

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****生活習慣病と栄養学～最近のトピックスを交えて～**

堤 理 恵, 三 島 優 奈, 川 上 歩 花, 黒 田 雅 士, 阪 上 浩

徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野

(令和3年12月10日受付)(令和4年2月21日受理)

**【はじめに】**

メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満を共通の要因として、高血糖、脂質異常、高血圧などを呈する病態であり、これらの因子の重複は虚血性心疾患や脳血管疾患の発症リスクとなる。内臓脂肪の蓄積や体重増加に影響する因子として、遺伝・体質・年齢などの生理的要因のほか行動要因、環境的要因が挙げられ、食行動や食環境もその一因であることから、メタボリックシンドロームの予防には言うまでもなく食事や食生活の是正が重要である。本稿では、こうした生活習慣病と食生活との関係について、最近の研究や話題について述べ、より健康で疾病予防につながる栄養学の最新の知見を紹介したい。

**【糖尿病・肥満にかかわる複雑な栄養因子】**

従来、生活習慣病の原因は、過食、喫煙、ストレス、運動不足とされ、これを防ぎ、改善することが生活習慣病の克服においてもっとも重要であるとされてきた。しかしながら、近年の食を取り巻く環境は複雑化しており、環境問題や多様なライフスタイル、子どもや高齢者などにおける貧困、遺伝などさまざまな因子が疾病の背景にある。厚生労働省健康局によってまとめられている国民健康対策についても、1978年の第一次国民健康対策策定時より生活習慣病対策に焦点をあててきたが、2000年にはいつてからは「複雑化した栄養課題への対策」に言及されている。

日本における栄養指導の背景をみると、第二次世界大戦後には子どもの低栄養改善を目的として1949年に学校給食が開始され、1952年には栄養改善法により保健所に栄養指導員が配置されている。一方で1970年代には高度経済成長に伴い、日本型食生活が見直され、西欧型のラ

イフスタイルが多く導入されると同時に生活習慣病(当時の成人病)の発症が急増した。そのような中で、日本で有名な久山町研究では、町民に対して生活指導・食事指導の介入が長年にわたって行われてきた。しかしながら Kubo らの層別解析によれば、糖質60%、脂質20%、タンパク質20%というエネルギー産生栄養素比率からなるわれわれが「バランスのよい食事」として推奨してきた食事には十分な効果が得られず、むしろこうした介入期間の間に、肥満、高コレステロール血症、糖代謝異常を有する住民の数が増加している<sup>1)</sup>。その他の論文を探索しても、実際にわれわれが従来考えてきた「バランス食」には十分なエビデンスがない。一方で、近年、肥満や糖尿病に対して糖質制限の効果が期待されている。米国糖尿病学会ではすでに糖質制限のほか、地中海食、低炭水化物食、野菜や植物を中心とした食事がエビデンスに基づいて提案されている。糖質制限の効果はこれまでに、減量効果だけでなく、心血管疾患や脳血管疾患などのリスク因子を減少させるという報告が多数ある。しかし他方、極端な低炭水化物・高タンパク質食は心血管疾患のリスクをあげるという報告もある<sup>2)</sup>。糖質制限によって減少するエネルギーを動物性食品で置き換えるか、植物性食品で置き換えるかによってもその影響が異なるとの報告もあることから<sup>3)</sup>、糖質制限に加えて、エネルギーを何で置き換えるかも考慮する必要があると考えられる。さらに、ケトン食についても、糖尿病治療への有効性についてもこの効果が期待される一方で、エビデンスの限界とリスクについても懸念が残り、栄養治療としては十分に確立されていない。

本邦では2016年の日本糖尿病学会のガイドラインにおいて糖質制限の推奨は明確にされず、2019年の改訂においても糖尿病の予防・管理のための望ましいエネルギー産生栄養素比率について、これを設定する明確なエビデンスはなく、個々の疾病に応じた必要量の算定が必要と

されている。しかしわが国における検討においても、Nanriらの報告をみると、西欧式の食事においては心血管疾患による死亡リスクが減少するのに対し、個々の食品の特徴で分類された日本食の摂取ではその効果がみとめられていない<sup>4)</sup>。以上を踏まえると、糖質については極端な制限についてはその効果に十分な実証が得られないものの、従来われわれが「バランスのよい食事」として受け入れてきた糖質のエネルギー産生栄養素比率60%は過剰である可能性は否めない。一方で、こうした糖質の割合と生活習慣病リスクの関係がいまだ明らかにされないのは、糖質の割合よりも、質や食べ方、調理法が重要な要素となっているとも考えられ、包括的に、望ましい糖質摂取のありかたをさらに検討する必要がある。

### 【タンパク質摂取と生活習慣病】

最近報告された Fanelli らの報告によると、糖尿病のある米国の成人の半数は、タンパク質の1日あたりの推奨摂取量を下回っており、食事の質が低下しているおそれがあることが示されている<sup>5)</sup>。Fanelli らのグループが、「米国民健康・栄養調査 (NHANES)」で2005~2016年に収集された23,000人以上の米国人のデータを解析した結果、1日に推奨された量のタンパク質を摂取していなかった糖尿病患者は、「かがむ」「しゃがむ」「ひざまずく」「長時間立つ」「大きな物を押したり引いたりする」といった基本的な動作を行うのが難しいなど、身体的な制限が多くみられた。タンパク質の摂取量が少ない糖尿病患者は、食事の栄養密度がかなり低下し、炭水化物の摂取量が12.5%高かったが、逆に、1日のタンパク質の摂取量が推奨量を満たしていた糖尿病患者は食事の質が全体的に高く、野菜、全粒穀物、乳製品、添加糖の1日の推奨量もほぼ満たしていた。

また、糖尿病患者においては認知症リスクが高いことも知られている。当研究室では、これまでに認知症ではない高齢者を対象として473名の食事調査と認知機能、ADLを評価したが、赤身の肉や卵など動物性タンパク質の摂取が多い人ほど認知機能が維持され、ADLも高いことが示唆された (unpublished data)。さらに上述した NHANES をもとにした解析においても、糖尿病患者において魚摂取の多い人は認知症リスクが61%まで低下することに加え、牛乳の摂取は糖尿病や高血圧など生活習慣病リスクを減少させることも報告されている。

これまで、健常成人2,422人を12年間追跡し、そのう

ち糖尿病を発症した201人の血液サンプルをLC-MS分析にて解析したところ、血中の遊離アミノ酸としてロイシン、イソロイシン、バリン、チロシン、フェニルアラニンの濃度が高い者で糖尿病発症率が高いことが Wang らによって報告されている<sup>6)</sup>。骨格筋の減少やアミノ酸の利用障害などによる遊離アミノ酸の上昇は、骨格筋減少にもつながると考えられる。筋肉はエネルギーの貯蔵庫でもあり、血糖値を調整することから、筋肉量が減少すると、ブドウ糖を貯蔵する場所が少なくなり、血糖調節機能が低下する。このことから、2型糖尿病の要因としてはインスリン分泌低下と肝臓や肥満などのインスリン抵抗性に加えて、筋肉減少が重要であると認識されてきた。筋肉を維持するためにも、十分なタンパク摂取と運動習慣の確立は必須である。わが国では「食事摂取基準」が設けられており、2020年版では65歳以上のタンパク質の目標量の下限値が引き上げられた。また、米国では成人男女のタンパク質の必要量の平均を、体重1kgあたり1日に0.66gとしており、世界保健機関 (WHO) や国際連合食糧農業機関 (FAO) などもこの値を採用している。高齢者や生活習慣病を有する患者においては、フレイルやサルコペニアを予防するため、十分なタンパク質を摂取することが望ましいと考えられる。

また、心血管疾患においては、これまで治療には厳格な塩分制限と水分管理を基本の食事療法としてきたが、われわれは最近、アミノ酸の負荷が心筋梗塞の予防に有効であることを動物実験において実証した。糖尿病は心血管疾患のリスクを3倍以上上昇させるが、動物においても糖尿病モデルでは心臓の虚血再灌流実験においてプレコンディショニング効果およびポストコンディショニング効果が低下する<sup>7)</sup>。これはプレコンディショニング作用はインスリンシグナル分子であるPI3 kinase-Aktを介するためであり、このシグナルが障害されるためであると考えられている。そこで、PI3 kinaseを介さずに下流シグナルを活性化するため、アミノ酸の一種であるロイシンを投与したところ、mTORC1を介することで糖尿病マウスにおいてもプレコンディショニング効果を認めた。また、これらはロイシンによるミトコンドリア機能の改善によるものと示唆された<sup>8,9)</sup>。

### 【脂質の質と生活習慣病】

現在、わが国の食事摂取基準 (30歳以上) では、生活習慣病予防のため脂質エネルギー比は20~25%とされて

いる。一方で米国糖尿病学会の改定版ガイドラインにおいては脂質のエネルギー比は20～35%と非常に幅が広がっており、これは「量よりも質」であるということが示唆されている。実際、これまで摂取脂肪酸の種類と糖尿病の関連は多く報告されている。わが国でも、リノール酸やオレイン酸など植物由来の脂肪酸を多く摂取している人は、摂取が少ない人に比べて糖代謝異常の割合が約50%低いという栄養疫学調査の結果が報告されている<sup>10)</sup>。しかし、最近になって、リノール酸は、体内で最終的にアラキドン酸となり、アラキドン酸が、炎症や痛、高血圧、動脈硬化を引き起こすことも注目されている。

魚油についても、多くの研究が生活習慣病予防あるいは血清脂質値の改善などに有用であることが報告されている。わが国で行われた多目的コホート研究（JPHC研究）に基づいた虚血性心疾患と魚およびn-3脂肪酸摂取の解析結果でも、魚の摂取量が最も少ない1日約20gのグループに比べ、その他のグループではいずれもリスクが下がり、最も多いグループでは40%低くなっている。また、全虚血性心疾患のうち、診断の確実な心筋梗塞に限った場合には、魚摂取によるリスクの低下がより明確に示された<sup>11)</sup>。このように、EPAとアラキドン酸の機能は全く逆の関係にある。EPAとアラキドン酸のバラ

ンス指標はEPA/AA比と呼ばれ、血液検査で測定することができるために注目を集めている。福岡県久山町の40歳以上の全住民約3,100人を対象とした調査結果では、EPA/AA比により、EPAの比率が高いと心血管死亡率は約3分の1に減ることも報告されている<sup>12)</sup>。こうしたことからEPAは、疫学研究における健康効果から健康食品、さらには医薬品へ展開された世界初の事例となった。

また、われわれは最近、サンマ油由来の極長鎖不飽和脂肪酸（LCMUFA: long chain monounsaturated fatty acids）の摂取は血管内皮機能や動脈硬化病巣の改善に有効であることを報告している<sup>13,14)</sup>。食事中的EPAの量が多いグリーンランドのイヌイット民族においては、心筋梗塞罹患率が少ないことが知られているが、その食事をよく解析すると、EPAのみならず、炭素鎖が20または22の一価不飽和脂肪酸も非常に多く摂取していることがわかる<sup>15)</sup>。われわれはこうした極長鎖一価不飽和脂肪酸が腸内環境の改善を介して血管内皮機能をもたらすことを示した（図1）。これまでEPA単独の摂取効果については議論の余地のある結果が示されているのに対し、魚油では一定の摂取効果が認められているのはこのようなEPAだけでなく脂肪酸による相乗効果または相加的

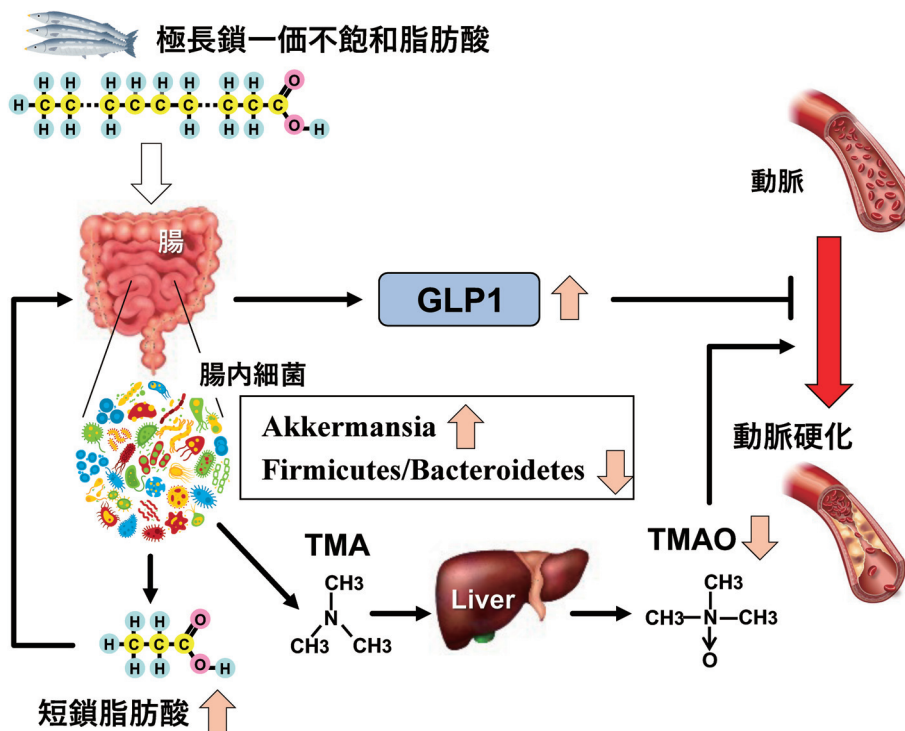


図1：魚油由来極長鎖一価不飽和脂肪酸による血管内機能改善作用



効果の影響も期待される。

### 【生活習慣病と味覚障害】

最後に、近年注目されている味覚障害と生活習慣病について述べたい。味覚は甘味・塩味・酸味・苦味・うま味の基本5味からなり、その味を感知することは食事のおいしさや生活の質に影響するだけでなく、生存に重要な生理反応でもある。このうちうま味は2002年になって第5の味として報告されたが、他の味とは異なり、はっきりとした基準閾値が定められていない。Mizutaらは、肥満者ではうま味感度が低下している者が多いことを報告しており、うま味閾値の低下が肥満の予測因子になるとした<sup>16)</sup>。実際われわれも103名の健常成人を対象に味覚検査を行ったところ、味覚感度の低下を自覚しない健常成人であっても26%にうま味感度の低下が認められ、特に肥満者でその傾向が強かった。また、こうした被験者の特徴として早食いや砂糖・油脂類を多く含む嗜好品の摂取が多かった。これまで味覚、特にうま味感度に影響する因子としては加齢や生活習慣、口腔環境、遺伝的要因などが影響すると考えられているが<sup>17-19)</sup>、これらを背景としたうま味感度の低下は、食事の満足度低下につながり、結果として早食いや嗜好品摂取の増加につながると考えられる(図2)。こうした食生活の乱れは生活習慣病の要因となり得るものであり、健康な味覚感度を維持すること、それを維持するための生活習慣や食習慣、口腔ケアなどは重要な生活習慣病予防因子であると考えられる。

### 【おわりに】

生活習慣病予防あるいは治療のための食事を定義するにはあまりに多くの因子が存在し、一律の解答は用意できない。しかしながら、生活習慣病に対して食が与える影響が大きいことは明らかである。疾病と栄養との関係においては、栄養はこれまで疾病予防に有用であるだけでなく、治療をサポートする存在であったが、近年では栄養ケアとして積極的に治療の一部として管理すべき存在となってきた。栄養学研究はこうした疾病に向き合うためにもさらなる発展が必要である。

### 【文 献】

- 1) Kubo, M., Hata, J., Doi, Y., Tanizaki, Y., *et al.* : Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation.*, 118 : 2672-2678, 2008
- 2) Laggiou, P., Sandin, S., Lof, M., Trichopoulos, D., *et al.* : Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women : prospective cohort study. *BMJ.*, 344 : e4026, 2012
- 3) Seidelmann, S. B., Claggett, B., Cheng, S., Henglin, M., *et al.* : Dietary carbohydrate intake and mortality : a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.*, 3 : e419-428, 2018
- 4) Nanri, A., Mizoue, T., Shimazu, T., Ishihara, J., *et al.* : Japan Public Health Center-Based Prospective

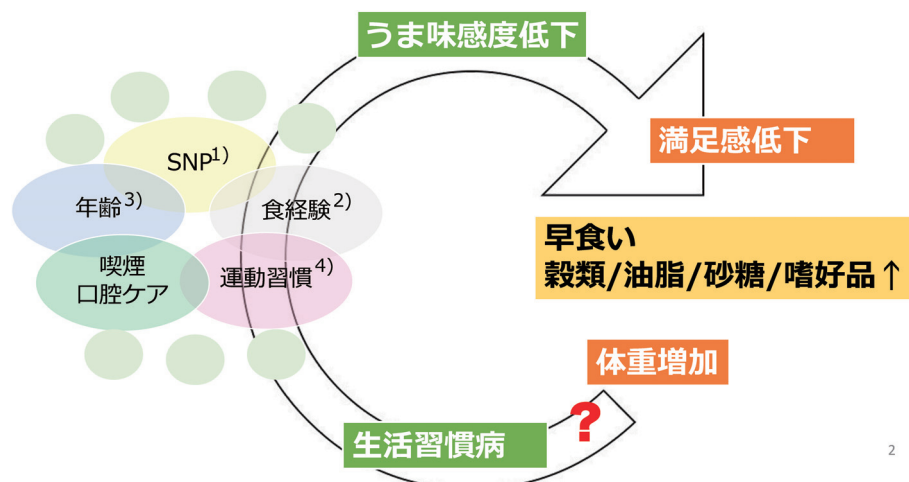


図2：食習慣と味覚、生活習慣病の負のスパイラル

- Study G : Dietary patterns and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women : The Japan public health center-based prospective study. *PLoS One.*, **12** : e0174848, 2017
- 5) Fanelli, S. M., Kelly, O. J., Krok-Schoen, J. L., Taylor, C. A. : Low Protein Intakes and Poor Diet Quality Associate with Functional Limitations in US Adults with Diabetes : A 2005-2016 NHANES Analysis. *Nutrients.*, **13**, 2021
  - 6) Wang, T. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Cheng, S., *et al.* : Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.*, **17** : 448-453, 2011
  - 7) Tanaka, K., Kehl, F., Gu, W., Krolikowski, J. G., *et al.* : Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, **282** : H2018-2023, 2002
  - 8) Morio, A., Tsutsumi, R., Satomi, S., Kondo, T., *et al.* : Leucine imparts cardioprotective effects by enhancing mTOR activity and mitochondrial fusion in a myocardial ischemia/reperfusion injury murine model. *Diabetol Metab Syndr.*, **13** : 139, 2021
  - 9) Morio, A., Tsutsumi, R., Kondo, T., Miyoshi, H., *et al.* : Leucine induces cardioprotection *in vitro* by promoting mitochondrial function via mTOR and Opa-1 signaling. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, **31** : 2979-2986, 2021
  - 10) Kurotani, K., Kochi, T., Nanri, A., Tsuruoka, H., *et al.* : Plant oils were associated with low prevalence of impaired glucose metabolism in Japanese workers. *PLoS One.*, **8** : e64758, 2013
  - 11) Iso, H., Kobayashi, M., Ishihara, J., Sasaki, S., *et al.* : Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese : the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation.*, **113** : 195-202, 2006
  - 12) Ninomiya, T., Nagata, M., Hata, J., Hirakawa, Y., *et al.* : Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease : the Hisayama Study. *Atherosclerosis.*, **231** : 261-267, 2013
  - 13) Tsutsumi, R., Yamasaki, Y., Takeo, J., Miyahara, H., *et al.* : Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora. *Transl Res.*, **237** : 16-30, 2021
  - 14) Yang, Z. H., Bando, M., Sakurai, T., Chen, Y., *et al.* : Long-chain monounsaturated fatty acid-rich fish oil attenuates the development of atherosclerosis in mouse models. *Mol Nutr Food Res.*, **60** : 2208-2218, 2016
  - 15) Bang, H. O., Dyerberg, J., Sinclair, H. M. : The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.*, **33** : 2657-2661, 1980
  - 16) Mizuta, E., Kinugasa, Y., Kato, M., Hamada, T., *et al.* : Umami taste disorder is a novel predictor of obesity. *Hypertens Res.*, **44** : 595-597, 2021
  - 17) Shigemura, N., Shirosaki, S., Sanematsu, K., Yoshida, R., *et al.* : Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception. *PLoS One.*, **4** : e6717, 2009
  - 18) Han, P., Mohebbi, M., Unrath, M., Hummel, C., *et al.* : Different Neural Processing of Umami and Salty Taste Determined by Umami Identification Ability Independent of Repeated Umami Exposure. *Neuroscience.*, **383** : 74-83, 2018
  - 19) Puputti, S., Hoppu, U., Sandell, M. : Taste Sensitivity Is Associated with Food Consumption Behavior but not with Recalled Pleasantness. *Foods.*, **8**, 2019

## *Nutrition in metabolic syndrome –with recent topics–*

*Rie Tsutsumi, Yuna Mishima, Ayuka Kawakami, Masashi Kuroda, and Hiroshi Sakaue*

*Department of Nutrition and Metabolism Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Metabolic syndrome is a pathological condition with hyperglycemia, dyslipidemia, or hypertension resulting in cardiovascular and cerebrovascular disease. Factors that affect visceral fat accumulation and weight gain include not only physiological factors such as heredity, constitution, and age, but also behavioral factors and environmental factors. Eating behavior and eating environment are critical for the prevention and treatment of metabolic syndrome. In this report, we will discuss about recent topics of nutrition in metabolic syndrome, especially association with macronutrients such as carbohydrate, fatty acids and protein.

In recent years, several publications have determined the benefit of low carbohydrate diet on obesity and diabetes, and the American Diabetes Association has also recommended low carbohydrate diet, Mediterranean diet, and a diet mainly consistent with vegetables and plants. There have been many reports that the effect of carbohydrate restriction has not only the weight loss effect but also reduces risk factors such as cardiovascular disease and cerebrovascular disease.

Fanelli *et al.* recently have shown that half of US adults with diabetes have less than the recommended daily intake of protein, which may lead to poor dietary quality. Diabetic patients with low protein intake had significantly lower dietary nutrient density and 12.5% higher carbohydrate intake, whereas diabetic patients with daily protein intake meeting the recommended amount have shown that the overall quality of the diet was high and almost met the recommended daily amount of vegetables, whole grains, dairy products and added sugars. Therefore, in addition to the prevention of metabolic syndrome, protein is important for treatment of metabolic syndrome and higher QOL. Nutritional research needs further development to deal with metabolic syndrome.

Key words : Nutrition, metabolic syndrome, low carbohydrate, protein