は1891年(明治6年)男性42.8歳、女性44.3歳であり、それは1925年(大正14年)まで殆ど変動しないので、明治以前の僧侶(男性)は25.8歳も長寿であった。

誠実性の高い個人は欲望を自制できる。瞑想が遺伝子発現を制御し、ATP合成酵素を増し、テロメアを維持し、ストレスを回避する。精神労働の現代では、心身を活性化し、激増した鬱病や認知症を予防する精神栄養学が強く求められている。

僧侶2294名の宗派別平均死亡年齢(700-1911年)



森一、工藤倫夫：民族衛生 1988; 54 Appendix:134-135.

図 16

食習慣をはじめとする良い生活を維持できるのは個人の誠実性と呼ばれる性格の大きさで決まる¹⁸⁾。子供のときに測定した誠実性と死亡率の関連を 693 人の生涯で調査すると誠実性の高い人ほど有意に死亡率が低く (相対ハザード 0.82)、これを生涯で獲得した地位で分けてもそれぞれ、同じ傾向であった¹⁸⁾。不摂生では寿命の回数券テロメアが短縮するために様々な臓器の障害を起し短命になる。そこで、NEO-PR-I テストで誠実性が低い人のテロメアが有意に短いこと ($p < 0.05$) が、日本人の 209 名の医学生について実証された¹⁹⁾。

座禅の禅宗が僧侶の中でも特に長寿であることに 1 つの回答が得られた。宗教家や初心者が祈祷、瞑想で平穏な「リラクセーション反応」を起し、心身の活力やテロメア維持が遺伝子発現のレベルで起こっている。宗教家と初心者に、ヨガや気功も取り入れた腹式呼吸、瞑想の 20 分修行で「リラクセーション反応」を起す。そのために起こる遺伝子発現の変化を、2 万 2 千の遺伝子の mRNA 量を白血球で測定した (図 17)²⁰⁾。遺伝子発現を全遺伝子で網羅的に調べるトランスクリプトミックスにより mRNA 中で最も増加したのは、心身の全てのエネルギーの源泉である ATP 合成酵素やテロメアの維持酵素であり、最も抑制されたのはストレスの中心となる NF κ B であった²⁰⁾。宗教とは別に

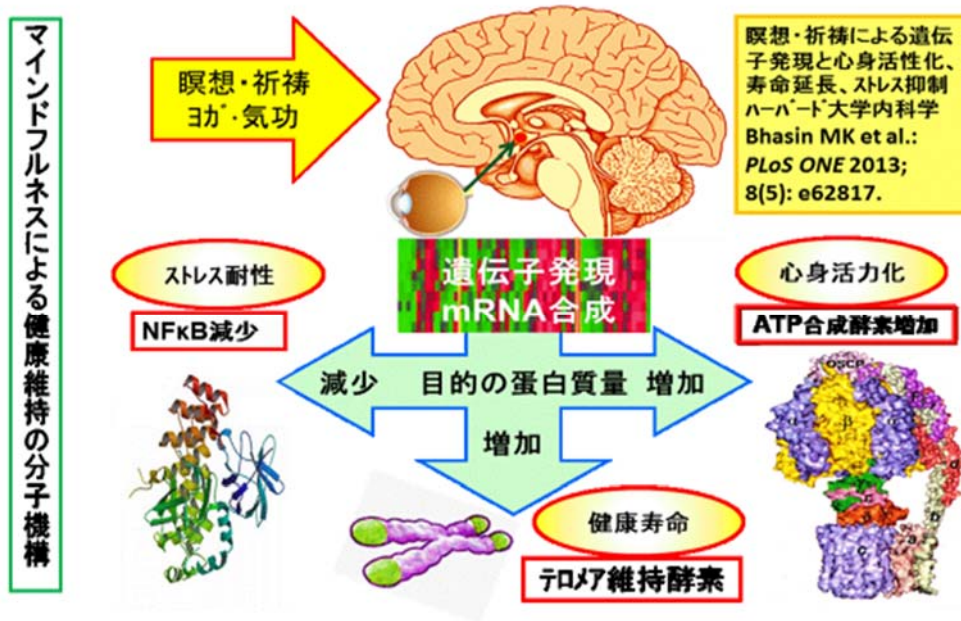


図 17

瞑想の効果を得るマインドフルネスが食習慣と健康維持に成果を挙げている。

6. おわりに

食習慣と健康維持について、従来は摂取基準を順守することが中心であった。しかし、摂取基準そのものが個人差を無視した一律の推奨量であるために遺伝子栄養学による多型対応栄養指導が探求されている。また、食習慣の基本である摂取の時刻、速度、順序による健康への大きな影響が時間栄養学で明らかになった。そして、食習慣そのものがヒトの場合は自由意志を発動している脳の支配下にあるため、精神栄養学が新たに研究されている。健康維持のために各学会からガイドラインなどが推奨されているが、その順守の可否は誠実性など個人の性格の影響に、経済状態や家族の事情などの環境因子である。これらの新栄養学に基づいた各個人の最適栄養を発病前の若年期、さらには胎生期から実現することが健康維持の将来の目標である。

文献

- 1) Kagawa, Y. From clock genes to telomeres in the regulation of the healthspan. *Nutr Rev* 2012; 70 (8):459–471.
- 2) Cassidy S, Chau JY, Catt M, et al.: Cross-sectional study of diet, physical activity, television viewing and sleep duration in 233,110 adults from the UK Biobank; the

behavioural phenotype of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2016; 6(3): e010038.

3) 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査の概要 インターネット発表 (2016)

4) Bentley TG, Weinstein MC, Willett WC, et al.: A cost-effectiveness analysis of folic acid fortification policy in the United States. *Public Health Nutr*. 2009; 12(4):455-467.

5) Kagawa Y, Hiraoka M, Kageyama M et al.: Medical cost savings in Sakado City and worldwide achieved by preventing disease by folic acid fortification. *Congenit Anom* 2017 Feb 9; doi: 10.1111/cga.

6) Nakayama K, Bayasgalan T, Tazoe F, et al.: A single nucleotide polymorphism in the FADS1/FADS2 gene is associated with plasma lipid profiles in two genetically similar Asian ethnic groups with distinctive differences in lifestyle. *Hum Genet*. 2010; 127(6):685-690.

7) Kagawa Y, Nishijima C, Nakayama K, et al.: Nutrigenetics of Japanese vegetarians with polymorphism in the fatty acid desaturase. *J Nutr Food Sci* 2016; 6:3.

8) Roke K, Walton K, Klingel SL, et al. Evaluating changes in omega-3 fatty acid intake after receiving personal FADS1 genetic information: A randomized nutrigenetic intervention. *Nutrients* 2017; 9: 240.

9) Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. : Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(2): 131-136.

10) Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, et al. : Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012; 35(6):727-734.

11) Otsuka R, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al.: Eating fast leads to obesity: findings based on self-administered questionnaires among middle-aged Japanese men and women. *J Epidemiol*. 2006; 16 (3): 117-124

12) Kuwata H, Iwasaki M1, Shimizu S, et al.: Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomized, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia*. 2016; 59(3):453-461.

13) Hirao A, Tahara Y, Kimura I, et al.: A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock. *PLoS One*, 2009; 4: e6909d.

14) Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. : Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 2012; 15(6): 848-860.

15) Chen WD, Wen MS, Shie SS, et al.: The circadian rhythm controls telomeres and

telomerase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 451(3):408-414.

16) 香川靖雄：時間栄養学 女子栄養大学出版 東京 2012; pp.1-158.

16) 香川靖雄：医師は長生きか 最新医学 2002 ; 57(5) : 102-104

17) 森一、工藤倫夫：日本の僧侶の死亡年齢の調査研究—奈良時代から明治時代まで、民族衛生 1988; 54 Appendix:134-135.

18) Kern ML, Friedman HS, Martin LR, et al. Conscientiousness, career success, and longevity: A lifespan analysis. *Ann Behav Med* 2009; 37: 154-163.

19) Sadahiro R, Suzuki A, Enokido M, et al.: Relationship between leukocyte telomere length and personality traits in healthy subject. *Eur Psychiatry.* 2015; 30(2):291-295.

20) Bhasin MK, Dusek JA, Chang BH, et al.: Relaxation Response Induces Temporal Transcriptome Changes in Energy Metabolism, Insulin Secretion and Inflammatory Pathways. *PLoS ONE.* 2013; 8(5): e62817.