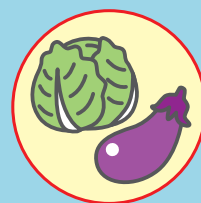
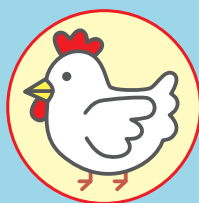
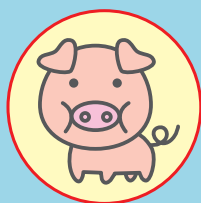


Health&Meat '08

健康なからだづくりに食肉の栄養を ————— 食肉と健康に関する最新レポート



「食肉学術フォーラム」委員会

はじめに

今年度は、「食肉学術フォーラム」と装いも新たに委員会を立ち上げましたが、「食肉と健康に関するフォーラム」委員会から通算いたしますと、21年目を終了したこととなり、その成果を公表する運びとなりました。

平成18年平均寿命統計によりますと、日本人女性の平均寿命は85.81歳と世界1位、男性も79.00歳と2位になりましたが、最近では平均寿命より健康寿命を重視する傾向が強まってきているようです。健康寿命とはWHOによって2000年に初めて提唱された新しい指標で、日常生活を自立して暮らせる期間ともいうべきもので、日本人女性の健康寿命は77.7歳、男性は72.3歳です。本冊子の主テーマである「もっとのぼそう健康寿命」を心がけて、健康で実りある人生を過ごしたいものです。

栄養と寿命の視点から、なるべく食べないほうがよい、カロリー制限をしたほうが長生きするといったデータは、ヒトについては全く存在しないことが論証され、この1世紀の間に超短命国から超長寿国に駆け抜けた日本の特異性を検討して、日本人の長寿と栄養について考察されましたし、メタボリックシンドロームの診断基準には諸説のあることを認識することで、食生活改善のよすがにもなると説かれ、肉食のほうがメタボ予防になると疫学的結果は語っています。

さらに、胎内での低栄養状態の影響が出生後も生活習慣病の発症に続くということで、日本における低出生体重児の増加から、妊婦栄養の重要性に警鐘が鳴らされています。糖尿病の食事、運動、薬物療法の意義から体の中の“糖のながれ”、“インスリンのながれ”を知ることの大切さを心がけて、国民1人ひとりが健康でいることが社会的なボランティアですと、糖尿病の教授は結ばれています。

必須アミノ酸からつくられる神経伝達物質ドパミンの脳における役割について、最新の成果が紹介され、また食肉中のトリプトファンから私たちの体内でつくられるセロトニンの脳神経機能の低下を防ぐ働きや、ロイシンの運動持続性向上の機能など、食肉のさまざまな新しい効能が述べられてあります。

健康と自然界のかかわりから、自然界でインフルエンザウイルスの存続、新型ウイルス、高病原性鳥インフルエンザウイルスの出現とその対応が論及され、インフルエンザの対策を誤らせる10の迷信、十戒が示されています。体内で起こっているさまざまな現象や成分の変化を、善悪対立的にとらえる思考法は、生物の実態にそぐわないと活性酸素を取り上げ、活性酸素を細胞内情報制御機能や感染防御システムに利用しながら進化してきた「生命のスーパーシステム」について考察され、現代の医食同源学に結ばれています。

このような本冊子が食肉の消費に関する一層のご理解を深め、日本人の「もっとのぼそう健康寿命」に少しでもお役に立つならば、それこそ社会貢献につながるものとして、関係者一同望外の喜びとするところでございます。

終わりに、当「フォーラム」委員会にご参加くださり、ご教示、ご討議いただいた諸先生に厚く御礼申し上げます。また当「フォーラム」委員会の開催から本冊子の発行に至るまで、並々ならぬご尽力をいただきました財団法人 日本食肉消費総合センターの田家邦明理事長はじめ関係各位に、深甚の謝意を表する次第です。

「食肉学術フォーラム」委員会座長
東京大学名誉教授／お茶の水女子大学名誉教授

藤巻 正生

C o n t e n t s

はじめに	1
東京大学名誉教授／お茶の水女子大学名誉教授	藤巻 正生
Chapter 1 栄養と寿命	5
・ カロリー制限と寿命	6
浜松医科大学名誉教授／昭和女子大学客員教授	高田 明和
・ 日本人の栄養と長寿	16
桜美林大学大学院老年学研究科教授／日本応用老年学会理事長	柴田 博
Chapter 2 健康寿命と生活習慣病	25
・ メタボ検診とその問題点および健康寿命	26
茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康科学科教授／ 国立健康・栄養研究所名誉所員	板倉 弘重
・ 胎内で生活習慣病の素因が形成される —成人病胎児期発症説から見た妊婦栄養の重要性—	34
早稲田大学胎生期エピジェネティクス制御研究所教授	福岡 秀興
・ 糖尿病の食事療法の変遷	42
順天堂大学大学院 文科省事業・スポーツロジック研究センター長／教授	河盛 隆造

Chapter 3 食肉の機能と効能49

・ 脳におけるドパミンの役割50

浜松医科大学総合人間科学講座・心理学教室教授 中原 大一郎

・ 機能性から見た食肉の効能58

日本獣医生命科学大学応用生命科学部食品機能化学教室教授 西村 敏英

Chapter 4 健康と自然界のかかわり67

・ 鳥インフルエンザと新型ウイルス68

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター長/
大学院獣医学研究科教授 喜田 宏

・ 活性酸素と生命のスーパーシステム79

—生物進化から生老病死を診る—

大阪市立大学医学部分子病態学教授 井上 正康

おわりに88

財団法人 日本食肉消費総合センター理事長 田家 邦明

Chapter

1

栄養と
寿命

カロリー制限と寿命



浜松医科大学名誉教授／
昭和女子大学客員教授

高田 明和

S U M M A R Y

最近刊行された食べ物のこと、あるいは頭がよくなるといった類の本の中には、貝原益軒ではないですが、なるべく食べないほうがいいという意見が目立ちます。それを後押しするようなデータとして、動物ではカロリーを制限したほうが長生きするとか、脳の海馬の可塑性がよくなるとか、さまざまなことが挙げられています。本当にそうなのでしょうか。今までのところ、「ヒトもカロリー制限した場合長生きする」というデータは全く存在しません。すべては動物実験で、その結果からの推察なのです。カロリー制限についてどのような実験データがあり、またそれに関する学説やいろいろな方々の意見をご紹介し、なぜ、ヒトについては当てはまらないのかについて、考えてみようと思います。

Key Words

- カロリー制限
- BMI25~30
- 脂肪消費量
- 脳
- 基礎代謝率
- 意図せぬ体重減少

カロリー制限と寿命についての動物実験の歴史

カロリー制限と寿命についてのデータが最初に雑誌に発表されたのは1914年で、ロックフェラー大学のP・ラウス(Rous,P.)が『Journal of Experimental Medicine』誌上で、食べさせないようにした動物ではがんの発生が遅れて長生きすると主張しています。戦前はこの分野の論文が多く、1929年にT・B・オズボーン(Osborne,T.B.)は『Journal

of Nutrition』誌上にマウスの成長率が伸びて長命になり、高齢になっても受胎が可能と言っています。C・M・マッケイ(McCay,C.M.)も『Journal of Nutrition』誌上で、げっ歯類の実験ですが、長寿になると言っています。同じように『Journal of Nutrition』誌はアルビーノ・ラットで、『Science』誌は犬で、食餌制限すると長生きすると出て

います。

最近では2006年、D・K・イングラム (Ingram, D.K.) という専門家が、サルの実験で「ヒトでの延命の可能性はないかもしれないが論議すべきだ」と言い、MRIで調べ、特に海馬の機能が増すから、脳機能は動物ではカロリー制限をしたほうがいいらしいと言っています。しかし、霊長類で実験を行った人たちの結論は控え目です。

マウスについて、J・M・ハーパー (Harper, J.M.) は、「延命については決定的でない。ただし、がんなどの予防にはなる」と言っています。スピークマン (Speakman) という人は、『Journal of Nutrition』に「げっ歯類では効果がある。サルでは効果が少ない。特にカ

ロリー制限を高齢期に始めると効果はない」とも言っています。

以上のことから、下等な動物については、げっ歯類くらいまでは当てはまりますが、サルくらいの高等動物になると、カロリー制限の効果があるようなデータはあまり多くない。ヒトについてのデータはありません。それでも、サルについては「効果がある」というデータがあるのだから、ヒトについてもカロリー制限して悪い理由はないだろうとする意見なのです。

『頭がよくなる本』といったジャンルの書物にも、「食べ物については制限したほうが寿命も延びるし、頭もよくなるし、がんも少なくなる」と書いてあるのです。

マウスを使った実験の代表例

それでは、動物実験に基づく「カロリー制限と寿命」の研究にはどのようなものがあるのか。非常にたくさんあるのですが、その中でかなり有名な研究だけをご紹介します。

「カロリー制限なし」のマウスと離乳後に、自由に食べられるけれどもカロリーを25%、55%、65%制限したマウス、さらにたんぱく質も制限したり、ミネラルを強化したりしたマウスの寿命を比較すると、カロリー制限マウスは、体重は減るのですが、長く生存するパーセンテージが高く、制限なしは低い。この結果から「マウスはカロリー制限したほうが長命である」と思うわけです。

別の実験で、カロリー制限とノン・カロリー制限のマウスを比較したものは、カロリー制限の程度が厳しくなるに従って長生きになっているように見えます。しかし、マウスについては、必ずしも影響がないというデータもあります。

腫瘍との関係では、カロリー制限をしていくと、腫瘍のあるマウスもないマウスも、寿命は延びる。カロリー制限すると、マウスでは腫瘍が少なくなるということは、データ上は間違いのないと思います。

それゆえに、「がんになりたくない人は痩せろ」という話に短絡させる人もいます。

ハエや線虫を用いたカロリー制限の実験

食餌と温度についての研究もあります。ショウジョウバエで行われていますが、こういう動物は、低温では寿命が長いわけです。途中で温度を上げると寿命は短くなります。もちろん栄養制限をすると寿命が長くなります。途中で制限をなくすと寿命が短くなり、また途中から制限を始めると寿命は延びます。ハエのような生き物については、摂食制限をすると明らかに長命になるのです。

線虫 (*C.elegans*) を用いた実験では、“eat” という遺伝子と4つの alleles (対立遺伝子) があるらしく、咽頭の異常によ

ってエサが食べられなくなってしまうそうです。エサを飲み込めなくなれば明らかに寿命は長くなる。だから、食べ物を無理やりに与えるとか与えないとかは別にして、自分自身が食べられなくても寿命は長くなるというわけです。線虫についての別の話ですが、“daf” という遺伝子があり、insulin growth factorか何かを調節している遺伝子ですが、これが働かなくなると寿命が非常に短くなります。ですから、遺伝子的に食べられないとか、成長に関係する遺伝子に異常であっても寿命は長くなります。

カロリー制限は年齢が高いと効果が少ない

そもそもヒトは非常に長生きです。長生きということが、カロリー制限の効果を少なくしているのではないかと私は思っています。

ラットなどは、節食を始めた時期が早ければ寿命の伸びは大きいけれども、ある程度年をとってから減らしても、あまり効果がないという実験結果があります。げっ歯類も、非常に早い時期に始めれば効果があるけれども、ある程度生存期間が長くなると、節食の効果は非常に少ない。

これらの結果をヒトに当てはめたら、

早くから食べるのを減らすと長生きするかもしれないということになります。げっ歯類やマウスのデータをそのままヒトに当てはめてよいのかという疑問は残ります。

かなり年をとってからカロリー制限をすると、むしろ寿命が短くなるというデータもあります。非常に若い時に始めた摂食制限の効果はかなりあるわけですから、恐らく、動物は長命になると比較的この2つの効果が相殺されて、必ずしも寿命が長くならないということを示唆していると思います。

ヒトは過体重のほうが長命である

欧州の調査では、ヒトの場合、過体

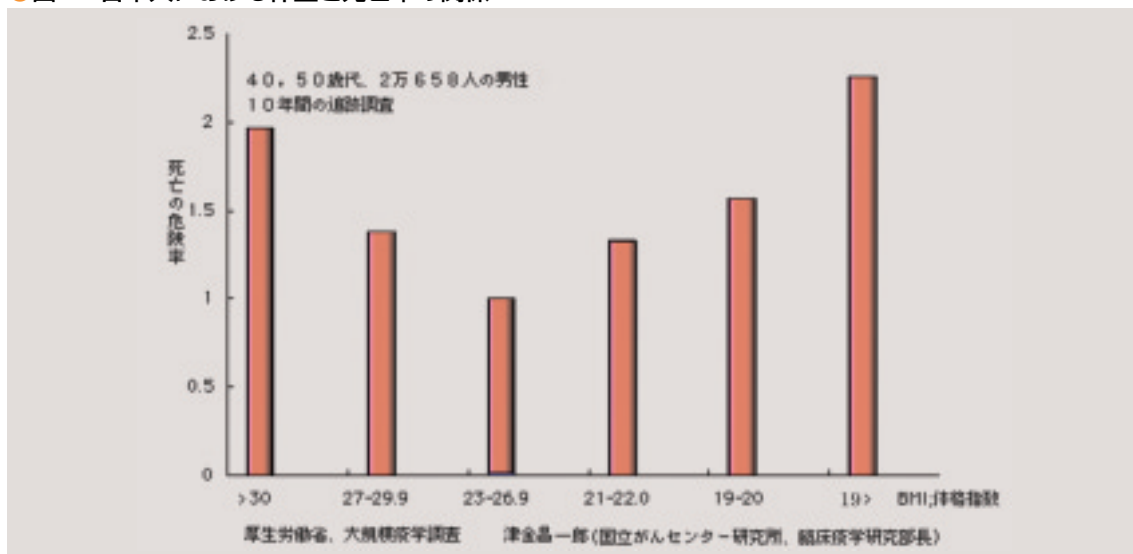
重、すなわちBMI25~30くらいが一番

長命という多くの調査結果が得られています。

正常体重の死亡率はBMI25～30の人とBMI30～35の人とほとんど変わりませんが、明らかに痩せている人のほう

が、心臓血管疾患による死亡率が高いし、全体の死亡率も高いというデータや、BMI24を基本にしても、少なくとも30くらいまでは死亡率が低いというデータがあります。

● 図1 日本人における体重と死亡率の関係



日本では国立がんセンターの調査でも、BMI22くらいで死亡率が高くなっている(図1)。23～27くらいが一番死亡率が低い。

実は、BMI27～29.9とBMI23～26.9で

は、ほとんど有意差がないらしいのです。日本人の場合も、BMI19とか20といった正常値の範囲でも、体重の軽い人は死亡率が高いという結果が出ています。

脂肪摂取量がある程度多いと長生きする

では、ショウジョウバエからロードントに至るまで、カロリー制限したほうが長生きでがんにならないという実験結果に対して、なぜ、ヒトについての統計調査は、過体重のほうが長命であるという差が出るのでしょうか。

図2は、世界各国の脂肪消費量と寿命の関係を示したものです。一般には、

あまり脂肪をとらないほうがいいと言われていますが、世界のいろいろな国について調べると、平均寿命と栄養の改善との間には直線的なくらい関係がある。

ただし、脂肪消費量がある程度以上になると、平均寿命が少し下がってきます。

●図2 世界各国の脂肪消費量と寿命の関係

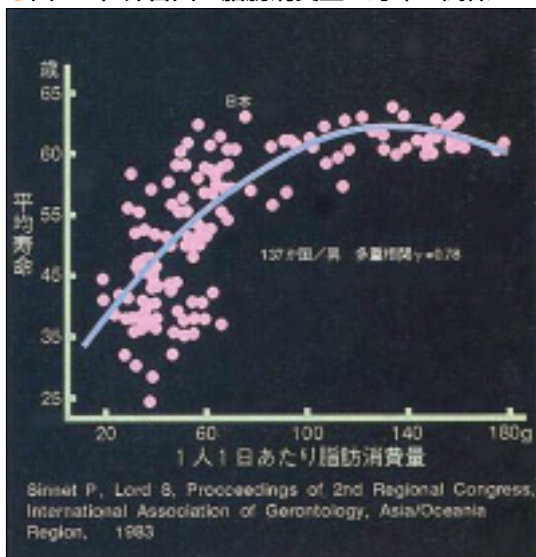
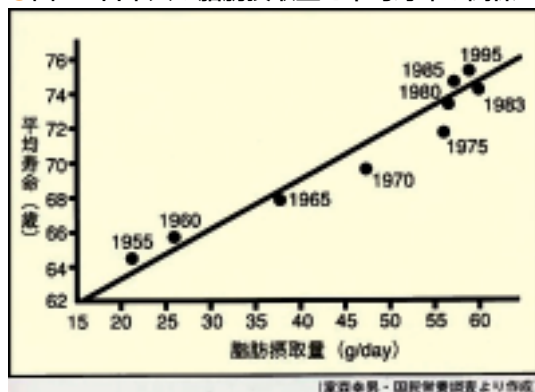


図3も、日本人の場合の脂肪摂取量と平均寿命の相関を表しています。わが国においては、脂肪摂取量がある程度改善されたからこそ、世界有数の長寿国になったのではないのでしょうか。

●図3 日本人の脂肪摂取量と平均寿命の関係



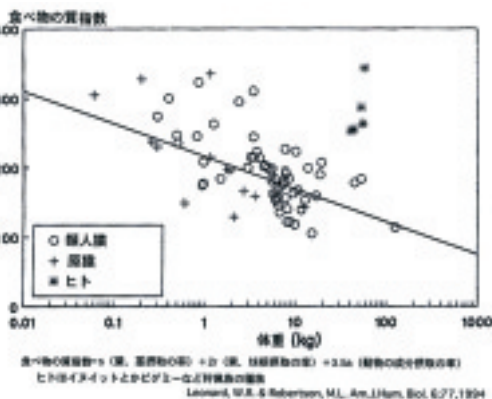
50年ほど前、1955年の時点では少しも長生きの国ではなく、脂肪摂取量も今に比べると非常に少なかった。もしも動物実験の結果をヒトに当てはめるなら、脂肪摂取量が少なかった1960年代までが一番長生きしてしかるべきじゃないかなとは思っているのですが、現実にはそうではないわけです。なぜなのでしょう。

● ヒトの長寿は脳の大きさが関係している

ヒトの場合、脳が大きいことが影響しているのではないかと思います。「食べ物の質指数」というのは、類人猿とか原猿が体重に対してどういうものをとっているかを示すものです(図4)。あまり栄養のない草木の葉や茎、その次に栄養のある実や球根、もっと栄養のある動物の成分、この3つの摂取比率に一定の係数を掛けたものの総和です。体重が少ない類人猿や原猿は非常に栄養のあるものを取り、体が大きくなると葉っぱを食べたりする。それに対してヒトというのは体重が多いので、動物成分をとらずにハウレンソウだけ

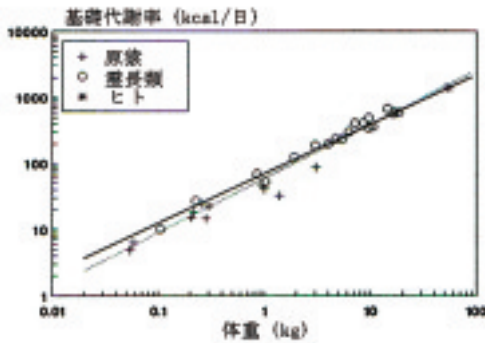
食べてしかるべきなのに、実際には非常に栄養のあるものをとっています。

●図4 類人猿、原猿、ヒトの食べ物の質指数と体重の関係



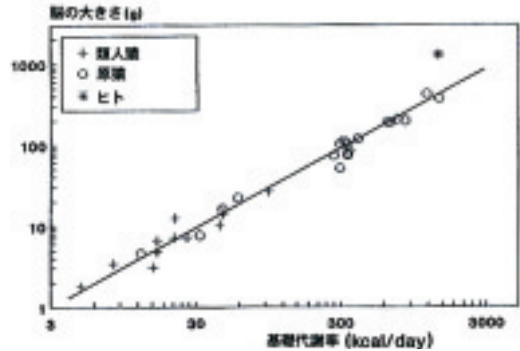
原猿、霊長類、ヒトで体重と基礎代謝率の関係を比較すると、ヒトを含めて、ほとんど直線的です (図5)。

● 図5 原猿、霊長類、ヒトについての体重と基礎代謝率の関係



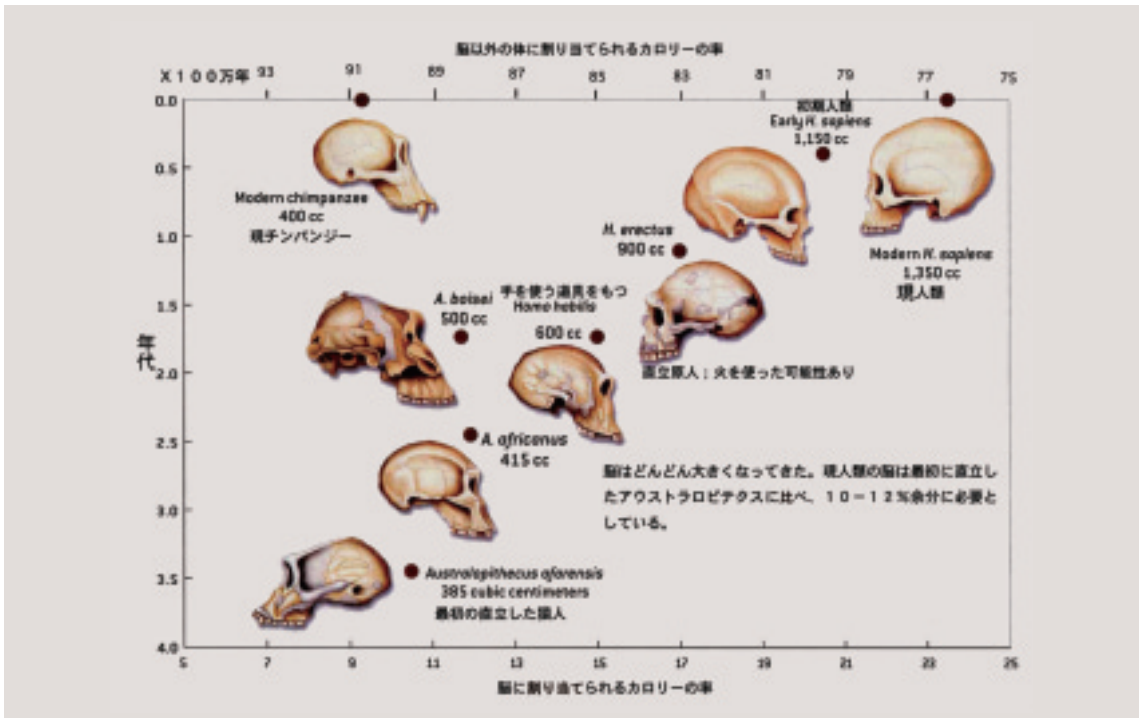
ところが、体重と脳の大きさを調べると、ヒトは体重当たり脳が非常に大きい。基礎代謝率と脳の大きさを比較すると、ヒトは、体の基礎代謝率に比

● 図6 類人猿、原猿、ヒトについての脳の大きさと基礎代謝率の比較



べて脳が非常に大きい (図6)。類人猿や原猿では体重と基礎代謝率が直線的に比例しているのですが、ヒトだけが飛び抜けて脳が大きいというのは、脳の基礎代謝が非常に高いということです。脳は体全体の基礎代謝の20%です。ところが、目を開いたり、頭を使ったりすると4、5%くらい増えます。脳と

● 図7 直立猿人から現人類までの脳の容積および脳に割り当てられるカロリーの率



いうのはちょっとした刺激で基礎代謝を増やすような仕組みになっています。

図7は、最初の直立猿人から現人類に至るまでの、脳の容積と脳に割り当てられるカロリーの比率を示したものです。DNAで調べたもの——考古学で化石と掘り出した地層から調べたものとは一致しないのですが、500~600万年前の直立猿人 *Australopithecus afarensis* は、脳の大きさが約400ccで、現在のチンパンジーと同じです。今から200万年くらい前に出現した道具を使う *Homo habilis*。これは、地下に深く埋まっている根っこ、大根のようなものを耕作する能力が高まった、あるいは動物を矢じりで殺して食べることができたということで、栄養も増してくる。脳の容積は約600ccあります。

それに対して、本当に直立原人が火を使ったかどうか——火を使ったのはホモサピエンスではないかという説もありますが、仮に火を使ったとして、肉などを消化しやすく吸収できるようになったころは900ccです。

現在の人類の脳の大きさというのは、

平均して1350ccくらいです。直立した時に比べて3倍以上になっている。3倍以上になっても、脳の大きさからいえば実は体重の2%くらい。2%の脳が約24%のカロリーを使っているのです。

体重と基礎代謝が同じだと考えると、脳以外の体の基礎代謝は非常に少ない。どういうことかと言うと、霊長類は首から下は基礎代謝が少なく、エネルギーを発散しにくくなるから、非常に太りやすく、もともと脳が大きいために、あまりカロリーを消費しないような生物になっているのです。

これに対して、ヒトは腸が短くて腸の代謝が少ないから、脳の代謝が多くても全体として首から下の代謝が少ないことになっているのだという説もあります。少なくとも首から下の代謝が非常に少ないということは言えると思います。そうしますと、ほかの動物に比べて比較的たくさん食べても長命であるということは、脳に十分なエネルギーを与えていることと、体がもともとカロリーの消費が少ない仕組みになっているわけです。

「意図せぬ体重増加」と死亡率はがん以外は関係がない

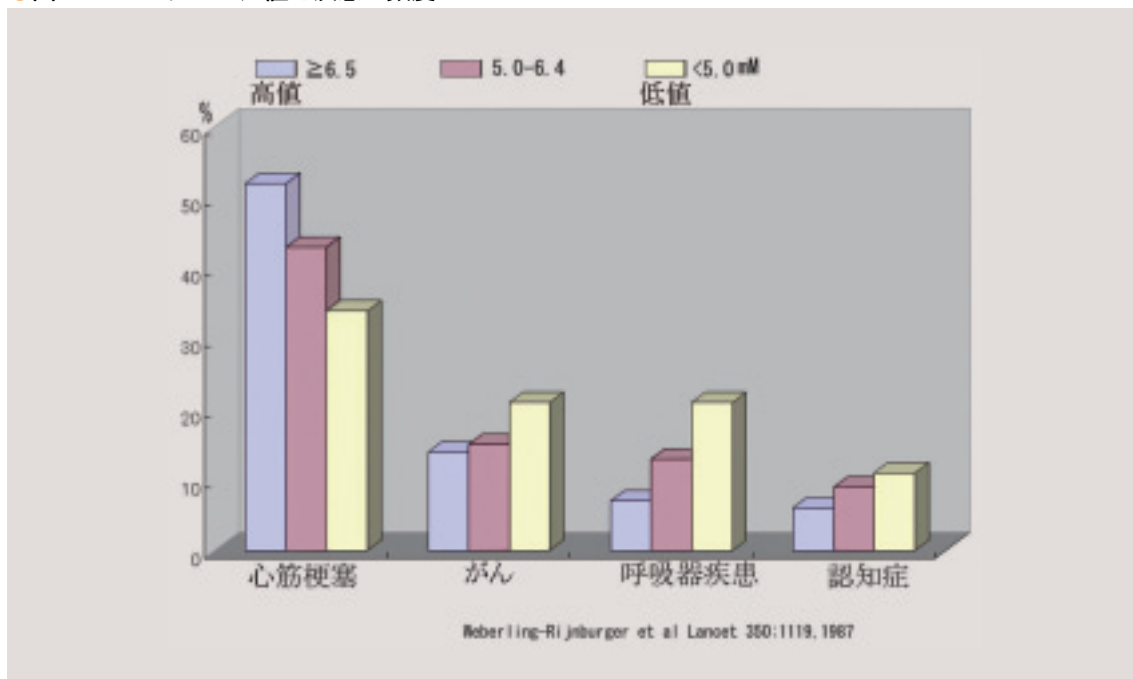
図8は、コレステロール値と疾患の頻度を比較したグラフです。心筋梗塞はコレステロール値に比例して頻度が高くなります。それ以外のがんとか呼吸器疾患、認知症というのは、明らかに栄養のある人のほうが、かかる率は低いわけです。

ですからヒトの場合は、長寿になってくるとカロリー制限の効果がなくな

る、時には逆効果になるということが示すように、ほかの動物より長寿であるから、ある程度カロリーを摂取したほうが脳にも栄養が与えられ、体もそれによって機能できるということで長命になっているのではないかと考えられます。

実際にヒトで、無理やりに食べさせないで寿命がどうなるかという実験は

● 図8 コレステロール値と疾患の頻度



できません。ただ、運動したり、カロリー制限をしたりして体重を減らした人のデータはたくさんあります。そうい

う人たちは、体重を減らしたのだから長生きするはずで、実際はどうなっているのでしょうか。

● 図9 ダイエットなどによる体重減少と死亡率の変化

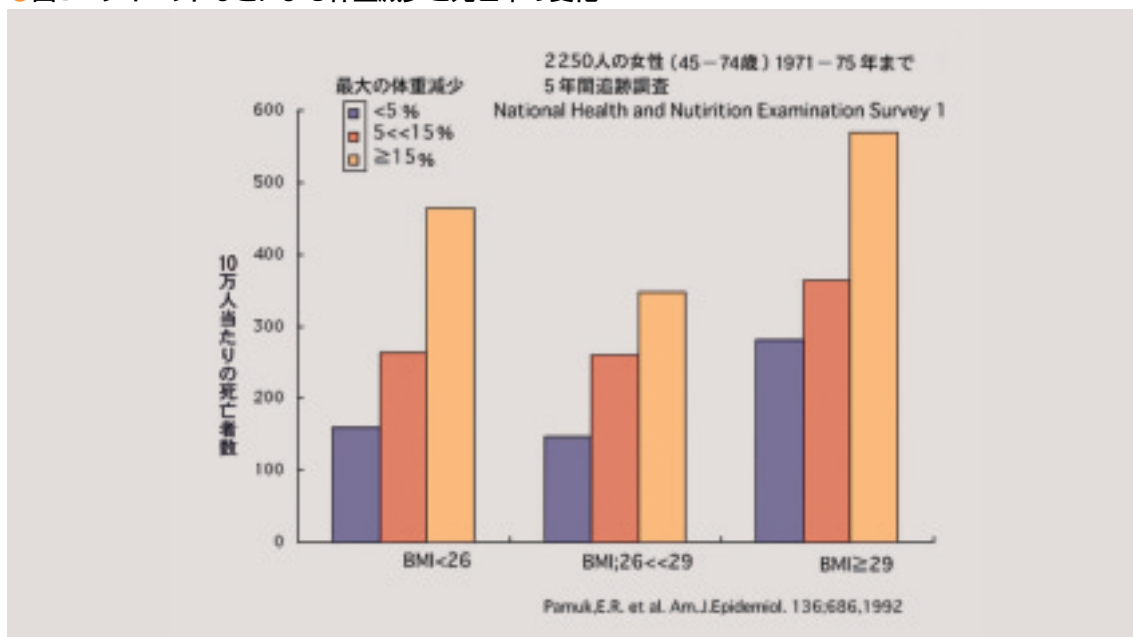


図9は、45～74歳の女性で、5年間にダイエットなどで体重を減らした人と減らさない人、どちらが長生きなのかを10万人当たりの死亡率で比較した調査です。明らかに、体重を非常に減らした人というのは、どの分野でも早く死にます。

図10は、健康に1つ問題のある40～64歳までの男性に対するがん予防研究のデータです。「体重に変化なし」という人の死亡率に比べると、「意図せぬ減少」つまり自分が痩せようと思ったわけではないけれども痩せてしまった人たちは、明らかに死亡率が高い。だから、痩せた人のほうが長生きで、太った人は長生きできないとは言い切れない。「意図せぬ体重増加」と疾病による死亡率は、がんによる死亡率を除けばあまり関係がありません。

本当は、ダイエットなどしなくても普通に生活している人たちは、体重が

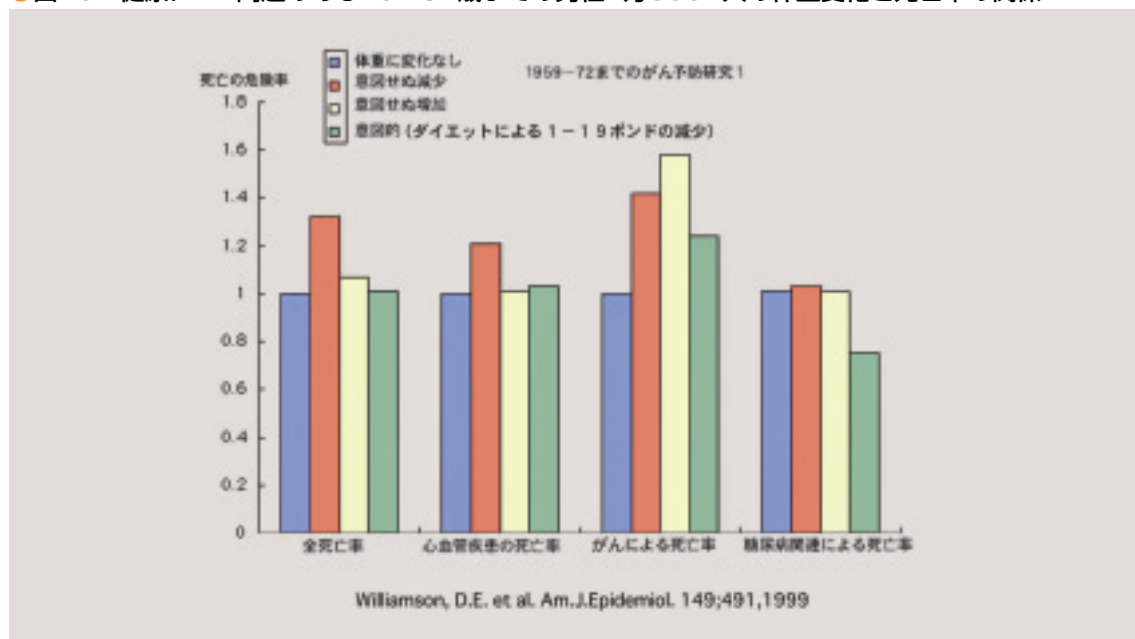
減れば長生きになってもいいと一般には考えられるのですが、むしろ、体重が減少したほうが危ないということがデータとしてあります。

図11は女性についての調査ですが、意図的に体重を減少させた人たちで、心疾患死亡率が高くなっています。これらのダイエットと死亡率の関係について調べたデータを見ると、長い目で見れば、寿命はことごとく短くなることを示しています。

このようにヒトについては、カロリー制限して痩せたほうが長生きだという証拠は、現在のところありません。ヒトの寿命が長くなり、成人以後のカロリー制限の効果が減っている。脳が大きくなってカロリーを必要としているにもかかわらず、脳の栄養が減ると、全身から栄養を奪って末梢の機能が不全になります。

そして、高齢者の脂肪が減ると、免

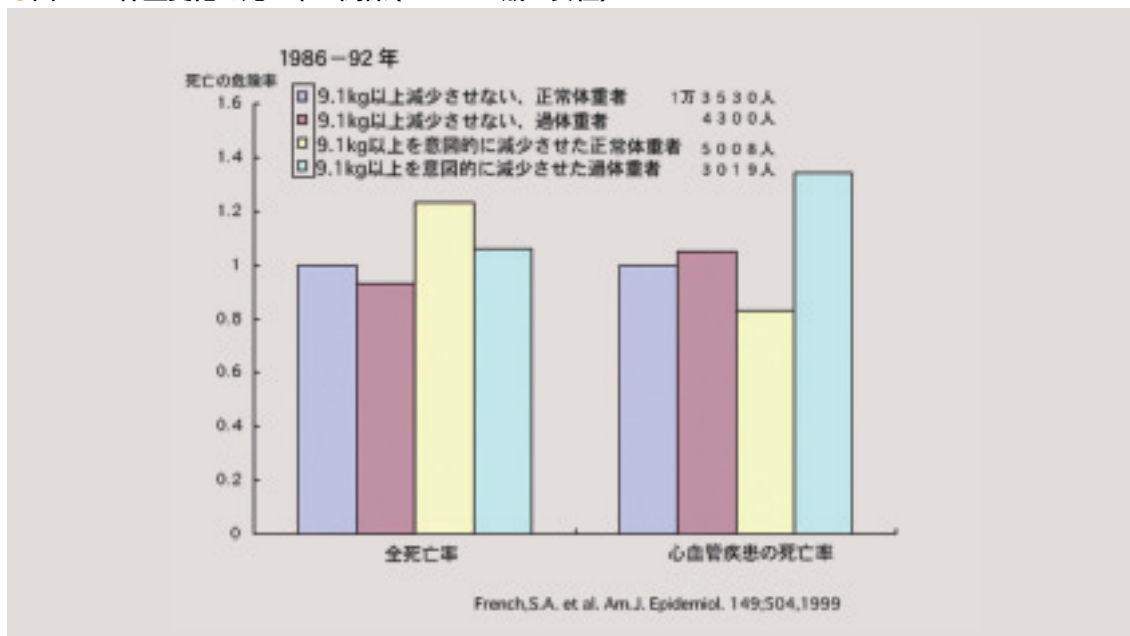
● 図10 健康に1つ問題のある40～64歳までの男性1万3057人の体重変化と死亡率の関係



疫の抵抗性が減ります。無理やり体重を減少させると、リバウンドがどうしても起こって、心臓に負担をかけて心不全になりやすくなります。あまりに

カロリー制限をするとボケるのはいか、長い年月が経たないと結論は出ませんが、個人的にはそう思っています。

● 図11 体重変化と死亡率の関係(55～69歳の女性)



日本人の栄養と長寿



桜美林大学大学院
老年学研究科教授／
日本応用老年学会理事長
柴田 博

S U M M A R Y

日本の長寿が達成されたのは1980年代です。ここで栄養学的に見ても1つのピークがきました。その後、「低栄養」に向かっていることが徐々に感じられるようになってきました。そして現状はというと、昔の日本あるいは現在の発展途上国と、欧米先進国のちょうど中間的な位置にあります。日本は1世紀の間に、超短命国から超長寿国に駆け抜けました。戦前は栄養状態が非常に悪いために短命でしたが、戦後はそれが改善され、一種の長寿国になりました。それが日本の特異性でもあります。人類は、遺伝的には100歳超が限界寿命と言われていています。そこで、日本の特異性を示すデータを検討しながら、人類の短命の原因について、「食」がどの程度影響するかを考えてみたいと思います。

Key Words

- 低栄養化
- 脳卒中
- 脂肪摂取
- 動物性たんぱく質
- 脳血管疾患・ラクナ梗塞
- 食肉

脂肪摂取量と平均寿命の相関に着目

欧米社会の平均寿命が50歳を超えたのは20世紀に入ってからです。当然、感染症の時代もあったし、比較的期間は短いけれども、脳卒中全盛時代もありました。しかし、その時期は日本よりも半世紀早く過ぎています。そのため当時の医療では十分な医学的な説明がなされず、日本だけが、近代的な医学的な手法で、欧米ではもう半世紀前に克服した脳卒中を見る機会があっ

たのです。このことが、医学の方法論上、日本というのは非常に特殊な地位を占めていることを示しています。

Food Balance Sheet (食料需給表) で世界各国の1人1日当たりの脂肪消費量と平均寿命を見ますと、消費量が125gくらいまでは、脂肪の消費量と平均寿命は相関しています。日本は脂肪の摂取が比較的少ないのに平均寿命が高い、ユニークな国とも言えるわけです(図

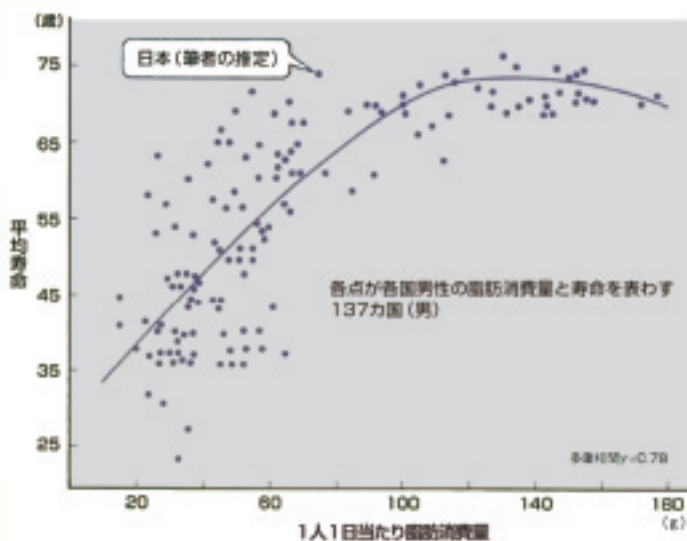
1)。

最近は何でも「ゼロ」が流行していて、ひところは「コレステロールゼロ作戦」で、コレステロールが少ない食品ほどいいと言われていました。今は、それが砂糖・糖分のほうにきて、「糖質ゼロ」という食品や飲料水が店頭に並んでいます。三大栄養素のうち2つゼロでいい、たんぱく質だけあればいいという話がいつの間にか出てきていますが、実はそうではないということは言うまでもありません。

FAO（国連食糧農業機関）のデータで比較しますと、日本は女性の平均寿命はずっと世界一です。しかし、男性

のほうは時々揺らぎまして、2003年度は4位にまで落ちました。その時、男性は香港がトップでした。香港というのはずっと、日本と男性の1位、2位を争ってきていまして、日本と比較してみましたら、総エネルギー摂取量は香港のほうが多い。たんぱく質は総量は変わらないのですが、脂肪エネルギー比が香港は非常に高いです。脂肪を減らせ、減らせという話が一般にありますけれども、クロスカルチュラルに見ると、脂肪の摂取量が日本よりかなり高い香港が、女性ももちろん長寿だということも、知っておく必要があると思います。

● 図1 世界各国の脂肪消費量と平均寿命の関係



出典: Sinnett P & Lord S, Proceedings of 2nd Regional Congress, International Association of Gerontology, Asia/Oceania Region, 1983

出典 柴田博: ここがおかしい 日本人の栄養常識, 技術評論社, 2007

● 「沖縄クライシス」は脂肪摂取の推移とは無関係

最近、沖縄の平均寿命で、特に男性のランキングが下がってきたというこ

とで、「沖縄クライシス」などという言葉があります。私の息子は今医学生で

すが、実習に行ったところに私の本を読んでいる院長がおられまして、「おまえ、親父に言っとけ、沖縄クライシスという話がある」と言われたそうです。

それはどういうことを意味するかというと、どうも沖縄は長い間、脂肪をたくさんとってきた。そのツケが今、回ってきたということらしいのです。それで私も、「そんなことはない」と言うだけではまずいので、直近のデータを全部調べてみました。

沖縄では、国民栄養調査に合わせて5年に1回ぐらいずつ県民の栄養状態を調べております。沖縄は確かに脂肪エネルギー比はほかの県より高いわけですが、別に増えてきているということではないのです。しかも、総エネルギーが下がってきていますので、それにもかかわらず脂肪エネルギー比が上がっているわけではない。ですから、沖縄は、脂肪エネルギー比が高くなったから、あるいは高いのが続いていたから、男性の平均寿命のランキングが下がってきたということではないわけです。

沖縄の男性と女性の脂肪エネルギー比は、女性のほうがわずかながら高いです。ですから、もし脂肪エネルギー比が高いことが沖縄の平均寿命のランキングを下げているのだとすれば、それは、男性ではなくてむしろ女性に出てもいいわけですが、ご承知のように女性のほうは、0歳児平均余命も65歳平均余命も日本でトップを維持しているわけですから、決して沖縄の男性のランキングの低下が脂肪の過剰摂取にあるということではないわけです。

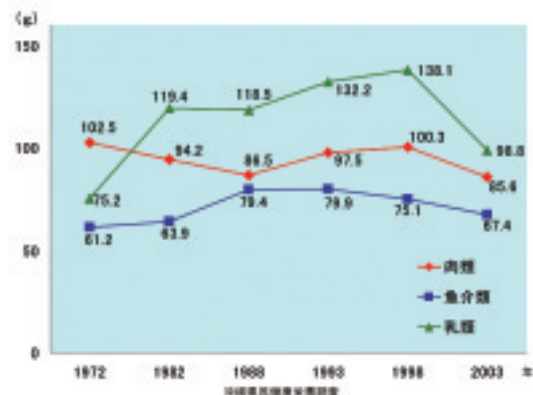
沖縄のトレンドを見ますと、エネル

ギー摂取量は少し減っています。たんぱく質も少し減る傾向にあります。総エネルギーが減っていますので、当然、こうなります。脂質も、量的に見ると実は減ってきています。沖縄というのは60g台をずっとキープしてきていまして、一番新しいのが2003年のデータですけれども、60gを割り込んできているわけです。

図2は食品別に見ております。▲は乳類ですが、乳類の低下が非常に目立ちます。実は長野県もそうなんですね。私は、2000年の長野のデータを分析して、牛乳の摂取量がものすごく多いというコメントをどこかに書いたことがあります。最近では沖縄と同じように減ってきています。肉類も100gに近いレベルだったのが、最近は落ちていきます。魚もひところ、上がる傾向がありました。これも落ちていきます。

このように、動物性たんぱく質の摂取が沖縄では落ちているわけです。ですから、俗に言う「沖縄クライシス」はあまり根拠がないということになります。

● 図2 沖縄の動物性食品摂取の推移



動物性たんぱく質摂取量の推移と平均寿命

大正7、8年ころの日本人の平均寿命は、世界ランキングは50何番目だから、40歳ちょっとくらいでしょう。当時の記録から推測して計算すると、成人1日当たりの摂取エネルギーは2104kcalで、特に動物性のたんぱく質が極めて少なく3gくらい。

植物性たんぱく質はお米と味噌からたくさんとってしまっていて、今の約1.5倍、60gくらいでした。ですから、たんぱく質の絶対量だけでは長寿は達成できないことは明らかです。

昭和10年前後になると、平均寿命は40歳半ばくらいで、まだ肺炎が国民死亡率のトップだった時代です。このころの成人1日当たりの食事を、食料需給表から計算しますと、お米は389gとたくさんとっていますが、肉類は1日当た

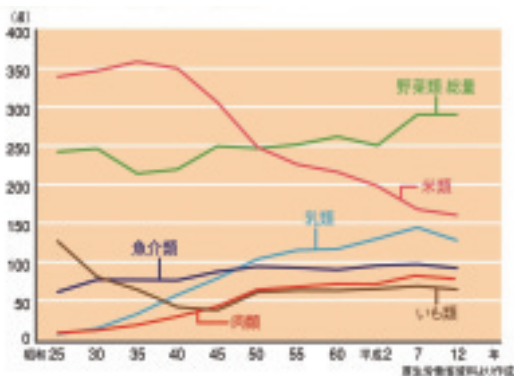
り6g。魚介類は26g、卵も6.3g、乳・乳製品9g、油脂類2.9g、野菜192g、こんな状態がずっと続くわけです。男性も女性も平均寿命が50歳を超えたのは昭和22年、欧米に半世紀遅れているわけですから、この時代は食生活でも説明がつかず。

動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の摂取が釣り合いだすのは、だいたい昭和55年ころからです。動物性たんぱく質比率は、現在の欧米先進国、平均寿命が高いほうの国々はほとんど50%を超えていて、70%を超える国もたくさんあります。アジア諸国にはありません。面白いことに、最近は欧米先進国の一部で少し低下の傾向にあり、アジア型の食生活が、欧米では逆に見直されているのではないのでしょうか。

食物摂取量の変化と疾患構造の変化の関連

図3は、戦後の日本の食品摂取の変化です。魚介類は比較的早い時期にいい数値に達し、少しずつ増えてきました。

●図3 戦後日本人の1人1日当たりの摂取量



肉類は、昭和35年ころ、まだ18gちょっと、乳類も30gくらいでした。お米だけが昭和30年代は増えています。日本は、摂取総エネルギーは昭和50年くらいがピークになるわけですが、戦前の粗食時代も100年間大きく変わっていません。現在はむしろ低下傾向にあります。

「高度経済成長が食卓に反映した」と言われた昭和40年くらいから、お米が大きく減って、それと入れ替えに乳製品とか肉類が増えてきます。

実はこういう日本の食の変化にかんがみ、国民栄養調査では、昭和47年に

なって初めて食塩の摂取を計算するようになりました。食塩もたぶん、お米の摂取の低下とともに減ってきたはずです。

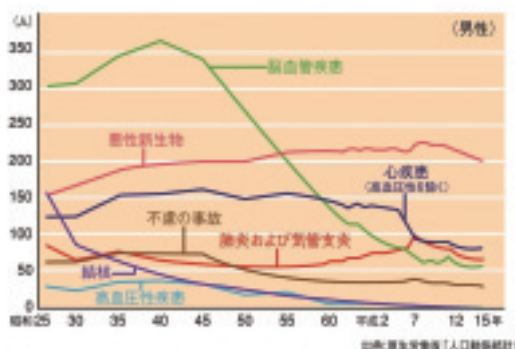
それによってどういう疾病構造の変化があったかという点、昭和40年は、お肉と乳製品が増えて、お米が減り始めるのと軌を一にして、脳血管疾患が減ってきます(図4)。

欧米の場合は脳血管疾患が減少すると、心疾患、特に虚血性心疾患が増えて、それが理由で平均寿命は頭打ちになりました。しかし、日本では心疾患は増えませんでした。そして日本の食生活の欧米化は、日本がほぼ世界の長寿国入りした昭和50年あたりで止まり

ます。

しかもカロリーも増えていません。日本の食の多様性がその背景にはあると思いますが、昭和56年には、世界一の長寿を達成します。

●図4 性・主要死因別に見た年齢調整死亡率(人口10万対)の年次推移



歯止めが効かない現代日本の低栄養化

その後、日本の低栄養化が始まってきます。GHQの指令で始まった国民栄養調査によると、1946年は1903kcal、戦後のまさに飢餓状態の時代で、糖尿病死亡率が限りなくゼロになったという時代です。

そして平成18年のエネルギー摂取量が1891kcalです。私が強調したいのは、このことが日本全体に起きているのではないということです。中高年にはこの低栄養化が見られません。もっぱら若年層、特に女性を中心として見られるのです。こういう現実を見て、まだ、メタボ対策が国策の最優先事案と考えている人がいるとすると、これは大変危ない話です。

たんぱく質の摂取も約70gで、日本が世界の長寿国の仲間入りをしたあたり

の数値(約80g)から見ると、だいぶ減っています。動物性たんぱく質も、2001年(平成13年)のピーク時の約45gに比べると、だいぶ陰ってきています(37.5g)。

脂質も、60gにかなり近づいた時期がありますが、その後、脂肪ゼロ作戦の影響ですっと割り込んで、今、約54gまでできています。これがもう少し減ってくると、日本が長寿を達成した時期のレベルを割り込んで、昭和40年代のレベルに行く危険性がかなりあります。食品別に見ても、乳製品はどんと落ちてきています。魚介類は、日本は大体100gのレベルだったのが、80g台まで落ちました。不思議なことに、肉は横ばい(約80g)できています。

表1は2003年(平成15年)の国民健

康・栄養調査で、20代と60代の女性の食事内容を比較しています。肉だけはちょっと例外なのですが、ほかの食品はすべて、20代の女性のほうが圧倒的に少ないわけです。その次に悪いのが30代の女性、その次に悪いのが10代半ばから19歳までと考えられます。主婦層がその中に入っていますから、当然、子どもにも影響します。

1~6歳児の低栄養化がどんどん進んでいて、まだ下げ止まらない。学童の栄養も所要量がかなり下回っています。とにかく日本の次代を背負う年齢層、特に女性が顕著であるということが大きな問題です。

●表1 女性20~28歳と60~69歳の食事内容比較(2003年)

1人1日当たりの摂取量(g)		
平均身長	20~29歳	60~69歳
	158.2cm	150.5cm
穀類	375.4	419.2
いも類	48.2	67.1
砂糖・甘味料	6.2	8.9
豆類	43.2	75.2
野菜類	242.4	336.7
うち緑黄色	78.7	127.0
果物	79.5	174.5
魚介類	68.0	99.1
肉類	90.5	49.5
卵	33.8	30.0
乳類	110.0	113.8
菓子類	30.8	25.2

出典：厚生労働省「平成15年国民健康・栄養調査」

食肉摂取が脳血管疾患の死亡率を抑制する

日本の脳卒中の特異性をお話したいと思います。実は、日本のこれまでの疫学的な研究・分析の中でいろいろ興味深いデータがあります。

昭和41年に国民栄養調査のオプションとして行われた、国勢調査地点200カ所の10万世帯の食生活と、病気の死亡率の関係を見ますと、肉の摂取は脳血管疾患の死亡率を大いに抑制するというデータがあります。

逆に、野菜はプラスとなっていますが、たぶん当時の野菜のとり方、つまり漬け物とか、塩分の影響があるのだろうと思います。それから、乳製品などは総死亡率に対して抑制的に働いていますから、寿命を延ばす食品という

ことになります。

日本の脳卒中は非常に長い間分析されていて、昭和30年代の脳卒中が増えた時代から研究は続けられています。コレステロールと脳出血の関係は、一般的にコレステロールの値が上がると、脳出血の発生率は下がります。ここまでは、大体平均的な医者や保健師は知っています。

しかし、脳梗塞の発生も同じ傾向を示します。ここに、日本の脳卒中、中でも特に脳梗塞に特異性が認められます。こういう現象があると、高脂血症を予防すれば脳卒中、あるいは脳梗塞が予防できるという話は、全く当てになりません。

日本人の脳梗塞はラクナ型が多い

動脈硬化というのは、典型的なのは脳梗塞等ですが、コレステロールがたまるいわゆる血栓性のものと、脳の深いところにある細い動脈に起きる直径1.5cm以下の梗塞、ラクナ梗塞と、2種類あります。

日本人に多かったのは、実は後者のタイプです。血栓性のものというのは、脳の外の太い動脈とか、皮質枝型梗塞のほうで、認知症とか寝たきりの原因になる梗塞は、脳のずっと奥に入ったこの細い動脈で起きます。

ラクナ梗塞は、コレステロールが詰まってなるタイプではありません。むしろ血管が弱ってきて、高血圧に負けて中膜壊死によって起きます。さらにラクナ梗塞というのは、血管の分岐の仕方が普通の樹枝のような枝にならないで、クランク型とか、逆方向に向いていきます。そのために血流にダメージを与えやすいのです。

1つの大きな特徴は、栄養血管がないことです。太い動脈は脳の血管も栄養血管がありますから、血管を養えるのですが、細い動脈になると栄養血管が

ない。そうすると、脳の血流から栄養を拾っていく必要があります。しかし、血液脳関門は簡単にたんぱく質を通さないのです。いつでも栄養失調のリスクがあります。欧米型の脳梗塞が血栓型だとすると、日本型の脳梗塞はラクナ梗塞です。

では現在の日本で、欧米の血栓型と、古典的な日本の脳梗塞ラクナ型のどちらが多いのかということ、いろいろなデータから集めてみました。

秋田県の脳卒中登録データでは、4分の1は脳出血です。脳梗塞のうちでも血栓型のものはあまり出てきていません。やはりラクナ梗塞が圧倒的に多い。厚生労働省の研究でも、脳出血より脳梗塞のほうが3倍くらい多い。愛媛県のデータでも、脳出血よりも脳梗塞が多い。脳梗塞の中で穿通枝（ラクナ梗塞）は血栓型の6倍ありました。

私たちは国際学会で、特に脳出血、ラクナ梗塞はコレステロールの低いほうに多いということを主張してきて、世界心臓学会の1982年モスクワ大会で認められました。

海外のガイドラインを安易に受け入れることはやめよう

日本はとにかく欧米に比べると、心筋梗塞はまだ極めて少ない病気です。もちろん、少ないから何も手を打たなくていいということではありません。日本は、虚血性心疾患の死亡率の1.5倍の数の人が肺炎で死んでいるのです。がんも死亡率は虚血性心疾患よりかな

り高い。だから、今、日本で盛んに行われているメタボ対策が、何か効果があるとしたら、微妙ですが、心筋梗塞の予防にはなると思います。

実験室研究というのはどこでも条件設定は同じにできますが、予防医学の基になる疫学研究は、その国の実態が

何であり、そこからどういうニーズがあるかということ考察しなければなりません。欧米のガイドラインをそのまま日本に持ってくるようなやり方では、独自の保健思想は育たないと思います。

「日本人の長寿と栄養」を考える場合、確かに、栄養だけでどこまで説明でき

るかはわかりませんが、栄養的な要因が長寿に非常に大きく関連していると思います。日本の国全体が、特に若い人の低栄養化が平均値を引き下げ、1946年の総エネルギー摂取量を割り込むに至ってまだ下げ止まらない、この現実にぜひ危機意識を持ってもらいたいと思います。

Chapter

2

健康寿命と
生活習慣病

メタボ健診とその問題点 および健康寿命



茨城キリスト教大学
生活科学部食物健康科学科教授/
国立健康・栄養研究所
名誉所員

板倉 弘重

S U M M A R Y

2000年、WHOが「日本人の健康寿命は男性72.3歳、女性77.7歳」と発表し、大きな話題を呼びました。健康寿命という概念は、まだ統一された定義ではありませんが、一般には、日常生活動作能力（ADL）——食事、排泄、入浴といった、生きていく上での基本的な諸動作の自立が維持される状態で生活できる年数を指し、要介護、要支援を必要としない人とされています。75歳前後の後期高齢者に属する人々の中には、体の健康上何らかの問題を抱えている人が増えています。健康で長寿を保つことが望ましいわけですが、日本人の平均寿命は健康寿命から比べると5、6年以上は長い。従って、その間の期間は、さまざまな病態を抱えている人が多いと考えられます。健康寿命を延ばすために、高血圧や糖尿病のほかさまざまな病態を抑えることが必要になってきます。

Key Words

- 健康寿命
- メタボリックシンドローム
- 糖尿病
- 高血圧
- 脂質異常症
- 動脈硬化
- 受診勧奨判定値

肥満に他のリスクが重なった状態が問題

日本人にとって健康寿命に影響する因子は何かを考えますと、悪性腫瘍、動脈硬化、骨関節の病気、また加齢に伴う病態で認知症、腎障害、その他さまざまな病態が含まれています。特に動脈硬化に関しては、メタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧、脂質異常

症、これらを元にして動脈硬化が発生し、そして最後に脳血管障害、脳梗塞、心血管疾患としては心筋梗塞を引き起こします。

特に脳血管障害では、半身不随その他で大きな健康障害が高齢期に増え、健康寿命と平均寿命との間の不健康期

間を長くすることになります。

約5万人の高脂血症の人を6年間追跡調査し、その背景因子と総死亡のリスクを比較しますと、高血圧、糖尿病、心電図異常、腎疾患等を持っている人は死亡のリスクが有意に高いのですが、肥満はリスクにはなっていません。

しかし動脈硬化性疾患は、高血圧、耐糖能異常、喫煙等のリスクが重なると、発症の危険性が非常に高くなることは、多くの疫学的な調査で認められています。

総コレステロール値が高い——特に280mg/dl以上で高血圧、耐糖能障害、喫煙、左室肥大等が合併すると、高コレステロール血症の単独の場合に比べると、高いリスクが生まれます。

そのためマルチリスクファクター症候群と言われています。逆に言うと、コレステロールが高くても、ほかのリスクがなければ、危険性はあまり大きくない。

リスクが重なった状態が問題なわけです。

メタボリックシンドロームの診断基準には諸説ある

これらの研究の成果を元にして、動脈硬化性疾患を予防していくためには、優先度を考えると、主にリスクが重なった状態の人の対策が必要でした。そこでメタボリックシンドロームの概念が出されたのです。特に2001年にアメリカからメタボリックシンドロームの診断基準が示されて以来、世界中に広がり、現在の大きな流行の元になりました。

ウエスト周囲径（腹部肥満）、トリグリセライド（中性脂肪）、HDLコレステロール、血圧、血糖の5項目を取り上げて、そのうち3項目に該当する場合にメタボリックシンドロームと診断するというものです。たとえ腹部肥満がなくても、脂質異常、あるいは血圧、血糖値異常があればメタボリックシンドロームとしています。

この診断基準の大きな特徴は、腹部肥満かどうかを判定するウエスト周囲径が、男性は102cm、女性が88cmと、

男性のほうで数値が大きいこと。トリグリセライドの基準値は150mg/dl以上で男女とも同じです。HDLコレステロールは、男性は40mg/dlで日本の基準と同じですが、女性は50mg/dlと、男女で違った基準が採用されています。血圧の基準値は男女とも130/85mmHg以上で同じです。血糖値については、最初は血糖値の基準を110~125mg/dlとしていました。一般に126mg/dl以上が糖尿病ですので、糖尿病は除いた状態で、他のリスクを持った場合にメタボリックシンドロームとしたのです。その後、110mg/dlを100mg/dlに下げると改定されています。

メタボリックシンドロームの診断基準については、1998年にWHOが糖尿病を主なターゲットとした概念の診断基準を出しています。空腹時血糖値が110mg/dl以上、または負荷後2時間血糖値が140mg/dl以上という、いわゆる境界域以上の糖尿病の人や、微量アル

ブミン尿など腎性糖尿病の発症の恐れがある人も含んでいて、糖尿病にかなり意識を置いた診断基準です。腹部肥満についての基準値も含まれていますが、ウエスト／ヒップ比（WHR）と、BMIが $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上という規定にとどまっています。

血圧が $160/90\text{mmHg}$ 以上と、高い血圧値が挙げられているのが特徴で、ア

メリカで提示されたメタボリックシンドロームとは考え方が大きく異なります。

WHOの診断基準は、糖尿病を主な対象とした動脈硬化のリスクの高い群をイメージした基準で、アメリカの場合は、どちらかという境界域の高リスク群を拾い出して動脈硬化の予防を考えたものでした。

ウエスト周囲径重視の欧州基準になった日本の基準

その後、さまざまな改定が行われました。その中で国際的に広く知られているのが、2005年にヨーロッパで行われた国際糖尿病連合（IDF=International Diabetes Federation）で定められたものです。

診断基準は、ウエスト周囲径は、日本人向けには男性は 90cm 以上、女性は 80cm 以上、これを必須として、中性脂肪 $150\text{mg}/\text{dl}$ 、男女別々のHDLコレステロール、血圧、空腹時血糖が現在行われているものとはほぼ近い数字になりま

した（表1）。

実は日本でも2005年ごろにメタボリックシンドロームの診断基準づくりが行われていました。それまではアメリカの基準をもとにして、特に内臓脂肪を中心に置くというわけではなく、マルチプルリスクファクター症候群として、いくつかの危険因子の組み合わせを主に考えていました。

ところが、ヨーロッパでウエスト周囲径を重要視するという報告が出たので、これにならってウエスト周囲径を必須とするという考えに基づく基準がつけられたのです。これは日本の研究者から提唱されていた内臓脂肪症候群に合うものでした（表2）。

メタボリックシンドロームの米国の基準、日本の基準、ヨーロッパの基準、この3つの基準に、実際に九州で収集したデータを当てはめると、該当する男性と女性の比率が、どの基準を採用するかによって違ってきます。動脈硬化性疾患、あるいは健康寿命を考えた場合には、女性のほうが長生きして動脈硬化が少ないので、男性に対する対

●表1 メタボリックシンドローム
IDF診断基準(2005年)

1. ウエスト周囲径	男性 90cm 以上 女性 80cm 以上
*1は必須、これに以下の項目のうち、少なくとも2項目を満たすこと。	
2. 中性脂肪	$\geq 150\text{mg}/\text{dl}$
3. HDLコレステロール	男性 $< 40\text{mg}/\text{dl}$ 女性 $< 50\text{mg}/\text{dl}$
4. 血圧	
収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$
かつ/または	
拡張期血圧	$\geq 85\text{mmHg}$
5. 空腹時血糖値	$\geq 100\text{mg}/\text{dl}$

応のほうがより必要になります。そんな点を考慮すると、日本の場合は、日

本基準を採用するほうがいいのではないかと思います。

●表2 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準(文献は内科学会誌)

メタボリックシンドローム			
内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積に加え、下記の2つ以上の項目に該当する場合。			
※「項目に該当する」とは、下記の「基準」を満たしている場合、かつ/または「薬薬」がある場合とする。			
内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積	ウエスト周囲径 男性:85cm以上 女性:90cm以上 (内臓脂肪面積 100cm ² 以上に相当(男女とも))		
項目	血中脂質	血圧	血糖
基準	<ul style="list-style-type: none"> 中性脂肪(TG)値 150mg/dl以上 (高トリグリセリド血症) HDLコレステロール値 40mg/dl未満 (低HDLコレステロール血症) 	<ul style="list-style-type: none"> 収縮期血圧値 130mmHg以上 拡張期血圧値 85mmHg以上 	<ul style="list-style-type: none"> 空腹時血糖値 110mg/dl以上
薬薬	<ul style="list-style-type: none"> 高トリグリセリド血症に対する薬物治療 低HDLコレステロール血症に対する薬物治療 	<ul style="list-style-type: none"> 高血圧に対する薬物治療 	<ul style="list-style-type: none"> 糖尿病に対する薬物治療
(平成18年度 国民健康・栄養調査)			

日本における「メタボ健診」の選定基準

メタボ健診は2008年の4月から始まりました。これは特定健診、特定保健指導のための健診で、今までの学会基準よりも低い基準になっています(表3)。従って、正常者もここに入ってきます。上限を求めていませんので、予備群の状態から保健指導の段階で済む人から、薬物療法、あるいは手術療法、高度の医療を必要とする人まで、すべてそこに含まれてくるということです。

また保健指導対象者を選定するためのものですから、効果的・効率的に保健指導を実施していくために、予防効果が大きく期待できる65歳までの人について優先順位をつける、ということが主な目的になっています。従って、もし大勢の人が該当した場合には、リスクの軽い人に対しては、特に後の保健

指導を厳密にはやらないという考えが入ってきています。

このメタボ健診の特徴の1つは、内臓脂肪症候群の概念とは異なり、腹囲を男性85cm以上、女性90cm以上、あるいはBMIが25kg/m²以上という、いわゆる内臓脂肪蓄積がなくても肥満があるというだけでも拾う仕組みになっています。そして、第2のステップとして血糖、脂質、血圧、それから喫煙歴が含まれます。空腹時血糖値は、従来の日本基準よりも低い100mg/dl、HbA1cは正常域を5.2%未満、また、採血は空腹時でなくてもよしとしています。つまり「基準値以上」は該当するという、予防対策から治療、改善まで、すべてを含んだ概念として現在は健診の基準として使われています。

●表3 メタボ健診保健指導対象者の選定基準

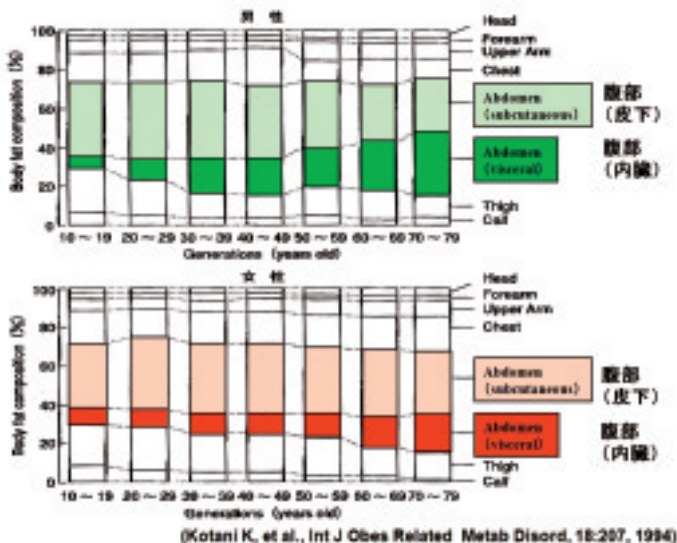
- 効果的・効率的に保健指導を実施していくためには、予防効果が大きく期待できる者、65歳まで、優先順位をつける
- ステップ1: 腹囲とBMIで内臓脂肪蓄積のリスクを判定
 - 腹囲 M≧85cm, F≧90cm (1)
 - 腹囲 M<85cm, F<90cmかつBMI≧25 (2)
- ステップ2: 追加リスクをカウントする
 - ① 血糖
 - a. 空腹時血糖 100mg/dl以上 または
 - b. HbA1c 5.2%以上 または
 - c. 薬物治療を受けている場合(質問票より)
 - ② 脂質
 - a. 中性脂肪 150mg/dl以上 または
 - b. HDLコレステロール 40mg/dl未満 または
 - c. 薬物治療を受けている場合(質問票より)、コレステロールを下げる薬
 - ③ 血圧
 - a. 収縮期 130mmHg以上 または
 - b. 拡張期 85mmHg以上 または
 - c. 薬物治療を受けている場合(質問票より)
 - ④ 喫煙歴あり(質問票より、関連リスクとして)

メタボ健診における内臓脂肪の測定法は適切か

今問題とされていることの1つが、腹囲の測定方法です。日本はおへその高さで測る。これに対して、腸骨稜上縁の高さで測る方法もあり、肋骨下縁と腸骨稜上縁の中間の高さで測るのがアメリカで、国際的に広く行われています。このように国によってウエスト周囲径の測り方が違うということが問題

になっています。日本がおへその高さで決めた理由の1つは、CTスキャンで断面図をとる時におへその高さがわかりやすいということで、これが元になっています。しかし、実際に10代から70代までの年齢で腹部の脂肪分布を比較しますと(図1)、若い場合には腹部の内臓脂肪は比較的

●図1 加齢による全身の脂肪分布の変化



少なく皮下脂肪が多くなっています。そして年齢とともに皮下脂肪に対して内臓脂肪の割合がだんだん増えてくる。女性の場合は、男性と比べてより皮下脂肪の割合が多く、内臓脂肪は少ない。

問題となるのは内臓脂肪の量です。皮下脂肪でウエスト径が大きくても動脈硬化進行のリスクが高いとは言えません。いかに内臓脂肪の量を把握していくかが課題です。

そういう意味で、メタボ健診では腹囲の基準値から落ちた方を拾うために

BMIを採用しているのですが、BMIがリスクの合併と必ずしも一致しない場合もありますので、健康を考えた場合には、そういう点の細かい配慮が必要になってきます。

また、メジャーで腹囲を測るのはバラツキが大きく、しかも不正確なので、CT等の機器を使うのがいいとも言われています。しかし、安価で安全性も高い点で優れており、CTなどで細かい数字を求める必要はあまりないと考えられます。

BMIはどこまで死亡リスクに関連するか

メタボ健診の肥満の基準値をクリアしているからと言って、他のリスクを見逃さないよう注意しないとけません。例えばBMIは $30\text{kg}/\text{m}^2$ 未満まではそれほど有意差はありませんので、ほかのリスクを合併しているかどうか、あるいはBMIから将来のリスクをどのように予測するか、その人の体質等を含めて判断していかなければいけないと思います。

また、BMIと2型糖尿病のリスクの場合、BMIが増えていくと確かに糖尿病のリスクが少し増える傾向があるのですが、BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満、あるいは

$14\sim 18.9\text{kg}/\text{m}^2$ とかなり痩せ型の人でも糖尿病は発症しています。女性の場合、理想的な体重付近の人でも、糖尿病の発症例は少なくありません。

このように、メタボ健診の現場では、予防対策をとるよりはリスクが高い少数の人を保健指導したほうが効率、効果ともに高いということで、少数の人だけに限定される傾向が出てきています。

将来の糖尿病の発症をいかに予防していくかという点でも、メタボ健診だけに頼らないで、健康対策を考えていくことも必要ではないかと思われます。

メタボリックシンドローム予防対策の決め手は食生活の改善

予防対策として参考になりそうな知見を取り上げてみます。『New England Journal of Medicine』に、イスラエルで行われた低脂肪食、地中海食、低炭水

化物食の三者を比較したレポートが出ました(図2)。体重減少には低脂肪食があまりよくなくて、低炭水化物食が一番効果が高い。地中海食は、最初は

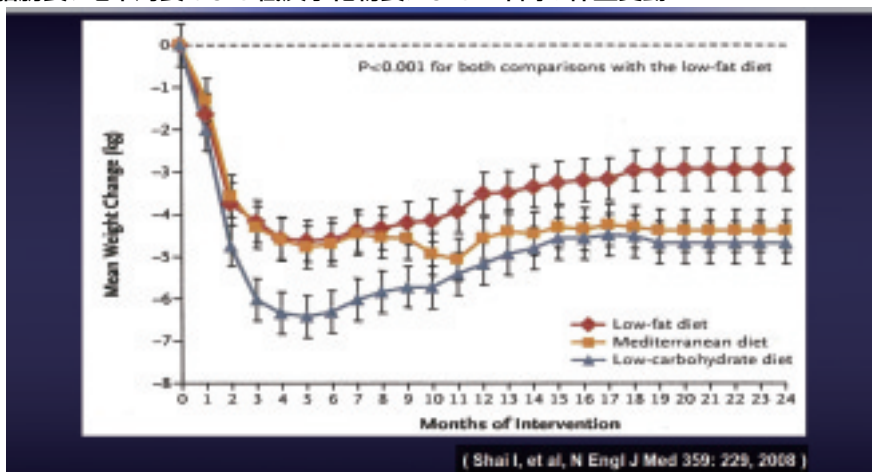
あまりよくなかったけれども、2年間継続すると、低炭水化物食にほとんど近づいたので非常にいいという結果です。果たして日本人についてはどこまで当てはまるか。日本人でのデータ収集も、必要になってくると思います。

従来は「低脂肪食がいい、なるべく脂肪を減らせ」と言われてきたのが本当に正しいかどうか。このイスラエルの研究結果では、むしろ低炭水化物食で脂肪やたんぱく質をあまり制限しないほうがいと低脂肪食が否定されてい

ますので、今後、低脂肪食については見直す必要があるのではないかと思います。

そのほか多くのレポートで、低炭水化物食、低脂肪食の比較が行われ、メタボ対策で体重を減らす時の食事としては、低脂肪食よりも低炭水化物食のほうが効果的とされています。しかし、低脂肪食、低炭水化物食でHDLコレステロールなどに及ぼす影響を見ても、むしろ低脂肪食のほうがあまりいい結果は出ていません。

● 図2 低脂肪食、地中海食および低炭水化物食による2年間の体重変動



むしろ肉食のほうがメタボリックシンドロームの予防になる

では肉の効果はどうかというと、表4にある「通常食」というのは、アメリカで推奨している一番理想的な食事の一例ですが、それに対して、炭水化物等を肉に置き換えてとった場合、抗酸化マーカー、尿中のイソプロスタニン(isoprostanes)等は、むしろ肉を食べているほうが非常に良い結果になっていて、体内での炎症マーカーは非常に

改善されています。アミロイドたんぱく等も、肉を食べているから増えるというわけではない。CRP (C反応性たんぱく)のようなマーカーも、肉を多く食べたほうが、むしろ良い結果になったと報告されています。

また、肥満者で体重減少に及ぼす高たんぱく食の影響を調べた無作為化臨床試験のメタアナリシスを見ても、あ

●表4 通常食において炭水化物の一部を赤色肉で置換した場合の酸化ストレス、炎症マーカーの変動（8週間、赤色肉200g/日）

因子		通常食群 (n=31)	食肉群 (n=29)	変化量の差
尿中F ₂ isoprostanes (pmol/mmol creatinine)	前	873(735, 1033)	812(665, 925)	
	後	916(750, 1119)	735(645, 871)	-13(-264, -9) [†]
血漿F ₂ isoprostanes (pmol/l)	前	1392±245	1406±333	
	後	1362±280	1384±270	-12(-22, 100)
血清γ-GTP (U/l)	前	20.5(17.1, 24.6)	22.8(19.0, 27.4)	
	後	19.8(16.7, 23.5)	21.1(17.7, 25.3) [†]	-0.8(-3.2, 1.5)
白血球数(×10 ⁹ /l)	前	5.79±1.23	5.68±1.28	
	後	5.87±1.19	5.26±1.14 [*]	-0.51(-0.99, -0.02) ^{†*}
リンパ球数(×10 ⁹ /l)	前	1.82±0.49	1.60±0.34	
	後	1.73±0.59 [†]	1.60±0.45	-0.2(-0.38, -0.05) ^{†*}
血清HS-CRP(mg/l)	前	1.35(0.90, 2.06)	22.8(19.0, 27.4)	
	後	1.59(1.00, 2.52)	1.30(0.95, 1.78)	-1.6(-3.3, 0.0)
SAA(mg/l)	前	3.8(2.9, 5.0)	4.1(2.9, 5.7)	
	後	3.9(3.0, 5.2)	3.5(2.6, 4.6) [†]	-1.4(-3.4, 0.5)
フィブリノーゲン(g/l)	前	3.2±0.7	3.2±0.7	
	後	3.3±0.7	3.1±0.6	-0.08(-0.40, 0.24)

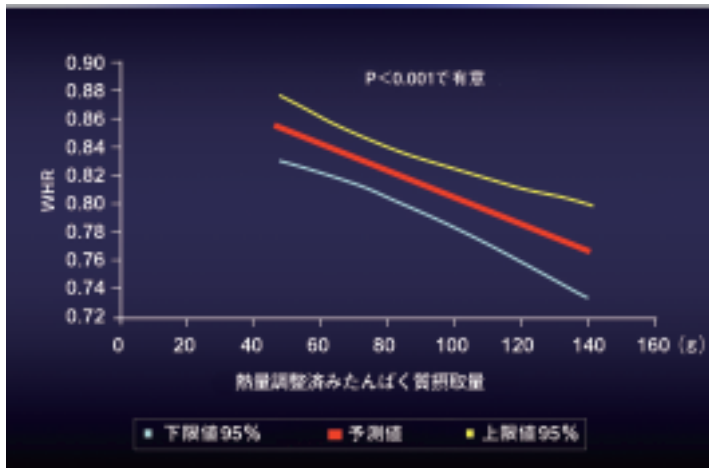
mean±SD, 或は geometric mean [95%CI], * p<0.05 (paired t test), 両群の変化量の差 [95%CI], ** p<0.05 (general linear models) たんぱく質 36 [26, 46]gが多い。
(Hodgson, J M et al, J Nutr, 137:363-367, 2007 一部改変)

まり影響がなかったというレポートもあるのですが、高たんぱく食のほうが、むしろ肥満者の体重減少に効果があったというレポートが多く発表されています。

さらに、たんぱく質摂取量とウエスト／ヒップ比 (WHR) の関係で見ても、たんぱく質の摂取量の多いほうが、ウエスト周囲径は小さいという逆相関がレポートされています (図3)。

これまでのように「低脂肪食にして脂肪を減らせ」「肉を減らせ」「たんぱく質を減らせ」という指導をすることは、メタボリックシンドロームの対策としては少し問題があるのではないかと、むしろ、ある程度は脂肪をとり、肉食を通じてたんぱく質をもっと多くとったほうが、本当のメタボリックシンドローム改善につながる可能性があるかと、疫学的な結果は語っています。

●図3 たんぱく質摂取量とWHRとの関係



胎内で生活習慣病の素因が形成される —成人病胎児期発症説から見た妊婦栄養の重要性—



早稲田大学
胎生期エビジェネティッ
クス制御研究所教授
福岡 秀興

S U M M A R Y

日本では、生まれてくる子どもの出生体重が年を追うごとに減少しており、次世代の健康が危惧されています。妊婦栄養に対する社会認識は驚くほど低く、低栄養状態にある母親の数は増加傾向にあります。ところが、最近では胎児期に低栄養に曝され、出生後マイナスの生活習慣が負荷されると、生活習慣病（成人病）を発症するというさまざまな調査や研究が報告されています。胎内での低栄養状態の影響が、出生後も続くというのです。ここでは成人病胎児期発症説から見た妊婦栄養の重要性についてお話ししましょう。

Key Words

- 低出生体重児
- 成人病（生活習慣病）胎児期発症説
- 胎内環境
- 女性の痩せ願望
- 妊婦栄養の重要性
- 葉酸

日本では出生体重が年を追うごとに少なくなっている

日本では生まれてくる子どもの出生体重が、年を追うごとに少なくなってきました。出生体重2500g以下を低出生体重児といいます。その頻度が増えているのです。

こうした現象は、先進工業国の中では日本で特に著しく、外国の専門家から「日本は、次世代の健康を考えると極めて危険な国である。極端に言えば50年後に日本は消えてしまうのではない

か。その危険すらある」と危惧されています。

私のいる早稲田大学のエビジェネティクス制御研究所では、「将来の健康、あるいは疾病の素因は胎児期につくられる」という機序の解明を中心として研究を進めています。将来の健康、あるいは疾病、ひいては日本全体の健康状態をよくするためには、思春期の女性や妊娠中のお母さん方の栄養を見直

さなくてははいけません。

日本は少子高齢化社会が進行しています。ところが、出生数の増加が中心課題であり過ぎるように思います。生まれてくる子どもたちの健康を確保するための、妊娠中の栄養に対して十分

な配慮がなされているかということ、残念ながらあまりなされていません。妊婦栄養の面から、次世代の健康に対する配慮があまりにもなさ過ぎる、というのが現状です。それが出生体重の減少に関係しているのです。

効率的な予防に重要な意義を持つ成人病胎児期発症説

成人病の発症機序に対しては、成人病胎児期発症説という新しい考え方が、1986年イギリスのデイビッド・バーカー (David Barker) 先生から提案されました。それは、「成人病の素因は、受精した時点、胎芽期、胎児期、乳児期の低栄養・過栄養への暴露によって形成され、出生後のマイナスの生活習慣が負荷されることによって発症する」という考え方です。

成人病というのは、こうした素因があって、それにマイナスの生活習慣が負荷されることにより疾病が発症するという考え方です。

この考え方を裏返すと、成人病の発症予防には2つのポイントがあるということになります。すなわち、受精時、胎芽期、胎児期、乳児期それぞれを最適な栄養状態に保つことによって、その素因の形成が予防される。さらに、たとえ成人病の素因が形成されても、正しい生活習慣を早期から心がけることによって成人病の発症が効率的に予防できるという考え方です。

また、この考え方からは、疾病への寄与率は、素因がおよそ70%を占め、あとの約30%は生活習慣ではないだろうか、とすら言われています。そして、

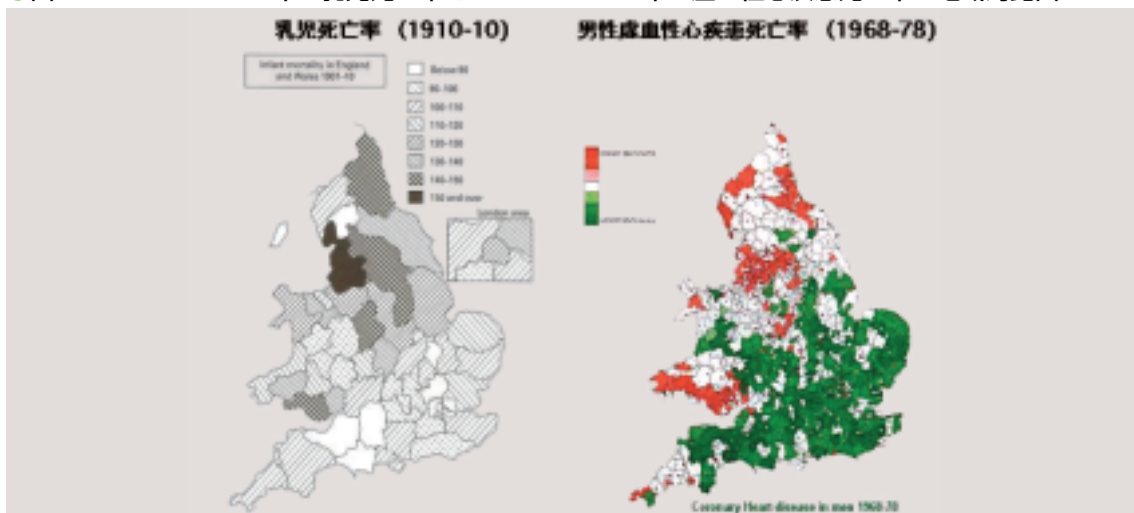
この素因とは、まさに遺伝子発現の制御系の変化、すなわちエピジェネティックな変化なのです。

今、メタボリックシンドロームの人たちが増え、メタボ健診が盛んに行われています。しかし、そのリスクそのものをいかに少なくするか。またたとえそのリスクがあったとしても、その疾病発症を、より早期(出生後)からいかに予防するかということはいわゆるあまりいわれていない。またそういう意味で、バーカー先生の考え方は、成人病を費用少なく、最も効率的に予防する考え方と言えます。これからの人類にとって極めて重要な意義を持つ、と考えられます。バーカー先生がこのような考え方を提案した歴史的な背景は、次のようなものでした。

図1の右図は、イギリス男性の1968～78年までの虚血性心疾患の死亡率を、地域ごとに示したものです。赤色が濃いほうが死亡率の高いことを意味しています。左図は、この人たちが生まれた1901～1910年の乳児死亡率を地域ごとに見たものです。70年という時間的な差がありながら、両者の地図はあまりにも一致しすぎています。

彼は、なぜこんなことが起こってい

● 図1 1901～1910年の乳児死亡率と1968～1978年の虚血性心疾患死亡率の地域対比図



るのかをしつこく考え続けました。思い至ったのは、「乳児死亡率が高いのは、胎内環境が影響しているからではないか。もしかしたら、虚血性心疾患の発症には、遡った胎内環境が大きく影響しているのではないか」という考え方でした。

調べてみたところ、ハートフォードシャーで、1901年から1945年までに生まれた人たちすべての分娩記録が保存されていました。そこで、出生体重ご

とに虚血性心疾患で亡くなった人たちを見たわけです。疫学調査の結果は、出生体重が低下するに従って心筋梗塞の死亡率が高くなるという、彼の仮説と合致したものでした。その後、多くの人たちが出生体重との関連を疫学的に調査した結果、出生体重が少なくなると、糖尿病、高血圧、脳梗塞といった、いわゆる成人病と言われている疾患が多くなることを見いだされてきました。

多くの疫学調査で出生体重と疾患の関連が判明

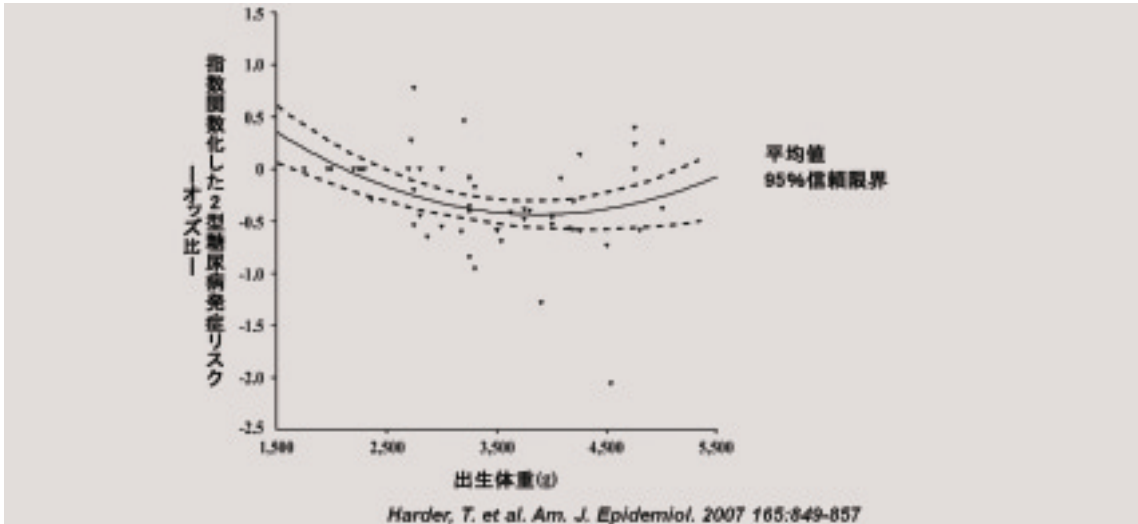
日本では、残念ながらそのようなデータは多くありません。その理由は、分娩時のデータがほとんど利用できないからです。母子手帳がありながら、そうした疫学調査にはほとんど役立っていないのです。

しかし最近「Japan Nurses' Health Study」から、出生体重と糖尿病の発症危険率の関連を見たデータが出ました。

出生体重が少なくなることによって、その危険率が高くなる結果が日本でも出たわけです。ただ、残念ながら、まだ大がかりで十分な疫学調査は出ておりません。

世界ではその後、多くの疫学調査がなされてまいりました。図2は2型糖尿病と出生体重との関連に関する調査をメタアナリシス（いくつかの研究結果

●図2 出生体重と2型糖尿病の指数化発症リスク
—1966～2005年の研究成果をメタアナリシスしたもの—



を統合して効果の大きさを推定すること)したのですが、出生体重が低下することによって発症危険率は増加しています。

また、ある体重以上に増えてもその危険率が増加します。出生体重と疾病リスクはU字型を示しているという結果です。

ちなみに、ヨーロッパでは、理想的な出生体重は3800g前後、インドでは2800gとされています。

その後も、多様な疾患について、大がかりな疫学調査がなされました。その結果、出生体重と関連して発症する疾患で明確なものとして、高血圧、冠動脈疾患、2型糖尿病、脳梗塞、脂質代謝異常、血液凝固能の亢進、神経発達異常などが明らかになったのです(表1)。

さらに、出生体重との関連が想定されるものとして、現在日本でも増えている慢性閉塞性肺疾患、うつ病、統合失調症、行動異常、指紋、卵巣および子宮の重量、思春期早発症、乳がん、前立腺がん、睾丸がんなどがあり、多くの疫学調査がなされております。

●表1 出生体重と関連して発症する疾患

低出生体重との関連が明確な疾患

高血圧、冠動脈疾患、(2型)糖尿病
脳梗塞、脂質代謝異常、血液凝固能の亢進
神経発達異常

低出生体重との関連が想定されている疾患

慢性閉塞性肺疾患、うつ病、統合失調症
行動異常、結核(未婚)、指紋、
子宮および卵巣重量、思春期早発症、
乳がん、前立腺がん、睾丸がん他

de Boo HA and JE Harding. Austral New Zealand J Obstet Gynecol. 2006; 46: 4-14.

胎内での低栄養状態の影響は出生後も続く

2005年に発表された小児高血圧研究会委託研究調査をご紹介します。小児の高血圧症の中で、何%くらいが本態性高血圧かという調査です。結果は11.3%でした。イギリスやアメリカでは3.8%、3~4%程度の頻度です。日本はあまりにも高過ぎます。日本で低出生体重児が異常な勢いで増えている現象と、直接的に関連していないことを願うばかりです。小児の本態性高血圧の頻度の高さは、それに関係あるのではと心配されるからです。

また、胎内の低栄養が中心性肥満を発症しやすいという実験成績もあります。これは解剖学的な変化ではなく、代謝性変化です。この代謝性変化は、出生後も長期に持続するのです。このことはラットの実験ではすでに明らかになっていますが、ヒトでもそれを示す例があります。

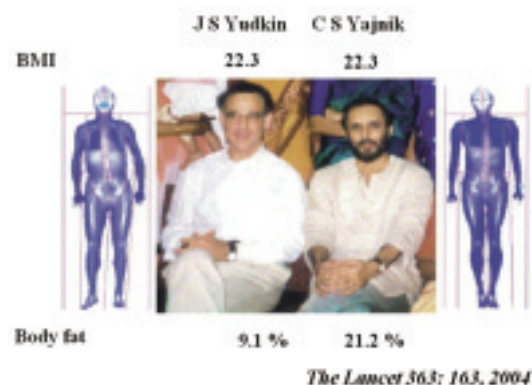
図3は、インドのヤジニク (Yajnik) 先生とイギリスのユドキン (Yudkin) 先生と一緒に撮った写真です。ともに糖尿病研究で有名な先生ですが、2人のBMIはいずれも22.3で、理想的なBMIを

示しています。ところが体脂肪率を見ますと、9%対21%と両者に大きな差があります。

それぞれの先生のお母さんが、英国とインドで妊娠中に摂取した栄養の差がこの結果を引き起こしたのだ、とヤジニク先生は説明しています。妊娠中の母親の摂取した栄養の影響が成人後も続いているというわけです。興味をひく現象であり、Y-Yパラドックスと称しています(図3)。

以上のようなことから、胎内での低栄養状態の影響は、出生後も持続して続くと言えるのではないかと思います。

● 図3 Y-Y パラドックス



危惧されている日本の現況

そこで日本の現況を示したいと思います。日本は先進工業国の中では急激に出生体重が低下している国であり、成人病胎児期発症説を研究している人たちからは、国内外を問わず、次世代の健康が大きく危惧されています。

低出生体重児とは2500g以下の子ども

をいいます。早産、満期ともに合わせて、低出生体重児の頻度は1975年を最低として、それ以降ずっと増えています。2006年は9.6%です。

ということは、生まれてくる子どもの約10人に1人が2500g以下の未熟児であるわけです。しかも、早産と満期を

比較しますと、日本の特徴は4対6で満期のほうが多い。しかも年間の増加率はほとんど変化せずに増加しているのです。この増加傾向はまだ続くであろうと危惧されているのです(図4)。

●図4 低出生体重児の出生割合と出生数の推移



外国と比較してみましよう。出生児状況を、日本、韓国、中国で見ますと、低出生体重児の割合は、日本では2005年が9.5%、韓国では4.3%、中国では1.2%です。要するに、日本では低出生体重児がとめどもなく増加している。この事実を見ても、外国からは危惧されるのが理解できると思います(表2)。

●表2 日本、韓国、中国の出生児状況

	低出生体重児	4000g以上児
日本	9.5 (%)	1.1 (%)
韓国	4.3	4.5
中国	1.2	9.1

日本、韓国: 2005年
中国: 北京カイイイ病院: 2002年

低体重児の増加と複雑に絡む女性の痩せ願望

低体重児増加の原因を考えると、単一の原因では決して説明できません。女性の痩せ願望、痩せた女性の増加、不健康な食生活、喫煙の増加、妊娠中の体重増加抑制、これらが複雑に絡み合い、こうした現象が起こっているのです。

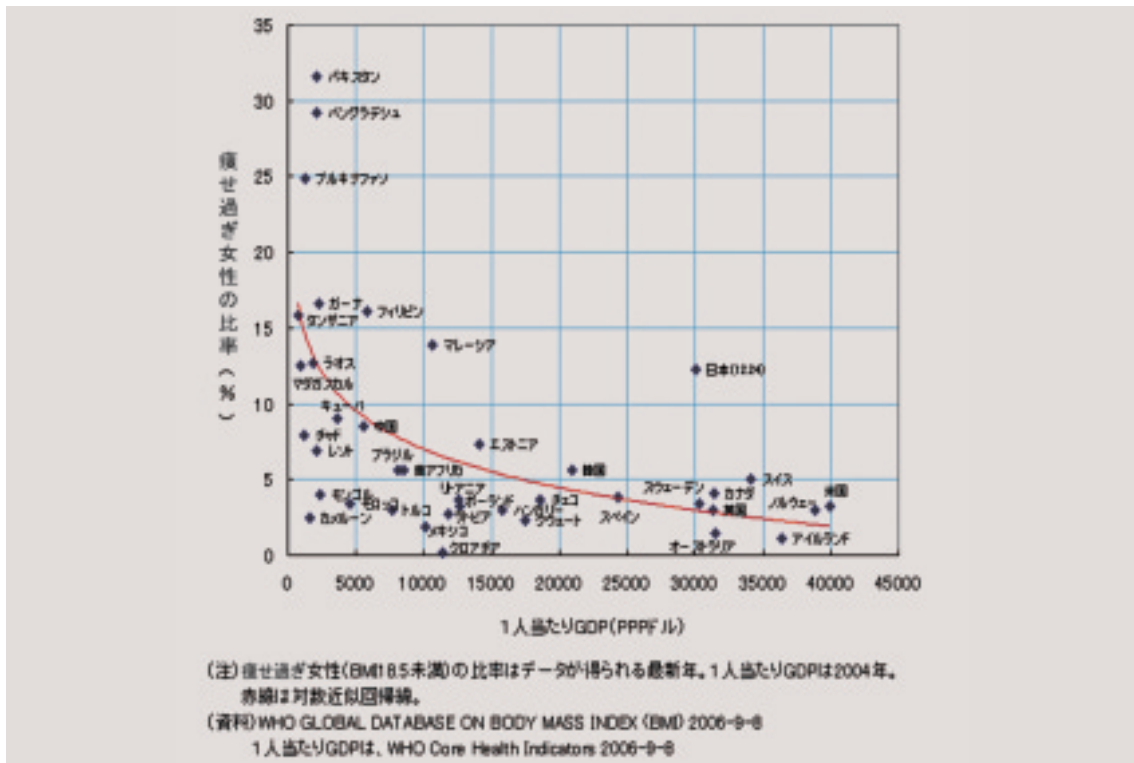
次世代の健康を決める時期は、ほぼ三段階に分けることができます。第一に受精した時点での子宮内卵管内環境。第二に妊娠中の環境、第三に乳児期の環境です。

受精時の低栄養の原因は、やはり女

性の痩せ過ぎた状態での妊娠が考えられます。

図5は、世界と比較して、痩せ過ぎた女性の国全体における頻度と、年間1人当たりのGDPとの関係を見た図です。GDPが多い国は、痩せ過ぎ女性は少ない。収入が減ることによって痩せ過ぎ女性の増加が認められますが、唯一日本は、マレーシア、ラオス、マダガスカル、キューバ、タンザニア、そういう国々と同じ痩せ過ぎ女性の高い頻度が認められる、世界でも類を見ない国として注目すべきです。

●図5 痩せ過ぎ女性比率の国際比較



●あまりにも低過ぎる妊婦栄養に対する認識

妊娠する前からの栄養が重要であるということがわかりただけたと思います。日本では、残念ながら痩せているお母さんが多いということが懸念されるどころです。

2005年の食事摂取基準では、妊娠が経過するに従って必要なカロリー摂取量は増えるべきである、とされています。胎児が大きくなっていくのですから、カロリーの摂取量は増えるのが当たり前であり、誰でもそれは当然と思うはずで。ところが日本では実際どうでしょう。妊娠していない方のカロリー摂取量の平均と、妊娠初期、中期、末期妊婦さんの摂取量を比べてみます

と、ほとんどのお母さんが増えていません。妊娠前の摂取量そのまま妊娠全経過を通じて変わっていないお母さん方が多いのです。ですから妊娠末期にはエネルギーが相当不足しているお母さんが多いのです(表3)。

●表3 2005年版食事摂取基準 妊婦推定エネルギー必要量(kcal)

(18-29歳 身体活動レベルIIの妊婦)		
妊娠	(付加量)	(必要量)
初期	50	2,100
中期	250	2,300
末期	500	2,550

必要なエネルギーが確保できず、不足しているお母さんの中には、1日の摂取量が1000kcal以下の方もいました。やはり栄養をもっと考えなくてはなりません。

もう1つ、葉酸について見てみましょう。葉酸というのは、遺伝子発現制御系に関係している重要な栄養素です。血压に対する影響も大きい。動物で、妊娠中にたんぱく質を制限した食事を与えて、生まれた後に子どもに高血圧が発症することを調べる実験がよく行われます。

これは、血压を調節する多くの遺伝子の発現が変化することで高血圧が起こってくるのです。ところが低たんぱく食に葉酸だけを添加した食事を与えていると血压の上昇が起こりませんでした。この効果は葉酸の遺伝子発現系に大きく影響していることを意味しています。葉酸の不足は大きな影響を胎児に引き起こすことがわかります。

このように葉酸の重要性を頭に置いて、今の日本の現況を見てみます。日本の現況では、二分脊椎症（生まれつき脊椎の癒合が行われず、一部開いた状態にある先天奇形）という、妊娠初期に葉酸が不足することによって生じるとあろうと想定される先天奇形が、年を追うごとに増えています。これは、妊娠初期に葉酸が不足した妊婦さんが多くなっていることを示す現象と理解することができます。

葉酸の摂取量を見てみると、32週で妊婦に必要な葉酸の摂取量は440 μ gで

すが、必要量が確保できている方はほとんどいませんでした。中には100 μ g以下という少ない方もいます。血中濃度を見ると低値で経過している妊婦さんが多い。現在、血中濃度が8ng/ml前後、あるいはそれより多い量が、動脈硬化、あるいは認知症の防止に重要だと言われています。母親の葉酸値が低い場合は、胎児の遺伝子発現制御系に大きな影響を及ぼしている可能性があります。

こうした日本の妊婦栄養の現況を考えますと、低出生体重児の増加傾向はさらに増悪していく可能性がある。ということは、次世代の健康が危惧される可能性があります。

さらに、胎児遺伝子発現制御系の異常を起こす、合併症がなくても、低栄養状態にあるお母さんが存在していると言えるのではないのでしょうか。

もう1つは、妊婦栄養に対する社会の認識が低過ぎます。若い女性の痩せが多いということが、如実にそれを示していると思います。若年女性の痩せ願望は、極端に走った場合には、本人はもちろん次世代に対する影響は想像を超えて厳しいものがあると思われれます。そして今は社会全体で真剣に考えるべき時期であると考えています。

食育の基本はここにあると言えます。そういう意味で、何とか日本の現況を、妊婦栄養を、分子栄養学の視点から見直していただきたい。また、多くの方々に関心を持っていただきたいと願っております。

糖尿病の食事療法の変遷



順天堂大学大学院
文科省事業・
スポーツロジック研究
センター長／教授
河盛 隆造

S U M M A R Y

糖尿病は、全身細胞での糖や脂肪の代謝を調節するホルモン、インスリンの作用が不足して、高血糖・脂質異常症になる病気です。糖尿病の方は、「健常人は暴飲暴食をしても血糖値が常に正常域に維持されているのに、私はなぜ夜中何も食べていないのに、朝食前もこんなに血糖値が高くなっているの？ 食後はなぜさらに高くなるの？」という疑問を持ち、その答えを知っていただくと、食事・運動・薬物療法の意義を理解していただけるでしょう。自らの体の中での“糖のながれ”、“インスリンのながれ”を思い出してください。血糖値は種々の因子の影響を受けて、実は毎分のように変動しているのです。

Key Words

- “糖のながれ”
- “インスリンのながれ”
- 2型糖尿病
- 脂肪肝
- 肝・糖取り込み率
- 食事プラス運動療法

肥満による内臓脂肪細胞の肥大化が諸悪の根源？

メタボリックシンドロームの特定健診が始まりました。メタボリックシンドロームの引き金は、高エネルギー食、高脂肪食、運動不足による内臓脂肪細胞の肥大化と捉えられています。脂肪細胞はかつては単なる脂肪の貯蔵庫だと考えられてきましたが、20年ほど前に、種々の物質を分泌している内分泌細胞ということがわかってきました。

この脂肪細胞から分泌される種々の

物質、アディポサイトカインズのアンバランスが動脈硬化を引き起こします。

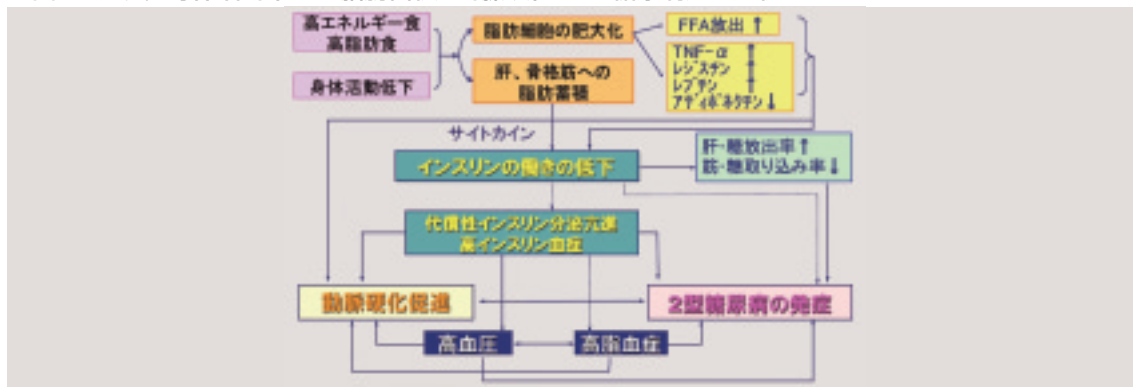
内臓脂肪細胞が肥大している例は、脂肪細胞だけでなく、肝臓や骨格筋にまで脂肪が蓄積しています。これが“インスリンの働きの低下”を引き起こし、肝臓、筋肉でブドウ糖の処理が悪化し、血糖値が上昇してくる。

初期の状況では、これらに対応すべく膵臓が頑張ってインスリンを多く分

泌します。破綻が起こると、これらはお互いに絡み合っ、さらに高血圧、

高脂血症も巻き込んで、悪循環に陥ります(図1)。

● 図1 過食、身体活動不足が脂肪蓄積、動脈硬化、2型糖尿病発症を促すメカニズム



日本人で増えている脂肪肝も糖尿病の引き金に

内臓脂肪蓄積型肥満だけではなく、日本では脂肪肝の方が増えており、脂肪肝が原因で糖尿病になる人が増えていることも確かです。では、なぜ脂肪肝になるのでしょうか。

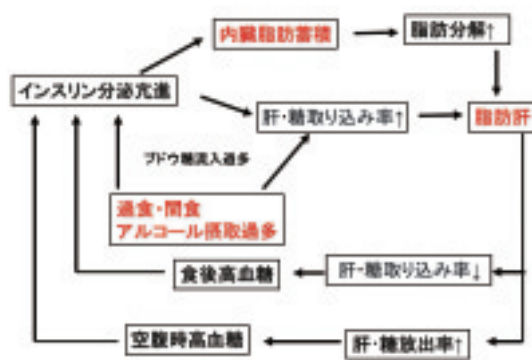
私どもは、犬の実験や脂肪肝の方のご協力を得て、この関係を究明してきました。間食・摂食後には、消化された糖質はすべてブドウ糖となり、一気に肝に流入し、取り込まれます。だから肝の後ろ、全身の血糖値はあまり上昇しません。しかし肝は取り込んだブドウ糖を脂肪に変換し蓄積します。この状況が脂肪肝なのです。

脂肪肝が進展すると、流れ込んだブドウ糖を十分取り込めなくなる。すると糖は肝を通り抜けて、食後高血糖を呈してくるのです。それでも間食・過食を続けていると、脂肪肝は進行し、ついには真夜中に自らの脂肪をブドウ糖に変え、放出します。だから朝食前の

血糖値までもが高くなるのです。

肝に糖を取り込ませたり、余分に放出するのを抑制するのがインスリンの働きですが、脂肪肝ではインスリンの働きが低下しているのです。同じからくりで内臓脂肪細胞が大きくなると脂肪分解が止まらなくなり、遊離脂肪酸がすべて肝に流入し、脂肪肝進行をますます助長するのです(図2)。

● 図2 過食・間食によるブドウ糖の肝への流入と代償性インスリン分泌亢進で、内臓脂肪蓄積と脂肪肝が形成され、高血糖を引き起こす



両親の1人が2型糖尿病なら、子も要注意

日本人の2型糖尿病の方は肥満が著しいわけではありません。過食・運動不足による肥満のために糖尿病になるわけではないのです。

2型糖尿病は、なりやすい体質が遺伝する疾患であり、日本を含め世界が懸命に遺伝子探しを進めていますが、いまだ解明されてはいません。しかし、「遺伝表現型」ははっきりしています。ブドウ糖負荷後、血糖値が上昇しているのに、インスリンの分泌がゆっくりで、しかも分泌量が少ない、という特徴があります。

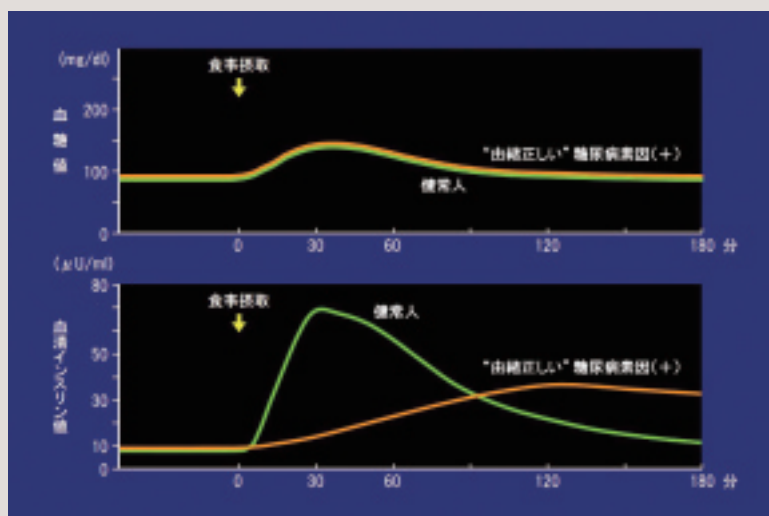
糖尿病の詳細な診断・病態把握には、ブドウ糖負荷試験が行われます。“健全な”膵β細胞は、血糖値上昇に対応して素早くインスリンを分泌し、30分値がピークになります。私たちが治療している2型糖尿病の方のお子さんには、結婚や就職時に、ブドウ糖負荷試験を勧めて同時にインスリンを測っています

が、30分値の血中インスリンは $30\mu\text{U}/\text{ml}$ まで上昇しない。120分値も低い。それなのに血糖応答は完全に正常という方が大半を占めます(図3)。

このような方には、「父か母から、“由緒正しく”糖尿病の素因をもらっていますよ。でもあなたは今、インスリン分泌がこんなに少ないのに、糖尿病になっていない。わずかなインスリンが肝臓や筋肉で巧みにブドウ糖を処理しているからです。肥満や運動不足になると、インスリン分泌が少ないので血糖値が上昇しますよ。そうならないように留意してください」と説明して、こういう方々を多数、永年フォローアップしています。

強調したいのは、インスリン分泌が少なくても、糖尿病になるわけではない。肝や筋でのインスリンによる糖の処理が悪くなって初めて糖尿病になるという点です。一方では、このような

● 図3 ブドウ糖負荷試験でのインスリン分泌反応の差異



遺伝的特質が全くなくても、インスリンが十分分泌されていても、高度な肥

満や運動不足に陥れば、糖尿病になる人がいることもご理解ください。

2型糖尿病は一例一例発症機序も病態も異なる

私は血糖値は“糖のながれ”の結果だ、と言っています。食事から入ってきたエネルギー源がブドウ糖となって全身で利用されていくのが“糖のながれ”なのです。

“糖のながれ”のどこかに乱れが生じると、高血糖になります。だから糖尿病になった理由も、一例一例違います。かつ治療により病状は刻々と変化します。でも、今の優れた日本の外来診療では、一滴の血液から巧みに検査すると、どういう病態生理かがよくわかるのです。

メタボリックシンドロームの診断基準にもある空腹時血糖値とは、12時間以上絶食後の血糖値のことです。その制御因子は何なのか。脳、神経、赤血球は、インスリンレベル・ブドウ糖レベルに関係なく、常に一定のブドウ糖を取り込んでいます。そして、インスリンが関与している最大の臓器は筋です。

筋は、流入するインスリンレベルに応じて、さらに筋の状況に応じて、糖を取り込みます。筋肉が、よく運動していて脂肪のない筋肉なのか、霜降り状態なのかによって、ブドウ糖の取り込み率が大きく変わります。

健常人でも、筋肉内中性脂肪蓄積量によって、インスリンによるブドウ糖取り込み率は10倍も違うのです。

このように常に全身の細胞がブドウ糖を取り込んでいます。すると絶食が

続く夜間には低血糖になりそうなものですが、そうならないのは、肝臓が適切な率でブドウ糖を放出しているおかげです。肝・糖放出率は、門脈から肝臓にインスリンがどれだけ流れ込んでいるか、肝臓が肝硬変になってしまっているのか、脂肪肝になっているのか、話題のNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）なのか、それによって大きく違います。でもこの両者がマッチしているから血糖値は正常なのです。

そうすると、健常人は真夜中にどの程度、インスリンを分泌しているのか。体重70kgとすると、1時間に1単位程度の率でインスリンが常に分泌されています。朝食前空腹時の血中インスリンレベルは、それを反映して $5\mu\text{U}/\text{ml}$ 程度になります。そして血糖値が $80\text{mg}/\text{dl}$ くらいということです。

ところが、最近増えてきた肥満の著しい方の中には、真夜中の基礎インスリン分泌率が、健常人の数倍にもなっている例が少なくありません。そのおかげで、かろうじて筋・糖取り込み率を増やし、肝・糖放出率を抑えているため、血糖値はまだ正常域にあることになります。

従って、血糖値の動きだけを見るよりも、同時に血中のインスリンレベルを測れば、少なくとも真夜中の12時間、どのような状況なのか、手に取るようにわかるのです。

食後の血糖値を決めるのは、肝臓の糖の取り込み率

一方、食後の血糖値を決める最も重要な因子は、肝臓の糖の取り込み率です。

食後に血糖値が上がり過ぎるから糖質はとってはいけないといった本が多く出版されていますが、私たちは糖質だけを食することなどあり得ません。食事とは、たんぱく質も脂肪も糖質も食物繊維なども同時に食べるのです。そして、食べたものは何もかも全部消化吸収されます。

糖質はアミラーゼによって十二指腸でブドウ糖と果糖に分解されて一気に肝臓に流れ込みます。当然、膵臓からはインスリンが分泌される。健常人では、食後は肝臓に大量のブドウ糖とインスリンが一気に流入します。

肝はインスリンの働きで、糖放出をシャットアウトします。同時に、流入

したブドウ糖の大半をまず肝臓が取り込みます。だからこそ、肝臓の後ろ、全身の血糖値は高々130mg/dlまでしか上昇しません。筋肉や脂肪にブドウ糖が流入する前に、実はブドウ糖は肝でまず処理されているのです。

しかし、内臓脂肪や肝に脂肪が蓄積すると、肝・糖取り込み率が低下し、それが食後高血糖となって発現してくるのです。空腹時高血糖は言うに及ばず、食後高血糖も糖尿病の方の膵β細胞のインスリン分泌力を低下させることを忘れてはいけません。

食後、肝・糖取り込み率が低下→食後高血糖→膵β細胞インスリン分泌力低下、肝へのインスリン供給低下→肝・糖取り込み率低下、という悪循環がぐるぐる回ります。これが糖尿病の本質だ、と私は考えています。

短期間であっても食事プラス運動療法が脂肪肝・脂肪筋を減らす

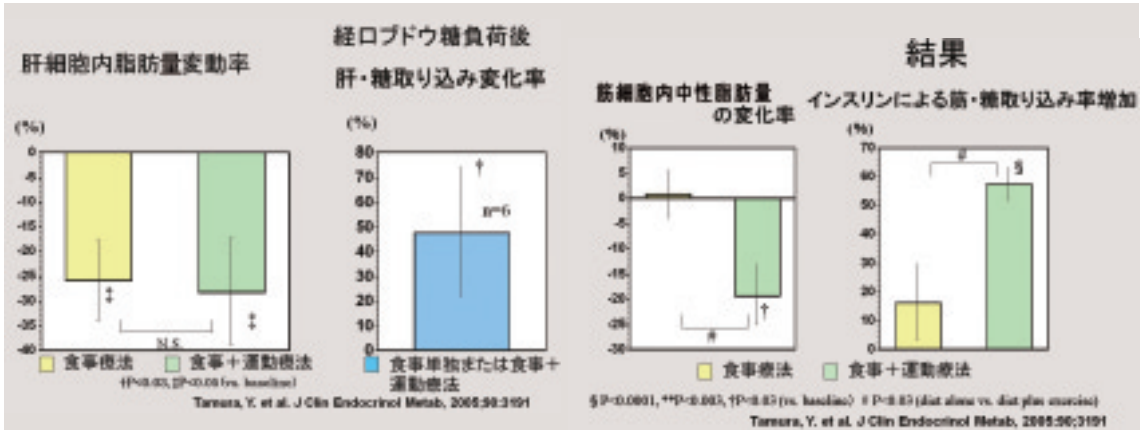
順天堂大学大学院・スポーツロジック研究センターでは、ストレス、心理学、哲学までを含めた幅広い領域で研究を行っています。糖尿病の患者さんの平均10日間の教育入院で、骨格筋細胞内、肝細胞内の中性脂肪量が劇的に変わることがわかりました。

食事療法に加えて早足歩行をしていただけ。1周43mのトラックをトレーナーと一緒に正しい歩き方で、最初はゆっくり、徐々に速く、1日3~4時間歩くと、10日間で筋細胞内脂肪量は20%減りました。すると、インスリンによる筋・糖

取り込み率は激増します。同時に肝細胞内脂肪量は30%減少し、肝・糖取り込み率が激増しました。その結果、食後高血糖が見られなくなったのです(図4)。

さらに、体重平均100kgの方々を3カ月、主にメールでのやりとりで指導したところ、平均94kgまで、6%だけ体重が減りました。たったこれだけと、皆がっかりしました。ところが、肝細胞内中性脂肪量は32%、筋細胞内脂肪量は12%落ちていたのです。すると、糖尿病も高脂血症もとても良くなったのです。

●図4 食事療法、運動療法で肝臓内脂質と骨格筋細胞内脂質は劇的に改善



●インスリンの分泌を保持することが何より大切

食後の異常な高血糖を改善するには肝・糖取り込み率を高めることが必要です。患者さんに説明すべき事項がたくさんあります。食事をした時に、肝臓の後ろの全身の血糖値は100mg/dlで、門脈側のブドウ糖濃度は300mg/dl、この濃度勾配が大きいほど、肝臓はブドウ糖を取り込みます。

だから、朝食前、昼食前、夕食前の血糖値を正常にしたいのです。だから間食をやめてほしい。大量のブドウ糖が一気に肝臓に流れ込むと、肝臓は十分ブドウ糖を取り込めません。だから高血糖になる。ブドウ糖の多い清涼飲料水を飲まないようにしてくださいと、患者さんに説明しています。

2型糖尿病で何より大事なことは、少ないインスリンの分泌を永年保持することです。そのために高血糖を速やかに取り除くことが必須です。でも現実には、糖尿病と診断されて10年たってやっと受診なさる方がとても多いのです。その時点ではインスリン分泌は

極端に高度に障害されています。

「糖尿病です」と言っても、1人ひとり病態が違う。1つひとつ、“糖のながれ”が乱れたポイントが違います。今、日本では、その異常点を是正する多くの道具が提供されています。食事療法、運動療法、インスリン注射療法に加えて、さまざまな内服薬、インスリン分泌薬、糖質の吸収を穏やかにする薬など、ほとんどすべてが保険診療で提供されています(表1)。糖尿病を恐れず、速やかな受診をお願いします。

●表1 食後血糖値を正常化させるさまざまな治療手段

肝・糖取り込み率を促進して、食後血糖応答を正常化させる因子(私どもの成績から)

- 肝・筋の糖・脂質代謝を正常化に保持する
— 食事・運動療法、グリタジン、メトホルミン
- 肝への穏やかなインスリンの供給
— グリニド、経運動型インスリンアナログ
- 朝食前の血糖値を正常域に保持する
— 食後の血糖応答を速やかに正常化する、朝食の禁止
— 十分な24時間におけるインスリン分泌の確保
- ブドウ糖の大量の肝への流入を減らす
— α-GI、食物繊維
- 積極的に肝に糖を取り込ませる薬剤
— グリタジン、グリメビド
- 内源性インスリン分泌量を保持する、回復させる
— 高血糖を取り除く
— 薬物療法、特にインスリン療法のタイミングを逃さない

この条件を満たす治療法を推奨する。
better, best partner を選択、併用する

インスリン発見以前の食事療法は糖質制限、低カロリー食など

糖尿病の食事療法の変遷という難しいテーマをいただきました。インスリンは1921年トロントで、29歳の整形外科医Bantingと、教養学部を卒業し医学部への進学を待っていた22歳の学生、Best によって発見されました。翌年、ケトアシドーシスで死を待つばかりの少年に使われ、劇的な効果を発揮しました。

インスリンがなかった時代には、血糖値が高くなると尿に糖が出てくる、だから糖質をやめるといって、今でも流行っている治療法が行われていましたが、もちろん無効でした。約200年前に、尿糖は実はブドウ糖だとわかり、尿糖を減らすことが大事だということで、糖質制限、あるいは低カロリー食、あるいは、1880年には、肉食とウイスキーに限るという治療法もありました。

インスリンの発見は大正10年ですから、ちょうどその前の明治から大正時代にかけて、日本では入沢先生たちの飢餓食、野菜食、嚴重食——実は脂肪やたんぱく質だけ食べなさいという治療法も一世を風靡しました。

糖質を制限して脂肪やたんぱく質ばかりとると、ケトアシドーシスを起こして危険だというナウン先生の説をはじめ、多くの先生方が多くの提案をしていました。しかし、インスリン欠乏症ですから、治療がうまくいくはずがありません(表2)。

私ども日本糖尿病学会は、昭和40年以來、糖尿病の食事療法についてのスタンスを変えていません。単純糖質を減らす、複合糖質はきちんととる。た

んぱく質は大切です。しかし、たんぱく質をとっているつもりで、同時に脂肪をたくさんとっている方が多い。肉を食べる時は脂の少ないところをとってください。何より患者さんやご家族が、何をどの程度食べているのか、常に自覚し、楽しんでいただくことが最も大切なのです。

2型糖尿病は昔、中年男性の病気、今は若い男女の病気です。両親のいずれかが2型糖尿病という方々は、特に要注意です。座って5~6時間もテレビを見続けなくて、せめて夕食後は、立って体を動かしながら見ませんか。立っている時間が長い人はまめに体を動かしている。立っている時間が長い人は肥満になりにくいのです。

国民1人ひとりが健康でいること、これは社会的なボランティアなのです。食事や運動に気をつけることで、あなたが心筋梗塞や脳梗塞になるのが5年遅れたら、それは社会貢献につながるということを、国民に対して正しく啓蒙していくことが、今最も求められているのではないのでしょうか。

●表2 糖尿病の食事療法の変遷

1796年	肉食療法 (Rollo)
1825年	尿糖はブドウ糖 (Gregory) → 治療方針は尿糖を減らすこと → 糖質摂取制限
1840年	低カロリー食 (Brouhardst)
1880年	肉食、ウイスキー食 (Cantani)
明治~大正 飢餓食、野菜食、嚴重(脂肪たんぱく)食 (入沢)	
Naunyn : 糖質制限、脂肪たんぱく食は ケトアシドーシスを起こす	
1921年	インスリン発見

Chapter

3

食肉の機能と 効能

脳におけるドパミンの役割



浜松医科大学総合人間科学講座・心理学教室教授

中原大一郎

S U M M A R Y

私の専門は実験心理学、行動神経科学という分野で、日ごろはマウスやラットを使った動物実験を行っています。従って、主に動物実験を中心にして得られた成果、ドパミンの役割についてご紹介させていただきます。脳におけるドパミンの役割については、現在、「誘因動機づけ」仮説、「報酬予測誤差の検出」仮説、「報酬性学習・記憶の促進」仮説の3つの考え方が提唱されています。しかし、決してこれらの3つの考え方が相互に対立するというわけではなく、それぞれの異なるアプローチから得られた、ドパミンの多様な機能の1つの側面を表していると考えていただければよいと思います。

Key Words

- 「誘因動機づけ」仮説
- 「報酬予測誤差の検出」仮説
- 「報酬性学習・記憶の促進」仮説
- 神経伝達物質モノアミン
- “ウォンティング”反応
- 側坐核
- シナプス可塑性

ドパミンは必須アミノ酸からつくられる神経伝達物質

私たちの体には、平均男性でおよそ10kgのたんぱく質が含まれています。そのうちの2~3%、約200gのたんぱく質が毎日分解され、それに見合うたんぱく質がアミノ酸プールから合成・補充されます。その合成には、分解されたアミノ酸のおよそ60~70%を再利用し、残りの30~40%のアミノ酸を日々、摂食を通して体の中に取り込むという

のが、1日の体内アミノ酸代謝のサイクルです(図1)。

この食事から摂取されるアミノ酸の中には、体の中ではつくられない必須アミノ酸が含まれており、ヒトの場合には9種類が知られています。そのうちフェニルアラニンは、脳内神経伝達物質であるドパミン、あるいはノルアドレナリンの原料として使われています。

● 図1 体内アミノ酸代謝のサイクル



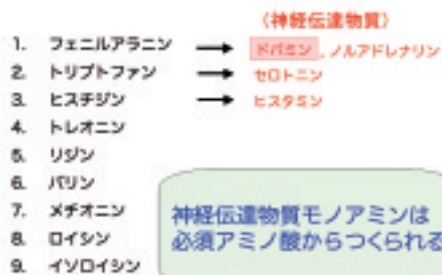
(永田和宏, 「タンパク質の一生」, 2008)

また、トリプトファンはセロトニンの原料として使われ、ヒスチジンはヒスタミンの原料として使われていることが知られています。ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンを含めて「モノアミン」と総称しています(図2)。

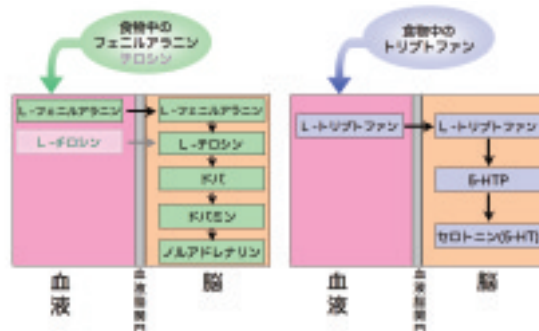
食べ物から供給されるフェニルアラニン、トリプトファンを使って、脳の中ではモノアミンの合成経路を経て、ドパミンニューロンではドパミンが合成されます。さらに、ノルアドレナリンではもう1つのステップがあり、ドパミンβ水酸化酵素を使ってノルアドレナリンに転換され、フェニルアラニンからノルアドレナリンが合成されることが知られています。一方、トリプトファンの場合には、5-HTPを介してセロトニンという脳内伝達物質が合成されます(図3)。

合成されたモノアミンは、脳の中に広く分布して、多様な機能があると推測されており、その一部が明らかになりつつあります。このうちのドパミン神経系の脳における役割についてお話しさせていただきます。

● 図2 たんぱく質を構成する必須アミノ酸



● 図3 モノアミンの合成経路



● アミノ酸が欠乏すると、脳機能を担う神経伝達物質の働きに影響が及ぶ

アミノ酸欠乏食を動物に与えた時に、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの合成能がどのように影響を受けるのかを、生きている動物の脳で調べることが可能です。

ドパミンは、シナプス前膜から放出されて、シナプス後膜にある受容体に結合して情報の伝達を行います。伝達を終えたあとは、もう一度シナプス

前膜の中に取り込まれて伝達物質として再利用されることが知られています。

そこで、この取り込みを阻害する薬物を投与すると、細胞外にドパミンが蓄積されます。これをマイクロダイアリシスという、脳内のさまざまな物質の濃度を測定する方法を用いて分析することで、アミノ酸欠乏食とドパミン合成能の関係を調べることができます。

動物にアミノ酸溶液を投与し、その1時間後に取り込み阻害剤を投与します。正常なアミノ酸溶液を与えた動物では、取り込み阻害剤を投与した時点から急速にドパミン濃度が上昇します。しかし、フェニルアラニンとチロシンを欠乏させたアミノ酸溶液を投与した動物では、そういう効果が認められないことが観察されます。ノルアドレナリンについても結果は同じでした。セロトニンの場合には手続きが少し違います

が、トリプトファン欠乏食によって、脳内のセロトニン合成能が低下することがわかります(図4)。

このように、アミノ酸欠乏食が、脳機能を担う神経伝達物質の働きに影響を及ぼすことがわかっています。つまり、正常な脳機能には、トリプトファンなど必須アミノ酸を含む食肉をはじめ、バランスのとれた食事をとることが大事であることが示唆されるわけです。

●図4 モノアミン合成能に及ぼすアミノ酸欠乏食の効果測定



●誘因動機づけ行動である“ウォンティング”反応をドパミンが促進する

ドパミンの研究は既に50年を超える歴史がありますが、長い間、快楽物質、快感物質であると考えられてきました。ところが、現在はミシガン大学にありますが、イギリスのケンブリッジ大学で学んだベリッジという心理学者が1980年代後半に行った実験では、ドパミンが枯渇した状態にしたマウスでも、正常マウスと同じように甘い砂糖水を好むことなどがわかり、ドパミンは無

意識的・反射的に起こる快・不快の情動には関与しないという、意外な結果が得られたのです。

では、ドパミンは何をしているのか——。次のような実験があります(図5)。お腹のすいたネズミを出発箱に入ると、最初は走路をウロウロ探し、最終的には餌にたどり着きます。一旦、餌に気づくと、訓練を重ねるごとに走路を走る時間が短くなっていきます。つ

まり、特定の目標（心理学では誘因と呼ぶ）に向かって方向づけられた行動（動機づけ行動）が起こります。

これを正常なマウスとドパミン過剰マウスで比べると、ドパミン過剰マウスでは、動機づけの強さは極めて強く、異常に亢進されていることがわかりました。ベリッジたちは、同じことを別のアプローチで示し、つい最近、『Journal of Neuroscience』に発表しています。

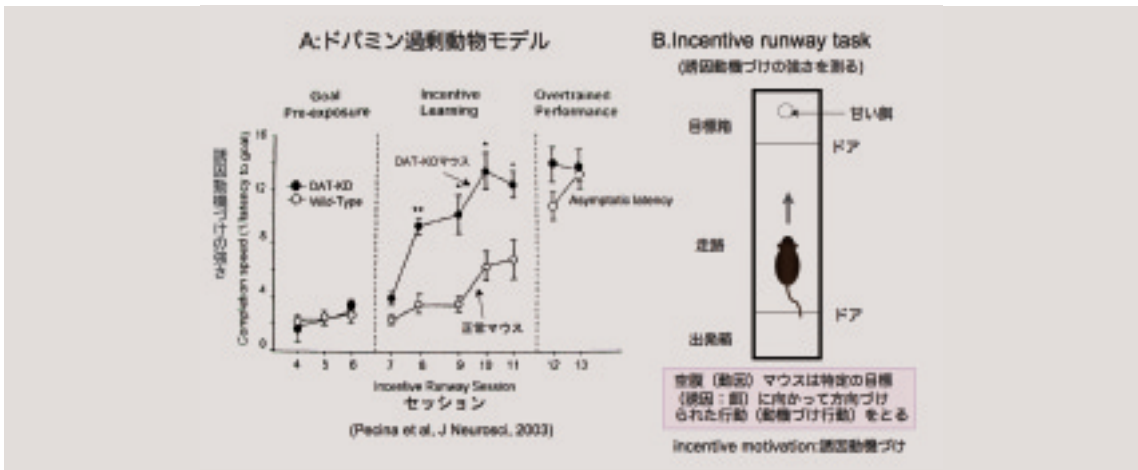
側坐核にグルタミン酸受容体の阻害薬を投与すると、反射的な正の動機づけ行動と、負の動機づけ行動がともに誘発されます。前者は摂食行動で、後

者はネズミが敵を前にすると、後ずさりしながら避けるという防御反応です。この両方の動機づけ行動が、グルタミン酸受容体阻害薬にドパミンD1/D2受容体の阻害薬をミックスして投与すると、見事に抑制されます。

つまり、ドパミンは、正と負の誘因動機づけ行動を促進していることがわかったわけです。

この誘因動機づけ行動をベリッジは“ウォンティング”反応と名づけています。ドパミンは情動には関与せず、正であれ負であれ、特定の刺激に方向づけられた適応的行動を調節する役割を担う、これが「誘因動機づけ」仮説です。

● 図5 誘因動機づけ反応の強さを測定



● サルのドパミンニューロンは報酬を予測して応答する

2番目の「報酬予測誤差の検出」にドパミンが関与するという仮説は、現在は英・ケンブリッジ大学に移っていますが、当時、スイス・フライバーグ大学にいたシュルツらによって提唱されたものです。

シュルツは主にサルを使った実験を行っていますが、一番簡単な課題が図6に示されています。光がつくとサルがボタンを押し、しばらくすると報酬（ご褒美）としてジュースが与えられるという、簡単なボタン押し学習をさせま

す。

その時に関与する脳部位が図の右側に示されています。シュルツは、腹側被蓋野から海馬や扁桃核などの辺縁系および前頭前野に投射するドパミンニューロンに着目して、報酬行動に伴ってドパミンニューロンがどのように振る舞うかを、長年にわたって詳しく分析しています。

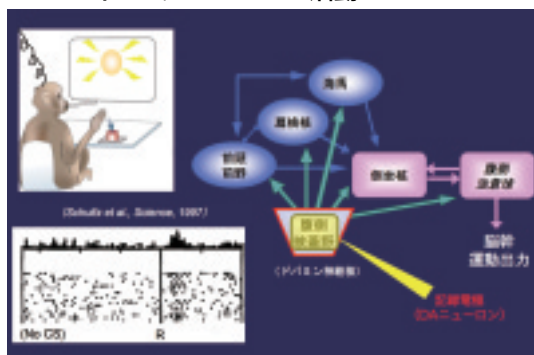
その結果を簡単にまとめたのが図7です。サルのだパミンニューロンは、学習する前は、ジュースが与えられると一斉に応答しますが、ボタン押し学習を繰り返すと、そのうちジュースが与えられても反応しなくなり、むしろ報酬を予測する手がかり刺激（光）に応答するようになります。つまり、報酬の予測に依存した変化を示すことがわかったわけです。

さらに実験を続け、時々、サルがボタンを押してもジュースを与えないという意地悪をすると、その時のドパミンニューロンは活動が低下する、つまり、抑制されることもわかりました。

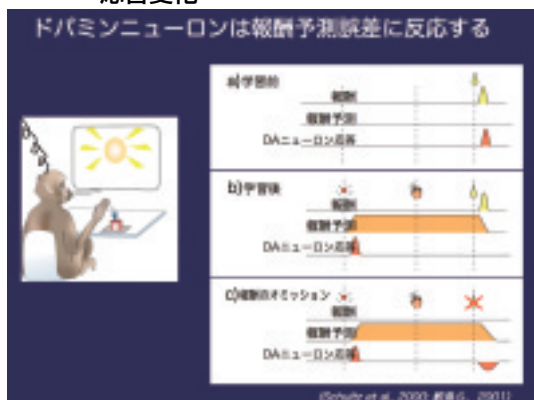
これらの結果から、シュルツは、ドパミンニューロンは、これから起こるであろうと予測したことと、実際に起こった出来事の不一致が生じた時に応答していると考え、「報酬予測誤差を検出する役割を担う」、と言ったわけです。

シュルツが発見したドパミンニューロン活動の性質と同じような現象が、そのあと、ラットでも見つかっています。ロイトマンを中心とするノースカロライナのグループが、側坐核に電極を埋め込んで、ドパミン放出の様子を観察するという非常に高度な技術で明らかにしたもので、報酬予告刺激のと

●図6 報酬性学習課題とドパミンニューロン活動



●図7 報酬行動に伴うドパミンニューロンの応答変化



ころで放出が最大になることがわかりました。

さらにイギリスの別のグループは、ラットに音と電気ショックを組み合わせた嫌悪性の学習でも、ドパミン放出の増加が見られることを報告しています。

シュルツらの「報酬予測誤差の検出」仮説に加えて、嫌悪性の学習でもドパミンが同じような応答をする研究成果を踏まえて考えますと、報酬を得るためだけでなく、嫌悪刺激を回避するのに必要な行動を学習するためのシグナルとしても、ドパミンが働いているのではないかと考えられます。

脳刺激を報酬とするレバー押し学習に伴ってドパミンが放出される

3つ目の「報酬性学習・記憶の促進」にドパミンがかかわるという考え方を紹介します。心理学では、一般的に宣言的学習と手続き的学習という2つの学習があると考えています。宣言的学習は、意識的に起こる、いわゆる一般的知識の学習で、これを顕在学習と呼ぶ研究者もいます。一方、手続き的学習というのは、自転車の乗り方を覚えるというような、意識することなしに体で覚える学習のことで、潜在学習とも呼ばれています。

動物実験で研究する場合に、使われる課題として代表的なものは、宣言的学習ではモリス水迷路学習、手続き的学習ではレバー押し学習が挙げられます。2つの学習にかかわる脳の部位も、それぞれ中心的な役割を果たす特有の場所があり、宣言的学習では海馬、手続き的学習では大脳基底核が重要であることが報告されています。

ここで話すのは、手続き的学習（レバー押し学習）におけるドパミンの役割についてです。お腹のすいたネズミを「レバーを押すと餌が出る」装置の中に置くと、もともとネズミはレバー押しという行動レパートリーはないのですが、そのうちにレバーに体が触れ、やがてレバーを押すという、新しい反応を学習するようになります。最初から上手なわけではなく、訓練を重ねると次第にレバー押し反応が上手になってきます。

この時に関係する脳の部位が側坐核です。モノがどこにあるか、レバーがどこにあるかという位置を学習して記

憶する場所が海馬ですが、この海馬からの文脈情報、扁桃核からの動機づけ情報、そして前頭前野で処理される意思決定に関する情報が側坐核で統合され、目標達成のための適切な行動に転換されます。側坐核は、そうした脳の中のインターフェース領野であると位置づけられており、ドパミンはこの部位に投射して、シナプス可塑性を修飾する働きがあるのではないかと考えられているのです。

学習に伴って新しい神経回路ができる時に、ニューロンとニューロンの結びつきが新しく形成されるわけですが、その新しいシナプスの形成に必要な現象がLTP（長期増強）です。一方、不要になった古いシナプスの消去に関与する現象がLTD（長期抑制）であることが示唆されており、両現象ともにシナプス可塑性にかかわる、学習と記憶に不可欠な要素を構成していると考えられています。

この現象が側坐核で観察されることが、インビトロでは既に1990年代にわかっていたましたが、実際にレバー押し学習時にも、学習が上達していく過程でLTPの現象が観察されるかどうかについて、2001年にオタゴ大学のレイノルズらのグループが初めてトライしました。

レバーを押すと餌は出てこないで、餌によって活性化されるであろうと考えられる脳の場所（脳内報酬系）を直接刺激する、つまり脳刺激を報酬としてレバー押し学習をさせます。その後、麻酔下で、細胞内に電極を埋め込み、

シナプス電位の変化を測定します。その結果、シナプス電位の上昇、つまりLTPが発生することがわかったわけです。

この時、この部位のドーパミンの様子をマイクロダイアリシスで調べてみると、やはり脳刺激を報酬とするレバー押し学習に伴ってドーパミンが放出され

る様子が観察されます(図8)。

次にレイノルズらは、LTPの現象がドーパミン阻害薬を投与するとどういった影響を受けるかを調べました。すると、ドーパミンD1受容体の阻害薬によってきれいにLTPが消失する、つまり、ドーパミンはLTPを促進することが見つかったわけです。

●図8 脳刺激を報酬とするレバー押し学習でのドーパミン放出



● ドーパミン系はこれから起こることを脳に知らせ適切な行動を促す早期警戒システム

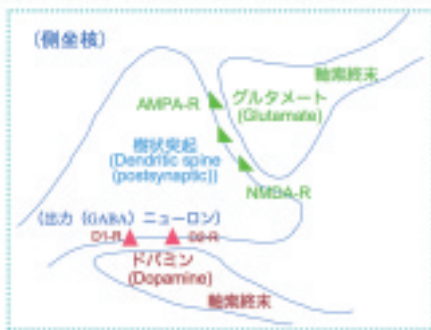
では、その細胞メカニズムはどうなっているのかに次の関心が集まり、その研究が現在進められています。側坐核のニューロンは、大きさで言うと中型で、ほとんどがトゲ状の形をしています。その伝達物質はGABAで、膜の表面にはAMPA受容体、ドーパミン受容体が存在することがわかっています。

図9はそのイメージです。

側坐核の出力ニューロンである

●図9 側坐核・出力ニューロン模式図

側坐核・出力 (GABA)ニューロンには、グルタミン酸とドーパミンニューロンがシナプスする



GABAニューロンの樹状突起には、グルタミン酸ニューロンと、ドパミンニューロンからの軸索終末がきており、そこにはD1、D2受容体、NMDA受容体、AMPA受容体が存在しています。ほとんどのニューロンがこのようなシナプスを形成していることがわかっています。

そこで、D1受容体作動薬で刺激すると、AMPA受容体が細胞膜の表面に増加してくることがわかったわけです。さらにPKA（Aキナーゼたんぱく）を活性化する薬を投与しても、同じように、膜の表面にAMPA受容体が増加することが見つかっています。

ドパミンニューロンが活性化されて、ドパミンの放出が増加すると、D1受容体が刺激されて、PKAの活性化を通して膜の表面、シナプスの外にあるAMPA受容体が増加してくるのではないかと、現在のところは考えられています。

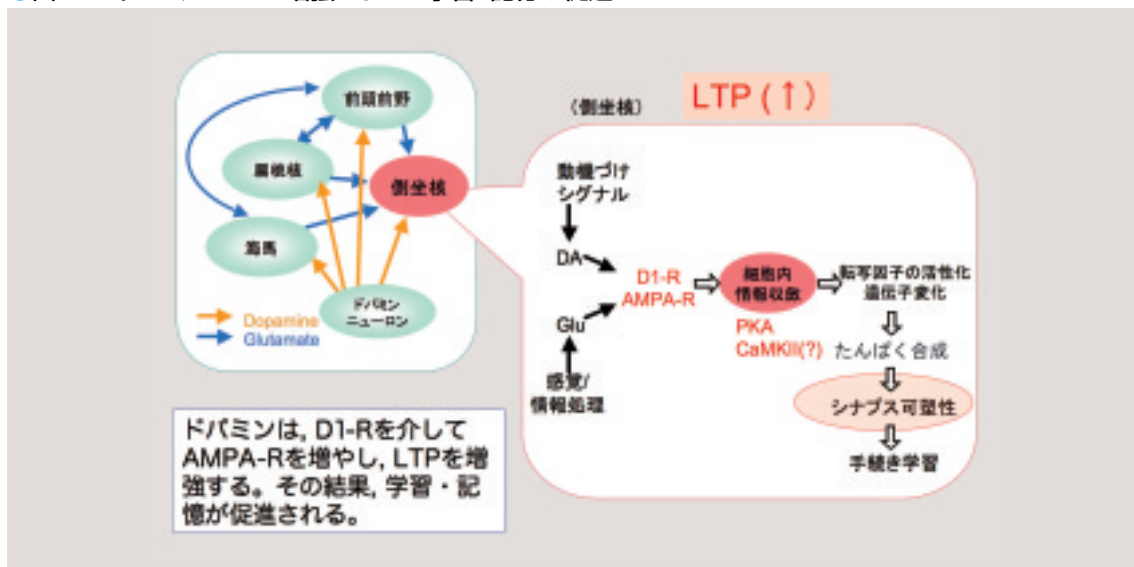
その後は、まだ確認はされていませ

んが、その時にシナプス間隙にグルタミン酸の放出が起こると、カルシウムイオンの流入によって、恐らくCaMK IIが活性化されて、それによって、シナプス外AMPA受容体がシナプスの中に運び込まれ、そして、より大きなシナプス電位が発生してLTPの促進につながるのではないかと推測されています。

つまり、ドパミンはD1受容体を介して、細胞内メカニズムとしてはAMPA受容体を増やし、LTPを増強することが、次第に明らかになりつつあります。その結果、学習・記憶が促進されるというのが、「報酬性学習・記憶の促進」に関する仮説の内容です（図10）。

3つの仮説を総合的に考えますと、恐らくドパミン系というのは、良いことであれ、悪いことであれ、これから起こるであろう重要なことをいち早く脳に知らせ、適切な行動を準備させる早期警報システムとして働いているのではないかと思います。

● 図10 ドパミンのLTP増強によって学習・記憶が促進



機能性から見た食肉の効能



日本獣医生命科学大学
応用生命科学部
食品機能化学教室教授
西村 敏英

S U M M A R Y

おいしさに加え、食肉にはさまざまな機能が含まれています。栄養素を供給する役割のほかに、食肉には体の機能を正常に保ち、健康を維持する各種の必須アミノ酸が含まれています。例えば、筋肉疲労を起こりにくくして運動の持続性を向上させるロイシン、脳神経機能の低下を防ぐトリプトファン、抗酸化作用や運動能力向上作用のあるカルノシンやアンセリン、体脂肪の燃焼を促進させる効果を持つカルニチン、貧血予防に力を発揮するヘム鉄など、数え上げたら枚挙にいとまがありません。最近では、食肉に含まれるペプチドに血圧の上昇を抑制したり、カルシウムの吸収を促進する働きのあることもわかってきています。こうした食肉の効能を、機能性を軸にお話しします。

Key Words

- 必須アミノ酸
- カルノシン・アンセリン
- カルニチン
- ヘム鉄
- ペプチド

3つの機能を併せ持っている食肉

食品には、栄養素を供給する機能、おいしさを付与する機能、病気を予防するという3つの機能があります。食肉は、これら3つの機能をすべて持ち合わせた、優れた食べ物の1つです。栄養素の供給という機能の中では、良質のたんぱく質やミネラルの供給に役立っています。おいしさの付与という機能に関しては、食肉が若者から高齢者まで広く愛され食されていることから、も

はや言うまでもないでしょう。

食肉のおいしさの特徴は、うま味が強いこと、牛肉・豚肉・鶏肉のそれぞれに特徴的な風味があることです。私たちは、それらを楽しんで食べているわけです。さらに、最近では食肉が持っている、病気を予防するさまざまな機能がわかってきています。このように、食肉は3つの機能を備えた、非常に優れた食品なのです。

まず、栄養素を供給する機能についてお話ししましょう。ヒトが生きていく上で、たんぱく質の摂取は非常に大切です。それでは、1日に一体どれくらいのたんぱく質をとればいいのでしょうか。身長から計算できる標準体重というものがあります。身長のメートル単位で表す値を2乗し、それに22を掛けて算出する方法で、食品成分表にも載っています。例えば、私の身長は171cmですから $1.71 \times 1.71 \times 22$ で、標準体重は64.33kgになります。この標準体重の数値をグラム単位に直した64.3gが、1日のたんぱく質の必要摂取量の目安とされています。

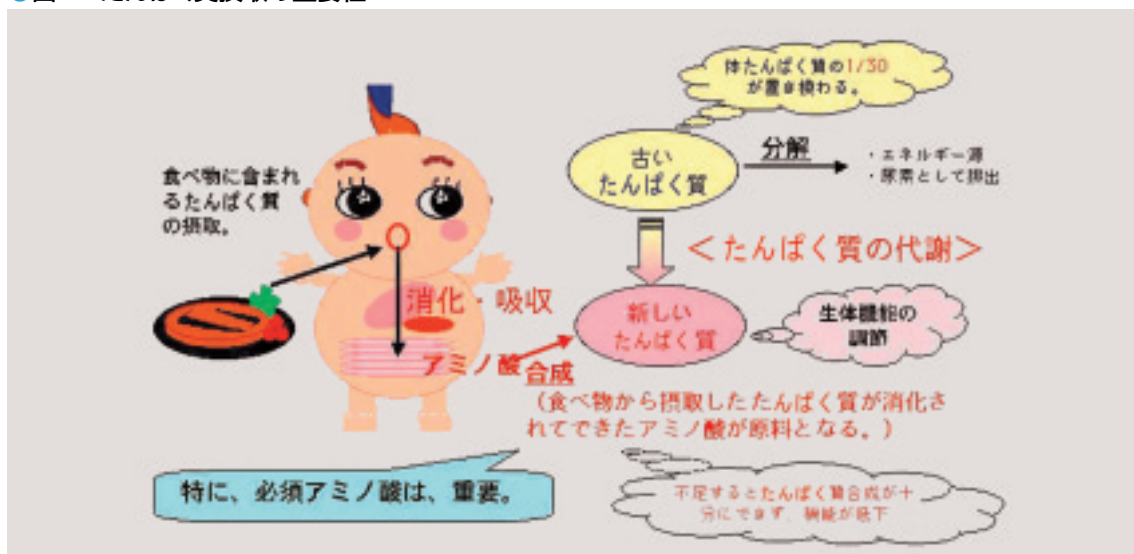
では、なぜたんぱく質の摂取が重要なのでしょうか。ヒトの体内では1日に体たんぱく質の30分の1が新しいものに入れ替わっています。古くなったたんぱく質は分解され、新しいたんぱく質がつくられています。これがたんぱく質の代謝といわれる現象です。私たちの体は、たんぱく質の代謝によって、生

体内の機能を正常に保ち、健康を維持しているのです。

たんぱく質の代謝で新しいものを生合成する時、原料となるアミノ酸の一部は食べ物からとらなければなりません。食べ物のたんぱく質は、摂取後、消化されます。分解物であるアミノ酸が小腸から吸収され、たんぱく質をつくるための原料になっています。しかしこの原料が不足してくると、たんぱく質の生合成が十分にできず、結局、健康を維持するための機能が低下して行くこととなります(図1)。

特に、必須アミノ酸の摂取は重要です。たんぱく質の良し悪しを決める指標として、アミノ酸スコアがあることはよくご存じだと思います。アミノ酸スコアは、必須アミノ酸のバランスの良否で決定されます。一定たんぱく質量当たりの9種類の必須アミノ酸量には、WHO/FAOで決定した基準量があります。たんぱく質の窒素1g当たり、すべての必須アミノ酸で基準量を超え

●図1 たんぱく質摂取の重要性

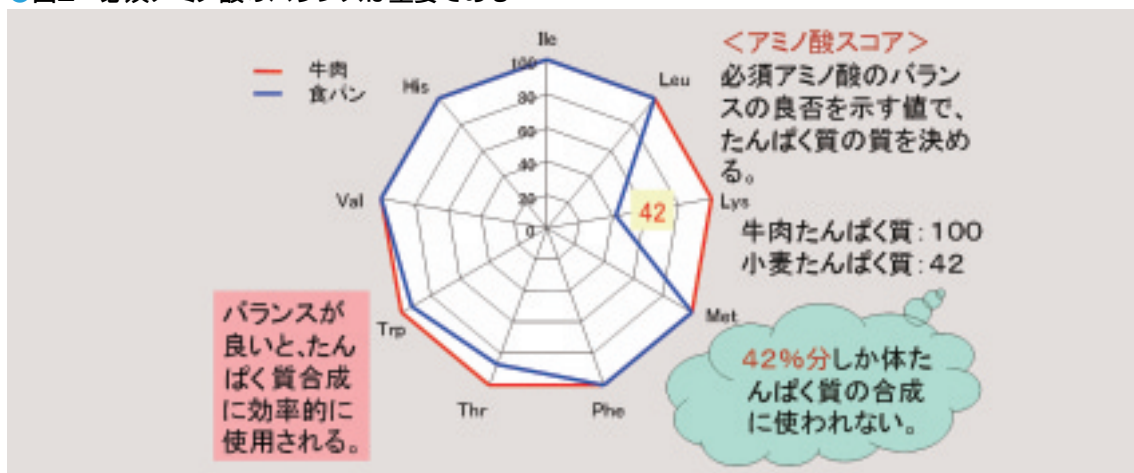


ていれば、そのたんぱく質のアミノ酸スコアは100になります。牛肉たんぱく質のアミノ酸スコアは、必須アミノ酸のバランスが非常に良く、すべてのアミノ酸が基準量を超えているので、100です。それに対して、小麦たんぱく質はリジンが基準量より少なく、42にしかなりません。

食べ物のたんぱく質に含まれている必須アミノ酸は、体内に吸収された後、

たんぱく質の合成に利用されます。ほぼすべての必須アミノ酸がたんぱく質の合成に利用されるのが、アミノ酸スコアが100の牛肉たんぱく質です。しかし小麦たんぱく質は体内に吸収された必須アミノ酸の42%分しか有効に利用されません。このように、食肉たんぱく質のアミノ酸は、体内で非常に効率的に利用されていることがわかります(図2)。

●図2 必須アミノ酸のバランスは重要である



食肉に含まれるさまざまな機能性成分が病気を予防

食肉は食べ物の中で最もおいしいものの1つです。おいしい食べ物を食べた時の満足感は、薬以上の効果があるといわれています。ただ、どうしても食べ過ぎてしまうので、カロリーの過剰摂取となり、生活習慣病につながる可能性があるため注意が必要です。しかし、適量ならばこれほど素晴らしい食品はないでしょう。

おいしさに加え、近年では食肉の中に病気を予防するいろいろな機能性成

分のあることがわかってきました。食肉に含まれている主な機能性成分を、表1に書き出してみました。アミノ酸の中でも、いくつかのアミノ酸が機能を持っていることもわかってきました。さらに、食肉に含まれているアミノ酸以外の機能性成分としては、ペプチド、カルノシン・アンセリン、カルニチン、ヘム鉄などが挙げられます。

食肉たんぱく質を構成するアミノ酸には、機能を有するロイシンやトリブ

●表1 食肉に含まれる機能性成分

- ・アミノ酸:ロイシン→太りにくい体づくり(筋肉たんぱく質の分解抑制、合成促進)
トリプトファン→脳機能の維持(セロトニンの合成)
- ・カルノシン・アンゼリン:抗酸化作用、運動能力向上作用
- ・カルニチン:体脂肪燃焼促進作用
- ・ヘム鉄:貧血予防効果(ヘム鉄の吸収率は遊離鉄の5倍)
- ・ペプチド:血中コレステロール上昇抑制、血圧上昇抑制、抗酸化作用、カルシウム吸収促進作用

トファンが多く含まれています。ロイシンは、BCAA(分岐鎖アミノ酸)の1つで、「筋肉疲労が起こりにくく、運動の持続性が向上する」という効果から、サプリメントとして商品化されています。エネルギーを生産する時にグルコース・アラニンサイクルという糖新生の仕組みがあります。

グルコースがエネルギーを生産した時にピルビン酸ができますが、BCAAがないと乳酸ができてしまい、だんだんpHが低くなって疲れたり、筋肉の痛みが生じたりします。

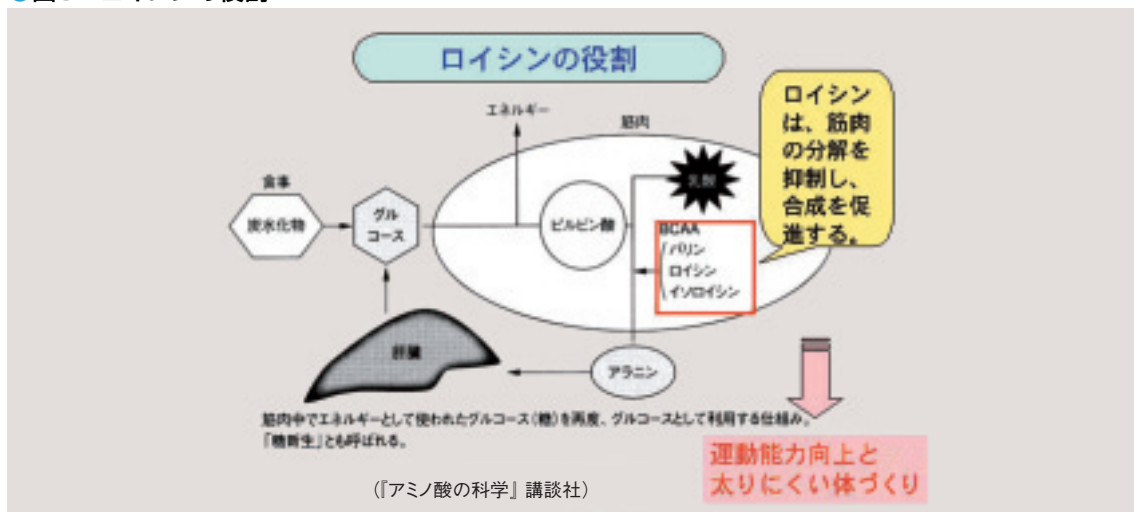
しかしBCAAが十分に補給されると、ピルビン酸がアラニンになり、

グルコース・アラニンサイクルが順調に回ることによって、エネルギー生産が長時間行われます。同時に、乳酸がでにくいので疲れにくく、運動の持続性につながります。

加えて、最近ではBCAAの中でもロイシンが筋肉の分解を抑制し、合成を促進することが明らかになっています。すなわち、ロイシンをとっておくことで運動をしても筋肉が分解されにくいというわけです。また、夜の就寝中に筋肉の合成が促進され、筋肉が大きくなることにつながります。筋肉が大きくなれば、運動能力の向上と同時に、基礎代謝量も大きくなるので、太りにくい体づくりができます(図3)。

さらに、トリプトファンが不足するとセロトニンの合成が落ちるというデータもあります。トリプトファンをとらないと脳神経機能が低下し、それがうつ病などの病気を引き起こす原因になると考えられているのです。このような点から、十分にトリプトファンをとることが重要になってくるわけです。

●図3 ロイシンの役割



カルノシンとアンセリンが持つ抗酸化作用と運動能力向上作用

カルノシンとアンセリンについてはどうでしょう。カルノシン、アンセリンというのは、 β -アラニル-ヒスチジン、あるいは β -アラニル-1-メチルヒスチジンというペプチドで、筋肉にはたくさん含まれています。食肉の中で、カルノシンは豚肉に多く、アンセリンは鶏肉に多く含まれています。また、鶏についてムネとモモで比較すると、ムネは非常に多いが、モモはムネよりかなり少ない。

カルノシンとアンセリンの量比を見てみると、哺乳類ではカルノシンが非常に多く、鶏はアンセリンが多い。家兎は哺乳類ですが、鶏と同様に、アンセリンが非常に多い。魚類も、アンセリンが多い。なぜ、カルノシンとアン

セリンの量比がこのように違うのかというのはいまだに謎になっており、今後詳しく調べてみたいテーマの1つです(表2)。

カルノシンとアンセリンには、抗酸化作用や運動能力を向上させる作用があることが報告されています。

カルノシンやアンセリンを適量摂取、すなわち食肉を適度にとることにより、ビタミンE等では消去できない、体の中で生じる次亜塩素酸ラジカルを消去できるということがわかってきたのです。従って肉と野菜をバランスよく食べることは、生体内での抗酸化作用を補い合う面からも大切であるということがわかりいただけるかと思えます。

もう1つ、それは運動能力の向上につ

●表2 各食肉中のカルノシンとアンセリンの含量

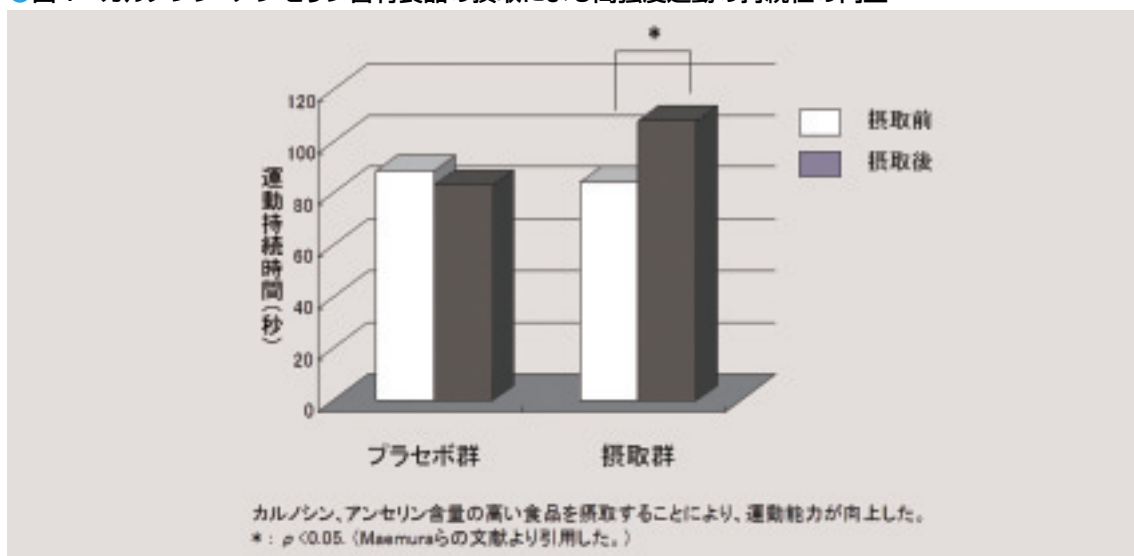
食肉の種類と部位	カルノシン含量 (mg/100g)	アンセリン含量 (mg/100g)	カルノシンとアンセリンの総含量 (mg/100g)
(1) 牛 モモ	262	3	265
(2) 豚 ロース	899	29	928
(3) 豚 モモ	806	27	833
(4) 鹿 脚	545	376	921
(5) 馬 ロース	403	ND	403
(6) 馬 外モモ	480	ND	480
(7) 家兎 脚	224	526	750
(8) 鶏 ムネ	432	791	1223
(9) 鶏 モモ	153	315	468
(10) 鴨 ムネ	80	272	352
(11) イワシ 背肉	194	19	213
(12) 鯉	252	559	811
(13) ネズミ 鮫	0	1060	1060
(14) ミナミ 鮫	trace	767	767

(1)-(10)は、佐藤らの文献、(11)-(14)は、『水産利用化学』より引用した。

いてです。高強度運動といって、800mを一気に走るような運動があります。無酸素運動に近い運動ですが、このような運動において、カルノシンやアンセリンを含んだ食品を食べることによって、運動持続性がどう変化するかというのを調べた報告をご紹介します(図4)。

プラセボ(偽薬)群は、アンセリン、カルノシンを含んでいない食品を食べているわけですが、その場合には、摂取後でも特に運動のパフォーマンスは上がっていません。しかし、カルノシン、アンセリンを含んだ食品を食べた場合、摂取後に運動持続性が有意に増加することがわかっています。

●図4 カルノシン・アンセリン含有食品の摂取による高強度運動の持続性の向上



脂肪燃焼を促進するカルニチン、吸収率の良いヘム鉄

次に、牛肉にたくさん含まれているカルニチンについてお話ししましょう。われわれは運動する時、脂肪を燃焼させ、ミトコンドリアでエネルギーを生産します。その場合、運動が刺激になって、まずリパーゼの働きで脂肪が分解されて脂肪酸が生じます。

この脂肪酸は、ミトコンドリア内に運ばれる時に、カルニチンと結合してないと通過できないことがわかっています。いくら運動しても、カルニチ

ンがなければ脂肪の分解物である脂肪酸はミトコンドリア膜を通過できません。ここをちゃんと通過できれば、脂肪酸は、カルニチンと外れて通常のアシル-CoAになり、 β 酸化でエネルギー生産に使用されます。役目が終わったカルニチンは、また膜の外側に戻って、再利用されます。

カルニチンが不足するとどのようなことが起きるのでしょうか。運動刺激が起きるとリパーゼによって脂肪酸が

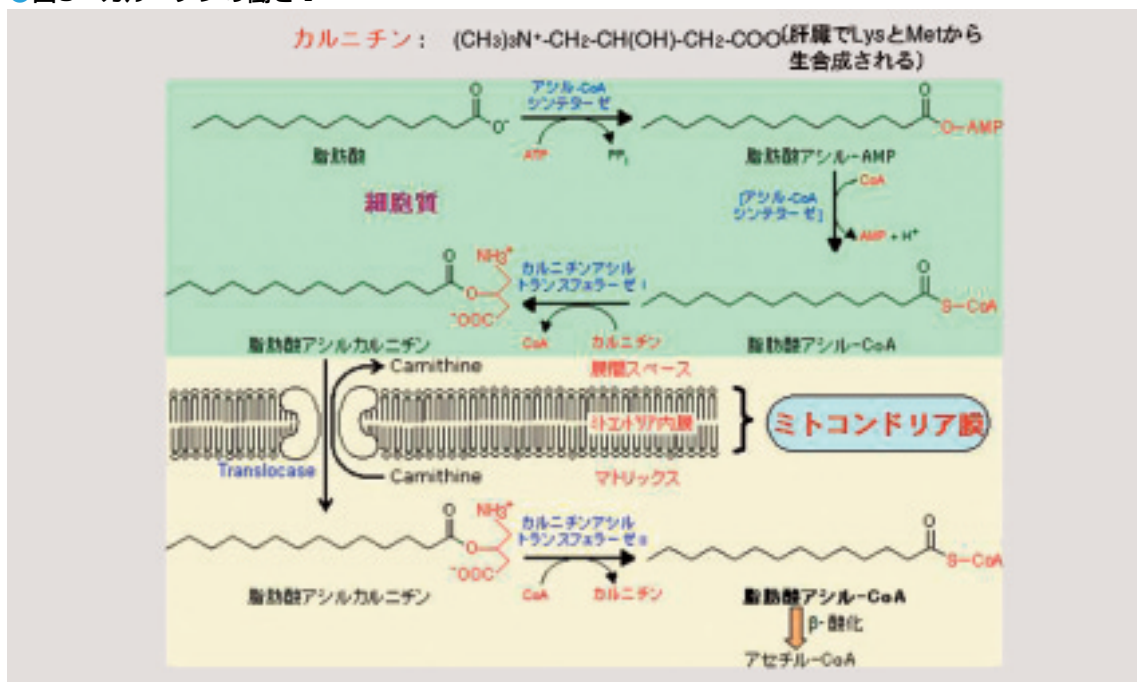
たくさんつくられます。その時、カルニチンが十分にあれば、脂肪酸はカルニチンと結合してミトコンドリア膜を通過し、エネルギーになって燃えてしまいます。しかし、不足すると、カルニチンと結合できない脂肪酸は脂肪に戻ってしまいます。

カルニチンは肝臓で合成されますが、高齢になるとカルニチンの生合成活性が落ちてくるので、脂肪燃焼が低下す

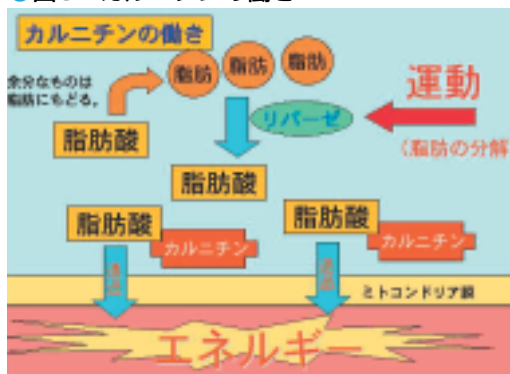
るのではないかとされています。そういう点を考慮すると、カルニチンを食べ物、あるいはサプリメントからとることによって、脂肪酸燃焼を促進できると考えられます(図5/図6)。

では、カルニチンはこういった食品にたくさん含まれているのでしょうか。なんととってもカルニチンは羊肉や牛肉に非常に多く含まれており、豚肉、鶏肉の順になっています。魚では、サ

●図5 カルニチンの働き I



●図6 カルニチンの働き II



ンマに多少ありますが、ほとんど含まれていません。牛乳には少ないし、野菜にはほとんど含まれていません。すなわち、カルニチンは肉にたくさん含まれており、特に牛肉に多く含まれている機能成分としてよく知られているわけです。

一方、ヘム鉄も食肉の持っている重要な機能性成分の1つです。ヘム鉄の含有量は、食肉の色でおおよそわかりま

す。豚肉と牛肉では、色が全く違います。肉の色はミオグロビンという色素たんぱく質によってもたらされますが、豚肉よりも牛肉の色がより赤いのは、牛肉にミオグロビンが多く含まれているからです。牛肉と豚肉を比較した場合、ミオグロビン含有量にすると、牛肉のヘム鉄は豚肉に比べ約10倍近く含まれていることがわかります。

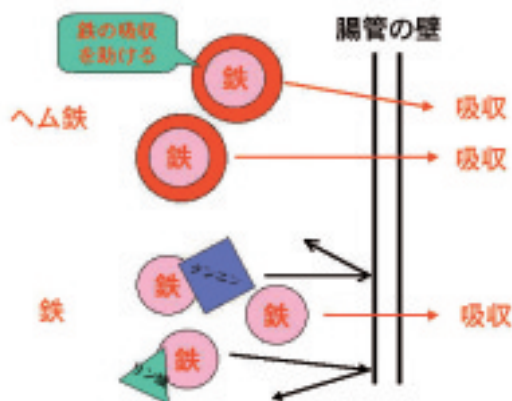
ミオグロビンは、分子の真ん中にヘム鉄を持っています。ミオグロビン含有量が高いほどヘム鉄が多いのは、ミオグロビンの中にヘム鉄があるからです。ヘム鉄とはポルフィリン環で囲まれた鉄で、遊離鉄とは違い小腸からの吸収率が非常に良いとされています。

一方、フリーの鉄も小腸から吸収されますが、食品中のタンニンやリン酸などと結合すると腸管から吸収されなくなります。その結果、フリーの鉄の

吸収率が下がってしまいます。

お茶が鉄吸収に良くないのは、お茶に含まれるタンニンが鉄と結合しやすいという理由からです。それに対して、ヘム鉄はそれらに対する保護効果があり、吸収率もいい。ヘム鉄のほうが、遊離鉄の5倍ぐらい吸収率が高いと言われています(図7)。

●図7 ヘム鉄とフリーの鉄の違い



たんぱく質からできるペプチドの3つの作用

最後に、私が20年ほど前から研究を始めた、ペプチドの生体調節機能についてお話ししましょう。当時、食肉は生活習慣病の原因食品の1つであると言われていました。

しかし私は、食肉はおいしいからつい食べ過ぎてしまうのが問題で、適度に食べればこんなに優れた食品はないと思っておりました。そして90年代ごろから少しずつ、生体調節機能について研究し始めたのです。

ペプチドにターゲットを絞った理由は以下のとおりです。肉の中にはたんぱく質が非常に多い。肉のたんぱく質

は消化酵素などで分解されるとペプチドができます。だからそのペプチドにはいろいろな機能があるのではないかと考えたのです。

実験や研究を重ねる中で、これまでにペプチドには3つの大きな作用のあることがわかってきました。1つ目は抗酸化作用、2つ目が血圧上昇抑制作用、3つ目がカルシウムの吸収促進作用です。ストレスがかかると、われわれはいろいろな病気になります。そこで、酸化ストレスを抑制する効果を有するペプチドはないだろうかとさまざまな実験を行ったところ、ペプチドが抗酸化作

用を発揮していることがわかったのです。

2つ目は、ペプチドの血圧上昇抑制作用です。これについてはいろいろな食品素材由来のものが報告されており、すでに特定保健用食品として市販されたものもあります。

私たちが見いだしたペプチドも、す

でに市販されたペプチドの阻害活性と同等の阻害活性を持つことがわかりました。

ただ、この大きなペプチドがそのまま吸収されて血液中に入っていくとはなかなか考えにくい。今後、この研究はさらに進めていかなければいけないと思っています。

骨粗鬆症の予防が期待される心筋たんぱく質

ここ2年ほどの研究で、食肉たんぱく質にカルシウムの吸収促進作用があることが明らかになってきました。今後は生活習慣病の中でも骨粗鬆症の増加が考えられるので、その予防が重要になると思い、心筋たんぱく質の骨粗鬆症を予防する機能について調べることにしました。

まず、私たちは心筋に含まれているカルセケストリンというカルシウム結合たんぱく質に着目しました。カルシウムの吸収促進には、カルシウムが生体内のリン酸と結合して沈殿することを防ぐことが寄与すると言われていません。このような効果を持つ物質は牛乳の中のCPP（カゼイン・フォスフォ・ペプチド）が代表的なものです。かねがね筋肉のカルセケストリンもそれに似たような効果があるのではないかと考えていましたが、心筋にもカルセケスト

リンが多く含まれていることから、骨粗鬆症予防の機能性素材として、これは期待できると考えました。

研究の結果、心筋たんぱく質分解物には、従来から知られているCPPと同程度のカルシウム沈殿抑制効果があることがわかりました。通常、心臓の肉は捨てられていますが、今後はうまく調製し、骨粗鬆症予防の機能性素材として十分使えるのではないかと考えられます。現在は、沈殿抑制効果を持っているペプチドを、分析し同定を試みようとしているところです。

以上のように、食肉はいくつもの優れた機能を持つ非常に優れた食べ物です。栄養素としての供給はもちろんのこと、最もおいしい食べ物の1つですから、食肉を適量摂取し、これらの機能をうまく有効に使い、健康の維持・増進に努めていただきたいものです。

Chapter

4

健康と
自然界のかかわり

鳥インフルエンザと新型コロナウイルス



北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター長／
大学院獣医学研究科教授
喜田 宏

S U M M A R Y

1980年にWHOは、天然痘の根絶を宣言しました。ジェンナーが開発した生ウイルスワクチンの接種と疫学調査を徹底した結果、1977年にソマリアの青年を最後の患者として、その後発生がありません。ポリオ、麻疹、風疹も生ウイルスワクチンが開発されていて、人のみの感染症であることから、WHOの次の根絶計画の対象になっていますが、なかなか達成されません。では、インフルエンザを根絶できるのか？ 自然界にウイルスがいて、常に新型コロナウイルスが出現しますから、根絶は無理と言わねばなりません。今のところ、先回りの予防による克服しか手が無いわけです。自然界でインフルエンザウイルスはどのように存続してきたのか、新型コロナウイルスはどのようにして出現するのか、抗原変異はなぜ起こるのか、高病原性鳥インフルエンザウイルスがどのようにして出てくるのかについてまずお話しして、次にパンデミックインフルエンザウイルスの出現にどのように備えるべきかを議論したいと思います。

Key Words

- 高病原性鳥インフルエンザウイルス
- 抗原変異
- 新型インフルエンザウイルスの出現機序
- 遺伝子再集合
- ウイルスの存続メカニズム
- ワクチンの効用と利害得失

自然界に存続するインフルエンザウイルスと抗原変異

今、高病原性「H5N1」鳥インフルエンザウイルスが世界62カ国に広がっています。高病原性鳥インフルエンザウイルスが、10年以上にもわたって定着し、各国に広がってしまったのはなぜか。このウイルス株は、明らかに抗原

変異を起こしています。なぜ抗原変異は起こるのでしょうか。

WHOは、次の新型インフルエンザウイルスは「H5N1」ウイルスに違いがないと言っています。それに呼応して、日本では世界流行（パンデミック）が起こ

る前にプレパンデミックワクチンを医療従事者に接種することにしています。果たして新型ウイルス対策は、それで十分なのでしょうか。新型ウイルスの候補は、「H5N1」だけなのでしょうか(表1/表2)。

インフルエンザウイルスは、現状で

は、家禽から野生の水鳥に逆感染してしまっています。野生の水鳥は渡りで北方圏の営巣湖沼に戻り、そこで糞便をすると、湖沼の水はインフルエンザウイルスで汚染されます。病原性を獲得したウイルスが、自然界に存続してしまうと、これは大問題です。

シーズナルインフルエンザ対策こそが、新型ウイルス対策の基本

もともと、鳥インフルエンザを家禽にとどめ、食の安全や公衆衛生の心配

をなくすことが、鳥インフルエンザをコントロールする鉄則ですが、それが

●表1 要点

1. インフルエンザウイルスの生態：起源と進化

- ✦ 自然界におけるインフルエンザAウイルスの存続メカニズム
- ✦ 新型インフルエンザウイルスの出現メカニズム
- ✦ 高病原性鳥インフルエンザウイルスの出現メカニズム
- ✦ インフルエンザウイルスの抗原変異メカニズム

を正しく理解すれば、以下の問題の解決につながる。

2. 最善の鳥インフルエンザ対策は？ ヒトの新型ウイルス対策は？

- ✦ H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスが10年以上定着したのはなぜか？
- ✦ 当該ウイルス株の抗原変異はなぜ起こっているのか？
- ✦ 新型インフルエンザウイルスの候補はH5N1ウイルスだけか？
- ✦ 家禽から野生の水鳥に伝播した高病原性鳥インフルエンザウイルスは自然界に存続するか？
- ✦ 鳥インフルエンザを家禽にとどめる方策は？
- ✦ 毎冬の(シーズナル)ヒトインフルエンザ対策は万全か？
- ✦ シーズナルインフルエンザ対策こそが新型ウイルス対策の基本

●表2 用語の定義：鳥インフルエンザと新型インフルエンザウイルス

- ・ インフルエンザ：病名； インフルエンザウイルス感染症。
- ・ インフルエンザAウイルス： A型、分類上の属名、H1-16、N1-9亜型、H5N1、H5N2、H3N2、H1N1、H9N2 などは亜型であって、株名ではない。
- ・ 新型インフルエンザウイルス： ヒトにとって新亜型のウイルスがインフルエンザの流行を起こした時の呼称； H1N1、H2N2 と H3N2以外の亜型のウイルス。新型インフルエンザは間違いない。
- ・ 鳥インフルエンザ： 鳥（家禽）のインフルエンザAウイルス感染症； トリと表記しない。ヒトの病名でない。ウイルス名でもない。
- ・ 高病原性鳥インフルエンザウイルス： 8羽のニワトリの静脈内に接種、6羽以上を死亡させるウイルスを（ニワトリに対して）高病原性の鳥インフルエンザウイルスと呼ぶ（OIE）。
- ・ 毒性の強いウイルス： インフルエンザウイルス粒子は毒性を持たない。

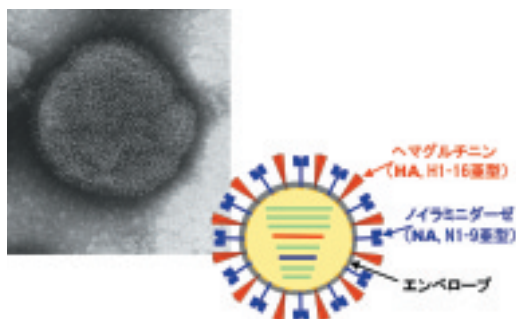
できなかったため、これが新型ウイルスとしてパンデミックを起こすものと、騒いでいます。

そもそも毎年ヒトに感染するシーズナルインフルエンザで、日本だけで1万人近くの方が亡くなっています。一方、不幸にして鳥インフルエンザに感染した人は、過去4年間に世界では380数名です。日本だけで、シーズナルインフルエンザ「H3N2」ウイルスに感染し、脳症を起こす小児が毎年何百人もいます。この脳症は、鳥インフルエンザウイルスに感染したヒトのサイトカインストームによって引き起こされる多臓器不全と同じ病態です。

出るか出ないかわからない鳥インフルエンザウイルスと、今、多くの人々に被害を及ぼしているヒトのシーズナルインフルエンザウイルスと、どちらが怖いでしょう。答えは明白です。「シーズナルインフルエンザ対策」こそが、新型ウイルス対策の基本です。

インフルエンザウイルスの粒子は、表面にヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という糖たんぱく質のト

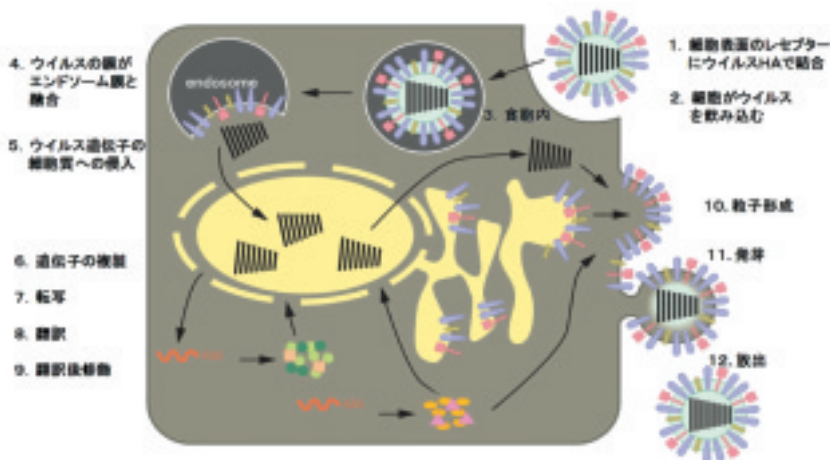
●図1 インフルエンザウイルス粒子の電子顕微鏡写真と模式図



ゲがあり、エンベロープの中に遺伝子が8つに分かれて入っている、これが特徴です(図1)。

インフルエンザウイルスが、HAで細胞レセプターに吸着すると、細胞はウイルスを飲み込みます。そして食胞の中を運ばれていって、途中で弱酸性の特定のpHになった時に、突然、膜融合が起こり、遺伝子が細胞質の中に入って、核に入り、それから複製、転写、翻訳が始まります。そして細胞から外に出る時には、この遺伝子分節がそれぞれ独立に複製したものが、8本セット寄り集まって成熟ウイルスとして出ていきます(図2)。

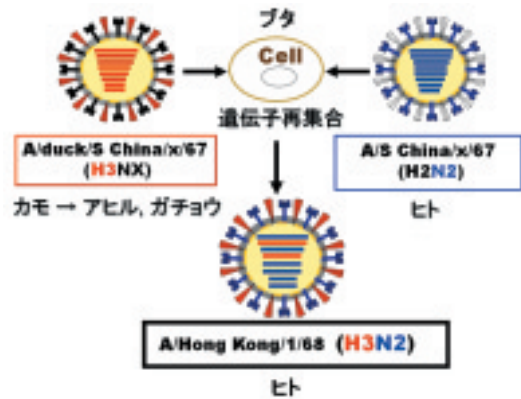
●図2 インフルエンザウイルスの細胞への感染、増殖、放出



もしも、2つのインフルエンザAウイルスが1つの細胞に感染したとしますと——実はブタの呼吸器上皮細胞がそのようなのですが、いろいろな組み合わせの遺伝子分節が8本セットに入ったウイルスとして出てきます(図3)。

1968年の新型、香港インフルエンザウイルスは、2つの遺伝子がカモのウイルス由来のウイルスで、他の6つの遺伝子は、1968年までヒトの間で流行していたアジアインフルエンザウイルスに由来する遺伝子の再集合体です。これが新型ウイルスの出現メカニズムです。

● 図3 1968年の新型A/Hong Kong/68(H3N2)インフルエンザウイルスの出現メカニズム



カモはインフルエンザウイルス遺伝子の供給源

ヒトの新型インフルエンザウイルス出現の歴史を調べると、スペイン、アジア、香港インフルエンザと、20世紀に3回しか出現しておりません。一方、高病原性鳥インフルエンザは、昔は家禽ペスト、またはニワトリペストと呼ばれていて、ニワトリに対して非常に病原性が高いウイルスが突然出現し、爆発的に流行し、群を100%死亡させ、そして消えるという、重いが単純な病気でした。高病原性鳥インフルエンザウイルスのHAが、H5かH7に限られているということもわかっていました。

ここが重要です。インフルエンザウイルスは細胞レベルでも個体レベルでも、決して持続感染を起こしません。ですから、1週間の勝負です。その後、体から消えます。宿主が全部なくなるとウイルスも消えます。ではなぜ、H5N1インフルエンザウイルスは10年も居座っているのでしょうか？

ヒトの新型インフルエンザAウイルス遺伝子の由来を見ますと、1947年のFM1という株と、シンガポールという株と、香港68株の遺伝子を比較しますと、スペイン風邪のウイルスから4つの遺伝子が受け継がれています。遺伝子再集合が起こってアジアインフルエンザウイルスが、そして香港インフルエンザウイルスが出現したというわけです。

そこで、新たなウイルス遺伝子は「動物の世界からくるのではないか」という仮説を立てて、いろいろな動物を調べました。その結果、カモからは、すべての亜型のインフルエンザウイルスが分離されるのです。ウイルスは腸で増えて糞便とともに排泄される。ウイルス排泄は7日間以内。水鳥ですから水の中にウンチをします。水系糞口・不顕性感染です。しかしカモは全然症状を現しません。病原性がないわけです。そ

のウイルスは渡りによって運ばれるので、カモはインフルエンザウイルス遺

伝子の供給源であるということがわかりました。

活性ウイルスが冬季に凍結保存される

カモの中のインフルエンザウイルスは、抗原変異を起こすのか起こさないのか。どのように受け継がれているかということを見ると、北海道にシベリアから飛んでくるカモから分離されたウイルスの中で、H3HAを持ったウイルスは、年を経ても抗原性は全く変わっていません。この遺伝子は、いまだにカモの間で受け継がれていて、新型ウイルスとしてヒトに出現した時のウイルスは、今でもカモの間で受け継がれています。

一方、H3N2インフルエンザウイルスは、ヒトの間で受け継がれていると、抗原性が年々激しく変わっているということが明らかです。すなわち、カモの間で受け継がれている間は、アトランダムなポイントミューテーション(点変異)の積み重ねしか起こっていない。一体カモはどこからウイルスを持ってくるのでしょうか。なぜウイルスは絶えてしまわないのでしょうか。

カモは、毎年北方圏の湖沼で夏に営巣し子育てを行い、そして南へ飛んできます。1991年から毎年、4年にわたり、夏の2カ月間、アラスカの北極圏より少

し南のカモの営巣湖沼を調査したところ、湖の水1ml当たり何百個という活性ウイルスが湖沼の淡水から分離されました。

秋にシベリアから飛来するマガモの集団の中で、その夏に生まれ育った幼鳥が40～50%を占めます。従って、ウイルスに感受性が高い幼鳥が集団の中にいつも用意されています。北の淡水湖のウイルスは、冬になると凍結保存されます。そして春先に戻ってきたカモがまた感染して、増やしては秋になると南方に渡るということを繰り返します。自然界で純物理学的なメカニズムによってウイルスが保存される、これが存続の理屈です。

また、シベリアでも4年間費やして、アラスカの結果と同緯度のところに、いろいろなサブタイプのウイルスが存続していることがわかりました。シベリアで分離されたウイルスと、アラスカで分離されたウイルスの系統はきれいに分かれて、これはユーラシアタイプ、これはアメリカタイプということがわかります。長い年月をかけて、独自の進化を遂げたと言えます。

「鳥ウイルスが人に感染する」は間違い

ブタについては、台湾で1982年に無作為に疫学調査をして、同じ豚房で飼

われていた3匹の子ブタの鼻腔スワブから、それぞれ「H3N2」ウイルスが分離

されました。これは中国本土で1978年に、何の症状も出していないブタから分離されたウイルスです。このウイルスは一体どこからきたのか、香港風邪が流行しだした1968年ころにヒトからきたのか、それともカモからきたのか、ということです。

実際にカモのお腹には、 $\alpha 2-3$ レセプターだけあって、 $\alpha 2-6$ はない。ブタの呼吸器上皮細胞には $\alpha 2-6$ と $\alpha 2-3$ 両方のレセプターが、1つの細胞表面上にあるということがわかりました。すなわち、ブタにはヒトと鳥両方のウイルスに対するレセプターがあるということです。

WHOは、鳥インフルエンザウイルスが、ヒトからヒトに感染しやすくなっ

たのではないかと発表して、その2日後に訂正することを繰り返してきました。380数人の鳥インフルエンザウイルスに感染したヒトから分離されたウイルスは全部、鳥のウイルスのままなのです。その人たちが鳥インフルエンザウイルスに対するレセプターを持っていないと、こういうことは起こりません。ですから、一般の人が鳥インフルエンザウイルスを胸の奥まで吸い込んで感染するというのは疑問です。インドネシアでは100人以上のヒトが鳥インフルエンザウイルスに感染して死んでいます。このうち2割のヒトは鳥と接触した形跡がない。だから、非常に少ない濃度のウイルスにも感染できるヒトが感染したというのが正しい見方だと思います。

● ブタは新型ウイルスの製造工場

さて、カモとブタとヒトのウイルスのHA抗原性や遺伝子が同じだったということになると、カモからブタへ行って、ブタからヒトにきたのだろうと考えたくなりますが、どうやってカモからブタにウイルスがうつるのか、これが問題です。

中間宿主がまだいるのではないかと考え、中国南部の農家の池で飼われていたガチョウやアヒルから分離されたウイルスを輸入して、H3HAを持ったウイルスを調べてみました。すると中国南部の農家の池で飼われていたアヒルから、1975年に分離されたH3N2ウイルスと、台湾のブタから分離されたH3N2ウイルスとが99%ホモロジー、北海道でカモから分離されたウイルスと

98%ホモロジー、これだけ近いということがわかりました。同じ株と言ってもいいくらいです。農家の池で飼われていた家禽、アヒルやガチョウが、その仲立ちをするということがわかったのです。

渡りガモがウイルスを、中国南部の農家の池で排泄して、アヒルとカモは種が同じなので、アヒルのお腹で増えて、農家の小さな池はウイルスで汚染される。ブタもヒトも一緒に生活しているので、ヒトとブタの間ではウイルスがしょっちゅう行き来していることは知られています。アジア風邪のウイルスとカモ由来のウイルスが、ブタが水を飲んだ時に呼吸器感染し、同時感染してできたものがA/香港/68

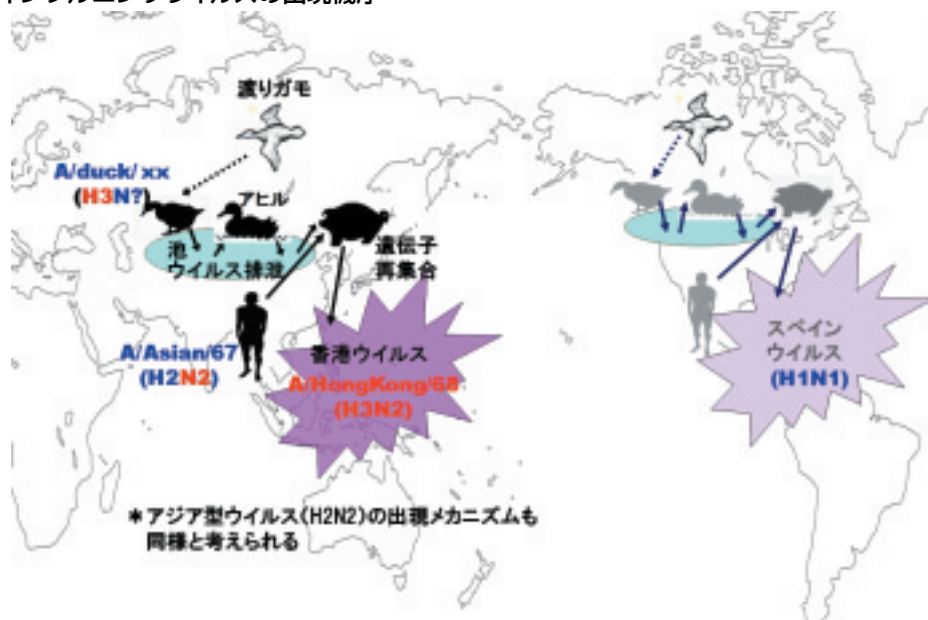
(H3N2) ウイルスであるとの結論です。1989年にシンガポールの国際学会でこの絵(図4)を発表しました。1957年のアジアインフルエンザウイルス(H3N2)も同じように出現したであろうということは、証明されていませんが、認められています。

ところで、スペインインフルエンザウイルスはどうか。これは鳥からヒトへの直接伝播だ、H5N1ウイルスはスペインインフルエンザウイルスの再来だと一部の人が言っています。今、カナダからカモによって持ち込まれる鳥のウイルスと遺伝子がそっくりだというのがその根拠ですが、違うと思います。渡りガモは新型ウイルスをずっと保存して持っている。だから、そっくりなのは当たり前のことなのです。

もう1つ、1918年1月にイリノイ州からブタのインフルエンザが広がりました。その2カ月後に、スペイン風邪の最初の患者が出ています。従って、スペイン風邪ウイルスはヒトからブタにうつって、ブタの間で受け継がれているという教科書もありますが、これは逆で、ブタからヒトに伝播したものと思います。

新型ウイルスの出現に果たすブタの役割は何か。ブタはどのHA亜型の鳥インフルエンザウイルスにも呼吸器感染する。ブタの呼吸器上皮細胞に鳥のウイルスと哺乳動物のウイルスが同時感染すると、遺伝子分節が再集合して、新たな遺伝子の組み合わせのウイルスが生ずる。すなわち、ブタは新型ウイルスの製造工場になるということです。

●図4 新型インフルエンザウイルスの出現機序



ライブバードマーケットはインフルエンザウイルスの培養器

これまで世界で起こった鳥インフルエンザウイルスの病原性獲得について整理します。カモが持ってくるウイルスは普通、カモに対する病原性を全く示しません。ニワトリには感染もしません。

これが、シチメンチョウやウズラ、ガチョウなどの水鳥を経由すると、ニワトリに感染できるウイルスが生じて、これがニワトリ集団に入って、ニワトリ集団で6か月以上受け継がれると、時に100%のニワトリを殺すような、ニワトリに対する病原性を獲得することが

あります。これは、あくまでも“ニワトリ”に対する病原性を獲得するという意味です。

鳥インフルエンザウイルスの病原性獲得の序章が一体どこで起こっているか。それはライブバードマーケットです。中国のライブバードマーケットには、いろいろなところからいろいろな種の鳥が運び込まれてきて、網ケージに入れられ、積み重ねられていますので、インフルエンザウイルスのインキュベータ（培養器）と呼ぶことができます。

ワクチンは発症抑制の免疫を付与するが感染を防止しない

今問題になっているのは、ニワトリに対して病原性のウイルスが、逆コースをたどって野鳥に戻ったことで、これが大きな心配の種です。

2005年と2006年に、モンゴルの湖で死んだインドガンや白鳥のサンプルから、高病原性「H5N1」鳥インフルエンザウイルスが分離されました。これらとナイジェリア、クロアチア、イラク、あるいはヨーロッパで分離されたウイルスのHA遺伝子の塩基配列とを比べると、モンゴルのウイルスと全部同じ株だということがわかりました。この株は、どこからきたかということ、中国の南部の家禽です。中国南部発のウイルスが、今世界62カ国に広がっています。2007年、岡山と宮崎で発生したウイルスもこれと全く同じウイルスです。

大事なことですが、ヒトでのケース

は、その62カ国のうち15カ国、380数人が感染しています。62カ国、人口にしたら延べ200億人を超えます。そのうちの380数人が感染したということで大騒ぎしているわけですが、その中のトップ4、インドネシア、ベトナム、中国とエジプトで何が起きているかということ、ニワトリにワクチンを接種して、摘発・淘汰を怠っている。すなわち征圧対策を誤っている国々です。ヒトへの感染を減らそうとして、家禽にワクチンを接種したのですが、結果的にヒトへの感染が一番多いという矛盾が生じているのです。

この「H5N1」ウイルスは、抗原性がどんどん変わってきています。秋田、北海道、韓国で分離されたウイルス、宮崎、岡山のウイルス、これらは全部中国と同じで、2004年、この3つとも中

国から韓国経由でできています。

鳥インフルエンザワクチンは、重症化あるいは発症を抑制する免疫を付与しますが、感染を阻止する免疫は誘導できません。今、4つの国しかワクチンを使っていないのですが、中国とベトナムとインドネシアは、以前から家禽にワクチンを接種しています。エジブ

トでは2006年からワクチンを使用し始め、2006年からヒトへの感染が認められ、その数は増加しています。もうワクチン漬けです。出口が見えないサイクルに入っています。こんな単純な病気が62カ国に広がって、抗原変異が起こり10年以上も続いてしまった理由は、ワクチンのせい以外には考えられません。

ウイルス遺伝子の起源はすべてカモの非病原性ウイルス

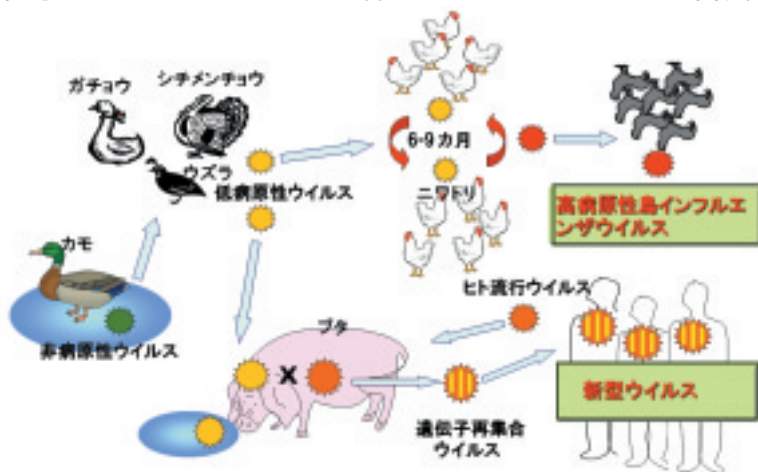
高病原性鳥インフルエンザウイルスも、ヒトの新型ウイルスも、遺伝子の起源は全部、カモが持ってくる非病原性のウイルスにあり、同じものです(図5)。そうすると、カモが持っているウイルス、この地球上にあるウイルスを全部用意しておけば、ヒトの新型ウイルスが出た時も、高病原性鳥インフルエンザウイルスが出た時も、ワクチン株として、診断抗原として有用です。

実際に「H5N1」、「H7N7」のワクチン株候補ウイルスを備蓄しています。日本は備蓄用のニワトリ用ワクチンをメ

キシコから輸入していたので、国内で分離されたウイルスでワクチンをつくって備蓄する準備をしています。「H7N7」ウイルスも国家検定に合格して、備蓄に回る予定です。

ヒト用のワクチンとして、「H5N1」と「H7N7」ウイルスワクチンの試製も終わりました。マウス、そしてサルでもいい力価試験成績を得ています。既に10カ国26の試験研究機関にライブラリーからウイルス株、遺伝子、あるいは標準抗血清を供与して、活用されています。

●図5 高病原性鳥インフルエンザおよびヒトの新型インフルエンザウイルスの出現機序



インフルエンザ対策を誤らせるいろいろな迷信

表3は、インフルエンザの対策における10の迷信、十戒です。日本でも、見当違いのシミュレーションが、テレビ等マスコミをにぎわしています。これは信用できません。

「ヒトのワクチン株はヒトから分離されたウイルスでなければならない」。インフルエンザウイルスは、もともと鳥のウイルスが起源で、鳥ウイルスの遺伝子が入っているわけです。しかも、発育卵で培養してワクチンにしているのです。なぜカモのウイルスはいけなくて、ヒトのウイルスでなければならないのか。

「ワクチン接種の目的は感染防御」、冗談ではありません。受験生が試験当日、熱を出さないとか、お年寄りが亡くなるのを防ぐとか、ワクチンはそういう固体防御の意味はあっても、感染を防ぐわけではありませんし、流行の様相を変えるような効果はありません。

「H3N2ウイルスはヒトの間で40年間維持されているから、そろそろ新型ウ

イルスが出現する時期にきている」と多くの人々が口にし、新聞にも書いてあります。根拠はありません。

果たして「H5N1」ウイルスが次のヒトの新型ウイルスなのでしょうか。「H5N1」以外の亜型ウイルスが新型として出てきた時にはどうなるのでしょうか。

「H5N1ウイルスが変異して、ヒト→ヒト感染を起こすのは秒読み段階」、これは変です。変異というのは、ウイルス集団の中に変わり者がいる。優勢なウイルスが何かの圧力で抑えられて、変わり者が選ばれて、その変異ウイルスが優勢になっていくというのが変異です。抗原変異も同じことです。

「鳥に感染を繰り返す間に、ヒト→ヒト感染を起こすウイルスに変異する」なんて、これも変です。

変異という言葉が間違っていて使われて、一般の人はわからないので、妙に納得して、変異をして襲ってくるというのが、常識と思い込んでしまう。由々し

●表3 インフルエンザの対策を誤らせる迷信

1. インフルエンザの疫学研究モデルがウシの口蹄疫(英 数種疫学の流れ)。
2. ヒトのワクチン株は、ヒトから分離されたウイルスでなければならない。
3. ワクチン接種の目的は、感染を防ぐため。
4. H3N2ウイルスがヒトの間で40年間維持されているので、そろそろ新型ウイルスが出現する時期に来ている。
5. H5N1ウイルスが次のヒトの新型ウイルスである。
6. H5N1ウイルスが変異してヒト→ヒト感染を起こすのは秒読み段階。
鳥に感染を繰り返す間にヒト→ヒト感染を起こすウイルスに変異する。
7. 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、殺人ウイルスである。
8. 新型インフルエンザ(ウイルス)対策は毎年の(季節性)インフルエンザ対策とは別に執る。
9. 新型インフルエンザウイルスは病原性が強い。
10. スペインインフルエンザウイルスは4,000万人以上の命を奪った。

きことです。

「高病原性鳥インフルエンザウイルスは、殺人ウイルス (killer virus) である」。8羽のニワトリの静脈に接種して6羽が死んだら、highly pathogenic (高病原性) と判定しようという尺度なのです。ほかの鳥種や哺乳動物、ましてや人間に対する病原性では全くありません。

「スペイン風邪は4000万人以上の命を奪った」。スペインインフルエンザによる死亡は、実は、インフルエンザウイルスの感染そのもので死んでいるのではないのです。全員、細菌の二次感染

で死んでいる。抗生物質もなかった1918年に主に兵士の間で大流行した“スペイン風邪”を、これから起きるインフルエンザに当てはめるのは、見当違いです。

「新型インフルエンザ対策は、毎年のシーズンインフルエンザ対策とは別に執る」とは、不見識な誤解です。まずシーズンウイルスに効くワクチンをつくるのが常識で、シーズンインフルエンザ対策ができなければ、新型ウイルス対策はできないというのが私の見解です。

活性酸素と生命のスーパーシステム

—生物進化から生老病死を診る—



大阪市立大学医学部
分子病態学教授

井上 正康

S U M M A R Y

現在、「活性酸素は諸悪の根源であり、それを徹底的に分解消去すると健康になれる」という“宗教”が巷を闊歩しています。しかし、体で起こっているさまざまな現象や変化する生体成分を善悪対立的に考える思考法は、生物の実態にそぐわないようです。ヒトをはじめとする動物の体内には、活性酸素を産生する多様な酵素が存在し、生きていくためにさまざまな代謝を支援しています。生きるためには先ず活性酸素が必要で、その代謝のバランスが崩れるとストレス、高血圧、脳や心臓の血管障害など、さまざまな病気の原因となります。ここでは、活性酸素を細胞内情報制御機能や感染防御システムとして利用しながら進化してきた「生命のスーパーシステム」についてお話しします。

Key Words

- 活性酸素
- スーパーオキシド
- フリーラジカル
- SOD
- アポトーシス

生物の進化史からブレない情報を得る

私は「生体内で起こる現象や物質の変化の多くは、基本的には生存を模索する反応である」との立場（レーゾンデートル＝存在価値）から、生体の変化やさまざまな因子を善玉と悪玉に二極分化して考える思考法に警鐘を鳴らしてきました。

情報過多の時代、何を信頼すればいいかわかりにくくなっていますが、永い生物の進化史の中には軸がブレない

信頼情報が多くあります。生物進化の観点から生体を見れば、雑音に振り回されずに必要な情報が得られることが多くあります。エネルギー代謝と共役して進化してきた活性酸素が、さまざまな生命現象を統合制御する「生命のスーパーシステム」とも呼べる概念を基に、進化生物学的観点から生きる仕組み、病気の原因、さらには予防治療法などを理解したいと思っています。

食はヒトをはじめとする動物の生死を左右する最大の要因です。先カンブリア紀まで地球は極貧の世界でしたが、カンブリア紀を境に光合成能力が一気に増大して、現在の緑豊かな酸素ワールドが誕生しました。なぜかこの時代に遺伝子の突然変異が爆発的に加速し、種の多様性を広げながら現代の多様な生態系を創生してきたのです。多細胞生物の誕生と繁栄をもたらしたのは、この酸素世界を謳歌してきたミトコンドリアのエネルギー代謝系と栄養循環系でした。

私は活性酸素代謝の観点から、酸素濃度が急増したカンブリア紀に起こった生命現象に注目しています。この時代の酸素濃度は現在の数%以下であり、

地球の至る所に嫌気性生物が跋扈していました。

ヒトは呼吸循環系により多量の酸素を取り込んでいるので、体内には酸素が豊富であると誤解しがちです。しかし、実際の生体内は厳しい低酸素環境が常態化しており、取り込んだ酸素を自転車操業的に消費しています。酸素を嫌うカンブリア紀の微生物の一部は、この低酸素環境の消化管の中に潜り込み、ホストと巧みな共生関係を確立しながら今日まで生き延びてきました。

動物の胃や腸内に棲息するメタン産生菌や水素産生菌などは、その代表的な細菌群です。草食動物と肉食動物では、体内における彼らの比率も大きく異なっています。

「活性酸素悪役説」

脳は酸素供給が遮断されると数秒以内にエネルギーが枯渇して致命的な状況に陥ります。応急処置で手際よく血流を再開させると生き返りますが、運が悪ければ血流を再開しても再灌流障害と呼ばれる深刻な障害をきたします。

類似の病態は心筋虚血障害でも起こります。動物でこれらの病態発症機構を解析した結果、ここからさまざまな活性酸素が生じて組織を傷害することが明らかになりました。いわゆる、「活性酸素障害」と呼ばれる現象です。

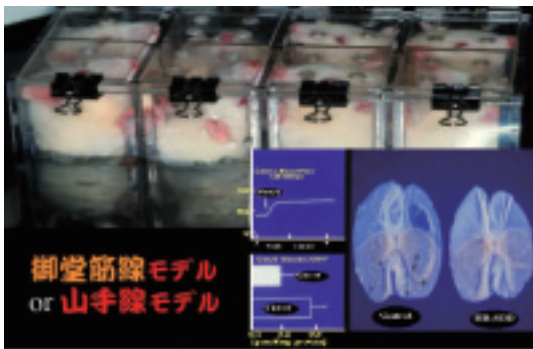
これまでの研究から、「活性酸素は諸悪の根源であり、悪の枢軸である」との考え方や「抗酸化物を摂取すれば健康になれる」などの期待が広く市民権を得て、赤ワインのポリフェノールやお

茶のカテキンをはじめ、多様な抗酸化関連食品や抗酸化サプリメントを多量摂取すべきである、という風潮が生まれています。

ヒトをはじめとする多くの動物では過密状態が強いストレスとなり、自律神経やホルモンのバランスが崩れてさまざまな身体症状が現れます。ストレス病態における活性酸素の役割を知るために、ネズミを「山手線モデル」と呼ばれる「スシ詰め状態」に置いたところ、数時間で胃潰瘍が発症しました。人口密度が異常に多い東京や大阪で生活するヒトたちは、このような過密ストレスに耐えて生きているのです。実は、ヒトが過密電車の中で新聞を読んだり、音楽を聴いたり、メールやゲームをし

ているのは、脳の中から隣人を消去して仮想の無人空間を創生し、これによりストレスを緩和しているのです。このような脳のソフトを進化させてこなかった野生の動物では、数時間のストレスで胃潰瘍になってしまいます (図1)。

● 図1 過密ストレスによる胃潰瘍発症実験

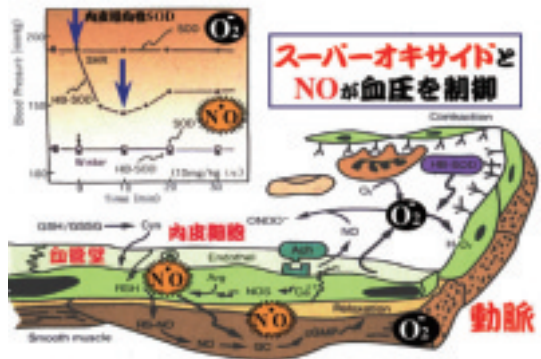


ストレスが影響する身体症状としては、食欲低下や胃腸障害が代表的ですが、動脈が異常に収縮することにより血圧が上がる高血圧もよく知られています。ストレスで交感神経が過剰に興奮すると、動脈が収縮して高血圧になります。ストレスにより胃腸障害にな

るのは気の弱いヒトに多いですが、勝ち気で攻撃的なヒトは血圧を上げて戦闘モードに入ります。この反応が強過ぎると血圧が上昇し、運が悪ければ脳の動脈瘤などが破れます。

異常興奮した際や強いストレスに曝されて起こる脳卒中はこのような理由によるものです。実は、動脈の過剰収縮による高血圧にも活性酸素が関与していることが判明しています。先天性の高血圧ネズミ (SHR) の研究から、「高血圧は活性酸素病である」との概念を提唱してきました (図2)。

● 図2 高血圧は活性酸素病である



生命はバランスにあり

脳血管障害や狭心症を起こすスーパーオキシド (活性酸素の一種) と血管を広げるNO (一酸化窒素ガス) の作用から、「スーパーオキシドは悪玉でNOは善玉」などと両者を対立させて考えがちです。しかし、生命現象を善悪や白黒の対立構造で考えることは危険であり、「両者のバランスが大切」と考えるのが正解のようです。

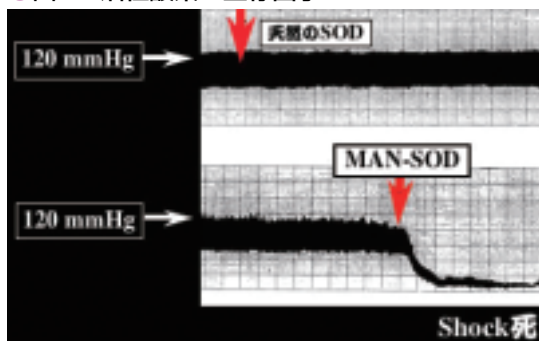
事実、血管壁における両者の balan

スが血流や血圧を正常に維持し、しなやかな動きを保証しています。以下に「スーパーオキシドが悪玉」との考え方がいかに危ういかを示す代表的な例を紹介します。

細菌の多くは細菌壁表面にマンノース (糖) を含む糖鎖を有しております。生体内に侵入した病原体はこのマンノースを認識する膜受容体を有する網内系細胞に捕捉され、細胞内に取

り込まれて殺菌消化されます。大変驚いたことに、このマンノースを結合させたSOD（活性酸素を除去する酵素）を作成して正常動物に投与すると、正常の血圧が瞬時に消失してショック死します（図3）。

●図3 活性酸素は生存因子



このことから、活性酸素は動物が生きるために必要な血圧を維持する上で不可欠な成分であることがうかがえます。ヒトの血管壁や脳の神経細胞の中に、活性酸素やNOを産生する酵素や遺

伝子が存在するのはそのためです。

このように、スーパーオキシドやNOをはじめとする活性酸素やフリーラジカルは、いつ、どこで、どれだけのエネルギーを産生する必要があるかを瞬時に演算するスーパーコンピュータのキーワードとして機能しています。

ヒトも生きていくためにはまず活性酸素が必要であり、その代謝バランスが崩れるとストレス病態、高血圧、脳血管障害、心血管障害など、多彩な病気が発症する原因となります。このような事実を踏まえて考えると、体で起きているさまざまな現象や、変化する生体成分を善玉とか悪玉と2極化して考える原理主義的思考法は、生物を理解するためには不向きのようなようです。

巷では活性酸素を“悪の枢軸”と敵視し、とにかくこれを消去すれば健康になれるとの考え方が蔓延しています。研究者にはこのような誤った社会的風潮を訂正する責任があります。

生命のスーパーシステム

生物進化の足跡をたどるように、私の教室ではさまざまな生物材料を用いてその生き様を研究しています。古くから、エネルギー代謝を加速する甲状腺ホルモンが、オタマジャクシの変態を促進することが知られています。この変態では尻尾の筋肉組織などが分解されて消失し、その産物として生じたアミノ酸などを手足の材料に再利用しています。

この際に水槽中の成分を解析した結果、変態が始まる時期に多量のNOが産

生されていることが判明しました。この変態に伴う細胞の自殺反応がNOで誘起されていると考え、尻尾を切り出してシャーレの中で培養し、その中にニトログリセリンなどの心臓薬（NO発生薬）を添加してみました。すると予想したとおり、シャーレの中の尻尾がアツという間に消失してしまいました。

解析の結果、このオタマジャクシの尻尾消失反応が、筋肉細胞のエネルギー代謝変化とミトコンドリア依存性アポトーシス（細胞の自然死）によること、

活性酸素やNOがその引き金を引いていること、およびその分解産物を再利用して手足をつくっていることが判明しました。

エネルギーを産生して多細胞生物の

生存を支えるミトコンドリアが、細胞死の引き金にもなっていることは、「生と死の高次元における融合」がよりダイナミックな生命体を誕生させた可能性を示唆しています。

食の進化とエネルギー革命

目に見えるオタマジャクシの変態の特色をもう少し詳しく観察すると、わずか5cm足らずの体に対して40cmもある蚊取り線香のような長い腸が見られます。彼らはコケなどを食べるベジタリアンです。セルロースなどの植物繊維は分解されにくいいため、長い腸で時間をかけて消化しなければならないのです。牧草を食べるウシなどでは、反芻胃と呼ばれる特殊な胃袋を持っており、その中にセルラーゼ（セルロースをオリゴ糖に分解する酵素）に富む嫌氣的細菌を共生させ、彼らの分解酵素を利用して植物繊維を消化して栄養素を確保しています。

ところでオタマジャクシは変態を始めると、カエルになるまで何も食べなくなり、長い腸管の細胞も自殺して消滅するために消化管のバリアー機能が低下し、変態の期間は食物を摂取できないのです。変態が終わってカエルになると、お腹の中は大きな胃袋で占拠され、腸は申し訳程度の短いものが残っているのみです。

大きな胃を主体とする消化器系を獲得した親ガエルは、強力なたんぱく消化機能を利用して昆虫などを食べる肉食獣に変身します。植物繊維に比べ、肉のたんぱく質は胃腸のプロテアーゼ

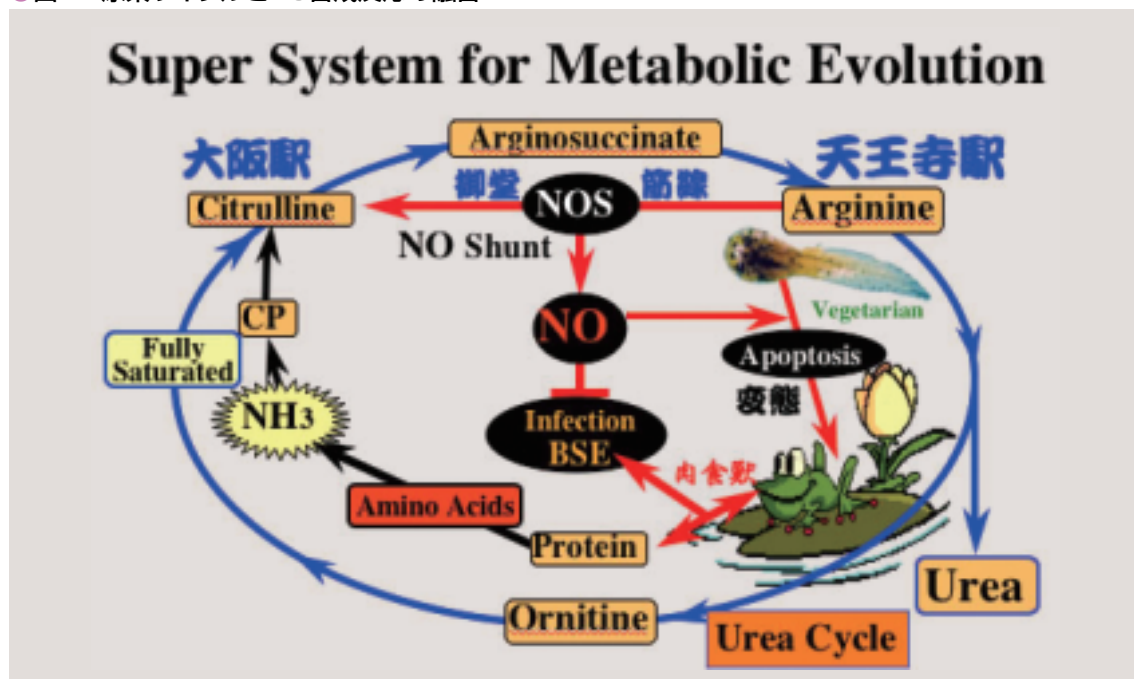
（酵素の一種）で分解されやすく、短い胃腸でも十分消化吸收されます。

このように、水棲のオタマジャクシが陸棲のカエルに変態する過程は、ベジタリアンが肉食獣に進化するプロセスでもあります。肉にはエネルギー価の高い脂肪も多く含まれており、消化吸收効率と高い栄養価の相乗効果で生存に有利となります。肉食を開始すると、たんぱく質に由来するアミノ酸から多量のアンモニアが生じます。このアンモニアは毒性が強いので万全に解毒代謝して排泄しなければなりません。その目的で進化してきたのが尿素サイクルです（図4）。

尿素サイクルには、アルギニンとシトルリンと呼ばれるアミノ酸があります。このアルギニンからシトルリンへの代謝反応をバイパスすると、NOを産生する反応になります。このNO産生反応が尻尾で特異的に増強すると、尾部の細胞が自殺して消失するわけです。これはベジタリアンのオタマジャクシが肉食獣のカエルに変態する反応が栄養代謝、解毒代謝、形態形成などを統合的に制御している好例です。このように、活性酸素／NO系は循環エネルギー代謝系、感染防御系、形態形成など、全く異なる機能やシステムを総合的に

統御していることから「生命のスーパーシステム」と呼ぶに相応しいものです。

●図4 尿素サイクルとNO合成反応の融合



体内のカンブリア紀を旅する

遺伝子が爆発的に変異した低酸素環境のカンブリア紀は5～6億年も昔のことであり、現代の高酸素世界とは無縁であると考えがちです。しかし、ヒトの体内ではカンブリア紀の低酸素環境が今でも随所に息づいています。例えば、開けた口の中は現代の大气と同じ高酸素環境ですが、口をつむぐとアッという間にカンブリア紀並みの低酸素環境になります。

胃の中も同様で、酸素に富む水を飲むと胃内の酸素濃度は一気に上昇しますが、胃粘膜組織で瞬く間に消費されてカンブリア紀の低酸素環境に戻ります。このように口腔や胃内の酸素濃度

は、現代とカンブリア紀の間を目まぐるしく往復しています。しかし平時には、口からお尻までの消化管内は低酸素環境になっており、絶対嫌気性菌（酸素があると生きていけない菌）が謳歌する大腸内は先カンブリア紀並みの超低酸素世界です。

カンブリア紀は進化史の中でも遺伝子変異が爆発的に起こった激変期です。個体の中で同様の突然変異が加速されるとがんが発症します。がんの大半が消化器に生じるのは、そこが生体異物との接触部位であることに加え、遺伝子変異しやすいカンブリア紀の環境であることも一因となっています。

カンブリア紀の末裔たち

食物にはたくさんの細菌が付着しているので、食事のたびにさまざまな細菌が口から入ってきます。しかし、口腔粘膜、唾液、胃粘膜などには活性酸素やNOを産生分泌するシステムが発達しているので、食物とともに入ってくる病原体は効率よく排除されています。これらの細菌の中には口腔内環境にうまく適応し、平和共存路線をとる輩も少なくありません。

舌の表面には食物の味を認識する数ミリの窪みの味蕾があります。1 μ 程度のバクテリアにとっては、その深さは底なしの深い谷間と同様であり、中の方は酸素濃度が低いカンブリア紀の環境です。実は、この味蕾の窪みの中に太古から旅してきた嫌気性細菌が多数共生しています。酸素に依存するわれわれと異なり、彼らは硝酸や硫酸に依存しながらエネルギーを産生するシステムを有しています。

例えば、味蕾の中の硝酸還元菌は野菜などに含まれる硝酸イオンを亜硝酸に代謝してATP（アデノシン三リン酸）を産生しています。食べ物をよく噛んで食べれば、口腔内で食物中の硝酸イオンから亜硝酸イオンが生じ、これが胃液中の酸と反応するとNOが生じます。このNOは胃粘膜の血管を拡げて血流を増やし、胃粘膜を保護すると同時に胃酸分泌を増加させます。

この胃粘膜保護作用により、潰瘍の発症が予防されます。さらに、食物に混入していた病原菌の多くは、NOによりエネルギー代謝を遮断されると同時に、胃酸で変性して崩壊します。胃液

中でこのような役割を果たしたNOは再び酸化されて硝酸イオンとなり、胃腸から吸収され、最終的に唾液から分泌されます。食物をよく噛んで食べることは「NOの胃腸唾液間サイクル」を回転させることになり、知らない間に殺菌作用を強化しているのです（図5）。

● 図5 NOの胃腸唾液間サイクル



前述のごとく、口腔、胃腸、唾液の間を循環するこのNOサイクルは、胃粘膜の保護にも重要な役割を果たしています。例えば、ネズミに強いストレスを負荷すると数時間で胃潰瘍ができます。この際、野菜の代わりに硝酸イオンを口の中に入れてやると、ストレスを与えても潰瘍が起こらなくなります。しかし、口腔内の硝酸還元菌をイソジンで殺菌消毒すると、バクテリアの代謝が起こらなくなって胃腸唾液間サイクルが回転しなくなり、ストレスを与えると簡単に潰瘍が増悪します。

このように動物は、口腔内や胃液中から病原菌を排除すると同時に、特定の有益な細菌と平和共存することにより生存能力を増強しています。健康を維持するには「適度な不潔さを許容する」ことも大切のようです。もっとも、口から入ってくる細菌にはありがたい輩も多いのです。

例えば、口内に感染する虫歯菌や歯槽膿漏菌、胃粘膜に感染するピロリ菌

などはその代表です。

さまざまな抗菌システムが存在する口腔内や胃粘膜に、虫歯菌やピロリ菌が感染できる理由を解析した結果、彼らはNOを中和するスーパーオキシドを産生していることがわかりました。白血球と同様に、彼らはスーパーオキシドを産生する仕組みを進化させ、口腔内や胃内でNOの抗菌システムを無力化できる優れものなのです。

現代の医食同源学

ヒトをはじめとする動物が生きていくには、栄養摂取とエネルギー産生が不可欠です。エネルギー産生を酸素に依存する哺乳類では、反応性の高い活性酸素やフリーラジカルが生じます。これらは工場が稼働して生じる有毒な産業廃棄物と見なされています。

しかし、生物はこの活性酸素やフリーラジカルによる酸化ストレスを細胞内情報や感染防御システムとして利用しながら、したたかに生きる仕組みを進化させてきたのです。

ヒトは約3万の遺伝子とそれがコードする多数のたんぱく質、および無数の代謝中間体で構成されたスーパーシステムであり、これらの無数の生物部品が有機的に連動して生命機構を維持しています。この複合システムを正常に維持するには、総合的なケアが不可欠です。

ところで、加齢とともに基礎代謝が低下していくことはよく知られています。これは加齢により組織のミトコンドリア密度が低下していくためです。

生体成分の加齢性低下は、年齢とともに多様な成分が減少していく一側面を反映しているに過ぎません。このため、栄養失調により特定の必須成分が低下していく場合と異なり、加齢に伴い低下していく無数の成分の一部のみをサプリメントなどで補っても、あまり意味がないように思われます。

最近、多くの動物実験でカロリー制限が寿命を延長させることが報告されています。例えば、自由摂食させたネズミに比べ、40%までカロリーを制限したネズミでは1.7倍も長生きすることが報告されています。これらの実験や貝原益軒の「養生訓」などから、「ヒトでもカロリー制限が寿命延長につながる」と期待されています。

しかし、コントロール群での“自由摂食”という実験条件は、野生の動物ではあり得ない異常な環境であり、むしろカロリー制限を負荷した実験群が正常な環境に近いと考えられます。

一方、実験動物並みに“自由摂食”しているヒトは例外的な存在です。その

意味でも、動物実験の結果をヒトに単純に演繹して考えるのは時期尚早でしょう。特に、食欲が低下した高齢者では、カロリー制限により簡単に栄養失調になり、風邪などをこじらせて重篤な結果を招きかねません。

栄養学的統計では、血中のコレステロール値が低過ぎても高過ぎても死亡率が上昇する（U字型）ことが知られています。この原則はBMIと死亡率の関

係でも成り立ち、男女ともにBMIが22～26程度が長寿となっています。

集団の中でさまざまな値が平均値に近いほうが長寿となる事実は、「生体成分が過不足なくあるバランス状態」が大切であることを意味します。「食」に関しても極度にこだわり過ぎず、生きるための部品がバランス良く含まれている生命体を、丸ごと食べるのが基本と思われます。

おわりに

当センターの事業として「食肉と健康に関するフォーラム」委員会を主催して21年が経過しました。

今年度事業では装いも新たに「食肉と健康に関するフォーラム」委員会委員を母体とした「食肉学術フォーラム」委員会として「もっとのぼそう健康寿命」をテーマに成果が取りまとめられました。今年度から実施されているいわゆる「メタボ健診」、「生活習慣病」、鳥インフルエンザに代表される「自然界の脅威」など今日的な話題を取り上げております。これら健康に対する諸問題の基本となる食肉の効用を分析学、疫学、実証科学等さまざまな立場からアプローチした科学的データを示し検討しております。本委員会の成果として、関連する分野の専門家による知見が一冊の本にまとめられたことは、時宜にかなったものであると考えております。

本誌を多くの方に読んでいただき、「健康寿命」をのぼす上での一助となり、そのヒントを得るために役立つことができれば、幸いに存じます。終わりに、本委員会の座長としてご尽力賜った藤巻正生先生をはじめ諸先生、農林水産省生産局、および独立行政法人農畜産業振興機構の関係各位に厚く御礼申し上げます。

財団法人 日本食肉消費総合センター
理事長 田家 邦明



第1回「食肉学術フォーラム」委員会〈平成20年7月22日(火) 於：乃木會館〉



第2回「食肉学術フォーラム」委員会〈平成20年8月8日(金) 於：青学会館〉



第3回「食肉学術フォーラム」委員会〈平成20年8月26日(火) 於：乃木會館〉

2008年「食肉学術フォーラム」委員会

五十嵐 脩	社団法人 栄養改善普及会会長／お茶の水女子大学名誉教授
坂倉 弘重*	茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康科学科教授／ 国立健康・栄養研究所名誉所員
井上 正康	大阪市立大学医学部分子病態学教授
上野川修一	日本大学生物資源科学部教授／東京大学名誉教授
河盛 隆造	順天堂大学大学院 文科省事業・スポーツロジック研究センター長／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長／ 大学院獣医学研究科教授
品川 邦汎	岩手大学農学部家畜微生物学研究室教授
柴田 博*	桜美林大学大学院老年学研究科教授／日本応用老年学会理事長
清水 誠	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
高田 明和*	浜松医科大学名誉教授／昭和女子大学客員教授
中原大一郎	浜松医科大学総合人間科学講座・心理学教室教授
西村 敏英	日本獣医生命科学大学応用生命科学部食品機能化学教室教授
福岡 秀興	早稲田大学胎生期エピジェネティクス制御研究所教授
藤巻 正生*	東京大学名誉教授／お茶の水女子大学名誉教授
松川 正*	社団法人 畜産技術協会参与
眞鍋 常秋*	財団法人 伊藤記念財団常務理事
吉川 泰弘	東京大学大学院農学生命科学研究科教授

(50音順／敬称略 太字はフォーラム委員会委員 *：幹事)

農林水産省生産局

頼田 勝見	畜産部食肉鶏卵課課長補佐(食肉流通班担当)
余田 健二	畜産部食肉鶏卵課食肉流通班食肉流通係長

農畜産業振興機構

塩島 勉	畜産振興部長
岡田 摩哉	畜産振興部畜産振興第2課課長
中野 貴史	畜産振興部畜産振興第2課課長補佐

(財)日本食肉消費総合センター

田家 邦明	理事長
吉田 和正	専務理事
松本 隆志	総務部長
益森 信治	企画調整部長
中村 民夫	普及啓発部長
古賀南加子	調査研究部長
鈴木可奈子	調査研究部

Health & Meat '08

「健康なからだづくりに食肉の栄養を」
—食肉と健康に関する最新レポート—

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
<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



平成20年度 食肉情報提供体制構築事業

後援／農林水産省生産局

alic 独立行政法人 農畜産業振興機構

<http://www.lin.gr.jp>

制作／株式会社 エディターハウス

「食肉学術フォーラム」委員会

