

(5) 果物と運動	83
(6) 生果とジュースの違い	84
(7) まとめ	85
〔関係論文〕	85
2) がん予防	87
(1) がんの発生機構	87
(2) 発がんと環境要因	89
(3) 果物とがん予防	90
(4) 日本人のコホート研究	91
(5) 適切な摂取量	92
(6) まとめ	93
〔関係論文〕	94
3) 糖尿病・脂質異常症予防	96
(1) 糖尿病・脂質異常症の概要	96
(2) 食生活と糖尿病・脂質代謝異常症をめぐる論点整理	97
(3) 代謝性疾患に関する最近の疫学研究	99
(4) まとめ	102
〔関係論文〕	102
4) 循環器疾患（高血圧、心臓病、脳卒中）	104
(1) 循環器疾患の概要	104
(2) 食生活と循環器疾患をめぐる論点整理	105
(3) 循環器疾患の予防に関する最近の疫学研究	106
(4) まとめ	108
〔関係論文〕	108
5) 骨粗しょう症	109
(1) 骨粗しょう症の概要	109
(2) 食生活と骨粗しょう症をめぐる論点整理	110
(3) 骨粗しょう症に関する最近の疫学研究	111
(4) まとめ	112
〔関係論文〕	113
6) 果物とフレイル予防・認知症予防	114
(1) 果物とフレイル予防	114
(2) 果物と認知症予防	115
(3) まとめ	115
〔関係論文〕	116
参考資料（疫学研究について）	117

1 食事バランスと健康

(1) 食事指針

古来より、食事と健康が深く関連することは、洋の東西を問わず認識されていた。古代ギリシャの医師ヒポクラテス（紀元前 460 年頃～前 375 年頃）の医説をまとめたヒポクラテス全集には、食と健康に関する食物編と食餌編があり、健康な状態を保つ養生法や、疾病の初期に異常を早く見だし、まず食事によりその原因を取り除くこと、食事では治せない場合にはじめて薬物を用いての治療を行うことが記されている（1）。

ヒポクラテスは、食生活から人間を養う 4 つの体液が作られ、それらの調和により健康が維持されると考えた。調和の崩れは、食養生、運動療法、薬物の配合により戻すことを唱えた。食物は、穀類、野菜、果物、獣鳥類、魚類、乳、卵に分け、特性と身体への影響を示すとともに、治療における使い方も記している。ギリシャ語のディアイタ（生活の様式、ダイエットの語源）に健康の基本があるとした。

中国では、前漢（紀元前 202 年～後 5 年）の頃の編纂とされる医書の素問に、今でいう医食同源（この用語は最近の造語）的な考え方があり、毒薬で邪を攻める。五穀は養うため、五果は助けるため、五畜は益すため、気味を合わせて服すことで精を補い気を益す、と書かれている（2）。

初唐時代の道士であり医師でもある孫思邈は臨床医学全書の千金方（650 年頃）を著し、その中の食治篇で、扁鵲（紀元前の伝説的名医）の言葉を引用し、身体を安らかに保つ源は食で、医者はず病の原因を見抜き病人の過ちを知り食で治すべきであり、食で治すことができない時初めて薬を用いる、と食の重要性を述べている（3）。

現代のディアイタや医食同源は、栄養疫学研究などから導かれた科学的な根拠に基づいた健康的な食事指針として解釈することになる。

食事指針は 1968 年にスウェーデンで始まっている。世界保健機関（WHO）が 1989 年にジュネーブで開催した、食事、栄養、慢性疾患の予防に関する会議の報告がまとめられている（4）。また、WHO と国連食糧農業機関（FAO）による食事指針についての国際会議が 1995 年に開催され、食事指針は栄養素摂取の数値目標ではなく、食事パターンを考えた各国の事情にあわせて作成する方針がだされた。WHO の食事指針に関する報告が 2003 年に出されている（5）。米国では 1980 年に食事指針（Food-based dietary guideline）が出され、5 年毎の改訂が行われており、最新の指針は、2015 年に公表されている（6）。

日本の食事指針は、1985 年に健康づくりのための食生活指針として始まり、その後 2000 年に食生活指針として改定、2016 年に一部改定された食生活指針が策定されている（7）。最新の食生活指針は、食事摂取基準（2015 年版）の改定に伴い（8）、食塩の摂取量の目安が 10 g 未満から男性 8 g、女性 7 g 未満に、脂肪の摂取は控えめから質とともに量にも配慮、と変更されている。その他、和食が日本人の伝統的な食文化として、ユネスコの無形文化遺産に登録されたこともあり、和食というキーワードの追加や、食料資源の視点を強調するなどの改正が行われている。食生活指針に関連する動きとして、健康増進法（2002 年）とその基本方針（2003 年）、全改定基本方針（2012 年）、具体的な行動計画として 21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）（2000 年）、健康日本 21 運動（第二次）（2013 年）の展開、食育基本法（2005 年）（9）、第一次食育推進基本計画（2006 年）、

第二次食育推進基本計画（2011 年）、第三次食育推進基本計画（2017 年）（10）があげられる。また食生活指針を具体的な行動に結びつける手引きとして、2005 年に食事バランスガイドが公開されている（11）。

特定の国の食事指針の他に、地中海周辺の特徴的な食事パターンを取りまとめたものが地中海食（Mediterranean Diet、MED）である（12, 13）。地中海食は 1 つに限定されるものではなく、食事要素や生活習慣などの取り入れ方により多くのバリエーションが提案されている。また、疾病予防のための食事として、バランスのとれた食事要素を基本とする高血圧予防のための食事プランである Dietary Approaches to Stop Hypertension（DASH）食がよく知られる（14）。

食事指針の普及活用のために、図示化も行われている。米国では 1992 年に米国農務省から、食事指針の内容をもとに食品の 5 分類（穀物、果物、野菜、肉類、乳製品）とそれらの摂取目安を図示化した、フードガイドピラミッドが提示された。その後、2006 年にマイピラミッドとして改訂され、2011 年にはピラミッドを用いた表示からマイプレートに変更されている。フードガイドピラミッドでは、食品の 5 分類（穀物、タンパク質源、野菜、果物、乳製品）の階層性を暗示するが、マイプレートは、1 枚の皿に食品の 5 分類を望ましい摂取量比率に応じて割り振った表現にしている。また、皿に盛って食べる食事スタイルに合わせた直感的な判断が可能となっている。マイピラミッドからはフードガイドピラミッドにあった食品の品目分類や摂取量表示がなくなっており、マイプレートへの変更では、果物、野菜、穀物はそのままだが、肉類はタンパク質を含む食品としてまとめられ、乳製品は追加の小皿になっている。マイプレートでは、具体的な摂取量はチェックリストを参照する必要がある、シンボルあるいはアイコンとしての意味が大きいと考えられる（15）。

ちなみに、チェックリストの順番は、果物、野菜、全粒穀物、タンパク質源、乳製品で、果物は最初のチェック項目になっている。マイプレートからは、全粒粉と精白粉の区別、砂糖の摂取、選ぶべき肉の種類、適切な油の摂取など、重要な情報が得られないとして、米国ハーバード大学公衆衛生大学院では、最新の知見を評価した結果を取り入れた健康的な食事プレート（Healthy Eating Plate）を提案している（16）。

各国の事情にあわせた独自の食事指針が作成されているが、各国の食事指針は基本的には類似しており、また多くは図示化もされている（17, 18）。米国のピラミッド型を踏襲したものが多く、ピラミッドを仏塔、旗、伝統料理、鍋、かごなどの形に変形したもの、円グラフやマイプレートを参考にしたものなどがある。世界 83 ヶ国の食事指針をみると、果物と野菜の摂取増は 94%の指針に取り入れられており、減塩は 96%、脂質減または脂質の種類変更は 93%、運動は 86%、バランスのとれた食事は 80%の指針に取り入れられている。

日本では、食生活指針（2000 年）をもとに、2005 年にコマを模した食事バランスガイドの図や解説が作成されている（19）。食事バランスガイドのコマの図では、日本人にとって馴染み深い、主食、主菜、副菜の形式を取り入れている。海外の食事指針の多くは食品群の区分による図示分類で、食事バランスガイドにおける主食・主菜・副菜の区分は日本独自のものであるが、実際には、主食は穀類等炭水化物の供給源、主菜は魚・肉等タンパク質の供給源、副菜は野菜等ビタミン、ミネラル、食物繊維の供給源を意味している。

毎日の摂取量（つ、サービング、SV）は、エネルギー必要量が 2,000-2,400kcal の場合、主食 5-7 つ（SV）、主菜 3-5 つ（SV）、副菜 5-6 つ（SV）、牛乳・乳製品 2 つ（SV）、果物 2 つ（SV）としている。汁は具が多ければ副菜としている。主菜が魚・肉だけ、副菜が野菜だけということもなく、必ずしも主菜と副菜からなる献立だけではないので、サービング数計算早見表などでの素材量への換算が必要になる。そのため、主要な料理品目を構成する食品群のおおよその SV 数がわかる換算表などの工夫もされている（20, 21）。

なお、現在の食事バランスガイドは、食事摂取基準（2010 年版）のエネルギー必要量に基づき、SV 数の変更が行なわれている。食生活指針には、食塩は控えめに、脂肪は質と量を考えてとあるが、食事バランスガイドは調理された主菜や副菜で表現しているため、これらに関する記述はない。また、果物や牛乳・乳製品が主菜と副菜という区分に馴染まないためか、コマの図の下部におかれている。海外の食事指針で図示されるように果物と野菜が同じ階層にないことから、果物は野菜と同じように重要であることを伝える努力が必要と思われる。

食事指針は、国民の健康の基本であるが、その国の農業生産や食料自給と無関係ではない。また、食事要素のなかには環境負荷が大きい生産物もあり、その増加は世界の人口増と飢餓の問題、気候変動、農業の持続性などの課題と結びついている。食事指針で健康的な食事として推奨される食品群を、積極的な摂取から控えめな摂取までと比べると、概ね果物・野菜、全粒穀物、植物油、乳製品、魚、卵、鶏肉、赤肉等となる。一方で、これらの生産物を得るための環境への負荷（例えば、二酸化炭素排出量）は、果物・野菜が最も少なく、赤肉（牛肉など）が最も多い。健康によい果物・野菜は、環境にも優しいといえる（22）。

食事指針の実践では、年齢別の食事要素が取り入れられている。イギリスでは、幼児期の食事が、その後の健康や発育に重要であることから、6 か月から 4 歳までの食事ガイド「Eat better, start better」を作成している。この中でも、果物は重要な食品として取り上げられている（23）。米国では学校における食事について、食事指針に従うとともに、生徒の健康のために学校での食事改善を目的とした、公立学校における昼食・朝食の基準を制定（2012 年）している。基準には、果物を朝食と昼食ごとに 1 カップを提供することが含まれている（24）。

スナックは、一般的な朝昼夕の 3 回の食事以外に食べる間食のこと、あるいはその時に食べる軽食を指す。その定義は、食べる動機、日時、種類、簡便性、場所などの多くの要因が関係しており明確ではないが、広く受け入れられているスナックは、ポテトチップ、デザート、加糖飲料などであろう。これらは、食塩、糖質、脂肪を多く含む食品で、肥満や栄養不足など健康上の問題にもつながる。多くの食事ガイドでは、これらのスナックは控えるべきで、果物やナッツ類などに替えることを推奨している（25）。

また、米国では学校で販売する軽食について、スマート軽食として基準（A Guide to Smart Snacks in School）を設定している（26）。このスマート軽食として認定されるためには、穀類は 50% 以上未精製のものとすること、添加するものは果物、野菜、乳製品またはタンパク質とすること、材料を組み合わせた食品では少なくとも 1/4 カップの果物または野菜を含むこと、エネルギー・食塩・糖質・脂肪も所定の基準を満たすこととしている。

（２）食事インデックス

前述のように、各国でその国の食習慣に基づく食事指針が作成され、食品群の推奨摂取量が具体的に示されている。食事指針の根拠や妥当性評価には、食事の質の数値化が必要となる。WHO の慢性疾患予防のための食事指針をもとに、食品や栄養素の摂取量の良否を 1 点（良）か 0 点（否）のスコアをつけた Healthy Diet Indicator (HDI) が開発され、フィンランド、イタリア、オランダの 20 年間の男性の死亡率と合計スコアの関連性の解析から、スコアが高いほど死亡率が低いことを認め、その有用性が報告された（27）。HDI は、その後 WHO の 2003 年の食事指針をもとに構成要素の改変が加えられている（28）。Healthy Eating Index (HEI) は、米国のフードガイドピラミッドをもとに開発されたもので、フードガイドピラミッドの 5 食品群の各項目に、総脂肪、飽和脂肪、コレステロール、ナトリウム、5 食品群の多様性の 5 項目を加え、推奨摂取量を 10 点、推奨されない摂取量を 0 点とした連続的スコアをつけ、合計点（0-100 点）により、食事の質を評価する方法である（29）。その後、必要エネルギーレベルに応じた摂取量、評価項目の追加、項目の重要性による重み付け（最高点 5、10、20）が導入されるなど、米国の食事指針の改訂に対応し、HEI-2005、HEI-2010、HEI-2015 が公表されている（30）。HEI では、脂質、肉、糖分について種類別の設定がないことから、これらを組み込んだ Alternate Healthy Eating Index (AHEI、執筆時には AHEI-2010) がハーバード大学等により提案されている（31、32）。また、高血圧予防のための食事プランである Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 食のスコア化（33）、ヨーロッパで取りまとめられた地中海食をスコア化した Mediterranean Diet Index（34）、さらに、MED の食事要素に改変（野菜からジャガイモの削除、果物とナッツ類を区別など）を加えた alternate Mediterranean Diet Index (aMED) など多くのインデックスが提案されている（35）。日本の食事バランスガイドもスコア化が行われている。これら食事インデックスのスコアを利用し、前向きコホート研究において、食事指針と各種疾病の発症や死亡リスクとの関連性の評価や、構成要素の寄与などが検討されている。

（３）各種食事インデックスと前向きコホート研究

食事指針の遵守と死亡リスクや疾病リスクとの関連性については、食事インデックスを指標に、世界各地の前向きコホート研究を対象に解析が行われている。欧米の大規模コホート研究を対象に、食事摂取頻度調査から、HEI-2005、2010、AHEI、AHEI-2010、aMED、DASH、HDI のスコアを算出し、総死亡率や死因別死亡率リスクとの関連性を解析した報告、中国の食事パゴダスコア、日本の食事バランスガイドスコアについても報告がある。

ここでは 15 の前向きコホートを対象にした 34 報告について行われたメタ解析の結果を紹介する（36）。HEI、AHEI、DASH の各インデックスのスコア増（より食事指針を遵守）と死亡リスクや疾病リスクの低下との関連は、最低スコアカテゴリーに対する最高スコアカテゴリーはいずれも有意であり、各インデックスを合わせた相対リスクは、総死亡 22%、心血管疾患 22%、がん 15%（部位別では結腸直腸、食道、膵臓、前立腺、頭部頸部、肝細胞でリスク低下）、2 型糖尿病 22% の有意な低下が認められている。

このメタ解析に含まれない新しい報告を概説する。米国の多民族コホートにおける各食事インデックスと疾病リスクとの関連性の解析では、HEI-2010、AHEI-2010、aMED、DASH の

いずれも高スコアは、男女ともに、全死因、心血管疾患、がんのいずれの死亡リスク低下と有意に関連することを示している（37）。また、3つの大規模コホートにおける、HEI-2010、AHEI-2010、aMED、DASH の各スコアと疾病リスクとの関連性についての報告の解析では、いずれのコホートでも高スコアの食事は疾病リスクの低下を示し、コホート間での各インデックススコアの差は小さく、比較的低いスコアでもリスク低下を示すことから、いずれのインデックスも健康的な食事に必要な要素を含んでいるとしている（38）。

WHO の食事指針の評価のために、欧米の 10 コホートを対象に HDI スコアと循環器疾患、冠動脈疾患、脳卒中の死亡リスクとの関連性を検討しており、プールしたハザード比では HDI の遵守はいずれの死亡リスク低下と関連性を示さなかったとしている。サブグループに分けると、南欧、ロシア、米国のコホートでは、HDI 高スコアは心血管疾患死亡リスク低下と有意な関連性が認められている（39）。

チェコ、ポーランド、ロシアの各地域のコホートでは、プールした場合、HDI 高スコアと循環器疾患、冠動脈疾患の死亡リスク低下との間に関連が認められ、地域に分けた場合はこの関連性はロシアコホートで認められている（40）。英国のコホートを対象にした解析では HDI 高スコアと、全死因、循環器疾患死亡および発症、冠動脈疾患発症リスクとの間に関連性が認められなかった（41）。

一方、地中海食をもとに作成された Elderly Dietary Index (EDI) との関連性では、その高スコアは、全死因、循環器疾患死亡、冠動脈疾患発症リスク低下と有意な関連が認められ、HDI より EDI の有用性を指摘している（41）。HDI と EDI の構成要素とリスクとの関連性を検討し、EDI に含まれるオリーブ油の寄与が大きいとしている。

中国上海の大規模コホートを対象に、中国の食事指針による中国食品パゴダ（Chinese Food Pagoda、CHFD）の遵守と死亡リスクとの関連を調べている（42）。CHFD の高スコアは、男女とも総死亡リスク低下と関連した。また、CHFD の高スコアは、循環器疾患、全がん、糖尿病のリスク低下を男性のみで示し、女性では観察されなかった。DASH、AHEI-2010 との関連性も検討され、それらの高スコアは、男女ともに循環器疾患リスク低下と関連することを認めている。総死亡率の低下に強く寄与する食品要素は、野菜、果物、豆、魚、卵で、穀類、乳製品、肉、脂肪、食塩は関連性が認められないとしている。

食事パターンと 2 型糖尿病発症リスクとの関連性について、16 コホート 48 報告をもとにメタ解析されている（43）。MED、DASH、AHEI の各食事インデックススコア最低分位に対して最高分位では、2 型糖尿病発症リスクが、それぞれ 13%、19%、21% の有意な低下を示すとしている。主成分分析により、発症リスク上昇と関連する食品群として、加工肉、精製穀物、高脂肪食、卵、フライが、リスク低下と関連する食品群として、野菜、豆、果物、鶏肉、魚が抽出された。これらの食品群の摂取による 2 型糖尿病の発症リスクは、前者は 44% の増加、後者は 16% の減少を示した。また、疾病リスクと関連するマーカーや栄養素の分散を説明する食事パターンを最小ランク回帰により抽出した先行研究をもとに、これらの食事パターンをスコア化し異なるコホート研究で検討した結果、予防的な食事パターンはリスク低下を、促進的な食事パターンではリスク上昇を認めている。

他のメタ解析でも、野菜、果物、全粒穀物を摂取する健康的な食事パターンは 2 型糖尿病発症リスク減少（14%）、赤肉、加工肉、高脂肪乳製品、精製穀物の摂取を増やす健康的でない食事パターンはリスク増加（30%）を示すとしている（44）。また、不健康とさ

れる食事パターンでも植物化学成分を多く含む食品の摂取を増やすことでリスク増加を抑える可能性があるとしている。

食事指針をもとにした健康的な食事インデックスを遵守した食事は、疾病予防に有益で健康的な生活に結びつく。食事インデックスのスコア化で、より重要度の高い食品や望ましくない食品の抽出が行われ、より望ましい栄養素の摂取割合の設定にも利用される可能性がある。大規模コホート研究は、異なる国、地域、民族などからなり、その数も多いが、観察研究であることからランダム化比較試験の必要性も指摘されている（45）。

（４）日本人の食事バランスガイドと前向きコホート研究

日本人の食事バランスガイドの遵守と、総死亡率や疾病別の死亡リスクとの関連性について、11 の地域保健所を核とした地域住民を対象とした大規模な前向きコホート研究（JPHC 研究、男性 36,624 名、女性 42,970 名、45-75 歳）の解析が行われている（46）。

食事バランスガイドでは食事のスタイルとして主食、副菜、主菜という区分であるが、実際には、それらの区分に穀類、野菜、魚・肉を当てており、毎日の摂取量（サービング、SV）を、穀類（主食）5-7 SV、野菜（副菜）5-6 SV、魚・肉（主菜）3-5 SV、牛乳・乳製品 2 SV、果物 2 SV としている。穀類、野菜、魚・肉、牛乳・乳製品、果物については SV/日、菓子・酒類と総摂取エネルギーは kcal/日をもとに点数化（0-10）し、総スコア（0-70 点）で評価している。スコアの点数は、穀類の場合は、4-5 SV/日で 10 点、これより多くても少なくとも連続的に減点され、0 SV、10 SV 以上に 0 点をつけている。一方、果物の場合は、0 SV/日を 0 点、2 SV/日以上を 10 点とし連続的に点数化している。点数化はこの 2 つのタイプになり、他の食事指針の点数化とほぼ同様である。なお、肉の種類ががんのリスクと関連する可能性があることから、白身肉（鶏肉・魚介類）と赤肉（牛、豚、レバー等）の比を点数化し、10 点を追加した総スコアでの評価も行なっている。

食事バランスガイドの遵守性を示す総スコアの最低四分位（平均 34.2 点）に対する最高四分位（平均 60.3 点）の多変量調整後のハザード比は、総死亡は 15%、循環器疾患死亡リスクは 7%、脳血管疾患死亡リスクは 22%の有意なリスク低下を示している。心臓病とがんの死亡リスクについては有意な低下は認められていない。また、食事バランスガイドの総スコア 10 点の増加で、循環器疾患死亡リスクと脳血管疾患死亡リスクのハザード比は、それぞれ 7%、11%の有意な減少を示した。食事バランスガイドの要素に関しては、野菜、魚・肉、牛乳・乳製品、果物、総エネルギーの高スコアは総死亡率低下と関連している。同様に野菜と果物の高スコアは循環器疾患死亡リスク低下、魚・肉あるいは果物の高スコアは脳血管疾患死亡リスク低下、牛乳の高スコアと心臓病死亡リスク低下との関連性が認められている。

以上のように、日本人（大人）において、食事バランスガイドを遵守するほど、総死亡率、循環器疾患、特に脳血管疾患による死亡率が低下することが示されたが、日本人の食事パターンとして食事バランスガイドのコマに図示されるような、主食、主菜、副菜といういわゆる日本的な食スタイルとの関連についても調査が行われた（47）。主成分分析により日本人の食事として、健康型、欧米型、伝統型の 3 パターンが特定された。食事パターンごとに遵守の強さで四分位にわけ、総死亡率、がん死亡、循環器疾患死亡、脳血管疾患死亡との関連性を調べた（48）。健康型では最低分位に対する最高分位スコアで、総死

亡率については 18%、循環器疾患死亡については 28%、心疾患死亡については 25%、脳血管疾患死亡については 37%の有意なリスク低下を示した。欧米型では、総死亡率については 9%、循環器疾患死亡については 12%の有意なリスク低下、心疾患死亡については 12%、がん死亡については 9%のリスク低下傾向を示した。伝統型ではいずれの死亡リスクとの関連性は認められていない。欧米型の特徴である肉類や加工肉の摂取と死亡リスク増加との関連性が多く報告されているが、日本人の欧米型において死亡リスクの低下が認められるのは、日本人の場合欧米人に比べこれらの摂取量が多いためと考察を加えている。

（５）果物の最適摂取量

前項までで述べたように、世界的に行われている大規模な前向きコホート研究の解析が進んでいる。これらのデータをもとに、心血管疾患や糖尿病の予防や原因となる食習慣に関するエビデンスの評価が行われ、心血管疾患や糖尿病と関連性を持つ食習慣 8 項目、栄養素 7 項目、糖尿病と関連性を持つ食習慣 6 項目、栄養素 2 項目が選ばれている。果物の摂取増によるリスク低下は、1 サービング（100 g /日）ごとに、冠動脈疾患 6%、脳梗塞 12%、脳出血 27%としている。いくつかの前向きコホート研究の食事パターンと冠動脈疾患との関連性において観察された相対リスクと、本報告において食品ごとに算出した相対リスクからの推定値はよく一致するとしている。また、特定の食品の摂取と収縮期血圧や低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールとの関連性に関するランダム化比較試験における観察値や、地中海食におけるエキストラバージンオイルやナッツ類の寄与を調べるランダム化臨床試験試験における観察値と推定値もよく一致するとしている（49）。果物摂取との関連性は、冠動脈疾患、脳梗塞、脳出血に対して確実あるいはほぼ確実な予防要素で、平均至適摂取量は 300 g /日としている。野菜（マメ類を含む）も冠動脈疾患、虚血性脳卒中、出血性脳卒中に対して確実あるいはほぼ確実な予防要素で、平均至適摂取量を 400 g /日としている。

米国では、心血管代謝疾患死のうち 45.4%は、10 食品が至適摂取量に達しないことに関連すると見積もられており、果物摂取が 300 g /日以下による心血管代謝疾患死は 7.6%に相当すると見積もっている（50）。なお、米国の 1999-2002 年の果物（果汁を除く）の平均摂取量は 96.4 g /日、2009-2012 年は 115 g /日と算出されている。ブラジルの場合、果物摂取が 300 g /日以下による心血管代謝疾患死は 12%と見積もられている（51）。

最新の前向きコホート研究（データベース検索：2016 年 12 月あるいは 2017 年 6 月）について、食事要素別の摂取量と疾病リスクのメタ解析による用量反応関係が報告されている（52, 53, 54, 55）。食事要素や疾病の種類によって、用量反応が直線的な関連性を示し摂取量増加に伴いリスクも低下する場合、あるいは非直線的な関連性を示し、摂取量増加に伴いリスクも低下するが一定量を越えると変化を示さない場合や、リスクが増加する場合など場合と一様ではない。果物摂取量と疾病リスクとの関係について、総死亡（13 研究）は摂取量 250-300 g /日で 10%のリスク減少、これ以上の摂取は有益性を示さない（52）、冠動脈疾患（12 研究）は摂取量 200 g /日で 15%のリスク減少、これ以上の摂取は有益性を示さない（53）、脳卒中（8 研究）は摂取量 200 g /日で 20%のリスク減少、これ以上の摂取は有益性を示さない（53）、2 型糖尿病（15 研究）は摂取量 200-300 g /日で 10%の

リスク減少、これ以上の摂取は有益性を示さない(54)、高血圧(7研究)は摂取量 300 g/日で7%のリスク減少(55)、と報告されている。

また、世界の5大陸18ヶ国で実施された大規模な前向きコホート研究(PURE)で、果物、野菜、豆の摂取と心血管疾患のリスクとの関係が解析されており、これらの摂取増は総死亡率低下と関連し、リスクが最も下がるのは総摂取量が 375-500 g/日の範囲としており(56)、果物だけの解析はではないが、果物 200 g と野菜 300 g の摂取に合致する。以上のことから、多数の前向きコホート研究の結果は、果物の望ましい摂取量は 200-300 g の範囲にあるとみて良いだろう。

食品の摂取量を検討する場合、FAO の Food Balance Sheet (FBS) や各国で実施された食事調査の数値が利用される。日本では FBS と食料需給表の数値は、生産量、輸入量、輸出量、在庫量、飼料用、種子用、加工用、貯蔵輸送中の減耗量をもとに算出された粗食料の量である。食料需給表では、粗食料に歩留まり(日本食品標準成分表をもとに通常廃棄される部分を除いた可食部の全体平均)を掛けた純食料も算出されている。国民健康・栄養調査は、サンプリングされた住民の食事調査で、摂取量の数値である。FBS と各国で実施される食事調査の数値には、調査方法の違いに由来する差があり、食品ロス、外食利用、食事調査における申告摂取量などに要因があると考えられる。

FBS と各国で実施された食事調査の数値を、世界の113ヶ国を対象に比較した結果、総エネルギー摂取量では 1,000kcal/日、食品ごとの摂取量では 50-200%多く見積もられる場合があることが報告されている(57)。世界187ヶ国について、FBS の数値と各国の食事調査をもとに、階層ベイズモデルにより食品や栄養素ごとの摂取量が算出されている(58)。この報告によれば、果物の全世界平均摂取量(2010年)は 81.3 g/日、国別で見た摂取量範囲は 19.2-325.1 g/日、200 g 以上摂取している国は187ヶ国中15ヶ国、300 g/日以上は2ヶ国である。なお、本報告ではすべての疾病リスクの低減を考えた最適摂取量を 300±30 g/日としている。

日本人の果物に関する各種統計(2010年)における1人1日あたりの供給量は、FBS では 134.42 g、食料需給表では粗食料 137.1 g、純食料 100.2 g(歩留り73%)となっている。摂取量でみると、国民健康・栄養調査では 101.7 g(総数)、前述の文献中における調整値では 138.8 g と見積られている。日本人の1人1日あたりの果物の摂取量は、FBS の全世界平均値 201.32 g と比べると少なく、上述の調整された全世界平均値 81.3 g と比べれば多いが、推奨される果物の摂取量に達していないのは確かである。

(6) エネルギー摂取源

炭水化物、タンパク質、脂質はエネルギー源となるが、総エネルギー摂取量における3大栄養素の理想的な比率が存在するのかは不明である。これらの要素はエネルギー源として利用されるだけでなく、栄養素の供給源でもある。

アミノ酸の供給のためにタンパク質には必要量があり推定平均必要量が算定されている。脂質の場合、必須脂肪酸の供給から n-6 系と n-3 系脂肪酸には目安量が設定されている。総エネルギーに占める脂肪エネルギーと生活習慣病予防を考慮し、飽和脂肪酸に関しては、目標量がエネルギー比率として設定されている。炭水化物は主要なエネルギー源であるが、適切なエネルギー比ははっきりしないこと、實際上炭水化物の摂取が不足する可

能性はないことから、日本の食事摂取基準では、各栄養素の総エネルギー摂取量に占める割合は、まずタンパク質の摂取量を設定し、ついで脂質の摂取量を設定し、残りを炭水化物の摂取量としている。総エネルギー摂取量に占める 3 大栄養素の目標量は、炭水化物 50-65%、タンパク質 13-20%、脂質 20-30%となっている。

各栄養素の範囲は、生活習慣病の予防や高齢者の虚弱（フレイル）の予防の観点から、弾力的な運用を求めている。また炭水化物の種類、タンパク質源、脂質の種類なども考えなければいけない事項である。なお、食料需給表（平成 28 年）の日本人の 1 人・1 日あたりの総供給エネルギー量は 2429kcal、各栄養素の比率は炭水化物 57.6%、タンパク質 12.8%、脂質 29.6%となっており、国民全体としてはほぼ目標量の摂取比率である。食料需給表の総供給エネルギー量に比べ、国民健康・栄養調査（平成 28 年）のエネルギー摂取量（総数）は 1865kcal で、前項で述べたように食料供給量と食事調査の摂取量との差が認められる。食事摂取基準（2015 年版）策定検討会報告書では、二重標識水法により測定されたエネルギー消費量から推定されるエネルギー必要量に比べ、食事調査によるエネルギー摂取量の方が小さいことが記され、食事調査におけるエネルギー摂取量の過少申告の可能性が指摘されている。総摂取エネルギーに占める食品や栄養素のエネルギー割合は、食料需給表を用いるか国民健康・栄養調査を用いるかで異なることに注意が必要である。

前項までで、健康に良いとされる食事インデックスの遵守は、総死亡率や疾病リスク減少と関連することを示す研究を紹介した。しかし、これらのインデックスは、食品の最適摂取量の評価を目的にしており、3 大栄養素の各エネルギー量の最適比率に関する検討はなされていない。

世界の 5 大陸 18 ヶ国で実施された大規模な前向きコホート研究（PURE）における、炭水化物と脂質の摂取量と総死亡リスク、循環器疾患リスクとの関連性が解析されている(59)。炭水化物摂取量と総死亡リスクにおいて、最低五分位に対して最高五分位のハザード比は 28%の有意な増加を認める一方、炭水化物摂取量増加と循環器疾患の発症・死亡リスクとの関連性は認められないとしている。総脂質、飽和脂質、一価不飽和脂質、多価不飽和脂質の摂取増加はいずれも総死亡リスク減少と有意に関連していたが、循環器疾患の発症リスクおよび死亡リスクとの関連性は認められていない。飽和脂質の摂取増は脳卒中リスク低下と関連し、最低五分位に対する最高五分位のハザード比は 21%の有意な減少を示すことを報告している。

（7）グリセミックインデックス・グリセミックロード

炭水化物には、単糖、二糖、オリゴ糖、多糖類（デンプン、非デンプン性）、ポリオール類といった構造上の違い、易消化性の炭水化物（利用可能炭水化物）と難消化性の炭水化物といったヒトの生体利用の点での違いなどがあり、栄養学的に異なる特徴がある。利用可能炭水化物は、摂取後唾液と膵液中のアミラーゼで少糖類に分解され、ついで小腸上皮細胞において消化酵素により膜消化を受け単糖類に分解され吸収される。吸収された単糖類は門脈をへて肝臓に入り代謝を受け、一部は血液とともに血糖として各組織に送られる。非デンプン性炭水化物（セルロース、ヘミセルロース、ペクチン）は食物繊維の大部分を占める。脳、神経組織、赤血球、腎尿細管などは、エネルギー源としてブドウ糖しか利用できない。また、酸素の供給が不足する筋肉でもブドウ糖が利用される。また、エ

エネルギー源としてグリコーゲンの形で肝臓や筋肉に貯蔵される。難消化性炭水化物は、食物繊維としての機能を持つ事になる。

食事由来の炭水化物のうち、消化・吸収・代謝によりブドウ糖に変化するものは、その摂取量に反応して血糖値は上昇し、インスリンの作用により細胞への取り込みが促進され利用されるとともに血糖値は低下する。インスリンが正常に作用する場合（正常耐糖能）、食後血糖値は 140mg/dL より上昇することはなく、食後 2 - 3 時間で食前値に戻る。

日本の糖尿病診療ガイドラインでは、空腹時血糖値 110 mg/dL 未満かつ 75 g のブドウ糖負荷後 2 時間値で 140mg/dL 未満を満たす場合を正常耐糖能としている。インスリン作用の低下により起こる食後高血糖状態は、2 型糖尿病患者の場合には慢性的な高血糖状態よりも、酸化ストレス、炎症、血管内皮機能不全のリスクが高まり、循環器疾患の発症リスクとなるとされるので、血糖値コントロールが重要とされる。

2 糖尿病患者の血糖値コントロールは、薬物療法だけでなく食事療法が重要であり、食後血糖値を上げにくい食品を選択する指標として開発されたのがグリセミックインデックス (GI) である。GI の定義は、被験者が基準食品（ブドウ糖 50 g か同量の利用可能炭水化物を含む白パン）を絶食後に摂取し、経時的に血糖値を測定、2 時間の血糖濃度時間曲線下面積 (AUC) を算出、同一の被験者において被検食品について同じ試験を実施した場合の、基準食品に対する被検食品の AUC の割合 (%) である (60, 61)。基準食品にブドウ糖か白パン（文献の平均値の範囲は 75-62）のどちらを用いたかで、GI 値が異なるが数値の変換が可能である。通常、GI 値に応じて食品を低 (55 以下)、中 (56-69)、高 (70 以上) に区分している (62, 63)。果糖の GI 値は 19、ショ糖は 68.5 という測定値がある。

果物にはブドウ糖以外に果糖やショ糖が含まれるので、ブドウ糖に比べ食後血糖値を上昇させにくい。さらに、果物に含まれる食物繊維には糖質の吸収をゆるやかにする効果がある。果物の GI 値の例をあげると、低 GI (りんご 36、バナナ 51、オレンジ 43)、中 GI (キウイフルーツ 58、ブドウ 59、パイナップル 59)、高 GI (スイカ 76)、で果物の種類によって差がある。これらの数値は分析例であり、品種や測定機関による差があるので注意が必要である。

実際の食事では、利用可能炭水化物 50 g に相当する食品を摂取することは多くはない。例えばりんごの場合、100 g 中の利用可能炭水化物は 12.7 g なので、400 g を食べることになる。そこで、実際に食べる食品の量 (1 サービング、果物の場合 120 g) に含まれる利用可能炭水化物量でおこる血糖反応に換算した数値 (利用可能炭水化物量 $\times$ GI/100) がグリセミックロード (GL) である (64)。GI 値は食後血糖値の変化を良く予測し、食品カテゴリーが異なっても同じよう血糖反応を示す (65)。

糖尿病患者の血糖値コントロールの指標として開発された GI は、本来の目的以外にも、米国では慢性疾患のリスクを減らすことを目的とする食品の選択指標として表示することが承認されており、多くのダイエット食の根拠として利用されている (サウスビーチやゾーンなど)。

イタリアで 2013 年に開催された会議 (Glycemic Index, Glycemic Load and Glycemic Response: An International Scientific Consensus Summit) において、GI/GL、あるいは血糖反応と健康に関する科学的なコンセンサスが議論され、科学的な合意事項がまとめられている (66)。

食事における低 GI/GL 値あるいは低 GI 食品の摂取と、2 型糖尿病、循環器疾患、がんなどの発症リスクや肥満に対する有益性も示されているが、必ずしも一貫性のある結果ではない。この理由として測定法とともに方法論の問題に起因することが指摘されている。GI 値は食品固有の数値であることから、個体内でも個体間でも再現性が求められる。そのため、測定法にも検討がくわえられている (67)。

しかしながら、GI 値の信頼性評価と変動要因を検討した研究では、白パンの GI 値を推奨される GI 測定法により 63 名の被験者で測定した結果、平均 GI 値は 62 (SD=15)、CV 値は個人内 (n=3) 20%および個人間 25%と幅があり、AUC の計算方法、サンプル数や基準食と被検食の反復回数、血液採取期間を変化させても改善に結びつかなかったとしている (68)。

さらに、白パンの平均 GI 値変動への寄与は、インスリンインデックス 15%、糖化ヘモグロビン値 16%で、健康人でも血糖値の状態により GI 値の算出に影響し変動を与えることが示され、食品選択のガイドとする場合のアプローチとしての問題点を示唆している。

また、高炭水化物、高脂質、高タンパク質食の各朝食を摂取し、4 時間後に白パン摂取試験を行い、GI 値への影響を検討した研究があり、高タンパク質食では食後血糖値上昇が抑制され、その結果高炭水化物と高脂質の朝食に比べ GI/GL 値が低く見積もられることを報告している (69)。高タンパク質朝食では高脂肪朝食に比べ白パン摂取試験時のインスリン反応も低下していた。食事におけるこれらの主要栄養素の摂取が食事の平均 GI/GL 値の算出に影響し、疾病リスクとの関連性の解釈を変えてしまう可能性が指摘されている。

GI/GL 値は食後血糖値の変化を予測する指標であり、利用可能炭水化物の摂取量やエネルギー摂取量の指標ではないので、GI/GL 値が低く血糖値の上昇が緩やかな食品だから健康に良いと直結して考えることは妥当ではない。

(8) まとめ

- ・ 世界各地で実施された大規模な前向きコホート研究で、バランスのとれた食事が健康維持に重要であることが明らかとなっている。循環器疾患や 2 型糖尿病について、予防効果が確実あるいはほぼ確実と評価される食品として、果物、野菜、ナッツ・種子、全粒穀物、魚介類が、望ましくない食品として赤肉と加工肉が抽出されている。
- ・ 最新の研究成果をもとに、各国ごとの食事スタイルに合わせた食事指針が作成されている。各食事指針には、果物と野菜が必ず含まれている。特定の地域の食事パターンを集約した地中海食や、高血圧症の予防を目的とした DASH 食なども開発されている。
- ・ 食事指針の普及活動のために図示化が行われ、米国ではフードガイドピラミッド、マイピラミッド、現在は簡略化されたマイプレートが利用されている。
- ・ 日本では食生活指針をもとに、食事バランスガイドでコマの図が利用され、穀類（主食）、野菜等（副菜）、魚・肉等（主菜）、牛乳・乳製品、果物の摂取量を示している。
- ・ 世界的に実施された多数の前向きコホート研究の解析により、健康に良いとされる食事指針を遵守するほど、総死亡率の減少、心血管疾患、脳血管疾患の死亡リスクが減少することが示されている。
- ・ 果物の摂取は、総死亡率、循環器疾患および脳血管疾患のリスク低下と強い関連性があることが示されており、疾病予防のために果物を 200-300 g 摂取することが推奨さ

れている。

- ・ 海外の食事指針では果物と野菜を同列に扱う例が多いが、日本食では果物を野菜と同列に扱うことが難しいため、食事バランスガイドでは野菜とは別扱いとなっている。健康のために、果物を 200 g 食べることの有益性を伝える努力が重要である。

〔関係論文〕

1. 今裕訳編. ヒポクラテス全集. 岩波書店, 昭和 6 年.
2. 重 廣 補 註 黄 帝 内 經 素 問 , 国 立 国 会 図 書 館 デ ジ タ ル コ レ ク シ ョ ン .
<http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2555831?tocOpened=1>. (2017.10.9)
3. 千金方 (林億校正本), 早稲田大学図書館古典籍総合データベース画像データ.
http://archive.wul.waseda.ac.jp/kosho/ya09/ya09_00175/ya09_00175_0028/ya09_00175_0028.pdf. (2017.10.9)
4. Report of a WHO Study Group. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 797.
5. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, Switzerland: 2003;916:104–17.
6. The Dietary Guidelines for Americans 2015–2020, eighth edition.
https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf.1
7. 食生活指針 (平成 28 年 6 月一部改正) .
<http://www.maff.go.jp/j/syokuiku/attach/pdf/shishinn-1.pdf>. (2017.12.25).
8. 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>. (2017.12.25)
9. 食育基本法.
http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=417AC1000000063&openerCode=1. (2017.12.25)
10. 第 3 次食育推進基本計画.
<http://warp.da.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/9929094/www8.cao.go.jp/syokuiku/about/plan/pdf/3kihonkeikaku.pdf>. (2017.12.25)
11. 食事バランスガイドについて. http://www.maff.go.jp/j/balance_guide/. (2017.12.26)
12. Gerber M and Hoffman R. The Mediterranean diet: health, science and society. Br J Nutr 2015;113:S4–S10.
13. Trichopoulou A et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348:2599–2608.
14. Appel LJ et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med 1997;336:1117–1124.

15. MyPlate Daily Checklist. <https://www.choosemyplate.gov/MyPlate-Daily-Checklist>. (2017.12.18)
16. 健康的な食事プレート.
<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/japanese/>.
17. Martínez-Alvarez J R et al. A review of graphical representations used in the dietary guidelines of selected countries in the Americas, Europe and Asia. *Nutr Hosp* 2015;32:986–996.
18. Food-based dietary guidelines.
<http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/en/>. (2017.12.25)
19. 「食事バランスガイド」教材
http://www.maff.go.jp/j/balance_guide/b_sizai/kaisetusyo.html. (2017.10.9)
20. 今井 具子他. 食事バランスガイドの料理目安量 (SV) 情報を含む料理データベースを用いた「食事バランス調査」の妥当性の検討. *栄養学雑誌* 2009;67:301–309.
21. SV 早見表. http://www.maff.go.jp/j/syokuiku/zissen_navi/balance/chart.html. (2017.11.27)
22. FAO and Food Climate Research Network. Plates, pyramids, planet. Developments in national healthy and sustainable dietary guidelines: a state of play assessment.
<http://www.fao.org/3/a-i5640e.pdf>. (2017.12.20)
23. Action for Children Eat Better, Start Better.
<https://www.foundationyears.org.uk/eat-better-start-better/>. (2017.12.25)
24. Nutrition Standards in the National School Lunch and School Breakfast Programs; Final Rule. <https://www.fns.usda.gov/school-meals/>. (2017.12.25)
25. Hess JM et al. What is a snack, why do we snack, and how can we choose better snacks? A review of the definitions of snacking, motivations to snack, contributions to dietary intake, and recommendations for improvement. *Adv Nutr* 2016;7:466–75.
26. A Guide to Smart Snack in School. <https://www.fns.usda.gov/tn/guide-smart-snacks-schools>. (2017.12.25)
27. Huijbregts P et al. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997;315:13–17.
28. Jankovic N et al. Adherence to a Healthy Diet According to the World Health Organization Guidelines and All-Cause Mortality in Elderly Adults From Europe and the United States. *Am J Epidemiol* 2014;180:978–988.
29. Kennedy ET et al. The healthy eating index: design and application. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1103–1108.
30. <https://epi.grants.cancer.gov/hei/comparing.html>. (2017.10.7).
31. McCullough ML et al. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1261–1271.

32. Chiuve SE et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr*. 2012;142:1009–1018.
33. Fung TT et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 2008;168:713–720.
34. Trichopoulou A et al. Diet and over all survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457-1460.
35. Fung T T et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005;82:163–173.
36. Lukas Schwingshackl L and Hoffmann G Diet Quality as Assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:780–800.
37. Harmon BE et al. Associations of key diet-quality indexes with mortality in the Multiethnic Cohort: the Dietary Patterns Methods Project. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:587–597.
38. Liese AD et al. The Dietary Patterns Methods Project: Synthesis of findings across cohorts and relevance to dietary guidance. *J Nutr* 2015;145:393–402.
39. Jankovic N et al. WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project. *Am J Clin Nutr* 2015;102:745–756.
40. Stefler D et al. Healthy diet indicator and mortality in Eastern European populations: prospective evidence from the HAPIEE cohort. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:1346–1352.
41. Atkins JL et al. High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men. *J Nutr* 2014;144:673–680.
42. Yu D et al. Adherence to dietary guidelines and mortality: a report from prospective cohort studies of 134,000 Chinese adults in urban Shanghai. *Am J Clin Nutr* 2014;100:693–700.
43. Jannasch F et al. Dietary patterns and type 2 diabetes: A systematic literature review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr* 2017;147:1174–1182.
44. Maghsoudi Z et al. Empirically derived dietary patterns and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis on prospective observational studies. *Public Health Nutr* 2015;19:230–241.
45. Maki KC et al. Limitations of Observational Evidence: Implications for Evidence-Based Dietary Recommendations. *Adv Nutr* 2014;4:7–15.
46. Kurotani K et al. Quality of diet and mortality among Japanese men and women: Japan public Health Center based prospective study. *BMJ* 2016;352:i1209.
47. Nanri A et al. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed by a food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *J Epidemiol* 2012;22:205–215.

48. Nanri A et al. 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* 2017;12:e0174848.
49. Micha R et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS ONE* 2017;12: e0175149.
50. Micha R et al. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States *JAMA*. 2017;317:912-924.
51. de Oliveira Otto MC et al. The Impact of Dietary and Metabolic Risk Factors on Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mortality in Brazil. *PLoS ONE* 2016;11:e0151503.
52. Schwingshackl L et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1462–73.
53. Bechthold A et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; [//doi.org/10.1080/10408398.2017.1392288](https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1392288)[Epub ahead].
54. Schwingshackl L et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017;32:363–375.
55. Schwingshackl L et al. Food groups and risk of hypertension: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr* 2017;8:793–803.
56. Miller V et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2037-2049.
57. Del Gobbo LC et al. Assessing global dietary habits: a comparison of national estimates from the FAO and the Global Dietary Database. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1038–1046.
58. Micha R et al. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open* 2015;5:e008705.
59. Dehghan M et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2050-2062.
60. Jenkins DJ et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362–336.
61. Venn BJ & Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet–disease relationships. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:S122–S131.

62. Atkinson FS et al. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: 2281–2283.
63. Foster-Powell K et al. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76:5–56.
64. Salmerón J et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20:545–550.
65. Brand-Miller JC et al. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1000 foods. *Am J Clin Nutr* 2009;89:97–105.
66. Augustin LSA et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25: 795–815.
67. Wolever TMS et al. Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:475–482.
68. Matthan NR et al. Estimating the reliability of glycemic index values and potential sources of methodological and biological variability. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1004–1013.
69. Meng H et al. Effect of prior meal macronutrient composition on postprandial glycemic responses and glycemic index and glycemic load value determinations. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1246–1256.

(小川一紀)

2 果物に含まれる主な機能性成分

1) 果物に多い栄養成分（ビタミン、ミネラル、食物繊維）

(1) 日本国内における果物摂取量の現状

果物や野菜は毎日の食生活に欠かすことができない食品である。現在、食事バランスガイドでは、1日当たり野菜を350g、果物は200g食べることを目標量として示している(1)。しかしながら、平成27年「国民健康・栄養調査」によると、実際の摂取量は野菜では281.9gで目標よりもおよそ70g少なく、果物では107.6gで100gくらい少なくなっている(2)。果物の摂取量には、ジャムや果汁飲料などの加工品も含まれているので、実際に生果で摂取している量は96gほどである。

果物や野菜を摂取することの意義は、ビタミンやミネラル、食物繊維が豊富に含まれること、エネルギーや脂肪が少ないので肥満予防につながることで、また様々な健康機能性成分を含んでいるので、各種の生活習慣病の予防につながるなどがあげられる(3)。

（２）日本人が果物から摂取している栄養素とその機能

実際に日本人がこれらの栄養素をどれくらい果物から摂取しているのかを平成 27 年「国民健康・栄養調査」のデータをもとに図 1 にまとめた。

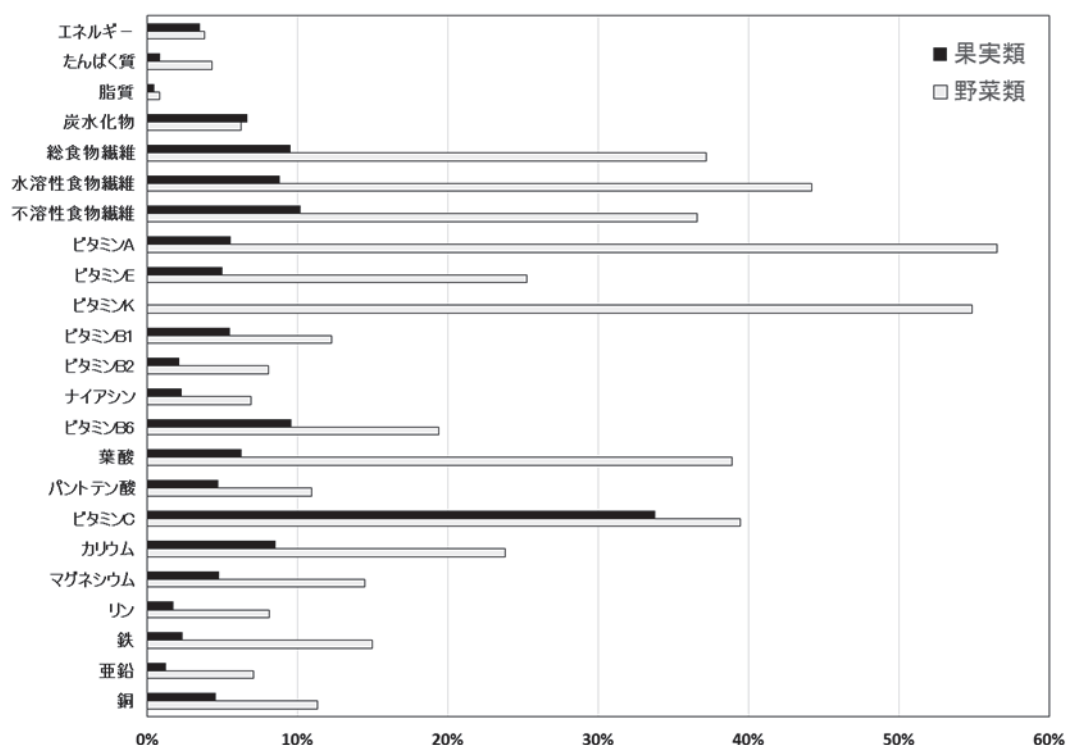


図1 日本人の1日当たりの摂取栄養素のうち果物・野菜から摂取している割合(%)

目標値である 200 g のおよそ半量しか食べていない果物であるが、それでも日本人が毎日摂取している各種栄養成分のうち、ビタミン C ではおよそ 34% を果物から摂取していることがわかる。食物繊維ではおよそ 10%、その他のビタミン類やミネラル類ではおよそ 5 % 前後を果物から摂取している。

目標値である 200 g を摂取すれば単純にこれらの微量栄養素や食物繊維を 2 倍以上摂取することができ、果物の摂取量を 2 倍に増やしたとしても、総摂取エネルギーに占める果物の割合はわずか 7% にしか過ぎない。

また摂取する果物の種類によっても摂取できるこれらの栄養素も異なってくる。平成 28 年度の家計調査によると 1 世帯当たりの果物購入量で 1 位はりんご、2 位バナナ、3 位がみかんとなっている (4)。これらの主要な果物について代表的な微量栄養素と食物繊維の含有量を比較したのが図 2 である。

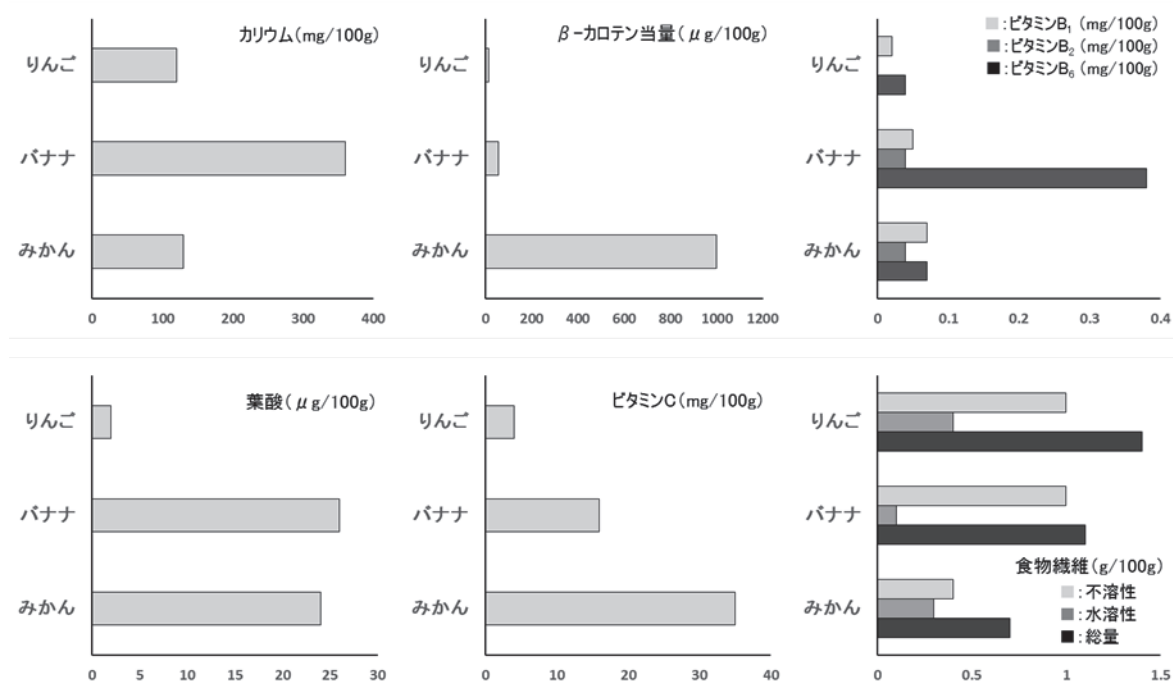


図2 主要な果物別にみたビタミン・ミネラル・食物繊維の含有量

カリウムやビタミン B₆ の摂取源としてはバナナが大きいことがわかる。しかしながらビタミン A (β-カロテン当量) やビタミン C ではみかんが大きく、りんごでは比較的食物繊維の多いことがわかる。

カリウム細胞内液に多く細胞外液に存在するナトリウムとバランスをとりながら、血圧を調整したり細胞の機能を正常に保ったりして、生体の恒常性を維持する重要なミネラルである。ナトリウムの過剰摂取は高血圧の原因になるが、その一方でカリウムは血圧を下げる働きがあることが知られている。

ビタミン B₆ はたんぱく質からのエネルギーの産生と皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素である。ビタミン A は夜間の視力の維持を助け、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素である。ビタミン C は皮膚や粘膜の健康維持を助けるとともに、強力な抗酸化作用を持つことから様々な生活習慣病の予防に役立つ栄養素である。さらにビタミン C は生体内でコラーゲンが合成される際に必要な栄養素でもあるため、健康な骨や肌の維持にとってとても重要な栄養素であるといえる。バナナやカンキツ類に多い葉酸は、たんぱく質や細胞をつくる時に必要な DNA などの核酸を合成する重要な役割があるが、近年では脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患を防ぐという研究結果が数多く報告されるようになってきた。また妊婦においては神経管閉塞障害の発症リスク低減のため葉酸を含んだバランスの良い食事の摂取が望まれている (5)。

不溶性食物繊維は胃や腸で水分を吸収して大きくふくらみ、腸を刺激して蠕動運動を活発にするため便通を促進する作用がある。これに対して水溶性の食物繊維は胃腸内をゆっくり移動するため、お腹がすきにくく、食べすぎを防ぐ作用が期待できる。また水溶性の食物繊維には糖質だけでなく、食事からの脂質吸収抑制作用も明らかになっており、脂血異常症の予防にも効果が期待出来る。

（３）まとめ

現在の日本人が毎日食品から摂取している総エネルギーのうち、果物が占めるのはわずかに 3.5%に過ぎない。果物には野菜と同じようにビタミン・ミネラル・食物繊維が豊富に含まれており、果物の量を増やすことは、健康維持・増進に重要なこれらの栄養成分を増やすことにつながるといえる。

〔関係論文〕

1. 農林水産省食事バランスガイドについて. http://www.maff.go.jp/j/balance_guide/. (2017.12.2).
2. 平成 27 年国民健康・栄養調査報告. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h27-houkoku.html> (2017.12.2).
3. Slavin JL et al. Health Benefits of Fruits and Vegetables. *Adv Nutr.* 2012; 3(4):506–516.
4. 家計調査報告（家計収支編）—平成 28 年（2016 年）平均速報結果の概要—, <http://www.stat.go.jp/data/kakei/sokuhou/nen/index.htm> (2017.12.2).
5. 厚生労働省報道発表資料「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係わる適切な情報提供の推進について」
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0201-3a3-03c.pdf> (2018.3.6)

（杉浦 実）

2) ポリフェノール

果物や野菜の摂取が疾病リスクの低減と関連することは、多数の疫学研究により示されている。その理由が、食品に含有される成分によるという考えは必然的である。果物に普遍的に含まれるビタミン類、カリウム、食物繊維などの栄養成分が要因であれば、効果の強さは果物の種類による差異はあまりないだろうし、果物により種類や含有量が異なる植物化学成分によるのであれば、特定の果物で効果が検出される可能性がある。特定の果物で効果が見られれば、その果物に多く含まれる植物化学成分の効果であることが示唆される。特定の成分の有効性を評価するためには、それらの成分の摂取量を推定しなければならない。

食品に含まれる植物化学成分として重要なものとして、ポリフェノール類がある。ポリフェノールのポリはギリシャ語で多数（poly）の意味で、複数のフェノール性水酸基を有する構造をもつ成分である（フェノール性水酸基が 1 個の場合もポリフェノール類に含めることもある）。生合成経路の違いから骨格の異なる成分群が存在し、フラボノイド、ヒドロキシ桂皮酸類、ヒドロキシ安息香酸類などに分けることができる。

フラボノイドは基本骨格により、カルコン、フラバノン、フラボン、フラバノール（あるいはフラバン-3-オール）、フラボノール、アントシアニジン、プロアントシアニジン、イソフラボノイドに分類される。また、精油やクマリン類の一部、ブドウにも含まれるスチルベノイドもポリフェノールに分類できる。

日本人（610 名、平均年齢 67.3 歳）の場合、1 日のポリフェノール摂取量の平均は 1492mg

であり、最小 183mg から最大 4845mg の幅があることが報告されている(1)。飲料からの摂取量が 1180mg と多く、ほぼコーヒー(645mg)と緑茶(397mg)で占められている。食品からの摂取量は 312mg で、野菜(102mg)、穀類(47mg)、果実(44mg)、豆類(44mg)、調味料(40mg)と続く。この推計では、フォリンーシオカルト法による総ポリフェノール量を利用しているので、ポリフェノールの種類は不明である。

ポリフェノール類に限らず個々の植物化学成分ごとの摂取量の推定には、食物摂取頻度調査による果物の種類別の摂取量と果物に含まれる植物化学成分の含有量データベースを組み合わせる必要がある。果物や野菜を含む多くの種類の食品中のフラボノイドを含むポリフェノール類の含有量は多くの分析報告があり、それらのデータを収集したデータベースが構築されており、米国農務省(USDA)のデータベース(2)、フランス国立農業研究所他によるデータベースシステム(Phenol-Explorer)などが知られている(3, 4)。これらのデータベースは定期的に更新されている。

食品成分抗酸化能測定法の一つである鉄(III)イオン還元能測定法(FRAP法)により、総ポリフェノール量を評価した報告があり、生鮮果実・果実加工品(278種)、野菜・野菜加工品(303種)を分析している(5)。

ところで、ポリフェノールには溶媒抽出されるものだけではなく、抽出されない・されにくいものも存在する。しかし、ほとんどのポリフェノール分析値は抽出されたものに限られている。食品からは、実際には抽出可能なものと非抽出性のポリフェノールの両者を摂取している。また、未知の成分や同定されていないポリフェノール類があれば、これらの摂取量は把握できない。さらに、食物摂取頻度調査をもとにポリフェノール摂取量を推定するため、その数値には不確実性が伴う。血液や尿中の未変化のポリフェノール成分やその代謝物の濃度を指標にした解析などを組み合わせた、ポリフェノール摂取量の評価が必要と考えられている(6)。

(1) がん

前述した2種のポリフェノールデータベースを使用して、総フラボノイド、フラボノイド種類別の摂取量と総死亡、心血管疾患、がんリスクとの関連を、ランダムに選んだ75歳以上の女性1063名を対象にした5年間の死亡率をもとに検討した報告がある(7)。フラボノイド摂取量を、低・中・高摂取群に分けており、それぞれUSDAデータベースでは547mg/日以下・547mg/日-813mg/日未満・813mg/日以上、Phenol-Explorerデータベースでは525mg/日未満・525mg/日-788mg/日未満・788mg/日以上となっている。結果、フラボノイド摂取量最低三分位に対する最高三分位の総死亡の多変量調整後のリスクは、USDAデータベースで算出した場合は63%、Phenol-Explorerデータベースで算出した場合は64%の低下、循環器疾患死亡リスクは64%および68%の低下、全がん死亡リスクは、75%および74%の低下を認めるとしている。フラボノイド摂取は、がんおよび循環器疾患の予防に有益である可能性が示唆される。がんの発生部位別にポリフェノール摂取量とがんリスクの関連性を以下にまとめる。

乳がん: フラボンとフラボノールの摂取との関連に関するメタ解析が行われている(8)。フラボノイドの種類別に低摂取群に対する高摂取群の乳がんリスクは、フラボノールで18%、フラボンで17%の有意な低下を認めるが、フラバノン-3-オール、フラバノン、ア

ントシアニン類、総フラボノイドは有意な関連性を示さないとしている。閉経前と閉経後に分けた場合のリスクは、閉経後の女性ではフラボノール、フラボンまたはフラバン-3-オール摂取量は乳がんリスク低下と関連するが、閉経前の女性ではそのような傾向は観察されなかった。この研究から、フラボノールとフラボンの摂取は、特に閉経後の女性の乳がんリスク低下と関連することが示唆される。

食道と胃がん：フラボノール摂取と食道と胃がんのリスクとの関連についてのメタ解析では、フラボノールの高摂取は、胃がんリスクが特に女性と喫煙者で低下するとしている(9)。

結腸・直腸がん：医療従事者が参加する2つの大規模前向きコホートにおける26年間の追跡調査で、フラボノイド摂取と結腸・直腸がんリスクとの関連性は、フラボノール、フラボン、フラバノン、フラバン-3-オール、アントシアニンのいずれの種類においても認められなかったとする報告がある(10)。結腸がんと直腸がんに分けて解析しても関連性は認められていない。

(2) 循環器疾患

総フラボノイド摂取量と総死亡と循環器疾患リスクの関係について、2016年までの15の前向きコホート研究のメタ解析では、総フラボノイド摂取量最低群に対する最高群の総死亡リスクは14%の有意な低下、循環器疾患死亡で14%の有意な低下を認めるという報告がある(11)。同様に10の前向きコホート研究のメタ解析では、総フラボノイド摂取量最低群に対する最高群の総死亡リスクは18%の有意な低下、循環器疾患死亡と冠動脈疾患については15%および16%のわずかに有意なリスク低下が認められるとしている(12)。また、総フラボノイド摂取量と総死亡の用量反応関係は直線的でなく、リスクが最低となる摂取量を200mg/日と見積もっている(12)。

フラボノイドの種類別摂取量と循環器疾患リスクとの関連についての解析では、各フラボノイド摂取量最低群に対する最高群の循環器疾患リスクは、アントシアニン 11%、プロアントシアニン 9%、フラボン 12%、フラバノン 12%、およびフラバン-3-オール 13%の有意な減少を示すとしている(13)。同様にフラボノール摂取量も、循環器疾患リスク低下と関連するとしている。フラボノール摂取量の10mg/日ごとの増加で循環器疾患リスクは5%の減少を示した。本メタ解析は、食物からの6種のフラボノイド、すなわちフラボノール、アントシアニン、プロアントシアニン、フラボン、フラバノンおよびフラバン-3-オール摂取は心血管疾患リスクを有意に低下させることを示唆する。

アントシアニン、フラバノン摂取と心筋梗塞リスクとの関係については、アントシアニン摂取量とすべての心筋梗塞リスクおよび致死性の心筋梗塞リスクとの関連性は認められないが、非致死性の心筋梗塞リスクは、多変量調整後アントシアニン摂取量最低五分位に対して最高五分位で、13%の有意な減少を認め、この関連性は正常血圧のグループではより強い19%のリスク低下を示した(14)。アントシアニン摂取と脳卒中リスクとの関連性は認められなかった。フラバノン摂取と心筋梗塞および脳卒中リスクとの関連性は認められないが、脳梗塞リスクはフラバノン摂取量最低五分位に対して最高五分位では22%の有意な減少を示し、参加者の年齢が65歳以上でリスク低下は最大であった。果物由来のフラボノイド摂取量の増加は、男性において非致死性の心筋梗塞および脳梗塞のリスクを低

下させた。

フラボノール摂取は脳卒中リスク低下との間に有意な関連性を示し、低摂取群に対して高摂取群では 14%の有意なリスク減少、男女別に分けると男性では 26%の有意なリスク低下が認められるが、女性では有意な低下は認められていない (15)。また、フラボノール摂取量 20mg /日の増加につき脳卒中発症リスクは 14%の低下を示すとしている。

(3) アテローム性動脈硬化症

USDA のポリフェノールデータベースから算出した紅茶と紅茶以外のフラボノイド摂取量と、75 歳以上のオーストラリア在住女性のアテローム性動脈硬化症の死亡リスクを解析した結果、フラボノイド摂取量最低分位に対する最高分位の死亡リスクは、紅茶と紅茶以外のフラボノイドをあわせた場合 73%、紅茶フラボノイドでは 62%、紅茶以外のフラボノイドでは 59%の低下を認めるとしている (16)。また、フラボノールの摂取量の 65%は紅茶に由来するが、紅茶由来と紅茶以外由来のフラボノールは独立してアテローム性動脈硬化症の死亡リスクの低下と関連し、ともに有益としている。

(4) 2 型糖尿病

EPIC-InterAct 症例コホート研究において、食事摂取頻度調査から Phenol-Explorer および USDA ポリフェノールデータベースを用いて推定されたフラボノイド摂取量と 2 型糖尿病発症リスクに関するメタ解析が行われている (17)。フラバノール、フラボノール (ミリセチン) とプロアントシアニジン (二量体) 摂取と 2 型糖尿病リスクとの関連が検討されている。フラバノール類は、いずれのフラバノール単量体も摂取量と 2 型糖尿病発症リスクとの間に多変量モデルで有意な負の傾向が認められ、プロアントシアニジン二量体摂取量の最低五分位に対する最高五分位の 2 型糖尿病リスクは 19%の有意な低下を示すが、三量体やより高い重合率のプロアントシアニジンでは有意なリスク低下は認められていない。ミリセチンは、23%の有意な 2 型糖尿病発症リスク低下を示した。ヨーロッパでの国別の大規模な前向きコホート研究は、それぞれのフラボノイドが、2 型糖尿病発症の病因において異なる役割を有することを示唆する。

総フラボノイド摂取量と 2 型糖尿病リスクとの関連性については、米国の 6 つの前向きコホートを含む報告のメタ解析で、摂取量最低群に対して最高群で、9 %の有意なリスク低下を認めている。さらに、総フラボノイド摂取量の増加は、500mg /日で 5 %の有意な発症リスク低下を認めている。層別解析では、20 年間の研究期間において、有益な効果は平均 40 歳以上の米国住民で観察された (18)。

(5) 心血管代謝疾患のバイオマーカー

循環器疾患や糖尿病に関連するバイオマーカーとなる、トリアシルグリセロール (TG) 値、総コレステロール (TC) 値、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) 値、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C) 値、収縮期・拡張期血圧値、空腹時血糖値に対するフラボノール類の効果を検討するランダム化比較試験が行われている。投与フラボノールは、ケルセチンあるいはその配糖体のイソケルセチン (グルコース配糖体)、ルチン (ルチノース配糖体) であり、市販品あるいはタマネギ鱗片抽出物を用いている。い

ずれも、腸内において加水分解によりケルセチンになる。介入試験におけるケルセチン摂取量は 6 mg-1 g、介入期間は 4-12 週、参加者の健康状態（健康、メタボリックシンドローム、非アルコール性脂肪性肝疾患、2 型糖尿病）も様々である。ランダム化比較試験（18 研究）のメタ解析の結果が報告されており、投与群で、TG 値、TC 値、LDL-C 値の減少、HDL-C 値の増加、収縮期・拡張期血圧の減少、空腹時血糖値の有意な減少を示している（19）。しかし、エビデンスレベルは中あるいは低であり、有益性を確実にするにはエビデンスレベルの高いランダム化比較試験の必要があるとしている。

（6）肥満

多くの場合、成人の体重は年齢とともに増加する傾向がある。米国の医療従事者の参加を得た 3 つの前向きコホート研究の 24 年間の追跡調査で、4 年間で 1 kg-2 kg の体重増加が観察されている。フラボノイド摂取と体重維持についての関連性をフラボノイドの種類別に解析した結果、フラボノール、フラバノール、アントシアニン、フラボノイドポリマー（プロアントシアニジンなど）を多く含む食品の摂取により、体重の増加が抑えられる可能性があることが示されている（20）。

地中海食による疾病予防を調査する PREDIMED 研究の 5 年間の追跡で、循環器疾患高リスク高齢者の体重、BMI、ウェスト周囲長などの変化と、尿中総ポリフェノール量（フオリン-シオカルト法による没食子酸相当量）との間に、負の関連性を示し、抗肥満作用の可能性を報告している（21）。

また、尿中総ポリフェノール量は、心血管疾患のリスク要因となる、血漿トリグリセリド値、血糖値、拡張期血圧値の低下と関連することも報告している（22）。本研究ではポリフェノール代謝物を見ており、摂取したポリフェノール種との関連性は不明である。

（7）摂取後のポリフェノールの変化

食品に含まれる植物化学成分は、体内に吸収された後、血流により組織や器官に分布し、肝臓などで代謝され、最終的に尿や糞とともに排泄される。吸収段階では、腸管細胞において配糖体の加水分解、腸内細菌による化学構造の変換が起こる。吸収後、血中に移行した成分の多くは、肝臓を経由する時に極性の高いグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体に変化し、体内を循環しながら腎臓から尿中に排泄される。ポリフェノール類も分解物を含め、12-48 時間程度で血中に認められなくなる。ある成分が血中あるいは到達した組織で効果を発現するためには一定の濃度が必要なので、食品とともに摂取された成分の有効性は、摂取した成分そのものと代謝物、それらの体内での分布と濃度を含め、多くの要素から検討する必要がある。

アントシアニン（シアニジン-3-グルコシド、C3G）を摂取したヒト試験では、C3G は血液中に検出されるものの濃度は低く、C3G の主要な代謝分解産物であるバニリン酸とその硫酸抱合体、フェルラ酸、馬尿酸に比べるとわずかである。また、C3G の血中濃度のピークは 1.8 時間で 6 時間後には検出されなくなる一方、代謝物は 24 時間に血中濃度のピークとなるものが多く、48 時間後でも検出される（23）。臓器内のアントシアニンの分布については、豚への 4 週間のブルーベリーパウダー投与試験により、肝臓、眼球、大脳皮質、小脳から配糖体が検出されている（24）。

プロシアニジン類は二量体から多量体の混合物として果実に含まれる場合が多い。これらが実際に腸管から吸収されて血液に分布するかどうかは検討されており、単量体は吸収されるが、二量体はわずかに吸収され、多量体は腸管から吸収されないこと、また腸内細菌により単量体に分解されないことが示されている (25, 26)。

また、精製した (-) -エピカテキン、プロシアニジン B1 (二量体)、プロシアニジン多量体を摂取するヒトでのランダム化比較試験では、血中、尿中での支配的な代謝産物は、グルクロン酸抱合化、硫酸抱合化、メチル化をうけた (-) -エピカテキンおよび 5- (3', 4'-ジヒドロキシフェニル) バレロラクトン (VL) で、プロシアニジン B1 および 4-ヒドロキシ-5- (3', 4'-ジヒドロキシフェニル) 吉草酸 (VA) とこれらの抱合体が少量検出されている。VL と VA は、多量体の重合度に加え個人間でも大きな変動が認められ、腸内環境の違いも関連している。この研究でも、プロシアニジン B1 と多量体は、腸内で単量体 (エピカテキン) に変化しないことが示されている (27)。

ポリフェノールには抗酸化作用があるが、果物などの摂取による血中の抗酸化活性測定値の上昇はポリフェノール類ではなく、同時に摂取される果糖が原因となり増加する尿酸である可能性が指摘されている (28)。ルチン (500mg/日) を摂取する 6 週間のランダム化比較試験では、血漿にルチンのアグリコンであるケルセチンやその代謝物を認めるものの、尿中の酸化ストレスマーカーであるマロンジアルデヒド、8-イソ-プロスタグランジン F2 α 、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンに差は認められないという報告がある (29)。

ポリフェノール類の摂取による健康上の有益性は、化学的な抗酸化作用の可能性もあるが、体内で起こる酸化的な環境 (血小板活性化、血管拡張反応、炎症反応など) に対する、レセプター、細胞シグナル伝達、遺伝子発現レベルでの抑制作用が関与する可能性が示唆されている (30)。前向きコホート研究や介入試験により認められるフラボノイドの効果の本質が、それらの代謝産物による可能性があることから、食品の種類や摂取量と尿中のポリフェノール類の代謝物との関連性を調べる研究も行われている (31, 32, 33, 34)。

(8) まとめ

- ・ ポリフェノール類の摂取と疾病予防に関する研究は、大規模な前向きコホート研究やランダム化比較試験などでその有益性が示唆され、総死亡、一部のがん、循環器疾患、2 型糖尿病などのリスクの低下と関連している。
- ・ フラボノイドの基本構造によって、リスク低下との関連性が認められる疾病が異なっている。ポリフェノール類は、チャやコーヒーからの摂取量が多いが、果物からの摂取比率が多いものとして、フラバノンやフラボンには主にカンキツ類から、アントシアニンには主にブルーベリーから摂取している。
- ・ ポリフェノール類は摂取後、ほとんどは腸内細菌により分解されて吸収され、血中には代謝前のポリフェノールはわずかにしか検出されず、分解物が支配的な成分である。したがって、体内で作用する物質は分解物である可能性がある。
- ・ 吸収された成分は数時間から 2 日ほどで尿や糞とともに体内から排泄されてしまう。したがって、ポリフェノール類の効果を期待するためには、日常的に補給する必要がある。サプリメントという考え方もあるが、疫学研究のデータは食事から摂取したポリフェノール類を対象にしているので、食品からの摂取が望ましいと考えられる。

- ・ ポリフェノール類の健康における有益性は、化学的抗酸化作用の可能性もあるが、内生的な酸化環境、例えば抗血小板作用、血管拡張反応、抗炎症反応に対する、レセプター、細胞シグナル伝達、遺伝子発現レベルでの作用によるものであることが示唆されている。

〔関係論文〕

1. Taguchi C et al. Estimated dietary polyphenol intake and major food and beverage source among elderly Japanese. *Nutrients* 2015;7:10269–10281.
2. USDA Special Interest Databases on Flavonoids.
<https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md/beltsville-human-nutrition-research-center/nutrient-data-laboratory/docs/usda-special-interest-databases-on-flavonoids/> (2017.12.30).
3. Neveu V et al. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)* 2010;2010:bap024.
(doi: 10.1093/database/bap024)
4. Phenol-Explorer 3.6. <http://phenol-explorer.eu>. (2017.11.13).
5. Carlsen MH et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J* 2010;9:3.
6. Pinto P and Santos CN. Worldwide (poly)phenol intake: assessment methods and identify gaps. *Eur J Nutr* 2017;56:1393–1408.
7. Ivey KL et al. Flavonoid intake and all-cause mortality. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1012–1020.
8. Hui C et al. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One* 2013;8:e54318.
9. Xie Y et al. Dietary Flavonols Intake and Risk of Esophageal and Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutrients*. 2016;8:91.
10. Nimptsch K et al. Habitual intake of flavonoid subclasses and risk of colorectal cancer in 2 large prospective cohorts. *Am J Clin Nutr* 2016;103:184–191.
11. Kim Y and Je Y. Flavonoid intake and mortality from cardiovascular disease and all causes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr ESPEN* 2017;20:68–77.
12. Liu XM et al. Dietary total flavonoids intake and risk of mortality from all causes and cardiovascular disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Nutr Food Res* 2017;61:1601003.
13. Wang X et al. Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2014;111:1–11.
14. Cassidy A et al. Habitual intake of anthocyanins and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 587–594.
15. Wang ZM et al. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition* 2014;30:518–523.

16. Ivey KL et al.. Tea and non-tea flavonol intakes in relation to atherosclerotic vascular disease mortality in older women. *Br J Nutr* 2013;110:1648–1655.
17. Zamora-ros R et al. Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations. *J Nutr* 2014; 144: 335–343.
18. Liu YJ et al. Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr* 2014;33:59–63.
19. Menezes R et al. Impact of flavonols on cardiometabolic biomarkers: A meta-analysis of randomized controlled human trials to explore the role of inter-individual variability. *Nutrients* 2017;9:117.
20. Bertoia ML et al. Dietary flavonoid intake and weight maintenance: Three prospective cohorts of 124086 US men and women followed for up to 24 years. *BMJ* 2016;352:i17.
21. Guo X et al. Polyphenol levels are inversely correlated with body weight and ebesity in an Elderly population after 5 years of follow up (The Randomised PREDIMED Study). *Nutrients* 2017;9:452.
22. Guo X et al. Effects of polyphenol, measured by a biomarker of total polyphenols in urine, on cardiovascular risk factors after a long-term follow-up in the PREDIMED study. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2572606.
23. de Ferras RM et al. The pharmacokinetics of anthocyanins and their metabolite in humans. *Br J Pharmacol* 2014;171:3268–3282.
24. Kalt W et al. Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. *J Agric Food Chem* 2008;56:705–712.
25. Zhang L et al. The absorption, distribution, metabolism and excretion of procyanidins. *Food Funct.* 2016;7:1273-1281.
26. Ottaviani JI et al. Intake of dietary procyanidins does not contribute to the pool of circulating flavanols in humans. *Am J Clin Nutr* 2012;95:851–858.
27. Wiese SC et al. Comparative biokinetics and metabolism of pure monomeric, dimeric, and polymeric flavan-3-ols: a randomized cross-over study in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59:610-621.
28. Silvina B and Frei B. Consumption of flavonoid-rich food and increased plasma antioxidant capacity in humans: Cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic Biol Med* 2006;41:1727–1746.
29. Boyle SP et al. Bioavailability and efficiency of rutin as an antioxidant: a human supplementation study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:774–782.
30. Goszcz K et al. Bioactive polyphenols and cardiovascular disese: chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response? *Br J Pharmacol* 2017;174:1209–1225.
31. Zamora-Ros R et al. Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies: current tools and applications and their limits.

Am J Clin Nutr 2014;100:11–26.

32. Pérez-Jiménez J et al. Urinary metabolites as a biomarkers of polyphenol intake in humans: a systematic review. Am J Clin Nutr 2010;92:801–809.
33. Clifford MN et al. Human studies on the absorption, distribution, metabolism, and excretion of tea polyphenols. Am J Clin Nutr 2013;98:1619–1630.
34. Edmands WM et al. Polyphenol metabolome in human urine and its association with intake of polyphenol-rich foods across European countries. Am J Clin Nutr 2015;102:905–913.

(小川一紀)

3) カロテノイド

(1) カロテノイドについて

カロテノイドは果物・野菜に多く含まれている天然色素成分で、これまでにおよそ 800 種類が単離同定されている (1)。カロテノイドは 8 個のイソプレレン単位が結合して構成された炭素数 40 の基本骨格を有する化合物群の総称であり、9 個の共役二重結合からなる炭素数 22 のポリエン部とその両末に水酸基やカルボニル基、カルボキシ基、エポキシ基等が付いた構造を有している (2)。

人は普段の食生活において様々な食品からカロテノイドを摂取している。ヒト血中に存在する主要なカロテノイドには、リコペン・ α -カロテン・ β -カロテン・ルテイン・ゼアキサンチン・ β -クリプトキサンチンの 6 種があり (図 1) (3)、このうち体内でビタミン A に変換されるのは α -カロテン・ β -カロテン・ β -クリプトキサンチンの 3 つである。

近年、カロテノイドの生体調節機能に関する研究が大きく進展し、ビタミン A としての働き以外にも、がんや循環器疾患、糖尿病などの生活習慣病に対する予防効果等、新たな生体調節機能が次々と明らかになってきた (4-6)。現在、がんや心筋梗塞、糖尿病、肝臓疾患など様々な生活習慣病の発症に酸化ストレスが関与することが多くの研究で明らかになっているが、カロテノイド類はその化学構造上に二重結合を多く含むために抗酸化作用が大きく、酸化ストレスから防御することで様々な病気の予防に役立つのではないかと考えられている。

ところで、ヒト血中に存在する主要なカロテノイド 6 種のうち β -クリプトキサンチンの生体調節機能に関する研究については β -カロテンやリコペン等に比較して著しく遅れている。 β -クリプトキサンチンは日本のうんしゅうみかん (以下、みかん) に高濃度

で含まれるが、我が国のようにみかんを日常的に食す習慣がない諸外国では血液中や母乳

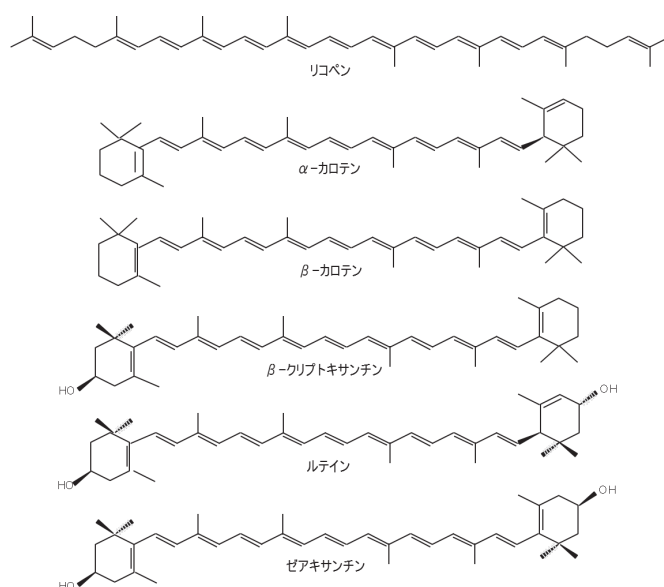


図1 ヒト血中に存在する主要なカロテノイド

中の β -クリプトキサンチン濃度が低く、他のカロテノイドほど重要視されなかったのではないかと考えられる。我が国でみかんはりんごに次いで消費量の多い国産果樹であることから、 β -クリプトキサンチンの摂取量や血中濃度の高い人が諸外国とは比較にならないほど多いと考えられる。そのため、 β -クリプトキサンチンが日本人の健康に対して大きく貢献しているのではないかと推察される。

（２） β -クリプトキサンチンの血中濃度と疫学研究からみた β -クリプトキサンチンの特徴

これまでに報告されている欧米における栄養疫学研究のデータをみると興味深いことがわかる。それは β -クリプトキサンチンの摂取量が少ない割にその血中濃度が高く維持されていることである（7, 8）。例えば、オーストラリアの研究グループの報告では、 β -クリプトキサンチンの1日あたりの摂取量は0.2mgと β -カロテンやリコピンなどの10分の1であるのに、血中濃度はほぼ同じレベルであった。即ち、 β -クリプトキサンチンは吸収され易く、また体内に比較的長く維持されることが推察される。

また農研機構の調査から、血中 β -クリプトキサンチンレベルはみかんシーズンである1月にみかんの摂取頻度に依存して著しく上昇すること（図2）（9）、みかん産地である9月でも冬場のみかん摂取頻度が高い人ほど有意に高いことがわかった。この結果は、 β -クリプトキサンチンが比較的長期間に渡り体内に蓄積されることを示している。また血中 β -クリプトキサンチン濃度の年内季節変化を詳細に追跡調査したところ、血中 β -クリプトキサンチン濃度に影響する要因は食品ではみかんのみであることが明らかになっている（10）。

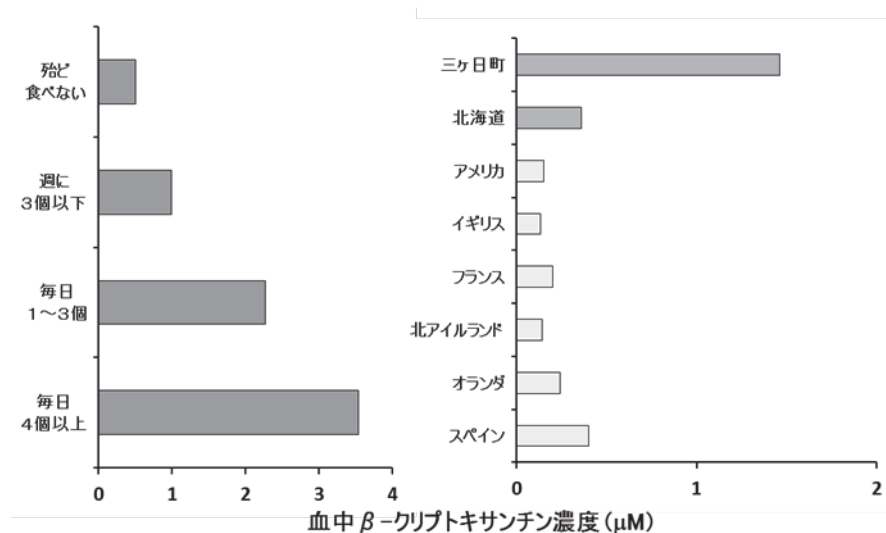


図2 みかんの摂取頻度別に見た血中 β -クリプトキサンチンレベルと各地域別に見た血中レベルの国際比較
 左グラフ： みかん摂取頻度と血中 β -クリプトキサンチンレベルとの関連をみかんシーズンの1月に静岡市で調査した。右グラフ： 三ヶ日町研究（4月に実施）での女性被験者の平均値をこれまでに報告されている他の地域でのデータと比較した。

近年、果物・野菜の摂取と生活習慣病との関連についての栄養疫学研究は目覚ましい成果を上げているが、これら生活習慣病の予防効果の一つにカロテノイドが大きく関わっているのではないかと考えられている。そこで多くの研究者がカロテノイドに着目し、どのカロテノイドが最も関連があるのかを解析している。これまでのカロテノイドに関する疫学研究を調べると、興味深いことにカロテノイドの中では β -クリプトキサンチンのみに関連が認められたとする結果が、肺がん、糖尿病、リウマチ等で報告されている(11-13)。特に喫煙者における肺がんリスクと有意な負の関連が認められたとする調査結果が複数報告されていることは興味深い点である。 β -クリプトキサンチンは他のカロテノイドにはない優れた生体調節機能を有することが考えられるが、どのようなメカニズムによるものなのかは今後の研究成果に期待したい。

β -クリプトキサンチンは環化した炭素鎖末端の一方だけに OH 基を有するカロテノイドである。そのためキサントフィルであるにもかかわらず、ビタミン A 効力を有し、カロテンバインディング蛋白やレチノイン酸受容体にも結合能力を有することが明らかになっている(14, 15)。また一方で、OH 基を有するため β -カロテンよりは極性が高く、両末端に OH 基を有するルテインやゼアキサンチンほど極性の強さは無い。このような β -クリプトキサンチンの物理化学的な性質の違いによって、組織や細胞内での局在が他のカロテノイドとは微妙に異なることが、 β -クリプトキサンチンの多様な性質を示すことに関係しているものと考えられる。その詳細は現在のところ不明であり、今後の更なる検討が必要である。

日本国内では、 β -クリプトキサンチンと生活習慣病リスクに着目した栄養疫学調査(三ヶ日町研究)が、みかん産地住民を対象にして継続的に行われている。三ヶ日町研究は平成 15 年度より、農研機構果樹茶業研究部門と浜松医科大学、そして当時の三ヶ日町役場住民福祉課の 3 機関合同による調査として開始された。三ヶ日町では住民の多くがみかん産業に従事しているため、みかんの摂取量が著しく多い地区といえる。また一方でほとんどみかんを食べない住民もいるため、血中 β -クリプトキサンチン値が幅広く分布している集団であり、 β -クリプトキサンチンの有用性を疫学的に検出しやすいという利点がある(三ヶ日町研究の成果については運動指針知識 7「みかんの機能性と生活習慣予防効果」参照)。

(3) 機能性成分としてのカロテノイドの有用性

カロテノイドは一般にフラボノイドのようなポリフェノール類に比べると体内へは取り込まれやすく、その生体利用性は高いことが明らかになっている。そのため体内の様々な組織に移行・蓄積し、各組織での炎症・酸化ストレス等に対して生体調節機能を発揮する。主要なカロテノイドのうち、ビタミン A 活性を有するのは α -カロテン、 β -カロテンと β -クリプトキサンチンであるが、これらはビタミン A としての機能以外にもそのままの形で機能することが期待される。現在、先進国でビタミン A 欠乏症というのは殆ど見られなくなった。ビタミン A は食品からレチノールとして摂取(肝や卵など)する以外に、プロビタミン A カロテノイドとして、果物・野菜から摂取しているが、必要なビタミン A が足りているとカロテノイドはビタミン A (レチノール)に変換されずに、そのままの形で身体の中を循環する。そのため果物から摂取したプロビタミン A 活性を有するカロテノ

イド類 (α -カロテン、 β -カロテンと β -クリプトキサンチン) の多くはそのままの形で存在するのではないかと考えられるが、どれくらいのカロテノイドがレチノールに変換されているのかという明確なデータはほとんど無い。

日本人が1日にどれくらいのカロテノイドを摂取しているかというデータは限られているが、おそらく数 mg から多い人では十数 mg 摂取していると考えられる。カロテノイドを多く摂ったからといって体内のレチノール濃度が高くなるということは無いため、それぞれのカロテノイドが有する化学構造の違いにより、生体での機能も異なることが予想されるが、詳細については今後の研究の進展に期待したい。

【関係論文】

1. Britton G et al., Carotenoids Handbook, Birkhauser Verlag, Basel (2004).
2. 宮下和夫監修: カロテノイドの科学と最新応用技術, シーエムシー出版(2009).
3. Bieri JG et al., Determination of individual carotenoids in human plasma by high performance liquid chromatography. *Journal of Liquid Chromatography* 1985;8(3):473-484.
4. Wang Y et al., Plasma and Dietary Antioxidant Status as Cardiovascular Disease Risk Factors: A Review of Human Studies. *Nutrients*, 2013;5(8): 2969-3004.
5. Griffiths K et al., Food antioxidants and their anti-inflammatory properties: A potential role in cardiovascular diseases and cancer prevention. *Diseases* 2016;4(3):28.
6. Roohbakhsh A et al., Carotenoids in the treatment of diabetes mellitus and its complications: A mechanistic review. *Biomed Pharmacother* 2017;91:31-42.
7. Albanes D et al., Effects of supplemental beta-carotene, cigarette smoking, and alcohol consumption on serum carotenoids in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *The American journal of clinical nutrition* 1997;66(2):366-72.
8. Wahlqvist ML et al., Changes in serum carotenoids in subjects with colorectal adenomas after 24 mo of beta-carotene supplementation. Australian Polyp Prevention Project Investigators. *The American journal of clinical nutrition* 1994;60(6):936-43.
9. Sugiura M et al., Serum concentration of β -cryptoxanthin in Japan reflects the frequency of satsuma mandarin (*Citrus unshiu* Marc.) consumption. *Journal of Health Science* 2002;48(4):350-353.
10. Sugiura M et al., Multiple Linear Regression Analysis of the Seasonal Changes in the Serum Concentration of β -cryptoxanthin. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004;50:196-202.
11. Abar L et al., Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Cancer Med.* 2016;5(8):2069-2083.
12. Montonen J et al., Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes*

Care. 2004;27(2):362-366.

13. Pattison DJ et al., Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. Am J Clin Nutr. 2005;82(2):451-455.
- 14 Matsumoto A et al., beta-Cryptoxanthin, a novel natural RAR ligand, induces ATP-binding cassette transporters in macrophages. Biochem Pharmacol. 2007;74(2):256-264.
15. Rao MN et al., Purification and partial characterization of a cellular carotenoid-binding protein from ferret liver. J Biol Chem. 1997;272(39):24455-24460.

(杉浦 実)

3. 果物と生活習慣病の予防

1) 肥満との関係

厚生労働省の平成 27 年「国民健康・栄養調査」によれば、肥満者（BMI 25 kg/m² 以上）の割合は男性 29.5%、女性 19.2%となっている。肥満は、2 型糖尿病、循環器疾患、がんなどの疾病リスクと関係することが知られている。また、健康のために痩せたい、肥満でなくても美容のために痩せたいという思いから、食事制限を考えたり、痩せることを標榜する食品を利用したりする。食事からのエネルギー摂取量がエネルギー消費量を持続的に上回れば肥満につながるので、運動と食事は肥満予防における車の両輪である。また食品の中で糖類を多く含む果物に対しては、正しい理解が必要である。

(1) 肥満と疾病リスク

過剰な摂取エネルギーは脂肪組織の脂肪細胞に脂肪として貯蔵され、内臓脂肪の増加により肥満につながる。脂肪細胞は単に脂肪を貯蔵するだけでなく、種々の調節作用をもつ生理活性タンパク質であるアディポカイン（アディポサイトカイン）を分泌している。脂肪細胞への脂肪蓄積が進行するとともに脂肪細胞は肥大化し、同時に脂肪組織は炎症性的変化をきたし、レプチンやアディポネクチンなどのいわゆる善玉アディポカインの分泌が減少し、TNF- α 、PAI-1、HB-EGF などの悪玉とされるアディポカインの分泌が増加する。このような、アディポカイン類の産生調節機構の破綻は、脂質代謝異常、耐糖能異常、血圧上昇、非脂肪組織である肝臓、膵臓、骨格筋への脂肪蓄積につながる。肥満に伴う内臓脂肪蓄積は、最終的に、2 型糖尿病、動脈硬化、非アルコール性脂肪肝などの重要なリスク要因となり、最終的には循環器疾患、がんなどの発症とも関連する。

日本の 7 つの大規模コホート 35 万人以上のデータをあわせ、中高年の BMI と全死因および死因別の死亡リスクに関するプール解析が行なわれている (1)。BMI (kg/m²) により 7 区分に分け、BMI 23-25 を基準としてリスクを比較した結果、死亡リスクが低くなるのは BMI 21-27 であった。この範囲以上でも以下でも死亡リスクは上昇することが示されており、肥りすぎはよくないが、痩せすぎも良くないことを示唆している。同様に、世界の 4 地域（アジア、オセアニア、ヨーロッパ、北米）の 239 の前向きコホート研究のメタ解析では、総死亡は BMI 20-25 で最低となり、この範囲以上では総死亡リスクが増加するが、逆に以下でもリスクが増加することを報告している (2)。

がんについては、世界がん研究基金/米国がん研究財団の系統的文献レビューで、肥満度とリスク増加の関連が確実と評価された部位は、食道（腺がん）、膵臓、肝臓、結腸・直腸、乳房、子宮内膜、腎臓、リスク増加がほぼ確実と評価された部位は、胃、胆嚢、卵巣、前立腺と、多くの部位のがんリスクとなることが示されている。

肥満の原因は、摂取エネルギーが消費エネルギーを上回るエネルギー不均衡にある。適正体重の維持、過体重や肥満の予防と解消には、身体活動による消費エネルギーに見合った食事からのエネルギー摂取が重要である。わずかずつでも摂取エネルギーが上回る状態が続けば体重の増加につながる。日本人の食事摂取基準（2015年版）によれば、食事から摂取する3大栄養素のエネルギー源に占める目標量は、炭水化物 50–65%、脂質 20–30%、タンパク質 13–20%となっている。炭水化物の摂取源は、日本では主食とされる穀類が主となるが、砂糖（ショ糖）、ブドウ糖、果糖を含む果物や野菜も摂取源となる。

主要栄養素のうち、炭水化物を減らした食事や、脂質を減らした食事などが、多数提唱されているが、極端な偏りは微量栄養素の摂取の阻害にもつながるので、十分な配慮が必要である。また食事だけで減量するのではなく、運動等の身体活動を組み合わせることにより効果が得られる。運動は、がん予防においても推奨されている。

（２）砂糖摂取量の指針

甘さは果物の重要な特性であり、より甘い果物を作り出すことが育種や栽培の目標の一つとなっている。また、販売における糖度表示は、消費者がより甘い果物を求めることへの対応といえる。果物に甘さが求められる一方、果物は糖類の摂取量増加につながり、肥満など健康のリスクとなるので控えるべきであるという議論もなされる。確かに砂糖の摂取増は体重増と関連し、また虫歯との関連性も示唆される。しかし、果物の摂取が疾病予防のリスク低減と関連することは、多数の栄養疫学研究により確実なものとなっている。結論から述べると、砂糖摂取と果物摂取に伴う糖類の摂取を区別して考える必要がある。

砂糖の摂取と健康に対する影響に関する疫学的なエビデンスが集積し、これらの結果をもとに、世界保健機関は砂糖摂取に関する勧告を出しており、一生涯にわたり遊離砂糖（free sugar）の摂取を減らすこと、大人も子供も遊離砂糖を総エネルギー摂取量の 10% 以下にすることを強く求めている。さらに、遊離砂糖を総エネルギー摂取量の 5% 以下にすることを提案している（3）。

ここでいう遊離砂糖は、果物・野菜にもともと含まれる糖類は含まず、製糖により得られた単糖類（ブドウ糖や果糖）、二糖類（ショ糖）で、製造業者、調理者、消費者が食品や飲料に添加したもの、あるいは蜂蜜、シロップ、果汁に含まれる砂糖を指していることに留意したい。これは、糖類を添加した多くの食品がエンブティカロリー（エネルギーは高いが、栄養素をほとんど含まない食品）である一方、果物・野菜は多様な栄養素や機能的性が期待される成分の重要な摂取源となっているからである。

食料需給表（平成 28 年）の日本人の 1 人・1 日あたりの供給熱量をエネルギー摂取量とみなせば、総エネルギー摂取量は 2,429kcal、主要な炭水化物摂取源の種類別エネルギー摂取量は、穀類 880kcal、砂糖類 195.5kcal、でんぷん 157.4kcal、そして野菜 72.3kcal、果実 60.6kcal と続く。砂糖類の摂取比率は 8% なので WHO の指針より少ない。WHO の指針では、果物からの糖類は摂取量制限の対象にはなっていないが、果物の炭水化物を糖類と

みなすと、果実から摂取する糖類の総エネルギー量に占める比率は2.4%になる。平成28年の果物の供給量は94.5gなので、果物を200g食べた場合の摂取比率は総摂取エネルギー量の5.3%にすぎない。（注：食品の摂取量に関しては国民健康・栄養調査報告のデータも利用できるが、加工食品など製造工程で添加された糖類や脂質などの量が求められないことから、ここでは食料需給表の数値を引用する。）

（３）果糖と肥満

果物の糖類で大きな割合を占める果糖は、肥満や脂質異常症の原因になるという議論もなされる。果糖は肝臓に取り込まれた後、一部は糖新生系でブドウ糖に変化するとともに、解糖系で脂肪酸やトリグリセリドへと代謝される。そのため、果糖の摂取は、エネルギー摂取過多だけではなく、脂質異常症にもつながると考えられるからである。ショ糖は、ブドウ糖と果糖が結合した二糖類で、摂取後小腸でブドウ糖と果糖に消化されるので、ショ糖も果糖の供給源となる。

果糖摂取と体重との関連については多くの介入試験があり、そのメタ解析によれば、総エネルギー摂取量が増加しないように果糖を摂取した場合には体重増との関連性はなく、総エネルギー摂取量が過剰となるような果糖の摂取はわずかな体重増と関連することを示している（４）。

肥満の原因は消費エネルギー以上のエネルギー摂取にあるので、果物の摂取自体が関連するわけではない。日本の食事では、主食・主菜・副菜からなる三食がほぼ共通認識であり、果物は重要な要素でありながらデザート的なものととらえられがちである。そのため、果物は付加的に摂取するエネルギーと考えられがちである。しかし、本来、果物も全体的な食事を含めて考えるべきである。果物摂取は健康に有益であることは確かで、果物は肥満の原因であると誤解して果物を食べないことは健康上望ましくない習慣といえる。

果糖摂取と関連すると考えられる脂質代謝についても、食事に占める果糖のエネルギー摂取量を考える必要がある。高果糖液糖摂取量を段階的に変えた成人（18-40歳）での2週間の摂取試験（エネルギー要求量の0、10、17.5、25%を添加した飲料）では、2週間で摂取量依存的に中性脂肪（トリグリセリド、TG）や低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）が増加し、果糖代謝時に生成する尿酸量も増加したと報告している（５）。

しかし、果糖摂取と脂質代謝に関する介入試験のメタ解析では、果糖を過剰エネルギーとして摂取した場合はLDL-Cや非LDL-Cなどの脂質値に影響するが、他の炭水化物を果糖で置き換えて等エネルギーとした摂取試験では脂質値に影響を与えなかったと結論している（６）。果汁摂取に関しては、コレステロールや血圧との関連性を調べたランダム化比較試験のメタ解析があり、果汁摂取は総コレステロール（TC）、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）、LDL-C濃度には影響しないとしている（７）。血圧に関してははかるうじて有意な拡張期血圧の低下を示すが、収縮期血圧には影響しないという結果を示している。

これらの結果を合わせると、果糖摂取のリスクは、ブドウ糖と異なる代謝が要因ではなく、単に過剰な摂取によるエネルギー摂取過多にあり、当然果物も過剰摂取でなければ脂質代謝に影響を与えないといえる。

（４）果物と肥満

果物や野菜の摂取は、主要な疾病のリスクの低減と関連し、健康上有益であることは、多くの疫学研究で示されている。果物摂取と肥満との関連性についての疫学研究を紹介する。

米国の３つの大規模コホートにおける、長期の食生活の変化と体重の増加に関する解析が行われている（８）。参加者は、４年間で体重が平均 1.52kg 増加しており、この体重変化と食品の摂取量の間に強い正の関連性を示す食品は、ポテトチップス（0.77kg）、ポテト（0.58kg）、加糖飲料（0.45kg）、赤肉（0.43kg）、加工肉（0.42kg）で、負の関連性を示す食品は、野菜（-0.10kg）、全粒粉（-0.17kg）、果物（-0.22kg）、ナッツ（-0.26kg）、ヨーグルト（-0.37kg）であった。各食品の摂取量変化を点数化（ポイント増が体重減少と関連するよう配点）して、食事を総スコアで評価すると、最高五分位に対する最低五分位で 1.78kg の体重増加が認められ、特定の食習慣が長期の体重増につながることを示した。他の生活習慣は独立して体重変化と関連性があり、身体活動量変化（最低に対して最高五分位で -0.80kg）、アルコール摂取（１日当たり１ドリンク増加で 0.23kg）、喫煙習慣（途中禁煙者 2.35kg、元喫煙者 0.06kg）、睡眠時間（６時間以下または８時間超の場合体重増加）、およびテレビ視聴時間（１日あたり１時間増加で 0.14kg）であった。特定の食品や生活習慣の要因は、独立して長期の体重変化と関連し、果物は減量との関連性が強い。

また、ヨーロッパ各国の大規模コホート研究（EPIC）の成人の男女参加者を対象に、ベースラインでの果物・野菜摂取量の増加（100 g /日）と、５年間の体重変化（kg/年）の関連に関する解析が行われている（９）。過体重、喫煙経験者、あるいは健康的な食事をする女性で、野菜摂取量が多いとわずかな体重増加が認められ、５０歳以上、正常体重、非喫煙者、あるいは健康的な食事をしない女性で、果物摂取量が多いとわずかな体重減少が認められた。しかし、全体としてみると、ベースラインで果物摂取量は、その後の実質的な体重の変化に影響を与えることはないだろうとしている。

一方、米国の女性健康研究（Women's Health Study）のコホート 18,146 名を対象に、開始時の BMI が 18.5–25kg/m² の 45 歳以上の女性を、平均 15.9 年間フォローアップし、果物・野菜、食物繊維摂取量と過体重・肥満（BMI 25kg/m² 以上）リスクとの関連性が検討されている（１０）。果物摂取量最低四分位に対して最高四分位では、多変量調整後の過体重・肥満リスクは 13% の減少を示し、一方、野菜摂取量、食物繊維摂取量との関連性は認められなかった。また、果物摂取と体重・肥満リスクとの関連性はベースラインの BMI で異なり、BMI 23kg/m² 以下で 18% の低下を示した。正常体重の中老年女性は、果物摂取量が多いほど将来の体重・肥満リスクが低いと考えられる。

これらのコホート研究を含む 20 報告についてのメタ解析では、果物摂取は体重減少（-13.68 g /年）、果物と野菜、果物あるいは野菜摂取は、過体重や腹部肥満と体重増加の予防と関連（9–17% のリスク低下）することを示している（１１）。コホート研究のメタ解析にはエビデンスの質としての制限もあるが、この知見は、果物と野菜の摂取量を増やすための有益な情報となる。

果物・野菜の人体計測値の変化に対する影響を明らかにするために、十分に設計された前向きコホート研究の他にも、ランダム化比較試験による質の高い研究が求められる。多くのランダム化比較試験が実施されており、それらのシステマティックレビューとメタ解

析の結果が報告されている。

果物・野菜の低摂取群に対して高摂取群では、体重変化は平均で **0.54kg** の有意な減少、エネルギー摂取量の平均は増加するが有意ではなく、果物や野菜の摂取量を増やすことを推進する運動は、短期的（平均 14.7 週間）には体重増加につながることはなく、体重の維持管理や体重減少に有効であろうとする報告もある（12, 13）。一方で、果物・野菜の摂取量増は体重の減少において分かるような効果を持たないとする報告があり、肥満の解消や予防のために果物・野菜の摂取量を増やす取り組みは、他のエネルギー源と摂取量を減らす取り組みなしでは、根拠を持たないだろうとする報告もある（14）。

果物・野菜の摂取量の増加が、食事プロファイルの内容に影響を与えるとすると、果物・野菜の摂取量増加による微量栄養素と主要栄養素の摂取量の変化が、健康上の有益性につながると考えられる。

果物・野菜の摂取量と主要栄養素摂取量に関しては、介入群と対照群との間には摂取エネルギー量に有意な差はなく、総脂肪摂取量の有意な減少（平均差 = -4%）、食物繊維摂取量の有意な増加（平均差 = 5.36 g）、総炭水化物摂取量の有意な増加（平均 = 4%）を認めるという報告がある（15）。また、果物・野菜の摂取が 1 ポーション（100 g 相当）増えると、摂取エネルギーは 41kcal 増加し、総エネルギー摂取量 1,000kcal につき、主要栄養素は、炭水化物 3.9 g、全糖 6.0 g、食物繊維 0.8 g の増加が認められる一方で、脂肪 1.4 g、デンプン 2.1 g の減少を認めるという報告している。また、果物と野菜の摂取量 1 ポーション増により、ビタミン C は 24%、カロテノイドは 20% の摂取量増加を示すとしている（16）。

このように果物・野菜の摂取量増加による総エネルギー摂取量の増加は、認められないかあってもわずかで、一方食物繊維摂取量の増加、脂肪摂取量の減少、微量栄養素の摂取量増加につながり、健康上の有益性に寄与するものと考えられる。

過体重（BMI 27kg/m² 以上）の人を対象に、介入群（無料の果物・野菜を提供し、毎日 500 g 以上の摂取を目指し、少ない場合はアドバイスを行う）と対照群にランダム化し 12 週間の試験を行った報告がある（17）。なお、ランダム化の前後に、果物・野菜の積極的な摂取に関する食事アドバイスを行っている。介入群では、果物・野菜の平均摂取量は 2 倍（400 g から 900 g）に増加し、対照群では果物摂取量は 2 倍になったが野菜摂取量は変わらず、全体としてはほぼ摂取量の変化はなかった。介入群も対照群もともに、炭水化物とタンパク質の摂取量の増加、脂質摂取量の減少、摂取エネルギーの減少を示し、体重、ウエスト周囲長、矢状面腹部直径の減少も認められた。介入群では、血清中の α - および β -カロテン濃度の増加、ビタミン C と葉酸の摂取量増加が認められ、試験期間中に収縮期血圧の減少が認められた。食事アドバイスだけでも、果物の摂取量が増加するが、無料提供により果物・野菜の摂取量は実質的に増加すると同時に、健康上のメリットにもつながることを示唆するとしている。

（５）果物と運動

果物が肥満の原因とならないことを前項で述べた。肥満は運動不足とも関連するが、欧州の大規模コホート研究（EPIC）の参加者（約 33 万人）を対象に、運動不足と肥満の解消と総死亡リスクとの関連を解析した結果では、リスクは運動不足解消で 7.35% 減少、肥

満（BMI 30 kg/m²以上）解消で 3.66%減少するとしている（18）。肥満の解消も重要であるが、運動不足解消に取り組むことの重要性を示している。

その他、米国運動ガイドラインを達成した人とそうでない人でメタボリックシンドロームリスクの関係を比較（メタボリックシンドロームリスクに影響する要因を多変量調整）したところ、太っているあるいは痩せているに関係なく、運動する人のメタボリックシンドロームリスクは低いという結果（19）、血管内皮の機能（上腕動脈血流依存性血管拡張反応）を指標に調べたランダム化比較試験 7 報についてのメタ解析では、血管機能の改善は高強度のインターバルトレーニングで 4.31%、中強度の持続的トレーニングで 2.15%という結果が示され、高強度の運動を短時間することで、健康増進のために投入する時間を節約できるとしている（20）。

運動をした方が健康に良いが、一方運動をせずに座る時間が長い場合のリスクについて、座っている時間と循環器疾患リスクとの関連を調べた 9 つの前向きコホート研究のメタ解析が行われている（21）。最も少ない時間（中央値 2.5 時間/日）に比べ最も長い時間（中央値 12.5 時間/日）ではリスクが 14%増加するが、その関係は直線的ではなく 10 時間/日以上から増加することを報告している。座っている時間と総死亡との関係についても前向きコホート研究のメタ解析の報告があり、座る時間が長いほど死亡のリスクが高まり、10 時間/日座っている場合のリスク増は 52%であるが、運動をすることで 34%に低下すると見積もっている（22）。運動の効果を考慮した総死亡リスクと座る時間の関係は直線的ではなく、7 時間/日までは 1 時間あたり 2%増であるが、それ以上は 5%増とより高まるとしている。

米国運動ガイドラインでは、有酸素運動と筋力強化の二つの肉体活動が重要であるとしている。有酸素運動は、激しい運動（息継ぎの間に数語しか話せない程度）の場合には週に 1.5 時間、中程度の運動（運動中話すことはできるが歌えない程度）の場合には週に 2.5 時間程度を行い、数回に分ける場合には 1 日 10 分以上の運動を勧めている。より健康を目指すならさらにこれらの倍の時間の運動をすると良いとしている。

果物摂取や運動と全死因および心血管疾患の死亡リスクとの関連性について、心血管疾患あるいは高血圧患者を対象にした中国の大規模な慢性疾患前向きコホート研究での解析結果が報告されている（23）。総死亡リスクおよび循環器疾患死亡リスクは、毎日 100 g の果物摂取でそれぞれ 23%と 29%の低下、毎日 10 メッツの身体活動（体重 60kg の場合 600kcal のエネルギー消費に相当）によりそれぞれ 25%と 29%の低下を示すとしている。また、果物摂取と運動を合わせることでリスクはより低下し、果物を 1 週間に 3 日以上食べ、かつ毎日 16.53 メッツ以上の身体活動（体重 60kg の場合 990kcal）をすることで、総死亡リスクおよび心血管疾患リスクともに、約 40%の低下が認められるという結果を報告している。健康の維持増進に運動が有益であることが示されているが、果物摂取と運動を組み合わせることが、疾病予防により有効であることを示唆している。

（6）生果とジュースの違い

果実加工品は、保存性が良く手軽に利用できることから使用量が増加している。果実加工品と生果は、加工というプロセスが入ることから、両者は健康に対して同じであるのか気になるところである。

果汁の摂取により、果糖を含む糖質の摂取増加が考えられるため、2型糖尿病のリスクとの関連性に関する研究がなされている。多くの疫学研究で、高果糖液糖などが添加された清涼飲料などの摂取が、2型糖尿病リスクとなることが確実であるとされている。加糖された果汁も同じように2型糖尿病リスクとなるが、ジュース（以下100%果汁）については2型糖尿病リスクとはならないとするメタ解析がある一方、人工甘味料飲料や100%果汁も2型糖尿病リスクとなる可能性を示すメタ解析もある（24, 25）。加糖飲料は2型糖尿病のリスクであることは確かであるが、加糖飲料の代わりに人工甘味料飲料や100%果汁を飲んでも2型糖尿病リスク回避にはならない可能性がある。したがって、果物の摂取量を増やす目的のために、生果の代替として100%果汁を選択することは望ましくない可能性がある。

（7）まとめ

- ・ 適正体重の維持、過体重や肥満の予防は、総死亡や疾病のリスク低下と関連する。肥満の原因は、摂取エネルギーが消費エネルギーを上回るエネルギーの不均衡にあるので、身体活動による消費エネルギーに見合ったエネルギーを摂取することが必要となる。
- ・ 果物は糖質を含むため、果物の摂取量増加はエネルギー増加と関連する。しかし、基本的にはデンプンも砂糖も同じ炭水化物であり、同じ炭水化物量であればエネルギーに大きな差はない。
- ・ 果糖摂取と体重増加との関連については多くの介入試験により、総エネルギー摂取量が増加しないように果糖を摂取した場合には体重増との関連性はなく、脂質値にも影響はないとされている。適切な果物の摂取量であれば、含まれる果糖が脂質の蓄積につながり肥満の原因になることはない。
- ・ 日本人の場合、総摂取エネルギー量に占める果物のエネルギー量は、200 gを摂取しても5.3%にすぎない。果物の摂取は肥満につながることはない。果物の摂取は、食物繊維や、ビタミンCやカロテノイドなどの微量栄養素の摂取増加につながる。果物の健康上の有益性は確実であり、各自に必要なエネルギー摂取量の範囲で食事バランスガイドに示されているように、少なくとも毎日200グラムを食べることが勧められる。

〔関係論文〕

1. Sasazuki S et al. Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: Results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies. J Epidemiol 2011;21:417-430.
2. Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet 2016;388:776-786.
3. Guideline: Sugars intake for adults and childrens. Geneva: World Health Organization; 2015.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf.
(2017.9.25)

4. Sievenpiper JL et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med* 2012;156:291–304.
5. Stanhope KL et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144–1154.
6. Chiavaroli L et al. Effect of fructose on established lipid targets: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001700.
7. Liu K et al. 2013. Effect of fruit juice on glucose control and insulin sensitivity in adults: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e61420.
8. Mozaffarian D et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392–2404.
9. Vergnaud A-C et al. Fruit and vegetable consumption and prospective weight change in participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating Out of Home, and Obesity study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:184–189.
10. Rautiainen S et al. Higher intake of fruit, but not vegetables or fiber, at baseline is associated with lower risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women of normal BMI at baseline. *J Nutr* 2015;145:960–868.
11. Schwingshackl L et al. Fruit and vegetable consumption and changes in anthropometric variables in adult populations: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015;10: e0140846.
12. Mytton O T et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of increased vegetable and fruit consumption on body weight and energy intake. *BMC Public Health* 2014;14:886.
13. Mytton O T et al. Erratum to: systematic review and meta-analysis of the effect of increased vegetable and fruit consumption on body weight and energy intake. *BMC Public Health* 2017;17:662.
14. Kaiser K A et al. Increased fruit and vegetable intake has no discernible effect on weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:567–576.
15. Fulton SL et al. The Effect of Increasing Fruit and Vegetable Consumption on Overall Diet: A Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:802–816.
16. Fulton SL et al. The effect of increased fruit and vegetable consumption on selected macronutrient and micronutrient intakes in four randomised-control trials. *Br J Nutr* 2017;117:1270–1278.
17. Järvi A et al. Increased intake of fruits and vegetables in overweight subjects: effects on body weight, body composition, metabolic risk factors and dietary intake.

- Br J Nutr 2016;115:1760–1768.
18. Ekelund U et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015;101:613–621.
 19. Na S et al. Recommended Levels of Physical Activity Are Associated with Reduced Risk of the Metabolic Syndrome in Mexican-Americans. *PLoS One* 2016;11:e0152896.
 20. Ramos JS et al. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med* 2015;45:6796–6792.
 21. Pandey A et al. Continuous Dose-Response Association Between Sedentary Time and Risk for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:575–583.
 22. Chau JY et al. Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 11:e80000.
 23. Tian X et al. Fruit consumption and physical activity in relation to all-cause and cardiovascular mortality among 70,000 Chinese adults with pre-existing vascular disease. *PLoS ONE* 2017;12:e0173054.
 24. Xi B et al. Intake of fruit juice and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e93471.
 25. Imamura F et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576.

(小川一紀)

2) がん予防

平成 27 年の人口動態統計によれば、日本人の死亡者数は 129.0 万人、そのうち悪性新生物（がん）37.3 万人、心疾患 19.8 万人、肺炎 11.9 万人、脳血管疾患 10.9 万人となっている。粗死亡率で見ると、がんは増加を続け、心疾患と肺炎も増加傾向にあり、脳血管疾患はやや減少傾向にある。高齢になるほどこれらの病気のリスクが高まるので、粗死亡率の増加は人口に占める高齢者の増加によるものである。がんは、総死亡の 3 分の 1 を占めている。がんで死なないためには、早期発見と早期治療が重要であるが、がんになる芽を摘み取る予防も重要な取り組みになる。

(1) がんの発生機構

人体は膨大な数の細胞から構成されており、細胞は絶えず分裂し、古い細胞は新しい細胞に置き換わっている。細胞が複製される時、種々の種類の攻撃を受けてわずかなではあるが遺伝子に損傷を受けた細胞が発生する。細胞にはがん遺伝子やがん抑制遺伝子が備わり、

遺伝子が損傷を受けても多くの場合には修復され、損傷が大きければその細胞は死に至る。しかし、がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活性化が起こると、異常細胞が生き残り、さらに無限に増殖するがん細胞となり、ついにはがん組織となる。遺伝子の DNA 配列が変化する突然変異以外に、DNA のメチル化やヒストンの修飾により異常細胞となる場合もある。最初に異常細胞が発生し、がん細胞になり、増殖しながら近接する組織へ浸潤し、血流にのって転移するという、多段階発がんの考え方が広く受け入れられている (1)。

細胞分裂における DNA 複製の過程では偶然に発生するランダムなエラーがあるので、各組織の幹細胞の分裂回数が多いほど、複製エラーが増加するという仮説が成り立つ。最近、数学モデルに基づいた解析で、臓器や組織の幹細胞の分裂回数がその部位で発生するがんの頻度と相関し、がん化の最初のステップである細胞変異の 3 分の 2 は、外的要因ではなく幹細胞分裂におけるランダムな複製エラーという内的要因で説明できるとしている (2)。そして、環境要因や遺伝要因が関与しないランダムな複製エラーだと予防できる手立てはないことから、がんの大部分は不運 (Bad luck) によるものと表現した。がんの大部分は不運ということであれば、環境要因の改善で発がんを予防することはできない可能性があり、がん予防の取り組みが無意味と取られかねないことから論争となった (3, 4)。

ところで、体が大きいほど、加齢するほど、細胞分裂の回数は増加するので、ランダムな細胞変異が蓄積してがんの発生率が高まるはずと考えられる。しかし、動物のがん発生率と年齢と体のサイズとの間にはあまり関連性がないとされる (5)。例えば、ゾウのがん発生率は他の動物に比べ決して高いわけではない (Peto のパラドクス)。細胞にはがん化しないような防御機構として、DNA 修復やアポトーシスなどの機能をもつがん抑制遺伝子 p53 (TP53) の存在が知られている。ゾウのゲノムには、そのコピーが少なくとも 20 個も存在することが報告されており、体の大型化の過程で p53 のコピー数の増加によりがんのリスクを抑える特性を獲得しながら進化したのではないかと推測されている (6, 7)。

一方、ヒトやその他の哺乳類には 1 コピーしか存在しない。ヒトの場合、身長と発がんリスクとの関連性を調べた疫学研究があり、身長の高さと発がんリスクには関連性があることが示されている (8, 9)。身長が大きいほど組織を構成する細胞数が増加するので、幹細胞のランダムな DNA 複製エラーの確率が高まり、身長の高さは外的な発がん要因に多くさらされる可能性を高める。乳がんリスクの低い地域から高い地域に移住した女性は、その後高い地域のリスクでがんになるという報告があり、外的要因が発がんのリスクになることを示唆している (10)。

このような環境などの外的要因を組み込み、発がんリスクを数学モデルに当てはめた報告では、DNA 複製エラーなど内的要因の発がんへの寄与は 10–30%程度で、外的要因の曝露が必要であるという報告が出された (11)。一方で、17 種のがんについて 69 ヶ国のがん発生率のデータを用いた解析で、がん全体では、細胞変異の原因の約 66%はランダムな DNA 複製エラー、環境要因は 29%、遺伝要因は 5%であるという報告もなされている (12)。

多段階発がんの考え方では、細胞変異からがん細胞への過程には複数の変異が関わるため、ランダムな複製エラーが発がんに関連するのではなく、複数の変異の一つが予防可能な環境要因であれば発がん予防の方法がある。いずれにしても、多数の大規模な前向きコホート研究による疫学的な解釈は、発がんリスクを高める環境因子が存在し、環境要因のコントロールが重要であることを示している。がん死亡のリスクを下げるためには、

予防は重要な戦略であることに間違いはなく、一方、早期発見・早期治療の重要性も示していると言える。

（２）発がんと環境要因

遺伝子の突然変異の要因として、遺伝要因、環境要因（例えば、感染、放射線、化学物質、環境汚染物質などの外部からの生物的・物理的リスク、喫煙、薬物、食品、栄養素、運動などの生活習慣が関係するリスク）が考えられる。大規模なコホート研究が世界各地で行われており、これらの要因とがん死亡率に関する多数の研究結果が報告されている。

これらの研究報告をもとに、世界がん研究基金（WCRF）と米国がん研究財団（AICR）は、生活習慣とがん予防に関する評価を取りまとめ、「Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective（食物、栄養、身体活動とがんの予防：世界的展望）」を 1995 年に発刊した。その後、より信頼性の高い前向きコホート研究が増加し、これらの研究結果をもとに評価の見直が行われ、第 2 版が 2007 年に発刊された（13）。

その後も、生活習慣とがん予防に関する疫学研究の情報収集と系統的文献レビュー（Systematic Literature Review）が、WCRF/AICR により Continuous Update Project（CUP）として継続的に更新されており、最新情報は Web で公開されている（14）。CUP の報告書は、がんの発生部位別にまとめられており、系統的文献レビュー、引用した文献と詳細な検討内容も記されている。生活習慣とがん予防の関連性についての評価は、根拠の強さと一貫性をもとに、「確実（Convincing）：確実な因果関係を示す根拠があり、その関係は堅固で将来における新たな根拠によって修正される可能性はほとんどない」、「ほぼ確実（Probable）：可能性が高い因果関係を示す根拠がある」、「示唆的（Suggestive）：因果の判断を下すには限定的だが効果の方向性を示唆する」、「結論なし（No conclusion）：根拠が限定されるため事実に基づいた結論が得られない」の 4 段階に区分しており、また、「リスク対して重大な影響がない」という評価も加えられている。

がん予防に関する評価は随時更新されており、口腔・咽頭・喉頭がん、肺がん、皮膚がんは 2007 年、結腸・直腸（大腸）がんは 2017 年、膵臓がんは 2012 年、子宮内膜がんは 2013 年、卵巣・前立腺がんは 2014 年、胆嚢・肝臓・腎臓・膀胱がんは 2015 年、胃・食道がんは 2016 年、乳がんは 2017 年に更新されている（2017 年 12 月時点）。喫煙以外の食生活の習慣とがん予防との関係については、最新の CUP の評価をもとに、一覧表（マトリクス）が作成されている（15）。このマトリクスには、評価が「確実」と「ほぼ確実」のものが記載され、「示唆的」とされるものは記載されていない。

種々の要因の暴露とがん発生率から、発がんへの寄与を算出し、定量化（Population attributable fraction（PAF）、人口寄与率）することで、がん予防の戦略を立てることができる。WCRF/AICR の 2007 年のがん予防の施策と行動に関するレポートに、米国、英国、ブラジル、中国の PAF 推定値がまとめられている（16）。

米国の場合、適切な食事や栄養の摂取、適切な運動量、適切な体重維持などの実行で、予防できるがんの割合は、胃（47%）、膵臓（39%）、胆嚢（21%）肝臓（15%）、結腸・直腸（45%）、乳房（38%）、子宮内膜（70%）、前立腺（11%）、腎臓（24%）、すべてのがん（24%）と推定されている。日本人の場合（2005 年）、予防可能な既知のリスク

要因を合わせた場合、それらによる発がんは、男性は 55%弱、女性は 30%程度と推定されている(17)。男性の場合、最も高い PAF は喫煙(発症率 30%、死亡率 35%)で、ついで感染因子(それぞれ 23%、23%)であった。女性の場合、最も高い PAF は感染因子(18%、19%)で、ついで喫煙(6%、8%)であった。

発がんのリスク因子とがん発生率について PAF を推定した文献は世界で 55 報あり、これらの包括的な検討が行なわれている(18)。喫煙、飲酒、過体重・肥満と発がんに関する PAF の報告が多い一方、食事や紫外線に関しての PAF に関する報告は少ない。喫煙と飲酒による全ての部位のがんの発症に関する PAF は、男性で高く、女性で低い。喫煙に起因する肺がんと喉頭がんは高い PAF (>50%、中央値)を示し、飲酒に起因する食道、口腔・咽頭、喉頭、肝臓の各がんの男性の PAF は、25-50% (中央値)と高い。過体重・肥満と関連する発がんは、食道腺がん(男性 29%、女性 37%)、胆嚢がん(男性 11%、女性 42%)、子宮内膜がん(36%)で PAF が高い。がんのリスク要因と発がんの関係に関する PAF についての報告は、疫学研究の積み重ねにより増加している。がん予防リスクと発がんの関係について、より正確な把握が期待される。

(3) 果物とがん予防

すでに述べたように、発がんリスクにおいて、喫煙、飲酒、過体重・肥満などの生活習慣はリスクを上げる重大な要因となる。喫煙は間違いなくがんの最大の原因であり、喫煙が原因となるがんによる死者は世界中で毎年 600 万人と見積もられている。一方で、がんのリスクを下げる食品として期待されてきたのが、果物である。「食物、栄養、身体活動とがんの予防：世界的展望」の 1995 年版では、「確実」と評価されたがん部位もあったが、多数の大規模な前向きコホート研究の集積により、「確実」という評価はなくなった。果物の摂取とがん予防との関連性に関する CUP の評価について、執筆時点での概略を記す。

口腔・咽頭・喉頭がんについては、2007 年版で、果物によるリスク低下は「ほぼ確実」と評価されている。果物は野菜と共にカロテノイドの摂取源である。カロテノイド摂取量と口腔・咽頭・喉頭がんのリスクとの関係がメタ解析されており、総カロテノイドでもカロテノイド種別にしてもリスク低下との関連が示されている(19)。したがって、本評価には果物のカロテノイドの摂取源としての評価も含まれている。野菜も同じようにカロテノイドの摂取源として扱われている。なお、口腔・咽頭・喉頭がんの評価については、2017 年の更新が予告されている。

肺がんについて、果物によるリスク低下は「ほぼ確実」と評価されている。本評価は、最新の体系的文献レビューとメタ解析の結果が報告されており、それをもとに 2007 年版からの変更はないとしている(20)。カロテノイド血中濃度と肺がんリスク低下との関連性が知られており(21)、果物はカロテノイドを含む食品としての評価も含まれている。

果物摂取と食道がんリスクとの関係については、2007 年版でリスク低下は「ほぼ確実」と評価されていたが、2016 年の CUP 報告で変更されている。食道がんのタイプで分けられ、食道扁平上皮がんについては「示唆的」、食道腺がんについては「結論なし」と評価されている。

果物摂取と胃がんリスクとの関連については、2007 年版でリスク低下は「ほぼ確実」と

評価されていたが、2016年のCUP報告で、噴門部胃がんについてカンキツ類で「示唆的」、噴門部以外の胃がんで「結論なし」と評価が変更されている。

野菜とがん予防に関して記すと、野菜（デンプン質高含有ではないもの）については、リスク低下が「ほぼ確実」と評価されているのは口腔・咽頭・喉頭がんのみである。野菜も果物と同様に、カロテノイドを含有する食品として扱われている。野菜のうちニンニクについては、2011年の評価では結腸・直腸がんのリスク低下は「ほぼ確実」と評価されていたが、2017年の評価で「結論なし」に変更されている。また、果物の摂取と結腸・直腸がんリスクとの関連性については、100 g以下の低摂取においてリスク増加の可能性が示唆されるとしている。

食物繊維を含む食品は、結腸・直腸がんのリスク低下は「ほぼ確実」と評価されているが、2017年の評価で全粒粉と食物繊維を含む食品に分けられ、両者とも「ほぼ確実」となっている。なお、果物や野菜に含まれる食物繊維には、リスク低下との関連が認められないとするメタ解析の結果がある(22)。果実ではないが、種子を加工利用するコーヒーは、肝臓がんと子宮内膜がんのリスク低下が「ほぼ確実」と評価されている。コーヒーは膵臓がんのリスクになる可能性が指摘されていたが、重大な影響がないと評価されている。

がんのリスクを下げる食品がある一方、がんリスクを高める食品もあり、赤肉は結腸・直腸がんのリスクに対して「ほぼ確実」、加工肉は胃がんに対して「ほぼ確実」、結腸・直腸がんに対して「確実」と評価している。

（４）日本人のコホート研究

WCRF/AICRによる果物とがん予防に関する評価は上述したが、世界的展望としての総合的な評価でもある。疾病リスクには集団の属性（職種、人種、地域差など）による変動が考えられる。日本の多目的コホート研究の解析結果をまとめる。まず、果物と野菜の摂取と全がん死亡率の関係を解析した結果では、リスク低下との関連性がないことが報告されている(23)。

肺がんリスクに関しては、二つのコホート研究を対象にした解析で、喫煙者と非喫煙者にかかわらず果物摂取との関連性が認められないとする報告がある(24)。その後の、4コホート研究を対象にした解析で、適度な果物摂取は男性の肺がんリスク減少と関連することが報告されている(25)。喫煙者と非喫煙者で分けると、非喫煙者では肺がんのリスク減少は認められていない。野菜摂取は、肺がん発症リスク増加と関連するが、死亡リスクとの関連性を認めないことも報告している。

果物・野菜の摂取と胆嚢がんと胆管がんリスクとの関連性が解析されており、胆嚢がんと肝内胆管がんリスクとの関連性は認められないが、肝外胆管がんのリスク低下と関連することが報告されている(26)。肝外胆管がんリスク低下はビタミンC摂取量と関連性があり、その他、葉酸と不溶性食物繊維がリスク低下に関係する可能性を示唆している。

胃がんリスクについては、果物摂取との関連性は認められてないが、男性において、野菜摂取と胃がん、特に幽門側胃がんのリスク低下との関連性が報告されている(27)。

果物摂取と前立腺がんと肝細胞がんのリスクに関して、関連性は認められていないとする報告がある(28, 29)。

乳がんについては、果物と野菜を合わせた場合、乳がんリスクとの関連性は認められな

い、全果物とカンキツ類で乳がんリスク増と関連するが、ビタミン C 摂取量で調整すると弱くなること、アブラナ科野菜は閉経前女性で乳がんリスク低下と関連することが報告されている (30)。

食道扁平上皮がんについては、果物と野菜の摂取、アブラナ科野菜の摂取とリスク低下との関連性が報告されている (31)。

(5) 適切な摂取量

果物・野菜の摂取と、全死因、全がん、循環器疾患の死亡率に関して、2013 年までに報告された 16 の前向きコホート研究についてのメタ解析が報告されている。果物・野菜の摂取量増と死亡率低下は、全死因と心血管病での関連性が認めるが、全がんについては関連性が認められないとしている (32)。

果物・野菜の摂取量増は、全がん死亡率との間には関連性があるとは言えず、一方、心血管病死亡率のリスク低下との間には明らかな関連性が認められている。また、果物・野菜の摂取量が 1 サービング (106 g) 増加すると、総死亡リスクは 5 % (果物 6 %, 野菜 5 %) 低下すると算出している。この関連性は 5 サービングまで認められるが、これ以上ではリスクの減少が認められなくなるとしている。上記のメタ解析の対象になったコホート研究は、必ずしも一般市民を代表する集団ではなく医療関係者や健康に関心が高い人たちが対象になっている。

一般市民を対象にしたイングランド健康調査という研究が行われており、その解析結果が報告されている (33)。果物・野菜の摂取量は、総死因、全がん、心血管疾患死亡率の減少と明瞭に関連し、全がん死亡も心血管疾患死亡のいずれも 7 ポーション (560 g) 以上の摂取でリスクは最低となり、また、種類別では、生鮮果物、ドライフルーツ、野菜、サラダが死亡リスクの減少と関連することを報告している。コホート集団の特性の違いや果物や野菜の種類により、全がん死亡率やその他のリスクに関して異なる評価が認められる可能性があることを指摘している。

積極的な果物・野菜の摂取は健康にとって重要な習慣といえるが、摂取量と疾病予防効果の関係は直線的ではなく、食べれば食べるほど効果が高まることはなく、閾値がある可能性が示されている。例えば、2 型糖尿病リスクについては、果物・野菜の摂取量が多いほどリスクは下がり、摂取量と効果の関係は、果物は 1 サービング/日の増加で 6 % のリスク低下、野菜のうち緑色葉菜は 0.25 サービング/日の増加で 13 % のリスク低下を示すという結果が報告されている (34)。また、果物・野菜の摂取量と 2 型糖尿病リスクとの関係は、J あるいは U 字型で、果物は 2 サービング/日、野菜は 2-3 サービング/日でよりリスクが低いという解析結果もある (35)。同じように、果物の摂取増は 2 型糖尿病リスクを減少させるが、両者の関係は直線的ではなく 200 g/日が最少のリスクとなる閾値で、13 % のリスク減少を示すという報告もある (36)。

果物とがんについては、肺がんでは適度な摂取量がリスク低下と関連することを示唆する報告もあるが、閾値の存在は明らかではない。以上の事実は、食事バランスガイドの毎日 200 g の摂取が根拠のある数値であることを支持するが、たくさん食べるほど効果も増加することはないという可能性も示唆している。果物摂取とがん予防に関しては、いまのところ、特定の種類の果物で予防効果がより高いということが確実に示されている訳ではな

い。

今後、種類別のがん予防効果も解析されるかもしれないが、2型糖尿病では、摂取する果物・野菜の種類が多いほどそのリスクが低いという報告がある(37)。疾病はがんだけではない。疾病の多様性を考えれば、多様な果物・野菜を食べることが推奨される。なお、同論文では種類が多いほど購入費用が高くなる傾向があるとしている。

WCRF/AICR では、がん予防のための推奨事項として、適正体重、適切な身体活動、適切な食生活（高カロリー食や甘いものを避ける、より多くの穀物・野菜・果物・豆を食べる、赤肉を制限し加工肉を避ける、アルコール摂取を避ける、食塩を減らす）ことなど 10ヶ条を提示している。イタリアで行われた症例対照研究において、これらの推奨事項のうちデータが得られた項目について点数化し、スコアを遵守の度合いとし、がんリスクとの関連性について検討されており、がん予防の推奨事項の遵守は、膵臓がんや結腸直腸がんのリスクの減少と関連することを報告している(38, 39)。日本人のためのがん予防法は、国立がん研究センターのホームページで随時更新され、最新の研究成果を反映させた内容になっている(40)。

(6) まとめ

- ・ がんは、日本人の死因の第1位であり、一次予防と早期発見・早期治療（二次予防）は重要な課題になっている。がんを防ぐ確実に特別な食品があるわけではない。がん予防は、食事だけでなく、身体活動、体重、喫煙や飲酒習慣など、推奨される生活スタイルを総合的に実践することで最大の効果を得られる。
- ・ WCRF/AICR の作成した、食品、栄養、身体活動とがん予防に関するエビデンスをまとめた一覧表に示されるように、肥満度や飲酒は多くの部位における発がんリスクで「確実」と判定され、一方で、身体活動は結腸がんに対して予防が「確実」と判定されている。食品では、加工肉が結腸直腸がんの「確実」なリスクとなっている一方、予防効果が示唆される品目として、果物、野菜、全粒穀物、食物繊維、乳製品、コーヒーが挙げられ「ほぼ確実」という判定になっている。
- ・ 果物によるがん予防は、口腔・咽頭・喉頭がんと肺がんで「ほぼ確実」という評価で、「確実」という評価ではない。しかし、リスクを下げる食品は多くはないこと、果物はがん以外の生活習慣病全般に対する予防効果が多くの研究で示されているので、果物を食べる習慣は、健康維持に重要なものである。
- ・ 第一に取り組むことは、「確実」にがんのリスクとなる生活習慣を改めることにある。バランスの取れた食事習慣の実践、日本の場合は食事バランスガイドの遵守は、全がん予防リスクに関しては有意な減少が認められないものの、全死因リスクや循環器疾患死亡リスクの低下と関連する。

追補

WCRF/AICR は、2018年に Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective の第3版を発行した(41)。第2版までタイトルで使用していた Food を Diet に変更しており、食品ではなく食事との関係を重視している。果物や野菜だけの項目はなくなり非デンプン性野菜あるいは果物としてまとめられ、リスク低下がほぼ確実と考えら

れる部位も気道消化器がん（口腔、咽頭、喉頭、鼻咽頭、食道（扁平上皮、腺がん）、肺、胃、結腸・直腸）としてまとめて示している（42）。

【関係論文】

1. 細胞ががん化する仕組み . https://ganjoho.jp/public/dia_tre/knowledge/cancerous_change.html. (2017.12.23)
2. Tomasetti C & Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissue can be explained by the number of stem cell division. *Science* 2015;347:78–81.
3. Weinberg CR & Zaykin D. Is bad luck the main cause of cancer? *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv125.
4. Albini A et al. Strategies to prevent “Bad Luck” in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv213.
5. Peto R et al. Cancer and aging in mice and men. *Br J Cancer* 1975;32:411–426.
6. Sulak M et al. TP50 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *eLife* 2016;5:e11994.
7. Abeggien LM et al. Potential mechanism for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans. *JAMA* 2015;314:1850–1860.
8. Green J et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011; 12: 785–794.
9. Wirén S et al. Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. *Cancer Causes Control* 2014;25:151–159.
10. Gray et al. State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment. *Int J Occup Environ Health* 2009;15:43–78.
11. Wu S et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2016;529:43.
12. Tomasetti C et al. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017;355:1330–1334.
13. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Second Expert Report. <http://wcrf.org/sites/default/files/Second-Expert-Report.pdf>. (2017.12.23).
14. Continuous update project findings and reports. <http://wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports>. (2017.9.15).
15. Continuous update project (CUP) matrix. Summary of strong evidence on diet, nutrition, physical activity and the prevention of cancer. <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/continuous-update-project-cup-matrix>. (2017.9.15).

16. Policy and Action for Cancer Prevention, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective. http://wcrf.org/sites/default/files/Policy_Report.pdf. (2017.12.23).
17. Inoue M et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005—systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol* 2012;23:1362–1369.
18. Whitman DC & Wilson LF. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: a global review. *Cancer Epidemiol* 2016;44:203–221.
19. Leoncini E et al. Carotenoid intake from natural sources and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1003–1011.
20. Vieira AR et al. Fruits, vegetables, and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Ann Oncol* 2016;27:81–96.
21. Abar L et al. Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies. *Cancer Med* 2016;5:2069–2083.
22. Aune D et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:d6617.
23. Takachi R et al. Fruit and vegetable intake and the risk of overall cancer in Japanese: A pooled analysis of population-based cohort studies. *J Epidemiol* 2017;27:152–162.
24. Liu Y et al. Vegetables, fruit consumption and risk of lung cancer among middle-aged Japanese men and women: JPHC study. *Cancer Causes Control* 2004;15:349–357.
25. Wakai K et al. Risk of lung cancer and consumption of vegetables and fruit in Japanese: a pooled analysis of cohort studies in Japan. *Cancer Sci* 2015;106:1507–1065.
26. Makiuchi T et al. The relationship between vegetable/fruit consumption and gallbladder/bile duct cancer: A population-based cohort study in Japan. *Int J Cancer* 2017;140:1009–1019.
27. Shimizu T et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. *Ann Oncol* 2014;25:1228–1233.
28. Takachi R et al. Fruits and vegetables in relation to prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Nutr Cancer* 2010;62:30–39.
29. Kurahasi R et al. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2009;100:181–184.

30. Suzuki R et al. Fruit and vegetable intake and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Causes Control*. 2013;24:2117–2128.
31. Yamaji T et al. Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *Int J Cancer* 2008;123:1935–1940.
32. Wang X et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
33. Oyebode O et al. Fruit and vegetable consumption and all-cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:856–862.
34. Li M et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.
35. Wu Y et al. Fruit and vegetable consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:140–147.
36. Li S et al. Fruit intake decreases risk of incident type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Endocrine* 2015;48:454–460.
37. Conklin A et al. Dietary diversity, diet cost, and incidence of type 2 diabetes in the United Kingdom: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2016;13:e1002085.
38. Lucas AL et al. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and pancreatic cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2016;40:15–21.
39. Turati F et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer* 2017;85:86–94.
40. 日本人のためのがん予防法 . http://epi.ncc.go.jp/can_prev/93/7957.html. (2017.12.23) .
41. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. The Third Expert Report. <https://www.wcrf.org/dietandcancer>. (2018.7.17).
42. Wholegrains, vegetables and fruit and the risk of cancer. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Wholegrains-veg-and-fruit.pdf>. (2018.7.17).

(小川一紀)

3) 糖尿病・脂質異常症予防

(1) 糖尿病・脂質異常症の概要

近年の食生活の欧米化や運動不足などの生活習慣の乱れによって、日本国内においても糖尿病や血中のコレステロールや中性脂肪が高くなる脂質異常症等の代謝性疾患が増えている。代謝性疾患とは、代謝活動あるいはこれを調節する機構が何らかの要因で妨げられ

て生じる病的な状態をいい、代表的なものとしてはビタミン類などの欠乏によって生じる栄養障害や先天性の代謝異常であるフェニルケトン尿症などがあるが、食生活の欧米化や運動不足などの生活習慣の乱れによって引き起こされ、肝臓や脂肪組織での糖や脂質の代謝異常によって生じる、糖尿病や脂質異常症、脂肪肝なども代謝性疾患といえる。

糖尿病は、糖代謝の異常によって起こるとされ、血液中のブドウ糖濃度が病的に高まることによって、様々な特徴的な合併症（網膜症・腎障害・神経障害・動脈硬化等）をきたす病気である。国内では近年急激に増加し、現在その患者数は予備軍を含めると 2000 万人に及ぶとも言われている。

糖尿病には 1 型と 2 型があるが、日本人の糖尿病の 9 割以上は 2 型糖尿病であり、その発症には食生活が深く関与している。食事によって体内に摂取された糖質は小腸で分解されてブドウ糖となり、その後吸収される。ブドウ糖は身体活動のためのエネルギー源として利用されるが、すぐに利用されないものは血糖となって、肝臓や筋肉や脂肪組織に運ばれ、そこで貯蔵される。そして、ブドウ糖が不足したときに再び取り出されてエネルギー源として利用される。

このようなプロセスを糖代謝というが、その鍵を握っているのが膵臓から分泌されるインスリンである。インスリンは細胞側にあるインスリン受容体と結びつくことで、ブドウ糖を肝臓や筋肉や脂肪組織に取り込ませるように働く。糖尿病とは、この糖代謝のプロセスやシステムが正常に作動しないために起こってくる病気である。

一方、肝臓は「沈黙の臓器」と言われ、病気の発現が遅いことやウィルス性肝炎に感染しても本人が気づかないことが多い。胃や腸で消化された栄養分は吸収されて肝臓へ送られるが、これらを分解・合成・貯蔵することで体がいつでも利用しやすいように常に供給するという大変重要な役割を担っている臓器であり、またその一方で脂肪の消化吸収に欠かせない胆汁の生成、アルコールや薬の代謝・解毒を行う等の化学工場としての働きをしている。

肝臓病は放っておくと脂肪肝から急性肝炎、慢性肝炎へと移行し、やがて肝硬変・肝臓がんへと進行する。また、肝機能に影響を与える要因としては、飲酒に加えエネルギーの過剰摂取や運動不足等が肝細胞に対して炎症・酸化ストレスを誘発させ、肝臓での正常な糖脂質代謝を損なう原因となることが報告されている。

近年、食生活の欧米化や運動不足により、アルコールが原因ではない脂肪肝による非アルコール性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)が増加している。肝臓に脂肪が蓄積した単純性脂肪肝に続いて、炎症・線維化が生じる非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)は肝硬変、肝臓がんへと進展するが、このような脂肪肝は糖脂質代謝と密接に関連している。

（２）食生活と糖尿病・脂質代謝異常症をめぐる論点整理

果物には果糖が比較的多く含まれ、その甘みゆえに肥満や脂質異常症・糖尿病には良くないととらえられることが多い。このような誤解は一般消費者のみならず、医療従事者にも見受けられる。しかしながらアメリカ食品医薬品局は、糖類（ショ糖、果糖、ブドウ糖等）に関する 1,000 以上の文献を精査し、糖類の健康面における評価を行った結果、肥満、糖尿病、循環器疾患等の生活習慣病の発症に糖が直接的な原因であるという明確な証拠は

ないと結論づけた(1)。その後、国連食糧農業機関と世界保健機関(WHO)の両機関も同様に再検討し、「糖類の摂取は肥満を促進する」という考えは誤りであり、果糖やショ糖等の糖類が生活習慣病に直接結びつくことはないとした(2)。アメリカ食品医薬品局の見解を支持すると同時に、果物、穀類、牛乳(乳糖を4~5%含む)等から供給される糖類(炭水化物)は、生命を維持してエネルギーの供給源として最も重要な栄養素であると結論づけた。

また最近では、2015年3月、WHOは肥満や虫歯の予防のために、1日に摂取する総エネルギーのうち、砂糖などの糖類を10%未満に抑えるべきだとする勧告を指針で公表した。これは平均的な成人でいうと50グラムに相当する。WHOが摂取量の制限を推奨するのは、糖類のうちブドウ糖や果糖などの単糖類と2糖類であるショ糖(砂糖)に限っている。これらの単糖類や2糖類は主に加工食品や清涼飲料水等に加えられる砂糖のほか、蜂蜜や果汁飲料などに含まれるため、主には菓子類や清涼飲料水が対象となる。そのため米などの炭水化物や野菜類のでんぷんなどは考えなくても良い。また、未加工の生鮮果物・野菜類や牛乳に含まれる単糖類や2糖類は対象外となっている。

みかんやりんごを毎日200g摂取すると炭水化物量としてはおよそ24gになるが、これらに含まれる炭水化物のほとんどが単糖類と2糖類であるため、WHOの指針である25gとほぼ近い値となる。しかしながら、果物を生鮮物として摂取した場合には、同時に食物繊維等も摂取できるため、菓子類や清涼飲料水を摂取したときのような血糖値の過度な上昇は起こらない。そのため、生鮮物である果物は規制の対象外となる。

一方、これに対し、果汁飲料で摂取した場合、200mL摂取しても200gの果物とエネルギーに大きな差は無いが、果汁飲料にはほとんど食物繊維が含まれず、また食物繊維に吸着しているカロテノイドやフラボノイド類の損出が起きている。そのためこれらの機能性成分を摂取出来る量が大きく減った上に糖質を液体で摂取することが2型糖尿病のリスクを上昇させることが多くの研究で示されている(3果物と生活習慣病等の予防1)肥満(6)生果とジュースの違い参照)。

また1日当たりの総摂取エネルギーが1,600kcalに制限されている糖尿病患者の食事指導においても、毎日1単位(80kcal)の果物(みかんで約2個程度)は必要とされている(3)。これは果物が低エネルギーでまた血糖値を上げ難く、ビタミンやミネラル、食物繊維が豊富な健康に優れた食品であるためである。

一方、最近の研究から、肝臓病の発症に酸化ストレスが関わっているとする多くの知見が得られている。肝臓は代謝をつかさどる主要な臓器で有り、肝機能が低下することで糖脂質代謝異常症を発症し、逆に糖脂質代謝異常症は非アルコール性の脂肪肝炎とも密接に関連している。近年、非アルコール性脂肪肝炎は国内で急増しており、食事を含めた生活習慣の改善しか有効な手立てが無いこと、非アルコール性脂肪肝炎の発症には肝臓での炎症・酸化ストレスが原因の一つとして考えられており、抗炎症・抗酸化作用に優れた果物や野菜に多く含まれるビタミン・カロテノイド類が有効ではないかとする知見が蓄積されつつある。また2000年以降、果物の摂取が2型糖尿病の発症予防に有効では無いかとする大規模な栄養疫学研究の結果が相次いで報告されるようになってきた。

（３）代謝性疾患に関する最近の疫学研究

近年の疫学研究から、果物も野菜と同じように糖尿病の予防に有効かもしれないとする研究結果が報告されるようになってきた。一つ目は米国で行われた 9,665 人を対象にした約 20 年間にわたる追跡研究の結果である（４）。この調査では 20 年間の追跡調査期間中に 1,018 名が糖尿病に罹患したが、糖尿病発症のリスクと果物・野菜の摂取頻度との関連を 3 つのグループに分けて解析したところ、果物・野菜をほとんど食べないグループでの糖尿病発症のリスクを 1 とした場合、毎日 1～4 サービング食べる女性グループでのリスクは 0.80 まで下がり、毎日 5 サービング以上食べる女性グループでは 0.54 まで下がったと報告している。果物の摂取が糖尿病の予防に有効である可能性を前向きコホート研究で示した報告である。

その後、同様にフィンランドの研究グループからは果物の摂取量で解析した結果が報告された（５）。この調査では、40 から 69 才の男女 4,304 名を 23 年間追跡し、最終的に 383 名が 2 型糖尿病を発症した。食事調査からそれぞれの食品の摂取量を 5 分割したところ、最も果物をよく食べるグループでの 2 型糖尿病発症リスクは最も摂取量が少ない群を基準として 0.69 まで下がり、緑色野菜の高摂取群での 0.69 とほぼ同じレベルまで 2 型糖尿病の発症率が低かったと報告している。

これまで、糖尿病患者の血液中ビタミン・カロテノイド濃度が健常者に比べて有意に低いことが報告されており、このことからビタミンやカロテノイドが豊富な果物は野菜と同様に糖尿病予防に重要と考えられていた（6・8）。しかし、大規模な集団を長期間追跡した研究で果物の糖尿病に対する予防効果の可能性を示したのはこれらの研究結果が初めてである。

また、日本国内での横断研究で、みかんの主要産地における住民 6,049 名を対象にした自記式アンケートによる調査から、みかんを高頻度に摂取しているグループでは糖尿病の有病率が有意に低かったとする報告もある（9）。この研究報告は、調査手法が自記式によるアンケート調査であるため、糖尿病の診断基準が曖昧であること、糖尿病罹病に影響する他の要因を考慮していない等、疫学研究の調査手法としては問題があるものの、日本国内で最も消費量の多い果物について、その摂取量の多い地域住民を対象にした調査により、毎日みかんを食べるグループにおいて顕著なオッズ比の低下を認めている点で興味深い結果である。

このように多くの疫学研究から、果物の摂取が様々な生活習慣病の予防に有効であることが考えられているが、上海の大規模コホート研究から、糖尿病が原因となる死亡リスクが顕著に低下したという研究結果も報告された（10）。この研究では調査開始時の栄養調査の結果について主成分分析を行い、それぞれの食事パターンと死亡リスクとの関連を平均 5.7 年間にわたり追跡して解析を行っている。その結果、果物の摂取量が豊富な食事パターンでは、総死亡リスク、循環器疾患による死亡リスク、脳卒中による死亡リスクのいずれも有意に低下していたが、糖尿病が原因による死亡リスクが 0.51 で最もリスクを下げていたと報告している。

同様に死亡原因と果物摂取との関連を糖尿病患者についてのみ追跡調査した興味深い結果も報告されている（11）。ヨーロッパにおける 10,449 名の糖尿病患者を 9 年間追跡調査したところ、果物・野菜・豆類の摂取量と全死亡リスク、循環器疾患による死亡リス

クとに逆相関が認められた。この研究から、糖尿病であっても果物を積極的に摂取することが、糖尿病性合併症である血管障害の予防に有効であることが考えられる。

以上述べてきたように、果物の摂取が糖尿病予防に有効ではないかと考えられるようになってきたが、リスクを下げたとする研究報告が数多くある一方で、全く関連がなかったとする報告もある。最近では、これらの前向きコホート研究の結果を総合的に解析（メタ解析）した結果が幾つか報告されるようになってきた。

Hamer と Chiba は 5 つのコホート研究の結果について総合的に解析（メタ解析）したところ、果物の摂取量は糖尿病の発症リスクと関連がなかったと報告している（12）。

その後、Murakami らは、米国の医療従事者を対象にした 3 つの大規模前向きコホート研究をメタ解析した結果を 2013 年に報告している。およそ 350 万人を 12 年間追跡した結果から、週に 4 回未満の果物摂取群に比べて、毎日 3 サービング以上摂取する群では、2 型糖尿病の発症リスクが 0.88 まで低下したと報告している（13）。この論文では、個別の果物についても解析しており、その結果、特にブルーベリーの摂取が 2 型糖尿病発症リスク低下に効果があったこと、それに対してモモやプラム、オレンジ、イチゴ等との摂取量とは有意な負の関連性は認められなかったと報告している。一方、果汁飲料では逆にリスクを有意に上昇させたとも報告している。

その後、Min らによる 10 コホート約 40 万人のデータをメタ解析した結果（14）、Wu らによる 7 コホート約 22 万人を対象にした結果（15）、更には Wang らによる 15 コホートをメタ解析した結果（16）が相次いで報告され、リスク低減効果は弱いものの何れの論文においても毎日適度の果物を摂取することが 2 型糖尿病の予防に役立つ可能性を報告している。

また果物や野菜にはカロテノイド色素が豊富に含有されているが、国産果物であるうんしゅうみかんには β -クリプトキサンチンが特徴的に多く含まれており、日本人にとって β -クリプトキサンチンの最大の供給源はうんしゅうみかんである。近年、この β -クリプトキサンチンと糖尿病との関連について興味深い前向きコホート研究の結果が報告されるようになってきた。

フィンランドで行われた 4,304 名を 23 年間追跡調査した結果が報告されている（17）。この研究では被験者に対して食事調査を行った結果から、食事から摂取した抗酸化物質の推定摂取量を算出し、糖尿病の罹患率と抗酸化物質摂取量との関係を詳細に解析した。調査ではビタミン E、ビタミン C、カロテノイド類について解析しているが、これらのうち糖尿病の発症リスクを有意に下げていたのはカロテノイドでは β -クリプトキサンチンのみであった。

一方、日本人を対象にした前向きコホート研究の結果も近年報告された（18）。みかん産地の住民 910 名を 10 年間追跡調査した結果、ベースライン時の血中 β -クリプトキサンチンレベルで 3 分位に分け解析したところ、3 分位低値を基準とした時の 3 分位高値での 2 型糖尿病出現の多変量調整ハザード比は、 β -クリプトキサンチン高値群で 0.43 となり、有意に 2 型糖尿病の発症リスクが低かったと報告している。これらの結果から、 β -クリプトキサンチンの豊富なみかんの摂取が、2 型糖尿病に対して予防的に働く可能性が示唆された。

一方、糖尿病や循環器疾患等の生活習慣病を対象にしたビタミン・カロテノイドの大規

模介入研究の結果も幾つか報告されるようになってきた。残念ながらこれまでのところ、ビタミン C や E、 β -カロテン等の抗酸化サプリメントの大規模な介入研究で、効果が認められたとする論文は極めて少ない。これは糖尿病に限らず、がんや循環器疾患における介入試験でもほぼ同様の結果となっている。介入研究で有意な予防改善効果が認められない原因は摂取量等の問題など様々な影響が考えられるが、特定の機能性成分をサプリメントで摂取するよりも、これらの成分が豊富に含まれる食品を複合的に適量摂取することの重要性が指摘されている。

一方、肝臓病患者における血中抗酸化物質の量や酸化ストレスに対する防御機構が健常者よりも低下していることが示され、特に果物、野菜に多く含まれているビタミンやカロテノイド等の血中レベルの低いことが多くの研究から明らかになっている。そのため、果物、野菜を日頃から豊富に摂取することが正常な肝機能の維持に繋がり、これが糖脂質代謝異常の予防に役立つことが考えられる (19-25)。

また疫学研究でも果物・野菜に多く含まれるビタミン・カロテノイドと肝機能との関連について、近年幾つか報告されるようになってきた。米国人 13,605 名を対象に行われた調査では、肝機能の指標である血中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値と血清抗酸化物質との関連を解析し、特に β -カロテンや α -カロテン、 β -クリプトキサンチンの血清レベルが高いほど ALT 値が低いことを報告している (26)。しかしながら、この論文は横断研究の結果であり、ビタミン・カロテノイドと肝機能との関連についての前向きコホート研究の結果はこれまで皆無であった。

そのような中、近年、日本から血中カロテノイド値と ALT 高値出現リスクとの関連について、前向きコホートの研究結果が報告された (27)。みかん産地住民 910 名を対象にした調査から、ベースライン時の血中カロテノイド値で被験者を 3 分割し、肝機能異常 (ALT 値が 30IU/mL 以上) の出現リスクとの関連を解析した結果、ベースライン時の血中 β -カロテンや β -クリプトキサンチン値が最高位での肝機能異常出現のハザード比は最も低い群に比べて何れも有意に低い値を示すことが明らかになった。一方、 α -カロテンやリコペン、ルテイン、ゼアキサンチンでは有意な関連は認められなかった。

これら一連の研究結果から、ビタミンやカロテノイドの豊富な果物を毎日摂取することが肝臓での酸化ストレス防御に有効に働き、肝疾患を予防できるのではないかと考えられる。実際にヒト介入試験の結果も報告されている。抗酸化の高い食品とそうでない食品の 2 種類をクロスオーバー法によりそれぞれ 2 週間介入すると、血中の炎症性マーカーや ALT 値、 γ -GTP 値が有意に低下したとする介入試験の結果である (28)。また一方、Nishino は α -カロテン、 β -カロテン、リコペンを含むマルチカロテン製剤を肝硬変患者に投与したところ、肝硬変から肝がんへの移行を有意に抑制したと報告している (29)。また Matsuura らは、非アルコール性脂肪肝の患者を対象に β -クリプトキサンチンを高含有するみかん果汁飲料を用いたヒト介入試験を行い、 β -クリプトキサンチン高含有果汁介入群では投与前に比べて投与後の血中 ALT 値や γ -GTP 値が有意に低下すること、また炎症性サイトカインを有意に改善する事を見出している (30)。

以上の結果から、ビタミン・カロテノイドを豊富に含む果物の摂取は、酸化ストレスが原因と考えられる肝機能の低下予防や脂肪肝、またこれらと密接に関連している糖代謝の改善作用が期待出来ると考えられる。

(4) まとめ

以上、記載したように近年のコホート研究から、果物や果物に多く含まれるカロテノイド類の摂取が糖尿病をはじめとする種々の代謝性疾患の予防に有効である可能性が明らかになりつつある。果物はその甘さゆえに健康に良くないという悪いイメージもあり、このような誤解は一般消費者のみならず医療従事者にも未だに多く見受けられる。適正な摂取エネルギーの範囲で果物摂取量を増やすことは、カロテノイドやフラボノイドといった機能性成分の摂取につながるだけでなく、ビタミン・ミネラル・食物繊維の摂取量増加に大きく貢献できるため、健康の維持増進や生活習慣病の予防に有効であると考えられる。日本人の果物摂取量を考えると、現在の2倍から3倍程度に増やす必要があるのではないだろうか。

〔関係論文〕

1. Glinsmann WH et al. Evaluation of health aspects of sugars contained in carbohydrate sweeteners. *J Nutr* 1986;116(11 Suppl):S1-216.
2. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap* 1998;66:1-140.
3. 日本糖尿病学会編・著 糖尿病食事療法のための食品交換表第7版、文光堂.2013
4. Ford ES and Mokdad AH. Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* 2001;32(1):33-39.
5. Montonen J et al. Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(3):441-448.
6. Reunanen A et al. Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(2):89-93.
7. Abahusain MA et al. Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(8):630-5.
8. Ford ES et al. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1999;149(2):168-76.
9. Sugiura M et al. Cross-sectional analysis of Satsuma mandarin (*Citrus unshiu* Marc.) consumption and health status based on a self-administered questionnaires. *J Health Sci* 2002;48(4):366-369.
10. Cai H et al. A prospective study of dietary patterns and mortality in Chinese women. *Epidemiology* 2007;18(3):393-401.
11. Nöthlings U et al. Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *J Nutr* 2008;138(4):775-781.
12. Hamer M and Chiba Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25(12):2361-2369.

13. Muraki I et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ*. 2013 Aug 28;347:f5001.
14. Min Li, et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.
15. Wu Y, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:140-147
16. Wang RY, et al. Higher intake of fruits, vegetables or their fiber reduces the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2016;1:56-69.
17. Montonen J, et al. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 362-366.
18. Sugiura M et al. High serum carotenoids associated with lower risk for developing type 2 diabetes among Japanese subjects: Mikkabi cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015 Dec 1;3(1):e000147.
19. Rocchi E et al. Carotenoids and liposoluble vitamins in liver cirrhosis. *J Lab Clin Med*. 1991;118:176-185.
20. Leo MA et al. Differential depletion of carotenoids and tocopherol in liver disease. *Hepatology*. 1993;17:977-986.
21. Pan WH et al. Vitamin A, Vitamin E or beta-carotene status and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Ann Epidemiol*. 1993;3:217-224.
22. Yamamoto Y et al. Oxidative stress in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma evaluated by plasma antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;247:166-170.
23. Floreani A et al. Plasma antioxidant levels in chronic cholestatic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:353-358.
24. Yadav D et al. Serum and liver micronutrient antioxidants and serum oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2634-2639.
25. Jain SK et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. *J Hepatol*. 2002;36:805-811.
26. Ruhl CE et al. Relation of elevated serum alanine aminotransferase activity with iron and antioxidant levels in the United States. *Gastroenterology* 2003;124(7):1821-1829.
27. Sugiura M et al. High serum carotenoids are associated with lower risk for developing elevated serum alanine aminotransferase among Japanese subjects: the Mikkabi cohort study. *Br J Nutr*. 2016;115(8):1462-9.
28. Valtueña S et al. Food selection based on total antioxidant capacity can modify antioxidant intake, systemic inflammation, and liver function without altering markers of oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1290-1297.
29. Nishino H. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis patients with cirrhosis by carotenoid mixture. *Recent Results Cancer Res*

2007;174:67-71.

30. Matsuura B et al. Usefulness of Beta-Cryptoxanthin for Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. J Food Nutr Disor 2016, 5:3.

(杉浦 実)

4) 循環器疾患（高血圧、心臓病、脳卒中）

（1）循環器疾患の概要

心臓・血管などの循環器は、血液とともに摂取した栄養素、酸素などを各臓器に運び、老廃物を回収する働きを行っている。循環器疾患は、高血圧症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、動脈硬化などの循環器が関係する疾病で、食生活や運動不足などの生活習慣が大きく関与している。

循環器疾患の多くは、粥状（アテローム性）プラークが血管壁に蓄積、血管の内腔が狭まる、動脈硬化が原因であり、最終的には、閉塞することで組織への血流が滞る。「虚血性疾患」は、動脈硬化によって冠動脈が狭くなったり塞がったりすることで、心筋に血液が流れなくなる状態である。

また、高血圧などによって、アテローム部位が壊れると、血液を凝固させる成分が血管内に放出され、血液の塊（血栓）が生じ、血流を遮断してしまう。また、動脈硬化でもろくなった血管が破裂する場合もある。代表的な循環器疾患として、「心臓病」と「脳卒中」が上げられる。

心臓病は、心臓に起きる疾患の総称で、日本人の死亡原因の第2位（平成26年度）で約19万人が亡くなっており、がんと同じように増加傾向にある（平成26年人口動態統計）。心臓病としては「心筋梗塞」と「狭心症」が代表的なものである。「心筋梗塞」は、動脈硬化が原因で冠動脈にできた血栓等による梗塞で、心筋への酸素と栄養が供給されず、心筋が壊死を起こした状態である。一方、「狭心症」は、動脈硬化による狭窄、痙攣等で血流量が減少したことによって、一時的に血液（酸素、栄養）不足となり主に前胸部、時に左腕や背中に痛み、圧迫感を生じる。

脳卒中は、脳血管がつまる「脳梗塞」と、脳血管が破れて出血する「脳出血」や「くも膜下出血」がある。脳卒中は、日本人の死亡原因の第4位で約11万人近い人が亡くなっている（平成26年人口動態統計）。このうち、「くも膜下出血」で亡くなった方は1万2,662人、「脳内出血」は3万2,550人、「脳梗塞」は6万6,058人であった。脳卒中は、脳に障害が残る事が多く、要介護者の7～8割が脳卒中によるとされる。「脳梗塞」は、アテローム血栓性によって脳血管が狭窄し、血管が詰まる状態である。また、「脳出血」は、動脈硬化で硬く脆くなった脳血管が破裂し、脳組織が壊死を起こし、脳障害を引き起こす。また、ストレスや労働条件なども原因の一つとして上げられている。

高血圧は、収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上の正常値の範囲を超えて血圧が高い値が維持されている状態である（表1）（1）。通常、高血圧では特に自覚症状がなく、普段の生活には大きな影響はない。しかし、高血圧では脳卒中、動脈硬化、心筋梗塞、腎臓障害等の他の疾病にかかるリスクや死亡するリスクが高まることから、その診断と治療は循環器疾患の予防に重要であると考えられている。

厚生労働省平成26年患者調査によれば、高血圧性疾患の患者数は約1,010万人（男性

445 万人、女性 567 万人）と推定されている。高血圧は加齢と深く関わっており、年齢が高くなるほど増加し、50 歳以上の男性と 60 歳以上の女性では 60%を超えている。高血圧の明らかな原因は特定されていないが、食塩や肥満などの食習慣が関係する環境因子や、遺伝子が関係している。そのため、高血圧の有病者は、肥満者では、肥満ではない人の約 2 倍となっている。

世界保健機関（WHO）では、高血圧の予防と治療のため、食塩摂取量を 1 日 5 g 未満とする勧告を行い、減塩を推奨している。また、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」では、成人のナトリウムの推定平均必要量を 1 日当たり 600mg（食塩相当量 1.5 g）とし、生活習慣病予防の観点から、食塩の摂取目安量として成人男性では 8.0 g 未満、女性では 7.0 g 未満としている（2）。しかしながら、平成 27 年国民健康・栄養調査では、男女ともにこの目標値を超える食塩を摂取しており、生活習慣病の予防の観点からさらに減らすことが望まれている。

一方、カリウムの摂取量が不足すると高血圧を引き起こし、摂取量が多くなると血圧の低下が認められている。2012 年に発表された WHO のガイドラインでは、カリウム摂取量は成人男女とも 1 日 3,510mg 以上を推奨している。そのため、ナトリウムの摂取量を減らしながら、カリウムを多く摂取することが重要となる。果物には、ナトリウムがほとんど含まれておらず、カリウムの多い食品として位置づけられている。その指標としてナトリウム/カリウム比(Na/K 比)が用いられ、ナトリウムを増やさずカリウムを多く摂取するにはナトリウム/カリウム比の低い果物の摂取が有効である。

（2）食生活と循環器疾患をめぐる論点整理

循環器疾患は、喫煙、食塩摂取、飲酒、肥満、高血圧、脂質異常症、高血糖、運動不足などが原因であるとされる（3，4）。循環器疾患の予防は、個人のみならず、医療費の増加など社会的にとっても重要な課題であり、食生活などの日常的な生活習慣の改善によるところが大きいとされている。疾病を予防あるいは改善する食事管理は、適正なエネルギー量を摂るとともに、炭水化物、タンパク質、脂質、ビタミン、ミネラル、食物繊維の栄養素をバランス良く摂取することである。果物は、炭水化物（糖類）、食物繊維、ミネラルの重要な摂取源であると同時に、カロテノイド類やポリフェノール類等機能性成分の摂取源でもある。

多くの疫学研究では、果物・野菜の摂取が循環器疾患を予防し、リスクを低下させることが示されている。中年の脂質異常症の患者を対象にりんごに含まれる水溶性の食物繊維であるペクチンを 1 日 15 g 摂取する介入試験では、ペクチンを摂取したグループと摂取しないグループを比較したところ、前者では有意に総コレステロールと中性脂肪の値が低下し、HDL-コレステロールが増加した（5）。ペクチンはコレステロールの吸収に関与する胆汁酸に吸着し、体の外に排泄されるため胆汁酸量が減少する。胆汁酸濃度を一定に保つため胆汁酸はコレステロールから合成されるが、そのため、体内でのコレステロール量が減少すると考えられている。また、ペクチンは腸内細菌の栄養源となり、ビフィズス菌等の有用菌を増やすことや、腸内細菌によって生成された短鎖脂肪酸が体内に吸収され肝臓でのコレステロールの生合成を阻害する。

また、ポリフェノールは、活性酸素を消去する抗酸化作用が知られている。血中の LDL-

コレステロール (LDL-C) が活性酸素によって酸化型 LDL-C に変化すると、マクロファージによる取り込みや、粥状アテロームによる血管の狭窄によって動脈硬化などの原因となることが知られている。

ヒト介入試験でぶどうを摂取させた結果、LDL-C の酸化抑制効果が報告されている。また、冠動脈疾患（心臓病）の患者に 2 週間ぶどうジュースを飲用させたところ、飲用前より血液中の LDL-C の酸化が遅延されることが明らかとなっている（6）。

次に、国内外のメタ解析（多くの疫学研究を総合的に解析し評価した研究）や疫学研究の結果を紹介する。

（3）循環器疾患の予防に関する最近の疫学研究

心臓病の予防に関する疫学研究に関して、いくつかのメタ解析の結果が報告されている。Crowe らはヨーロッパ 8 ヶ国（イギリス、イタリア、オランダ、ギリシャ、スウェーデン、スペイン、デンマーク、ドイツ）、313,074 名（男性 121,593 名、女性 191,481 名）を対象とした European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart Study において、野菜・果物の摂取量と虚血性心疾患による死亡率との関係を調査した。平均 8.4 年の経過観察の期間に虚血性心疾患での死亡者は 1,363 名であった。1 日あたり最低 8 ポーション（1 ポーションは 80 g）以上の野菜・果物を摂取していた人は、3 ポーション未満の人よりも虚血性心疾患による死亡率が 22% 低い結果になっていた。1 日あたり 3 ポーション未満の摂取群を基準とした場合、虚血性心疾患の相対リスクは野菜や果物の摂取量が増えるほど低下し、摂取量が 1 ポーション増えるごとにリスクは 4 % 有意に減少することが明らかになった。しかし、性差によって野菜・果物摂取の効果に違いが見られた、また、野菜・果物を 1 日あたり 8 ポーション摂取していたにもかかわらず、虚血性心疾患で死亡した被験者も 269 名いた。以上のことから、どのような野菜・果物が虚血性心疾患リスクの低下に寄与していたのかは不明であった（7）。

また、虚血性心疾患などの心臓病の予防に効果がある野菜や果物の成分としては、食物繊維に効果があるとされているが、カロテノイド類やフラボノイド類などのポリフェノール類の抗酸化作用が注目され、その予防効果が期待されている。He らは、12 の疫学研究のメタ解析を行い、278,459 名について 11 年間追跡調査を行った。そのうち虚血性心疾患を発症したのは、9,143 名であった。野菜や果物を 1 日に 3 サービング未満しか摂取していない者と比べて、1 日 5 サービング以上摂取していた場合では虚血性心疾患のリスクが 17% 低下していた（8）。

Bhupathiraju らは虚血性心疾患のリスクとの関連では、野菜や果物の種類というよりも量が重要であると報告されており、野菜や果物中の成分については今後さらなる研究が必要であると考えられる（9）。

日本人を対象とした研究では、厚生労働省研究班の多目的コホート (JPHC) 研究や文部科学省 Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) 研究が行われ、野菜や果物と心臓病のリスクとの関係について報告されている。JPHC 研究では、全国 9 ヶ所の保健所の管轄の男女約 8 万人を対象とし、1995 年から 2002 年までの追跡研究をした結果、果物・野菜の摂取量と循環器疾患と全がんの死亡率についての関係を

発表している (10)。研究期間中に、1,386 人が心血管疾患の発症が確認されており、食習慣の調査を元に野菜や果物の摂取量と心血管疾患のリスクとの関係を調査した。その結果、果物摂取量が最も多いグループ (平均 280 g) は、最も低いグループ (平均 35 g) に比べ、心血管疾患のリスクは 19% 低減していた。非常に興味深いことに、野菜の摂取量では、このような関係が認められなかったことから果物の成分に何らかの機能性成分が含まれていることを示唆しており、今後さらなる研究が必要であると考えられる。

次に、脳卒中の予防に関する疫学研究で、脳卒中の予防について、多くの疫学的研究で果物・野菜の摂取が脳卒中の危険性を減らすことが示されている。Hu らは、果物や野菜の摂取が脳卒中のリスク低減に関連があるとする研究と、関連性が見出されない研究があることから、血圧、コレステロール、体重および他の脳卒中リスク因子が間接的に影響していると考え、2014 年までに報告されている 20 の前向きコホート研究結果のメタ解析を行った。その結果、被験者 760,629 名に発生した脳卒中は合計 16,981 名で、果物・野菜の摂取量が最も多かったグループの脳卒中発生率は、最も少なかったグループよりも 21% 低いことが報告された。また、果物の消費量が 200 g 増えるごとに脳卒中発症リスクは 32% 低減し、野菜では、11% 低減しており、かんきつ、りんごおよび洋梨、葉物野菜が予防に関与していると考えられている (11)。

Dauchet らは、脳卒中と果物・野菜の摂取に関する 7 つのコホート研究 (米国、5 研究；ヨーロッパ、1 研究；日本、1 研究) についてのメタ解析の結果を報告している (12)。男性 90,513 人、女性 141,536 人について解析し、2,955 人の脳卒中の事例がみられた。脳卒中のリスクは、1 日の摂取が 1 皿 (106 g) 増加すると、果物のみの場合、相対危険は 11% 減少し、果物と野菜については 5% 減少した。果物又は果物・野菜の摂取は、脳卒中の相対危険が線形の用量反応関係を示し、多く食べるほど脳卒中のリスクが下がることが示されている。しかし、野菜については、相対危険が 3% 減少したが統計的には意味のある差ではなかった。

厚生労働省では、1980 年の「国民健康・栄養調査」に参加した 9,112 人を 24 年間追跡調査し、果物と野菜の摂取量と脳卒中や心臓病の死亡リスクとの関係を研究している (NIPPON DATA80)。追跡期間中 823 名が脳卒中や心臓病で死亡したが、年齢、性別、飲酒、タバコ、食塩などで調整したところ、果物と野菜の摂取量が多いほど死亡リスクが低下することが明らかとなった (13)。また、研究の参加者を野菜と果物の摂取量で 4 つのグループに分け比較したところ、もっとも摂取量の少ないグループ (1 日に 275 g) に比べ、1 日に 486 g 摂取するグループで 28%、もっとも多い 652 g を摂取していたグループでは 26% 循環器疾患の死亡リスクが減少していた。このように、果物や野菜の摂取量と脳卒中のリスクとの関係について明らかになりつつあるが、脳卒中のリスクを下げるのに必要とする果物や野菜の摂取量には違いが見られる。コホート研究が行われた国の食生活や生活習慣などの背景が異なることが要因と考えられる。

高血圧症では、Li らが行った 25 の疫学研究のメタ解析 334,468 名のうち高血圧 (140/90mmHg 以上) を発症したのは 41,713 名で、果物を摂取している場合、そのリスクが 26% 有意に下がることを示している (14)。

日本でも、福岡県久山町研究や北海道端野・壮瞥町研究において高血圧が循環器疾患の危険因子であることが示されている (15, 16)。また、岩手県大迫町研究では、食事調査か

ら果物を多く摂取している住民では、将来的な血圧の上昇を有意に抑制することが示されている（17）。高血圧は心疾患の最大の危険要因となっており、最高血圧が 10mmHg 上昇すると冠動脈疾患の発症リスク、死亡リスクが男性では約 15%増加する。国民の最高血圧が 2 mmHg 低下すれば、脳卒中による死亡率が 6.4%低下、死亡者数では 9,000 人減少すると推測されている。そのため、高血圧治療ガイドラインでは、血圧が 140/90mmHg 以上の人は、血圧を正常値に戻すため生活習慣の改善が必要であるとしている。

（４）まとめ

多くの疫学研究やメタ解析によって、果物と野菜の摂取が循環器疾患の予防に重要な意味を持つことが示されている。果物や野菜の割合を増やし、バランスの取れた食習慣を実践することは、適正な体重のコントロールや生活習慣病の予防には重要である。「毎日果物 200 グラム運動」では、可食部 200 グラムの果物を摂ることを推奨しており、みかんなら 2 個、りんごなら 1 個に相当する量を食べることを勧めている。これまで見てきた研究報告は、果物の摂取が循環器疾患の予防に有効である可能性を示す科学的な裏付けである。現在、特定の果物や成分が特に良いという報告はなく、いろいろな果物、季節の果物を適切な量食べることが望ましいと考えられる。

表 1 成人における血圧値の分類（mmHg）（１）

分類		収縮期血圧	拡張期血圧	
正常域 血圧	至適血圧	<120	かつ	<80
	正常血圧	120-129	かつ/または	80-84
	正常高値血圧	130-139	かつ/または	85-89
高血圧	I 度高血圧	140-159	かつ/または	90-99
	II 度高血圧	160-179	かつ/または	100-109
	III 度高血圧	≥ 180	かつ/または	≥ 110
	（孤立性）収縮期高血圧	≥ 140	かつ	<90

〔関係論文〕

- 1 高血圧治療ガイドライン 2014 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編 日本高血圧学会 2014.
- 2 日本人の食事摂取基準 2015 年版、第一出版編集部編 第一出版.
- 3 Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. Lancet 1998;352:1801-1807.
- 4 Law MR and Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. BMJ 2002;324:1570-1576.
- 5 Groudeva J et al. Application of granulated apple pectin in the treatment of hyperlipoproteinaemia. I. Deriving the regression equation to describe the changes. Z Lebensm Unters Forsch A 1997;204:374-378.
- 6 Keevil JG et al. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. J Nutr 2000;130:53-56.
- 7 Crowe FL et al. Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart

- disease: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-heart study. *Eu Heart J* 2011;32:1235-1243.
- 8 Hu D et al. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014;45(6):1613-1619.
 - 9 Bhupathiraju SN et al. Quantity and variety in fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6):1514-1523.
 - 10 Takechi R et al. Fruit and vegetable intake and risk of total cancer and cardiovascular disease: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:59-70.
 - 11 Hu D et al. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014;45(6):1613-1619.
 - 12 Dauchet L et al. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005;65:1193-1197.
 - 13 Okuda N et al. Fruit and vegetable intake and mortality from cardiovascular disease in Japan: a 24-year follow-up of the NIPPON DATA80 Study. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(4):482-488.
 - 14 Li B et al. Fruit and Vegetables Consumption and Risk of Hypertension: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(5):468-476.
 - 15 Fukuhara M et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Clin Hypertens* 2012;30(5):893-900.
 - 16 大西浩文ほか、端野・壮瞥町研究レビュー2007. *Therapeutic Research* 2007; 28(4): 513-525.
 - 17 Tsubota-Utsugi M. High fruit intake is associated with a lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the OHASAMA study. *J Hum Hypertens*. 2011;25:164-171.

(庄司俊彦)

5) 骨粗しょう症

(1) 骨粗しょう症の概要

骨粗しょう症は「全身の骨量の減少」と「骨の内部構造や質の変化」により、骨折が起こりやすくなる病気である。骨量は成長とともに増加し 30 歳代までに最大骨量に達した後、加齢により減少していくが、特に女性では閉経を迎える 40～50 歳代に急激な骨量の減少がみられる。

骨は人間の身体を支える支柱としての役割を果たすだけでなく、人の体内でカルシウム代謝を担う中心的な役割を果たしている。このため骨は、成長期以降も常に「骨吸収（骨が破壊され、血中にカルシウムイオンが放出されること）」と「骨形成（新たな骨が産生されること）」を繰り返しており、骨吸収と骨形成のバランスがとれている場合には骨量は維持されるが、骨吸収量に見合う骨形成が行われない場合には骨量は減少する。

骨粗しょう症は加齢とともに増加する老年病の一つであるが、栄養摂取状況や運動等の

生活習慣とも深く関連しており、生活習慣病の一つでもあると考えられている。このほか骨粗しょう症には続発性骨粗しょう症と呼ばれるものがあるが、これは内分泌疾患等の病気や副腎皮質ステロイド等の薬剤の服用に伴って二次的に起こる骨粗しょう症であり、加齢や閉経に伴って起こる骨粗しょう症とは区別して考えられている。

（２）食生活と骨粗しょう症をめぐる論点整理

骨粗しょう症は、遺伝要因や性・加齢・閉経といった自分では変えることができない内的な要因と、栄養や運動をはじめとした生活習慣（ライフスタイル）のように日常生活の中で変えることができる外的な要因が複雑に関わりあって発症する病気である。外的な要因では喫煙・飲酒習慣が骨密度低下に影響することが解っているが、その他の大きな要因として運動・栄養がある。成長期・思春期の運動は高い最大骨量を得るのに重要であり、また加齢による骨量の減少を緩やかにする効果があると考えられている。一方、栄養面では、骨を構成するためのカルシウム、リン、マグネシウム、フッ素等とともにビタミン D が生体内のカルシウムとリン濃度の調節に関わっているため、これらの栄養素が健康な骨を維持するために重要と考えられている。さらに、骨の形成と維持に関わる栄養素として、銅、亜鉛、マンガン、ホウ素、ビタミン C、ビタミン K 等がある。

骨の形成や維持には多くの栄養素が関連しているが、ヒトを対象とした疫学研究で骨粗しょう症との関連や、骨粗しょう症に関連した骨折の予防効果が確立されている栄養素は多くない。カルシウム摂取量と骨量との関連を調べた疫学研究では、カルシウム摂取量が多いほど骨密度が高いこと、カルシウム投与は骨量の減少予防に有効であること等が示されている。ビタミン D は様々な研究でカルシウムとともに投与され、骨量や骨粗しょう症との関連が調べられている。現在までの疫学研究の成果から、適度なカルシウム、ビタミン D の摂取は骨粗しょう症や、骨粗しょう症に関連した骨折の予防に有用と考えられている。

ところでカルシウムの供給源としては乳製品や魚・豆類等の寄与が大きいですが、これら食品の摂取量が多いと骨は大丈夫かという点必ずしもそうとは限らない。特に肉類の摂取量が多い欧米型のような食事習慣では問題となる場合がある。これはカルシウム・パラドックスともいわれるが、骨の健康にはカルシウム以外の他の栄養摂取状況とも大きく関わっているためである。

十分な量のカルシウムの摂取が重要であることはいうまでもないが、世界保健機関（WHO）と国連食糧農業機関（FAO）が 2003 年に発表した報告書「Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases」（1）では、動物性タンパクの過剰摂取による含硫アミノ酸が代謝性アシドーシスを誘発し、その結果、骨吸収が盛んになり骨に悪影響を及ぼすとしている。これを防ぐためには、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の摂取が重要と考えられている。果物・野菜にはカリウム等のミネラル類が豊富に含まれており、代謝性アシドーシスを平衡化すると考えられている。また果物・野菜は、骨基質の重要な成分であるコラーゲンを生合成する上で必須な栄養素となるビタミン C の重要な供給源でもある。このようなことから、先の WHO/FAO の報告書では、骨粗しょう症に関連した骨折の予防には、果物・野菜の摂取量を増やすことも重要であろうとしている。

（３）骨粗しょう症に関する最近の疫学研究

最近の疫学研究では果物・野菜を積極的に摂るという食生活の改善によって骨密度の低下をある程度抑制できるのではないかとということが明らかにされつつある。米国で行われた思春期発達段階の女兒 56 名を対象に食事習慣と骨密度との関係を調べた報告では、毎日 3 サービング以上の果物と野菜を食べる女兒における骨密度はそうでない子供に比べて有意に高く、また尿中カルシウム排泄量や上皮小体ホルモンレベルも低いことから、子供の成長期において健全な骨の発育には果物・野菜の摂取が重要であることを示している（2）。

一方、北アイルランドで行われた 12 才と 15 才の成長期における少年少女 1,345 名について、骨密度と果物・野菜の摂取との関係について調べた報告では、特に 12 才の少女における骨の成長には果物の摂取が重要であることを示している（3）。

またカナダで 8-20 才の幼年期から青年期の男女 152 名を 7 年間追跡調査した結果では、特に男子でカルシウムの摂取量と運動量の他に果物や野菜の摂取量が骨密度と有意に関連していたと報告している（4）。これら 3 つの研究報告から、果物の摂取が子供の発育段階から重要であることが考えられる。一方、成人を対象にした研究も行われている。イギリスで行われた閉経前の健康な女性 994 名を調査した結果では、牛乳と果物の摂取が少ない女性では、摂取量の多い人に比べ、骨密度が低いと報告している（5）。また、この研究よりも更に詳細に調べた報告として、閉経前と閉経後における骨密度の減少を 891 名の女性について追跡調査した結果が報告されている（6）。食事調査したデータをもとに栄養摂取量との関連を解析した結果、果物・野菜に豊富に含まれているビタミン C・マグネシウム・カリウムの摂取量が多いと骨密度の低下を抑制できたとしている。このことからビタミン C やミネラルが豊富な果物の摂取は骨粗しょう症の予防に有効と考えられる。

また、日本人を対象にした研究も最近 2 つ報告された。一つは日本国内 5 地域における農業に従事する閉経前の女性 291 名について、食事パターンと骨密度との関連を解析した結果である。この研究では栄養調査した結果から、4 つの食事パターンに分類し、それぞれの食事パターンにおいて、摂取量が最も少ないグループから最も多いグループまで 5 分割して骨密度を比較している。その結果、脂肪や肉、食用油の摂取量が多い西欧型食事パターンが多いほど骨密度が低い傾向にあった。これに対し、果物や緑黄色野菜・キノコ・魚介類の摂取量が多い健康的な食事パターンが多いほど有意に骨密度が高かったと報告している（7）。

もう一つは国内みかん主要産地の地域住民を対象にした横断解析の結果である（8）。みかんに特徴的に多く含まれているカロテノイドである β -クリプトキサンチンの血清レベルが高いほど閉経女性における骨密度は高かったとする報告である。このような関連は閉経前の女性や男性では認められず、また β -クリプトキサンチン以外のカロテノイドにはみられなかったことから、 β -クリプトキサンチンの豊富なみかんの摂取が閉経に伴う骨密度の低下に対して予防的に働いている可能性が考えられる。一方、米国で行われた調査では 69 才以上の老年期の男女 907 名を対象に骨密度と食生活習慣との関連を解析しているが、男性において果物・野菜の摂取量と骨密度が有意に相関していたと報告している（9, 10）。

以上の研究から、若年層や成人期の男女ともに骨の健康を保つために果物の摂取は重要

と考えられるが、これらの研究は何れも横断解析や症例対照研究であった。近年になり、前向きコホート研究により、腰骨における骨折リスクと果物摂取量との関連について報告されるようになってきた。

Benetou らは、ヨーロッパの大規模コホートである EPIC Study において、188,795 名を対象にした 8 年間の追跡調査した結果から、果物高摂取群では低摂取群に比べて腰骨の骨折リスクが 0.89 まで低下したことを報告している (11)。

またスウェーデンでのコホート研究である COSM 及び SMC Study のデータから、Byberg らは果物高摂取群での腰骨骨折リスクが 0.72 まで低下したと報告している (12)。その一方では、中国人 63,257 名を対象にした Singapore Chinese Study では関連が認められなかったとする報告や (13)、あるいは逆にリスクを上昇させたとする結果も報告されている (14)。またこれらの 4 つの前向きコホート研究と果物摂取群で有意なリスク低下が認められたコホート内症例対照研究 (15) の合計 5 つの論文を統合し、約 33 万人のデータでメタ解析した論文も報告されている (16)。その結果、果物高摂取群では腰骨骨折のリスクが 0.87 まで低下したが、有意な結果では無かった。この論文では、同様に野菜摂取との関連についても解析しているが、野菜高摂取群ではリスクが 0.75 で有意な低下が認められたと報告されている。また同様に欧米の 5 つの大規模コホートを統合した約 190 万人のデータでメタ解析した結果も報告されているが、果物・野菜の摂取量と腰骨骨折リスクとに有意な負の関連は認められなかったとしている (17)。

これらの研究では骨折を調査研究の主要評価項目としており、骨への影響をみる上ではより信憑性の高い結果と言えるが、脊椎骨や大腿頸部、あるいは橈骨など他の部位における骨折リスクとの関連についても今後検討が必要である。

また、主要評価項目を骨折リスクではなく、骨密度値の低下や骨粗しょう症の発症リスクとの関連を報告している前向きコホートの研究例は極めて限られる。現在のところ、果物に多く含まれる抗酸化物質である β -クリプトキサンチンと骨粗しょう症発症リスクとの関連について、2 つの論文が日本から報告されている (18, 19)。みかん産地住民の閉経女性 212 名を対象にした前向きコホートの結果である。みかんに多く含まれる β -クリプトキサンチンの血中濃度が高い群では低い群に比べて、骨粗しょう症の発症リスクが有意に低下したと報告している。またこの β -クリプトキサンチンによる骨粗しょう症の発症リスク低下にはビタミン C の関与も大きいことも報告している。これらの結果から、 β -クリプトキサンチンの豊富なみかんの摂取は閉経女性における骨粗しょう症の発症予防に有効である可能性が考えられる。

(4) まとめ

骨粗しょう症や骨密度の低下に伴う骨折のリスク上昇には、栄養や運動をはじめとした生活習慣も原因の一つであることが明らかになっており、生活習慣病の一つであるとも考えられている。遺伝要因や性・加齢・閉経といった自分では変えることができない内的な要因は改善出来ないが、普段の生活習慣を改善することである程度は予防改善が可能となる。先述したように、果物には骨を構成するコラーゲンを合成する際に重要となるビタミン C の大きな供給源であるとともに、カンキツ類に多く含まれているカロテノイド類である β -クリプトキサンチンには破骨細胞による骨吸収を抑えることが近年の研究で明らか

になりつつある。また一方で、カンキツ類に多く含まれているヘスペリジン等のフラボノイド類が骨形成を担う骨芽細胞を活性化させ骨量の減少を抑制する作用のあることも明らかにされている。そのため果物の中でも特にカンキツ類はこれら3つの成分(ビタミンC・ β -クリプトキサンチン・ヘスペリジン)を豊富に含んでおり、特に骨代謝に対しては有効であると考えられる。

〔関係論文〕

1. World Health Organization. 2003 Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Technical Report Ser 2003;916: WHO
2. Tyllavsky FA et al. Fruit and vegetable intakes are an independent predictor of bone size in early pubertal children. *Am J Clin Nutr* 2004;79(2):311-317.
3. McGartland CP et al. Fruit and vegetable consumption and bone mineral density: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):1019-1023.
4. Vatanparast H et al. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):700-706.
5. New SA et al. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;65(6):1831-1839.
6. Macdonald HM et al. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004;79(1):155-165.
7. Okubo H et al. Dietary patterns associated with bone mineral density in premenopausal Japanese farm women. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1185-1192.
8. Sugiura M et al. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids. *Osteoporosis Int* 2008;19(2): 211-219.
9. Tucker KL et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69(4):727-736.
10. Tucker KL et al. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):245-252.
11. Benetou V et al. Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporosis Int*. 2013;24:1587-98.
12. Byberg L et al. Fruit and vegetable intake and risk of hip fracture: a cohort study of Swedish men and women. *J Bone Miner Res*. 2015;30:976-84.
13. Dai Z et al. Protective effects of dietary carotenoids on risk of hip fracture in men: the Singapore Chinese Health Study. *J Bone Miner Res* 2014;29:408-417.
14. Feart C et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. *Osteoporosis Int* 2013;24:3031-3041.
15. Xie HL et al. Greater intake of fruit and vegetables is associated with a lower risk of

osteoporotic hip fractures in elderly Chinese: a 1:1 matched case-control study. Osteoporos Int 2013 ; 24:2827–2836.

16. Luo Sy et al. Increased intake of vegetables, but not fruits, may be associated with reduced risk of hip fracture: A meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:19783.
17. Benetou V et al. Fruit and Vegetable Intake and Hip Fracture Incidence in Older Men and Women: The CHANCES Project. J Bone Miner Res. 2016;31:1743-52.
18. Sugiura M et al. High serum carotenoids associated with lower risk for bone loss and osteoporosis in post-menopausal Japanese female subjects: prospective cohort study. PLoS One. 2012;7(12):e52643.
19. Sugiura M et al. High Vitamin C Intake with High Serum β -Cryptoxanthin Associated with Lower Risk for Osteoporosis in Post-Menopausal Japanese Female Subjects: Mikkabi Cohort Study. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2016;62:185-91.

(杉浦 実)

6) 果物とフレイル予防・認知症予防

日本人の平均寿命は延伸し、世界一の長寿国となっている。健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間を健康寿命という。平成 25 年の健康寿命と平均寿命は、それぞれ、男性で 71.19 年と 80.21 年、女性で 74.24 年と 86.61 年と算出されている。健康寿命から平均寿命まで、男性で 9 年、女性で 12.4 年の期間があり、この間は日常生活が制限され支援や介護を要する状態ということになる。健康寿命を延ばし、支援や介護を受ける期間を短くすることは、個人の生活の質や社会保障負担などの観点から重要な課題となっている。加齢に伴い疾病も増加するが、必ずしも病気とは言えない体力や気力の衰えがみられるようになる。加齢に伴うこれらの衰えは、虚弱あるいは老衰とも表現されてきたが、予防推進をめざし、年のせいで予防できないものというイメージを払拭するために、フレイルという用語が用いられるようになっていく(1)。

頑健な状態からフレイル前段階、フレイルを経て要介護の状態に移行する。フレイルは包括的概念で、身体的フレイル(ロコモティブシンドローム、サルコペニアなど)、精神神経的フレイル(抑うつ、軽度認知機能障害)、社会的フレイル(外出減少、閉じこもり、独居、老老介護、貧困)を含み、これらは無関係ではなく相互に影響している。身体的なフレイルの診断基準として、Fried らの提唱する診断項目〔1: 体重減少、2: 疲労感、3: 活動量低下、4: 緩慢さ(歩行速度低下)、5: 虚弱(握力低下)〕が一般的で、3 つ以上に当てはまる場合をフレイル、1 つか 2 つの場合フレイル前段階としている(2)。

また、認知症は、後天的に種々の精神機能が慢性的に減退・消失し、日常生活・社会生活を営めない状態をさすが、その前段階の軽度認知機能障害を早期に診断することが、認知症への移行を遅らせるために重要であることから注目されている。

(1) 果物とフレイル予防

身体的なフレイル予防に関する 23 の縦断研究のシステマティックレビューによれば、フレイルと有意な関連性を示す論文の割合は、社会的要因(7 論文のうち 7)、身体的要因(6 論文のうち 5)、生物学的要因(7 論文のうち 5)、生活習慣要因(13 論文のうち 11)、心理的要因(8 論文のうち 7)であった(3)。生活習慣要因のうち食事インデック

スとの関連性を調べた論文は4報ある。

イタリアの前向きコホート研究で、地中海食の遵守を **Mediterranean Diet Score (MDS)** で評価すると、スコアが高いほどフレイルのリスク減少を示す(4)。同じく地中海食とフレイルとの関連性をスペインの前向きコホートで検討した報告でも、**MDS** のスコア高値はフレイルリスク低下と関連し、魚類の摂取は34%、果物の摂取では41%の有意なリスク低下を示すとしている(5)。香港における前向きコホート研究では、**MDS** と **Diet Quality Index-International (DQI-I)** のスコアとフレイルリスクとの関連性は、**DQI-I** 高値でフレイルリスク低下との関連性を認めている(6)。

果物や野菜の摂取とフレイルとの関連性をスペインとフランスの3つの前向きコホート研究で調べた報告では、果物と野菜の摂取増はフレイルリスクの低下と用量反応的な関連性を示し、毎日果物3ポーションの摂取増で52%、野菜2ポーションの摂取増で48%のリスク低下を認めるとしている(7)。

(2) 果物と認知症予防

精神神経的なフレイルとして抑うつや軽度認知障害がある。これらは認知症の前段階として認識されている。果物あるいは野菜の摂取と認知障害あるいは認知症リスクとの関連性について、縦断コホート研究と横断研究をメタ解析した結果が報告されている(8)。果物と野菜の低摂取群に対して高摂取群では、認知障害と認知症リスクが20%の有意な低下を示すとしている。サブグループ解析で、この関係は65歳以上、男女を合わせた集団で認められ、また中国住民で認められるが欧米住民では認められないとしている。また、用量反応的な関連性は、果物と野菜100gの摂取増につき約13%のリスク低下を示すとしている。同様の解析結果は別のメタ解析でも報告されている(9, 10)。健康的な食事パターンには果物と野菜の摂取が含まれる。

しかし、米国の高血圧の女性を対象にした前向きコホート研究で、主要な食事インデックス(aMED、HEI-2010、AHEI-2010、DASH)と軽度認知障害あるいは認知症が疑われる症例との関連性を解析した結果では、スコアと認知低下との関連性は認められないという報告がある(11)。果物摂取と認知症との関連性に関しては、さらなる検討が必要であるが、年をとってからでも、果物を積極的に食べることの重要性を示唆している

(3) まとめ

- ・ 加齢に伴い疾病も増加するが、必ずしも病気とは言えない体力や気力の衰えがみられるようになる。加齢に伴うこれらの衰えをフレイルという。頑健な状態からフレイル前段階、フレイルを経て要介護の状態に移行する。フレイルは包括的概念で、ロコモティブシンドロームやサルコペニア、抑うつや軽度認知機能障害、外出減少や閉じこもりなどが含まれ、これらは無関係ではなく相互に影響している。
- ・ 健康寿命を延ばすには、フレイルの予防が重要である。果物は、フレイルや軽度認知障害の予防に有効である可能性が示唆されている。歳をとってからも果物を摂取することは、健康に有益である。

〔関係論文〕

1. 日本老年医学会：フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント.
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf. (2017.12.25)
2. Fried LP et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146–156.
3. Feng G et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. *PLoS One* 2017;12:e0178383.
4. Talegawkar SA et al. A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. *J Nutr* 2012;142:2161–2166.
5. León-Muñoz LM et al. Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:899–903.
6. Chan R et al. Dietary patterns and risk of frailty in Chinese community-dwelling older people in Hong Kong: A prospective cohort study. *Nutrients* 2015;7:7070–7084.
7. García-Esquinas E et al. Consumption of fruit and vegetables and risk of frailty: a dose-response analysis of 3 prospective cohorts of community-dwelling older adults. *Am J Clin Nutr* 2016;104:132–42.
8. Jiang X et al. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of cognitive impairment and dementia: meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2017;9:18.
9. Mottaghi T et al. Fruit and vegetable intake and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr* 2017;doi:10.1038/s41430-017-0005-x. [Epub ahead of print].
10. Wu L et al. Intake of fruit and vegetables and the incident risk of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Nutr Health Aging* 2017;21:1284–1290.
11. Haring B et al. No association between dietary patterns and risk for cognitive decline in older women with nine-year follow-up: data from the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:921–930.

(小川一紀)