



健康・栄養ニュース

第33号

目次

Contents

- 国立健康・栄養研究所を取り巻く状況と今後の課題**…………… 2
理事 芝池 伸彰
- 骨格筋のインスリン感受性調節における血管内皮細胞の
インスリンシグナルの役割の解明**…………… 3
臨床栄養プログラム/栄養療法プロジェクト 窪田 哲也
- 体重増加と睡眠時代謝量との関連についての研究**…………… 4
健康増進プログラム/エネルギー代謝プロジェクト 田中 茂穂
- 検査機関の信頼性確保に関する研究**…………… 5
食品保健機能プログラム/食品分析プロジェクト 松本 輝樹
- 系統的レビュー・メタ分析による大豆成分の健康影響に
関する評価研究**…………… 6
情報センター/健康・栄養情報プロジェクト 卓 興鋼
- 生物統計学観点から栄養・健康に着目した研究
(腎機能低下予防・維持に関連して)**…………… 7
国際産学連携センター/生物統計プロジェクト 水野 正一
- オープンハウス2010開催のお知らせ**…………… 8
研究所一般公開&創立90周年記念講演会

Health and Nutrition News No.33

※健康・栄養ニュースは年4回(6月、9月、12月、3月)発行しています。
当研究所のホームページ(URL: <http://nih.go.jp/eiken/index.html>)でも公開しています。
電子配信(無料)をご希望の方は、ホームページよりお申し込みください。

国立健康・栄養研究所を取り巻く状況と今後の課題

理事 芝池 伸彰

1920年9月17日に「栄養研究所」が設置されて90年が経過し、今回の創立記念日はいわば国立健康・栄養研究所の90歳の誕生日です。戦前～戦後を通じた、研究所の長年の歴史と実績については多くの方々が随時、述べられているところなので、私なりの視点で研究所を取り巻いてきた国民の栄養・健康問題の推移と今後の課題について、ふれてみます。

大正期の研究所発足以来、これまでの年月の約半分の間、国民の栄養問題の多くは、栄養失調による伝染病、ビタミン欠乏症、鉄欠乏性貧血などで多くが『不足病』で占められていたといえます。

私が保健所に勤務していた頃、古参の保健所長さんに昔話（おそらく1960年代の半ば）を聞くと、単身生活で貧しく、食事がおろそかな在宅の結核患者には『牛乳1本と卵1個を毎日！』と指導していたそうです。これが栄養指導の理想とはいえませんが、種々の社会・経済的制約がある中で、最低限の回避努力であったと思われる。また、対象者の状態に沿って、足りないものを補うための指導は容易であるといえば過言ですが、過剰な物を制限する指導と比較すれば、成果が共有しやすい面があったと思われる。

高度経済成長期以降は、国民生活が豊かになって、栄養の過剰とアンバランスが目立つようになり、かつ、高齢化とも相まって、がん、循環器疾患等の生活習慣病（当初は成人病とよばれた）を中心とした疾病構造に移行して行くのですが、これらのリスクである高血圧、肥満や糖尿病をコントロールするため、食塩、脂肪や総カロリー制限など、過剰摂取を補正するために、『がまんして減らす』ことが指導の中心となりました（もちろん、運動不足に対しては、エネルギー消費を『増やす』指導です）。以上のような変化に対応して国の施策も、戦後の栄養改善法から国民健康づくり、健康日本21の推進・健康増進法の施行へと発展してきたわけです。

その一方、当研究所は2001年4月、国立から独立行政法人に移行しました。「独立行政法人国立健康・栄養研究所法」（いわゆる個別法）の枠組みの中で主務大臣から中期目標（5か年）が示され、これに沿って中期計画を策定し、各年度の計

画実施と評価を繰り返していくのですが、このシステムは研究課題の重点化や業務の効率化にとっては有効であり、柔軟な組織運営を可能にしてきたといえます。さて、第二期中期計画（2006～2010年度）における重点調査研究の課題は、『生活習慣病予防のための運動と食事の併用効果に関する研究』、『日本人の食生活の多様化と健康への影響に関する栄養疫学的研究』、『健康食品』を対象とした食品成分の有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究』の3本柱であり、第一期中期計画よりも具体的に踏み込んだ書き振りがなっています。そのことは是として、今、この第二期中期計画は最終年度を迎えており、2006～2009年度の4年間の実績を踏まえた暫定評価が既に行われています。この暫定評価も踏まえて、2011年度以降の新たな中期目標・中期計画の検討が始まることとなりますが、国民の健康・栄養問題の長期的な変化への対応とともに、社会状況の目まぐるしい変化への的確な対応も出来るように留意しなければなりません。歴史を顧みれば、『不足→補給』型から『過剰→制限』型へは相当の年数を経て推移してきました。この流れを踏まえつつ、環境づくりを進めることはもとより時には『上手にがまんをして頂く』究極的な健康・栄養指導の技法開発も求められるであろうし、『飽食』の大勢の中に散見される、アンバランスな食生活、時には危機的な栄養不良への対応についての目配りも必要になります。これらを含めて、独立行政法人としては、短期間に進展する社会状況の変化に対応できる『機敏なフットワーク』も要請されるでしょう。私は、このような視点も踏まえて新しい中期目標・中期計画を検討していかなければならないと考えています。

（参考）2010年度（中期目標最終年度）における厚生労働省独立行政法人法人評価委員会での評価等の流れ

〔注〕毎年度評価を除き、主だった事項を抄出したものです

平成18～21年度実績をベースとした「暫定評価」及び「組織・業務全般の見直し当初案」に対する意見の審議



「組織・業務全般の見直し案」に対する意見の審議



「次期中期目標の策定」～「次期中期計画の認可」等

骨格筋のインスリン感受性調節における血管内皮細胞のインスリンシグナルの役割の解明

臨床栄養プログラム / 栄養療法プロジェクト 窪田 哲也

【はじめに】

食生活の欧米化や車の普及などによる運動不足といったいわゆる“ライフスタイルの変化”に伴い、個々人のインスリン抵抗性は増悪し、糖尿病のみならず、肥満・高血圧・脂質代謝異常などの動脈硬化症の危険因子が重積する、いわゆるメタボリックシンドロームを発症することになります。その結果、我が国では心筋梗塞や脳梗塞といった動脈硬化性疾患の発症率が増加の一途をたっています。従ってインスリン抵抗性がメタボリックシンドロームや動脈硬化症を惹起するメカニズムを解明し、それに立脚した根本的治療法の確立が極めて重要です。我々は以前より血管内皮細胞の主要なインスリン受容体基質（IRS）2に着目し、IRS2が欠損すると血管内皮機能が障害され、動脈硬化を来すことを報告しております。今回は、血管内皮細胞のIRS2が糖代謝調節にどの程度寄与しているのかについて血管内皮特異的IRS2欠損（ETIRS2KO）マウスを用いて検討を行いました。

【血管内皮細胞のインスリンシグナルの糖代謝調節における役割】

我々はまず血管内皮細胞の機能調節に重要であると考えられているeNOSの活性化について検討しました。ETIRS2KOマウスは、血管内皮細胞においてインスリン刺激によるeNOSのリン酸化が有意に低下していました。次にインスリン感受性についてグルコースクランプという方法で検討したところ、肝臓の糖産生はコントロールマウスと同程度でしたが、骨格筋における糖取り込みが有意に低下していました。インスリンが骨格筋に作用するためには、毛細血管から骨格筋の間質にインスリンが移行する必要があります。そこで、毛細血管拡張能と間質のインスリン濃度について検討したところ、ETIRS2KOマウスではインスリン投与後の毛細血管拡張能障害に伴い、間質のイン

スリン濃度の増加に有意な障害が認められました。このことから、ETIRS2KOマウスでは、血管内皮細胞のIRS2欠損の結果、eNOSの活性化が低下し、毛細血管拡張能障害に伴う間質のインスリン濃度が低下することにより、骨格筋のインスリン依存性の糖取り込みが障害されたと考えられました（図左）。次に、より一般的なインスリン抵抗性モデル動物である高脂肪食誘導性肥満モデルマウス（HFマウス）を用いて検討を行いました。HFマウスではインスリン刺激によるeNOSの活性化がETIRS2KOマウスと同様に有意に低下していました。さらにこのマウスではインスリン投与後の骨格筋における毛細血管拡張能障害に伴い間質のインスリン濃度の増加が有意に障害されていました。またこの結果と一致して、このマウスではインスリン依存性の骨格筋の糖取り込みが有意に低下しており、HFマウスでもETIRS2KOマウスと同様のメカニズムが存在すると考えられました（図右）。

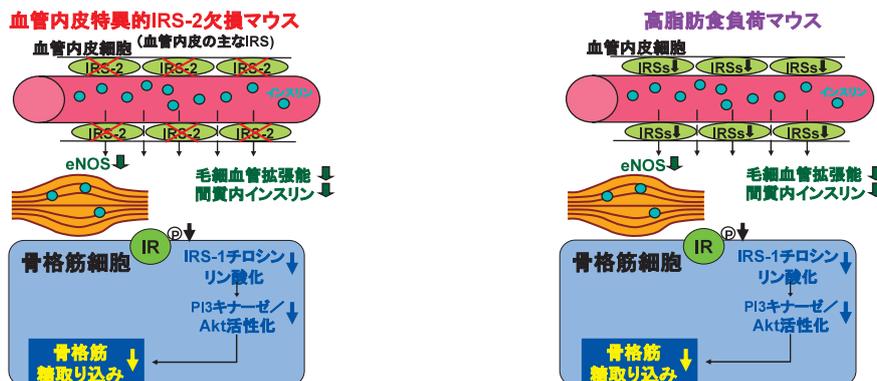
【今後の方向性】

以上の結果から、血管内皮細胞のeNOSの活性化を上昇させるような薬剤は、肥満や2型糖尿病患者で認められるインスリン依存性の骨格筋の糖取り込み障害を改善する可能性が示唆されます。今後このような薬剤をETIRS2KOマウスやHFマウスに投与し、これらのマウスで認められたインスリン依存性の骨格筋の糖取り込み障害を改善するかどうか検討していきたいと考えております。

関連研究論文

- 1) Kubota T et al. Lack of insulin receptor substrate-2 causes progressive neointima formation in response to vessel injury. *Circulation*. 107: 3073-3080, 2003
- 2) Kubota N et al. Dynamic functional relay between insulin receptor substrate 1 and 2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metab*. 8: 49-64, 2008

血管内皮特異的IRS-2欠損マウスと高脂肪食負荷マウスにおける骨格筋糖取り込み低下のメカニズム



体重増加と睡眠時代謝量との関連についての研究

健康増進プログラム／エネルギー代謝プロジェクト 田中 茂穂

【はじめに】

肥満は、エネルギー摂取量が消費量を上回ることによって生じます。肥満の原因として、エネルギー摂取量の増加の他、エネルギー消費の側としては、①基礎代謝量の低下、②食事誘発性体熱産生の低下、③身体活動量の低下、④脂質利用率の低下が、候補としてあげられています¹⁾。しかし、例えば、エネルギー消費量の構成要素が減少しても、それにあわせて自然と食事の量が減れば、体重は変わりません。そのため、人を対象とした科学的な検証が必要です。

そこで、①に関して、睡眠時代謝量とその後の体重変動との関連について検討しました。

【対象及び方法】

本研究では、基礎代謝量の代わりに、それと条件が似ていて値も近くなる睡眠時代謝量を用いました。ヒューマンカロリメーター（写真）を用いると、睡眠時代謝量を、マスク等を装着しない自然な状態で正確に測ることができ、当研究所の場合、誤差はわずか1%程度です。そこで、睡眠時間のうち、特に代謝の低くなっている時間帯における睡眠時代謝量を算出しました。基礎代謝量より睡眠時代謝量の方が、バラツキが小さくなります²⁾。このような測定を行った方に、測定後2年以上経ったところで再度来ていただき、測定当時の体重変化をみることによって、「睡眠時代謝量（≒基礎代謝量）の低い人は太りやすい」と

いう仮説を検証しました。

【研究結果】

年齢・性別・体格で補正した睡眠時代謝量の測定値と、その後の体重変動との間には、統計的に有意な相関は得られませんでした。この結果は、「睡眠時代謝量（≒基礎代謝量）が低くなると太りやすい」という仮説を支持するものではありません。ただし、ヒューマンカロリメーターでも検出できない小さな個人差が体重変動と関連する、あるいは、測定後の数年間に被験者に起こった様々な環境の変化によって結果がはっきり出なかった、という可能性は残されています。

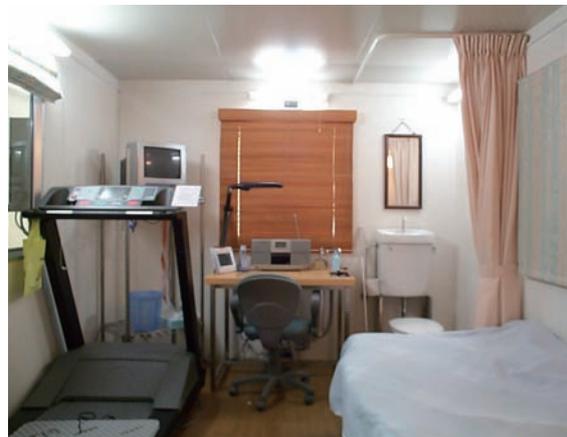
【今後の方向性】

当プロジェクトでは、二重標識水（DLW）法と基礎代謝量の実測値から得られた身体活動レベルのデータも蓄積されてきました。そちらについても、今後同様に検討を行う予定です。尚、本研究は、花王健康科学研究会研究助成により実施しました。

関連研究論文

- 1) 田中茂穂. 身体活動レベル (PAL) とエネルギー必要量、臨床スポーツ医学、24 (8): 847-853, 2007.
- 2) Ganpule AA, et al. Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects. Eur J Clin Nutr, 61 (11): 1256-1261, 2007.
- 3) 田中茂穂. 人の基礎代謝量. 実験医学 増刊 肥満・糖尿病の病態を解明するエネルギー代謝の最新線、27 (7 (増刊)): 1058-1062, 2009.

ヒューマンカロリメーターの外観（左）と室内（右）



検査機関の信頼性確保に関する研究

食品保健機能プログラム／食品分析プロジェクト 松本 輝樹

【はじめに】

特別用途食品は、乳児、幼児、妊産婦、病者などの発育、健康の保持・回復などに適するという特別の用途について表示するものです。「特別の用途に適する旨の表示」の許可には特定保健用食品も含まれます。特別用途食品として食品を販売するには、その表示について国の許可を受ける必要があり、製品見本中の栄養成分等の試験検査は、当研究所または登録試験機関が行っています。

しかし、各試験機関間における食品の分析精度についてはこれまで検討されたことがありません。制度の安定運用及び消費者に対してより正確な表示値を提供するためには、各試験機関で一定の分析結果が担保されている必要があります。そこで、当プロジェクトでは厚生労働省の「食品の安心・安全確保推進研究進研究事業」において、試験結果の信頼性確保に関する検討を行っています。

【対象及び方法】

各試験機関の分析精度を明らかにするため、同一の試験食品を準備し、同一の方法で測定するための実施手順書を作成しました。試験の対象として、試験頻度の高い乳児用調製粉乳や特定保健用食品の関与成分を選びました。実施手順書は各登録試験機関と調整の上、実行可能な作業書とし、分析法の妥当性及び分析精度について検討しました。

【研究結果】

乳児用調製粉乳に含まれる栄養成分に関する研究では、予備検討時に結果が安定しなかったビタミンB₁₂やビタミンDに関して検討を行いました。これらの栄養成分に関しては、含有量の少なさに起因する操作方法的記載不備が影響しており、詳細を明記することによって各試験機関からの分析値は安定し、良好な結果が得られることが明らかになりました。一方、特定保健用食品の関与成分として許可されている大豆イソフラボン、大豆製品に限らず様々な健康食品にも含まれています。試験の結果、わずかですが食品形態が分析結果に影響することが明らかになりました。

【今後の方向性】

これまでに検討した食品成分では比較的良好な結果が得られていますが、食品に表示される成分は、この他にも数多く存在しています。また、分析法自体の正確性や食品形態による影響も無視できないものではありません。今後も当プロジェクトでは、消費者の皆様により良い成分表示値を提供できるよう、分析方法や精度管理に関する検討を行っていきます。

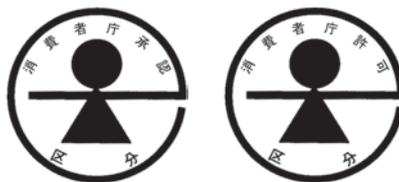
関連研究論文

- 1) 谷中かおる、東泉裕子、松本輝樹、竹林 純、卓 興銅、山田和彦、石見佳子. 「健康食品」中の大豆イソフラボンの定量と表示に関する調査研究、栄養学雑誌、68 (3): 234-41, 2010.
- 2) 石見佳子、永田純一、梅垣敬三、松本輝樹、竹林 純 他. 検査機関の信頼性確保に関する研究、平成21年厚生科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）、総括・分担研究報告書、2010.

特定保健用食品



特別用途食品



系統的レビュー・メタ分析による大豆成分の健康影響に関する評価研究

情報センター／健康・栄養情報プロジェクト 卓 興鋼

【はじめに】

健康・栄養情報プロジェクトの研究業務の一環として、話題の健康・栄養情報を収集し、系統的レビュー・メタ分析等による評価を行い、より科学的に信頼性の高い情報を発信しています。今回は大豆イソフラボンの骨密度¹⁾、骨代謝マーカー²⁾、血圧³⁾への影響についての評価結果を紹介します。

【対象及び方法】

国内外の文献データベース (PubMed、CENTRAL、医中誌、CNKI等) より、関連の無作為化比較試験 (RCT) に関する論文を系統的に検索・収集し、関連データを抽出し、各研究の質を考慮した上で系統的レビュー・メタ分析にて統計的に評価しました。

【研究結果】

11報のRCTをメタ分析した結果、閉経期女性において、1日平均82mg(アグリコンとして、以下同様)の抽出大豆イソフラボンを6ヶ月～1年間摂取した群は対照群に比べ、腰椎骨密度を有意に2.38% (95%CI: 0.93～3.83%, $P=0.001$; 図) 上昇させました。大豆イソフラボンは大腿骨頸部、大腿骨全体、転子間の骨密度に有意な効果認めませんでした。

10報のRCTをメタ分析した結果、閉経期女性において、1日平均56mg大豆イソフラボンサプリメントを10週間～12ヶ月摂取した場合は、初期値に比べ、骨吸収マーカーの尿デオキシピリジノリンを有意に14.1% (95%CI: -26.8%～-1.5%, $P=0.03$) 低下させました。プラセボに対して、大豆イソフラボンの統合的効果は有意な18.0%の低下でした (95%CI: -28.4%～-7.7%, $P=0.0007$)。

大豆イソフラボンを12ヶ月まで摂取した場合は、骨形成マーカーの血清骨型アルカリフォスファターゼ及びオステオカルシンに影響しませんでした。

14報のRCTをメタ分析した結果、血圧正常者または境界高値者の成人において、1日約80mg(中央値)大豆イソフラボンを2～24週間摂取した場合は、プラセボに比べ、収縮期血圧を有意に1.92mmHg (95%CI: -3.45～-0.39mmHg, $P=0.01$) 低下させました。大豆イソフラボンは拡張期血圧に影響しませんでした。

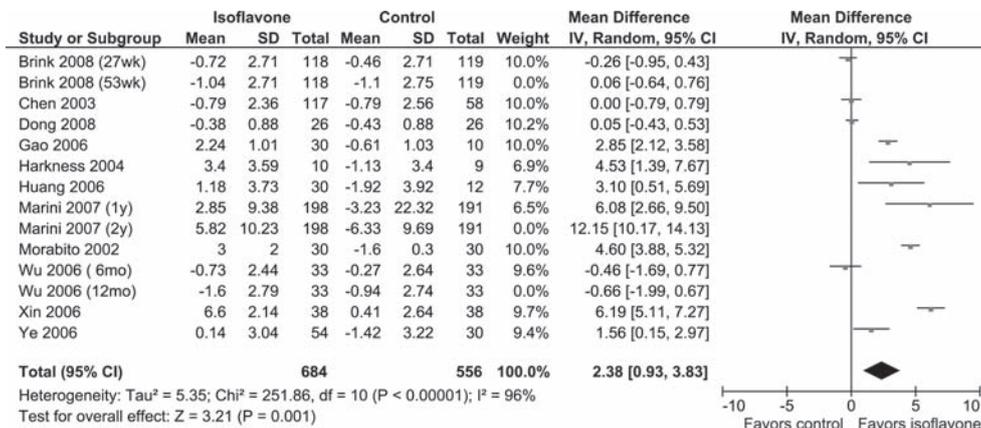
【今後の方向性】

科学的根拠に基づく健康・栄養情報の系統的収集と評価を継続的に行い、より信頼性の高い情報の発信に努めていきます。また、「機能性食品因子データベース (<http://www.nihn.go.jp/FFF/>)」などをより多くの方々にとって役立つ情報提供システムに発展させ、関連の専門職や機関と連携できるネットワークを強化してまいります。

関連研究論文

- 1) Taku K *et al.* Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010; 19 (1): 33-42.
- 2) Taku K *et al.* Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone.* 2010; 47 (2): 413-23.
- 3) Taku K *et al.* Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Hypertens.* 2010 Jun 23. [Epub ahead of print]

(図) 大豆イソフラボンの腰椎骨密度への効果 (%)



生物統計学観点から栄養・健康に着目した研究 (腎機能低下予防・維持に関連して)

国際産学連携センター／生物統計プロジェクト 水野 正一

【はじめに】

食物栄養摂取の適正化は健康の維持増進と密接に関連し、メタボリックシンドローム、糖尿病心血管系の疾患の予防に加え、近年、透析患者数の増加からCKD（慢性腎疾患）予防が重要視されています。男性では50人に1人が生涯透析リスクを有し、食生活面の検討には切実さがあります。生物統計学プロジェクトでは、地域住民健診成績や臨床成績の縦断的蓄積をもとに栄養疫学的な面から腎機能低下予防危険要因の評価解析を行っています。

【対象と方法】

低たんぱく食実践—臨床縦断成績及び—地域住民の30年ほどの健診成績をデータベース化し今回用いました。

【結果】

地域健康一般住民男性の5%近くでは、年齢50歳から80歳にかけて、糸球体濾過量推計値（eGFR：ml/分/1.73m²）が60から45を下回って観察されます（図1）。数年のうちに大きな減少を経験する例もありますが、年あたりの平均的低下としては、0.5ほどをこの図は感じさせます。一方、臨床データでは、eGFR年低下が大きい症例が多いですが、

低たんぱく食導入によってeGFR年低下が抑制されていることが確認されています（図2）。

【解釈と今後の方向性】

図1のように健康指標に年齢標準曲線を与え、縦断的推移の評価に資することが近年行われています。対象者が自分の立ち位置を確認し、年齢相応以上の動きを早期に認識し、健康の維持に役立つからです。増加傾向にある糖尿病性腎症の予防では、より早期からの対策が必要とされています。蛋白質摂取量が注目されていて、食生活面でのEvidence確認は重要です。一般健康者では、国民栄養調査等から、WHO 1日推奨量（0.6～0.8g/1kg）よりは、多い傾向があり、その負荷が定量的に評価されることが今後の課題となっています。

関連研究論文

- 1) 水野正一：出浦照國の症例（1976-1997）の再解析. 医と食：1（5）：242-245. 2009
- 2) Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19（1）：33-42
- 3) 秋葉澄伯, 水野正一：低線量放射線被ばくによるがんリスクの課題—その評価と分析. JAMMRA: 20: 14-19, 2009.

図1 eGFR年齢分布、男、2005年

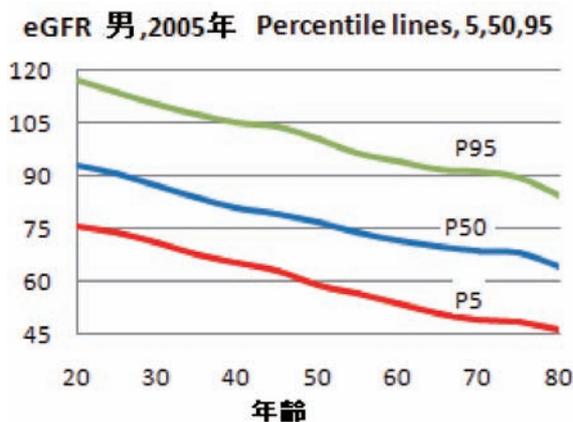
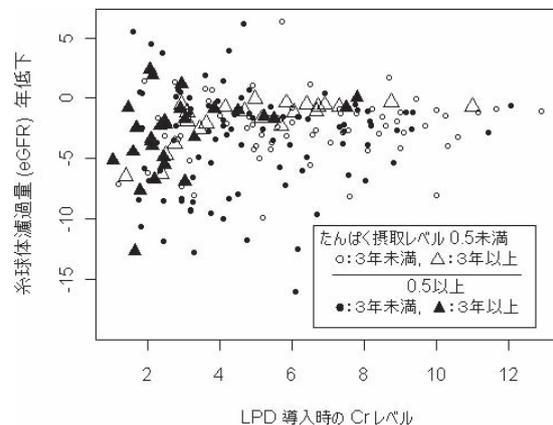


図2 クレアチニン（Cr）たんぱく質摂取レベル別eGFR年低下



オープンハウス2010

(研究所一般公開&創立90周年記念講演会)

日 時：9月25日(土) 9:30~16:30
 場 所：独立行政法人 国立健康・栄養研究所
 (東京都新宿区戸山1-23-1)

・入場無料
 ・事前申し込み不要

I 研究所一般公開

時 間：9:30~15:00

実施内容：①食生活・体力診断・骨密度測定 ③健康食品に関する相談
 ②所内見学ツアー、パネル展示 ④フィットネス体験など

II 創立90周年記念講演会

時 間：15:00~16:30

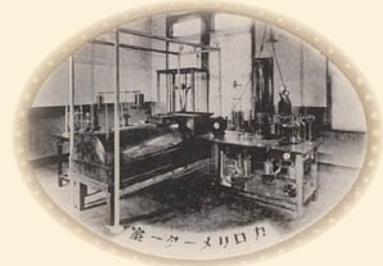
実施内容：①食生活改善と国立健康・栄養研究所
 中村 丁次 先生 (日本栄養士会会長)
 ②エクササイズと国立健康・栄養研究所
 竹宇治 聡子 先生 (華の会会長・ローマ五輪背泳ぎ銅メダリスト)

国立健康・栄養研究所のあゆみ

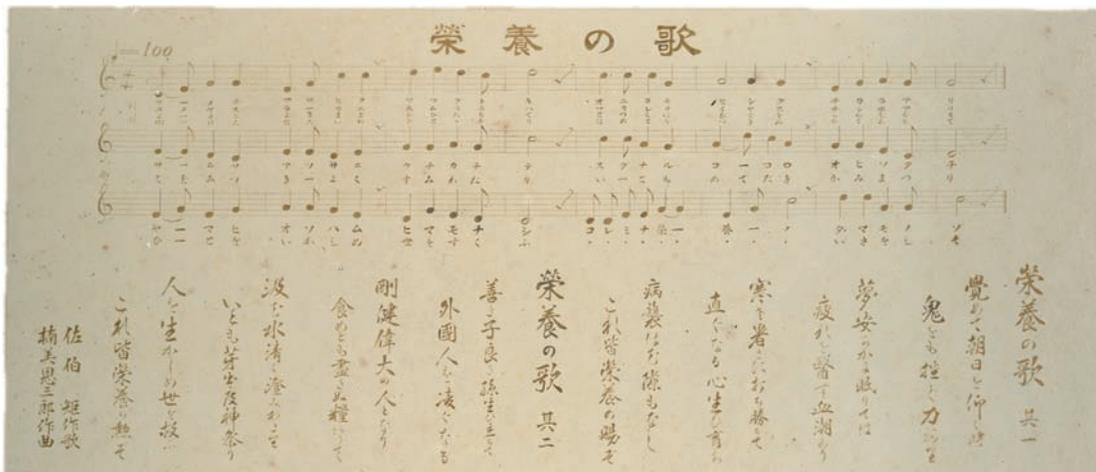
国立健康・栄養研究所は1920(大正9)年に「栄養研究所」として創立されて以来、90年の歴史を持ちます。

沿革

- ▶ 1920年(大正9年) 栄養研究所設立。
- ▶ 1921年(大正10年) 小石川駕籠町の新庁舎に移転。
- ▶ 1938年(昭和13年) 厚生省創設に伴い、内務省から厚生省に移管。
- ▶ 1947年(昭和22年) 国立栄養研究所に改称。
- ▶ 1948年(昭和23年) 新宿区戸山町に移転。
- ▶ 1989年(平成元年) 国立健康・栄養研究所に改称。
- ▶ 1992年(平成4年) 現在地の厚生省戸山研究庁舎へ移転。
- ▶ 2001年(平成13年) 厚生労働省創設に伴い、所管が厚生省から厚生労働省に移る。
- ▶ 2001年(平成13年) 独立行政法人国立健康・栄養研究所となる。



当時のカロリーメーター室(新庁舎落成記念の絵葉書より、現在はp4を参照)



「栄養の歌」(佐伯矩/作詞、楠美思三郎/作曲、大正11年) …其の一「個人栄養」、其の二「社会营养」、他に「食品の効果」「保健食料」「营养食」「经济营养」「节米」「食养」「夏冬の食」の7つ歌詞がある。