



## 目次

<b>巻頭言</b>	2
生活習慣病と健康・栄養研究所	葛谷 信明
<b>研究プロジェクト紹介</b>	3
国民健康・栄養調査の集計	由田 克士
<b>健康・栄養研究雑感</b>	4
食べることへの思い	山田 和彦
<b>研究成果紹介</b>	5
人の比較的低ナトリウム(Na)摂取下における カルシウム(Ca)とマグネシウム(Mg)の負の出納	西牟田 守
脂肪組織における糖輸送体発現を調節する遺伝子配列の検索	三浦 進司
どのくらい運動したら、高血圧が改善できるの?	高田 和子
生活習慣病改善効果が期待される機能性構造油脂の開発	永田 純一

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

# 生活習慣病と健康・栄養研究所

国立国際医療センター 内分泌代謝科、臨床検査部長 葛谷 信明



生活習慣病は、“食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、その発症・進展に関与する症候群”と定義されています。近年、糖尿病、高血圧症、高脂血症、肥満症など生活習慣病が著しく増えています。これらの疾患は各々が動脈硬化症を進展させる危険因子です。また一人の患者さんが複数の生活習慣病を有することが多い点も注目されています。糖尿病網膜症による失明や腎症による透析導入の増加、脳梗塞、虚血性心疾患など動脈硬化性イベントの高齢者における増加により、生活習慣病は日本人の死因の大きな割合を占めるばかりでなく、要介護状態につながりやすい病態としても重要になりました。それぞれの疾患の成因は多因子で遺伝因子と環境因子に分けられますが、急激な変貌をもたらしたのは、社会環境の変化、生活習慣の欧米化および人口の高齢化によると指摘されています。

生活習慣病は肥満を伴いやすいことはご存知の通りです。肥満に伴うインスリン抵抗性がこれらの生活習慣病（の集積）を促進すると考えられています。脂肪細胞はさまざまな生理活性物質（アディポサイトカイン）を産生・分泌しており、それらがインスリン抵抗性をもたらしたり、耐糖能異常や高血圧、脂質異常、動脈硬化を促進することも分かってきました。さらに分子レベルでも脂肪細胞の分化や機能を調整する転写因子のPPAR $\gamma$ やその調節因子PGC-1、脂肪合成酵素の転写因子SREBP-1c、組織

中の脂肪蓄積量を減少させるミトコンドリア脱共役蛋白質（UCPs）、糖輸送担体のGLUT4、運動や経口血糖降下剤ピグアナイド薬が標的とするAMPキナーゼという酵素も明らかになってきました。栄養・健康研究所ではこれらの因子と栄養成分や運動との関係についていくつもの興味ある知見を報告しています。

食事療法と運動療法は生活習慣病治療の基本です。臨床では患者さんに分かりやすくその有用性を説明して生活習慣の変容をもたらすことが必要です。個々の生活習慣のもたらす生体への影響を、分子レベル、細胞レベル、臓器レベル、個体レベルで解明することは、治療を効果的に進める上で重要であるばかりでなく、生活習慣病の発症を予防するためにも、また健康増進という面からも大事なことと思います。一方で目を国外に転じるとアジアの開発途上国では22年後には糖尿病が1.9倍にも増加するとWHOが指摘していますが、これらの国では栄養士の制度も未だ整備されておらず栄養・食生活政策も不十分で、これらの国の生活習慣病対策には健康・栄養研究所の協力が貢献するものと思われます。

このように、健康・栄養研究所は国民の健康増進、疾病予防、疾病治療に、またさらに開発途上国に対する国際協力においても今後ますますの活躍が期待されます。

「調査の集計」というと、皆様はどのようなイメージをもたれるでしょうか？ おそらく多くの方が、選択肢に○をつけたり、単純な数字を書いたりするアンケート調査を集計し、たくさんの結果表をつくることを思い浮かべるのではないのでしょうか。

健康増進法という法律に基づいて行われる国民健康・栄養調査は、行政が行う調査としてはかなり特殊なものです。それは、全国の約5千ものご家庭に、ある一日に何をどれだけ食べたかを、例えば醤油をどのくらい使ったかといったことも含めて、秤などで測定し、個々、詳細に記録していただくものです。さらに、お住まい近くの会場にもお越しいただき、血圧測定、血液検査、服薬等についての問診なども行っています。

このように、「普通のアンケート」とはかなり異なる複雑かつ膨大な資料を基に集計を行うことが、法律により私たちの研究所の仕事として定められています。調査は毎年11月に行われますので、全国300地区で行われた調査記録が、12月末に向けて各都道府県や政令市等から続々と研究所に送られてきます。さながら、クリスマスプレゼントのようです。そして、年明け早々から私たちの作業の開始です。まず、膨大な量の“紙束”の確認です。複雑な食事記録の確認もさることながら、お一人お一人の対象者について、何種類かの調査票や記録表がありますので、まずそ

れらがきちんとつながって整理されているかといった、単純ではありますがきわめて重要なことの確認です。意外なことと思われるかもしれませんが、年齢の誤記等も少なからずあります（対象者数が1万人を超えますので、全体ではかなりの数になります）。このように、人手によって丁寧に確認した調査票の内容を入力し、さらにコンピュータ上で管理栄養士による何段階かの確認作業を経て、初めてコンピュータでの計算・集計が始まります。そして、調査実施の約1年後には厚生労働省から「結果の概要」が発表され、一部の結果は新聞等でも報道されています。

詳細な食事記録を中心として、このようなデータの確認・入力・集計作業には、大きな労力と時間を必要とするため、その効率化と精度の向上を目指して、私たちは研究事業として、全国の保健所と研究所とをつなぐコンピュータシステムの研究開発も行っています。そのようなシステムの成果もあらわれ、数年前と比べて集計にかかる時間もずいぶん短縮されてきました。しかし、さらなる改良を目指して、管理栄養士を中心としたチームが地道な作業を日夜続けています。

皆様が国民健康・栄養調査の調査結果をご覧になるときは、私たちのこのような姿を思い出してみてください。



## “食べることへの思い”

食品表示分析・規格研究部 山田 和彦

身体に痛みがなく思うままに筋肉を動かし、幸福感があって、社会的な安全性が保証され、何か不都合な環境の変化にも柔軟性を持ちながら生活することが出来れば、素晴らしいことです。世界保健機関（WHO）はその憲章前文のなかで、健康を「完全な肉体的、精神的及び社会的福祉の状態であり、単に疾病又は病弱の存在しないことではない。」と定義しています。私達にとってはごく身近に感じる表現ですが、地域や国々が変わればそうは行かないことも事実です。

独立行政法人国際協力機構（JICA）の仕事でアフガニスタンに働く友人から以下のようなメールがきました。

『新年が皆様にとって幸多き年でありますように！そして戦争のない世界でありますように！20年以上続いた内戦と4年続きの旱魃による壊滅状態からようやく立ち直るさざしが見えだしたところです。これからもアフガニスタンの農村復興のお手伝いを続けたいと思っています。朝はホテルでナンと卵（ゆでたまご、オムレツ）、チーズ、コーヒーカティー（アフガニスタンでは普通は緑茶）です。日本の緑茶とは香りが少々違いますが砂糖を入れずに飲めば同じ感じです。昼は職場で食事が出され、みんなで一緒に食べます。ご飯と野菜の煮たものをのせて食べます。それにナンがつきます。昨日はジャガイモ、それからカリフラワー、豆、今日はニンジンとグリーンピースでした。JICAオフィスの人に話したら、でん粉ばかりだなあと言われましたが、これで僕には良いと思います。時々、夕飯に専門家とレストランに誘われます。アフガン（ケバブ中心）、中華、イタリアン、西洋、インド料理があるようです。アフガンにはマントウという餃子にヨーグルトがかかったのがあります。ネパールにもモモと呼ばれる餃子がありました。きっと

中国からシルクロードを伝わってきたのでしょう。』

このメールを読み、食べ物には歴史と文化を感じました。私は、仕事から、食品規格の国際会議であるコーデックス会議に出席していますが、議題の一部には、栄養成分表示の強調表示規格基準作成の観点からの討議および、栄養表示におけるエネルギー換算に関し国際的に統一しようとする観点からの討議があります。例えば食物繊維の定義と測定法に関する部分が確定していないため、ある国々は食物繊維の定義を植物由来のものとするべきとし、ある国々は従来からの食物繊維と機能的に生理的効果の科学的証拠のあるものの総和と主張しています。日本は、ヒトの消化酵素により消化されない食品成分の総体とし動物由来のものも含むとすることを主張し、それに応じた分析法の採択を提案しています。日本の食事摂取基準、栄養表示基準、食品標準成分表、国民健康栄養調査にも大きく係わることであり、国際的な視点を強く認識することが大切と考えています。

ある外国の栄養学教科書の序章に一枚の写真が載せてあり、そこには26ヶ国の各々民族衣裳をまとった子供達が一列に並んで笑っていました。その説明には、この子供達は各々異なる独自の朝食をとっている。しかし、皆元気に発育して毎日健康でいる。この共通性をつかむことが栄養学ともいえるとありました。アジア栄養会議中のある各国の食事に関するワークショップでのことでした。一人の演者が質問者に対し、Do you mean change our diet?と不快の念を込めて尋ねると質問者はNo, no I mean modify the diet. と答え、その場は少しほっとした空気がなりました。異なる状況下において食べることを介して健康を保持・増進することは一様ではないものです。

# 研究成果 紹介

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

## 人の比較的低ナトリウム(Na)摂取下におけるカルシウム(Ca)とマグネシウム(Mg)の負の出納

栄養所要量研究部 西牟田 守

食塩摂取量 1日6gの条件下でややきつい運動をしたときの汗中のミネラル (Na, K, Ca, Mg) 濃度を測定すると、Na濃度が低下するとともに、Ca濃度が増加した。この機序として、Naの摂取量が不足すると、骨に貯蔵されているNaが動員され、同時にCaも骨から溶出するためと考えた。

そこで、低Na摂取下にミネラル (Na, K, Ca, Mg) 出納とNa代謝に影響をおよぼすホルモンを測定した。

連続する2回5日間の出納期を含む17日間の代謝実験を計画した。実験の目的と内容について十分な説明を受け、書面による参加同意書を提出した6名の大学生女子が実験に参加した。

第2日朝6時から第17日朝8時30分まで、尿の試料を採取し、24時間尿中ミネラル排泄を測定した。第4、9、14日の早朝には早朝空腹時採血を行い、色識別剤 (カルミン0.5g) を朝食直前に摂取した。3名の被験者は最初の出納期に被験者が選択した強さ (1.25-1.5kp, 50-60rpm) の自転車エルゴメータによる1日60分の運動をした。残りの3名は二番目の出納期に実施した。運動中の腕汗は皮膚表面を洗浄後採取した。

実験中の食事は5日周期のサイクルメニューで食品成分表による計算では日本人の所要量を充足している。

糞便試料は実験期間中採取し、糞便に排泄された、摂取した色識別剤によって、第1期、第2期の食事に由来する糞便を分離した。

試料は必要に応じ硝酸と過酸化水素水を用いホットプレートで湿式灰化し、ミネラル (Na, K, Ca, and Mg) は原子吸光法で測定した。

食事は比較的低Naが低く (100mmol/d or 2.2g/d)、Ca (20mmol/d or 800mg/d) と Mg (12mmol/d or 280mg/d) は十分量であった。血漿レニン活性アルドステロンは実験期間中基準値を超えNa不足が示唆された。しかし、尿中Na排泄は摂取量とほぼ等しく軽運動中の汗中Na濃度低下は観察されなかった。一方、尿中Ca、Mg排泄レベルは高く、CaとMgの見かけの吸収率は高くはなく (それぞれ、 $21 \pm 5\%$ ,  $34 \pm 4\%$ )、両者の出納は負となった。骨中に蓄えられたNaが溶出し、食事からの少ないNa摂取を償い、その結果過剰なCaとMgがNaとともに血流に流れ込み、両者の腸管吸収を抑制し、尿中排泄を亢進したものと推察した。

出典: Negative Balance of Calcium and Magnesium under Relatively Low Sodium Intake in Humans. Kodama N, Nishimuta M, Suzuki K: J Nutr Sci Vit aminol.; 49(3), 201-209, 2003.

表 低ナトリウム(Na)摂取時のNa, カリウム(K), カルシウム(Ca), マグネシウム(Mg)出納

ナトリウム (Na)						
	摂取量	糞中排泄量	見かけの吸収率	尿中排泄量	汗中*排泄量	出納
被験者ID	g/d	g/d	(%)	g/d	g/d	g/d
a	2.21	0.02	99	2.17	0.10	-0.08
c	2.21	0.02	99	2.12	0.07	0.00
e	2.21	0.01	99	2.17	0.10	-0.07
b	2.21	0.01	99	2.19	0.02	-0.01
d	2.21	0.03	99	2.04	0.08	0.06
f	2.21	0.02	99	2.14	0.15	-0.09
平均		0.02	99	2.14	0.09	-0.03
標準偏差		0.01	0	0.05	0.04	0.06

カリウム (K)						
	摂取量	糞中排泄量	見かけの吸収率	尿中排泄量	汗中*排泄量	出納
被験者ID	g/d	g/d	(%)	g/d	g/d	g/d
a	2.71	0.37	86	2.17	0.09	0.07
c	2.71	0.29	89	2.30	0.09	0.04
e	2.71	0.34	87	2.14	0.07	0.16
b	2.71	0.43	84	2.18	0.09	0.01
d	2.71	0.33	88	1.97	0.09	0.33
f	2.71	0.30	89	2.18	0.09	0.14
平均		0.34	87	2.16	0.09	0.12
標準偏差		0.05	2	0.11	0.01	0.12

カルシウム (Ca)						
	摂取量	糞中排泄量	見かけの吸収率	尿中排泄量	汗中*排泄量	出納
被験者ID	mg/d	mg/d	(%)	mg/d	mg/d	mg/d
a	802	593	26	337	5	-132
c	802	593	26	312	4	-106
e	802	643	20	285	5	-130
b	802	623	22	261	6	-88
d	802	694	13	171	5	-68
f	802	643	20	175	5	-21
平均		0.02	21	257	5	-91
標準偏差		0.01	5	70	1	42

マグネシウム (Mg)						
	摂取量	糞中排泄量	見かけの吸収率	尿中排泄量	汗中*排泄量	出納
被験者ID	mg/d	mg/d	(%)	mg/d	mg/d	mg/d
a	283	181	36	114	3	-15
c	283	174	39	120	0	-11
e	283	196	31	107	0	-20
b	283	204	28	86	1	-8
d	283	189	33	107	0	-13
f	283	174	39	116	0	-7
平均		186	34	108	1	-12
標準偏差		12	4	12	1	5

\*運動しない日も含めた10日間の平均

# 脂肪組織における糖輸送体発現を調節する遺伝子配列の検索

生活習慣病研究部 三浦 進司

糖輸送体GLUT4は主に筋肉や脂肪組織に発現し、血糖値の調節において重要な役割を果たしています。食事由来の炭水化物は、ブドウ糖となって血液中に運ばれます。血液中のブドウ糖濃度（血糖値）が上昇すると、すい臓からインスリンが分泌され、それが筋肉や脂肪組織に働いてGLUT4を活性化して血糖をそれぞれの組織に取り込ませて血糖値を下げます。筋肉でのインスリンの効きが悪くなるインスリン抵抗性（糖尿病予備軍）の状態では血糖値が下がりにくくなります。

西洋型の食事である高脂肪食を長期間摂取すると、脂肪組織におけるGLUT4量が減少することが知られていますが、インスリン刺激による血糖取り込みが主に筋肉で行われるため、これまでは筋肉におけるインスリン抵抗性ばかりが重要視されてきました。しかし、人工的に脂肪組織のGLUT4を持たないようにしたマウス（ノックアウトマウス）が、インスリン抵抗性を示したことから、脂肪組織におけるGLUT4発現量の低下が糖尿病発症に深く関与していることが示唆されました。

我々の研究室では以前より、GLUT4の発現量を調節する遺伝子領域の検討を行っております。図1に示したように、GLUT4をコードしている遺伝子と、A、B、Cのような異なった長さの上流領域（この領域のどこかに遺伝子発現を調節するDNA配列がある）を持つ「人工GLUT4遺伝子」を作製します。それぞれの「人工GLUT4遺伝子」をマウスの受精卵に注入しますと、ある程度の確

率で「人工GLUT4遺伝子」を持つマウスが産まれてきます。それらのマウスの脂肪組織での「人工GLUT4遺伝子」由来のGLUT4の発現を調べることで、どれだけの長さの上流領域が脂肪組織での遺伝子発現に必要なのかを調べてきました。その結果、GLUT4が脂肪組織で発現するのに必要な遺伝子領域（脂肪組織特異性領域ASE）と、高脂肪食摂取によるGLUT4発現低下を引き起こす領域HFREがどこなのかをある程度の範囲まで狭めることに成功しております。

今回、図1の手法を用いてASEとHFREの存在する遺伝子領域をさらに狭めました。さらに、ASEに結合する核蛋白質Xの存在と、それらが結合するDNA配列（配列1）を明らかにしました（図2）。

今後、ASEとHFREのDNA配列が確定し、それらに結合する転写因子（遺伝子発現を調節する核蛋白質）を同定していく方針です。これらの転写因子が脂肪組織におけるGLUT4発現を支配していることが明らかにされれば、それらを標的とした新規の糖尿病治療法の開発に役立つことが期待されます。

出典：Regulatory sequence elements of mouse GLUT4 gene expression in adipose tissues. Miura S, Tsunoda N, Ikeda S, Kai Y, Ono M, Maruyama K, Takahashi M, Mochida K, Matsuda J, Lane MD, Ezaki O: Biochem. Biophys. Res. Commun.: 312:277-284, 2003.

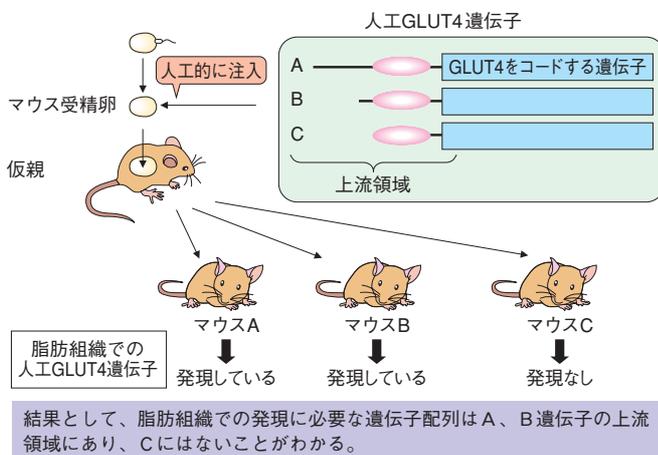


図1 GLUT4発現を調節している遺伝子領域はどこ？

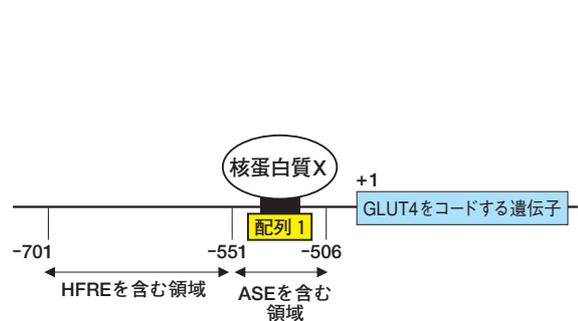


図2 今回の実験でわかったこと

# どのくらい運動したら、 高血圧が改善できるんだろう？

健康増進研究部 高田 和子

運動を行うことで、軽度の高血圧が改善されることが知られています。では、どのくらいの運動をしたら、どの程度、血圧が改善するのでしょうか。この研究は、血圧の改善のための適切な運動量や運動頻度を検討するために行いました。

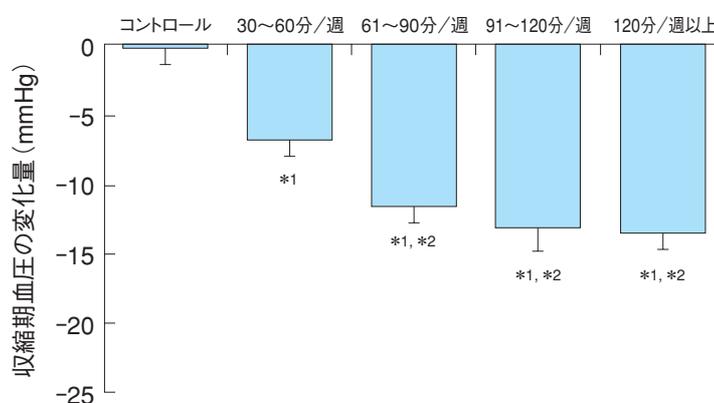
この研究は軽症の生活習慣病に対する運動の効果を検討する研究として行われたもので、1,425名の方が8週間にわたって、専門家の指導で運動を行い、運動による生活習慣病の改善について検討しました。このうちStage 1または2に区分される高血圧の人は450名でした。さらに、高血圧の治療中の人、冠状動脈系の疾患を有する人、参加前に運動習慣のある人などを除く207名を対象に解析を行いました。8週間の運動の前後には、身長、体重、血圧測定、血液検査のほか、栄養調査や体力測定を行いました。運動群の人は、この研究に参加しているスポーツクラブのうちの1箇所でトレーナーの指導の下に運動を行いました。運動は、ウォームアップ、有酸素運動、ストレッチングや筋力アップなどを組み合わせたものです。有酸素運動の運動強度は最大酸素摂取量の50%としました。コントロール群は運動をしないで、これまでと同じ身体活動量を維持しました。

下の図には、運動群の人を1週間あたりの運動

時間別に4つのグループに分けて、収縮期血圧の8週間の運動の前後での変化量を示しました。運動前の血圧は、どのグループでも同じでした。運動をしていないコントロール群では、収縮期血圧、拡張期血圧とも変化しませんでした。運動を行った4つのグループでは、どのグループでも血圧が低下しています。1週間あたり61分以上運動したグループの収縮期血圧の低下は、30～60分の群と比べて大きいのですが、61分以上のグループとの差はありませんでした。また、運動量別のグループごとに、1週間の運動回数を1～2回、3～4回、5回以上に分けて比べても、1週間の運動量が同じならば、血圧の低下に違いはありませんでした。

これらのことから、週に61分以上の運動をすると、8週間で10mmHg以上、収縮期血圧を低下させることができること、週に合計61分の運動は、週に1～2回にまとめて行っても、週に5回以上に分けて行っても、血圧の改善の効果は変わらないことがわかりました。

出典：How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. Ishikawa-Takata K et al: Am J Hypertens. 16: 629-683, 2003.



\*1 コントロール群と低下量に差がある

\*2 30～60分/週の群の低下量と比べて差がある

血圧の変化量は、運動前の血圧、体重の変化量、摂取エネルギーの変化量、塩分摂取量の変化量で調整した値を示した。

図 1 週間あたりの運動時間別にみた収縮期血圧の変化量

# 生活習慣病改善効果が期待される 機能的構造油脂の開発

食品機能研究部 永田 純一

構造油脂は聞きなれない油ですが、我々の食生活に身近な油脂となりつつある油です。一般的に油脂は、3つの脂肪酸がグリセロールに結合した構造をとります。消化酵素の働きによりグリセロールの1位と3位に付いた脂肪酸が加水分解され、モノグリセロールと2つの脂肪酸が形成されます。これらの生理特性を利用し、機能的に富む脂肪酸を効果的に生体内に取り込ませ、油脂の生理効果を増した油が構造油脂です。

現在、構造油脂（あるいは構造脂質）は、任意の脂肪酸をグリセロールの任意の位置に結合させ、脂肪酸の持つ機能的性を最大限に発揮させる構造にした油脂や、脂肪酸の結合部位と脂肪酸の数を工夫し吸収に特徴を持つ構造に加工したものがああります。代表的な構造油脂として食用油脂であるジアシルグリセロールや中鎖脂肪酸と食用油脂から合成された油脂などが市場に出回っています。

我々は今回、中鎖脂肪酸であるカプリル酸 (C8:0) あるいはカプリン酸 (C10:0) のいずれかを含みリノール酸と組み合わせた構造特異性に富む4種類の新規構造油脂を消化酵素リパーゼを用いて合成しました。液体クロマトグラフを用いて分取分画を行い、高純度構造脂質を得ました。これらの構造脂質のラット血清及び肝臓脂質濃度に及ぼす中鎖脂肪酸 (M) およびリノール酸 (L) 含有高純度構造油脂の影響を調べました。またブタ臍液を用いた構造脂質の加水分解実験も試験管内で行い、これら油脂の消化特性を従来の食用油脂と比較検討しました。

M-L-Mタイプ（グリセロールの1位と3位に中鎖脂肪酸、2位にリノール酸を配した）構造油脂の加水分解速度は、L-M-L（グリセロールの

1位と3位にリノール酸、2位に中鎖脂肪酸を配した）タイプより約2～3倍高い分解速度を示しました。また、重量比10%で各構造油脂を含む食餌を4週間ラットに与えた実験では、成長および食餌効率に関して従来の食用油脂であるコーン油と有意な差を認めませんでした。L-8-L、10-L-10およびL-10-L群の血清コレステロール濃度は、コーン油群と比較して有意に低い値を示しました。血清トリアシルグリセロール濃度は、L-M-L群は他の群と比較して有意に低い値を示しました。血清非エステル化脂肪酸 (NEFA) およびβ-ヒドロキシ酪酸濃度は、M-L-M構造油脂で有意に高い値を示しました。

これらの結果より、L-M-Lタイプの高純度構造油脂の摂取は、ラット血清および肝臓脂質プロファイルの改善に効果的に作用しました。またM-L-Mタイプ構造油脂は消化酵素に対し高い親和性を示し、エネルギー基質および必須脂肪酸の供給に優れた機能的性を有する構造油脂であることが明らかになりました。

油脂の生理学的有効性は、脂肪酸による効果だけでなく、油本来の構造であるトリグリセリド構造にも影響される可能性を示唆するものと考えられます。よって今後、様々な機能的脂肪酸の組み合わせによる生活習慣病の予防あるいは改善を目指した構造油脂の開発が期待されます。

出典：Effects of highly purified structured lipids containing medium-chain fatty acids and linoleic acid on lipid profiles in rats. Nagata J, Kasai M, Watanabe S, Ikeda I, Saito M. Biosci Biotechnol Biochem 67, 1937-1943, 2003.

## 油脂のトリアシルグリセロール



## 今回実験に用いた構造脂質

