



平成 25 年度

# 牛乳乳製品健康科学 学術研究・研究報告書



牛乳乳製品健康科学会議  
乳の学術連合

平成26年9月

Dairy Products Health Science Council

## はじめに

「牛乳乳製品健康科学会議」は、牛乳乳製品の栄養及び健康に関わる研究活動を通して、わが国の食生活における牛乳乳製品の価値を明らかにするとともに、国民の健康増進に資することを目的に、平成24年3月18日設立以降、牛乳乳製品の価値向上に繋がる医学・栄養学・食品科学・体育学等の分野の課題に係る学術研究テーマを広く募集し、委託研究を実施しています。

今回は、平成25年度に実施した委託研究の成果（16題）を、牛乳乳製品健康科学学術研究報告書として取り纏めました。

この報告書が、関係者皆様のご参考となり、牛乳乳製品の価値向上に繋がる知見の深耕及び牛乳乳製品市場の活性化に少しでも寄与できれば幸いに存じます。

おわりに、本調査研究に鋭意に取り組まれた諸研究者の方々には、心からの謝意を表します。

牛乳乳製品健康科学会議  
代表幹事 折茂肇

一般社団法人 Jミルク  
会長 浅野茂太郎

# 目 次

1. ビタミンD強化牛乳がビタミンD栄養状態に与える効果の検討	1
順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科	鈴木良雄
順天堂大学スポーツ健康科学部	長尾(丸山)麻子
順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科	櫻庭景植
順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科	河合祥雄
2. 核内受容体を介したビタミンDによる 脂質代謝遺伝子発現調節機構の解明	14
京都府立大学生命環境科学研究科分子栄養学研究室	亀井康富
3. ビタミンD・カルシウム強化牛乳が 思春期小児の骨密度増加に与える影響の検討	41
尚絅大学生活科学部栄養科学科	酒井一樹
尚絅大学生活科学部栄養科学科	西山宗六
順天堂大学医学部小児科	鈴木光幸
順天堂大学医学部小児科	成高中之
4. 粘膜免疫学を基盤とした、 炎症性腸疾患に対するビタミンDの制御機構の解明	51
大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学	徳原大介
5. 放牧の多面的効果を活かしたビタミンD強化牛乳の生産	59
宇都宮大学農学部(附属農場)	長尾慶和 山口美緒
6. 牛乳摂取が生活習慣病に及ぼす影響についての 包括的大規模疫学的研究	86
弘前大学大学院医学研究科社会医学講座	大久保礼由
7. 牛乳・乳製品摂取による高齢者の ロコモティブシンドローム予防に関する研究	100
共立女子大学大学院	川上浩
国立長寿医療研究センター	朴眩泰
東京都健康長寿医療センター研究所	青柳幸利

8. 高齢者の生涯スポーツ実践における身体運動と組み合わせる 牛乳飲用習慣の形成が免疫応答と認知機能へ及ぼす効果	129
北海道大学大学院教育学研究院人間発達科学分野	水野 眞 佐 夫
9. 高齢者の牛乳飲用が栄養状態および認知機能低下に及ぼす影響	138
東京都健康長寿医療センター研究所	成 田 美 紀 新 開 省 二 谷 口 優
10. 安房地域における生活習慣病に関する疫学調査（おたっしや調査） を用いた中高齢者の食生活と生活習慣病発症・骨折発症・健康余命・ 自立期間に関する 10 年間のコホート研究	162
千葉県衛生研究所	佐 藤 眞 一
千葉県衛生研究所 健康疫学研究室	片 野 佐 太 郎 小 倉 誠 芦 澤 英 一
公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究部	柳 堀 朗 子
公益信託日本動脈硬化予防研究基金 JALS 研究事務局	原 田 亜 紀 子
横浜市立大学大学院	水 嶋 春 朔
11. 在宅高齢者における乳・乳製品摂取に関する長期縦断研究 —元気で長生きをするための食生活のすすめ—	191
國學院大學栃木短期大学	
人間教育学科 生活健康フィールド	湯 川 晴 美
12. 都市部地域高齢者の乳製品摂取と頸動脈硬化進展とに関する研究	208
国立循環器病研究センター予防健診部	小 久 保 喜 弘
13. 牛乳摂取タイミングの自律神経活動と ストレス軽減に対する影響	225
神戸女学院大学 人間科学部	高 岡 素 子
静岡大学 工学研究科 電気電子工学専攻	沖 田 善 光
14. 朝食時及び夕食時（就床時）の牛乳摂取は子どもの精神衛生と 睡眠健康を増進させるか	257
高知大学教育研究部人文社会科学系	原 田 哲 夫

15. 牛乳・乳製品摂取および運動実践が睡眠にもたらす影響に関する研究…………… 288

筑波大学体育系  
田中 喜代次、大藏 倫博  
筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学専攻 北 濃 成 樹  
筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻 大 須 賀 洋 祐  
筑波大学大学院人間総合科学研究科体育学専攻 神 藤 隆 志

16. 幼児における牛乳摂取頻度と睡眠及び精神発達との関連：

九州・沖縄母子保健研究…………… 307

福岡大学医学部衛生・公衆衛生学  
田 中 景 子  
三 宅 吉 博

# ビタミンD強化牛乳がビタミンD栄養状態に与える効果の検討

順天堂大学大学院 スポーツ健康科学研究科：鈴木 良雄

順天堂大学 スポーツ健康科学部：長尾（丸山）麻子

順天堂大学大学院 スポーツ健康科学研究科：櫻庭 景植

河合 祥雄

## 要旨

学生寮に居住する女子大学生を対象に VD 栄養状態を把握するとともに、8 週間 VD を強化した牛乳を摂取したときの VD 栄養状態に与える影響を確認することを目的に実験を行った。49 名の女子大生に VD 強化牛乳(2 $\mu$ g/180ml/日)を1日に1本ずつ 8 週間摂取させ、試験の前後に採血、食事調査、骨密度測定を行った。VD 牛乳摂取前の血中 25-OH-VD 濃度は、23.1 $\pm$ 4.7ng/ml であり、全体の 32.7%(16/49)の被験者が、VD 欠乏状態とされる 20ng/ml 以下であったが、8 週間の摂取後は 36.0 $\pm$ 8.1ng/ml(24~64ng/ml)に上昇し(P=1.4 $\times$ 10<sup>-19</sup>)、欠乏状態の者はいなくなった(P<0.001)。このとき、高カルシウム血症を示す被験者は 1 名もなく、VD 過剰摂取による副作用は観察されなかった。VD 強化牛乳の摂取により、Ca は上昇し PTH は減少し、また BAP と NTx はともに減少した。このことから、VD 強化牛乳の摂取は食品からの Ca 吸収を促進し、骨からの Ca 吸収を抑制することで VD 栄養状態を改善したと考えられた。また、本研究での VD 強化牛乳の摂取率は全員が 80%以上(49 名中 35 名が 100%)であり、1 日 1 本の牛乳の摂取は VD 等の栄養素の補給に適していると考えられた。

## 1. 緒言

VD の栄養状態は血中活性型ビタミン D(25-OH-VD)の濃度が指標とされ、日本では成人において血中副甲状腺ホルモン(PTH)濃度の上昇を抑制し、骨密度の低下を抑制するのに最低限必要な濃度は 50 nmol/L(=20ng/ml)前後とされている<sup>1)</sup>。これは、米国カリフォルニア州にて、49~83 歳の女性 35 名を対象に行われた介入試験において、50,000 IU/週の VD<sub>2</sub>を 8 週間経口投与した結果、25-OH-VD の初期濃度が 50~60 nmol/L であったものは介入試験前後で PTH 濃度の変動はなかったが、それより初期濃度が低かったものは、介入試験により PTH 濃度が低下し介入前は VD が潜在的欠乏状態であったことが示唆された報告<sup>2)</sup>などをもとにしている。しかし、成長期については、カナダ小児科学会が 6~11 歳児では 75 nmol/L 未満では正常な成長と発達に不十分であるとしている<sup>3)</sup>。日本においては、18~29 歳の年代を対象に行われた研究では、血中 25-OH-VD 濃度の平均値は 34 nmol/L(=13.6 ng/ml)程度であり、潜在的なビタミン D 欠乏状態の存在が示唆されている<sup>4, 5)</sup>。日本人の食事摂取基準は、50~69 歳の年齢階級に対応する摂取量中央値を成人の目安量とみなし、アメリカの報告も参考として 5.5 $\mu$ g/日を摂取量の基準とし、18~29 歳、30~49 歳についても同じ値を基準としている<sup>1)</sup>が、日本人の 18~29 歳の年代につ

いては、摂取基準の根拠となる情報が乏しいのが現状である。

VD 強化食品の効果に関するメタ・アナリシスによれば、強化食品からの VD 摂取量に応じて血中 25-OH-VD 濃度は上昇することが確認されている<sup>6)</sup>。アジア人を対象にした研究では、北京と香港で 20~35 歳の女性を対象に 5 $\mu$ g の VD<sub>3</sub> を強化した粉乳の 3 か月間投与により血中 25-OH-VD 濃度が 12nmol/L 上昇したという報告がある<sup>7)</sup>。したがって、VD 強化食品の効果は、血中 25-OH-VD 濃度により評価が可能であると考えられる。

また、活性型 VD としては、25-OH-VD による評価が一般的であるが、実際に作用するのは 1,25-OH<sub>2</sub>VD である。最近、心臓血管外科手術患者を対象に血中活性 VD を測定し、25-OH-VD 濃度では 88%が 75nmol/L (30ng/ml) 未満であったが、1,25-OH<sub>2</sub>VD 濃度では 3%のみが不足 (<20 pg/ml) であったとの報告がある<sup>8)</sup>。1,25-OH<sub>2</sub>VD 濃度は、FGF-23 による制御も受けるので、25-OH-VD 濃度とは一致しないのかもしれないが、この点についても情報が乏しいのが現状である。

ところで、われわれが 2011 年に某大学の学生寮に居住する大学生を対象に食物摂取頻度調査 (BDHQ) を行った結果では、VD 摂取量の中央値は男子 5.06  $\mu$ g/日、女子 2.60  $\mu$ g/日であり、男子の 52.8%、女子の 83.7%の摂取量が 5.5 $\mu$ g/日未満であった。女子について、VD 摂取量が上位と下位の 25%を比較すると、下位 25%群は最大値が 0.95 $\mu$ g/日にすぎず、上位 25%群でも最低値は 4.23 $\mu$ g/日であり 5.5  $\mu$ g/日に達していなかった。そして、女子で VD 源となっている食品群を比較すると、上位 25%群では VD の 85%以上を魚介類から摂取しているのに対し、下位 25%群では卵類、菓子類が 27~28%であり、魚介類の摂取状況が大きく影響していることが示唆された<sup>9)</sup>。ただし、食事調査では、特に女子の場合は過少申告の可能性もあるため、BDHQ による食事調査のみから VD の栄養状態を評価することはできない。

そこで、某大学の学生寮に居住する女子学生を対象に VD 栄養状態を把握するとともに、8 週間 VD を強化した牛乳を摂取したときの VD 栄養状態に与える影響を確認することを目的に実験を行ったので報告する。

## 2. 実験方法

### 2.1 被験者

被験者は、某大学の学生寮に居住する女子大学生 50 名であった。対象者の年齢は 18.6 $\pm$ 0.9 歳 (範囲: 18~23 歳)、身長は 161.0 $\pm$ 6.0 cm (範囲: 148.9~175.0 cm)、体重は 55.0 $\pm$ 6.7 kg (範囲: 41.2~69.7 kg) であった。対象者は、研究に先だって、本研究の目的内容や考えられる危険性、また事故等が発生した場合の対処や保障について、口頭および書面によって説明を受け、書面により同意して試験に参加した。なお、被験者が未成年者の場合には、保護者からも同意も得た。

試験開始後 1 名が参加を辞退し、49 名が試験を完遂した。試験を完遂した被験者の被験食品である VD 強化牛乳の摂取率は平均 98.3%(範囲:85.7~100%)、年齢は 18.7±0.9 歳(範囲:18~23 歳)、身長は 161.0±6.1 cm(範囲:149.0~175.1cm)、体重は 55.4±6.7 kg(範囲:40.3~71.0 kg)であった。被験食品の摂取率は、49 名中 35 名が 100%であり、全員が 80%以上であったので、試験を完遂した被験者全員を解析対象とした。

本研究は順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科倫理委員会の了承(順大院ス倫第 25-1 号)を得て実施した。

## 2.2 実験方法

試験期間は 2013 年 5 月 13 日(木)から 2013 年 7 月 18 日(木)までの 8 週間であった。被験者は試験開始日の朝食前に、採血を行い、その後、VD を強化した牛乳を1日に1本ずつ摂取し、試験最終日の朝食前に再び採血を行った。また試験開始前後で、食物摂取頻度調査(BDHQ)および骨密度の評価を実施した。被験者は試験期間中、毎日、牛乳摂取の有無を日誌に記録した。

## 2.3 VD 強化牛乳

ビタミン D を強化した牛乳として、明治『ミルクで元気』を用いた。同商品は1本(180ml)あたり VD 2.0µg を含有している。これは、米国でほとんどの牛乳に添加されている濃度(10µg/qt = 1.9µg/180ml)と同等の濃度である<sup>10)</sup>。同商品は『これ1本で1日分のカルシウムと鉄分!!』をコピーとした商品であり、VD の他にカルシウム、鉄、葉酸が強化されていた。表示されている栄養成分は表1のとおりであった。

## 2.4 分析

血清の 1,25-(OH)<sub>2</sub> ビタミン D、25-OH ビタミン D、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、TRACP-5b、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド(NTx)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、副甲状腺ホルモン(PTH)-インタクト、FGF-23、カルシトニン、オステオカルシン(OC)、低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)を SRL にて測定した。開始時については、検体量が少なかったため、カルシトニンは希釈して分析(検出限界は 20pg/ml)を行い、50 名中 15 名が検出限界以下となった。

## 2.5 BDHQ

BDHQ の回答からの摂取量の評価は、DHQ サポートセンター(東京)にて行った。回答票から算出された摂取エネルギー量が、日本人の食事摂取基準(2010 年版)の基礎代謝基準値(22.1kcal/kg 体重/日;18~29 歳、女性)と体重から計算した推定エネルギー必要量のレベル I の 0.5 倍以上、かつ、レベル III の 1.5 倍未満の場合に解析に含めることとした<sup>11)</sup>。その結果、VD 牛乳摂取前では 4 名が解析対象から除外された。栄養素摂取量は、粗値から密度



法によりエネルギー量(1000kcal)で調整した値を求め、日本人の食事摂取基準(2010年版)の基準値との比較は密度法により行った。ただし、脂質と炭水化物はエネルギー比率とし、ビタミン B<sub>6</sub>はたんぱく質で調整した。

## 2.6 骨密度の評価

骨密度の評価は、音波式骨評価装置(日立アロカメディカルの AOS-100NW)により踵骨部の骨量を測定することにより行った。本機種では、音速と透過指標を測定し、そこから総合的に算出された音響的骨評価値を用いて骨量の評価を行っている。音速は、超音波の電動速度が密度によって異なることを利用して、踵骨部分を透過する超音波の音速を計算するもので、密度が高いほど高い値を示す。透過指標は、超音波の透過度が骨量によって異なることを利用して、踵骨部分を透過した超音波から算出した指標で、骨密度が高いほど高い値を示す。そして、音響的骨評価値を音速と透過度から算出している。この音響的骨評価値は DXA 法により測定される踵骨、大腿骨の骨密度(BMD)と高い相関を示すことが報告されている<sup>12)</sup>。

## 2.7 統計解析

データは、平均値±標準偏差で示す。投与前後の比較は対応のある t 検定によって行った。二つの値の相関関係はピアソンの相関係数により評価した。有意水準を  $P<0.05$  とした。

## 3. 結果

### 3.1 VD 栄養状態とその改善

VD 強化牛乳摂取前の被験者の 25-OH-VD 濃度は、 $23.1\pm 4.7\text{ng/ml}$ (範囲: 13~34 ng/ml)で、全体の 26.5%(16/49)の被験者が、VD 欠乏状態とされる 20ng/ml 以下であったが、8 週間の摂取後は  $36.0\pm 8.1\text{ng/ml}$ (24~64ng/ml)に上昇し( $P=1.4\times 10^{-19}$ )、欠乏状態の者はなくなった( $P<0.001$ )。PTH は投与前後で  $36.9\pm 13.5\text{pg/ml}$ (範囲: 15~71pg/ml)から、 $32.0\pm 8.7\text{pg/ml}$ (範囲: 18~52pg/ml)に減少( $P=0.011$ )し、カルシウムは  $9.38\pm 0.25\text{mg/dL}$ (8.8~9.9 mg/dL)から、 $9.48\pm 0.26\text{mg/dL}$ (8.7~10.2 mg/dL)に増加した( $P=0.048$ )。また、このとき BAP は  $14.8\pm 6.0\mu\text{g/L}$ (範囲: 6.4~28.3 $\mu\text{g/L}$ )から  $13.7\pm 3.8\mu\text{g/L}$ (範囲: 6~24.6 $\mu\text{g/L}$ )に、NTx は  $23.0\pm 5.9\text{nmol BCE/L}$ (範囲: 11.5~37.5 nmol BCE/L)から  $20.7\pm 4.8\text{nmol BCE/L}$ (範囲: 12.2~33.3 nmol BCE/L)にそれぞれ減少した( $P=0.012$ 、 $P=0.0020$ )。他の測定値も含めて、投与前後の血清生化学データを表 2 にまとめた。

### 3.2 食生活と VD 栄養状態

BDHQ により評価した VD 強化牛乳摂取前の食事からの VD 摂取量は  $3.3\pm 2.7\mu\text{g/日}$ (2.5

±2.1µg/1000kcal)で解析対象の45名中28名(62.2%)が目標摂取量未満であった(表3)。エネルギー調整済のVD摂取量と血清25-OH-VDおよびその他の生化学項目との間に有意な相関関係は認められなかった。(表4)。

### 3.3 VD 栄養状態と骨密度

VD 牛乳摂取前後で音波式骨評価装置により測定した音速、透過指標、音響的骨評価値に差は認められなかった(表5)。BDHQで評価したVD摂取量(密度法)とVD牛乳摂取前の骨評価指標との間に有意な相関は認められなかった(表6)。音速、透過指標、音響的骨評価値には、いずれも血中25-OH-VDと有意な正の相関関係が認められた(表7)。

## 4. 考察

VD牛乳摂取前に血中25-OH-VD濃度が20ng/ml以下の被験者が32.7%(16/49)いたことから、対象となった女子大生の集団にVD欠乏状態が存在することが確認された。ただしこの集団での平均値は23.1±4.7ng/mlであり、同年齢の日本人女性の平均値が13.6ng/ml程度であるとする中村らの報告<sup>4,5)</sup>や、18~19歳の日本人女性(n=319)では、63%が20ng/ml以下であるとする岡野・津川らの報告<sup>13)</sup>と比較すると、VD栄養状態は平均的な日本女性の集団よりは悪くないと考えられる。これは、今回の被験者が医学・体育系大学の学生であったため、他の集団よりも健康に気を使っているためであるかもしれない。

被験者の25-OH-VDは8週間のVD強化牛乳摂取により全例で上昇し20ng/ml超となった。これまでアジア人(20~35歳、女性)を対象に5µgのVD強化粉乳を3か月間投与したときに血中25-OH-VD濃度が上昇したという報告<sup>7)</sup>があったが、今回は2µg/日、8週間の投与であり、VD強化食品の効果が比較的短期間で確認できることが明らかとなった。

また、VD強化牛乳の摂取後の25-OH-VD濃度の最高値は64ng/mlであったが、このときのCa濃度は9.3mg/dLと検査会社の基準値(8.5~10.2mg/dL)であった。また全被験者でCaの最高値は10.2mg/dLであり、これも基準値内であった。以上より、今回のVD強化牛乳摂取によりVD過剰によるカルシウム血症は発生していないと考えられた。

VD強化牛乳の摂取により、Caは上昇しPTHは減少したが、これはVD低栄養状態に起因する低CaによりPTH分泌の亢進した者があったが、VD強化牛乳の摂取によりCa濃度が上昇しPTH分泌が抑制されたことを示唆している。また、このときBAPとNTxがともに減少しているので、血中Caの上昇は骨からのCa吸収によるものではなく、腸管からのCa吸収が促進された結果であると考えられる。以上より、今回の被験者では8週間のVD強化牛乳の摂取は食品からのCa吸収を促進し、骨からのCa吸収を抑制することでVD栄養状態を改善したと考えられる。

今回の実験ではVD強化牛乳(180ml/本)を1日1本ずつ摂取することでVDの補給を行ったが、被験者の被験食品摂取率は全員が80%以上であり、49名中35名が100%であった、このこ

とから 1 日 1 本の牛乳の摂取は容易に継続可能であり、VD 等の栄養素の補給に適していると考えられた。

BDHQ で評価した VD 摂取量は 57% (28 /49) が基準値未満であり、この集団での VD 栄養状態に問題があることを示唆していた。2011 年に同じ学生寮で調査した結果でも VD 栄養状態の問題が示唆されており<sup>9)</sup>、今回、実際に血中 25-OH-VD を測定し全体の 26.5% の被験者が VD 欠乏状態であったことが確認されたので、BDHQ による食事調査はその集団の栄養状態の把握に有効であると考えられた。しかし、BDHQ により評価した VD 摂取量と血中 25-OH-VD との間には相関関係を認めなかったため、BDHQ により個々の被験者の VD 栄養状態の評価を行うことは困難であると考えられる。

一方、音波式骨評価装置を用いた骨評価では、音速、透過度、音響的骨評価値のすべての指標が血中 25-OH-VD と正の相関を示したことから、VD 栄養状態が骨密度に影響を及ぼしていることが確認され、本装置による骨評価が妥当であることが示唆された。

## 5. 謝辞

本研究で使用した VD 強化牛乳を提供して下さった株式会社明治に感謝いたします。本研究は J-ミルクからの研究助成と順天堂大学の学内研究費により実施された。すべての発表者には利益相反に該当する関係はない。本研究の一部を、Arch Osteoporosis 誌に発表した<sup>14)</sup>。

## 6. 文献

- 1) 日本人の食事摂取基準[2010年版](第一出版、2009) 5.1.2 ビタミン D p.124~132
- 2) Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 351(9105): 805-6, 1998
- 3) Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 12(7): 583-98, 2007
- 4) Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Obata A, Miyanishi K, Yamamoto M. Vitamin D insufficiency in Japanese female college students: a preliminary report. *Int J Vitam Nutr Res*. 71(5): 302-305, 2001
- 5) Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, Yamamoto M. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition* 17(12): 921-925, 2001
- 6) Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr*. 142(6): 1102-1108, 2012.
- 7) Woo J, Lau W, Xu L, Lam CW, Zhao X, Yu W, Xing X, Lau E, Kuhn-Sherlock

- B, Pocock N, Eastell R. Milk supplementation and bone health in young adult chinese women. *J Womens Health (Larchmt)*. 16(5): 692-702, 2007
- 8) Tsutsumi Y, Sanui M, Shimojima A, Ishioka H, Urashima M. A Cross-Sectional Study of the Association between Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Predicted Operative Mortality of Patients with Cardiovascular Disease. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 58(5): 327-332, 2012
- 9) 鈴木良雄、目加田優子、慶徳理子. 大学寮生の栄養素摂取状況と学生食堂の利用頻度. 第7回日本食育学会・学術大会. 演題番号: 37, 東京: 東京聖栄大学. 2013年5月18-19日.
- 10) Patterson KY, Phillips KM, Horst RL, Byrdwell WC, Exler J, Lemar LE, Holden JM. Vitamin D content and variability in fluid milks from a US Department of Agriculture nationwide sampling to update values in the National Nutrient Database for Standard Reference. *J Dairy Sci*. 93(11): 5082-5090, 2010.
- 11) Sasaki S, Katagiri A, Tsuji T, Shimoda T, Amano K.. Self-reported rate of eating correlates with body mass index in 18-y-old Japanese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(11): 1405-1410, 2003.
- 12) Sasaki M, Harata S, Kumazawa Y, Mita R, Kida K, Tsuge M. Bone mineral density and osteo sono assessment index in adolescents. *J Orthop Sci*. 5(3):185-191, 2000.
- 13) 岡野登志夫、津川尚子. 骨粗鬆症 日常診療に潜む骨折危険性. 治療学 42(8): 873-876, 2008.
- 14) Suzuki Y, Maruyama-Nagao A, Sakuraba K, Kawai S. Milk fortified with vitamin D could reduce the prevalence of vitamin D deficiency among Japanese female college students. *Arch Osteoporos*.9(1):188, 2014, doi: 10.1007/s11657-014-0188-x.

表1 ビタミン D 強化牛乳の栄養成分

---

ミルクで元気 栄養成分(1本 180ml あたり)

---

エネルギー	109kcal
たんぱく質	6.7g
脂質	4.1g
炭水化物	11.3g
ナトリウム	87mg
カルシウム	700mg
鉄分	7.5mg
ビタミン D	2.0 $\mu$ g
葉酸	60 $\mu$ g

---

表 2 VD 強化牛乳摂取前後の血液生化学

項目	単位	投与前				投与後				対応のあるt検定**	
		mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	P	判定
1.25-(OH)2 ビタミン D	pg/mL	64.8	15.6	35.4	99.2	60.3	16.9	30.6	114	0.107	n.s.
25-OH ビタミン D	ng/mL	23.1	4.7	13	34	36.0	8.1	24	64	1.43×10 <sup>-19</sup>	**
副甲状腺ホルモン (PTH)	pg/mL	36.9	13.5	15	71	32.0	8.7	18	52	0.011	*
カルシトニン *	pg/mL	34.1	22.3	20	150	24.1	13.0	10	81	6.88×10 <sup>-7</sup>	**
FGF23	pg/mL	43.2	10.3	25	78	58.4	19.6	24	105	1.42×10 <sup>-7</sup>	**
Ca(カルシウム)	mg/dL	9.38	0.25	8.8	9.9	9.48	0.26	8.7	10.2	0.048	*
P(無機リン)	mg/dL	4.2	0.4	3.4	4.9	4.0	0.5	3	5	0.156	n.s.
血清 NTX(骨粗鬆症)	nmolBCE/ L	23.02	5.93	11.5	37.5	20.67	4.76	12.2	33.3	0.012	*
骨型アルカリ フォスファターゼ(BAP)	µg/L	14.8	5.0	6.4	28.3	13.7	3.8	6	24.6	0.0020	**
TRACP-5b	mU/dL	267.8	64.6	159	437	278.8	70.9	147	421	0.124	n.s.
オステオカルシン	ng/mL	7.52	4.47	1	16	9.62	2.63	4.8	18	0.006	**
低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)	ng/mL	7.85	4.48	1.49	24.9	7.63	3.80	1.88	17.8	0.556	n.s.
ucOC/OC	%	245.2	381.0	37.6	1778	76.7	24.3	36.2	137.8	0.0030	**

★ 摂取前のカルシトニンには、検出限界 (20 pg/mL) 以下の者が 15 名おり、これらの被験者の値を 20 pg/mL として計算した。

★★ 対応のあるt検定の判定は、\* P<0.05、\*\* P<0.01とした。

表 3 VD 強化牛乳摂取前の栄養素摂取量

栄養素	単位	粗値				調整済				基準値を外れた者			
		mean	SD	min	max	単位	mean	SD	min	max	基準値	(人)	(%)
たんぱく質	g/日	40.6	14.5	12.7	93.2	g/1000kcal	30.3	5.2	20.9	42.4	EAR	0	0.0
											RDA	4	8.9
脂質	%	25.2	6.4	11.6	38.5	%	25.2	6.4	11.6	38.5	FAT <20%	10	22.2
											FAT 30%<	11	24.4
n-3系脂肪酸	g/日	1.4	0.7	0.4	3.2	g/1000kcal	1.0	0.4	0.3	1.8	DG	18	40.0
n-6系脂肪酸	g/日	7.0	3.0	2.5	16.2	g/1000kcal	5.2	1.5	2.3	9.3	AI	16	35.6
											DG	0	0.0
飽和脂肪酸	g/日	11.4	4.6	3.2	22.9	g/1000kcal	0.08	0.02	0.04	0.14	DG LL	3	6.7
											DG UL	26	57.8
コレステロール	mg/日	187.1	90.9	50.8	405.4	mg/1000kcal	139.6	54.0	40.3	301.0	DG	2	4.4
炭水化物	g/日	210.0	91.1	71.0	566.6	%	61.6	7.0	49.2	77.5	DG LL	1	2.2
											DG UL	6	13.3
総食物繊維	g/日	7.6	3.8	2.8	18.5	g/1000kcal	5.6	2.1	3.2	13.0	DG	40	88.9
ビタミンA	μg/日	368	218	89	1165	μg/1000kcal	272	117	111	646	EAR	43	95.6
(レチノール当量)											RDA	45	100.0
ビタミンD	μg/日	3.3	2.7	0.2	9.9	μg/1000kcal	2.5	2.1	0.2	8.6	AI	28	62.2
ビタミンE	mg/日	4.7	2.2	1.5	10.4	mg/1000kcal	3.5	1.1	1.3	6.6	AI	15	33.3
(αトコフェロール)													
ビタミンK	μg/日	204.2	171.4	27.7	811.2	μg/1000kcal	150.5	119.1	17.1	627.3	AI	1	2.2
ビタミンB1	mg/日	0.49	0.21	0.16	1.13	mg/1000kcal	0.36	0.09	0.20	0.69	EAR	37	82.2
											RDA	44	97.8
ビタミンB2	mg/日	0.79	0.35	0.21	1.86	mg/1000kcal	0.59	0.20	0.26	1.20	EAR	13	28.9
											RDA	27	60.0
ナイアシン	mg/日	7.01	3.35	2.55	17.18	mg/1000kcal	5.17	1.53	2.51	9.71	EAR	20	44.4
											RDA	32	71.1
ビタミンB6	mg/日	0.63	0.30	0.22	1.51	mg/PRT	0.02	0.00	0.01	0.03	EAR	42	93.3
											RDA	44	97.8
ビタミンB12	μg/日	2.82	1.64	0.22	7.72	μg/1000kcal	2.12	1.07	0.29	4.26	EAR	4	8.9
											RDA	8	17.8
葉酸	μg/日	194.5	119.1	43.5	522.3	μg/1000kcal	143.6	76.4	60.7	456.3	EAR	13	28.9
											RDA	18	40.0
											UL	0	0.0
パントテン酸	mg/日	4.2	1.7	1.3	10.1	mg/1000kcal	3.1	0.7	2.1	5.4	AI	8	17.8
ビタミンC	mg/日	74.1	49.1	7.1	233.8	mg/1000kcal	54.0	32.8	10.3	204.2	EAR	16	35.6
ナトリウム	g/日	6.7	2.2	2.8	11.4	g/1000kcal	5.1	1.2	2.5	7.8	DG	38	84.4
(食塩相当量)													
カリウム	mg/日	1488	737	360	3423	mg/1000kcal	1104	434	520	2991	AI	19	42.2
											DG	30	71.1
カルシウム	mg/日	384	188	85	916	mg/1000kcal	293	131	113	666	EAR	19	42.2
											RDA	25	55.6
マグネシウム	mg/日	146	64	51	332	mg/1000kcal	109	34	66	238	EAR	26	57.8
											RDA	36	80.0
リン	mg/日	622	234	214	1475	mg/1000kcal	465	102	305	697	AI	14	31.1
鉄	mg/日	4.4	2.2	1.6	10.2	mg/1000kcal	3.3	1.1	1.6	7.4	EAR	8	17.8
											RDA	41	91.1
											UL	0	0.0
亜鉛	mg/日	5.2	2.0	1.7	13.5	mg/1000kcal	3.8	0.5	2.8	4.9	EAR	3	6.7
											RDA	32	71.1
											UL	0	0.0
銅	mg/日	0.76	0.33	0.27	1.96	mg/1000kcal	0.56	0.12	0.35	0.95	EAR	0	0.0
											RDA	0	0.0
											UL	0	0.0
マンガン	mg/日	2.01	1.10	0.56	5.06	mg/1000kcal	1.46	0.53	0.59	2.87	AI	34	75.6
											UL	0	0.0
											RDA	18	40.0

表 4 VD 強化牛乳摂取前の VD 摂取量 ( $\mu\text{g}/1000\text{kcal}$ ) と血液生化学検査値との関係

血液生化学検査項目	相関係数	P値(両側確率)	P 判定 *
1,25-(OH) <sub>2</sub> ビタミン D	0.113	0.460	n.s.
25-OH ビタミン D	0.006	0.970	n.s.
Ca(カルシウム)	-0.152	0.320	n.s.
P(無機リン)	-0.246	0.104	n.s.
TRACP-5b	-0.140	0.359	n.s.
血清 NTX(骨粗鬆症)	-0.230	0.128	n.s.
骨型アルカリ フォスファターゼ(BAP)	-0.138	0.366	n.s.
副甲状腺ホルモン (PTH)-インタクト	-0.013	0.932	n.s.
カルシトニン	-0.083	0.587	n.s.
オステオカルシン	-0.148	0.333	n.s.
低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)	-0.156	0.305	n.s.
ucOC/OC	-0.206	0.175	n.s.

\* P 値の判定は、\*  $p < 0.05$  とした。



表 5 VD 牛乳摂取前後の骨密度(音響的骨評価)

指標	単位	摂取前				摂取後				対応のあるt検定	
		mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	P	判定
透過指標		1.223	0.107	1.005	1.478	1.221	0.095	1.013	1.488	0.714	n.s.
音響的骨評価値	( $\times 10^6$ )	3.140	0.370	2.417	4.032	3.128	0.328	2.452	3.934	0.535	n.s.

(n=49)

表6 VD 強化牛乳摂取前の VD 摂取量( $\mu\text{g}/1000\text{kcal}$ )と骨評価指標との関係

	相関係数	P値(両側確率)	判定
音速	0.101	0.511	n.s.
透過指標	0.045	0.770	n.s.
音響的骨評価値	0.068	0.658	n.s.

(n=49)

表7 VD 強化牛乳摂取前の骨評価指標と血液指標との関係

骨指標	血液指標	相関係数	P値	判定	
音速	1,25-(OH)2 $\nu$ 2D	-0.110	0.454	n.s.	
	25-OH $\nu$ 2D	0.293	0.041	*	
	Ca(カルシウム)	0.033	0.819	n.s.	
	P(無機リン)	-0.019	0.899	n.s.	
	TRACP-5b	-0.068	0.641	n.s.	
	血清 NTX(骨粗鬆症)	-0.242	0.094	n.s.	
	骨型アルカリ フォスファターゼ(BAP)	-0.087	0.552	n.s.	
	副甲状腺ホルモン (PTH)-インタクト	-0.109	0.455	n.s.	
	カルシトニン	-0.203	0.163	n.s.	
	オステオカルシン	-0.100	0.496	n.s.	
	低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)	-0.274	0.057	n.s.	
	ucOC/OC	-0.059	0.685	n.s.	
	透過指標	1,25-(OH)2 $\nu$ 2D	-0.007	0.960	n.s.
		25-OH $\nu$ 2D	0.315	0.027	*
Ca(カルシウム)		0.158	0.278	n.s.	
P(無機リン)		-0.047	0.748	n.s.	
TRACP-5b		0.125	0.390	n.s.	
血清 NTX(骨粗鬆症)		-0.105	0.472	n.s.	
骨型アルカリ フォスファターゼ(BAP)		0.095	0.516	n.s.	
副甲状腺ホルモン (PTH)-インタクト		-0.043	0.767	n.s.	
カルシトニン		-0.133	0.362	n.s.	
オステオカルシン		-0.098	0.503	n.s.	
低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)		-0.191	0.189	n.s.	
ucOC/OC		0.006	0.969	n.s.	
音響的骨評価値		1,25-(OH)2 $\nu$ 2D	-0.041	0.779	n.s.
		25-OH $\nu$ 2D	0.324	0.023	*
	Ca(カルシウム)	0.129	0.379	n.s.	
	P(無機リン)	-0.047	0.750	n.s.	
	TRACP-5b	0.069	0.636	n.s.	
	血清 NTX(骨粗鬆症)	-0.145	0.320	n.s.	
	骨型アルカリ フォスファターゼ(BAP)	0.040	0.787	n.s.	
	副甲状腺ホルモン (PTH)-インタクト	-0.060	0.681	n.s.	
	カルシトニン	-0.155	0.286	n.s.	
	オステオカルシン	-0.105	0.472	n.s.	
	低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)	-0.226	0.118	n.s.	
	ucOC/OC	-0.018	0.903	n.s.	

n=49、P 値の判定は、\* p<0.05 とした。

## 核内受容体を介したビタミンDによる 脂質代謝遺伝子発現調節機構の解明

京都府立大学生命環境科学研究科分子栄養学研究室：亀井 康富

### 要旨

本研究では、GPAT1 遺伝子に関する解析をモデルとして、胎仔期（妊娠期）～新生仔期（授乳期）～成獣期の仔マウスの肝臓における GPAT1 遺伝子の発現制御の分子機構を検討した。その結果、GPAT1 遺伝子は DNA メチル化を介して転写因子 SREBP1c による発現制御を受け、かつ母マウスの栄養条件によって DNA メチル化が変動することが示された。さらに、胎仔期～新生仔期においてビタミン D などの影響により確立された肝臓の DNA メチル化状態が成獣期まで維持されるのか否か、これが栄養環境により変化するか否かを検討するため、妊娠期～授乳期の母マウスにビタミン D を投与したところ、母マウスの体重減少および産仔の食殺が生じた。そこで新生仔肝臓の初代培養を用いてビタミン D 投与により発現変動および DNA メチル化変動する遺伝子を網羅的に解析した。複数の遺伝子の DNA メチル化変動が認められ、ビタミン D による新たな遺伝子発現制御機構の存在が示唆された。しかし、DNA メチル化変化と遺伝子発現変化に明らかな相関は認められず、これまで考えられて来た様式に加え、何らかの付加的な制御機構が存在することが示唆された。

### 緒言

幼年期のビタミン D の不足は骨機能に長期的な悪影響を与える可能性が指摘されているが、それ以外の疾患についての情報は少ない。乳製品はビタミン D 強化に最適な食品である。そのため、ビタミン D 強化牛乳を妊娠・授乳期の母親が摂取する、あるいはビタミン D を強化した粉ミルクを乳幼児期に摂取することの、子供の長期的な疾患予防に対する効果を検証することは意義あるものである。

我々はマウスビタミン D 受容体の遺伝子クローニングを世界に先駆けて行なった<sup>1)</sup>。また、活性型ビタミン D<sub>3</sub> によりビタミン D 受容体の発現量の増加とともに前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化過程が顕著に抑制することを見出した<sup>2)</sup>。さらに、ビタミン D 受容体をはじめとした核内受容体の作用機序に、核内受容体とタンパク質—タンパク質相互作用をする転写共役因子が重要であることを明らかにした<sup>3)</sup>。そして、この転写共役因子は脂質代謝（脂肪酸分解）に重要であり、活性化により高脂肪食摂取によるマウスの肥満が予防できることを明らかにした<sup>4)</sup>。一方、ビタミン D 受容体をはじめとした核内受容体とタンパク質—タンパク質相互作用することが知られるチミン DNA グリコシラーゼは DNA 脱メチル化に必須であることが最近判明し、核内受容体を介した DNA メチル化制御の可能性が示唆されるが詳細は不明である。

ビタミン D は核内受容体を介して生理作用を発揮するが、近年核内受容体と DNA メチル化の関係が報告されている。DNA メチル化は長期的な遺伝子発現のメモリーに寄与するため、本研究では、ビタミン D の長期的な影響に関して、DNA メチル化に着目した検討を試みるものである。また、合わせて他の栄養素で活性化される核内受容体についても検討する。特に、これまでの検討で肝臓の脂質代謝遺伝子は乳児期に DNA メチル化制御を受ける可能性が示唆されるため、脂質代謝関連疾患と幼年期のビタミン D 摂取に着目する。

従来、エピジェネティクス概念は、個体発生におけるインプリンティング遺伝子の片親性発現パターンの成立や発がんにおけるがん抑制遺伝子の不活性化において注目されてきたが、肥満や生活習慣病のような成人期に発症する慢性疾患における病態生理的意義は不明である。我々は既に、離乳前後に GPAT1 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化のダイナミックな変動を確認しており、脂肪蓄積におけるエピジェネティクス制御の具体的な分子機序として DNA メチル化を想定するものである。すなわち、胎仔期あるいは個体の成長が著しい新生仔期は全身臓器の可塑性が高い時期であり、胎生期や離乳前後の急激な栄養環境の変化が特定の遺伝子の DNA メチル化を制御し、成獣期に発症する肥満や脂肪肝に対する疾患感受性を決定する可能性を示唆するものである。

本研究が成功した場合、肝臓における *de novo* 脂肪合成をモデルとして、新生児期の栄養環境の変化によりどのようなメカニズムで成人期の疾患感受性が付与されるのかが明らかになる。本研究は、詳細が不明なエピジェネティクス制御の分子機構を新生児期において明らかにするものであり、特に、母体の栄養状態に左右される胎生期と比較して新生児期は人工乳のビタミン D 添加による栄養学的介入が容易であり、新しい栄養環境づくりや食品由来成分による、肝臓の *de novo* 脂肪合成のエピジェネティクス制御により、DNA メチル化を標的とする「疾患になりにくい体質づくり」が可能となる。以上より、根本的な肥満や生活習慣病の新しい予防戦略の手掛かりになる。さらに、本研究により、食品成分と胎生期・新生児期のエピジェネティクスの関係が明らかになると、女性（妊娠の可能性のある女性～妊娠女性）の栄養補給を目的とした健康食品の開発が可能となり、次世代を担う人達の健康を左右することから社会に大きなインパクトを与えられられる。

当初の実験計画：

### 1) 肝脂肪合成律速酵素・GPAT1 遺伝子プロモーターに関する解析

本研究では、先行している GPAT1 遺伝子に関する解析をモデルとして、胎仔期（妊娠期）～新生仔期（授乳期）～成獣期の仔マウスの肝臓における GPAT1 遺伝子の発現制御の分子機構を検討する。マウスにビタミン D を与え、GPAT1 を制御する転写因子 SREBP1c や、ビタミン D 受容体などが相互作用して DNA メチル化制御する可能性を検討する。

### 2) 肝臓における DNA メチル化パターンの網羅的解析

本研究では、DNA メチル化の網羅的解析法である MIAMI 法（Microarray-based Integrated Analysis of Methylation by Isoschizomers）（Oncogene 25: 3059-3064, 2006）<sup>5)</sup> により、妊娠・授乳期の母獣へのビタミン D 投与により、経母乳的にビタミン D を摂取した胎仔期～新生仔期マウスの肝臓における DNA メチル化状態の変化を網羅的に解析する。cDNA 発現マイクロアレイ法により、発現が変化する遺伝子との比較を行なう。

### 3) マウスモデルを用いた病態生理的意義の検討

胎仔期～新生仔期においてビタミン D などの影響により確立された肝臓の DNA メチル化状態が成獣期まで維持されるのか否か、これが栄養環境により変化するのか否かを検討する。更に、離乳後の仔マウスの生活習慣病に関連する表現型（体重、脂肪蓄積、糖脂質代謝、エネルギー消費、肝臓代謝関連の組織像など）を解析する。また骨密度などのパラメーターに関しても同時に検討する。

## 実験方法

### 実験 1 (GPAT1 に関する解析)

1) 肝脂肪合成律速酵素・GPAT1 遺伝子プロモーターに関する解析では、DNA メチル化が変動する *de novo* 脂肪合成酵素遺伝子の代表例として GPAT1 遺伝子のプロモーター領域を解析する。胎仔期～新生仔期～成獣期のマウス初代培養肝細胞において、DNA メチル化酵素を過剰発現あるいはノックダウンして、GPAT1 遺伝子プロモーターにおける DNA メチル化の変化を詳細に検討する。同時に GPAT1 の遺伝子発現と肝細胞の脂肪合成能を検討し、肝細胞における GPAT1 遺伝子プロモーターにおける DNA メチル化の変動の機能的意義を検討する。2) マウスモデルを用いた病態生理的意義の検討では、DNA メチル化酵素の遺伝子操作マウスを用いて、*de novo* 脂肪合成酵素の遺伝子発現とプロモーター領域の DNA メチル化の変化を解析し、成獣期に肥満や脂肪肝を誘導し、新生仔期の DNA メチル化状態との関連を検討する。胎仔期（妊娠期）～新生仔期（授乳期）に新生仔マウスあるいは母マウスの栄養環境を変化させ、離乳後の仔マウスの生活習慣病に関連する表現型（体重、脂肪蓄積、糖脂質代謝、エネルギー消費、肝臓代謝関連の組織像など）を解析し、DNA メチル化による肝臓での脂肪蓄積における機能的意義の解析を行なう。

### 結果

肝臓は、出生前後から離乳までの新生児期の栄養環境の変化に応じて代謝機能がダイナミックに変化する。例えば、マウス肝臓における *de novo* (新規) 脂肪合成は出生直後には強く抑制されているが離乳後に急増する。これは脂質が豊富な母乳から炭水化物が主体の経口摂取に変化するために離乳後には糖質から脂質の合成 (新規脂肪合成) が必要であることに関連する。研究代表者らは、離乳後のマウス肝臓において新規脂肪合成の律速酵素であり、核内受容体リガンドの代謝にも重要であることが示唆される glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 (GPAT1) の遺伝子発現の増加とプロモーター領域の DNA メチル化の著しい減少を見出しており、DNA メチル化の程度は遺伝子発現と逆相関していた。この発現制御には転写因子 SREBP1 の関与が示唆された。また DNA メチル化の変化は GPAT 遺伝子プロモーターに特異的であり、他の脂肪合成遺伝子には認められなかった。レポーターアッセイの検討により、DNA メチル化により GPAT 遺伝子プロモーター転写活性が抑制され、またクロマチン免疫沈降法により、この DNA メチル化の減少にはプロモーター領域における新規 DNA メチル化酵素 Dnmt3b の結合の減弱が関連することを明らかにした。さらに、妊娠期～授乳期の母マウスを過栄養にすることにより新生仔マウスの肝臓ではプロモーター領域の DNA メチル化の減少とともに GPAT1 遺伝子発現の増加が認められ、肝脂肪蓄積が増加することを明らかにした (図 1～10 参照)。以上の研究成果は、胎仔期あるいは個体の成長が著しい新生仔期は全身臓器の可塑性が高い時期であり、胎生期や離乳前後の急激な栄養環境の変化が DNA メチル化を制御し、成獣期に発症する肥満や脂肪肝に対する疾患感受性を決定する可能性を示唆するものである。

## 実験 2

### 【方法（当初の予定）】

妊娠した母マウスを2群に分け、一方をリガンド投与群(Vitamin D 群)、もう一方をコントロール群(Veh 群)とする。Vitamin D 群には妊娠期 14~18 日、授乳期 2~21 日の間、母マウスに Vitamin D リガンドを 40mg/kg/day および 80mg/kg/day 腹腔内投与する。Veh 群にはリガンドの溶媒である DMSO を腹腔内投与する。そして授乳期 16 日目の仔マウス(d16)を解剖し、肝臓脂質代謝遺伝子の DNA メチル化、遺伝子発現、また組織重量を測定した。離乳後、1 週間普通食で育てリガンドの効果を wash out する。そして wash out 後の仔マウス(d28)を解剖し、同様に測定する (図 1 1)。

さらに wash out 後、2 群に分けた親の仔マウスをそれぞれさらに 2 群に分ける。一方を高脂肪食負荷群(High fat)、もう一方を普通食負荷群(Chow)として分け、Veh-Chow(VC)、Veh-High fat(VH)、Vitamin D-Chow(DC)、Vitamin D-High fat(DH)の 4 群を作った後、10 週間食餌負荷する。そして負荷後の仔マウス(10w)を解剖し、先ほどの項目に加えて肝臓トリグリセリド含有量(LivTG)も測定する。

遺伝子発現は、肝臓から抽出した Total RNA を cDNA に逆転写し、それを Real Time-PCR にかけることで測定した。DNA メチル化は、Bisulfite 反応を施した gDNA から標的遺伝子を PCR による増幅後シーケンス解析し、フリーソフトの QUMA を使用して図として描出することで測定する。重量測定した組織は全身(BW)、肝臓(Liv)と白色脂肪組織(Epi)である。

### 結果：

ビタミン D を投与した。妊娠した母マウスを 2 群に分け、一方をリガンド投与群(Vitamin D 群)(N=4)、もう一方をコントロール群(Veh 群)(N=6)とした。Vitamin D 群には妊娠期 14~18 日、授乳期 2~21 日の間、母マウスに Vitamin D リガンドを 40mg/kg/day(N=4)および 80mg/kg/day(N=4)腹腔内投与した。母マウスの体重測定結果を示す。40mg/kg/day の群で投与開始 3 日目に母マウスが 1 匹死亡した。40mg/kg/day および 80mg/kg/day 腹腔内投与の両群で、vehicle 投与群に比べ徐々に母マウスの体重減少が認められた (図 1 2、表 1)。ビタミン D 40mg/kg/day および 80mg/kg/day の両群ともに出産がなされたことを確認した。出産 2 日後、授乳中の母マウスに再びビタミン D の投与を行なったところ、3 日令において産仔の死亡が認められた。ここで、予想外に産仔が死亡したため、授乳期のみの影響を調べるために vehicle 群(N=6)のうち 2 匹について、ビタミン D 40mg/kg/day 投与に切り替えた。その結果、ビタミン D 投与により母マウスの体重減少が認められた (図 1 3、表 2)。また、2 匹の母マウスともに仔マウスを食殺したため、実験を中止した。

### 実験 3

#### 新生仔初代培養に対するビタミン D 投与、網羅的な DNA メチル化解析、発現パターン変化

##### 網羅的 DNA メチル化法の確立

本研究では、網羅的な DNA メチル化解析法である MIAMI 法 (Microarray-based Integrated Analysis of Methylation by Isoschizomers) (Oncogene 25:3059-3064, 2006) を用いた。ゲノム DNA をメチル化感受性酵素 HpaII および非感受性酵素 MspI で処理、アダプター添加後、PCR 増幅し、プロモーターゲノム DNA アレイとハイブリさせて、DNA メチル化の有無によるシグナルの変化を比較した (図 1 4)。

##### マイクロアレイによる発現パターンの変化

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ビタミン D<sub>3</sub> 添加または vehicle を添加したマウス新生仔肝臓初代培養より RNA を調製した。逆転写反応および Cy3-CTP の取り込み後、マウス cDNA アレイとハイブリし、遺伝子発現変化を計測した。得られた結果はバイオインフォマティクス的手法を用いて解析した。すなわち、新生仔肝臓初代培養における遺伝子発現プロフィールを検討し、プロモーター領域の DNA メチル化の変動と遺伝子発現の変化が逆相関する「DNA メチル化標的遺伝子」の同定を試みた。

##### 方法、Methylation profiling by the MIAMI method <sup>5)</sup>

The MIAMI method was performed using 1 µg of genomic DNA. The complete experimental procedure is available at <http://grc.dept.med.gunma-u.ac.jp/~gene/image/MIAMI20Protocol20V4.pdf>. In brief, to examine the changes in DNA methylation, we analyzed the sample differences between methylation-sensitive HpaII cleavage and methylation-insensitive MspI cleavage. Adaptors were ligated and PCR-amplified, and the products were hybridized with microarrays containing 41,332 probes. Transcriptional start sites for the genes were characterized on the basis of the Ensembl database annotation (MGSCv37, dated Sept. 17, 2011) using the BioMart program. The MIAMI probes were mapped on MGSCv37 using Bowtie 0.12.5 to yield their chromosomal positions, and the distances to the MIAMI probes from the transcription start sites of the nearest genes were calculated.

発現アレイは Takahashi らの論文<sup>6)</sup> で述べられている方法に従って行なった。



## 結果

### MIAMI 法による DNA メチル化変化の解析

コントロールと比較し、ビタミン D<sub>3</sub> 処理により 50 個の遺伝子で DNA メチル化の減少(0.8 倍以下)が観察された。さらに 31 個の遺伝子で 1.5 倍以上 DNA メチル化が増加した。この結果から、ビタミン D 処理により、ある特定の遺伝子群が DNA メチル化制御を受けることが示唆された。また、バイオインフォマティクス解析により、これらには MAPK signaling pathway, Sphingolipid metabolism (メチル化減少)、Arginine and proline metabolism (メチル化増加) に関わる遺伝子が多く含まれることが判明した。(図 1 5、表 3、4)

### ビタミン D により発現増加した遺伝子のマイクロアレイ解析

ビタミン D 添加により多数の遺伝子の発現増加が認められた。(2.5 倍以上、116 遺伝子)。また、ビタミン D 受容体 mRNA の発現が 15 倍増加しており、これは我々の以前の結果と一致しており、マイクロアレイデータの信頼性を確認した。バイオインフォマティクス解析 (GO 解析) を行なったところ、表に示すように免疫系に関する遺伝子の発現増加が認められた。ビタミン D により免疫系が活性化されている可能性がある。(図 1 6～1 8、表 5、6)

### ビタミン D 添加による遺伝子発現変化 (リアルタイム PCR 解析)

マイクロアレイで見られたビタミン D 添加による遺伝子発現変動をリアルタイム PCR 法により確認した。マイクロアレイの結果と一致して、ビタミン D 添加によりビタミン D 受容体の遺伝子発現の顕著な増加が認められた。脂肪酸酸化酵素に関連する遺伝子 Acox, Cpt1 に関しては、やや減少する結果になった。また、DNA 脱メチル化に関与するといわれる遺伝子類の発現を検討した。その結果、Tet や DNA グルコシラーゼ Tdg, Mbd4) は発現減少する傾向が見られた。(図 1 9)

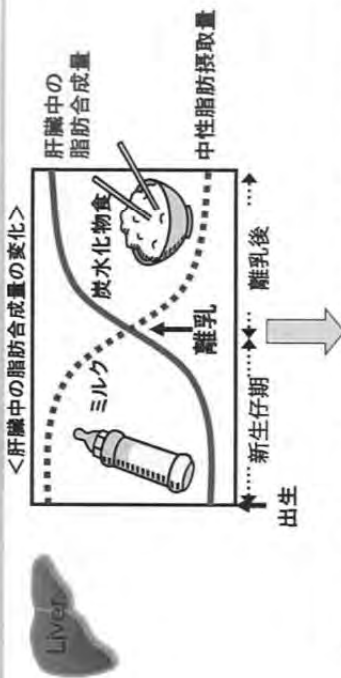
### 新生仔肝臓におけるビタミン D による DNA メチル化標的遺伝子の同定と機能解析

本研究では、ビタミン D 処理により DNA メチル化が著しく減少した遺伝子に焦点を当て、DNA メチル化標的遺伝子の絞り込みを試みた。すなわち、cDNA 発現マイクロアレイ法により、新生仔肝臓におけるビタミン D による遺伝子発現プロフィールを検討し、プロモーター領域の DNA メチル化の変動と遺伝子発現の変化が逆相関する「DNA メチル化標的遺伝子」の同定を試みた。しかしながら、DNA メチル化変化と、遺伝子発現変化には明らかな相関 (正あるいは負) は観られなかった。これまで考えられてきた「DNA メチル化=遺伝子発現減少」という単純な図式に加え、何らかの付加的な制御機構が存在することが示唆された。

## 文献

- 1) Y. Kamei, T. Kawada, T. Fukuwatari, T. Ono, S. Kato, and E. Sugimoto, Cloning and sequencing of the mouse vitamin D receptor **Gene** 152: 281-282, 1995.
- 2) Y. Kamei, T. Kawada, R. Kazuki, T. Ono, S. Kato, and E. Sugimoto. Vitamin D receptor gene expression is up-regulated by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in 3T3-L1 preadipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 193:948-955,1993.
- 3) Y. Kamei, L. Xu, T. Heinzl, J. Torchia, R. Kurokawa, B. Gloss, S.C. Lin, R.A. Heyman, D.W. Rose, C.K. Glass, and M.G. Rosenfeld. A CBP Integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors. **Cell** 85: 403-414, 1996.
- 4) Y. Kamei, H. Ohizumi, Y. Fujitani, T. Nemoto, T. Tanaka, N. Takahashi, T. Kawada, M. Miyoshi, O. Ezaki, and A. Kakizuka, PPARgamma coactivator 1beta/ERR ligand 1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity. **Proceedings of National Academy of Sciences USA** 100:12378-12383, 2003.
- 5) I. Hatada, M. Fukasawa, M. Kimura, S. Morita, K. Yamada, T. Yoshikawa, S. Yamanaka, C. Endo, A. Sakurada, M. Sato, T.Kondo, A. Horii, T.Ushijima, and H. Sasaki, Genome-wide profiling of promoter methylation in human. **Oncogene** 25: 3059-3064, 2006
- 6) M. Takahashi, Y. Kamei, T Ehara, X Yuan, T Suganami, T Takai-Igarashi, I Hatada, Y. Ogawa. Analysis of DNA methylation change induced by Dnmt3b in mouse hepatocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 434, 873-8, 2013.

### 離乳前後の肝脂肪代謝



- ・脂肪合成遺伝子のDNAメチル化による制御？
- ・栄養環境の変化がDNAメチル化の変化を引き起こす？

図1、新生仔期は肝臓の脂肪合成は低く、離乳後に急激に上昇する。

### 肝臓の脂肪合成代謝マップ

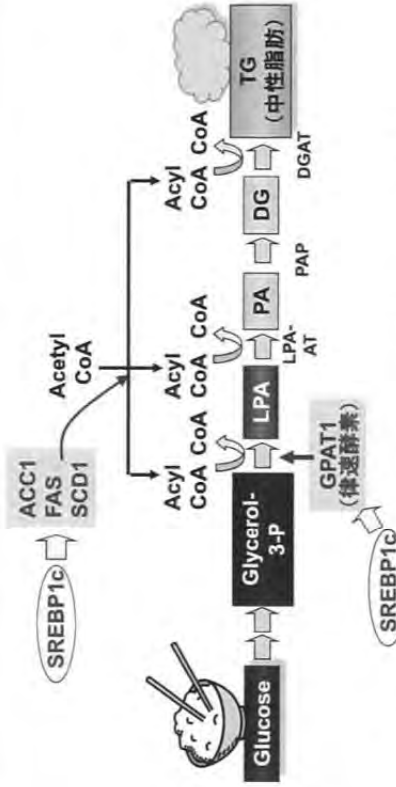


図2、SREBP1cは脂肪合成を活性化する転写因子である。

### DNAメチル化解析 (新生仔・成獣肝臓)

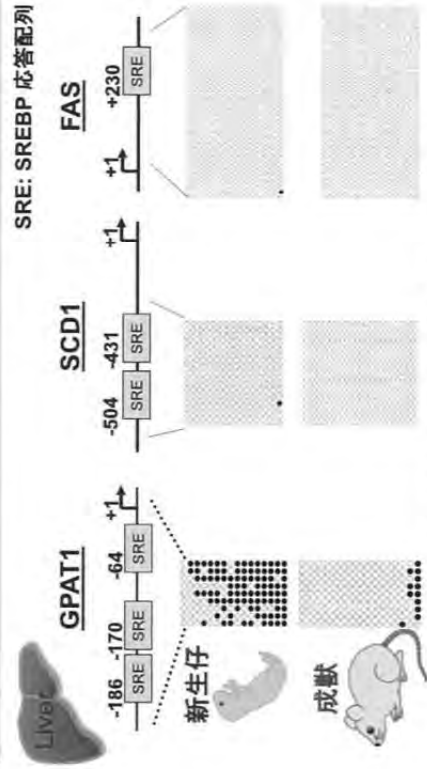


図3、SREのDNAメチル化は律速酵素GPAT1に特異的  
・新生仔期のGPAT1の遺伝子発現を抑制する可能性

### DNAメチル化解析 (骨格筋、肝初代培養細胞)

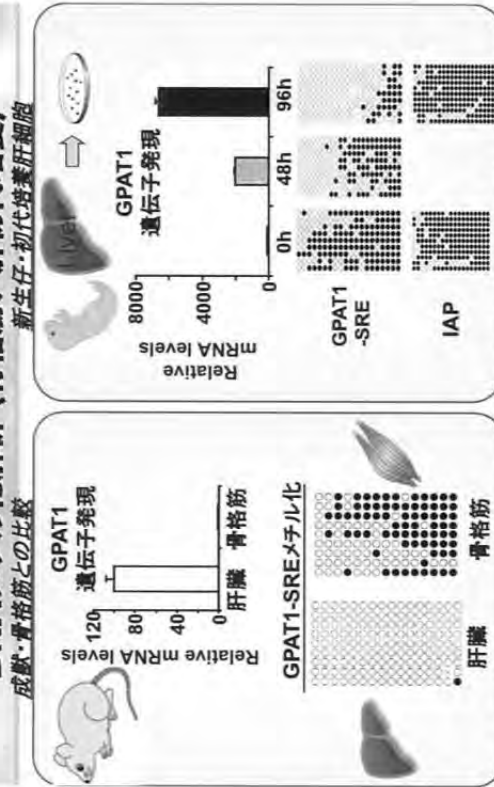


図4、SREのDNAメチル化がGPAT1の遺伝子発現に対して抑制的に働く可能性

### ChIPアッセイ(Dnmt)

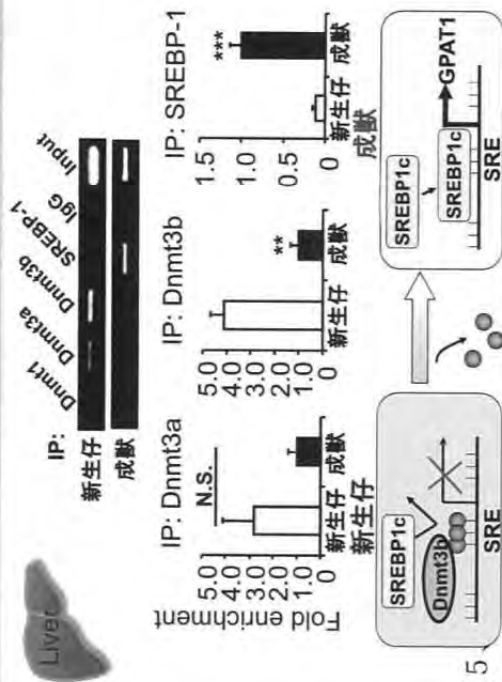


図5

### Dnmt3bによるGPAT1メチル化

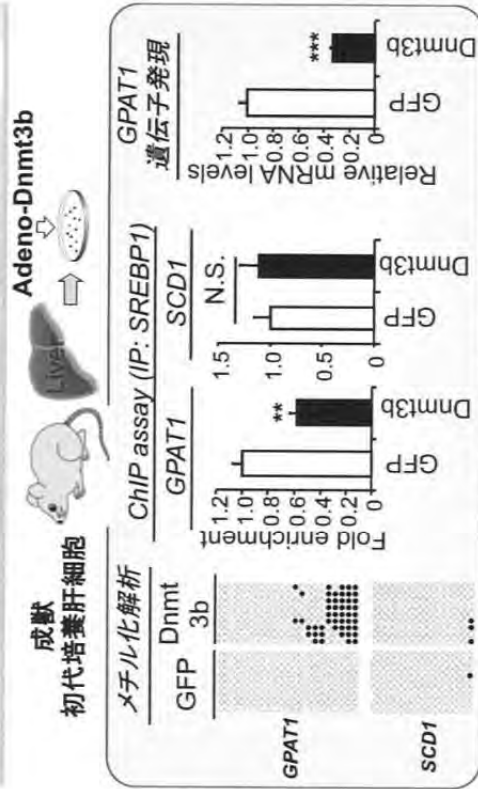


図6、Dnmt3bはDNAメチル化を介したGPAT1の発現制御に重要

### Dnmt3bによるTG合成抑制

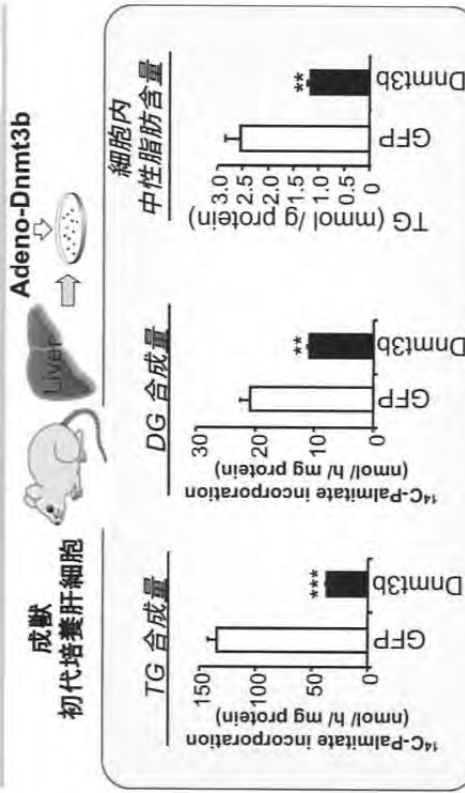


図7、Dnmt3bは肝細胞の中性脂肪合成に抑制的に働く

### 母親の栄養環境と仔の肝臓脂肪合成 (既報)

- 妊娠～授乳期の母獣に高脂肪食を与えると、産仔が成獣になった時に肝臓の脂肪合成が亢進し、脂肪肝になる。



(Hepatology. 2009, 50:1796-808)

図8、

GPAT1プロモーターはDNAメチル化により発現制御をうける。このDNAメチル化は食餌などの環境因子により影響されるか？

## 母獣の栄養条件変化とGPAT1メチル化制御

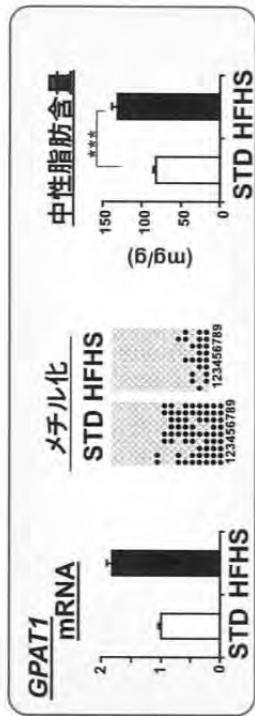


図9、

母獣に高脂肪高シヨ糖食を与えることにより、産仔のGPAT1プロモーターのDNAメチル化は減少し、GPAT1遺伝子発現は増加した。

## まとめ図

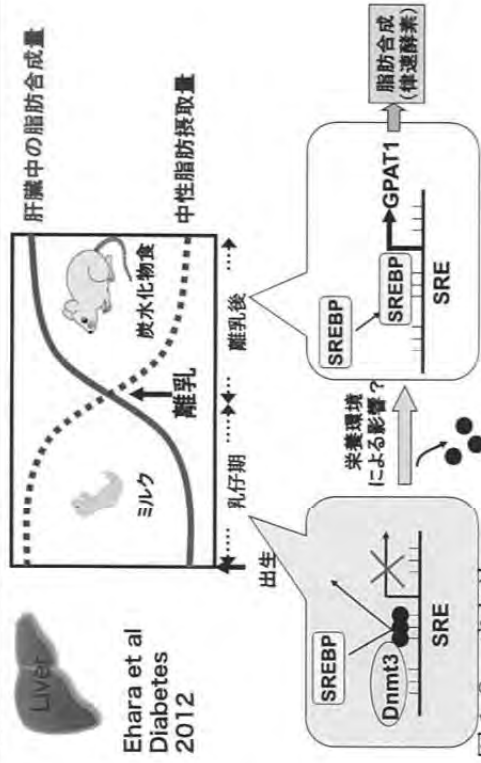


図10、まとめ

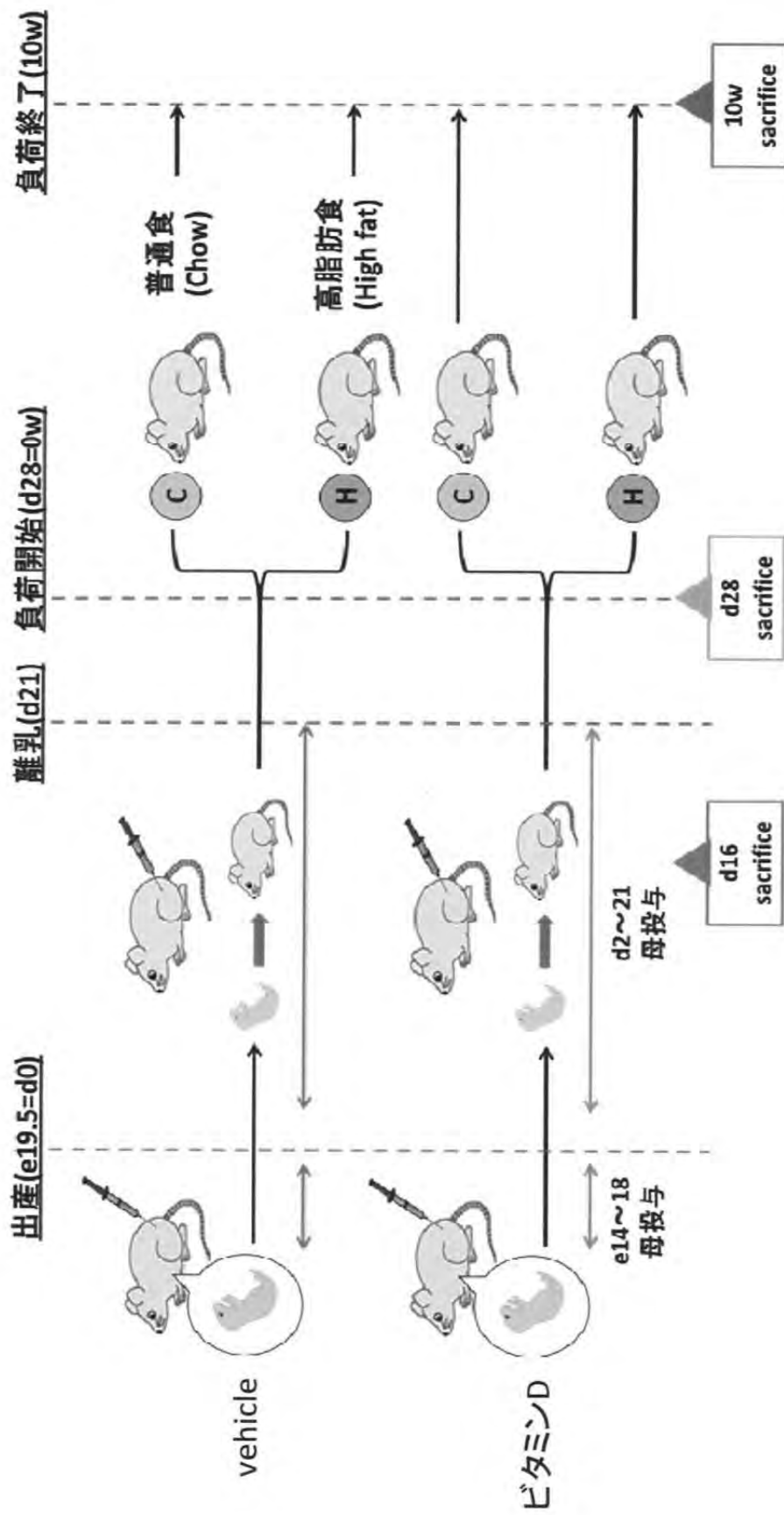


図11、ビタミンD投与実験 当初の実験計画

# VitaminD投与による母マウス体重変化

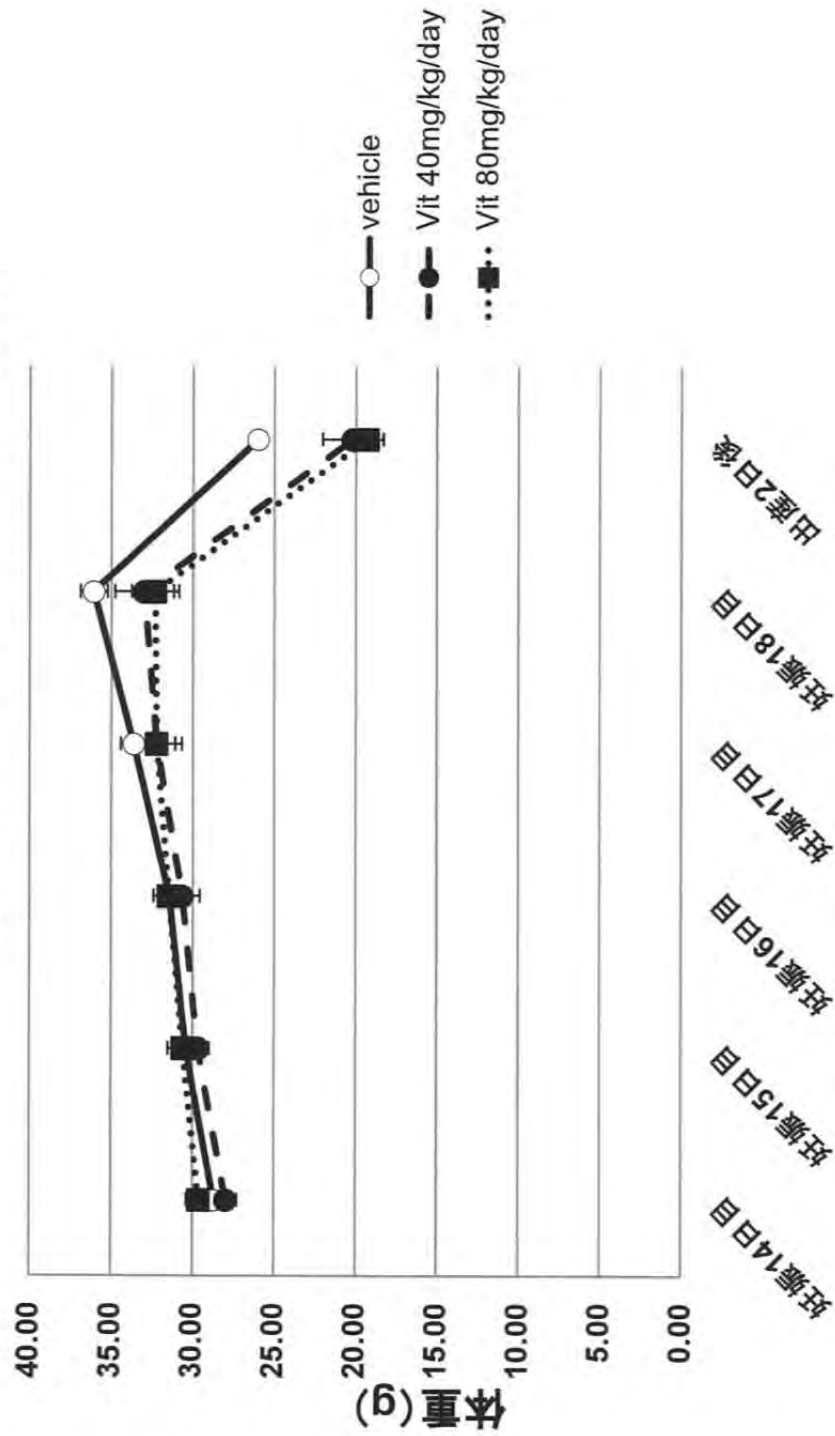


図12、ビタミンDを妊娠期の母獣に投与した際の体重の頃日変化グラフ

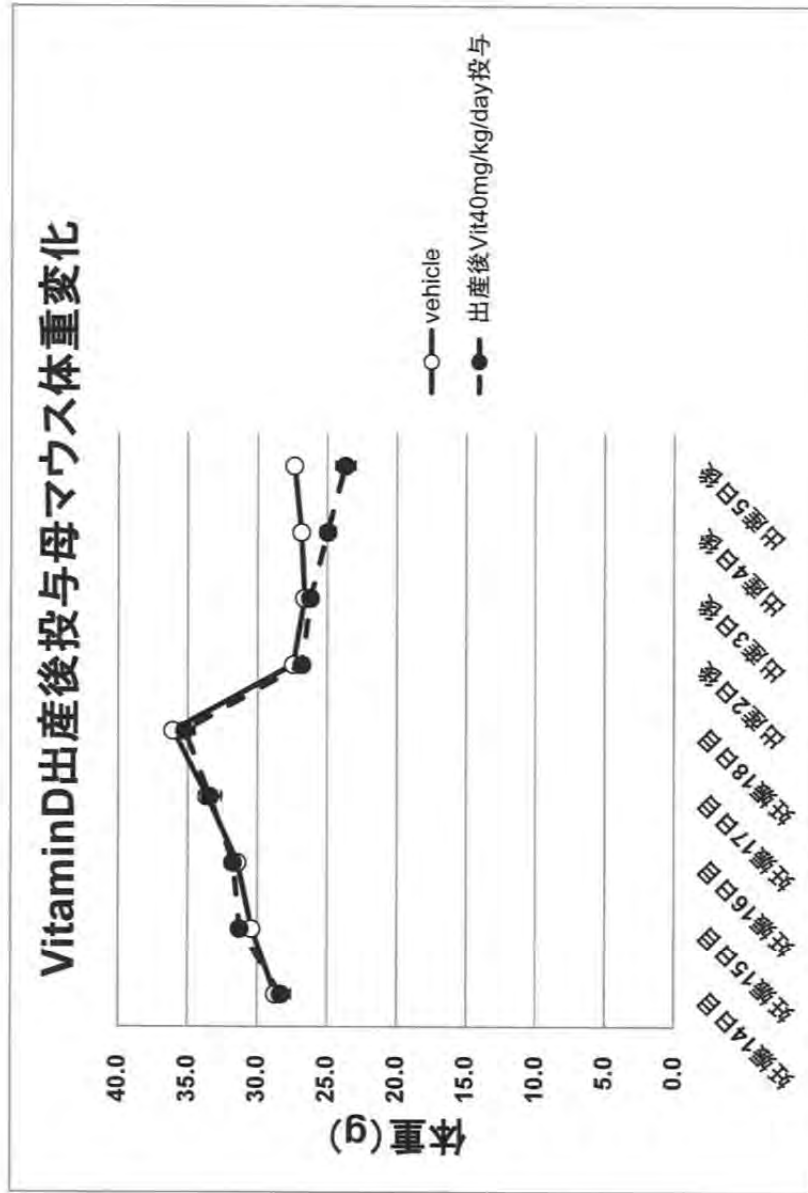
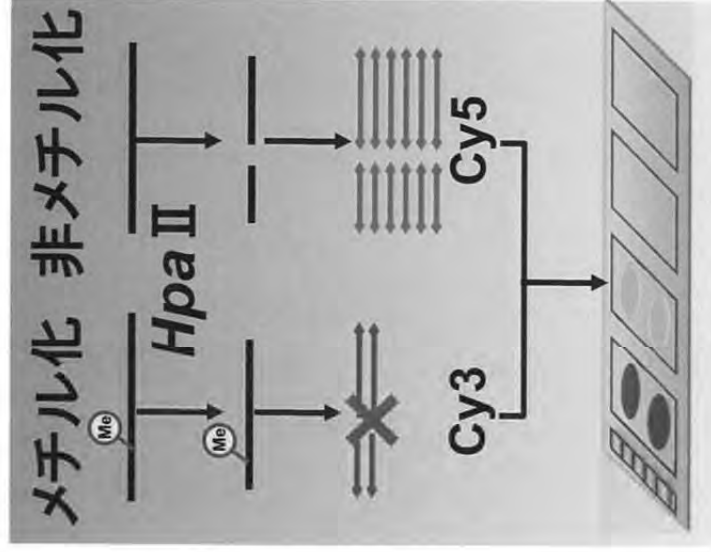
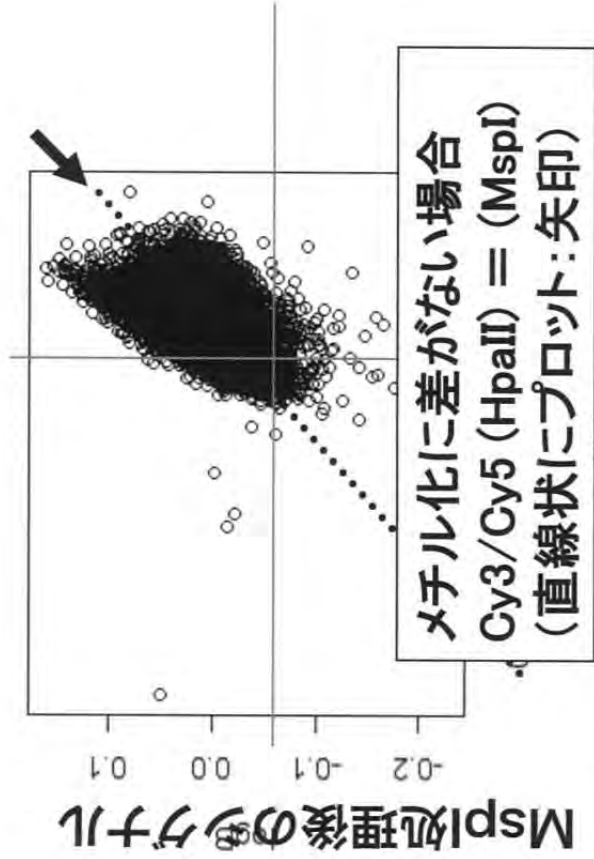


図13、ビタミンDを出産後のマウスに投与した際の体重変化



## ビタミンD vs vehicle



## HpaII処理後のシグナル(Cy3/Cy5)

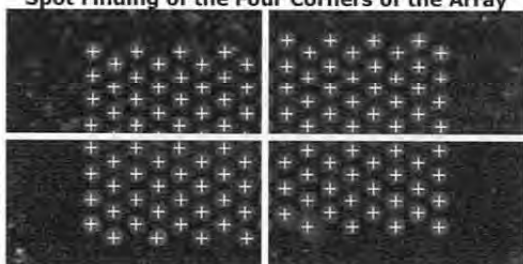
CCGGを認識するメチル化感受性の制限酵素とPCRを組み合わせ、プロモーターアレイでメチル化変化を網羅的に解析する (Oncogene 25:3059-64, 2006)

図14、ビタミンD処理によるDNAメチル化変化の網羅的解析 (MIAMI法)

### QC Report - Agilent Technologies : 2 Color CGH

Date	Tuesday, March 26, 2013 - 23:43	BG Method	No Background
Image	US45102915_251550910106_S01 [1_4]	Background Detrend	On(NegC)
Protocol	ChIP_1100_Jul11 (Read Only)	Multiplicative Detrend	True
User Name	admin	Dye Norm	Linear
Grid	015509_D_F_20070508	Linear DyeNorm Factor	1.19(Red)0.782(Green)
FE Version	11.0.1.1	Additive Error	3(Red)3(Green)
Sample(red/green)		Saturation Value	65511 (r), 65511 (g)
DyeNorm List	NA	Derivative of Log Ratio Spread	0.11
No of Probes in DyeNorm List	NA		

#### Spot Finding of the Four Corners of the Array

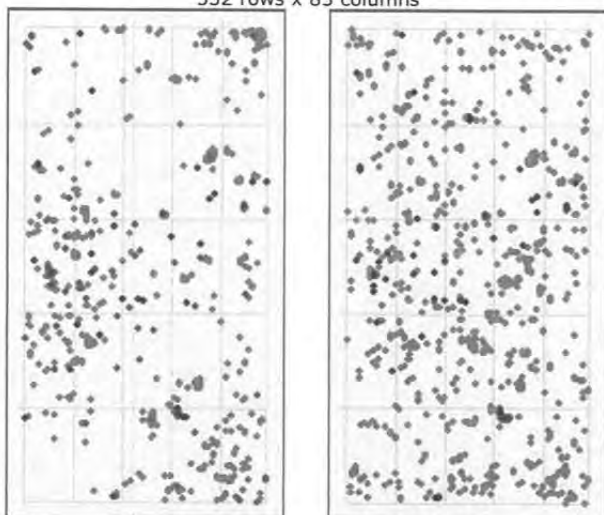


Grid Normal

Feature	Local Background	
	Red	Green

	Red	Green	Red	Green
Non Uniform Population	52	36	71	50
Population	61	47	823	549

#### Spatial Distribution of All Outliers on the Array 532 rows x 85 columns



# FeatureNonUnif (Red or Green) = 58(0.13%)

# GeneNonUnif (Red or Green) = 49 (0.119 %)

- BG NonUniform      ● BG Population
- Red FeaturePopulation      ● Red Feature NonUniform
- Green FeaturePopulation ● Green Feature NonUniform

#### Net Signal Statistics

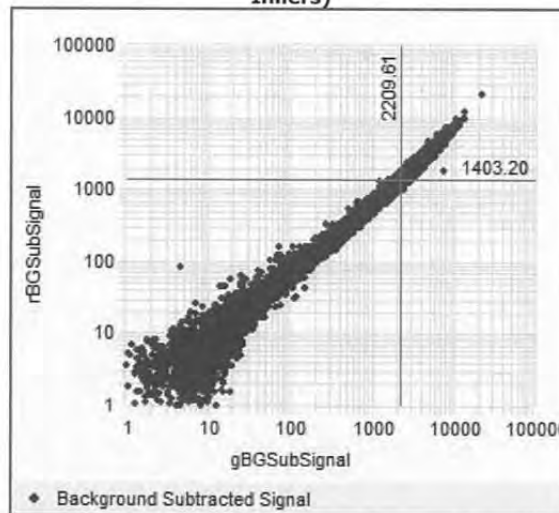
##### Non-Control probes:

	Red	Green
# Saturated Features	1	3
99% of Sig. Distrib.	5525	7757
50% of Sig. Distrib.	1431	2273
1% of Sig. Distrib.	29	63

##### Negative Control Stats

	Red	Green
Average Net Signals	28.54	64.20
StdDev Net Signals	3.00	6.59
Average BG Sub Signal	0.39	1.11
StdDev BG Sub Signal (BG Noise)	2.42	4.28

#### Red and Green Background Corrected Signals (Non-Control Inliers)



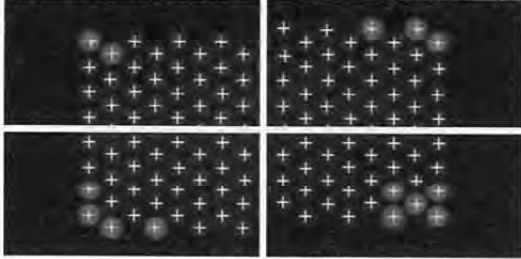
# Features (NonCtrl) with BGSubSignals < 0: 291 (Red); 298 (Green)

図15、MIAMI法 アレイ Quality Checkデータ

**QC Report - Agilent Technologies : 1 Color Gene Expression**

Date	Thursday, May 02, 2013 - 22:52	Grid	026655_D_F_20100123
Image	US45102915_252665513747_S01 [1_4]	BG Method	No Background
Protocol	GE1_1100_Jul11 (Read Only)	Background Detrend	On(FeatNCRRange, LoPass)
User Name	admin	Multiplicative Detrend	True
FE Version	11.0.1.1	Additive Error	8(Green)
Sample(red/green)		Saturation Value	778020 (g)

**Spot Finding of the Four Corners of the Array**

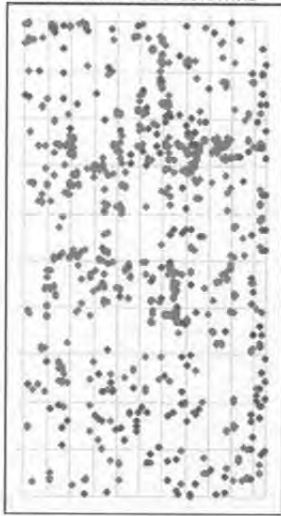


Grid Normal

Feature	Local Background
Green	Green

Non Uniform	1	1
Population	171	698

**Spatial Distribution of All Outliers on the Array**  
532 rows x 85 columns



# FeatureNonUnif (Green) = 1(0.00%)

# GeneNonUnif (Green) = 0 (0.000 %)

- BG NonUniform
- BG Population
- Green FeaturePopulation
- Green Feature NonUniform

**Net Signal Statistics**

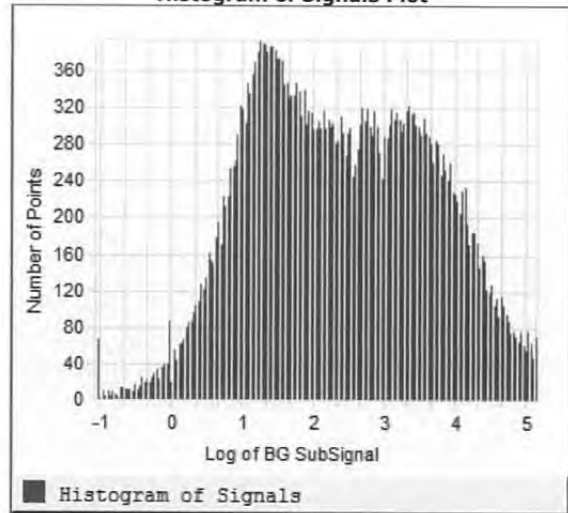
**Agilent SpikeIns:**

	Green
# Saturated Features	0
99% of Sig. Distrib.	269602
50% of Sig. Distrib.	809
1% of Sig. Distrib.	62

**Non-Control probes:**

	Green
# Saturated Features	0
99% of Sig. Distrib.	101589
50% of Sig. Distrib.	153
1% of Sig. Distrib.	52

**Histogram of Signals Plot**



# Features (NonCtrl) with BGSubSignal < 0: 6329 (Green)

図16、発現アレイ Quality Checkデータ1

**Negative Control Stats**

	Green
Average Net Signals	62.48
StdDev Net Signals	3.82
Average BG Sub Signal	-6.31
StdDev BG Sub Signal	3.97

**Local Bkg (inliers)**

	Green
Number	43699
Avg	46.46
SD	2.19

**Foreground Surface Fit**

	Green
RMS_Fit	4.46
RMS_Resid	7.57
Avg_Fit	92.87

**Multiplicative Surface Fit**

	Green
RMS_Fit	0.11

**Reproducibility: %CV for Replicated Probes**

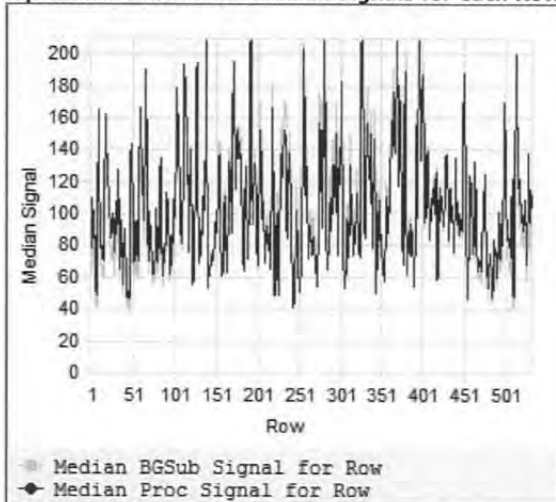
Median %CV Signal (inliers)	
Non-Control probes	Agilent SpikeIns
Green	Green

BGSubSignal	12.39	11.96
ProcessedSignal	3.69	3.31

**Agilent SpikeIns Signal Statistics**

Probe Name	Log (Relative Conc.)	Median (Log Proc. Sig.)	% CV	StdDev
(+)E1A_r60_3	0.30	1.14	43.71	0.18
(+)E1A_r60_a104	1.30	0.89	37.18	0.10
(+)E1A_r60_a107	2.30	1.39	44.18	0.13
(+)E1A_r60_a135	3.30	2.39	9.69	0.04
(+)E1A_r60_a20	3.83	2.79	3.31	0.01
(+)E1A_r60_a22	4.30	3.27	3.26	0.01
(+)E1A_r60_a97	4.82	3.94	3.18	0.01
(+)E1A_r60_n11	5.30	4.52	2.67	0.01
(+)E1A_r60_n9	5.82	4.75	3.90	0.02
(+)E1A_r60_1	6.30	5.40	5.61	0.02

**Spatial Distribution of Median Signals for each Row**



**Spatial Distribution of Median Signals for each Column**

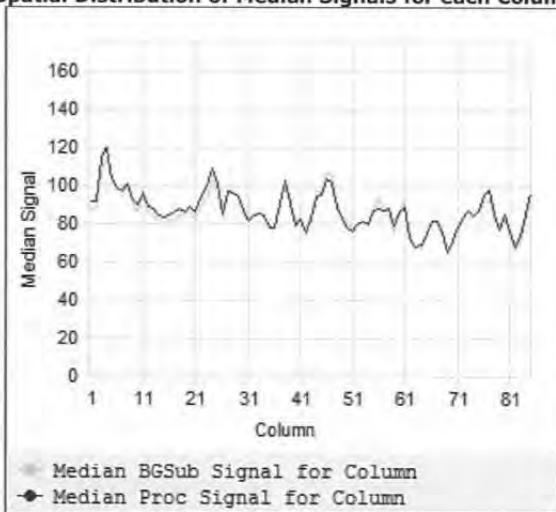
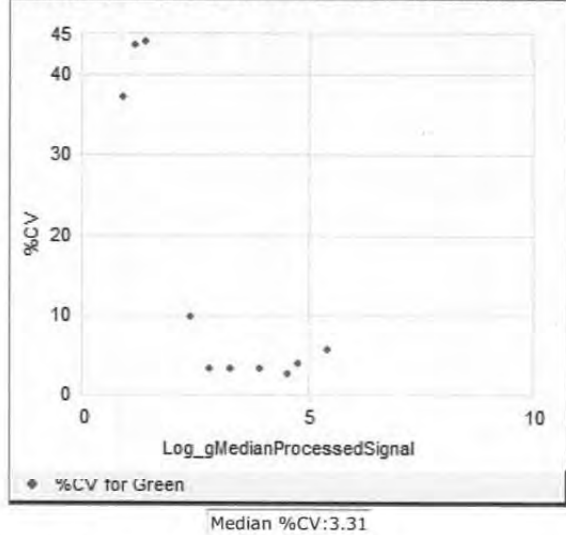
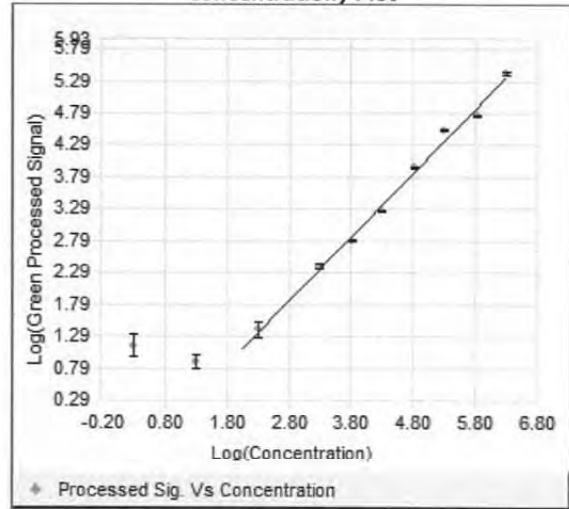


図17、発現アレイ Quality Checkデータ2

Agilent SpikeIns: %CV of Avg. Processed Signal Plot



Agilent SpikeIns: Log(Signal) vs. Log(Relative concentration) Plot



**Evaluation Metrics for GE1\_QCMT\_Jul11 :**  
**Good (10) ; Evaluate (1)**

Metric Name	Value	Excellent	Good	Evaluate
IsGoodGrid	1.00		>1	<1
AnyColorPrcntFeatNonUn...	0.00		<1	>1
gNegCtrlAveNetSig	62.48		<40	>40
gNegCtrlAveBGSubSig	-6.31		-10 to 5	<-10 or >5
gNegCtrlSDevBGSubSig	3.97		<10	>10
gSpatialDetrendRMSFilt...	7.57		<15	>15
gNonCntrlMedCVProcSign...	3.69		0 to 8	<0 or >8
gE1aMedCVProcSignal	3.31		0 to 8	<0 or >8
absGE1E1aSlope	1.00		0.90 to 1.20	<0.90 or >1.20
DetectionLimit	1.32		0.01 to 2	<0.01 or >2
gDDN	-1.00		-15 to 15	<-15 or >15
rDDN	-		-15 to 15	<-15 or >15

◆ Excellent ◆ Good ◆ Evaluate

**Agilent Spike-In Concentration-Response Statistics**  
**Linear Range Statistics:**

Low Signal	1.10
High Signal	5.77
Low Relative Concentration	2.05
High Relative Concentration	6.71
Slope	1.00
R^2 Value	0.99

**Signal Detection Limit Statistics**

Saturation Point	5.89
Low Threshold	0.85
Low Threshold Error	0.24
Spike-In Detection Limit	1.32

図18、発現アレイ Quality Checkデータ3

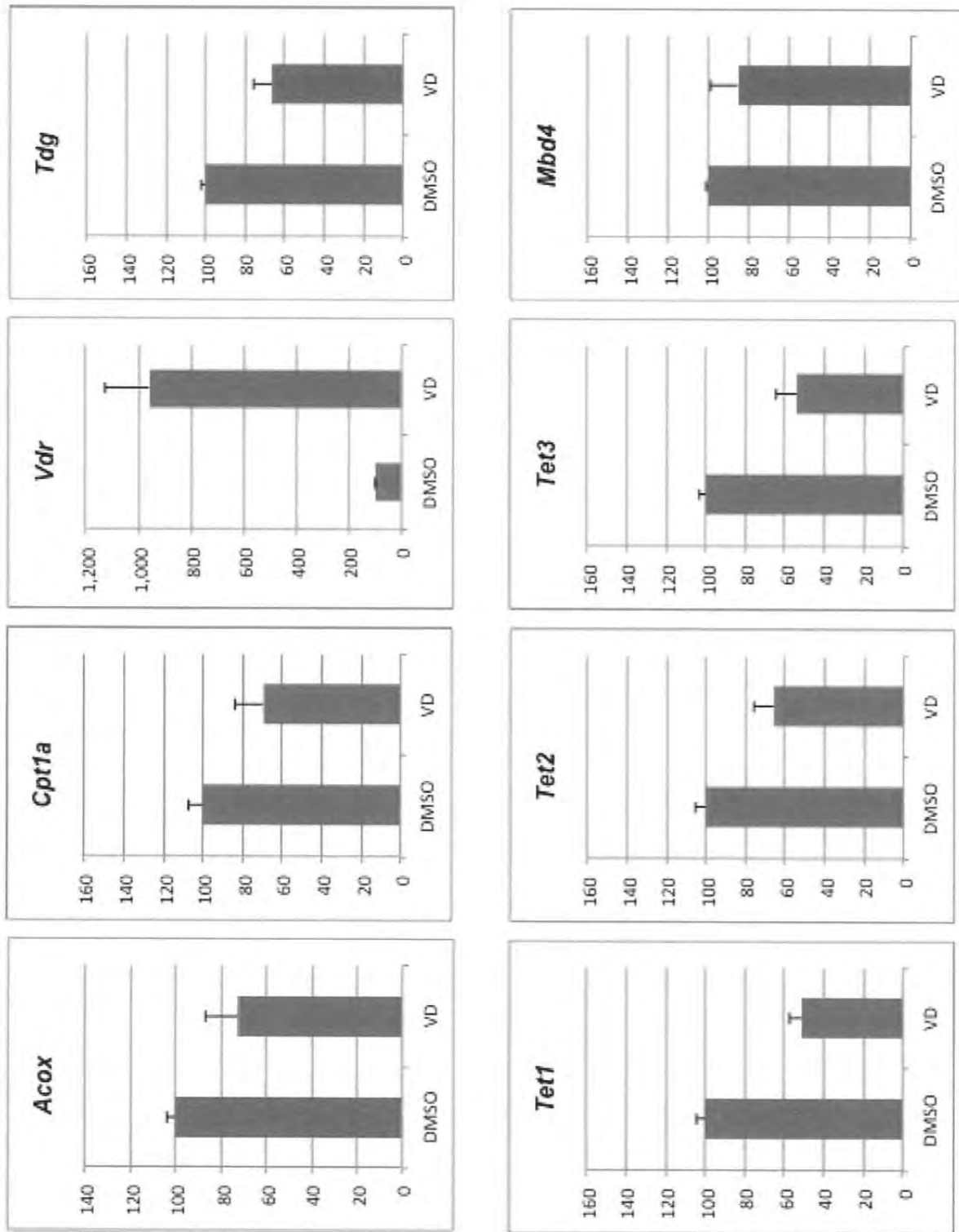


図19、ビタミンDを添加した肝臓初代培養における遺伝子発現(リアルタイムPCR)

表1、ビタミンDを妊娠期の母獣に投与した際の体重の経日変化

・VitaminD投与による体重変化

	妊娠14日目	妊娠15日目	妊娠16日目	妊娠17日目	妊娠18日目	出産2日後
vehicle①	27.9	30.1	30.4	31.4	33.8	出産 25.2
vehicle②	27.5	29.2	31.2	34.0	36.2	出産 25.0
vehicle③	29.8	31.8	32.9	35.3	37.8	出産 26.5
vehicle④	29.6	30.5	31.2	33.7	36.4	出産 26.6
vehicle 平均	28.7	30.4	31.4	33.6	36.05	出産 25.98
Vit40①	26.7	28.8	28.8	29.9	30.1	出産 18.2
Vit40②	28.1	29.2	30.6	31.6	32.5	出産 18.4
Vit40③	29.1	31.0	32.5	35.1	36.3	出産 23.9
Vit40 平均	27.97	29.67	30.63	32.20	32.97	出産 20.17
Vit80①	28.5	30.4	30.5	30.5	32.2	出産 16.9
Vit80②	28.4	28.7	29.3	30.8	30.0	出産 21.4
Vit80③	30.0	30.2	32.4	32.1	30.6	出産 18.9
Vit80④	31.6	33.1	33.6	35.4	36.4	出産 19.8
Vit80 平均	29.63	30.60	31.45	32.20	32.30	出産 19.25

グラフ使用データ

	妊娠14日目	妊娠15日目	妊娠16日目	妊娠17日目	妊娠18日目	出産2日後
vehicle	28.70	30.4	31.4	33.6	36.05	25.98
Vit 40mg/kg/day	27.97	29.67	30.63	32.20	32.97	20.17
Vit 80mg/kg/day	29.63	30.6	31.45	32.2	32.3	19.25

SE

	妊娠14日目	妊娠15日目	妊娠16日目	妊娠17日目	妊娠18日目	出産2日後
vehicle	0.5845226	0.5400617	0.5265849	0.8113774	0.8301606	0.3424787
Vit 40mg/kg/day	0.69602043	0.6765928	1.068228	1.530795	1.8049315	1.8675593
Vit 80mg/kg/day	0.75318767	0.9156054	0.9596006	1.1217546	1.4433757	0.9385272

表2、ビタミンDを授乳期の母獣に投与した際の体重の経日変化

・VitaminD 出産後投与群

	妊娠14日目	妊娠15日	妊娠16日	妊娠17日	妊娠18日	出産2日後	出産3日後	出産4日後	出産5日後
vehicle①	27.9	30.1	30.4	31.4	33.8	25.6	24.9	26.1	26.4
vehicle②	27.5	29.2	31.2	34.0	36.2	27.4	26.2	26.1	27.0
vehicle③	29.8	31.8	32.9	35.3	37.8	28.2	27.3	26.2	27.0
vehicle④	29.6	30.5	31.2	33.7	36.4	28.5	28.1	29.0	29.0
平均	28.70	30.40	31.43	33.60	36.05	27.43	26.63	26.85	27.35
vehicle⑤	29.0	31.2	31.5	32.6	34.5	27.0	25.9	24.4	23.0
vehicle⑥	27.6	31.3	32.0	34.2	35.9	26.6	26.5	25.5	24.4
平均	28.30	31.25	31.75	33.40	35.20	26.80	26.20	24.95	23.70

グラフ使用データ

	妊娠14日目	妊娠15日	妊娠16日	妊娠17日	妊娠18日	出産2日後	出産3日後	出産4日後	出産5日後
vehicle	28.7	30.4	31.425	33.6	36.05	27.425	26.625	26.85	27.35
出産後 Vit40mg/kg/day投与	28.3	31.25	31.75	33.4	35.2	26.8	26.2	24.95	23.7

SE

	妊娠14日目	妊娠15日	妊娠16日	妊娠17日	妊娠18日	出産2日後	出産3日後	出産4日後	出産5日後
vehicle	0.5845226	0.5400617	0.5265849	0.8113774	0.8301606	0.6511208	0.6944722	0.7170542	0.56789083
Vit 40mg/kg/day	0.7	0.05	0.25	0.8	0.7	0.2	0.3	0.55	0.7



表3、MIAMI法、メチル化減少遺伝子リスト

ProbeName	GeneName	染色体位置	メチル化(fold)
A_68_P03320004	Slc2a5	chr4:148963828-148963887	0.17
A_68_P02825895	Rps27	chr3:090299226-090299281	0.45
A_68_P02263084	Atf2	chr2:073693297-073693342	0.48
A_68_P09137589	Recql5	chr11:115748501-115748554	0.55
A_68_P13375297	Rab40c	chr17:025647832-025647882	0.74
A_68_P11925017	Ppara	chr15:085563849-085563893	0.74
A_68_P11534471	Lgals3	chr14:046290270-046290329	0.75
A_68_P04003490	Efnf2	chr4:141146639-141146689	0.76
A_68_P09416681	Gal3st1	chr11:003883515-003883559	0.76
A_68_P07219220	Mt1	chr8:097068781-097068837	0.77
A_68_P10401129	Sgpp1	chr12:076654695-076654745	0.77
A_68_P02514547	Bola1	chr3:096282876-096282928	0.77
A_68_P02090840	Lhx2	chr2:038173022-038173066	0.77
A_68_P01482765	Hoxd12	chr2:074476289-074476336	0.77
A_68_P01714766	Dnajc17-Zfyve19	chr2:118900204-118900255	0.77
A_68_P07842272	Usp4	chr9:108205594-108205644	0.77
A_68_P09010836	Cbx2	chr11:118839329-118839373	0.77
A_68_P12395773	Ddx17	chr15:079373691-079373735	0.77
A_68_P00957880	Eif5b	chr1:037942826-037942874	0.77
A_68_P14100974	Gnal	chr18:067214857-067214916	0.77
A_68_P03939392	C79267	chr4:138872800-138872851	0.78
A_68_P04940007	Barhl2	chr5:106697413-106697461	0.78
A_68_P05063891	Hibadh	chr6:052569624-052569668	0.78
A_68_P05384087	Mtpn	chr6:035469691-035469736	0.78
A_68_P05706787	Plxnd1	chr6:115959386-115959430	0.78
A_68_P03875018	Oprd1	chr4:131416392-131416436	0.78
A_68_P07759159	Nktr	chr9:121567580-121567624	0.78
A_68_P13405393	Clic1	chr17:034658511-034658565	0.78
A_68_P11729373	Nkx3-1	chr14:068144106-068144150	0.78
A_68_P00192776	Dnpep	chr1:075200910-075200954	0.79
A_68_P01855476	Stk39	chr2:068271944-068271988	0.79
A_68_P02733796	2010200O16Rik-Tal	chr3:108690485-108690532	0.79
A_68_P06183534	4632419K20Rik-Cn	chr7:105274068-105274112	0.79
A_68_P04910817	Atp6v0a2	chr5:124890369-124890413	0.79
A_68_P03053574	Crct1	chr3:093099946-093099990	0.79
A_68_P09372981	Prkca	chr11:108159637-108159682	0.79
A_68_P12353771	Mapk11	chr15:088977579-088977634	0.79
A_68_P11855467	Cdc42ep1	chr15:078671414-078671463	0.79
A_68_P10021270	Fos	chr12:086363870-086363923	0.79
A_68_P07029198	Sh3rf1	chr8:064116069-064116113	0.80
A_68_P07045110	4930481F22Rik	chr8:116521849-116521899	0.80
A_68_P06144788	Apoc2	chr7:018834572-018834623	0.80
A_68_P13569249	Skiv2l	chr17:034458056-034458110	0.80
A_68_P06826875	Pcm1	chr8:042739069-042739113	0.80
A_68_P05363657	2410066E13Rik	chr6:054611368-054611412	0.80
A_68_P09121608	Rpa1-Smyd4	chr11:075164515-075164559	0.80

表4、MIAMI法、メチル化増加遺伝子リスト

ProbeName	GeneName	染色体位置	メチル化(fold)
A_68_P11688120	A_68_P11688120	A_68_P11688120	1.98
A_68_P05495854	Casd1	chr6:004551145-004551189	1.94
A_68_P07955703	5730536A07Rik	chr9:065926007-065926066	1.76
A_68_P14356802	Dmrt2	chr19:025739342-025739386	1.74
A_68_P03228980	Acof7	chr4:151021766-151021810	1.74
A_68_P00451766	Nmnat2	chr1:154711906-154711950	1.72
A_68_P07424530	Hsbp1	chr8:122225535-122225594	1.62
A_68_P09389342	Slc4a1	chr11:102180830-102180876	1.62
A_68_P14420912	Slc1a1	chr19:028901693-028901748	1.61
A_68_P14448901	Ints5	chr19:008959941-008959985	1.60
A_68_P08096796	AB124611	chr9:021276175-021276234	1.58
A_68_P04397082	Cops6	chr5:138391613-138391672	1.57
A_68_P02216243	Grem1	chr2:113557779-113557838	1.56
A_68_P08005228	Acy1	chr9:106296653-106296699	1.56
A_68_P08799615	Cdc216	chr10:040038632-040038678	1.55
A_68_P14612493	Pnck	chrX:069912615-069912659	1.55
A_68_P12203093	Asb8	chr15:097973159-097973218	1.55
A_68_P10676248	Irx1	chr13:072428309-072428367	1.55
A_68_P14343810	Tmem180	chr19:046411098-046411157	1.54
A_68_P05221993	Prmt8	chr6:127736063-127736122	1.53
A_68_P05030578	Cd27	chr6:125202292-125202346	1.53
A_68_P04263889	Emilin1	chr5:031191082-031191132	1.53
A_68_P08699753	Sim1	chr10:050582566-050582624	1.53
A_68_P14844556	Rs1	chrX:156110156-156110201	1.52
A_68_P05562612	Cav2	chr6:017231963-017232020	1.51
A_68_P12069491	Tars	chr15:011343671-011343716	1.51
A_68_P04586643	Fbxl10	chr5:123249054-123249098	1.50
A_68_P09135125	Scarf1	chr11:075330670-075330729	1.50
A_68_P10760761	Hist1h1b	chr13:021790243-021790302	1.50
A_68_P12033275	4930570C03Rik	chr15:097606948-097606997	1.50
A_68_P04813304	Pi4k2b	chr5:053030379-053030438	1.50
A_68_P12390812	pPtp4a3	chr15:073574600-073574650	1.49
A_68_P06832441	Junb	chr8:087867885-087867929	1.49
A_68_P04238078	Grsf1	chr5:089754345-089754401	1.49
A_68_P09050344	Irgm	chr11:048715343-048715402	1.49
A_68_P12654603	Ifngr2	chr16:091435299-091435346	1.48
A_68_P07379479	Npy1r	chr8:069627275-069627329	1.48
A_68_P06466329	Bckdha	chr7:025367311-025367370	1.47
A_68_P04238078	Grsf1	chr5:089754345-089754401	1.47
A_68_P05408741	1700073E17Rik	chr6:145344552-145344611	1.47
A_68_P13919239	Polr2d	chr18:031932592-031932651	1.47
A_68_P06476641	Fbxl19	chr7:127536160-127536219	1.47
A_68_P09337026	Pycr1	chr11:120458030-120458074	1.47
A_68_P10440107	D13Wsu177e	chr13:054599078-054599137	1.47
A_68_P01878180	Phf19	chr2:034735859-034735904	1.47
A_68_P09671123	Socs3	chr11:117790702-117790749	1.46
A_68_P14319765	Ifit2	chr19:034617021-034617066	1.46
A_68_P14039545	ENSMUST00000083	chr18:065374456-065374515	1.46
A_68_P04552462	4930515G01Rik	chr5:115035255-115035311	1.46

表5、発現アレイ ビタミンD 発現増加遺伝子リスト

ProbeName	GeneName	SystematicName	Description	VD(fold)
A_55_P2141088	ENSMUST000CENSMUST0000010	ens Teneurin-4 (Ten-4)(Tenascin-M4)(Ten-m4)(Protein Od	41.1	
A_55_P2141084	Odz4	NM_011858	ref Mus musculus odd Oz/ten-m homolog 4 (Drosophila) (O	31.5
A_55_P2027083	Kcnj10	NM_001039484	ref Mus musculus potassium inwardly-rectifying channel, su	24.6
A_55_P1979491	Cd28	NM_007642	ref Mus musculus CD28 antigen (Cd28), mRNA [NM_007642	16.3
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	16.0
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	15.7
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	15.6
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	15.2
A_52_P334562	Vdr	NM_008504	ref Mus musculus vitamin D receptor (Vdr), mRNA [NM_009	15.0
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	14.8
A_51_P322640	Ccl24	NM_019577	ref Mus musculus chemokine (C-C motif) ligand 24 (Ccl24),	14.6
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	14.5
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	14.5
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	14.4
A_55_P1963920	A430084P05Rii	NM_001045526	ref Mus musculus RIKEN cDNA A430084P05 gene (A430084	13.1
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	12.8
A_55_P2076777	Mdf1	NM_001109973	ref Mus musculus MyoD family inhibitor (Mdf1), transcript va	12.0
A_51_P123625	Irg1	NM_008392	ref Mus musculus immunoresponsive gene 1 (Irg1), mRNA [I	11.6
A_55_P2145711	Tox3	NM_172913	ref Mus musculus TOX high mobility group box family memb	7.3
A_55_P2015292	Ltc4s	NM_008521	ref Mus musculus leukotriene C4 synthase (Ltc4s), mRNA [I	7.0
A_51_P283499	Drd4	NM_007878	ref Mus musculus dopamine receptor 4 (Drd4), mRNA [NM_0	6.8
A_55_P2162727	Accn3	NM_183000	ref Mus musculus amiloride-sensitive cation channel 3 (Acc	6.3
A_51_P182572	Phactr1	NM_001005748	ref Mus musculus phosphatase and actin regulator 1 (Phact	6.2
A_51_P115715	Asb2	NM_023049	ref Mus musculus ankyrin repeat and SOCS box-containing	5.7
A_52_P609868	Timd4	NM_178759	ref Mus musculus T-cell immunoglobulin and mucin domain	5.7
A_55_P2000027	Spink2	NM_183284	ref Mus musculus serine peptidase inhibitor, Kazal type 2 (S	5.7
A_52_P119060	Acpp	NM_207668	ref Mus musculus acid phosphatase, prostate (Acpp), transc	5.7
A_52_P577662	Ednrb	NM_007904	ref Mus musculus endothelin receptor type B (Ednrb), trans	5.6
A_55_P2049867	Ccr12	NM_017466	ref Mus musculus chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (C	5.1
A_51_P509573	Ccl4	NM_013652	ref Mus musculus chemokine (C-C motif) ligand 4 (Ccl4), ml	5.0
A_55_P2258216	8030425K09Rii	AK020195	ref Mus musculus 15 days embryo male testis cDNA, RIKEN	4.6
A_66_P119034	Pla2g7	NM_013737	ref Mus musculus phospholipase A2, group VII (platelet-acti	4.2
A_55_P2166833	Ms4a14	XM_357051	ref PREDICTED: Mus musculus gene model 1276, (NCBI) (G	4.2
A_55_P2094034	Nrg2	NM_001167891	ref Mus musculus neuregulin 2 (Nrg2), mRNA [NM_00116789	4.1
A_51_P303424	Itgax	NM_021334	ref Mus musculus integrin alpha X (Itgax), mRNA [NM_02133	4.0
A_55_P2052106	BC049762	NM_177567	ref Mus musculus cDNA sequence BC049762 (BC049762), r	3.9
A_52_P66226	Rab33a	NM_011228	ref Mus musculus RAB33A, member of RAS oncogene famil	3.8
A_55_P1960238	Slc2a6	NM_172659	ref Mus musculus solute carrier family 2 (facilitated glucose	3.8
A_55_P2045007	Hrh1	NM_008285	ref Mus musculus histamine receptor H1 (Hrh1), mRNA [NM	3.8
A_66_P132496	ENSMUST000CENSMUST0000011	ens Amiloride-sensitive cation channel 3 (Acid-sensing ion	3.7	
A_55_P1964348	Gdpd2	NM_023608	ref Mus musculus glycerophosphodiester phosphodiesterase	3.7
A_66_P114784	Pla2g7	NM_013737	ref Mus musculus phospholipase A2, group VII (platelet-acti	3.6
A_51_P246653	Clec7a	NM_020008	ref Mus musculus C-type lectin domain family 7, member a	3.5
A_55_P1988310	Rnf183	NM_153504	ref Mus musculus ring finger protein 183 (Rnf183), mRNA [N	3.5
A_52_P444637	Rcbbt2	NM_134083	ref Mus musculus regulator of chromosome condensation (F	3.5
A_55_P2002757	Blnk	NM_008528	ref Mus musculus B-cell linker (Blnk), mRNA [NM_008528]	3.4
A_55_P2175579	Olf1466	NM_146694	ref Mus musculus olfactory receptor 1466 (Olf1466), mRNA	3.4
A_51_P246066	Slamf9	NM_029612	ref Mus musculus SLAM family member 9 (Slamf9), mRNA [	3.4
A_52_P40293	Hgd	NM_013547	ref Mus musculus homogentisate 1, 2-dioxygenase (Hgd), tr	3.3
A_55_P2386622	A730015C16Rii	AK042682	ref Mus musculus 7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN	3.3
A_65_P15245	Nrp2	NM_001077406	ref Mus musculus neuropilin 2 (Nrp2), transcript variant 5, r	3.3
A_52_P556140	Vapb	NM_019806	ref Mus musculus vesicle-associated membrane protein, as	3.3
A_55_P1991773	Icos	NM_017480	ref Mus musculus inducible T-cell co-stimulator (Icos), mRN	3.3

A_51_P162162	Inmt	NM_009349	ref Mus musculus indolethylamine N-methyltransferase (Inr	3.3
A_55_P1960237	Slc2a6	NM_172659	ref Mus musculus solute carrier family 2 (facilitated glucose	3.3
A_51_P244531	ENSMUST000C	ENSMUST0000010	(ens Putative uncharacterized protein Fragment [Source:Un	3.3
A_52_P570240	Kbtbd11	NM_029116	ref Mus musculus kelch repeat and BTB (POZ) domain cont	3.3
A_55_P2044932	Gpr84	NM_030720	ref Mus musculus G protein-coupled receptor 84 (Gpr84), r	3.2
A_51_P170178	B3gnt8	NM_146184	ref Mus musculus UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylgl	3.2
A_51_P449325	H2-Oa	NM_008206	ref Mus musculus histocompatibility 2, O region alpha locus	3.1
A_51_P324838	Evpl	NM_025276	ref Mus musculus envoplakin (Evpl), mRNA [NM_025276]	3.1
A_55_P2085905	Anpep	NM_008486	ref Mus musculus alanyl (membrane) aminopeptidase (Anpep	3.1
A_51_P494992	Runx3	NM_019732	ref Mus musculus runt related transcription factor 3 (Runx3	3.1
A_52_P308413	1810011H11Ri	NM_001163616	ref Mus musculus RIKEN cDNA 1810011H11 gene (1810011	3.1
A_52_P466147	Rarres2	NM_027852	ref Mus musculus retinoic acid receptor responder (tazarotc	3.0
A_55_P2007470	Pdgfa	NM_008808	ref Mus musculus platelet derived growth factor, alpha (Pdg	3.0
A_51_P270733	Syngn1	NM_009303	ref Mus musculus synaptogyrin 1 (Syngn1), transcript varian	2.9
A_55_P1991770	Pdlim4	NM_019417	ref Mus musculus PDZ and LIM domain 4 (Pdlim4), mRNA [E	2.9
A_55_P2079009	Slco2b1	NM_175316	ref Mus musculus solute carrier organic anion transporter fe	2.9
A_55_P2066301	Gpr137b-ps	NR_003568	ref Mus musculus G protein-coupled receptor 137B, pseudo	2.9
A_51_P450549	Padi3	NM_011060	ref Mus musculus peptidyl arginine deiminase, type III (Padi3	2.8
A_55_P2121877	Gpr137b	NM_031999	ref Mus musculus G protein-coupled receptor 137B (Gpr137	2.8
A_55_P2022890	Slc12a8	NM_134251	ref Mus musculus solute carrier family 12 (potassium/chlori	2.8
A_55_P2057877	Pou2f2	NM_001163554	ref Mus musculus POU domain, class 2, transcription factor	2.8
A_51_P242930	Lat2	NM_020044	ref Mus musculus linker for activation of T cells family, mem	2.8
A_51_P323812	Slc6a12	NM_133661	ref Mus musculus solute carrier family 6 (neurotransmitter t	2.8
A_55_P2125588	Pdgfa	NM_008808	ref Mus musculus platelet derived growth factor, alpha (Pdg	2.8
A_51_P485421	ENSMUST000C	ENSMUST0000010	(ens Immunoglobulin heavy chain C gene segment [Source:JN	2.8
A_55_P2037662	Atp1a3	NM_144921	ref Mus musculus ATPase, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, alpha 3 pol	2.8
A_51_P139108	Cpxm1	NM_019696	ref Mus musculus carboxypeptidase X 1 (M14 family) (Cpxm	2.8
A_55_P2030155	Slco2b1	NM_175316	ref Mus musculus solute carrier organic anion transporter fe	2.8
A_55_P2187121	Gpr137b-ps	NR_003568	ref Mus musculus G protein-coupled receptor 137B, pseudo	2.7
A_51_P195875	Notch4	NM_010929	ref Mus musculus Notch gene homolog 4 (Drosophila) (Notc	2.7
A_55_P1960097	Epb4.1l3	NM_013813	ref Mus musculus erythrocyte protein band 4.1-like 3 (Epb4	2.6
A_51_P412225	Tbc1d16	NM_172443	ref Mus musculus TBC1 domain family, member 16 (Tbc1d1	2.6
A_55_P2163873	Uox	NM_009474	ref Mus musculus urate oxidase (Uox), mRNA [NM_009474]	2.6
A_55_P1961444	Plcb2	NM_177568	ref Mus musculus phospholipase C, beta 2 (Plcb2), mRNA [E	2.6
A_55_P1992555	Gys2	NM_145572	ref Mus musculus glycogen synthase 2 (Gys2), mRNA [NM_1	2.6
A_55_P1956627	Gpr160	NM_001134385	ref Mus musculus G protein-coupled receptor 160 (Gpr160)	2.6
A_66_P128453	Muc12	XM_916715	ref PREDICTED: Mus musculus similar to hCG1817833 (LOC	2.6
A_51_P343517	Ly6d	NM_010742	ref Mus musculus lymphocyte antigen 6 complex, locus D (L	2.6
A_55_P1981994	Krt17	NM_010663	ref Mus musculus keratin 17 (Krt17), mRNA [NM_010663]	2.6
A_55_P2066299	Gpr137b	NM_031999	ref Mus musculus G protein-coupled receptor 137B (Gpr137	2.6
A_55_P1960735	Gdf15	NM_011819	ref Mus musculus growth differentiation factor 15 (Gdf15), n	2.6
A_55_P2112302	A_55_P2112302	A_55_P2112302	Unknown	2.6
A_51_P445683	4931406C07Ri	NM_133732	ref Mus musculus RIKEN cDNA 4931406C07 gene (4931406	2.6
A_52_P589568	Foxo6	NM_194060	ref Mus musculus forkhead box O6 (Foxo6), mRNA [NM_194	2.6
A_55_P2089362	Wfdc13	NM_001012704	ref Mus musculus WAP four-disulfide core domain 13 (Wfdc	2.5
A_55_P2103011	Sema4d	NM_013660	ref Mus musculus sema domain, immunoglobulin domain (Ig),	2.5
A_55_P2073338	Syn1	NM_013680	ref Mus musculus synapsin I (Syn1), transcript variant a, mF	2.5
A_51_P469951	Srgap3	NM_080448	ref Mus musculus SLIT-ROBO Rho GTPase activating prot	2.5
A_55_P1958165	Ms4a7	NM_001025610	ref Mus musculus membrane-spanning 4-domains, subfamily	2.5
A_55_P1962224	Afap1l2	NM_146102	ref Mus musculus actin filament associated protein 1-like 2	2.5
A_51_P439299	Relt	NM_177073	ref Mus musculus RELT tumor necrosis factor receptor (Re	2.5
A_51_P485421	ENSMUST000C	ENSMUST0000010	(ens Immunoglobulin heavy chain C gene segment [Source:JN	2.5
A_51_P260683	Rgs1	NM_015811	ref Mus musculus regulator of G-protein signaling 1 (Rgs1),	2.5
A_55_P1974189	Ptges	NM_022415	ref Mus musculus prostaglandin E synthase (Ptges), mRNA [	2.5
A_55_P1976224	Ckb	NM_021273	ref Mus musculus creatine kinase, brain (Ckb), mRNA [NM_0	2.5
A_55_P2107203	Gpr137b	NM_031999	ref Mus musculus G protein-coupled receptor 137B (Gpr137	2.5

表 6、肝臓初代培養にビタミンDを添加し、発現増加した遺伝子群のバイオインフォマティクスGO解析

DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discover...seases (NIAID); Science Applications International Corporation (SAIC) 13/12/06 15:55



DAVID Bioinformatics Resources 6.7  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), NIH

## Functional Annotation Chart

[Help and Manual](#)

Current Gene List: List\_1

Current Background: Mus musculus

1724 DAVID IDs

Options

[Rerun Using Options](#) [Create Sublist](#)

35 chart records

[Download File](#)

Sublist	Category	Term	RT	Genes	Count	%	P-Value	Benjamini
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">inflammatory response</a>	RT	8	0.5	8.8E-4	5.6E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">immune response</a>	RT	11	0.6	1.4E-3	4.8E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">lymphocyte activation</a>	RT	7	0.4	2.0E-3	4.6E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">response to wounding</a>	RT	9	0.5	2.6E-3	4.5E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">positive regulation of developmental process</a>	RT	7	0.4	3.5E-3	4.8E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">leukocyte activation</a>	RT	7	0.4	3.9E-3	4.6E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">locomotory behavior</a>	RT	7	0.4	5.9E-3	5.5E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">chemotaxis</a>	RT	5	0.3	6.6E-3	5.4E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">taxis</a>	RT	5	0.3	6.6E-3	5.4E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">cell activation</a>	RT	7	0.4	6.8E-3	5.1E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">defense response</a>	RT	9	0.5	1.2E-2	6.6E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">cell adhesion</a>	RT	10	0.6	1.4E-2	7.1E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">biological adhesion</a>	RT	10	0.6	1.5E-2	6.8E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">behavior</a>	RT	8	0.5	2.1E-2	7.8E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">cell motion</a>	RT	7	0.4	4.0E-2	9.3E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">L-phenylalanine catabolic process</a>	RT	2	0.1	4.0E-2	9.2E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">mesenchymal cell development</a>	RT	3	0.2	4.1E-2	9.1E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">mesenchymal cell differentiation</a>	RT	3	0.2	4.4E-2	9.2E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">T cell activation</a>	RT	4	0.2	4.5E-2	9.1E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">mesenchyme development</a>	RT	3	0.2	4.6E-2	9.0E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">activated T cell proliferation</a>	RT	2	0.1	4.7E-2	8.9E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">L-phenylalanine metabolic process</a>	RT	2	0.1	5.3E-2	9.1E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">epidermis development</a>	RT	4	0.2	5.4E-2	9.1E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">angiogenesis</a>	RT	4	0.2	6.3E-2	9.3E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">ectoderm development</a>	RT	4	0.2	6.3E-2	9.3E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">lipid catabolic process</a>	RT	4	0.2	6.4E-2	9.2E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">tyrosine metabolic process</a>	RT	2	0.1	6.6E-2	9.2E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">positive regulation of immune response</a>	RT	4	0.2	6.6E-2	9.2E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">aromatic amino acid family catabolic process</a>	RT	2	0.1	7.3E-2	9.3E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">amine catabolic process</a>	RT	3	0.2	7.3E-2	9.2E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">leukocyte differentiation</a>	RT	4	0.2	7.4E-2	9.1E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">cell differentiation involved in embryonic placenta development</a>	RT	2	0.1	7.9E-2	9.2E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">positive regulation of nitric oxide biosynthetic process</a>	RT	2	0.1	9.8E-2	9.6E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">aromatic compound catabolic process</a>	RT	2	0.1	9.8E-2	9.6E-1	
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_FAT	<a href="#">B cell activation</a>	RT	3	0.2	1.0E-1	9.5E-1	

1678 gene(s) from your list are not in the output.

Please cite *Nature Protocols* 2009; 4(1):44 & *Genome Biology* 2003; 4(5):P3 within any publication that makes use of any methods inspired by DAVID.

<http://david.abcc.ncifcrf.gov/chartReport.jsp?annot=25>

1/2 ページ

## ビタミンD・カルシウム強化牛乳が 思春期小児の骨密度増加に与える影響の検討

尚絢大学生生活科学部栄養科学科：酒井 一樹

尚絢大学生生活科学部栄養科学科：西山 宗六

順天堂大学医学部小児科：鈴木 光幸

順天堂大学医学部小児科：成高 中之

### 要旨

思春期前後の小児を対象にビタミンD・カルシウム強化牛乳（強化牛乳）を負荷する介入手法により、強化牛乳が小児の骨密度増強に及ぼす効果を検討した。また介入中の尿中カルシウム（Ca）排泄量を調査し、強化牛乳負荷の安全性について検討した。

熊本市の慈恵病院で募集した女子13名、男子4名の計17名を対象とし、全ての対象者に強化牛乳の介入を行った。介入期間は女子で $5.2 \pm 1.4$ か月、男子で $5.4 \pm 1.2$ か月であった。Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)法を用いて介入前後で第2-4腰椎の骨密度(BMDL2-4)を測定し、SDスコア(BMDL2-4SDスコア)を算出して差を比較した。介入前には対象者の栄養摂取量、運動歴、思春期発達度を調査し、血液、随時尿を採取した。また介入中は定期的に随時尿を採取した。血中25-hydroxy vitamin D (25OHD), intact PTH, Ca, アルブミン (Alb), 無機リン (Pi)を測定し、介入前のビタミンD、Ca状態を確認した。また尿中Ca排泄量の変化を確認するため尿中Ca, ナトリウム (Na), クレアチニン (Cre)を測定し、介入前と介入中でカルシウム/クレアチニン比 (Ca/Cre)を比較した。主な結果は以下の通りであった。

- ①女子では介入前から介入後にかけてBMDL2-4SDスコアの上昇傾向が認められた。
- ②女子では介入中にCa/Creの上昇傾向が認められた。介入中Ca/Cre 0.22以上の高値が女子で48回測定中4回に認められたが、高値が連続することはなく一過的であった。
- ③男女とも尿中Ca排泄とNa排泄の間には有意な正の相関が認められた。
- ④Na摂取量と介入前BMDL2-4SDスコアの間には有意な負の相関が認められた。

以上の結果から思春期前後の小児に対する強化牛乳の負荷は骨密度の増強に有効であり、尿路結石を配慮した安全性は高いと考えられる。ただし、継続的に強化牛乳を摂取する場合は定期的に尿中Ca/Creを確認し、Na摂取を控える等の指導を行うことが望ましい。

### 緒言

骨粗鬆症は加齢に伴う骨密度減少により骨が脆弱化する病態である。我が国の骨粗鬆症患者は現在1000万人を超えると推定されており、それに伴う医療費の増加が問題となっている。骨密度は男子では20歳、女子では18歳頃までに最大を迎え、その後35歳頃から加齢に伴って徐々に減少していくことが知られている。加齢に伴う骨密度の減少を抑制することは容易ではなく、骨粗鬆症を予防するためには若年時、とりわけ骨密度の増加が著し

い思春期前後に十分な骨密度を獲得し、最大骨密度を高めることが重要である。最大骨密度の決定には遺伝要因と環境要因が関与することが知られている<sup>1-3)</sup>。近年若年者の骨密度が減少傾向にあることが示唆されているが、その背景には若年者の運動習慣や栄養摂取の変化があるものと考えられる。我が国の成人女性を対象とした調査では、ビタミン D 状態を反映する指標である 25OHD の値は、不足とされる 20 ng/ml 以下が全体の 55 %にみられると報告している<sup>4)</sup>。小児においても成人と同様にビタミン D 不足が存在することが推測される。Ca 摂取量については平成 24 年の国民健康・栄養調査の結果では、7~14 歳の摂取量が女子では 620 mg, 男子では 704 mg であり、日本人の食事摂取基準 2010 年版（摂取基準）の推奨量 800 mg, 1000 mg を満たしていない。

海外では小児を対象とする Ca による介入研究がいくつか報告されており骨密度増強効果が認められている<sup>5-7)</sup>。我が国で小児を対象としたビタミン D、Ca 摂取と骨密度の関係について調査した研究はいくつか報告されているものの、介入研究はほとんど実施されていない。人種間の遺伝的背景や食事や運動などの生活習慣の違いを考慮して、我が国独自のデータを蓄積することが必要である。我々は強化牛乳を用いて、6-13 歳の小児を対象とした介入試験を実施し、骨密度に及ぼす影響を調査した。

## 実験方法

### 1 対象者

対象は 6-13 歳の男女 17 名とした。女子は 13 名 (10.67±1.65 歳)、男子は 4 名で (10.91±2.03 歳)であった。慈恵病院（熊本市）で出生し、思春期前後の男女から募集した。対象者とその保護者に研究の趣旨と、内容について十分に説明をした後、書面で同意をとった。

### 2 強化牛乳の介入方法と組成

対象者全員に強化牛乳（明治ミルクで元気）180ml を毎日飲用するように説明した。強化牛乳は対象者の住居に直接配達し、飲用の時間は指定せず、対象者の自由とした。介入に用いた強化牛乳の成分組成は表 1 に示す。

表 1. 明治ミルクで元気 栄養成分

成分	180ml 当たり
エネルギー	109kcal
たんぱく質	6.7g
脂質	4.1g
炭水化物	11.3g
ナトリウム	87mg
カルシウム	700mg
鉄分	7.5mg
ビタミンD	10.0 μg
葉酸	60 μg

### 3 調査・測定の手順

強化牛乳の介入前に対象者の栄養摂取量、運動歴、思春期発達度を調査し、血液、随時尿を採取し、BMDL2-4を測定した。その後、強化牛乳による6か月間の介入を実施し、再度BMDL2-4を測定した。また介入開始後およそ1-3か月毎に随時尿を採取した。介入は対象者の都合に合わせて2013年4月以降順次実施した。本報告作成時に介入期間が6か月に満たない対象は、介入期間終了前に、中間調査としてBMDL2-4を測定した。本報告での対象の平均介入期間は女子で $5.2 \pm 1.4$ か月、 $5.4 \pm 1.2$ か月であった。

#### a) 栄養摂取量調査

栄養調査は簡易型自記式食事歴法質問票<sup>8)</sup>(BDHQ 10y)を用いて過去1か月間の食習慣を対象者本人または保護者から聞き取り調査し、1日の栄養素別平均摂取量と平均摂取カロリーを算出した。栄養摂取量調査を実施し得た対象は女子8名であった。

#### b) 運動歴・思春期発達度調査

運動歴・思春期発達度は対象者本人または保護者からの聞き取り調査により行った。運動歴は過去に何らかの運動を一定期間定期的に(週に2回以上を1年以上)実施していた経験の有無を調査した。

思春期発達度は女子の対象者に対して初経発来の有無、初経発来の年齢を聞き取り調査により行った。

#### c) 血液・尿検査

血液については対象者の任意の時間に採血を行い、ビタミンD、Ca状態を調査するために、血中25OHD(RIA2抗体法)、intact PTH(ECLIA法)、Ca(アルセナゾⅢ法)、Alb(BCP改良法)、Pi(モリブデン酸直接法)を測定した。

尿については対象者の任意の時間に採取し、尿中Ca排泄量を確認するため、尿中Ca(アルセナゾⅢ法)、Na(電極法)、Cre(酵素法)を測定した。

#### d) 栄養摂取量調査

骨密度はDXA法で測定し、QDR-Discovery(Hologic)を測定機器に用いた。測定部位は第2-4腰椎とした。測定した骨密度は小児骨密度基準値<sup>9)</sup>を参照してBMDL2-4SDSを算出し、介入前後でBMDL2-4SDSを比較した。

### 4 統計解析

統計処理ソフトにはR for Windowsを用い、介入前後の差の検定はpaired t-testで行った。二変量間の単相関については、Pearsonの相関係数を求めた。各々の検定において危険率5%未満を有意水準とし、10%未満を傾向ありとした。なお表中の数値は平均値±標準偏差により表した。



## 結果

### 1 運動歴、思春期発達度調査

介入前の調査では女子では13名中2名が運動歴有り、男子では運動歴有りの対象はいなかった。思春期発達度は女子の13名中2名が初経発来有り、初経発来年齢はそれぞれ11歳0か月と11歳4か月であった。また介入期間中の初経発来はなかった。

### 2 介入前後の腰椎骨密度の比較 (表2)

介入による骨密度への効果は介入前後のBMDL2-4SDスコアの比較により行った。女子では介入前後で上昇傾向が認められ、男子では有意な変動は認められなかった。身長、体重についても介入前後でSDスコアの比較を行ったが、女子、男子ともに有意な変動は認められなかった。また運動歴の有無、初経発来の有無によって介入前、介入後のBMDL2-4SDスコアに有意差は認められなかった。

表2. 介入前後の身長・体重・骨密度の比較

女子(n=13)			
	介入前	介入後	有意差
年齢(歳)	10.67±1.65	11.49±1.30	-
身長(cm)	138.5±12.2	143.7±10.4	-
身長SDスコア	-0.43±0.98	-0.40±1.02	p=0.637
体重(kg)	32.7±7.2	36.44±7.05	-
体重SDスコア	-0.50±0.57	-0.44±0.62	p=0.232
BMDL2-4(g/cm <sup>2</sup> )	0.68±0.13	0.74±0.13	-
BMDL2-4SDスコア	-1.30±1.49	-0.97±1.47	p=0.050

男子(n=4)			
	介入前	介入後	有意差
年齢(歳)	10.91±2.03	12.16±2.07	-
身長(cm)	136.6±10.4	145.2±16.4	-
身長SDスコア	-0.83±1.37	-0.83±1.36	p=0.996
体重(kg)	35.0±10.0	40.1±13.1	-
体重SDスコア	-0.30±0.99	-0.41±0.52	p=0.692
BMDL2-4(g/cm <sup>2</sup> )	0.65±0.04	0.70±0.11	-
BMDL2-4SDスコア	-1.40±1.34	-1.08±1.74	p=0.232

### 3 介入前の対象のビタミンD、カルシウム状態について (表3, 図1)

介入前の血中25OHD濃度は30ng/ml未満が女子では2例、男子では1例であった。この3例はいずれも20ng/ml以上であり、対象者に重度のビタミンD不足は認められなかった。また女子の対象者で介入前の血中25OHD濃度とBMDL2-4SDスコアの相関を確認したが、有意な相関は示されなかった。血中Intact PTH, 血中Ca, 血中Alb, 血中Piは男女ともすべての対象で正常の範囲内であった。

表3. 介入前のビタミンD・カルシウム状態

	女子	男子
血中25OHD (ng/ml)	33.42 ± 5.53	34.50 ± 16.26
血中intact PTH (pg/ml)	26.50 ± 9.14	24.75 ± 6.02
血中Ca (mg/dl)	9.72 ± 0.49	9.65 ± 0.51
血中Alb (g/dl)	4.87 ± 0.37	4.64 ± 0.59
血中Pi (mg/dl)	4.94 ± 0.54	4.95 ± 0.83

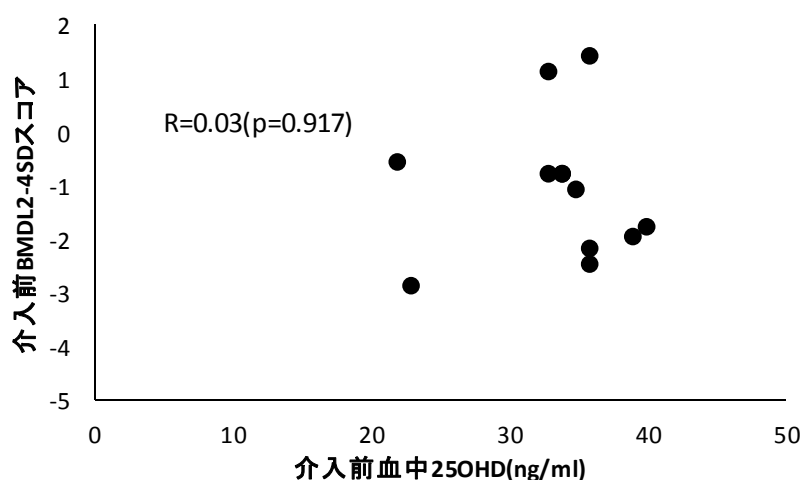


図1. 介入前の対象の血中25OHD濃度とBMDL2-4SDスコアの相関(女子)

#### 4 介入前後の尿中 Ca 排泄量の比較 (表 4, 図 2)

尿の採取は介入前にそれぞれの対象で各 1 回実施し、介入期間中それぞれの対象で各 1-5 回 (女子ではのべ 48 回、男子ではのべ 13 回) 実施した。介入期間中、複数回尿を採取した場合は、平均値をその対象の介入期間中の尿中 Ca・Na 排泄量とした。尿中 Ca・Na は尿中 Cre で補正した。女子では介入期間中に尿中 Ca/Cre の上昇傾向が認められ、尿中 Na/Cre は有意に減少した。男子では尿中 Ca/Cre, 尿中 Na/Cre に有意な変動は認められなかった。また尿路結石を考慮して Ca/Cre 0.22 以上を高値の指標とすると、介入前は男女ともに Ca/Cre 0.22 以上の高値は認められなかったが、介入中は女子では 48 回測定中 4 回で Ca/Cre 0.22 以上の高値が認められた。男子では介入中も 0.22 以上の高値は認められなかった。また尿中 Ca 排泄量と尿中 Na 排泄量の相関を確認すると、男女ともに有意な正の相関が認められた。

表4. 介入前後の尿中Ca・Na排泄量の比較

女子			
	介入前	介入期間中	有意差
尿中Ca/Cre	0.0744±0.0574	0.0992±0.0536	p=0.076
尿中Na/Cre	1.6196±0.5342	1.1909±0.3223	p=0.005

男子			
	介入前	介入期間中	有意差
尿中Ca/Cre	0.0958±0.0796	0.1088±0.0242	p=0.736
尿中Na/Cre	2.0078±1.4291	1.7975±0.5813	p=0.817

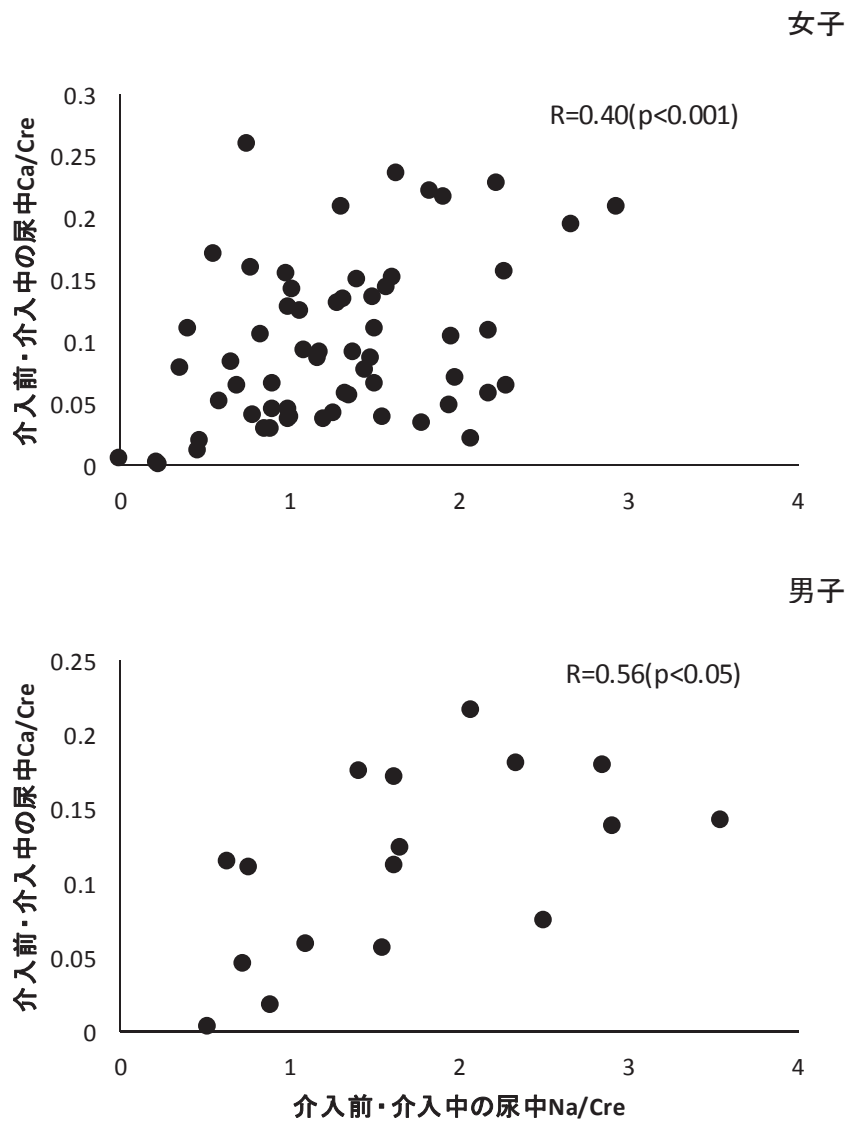


図2. 尿中Ca排泄量と尿中Na排泄量の相関

### 5 栄養摂取量調査 (表 5, 図 3, 図 4)

対象者の内、女子 8 名に対して栄養摂取量調査を実施した。調査対象者の年齢は  $11.37 \pm 0.82$  歳であった。摂取基準では 11 歳女子の一日当たりの推定エネルギー必要量 (身体活動レベル: 普通) は 2000 kcal、タンパク質推奨量は 45 g、脂質目標量は 44-66 g、炭水化物目標量は 250-350 g、Na 目標量は 3000 mg 未満、Ca 推奨量は 700 mg、Pi 目安量は 1100 mg、ビタミン D 目安量は 3.5  $\mu\text{g}$  である。今回の結果をそれぞれの基準値と比較するとエネルギーは 92 %、タンパク質は 150 %、脂質は目標量の範囲内、炭水化物は目標量下限の 99 %、Na は 126 %、Ca は 105 %、Pi は 101 %、ビタミン D は 285 %の摂取量であった。

またビタミン D 摂取量と介入前の血中 25OHD 濃度、ビタミン D, Ca, Na 摂取量と介入前の BMDL2-4SD スコアの相関について確認した。Na 摂取量と介入前の BMDL2-4SD スコアの間に有意な負の相関が認められ、その他に有意な相関は認められなかった。

表5.対象者の栄養摂取量調査

女子 (n=8, $11.37 \pm 0.82$ 歳)	
成分	摂取量/日
エネルギー(kcal)	$1842 \pm 308$
たんぱく質(g)	$67.52 \pm 14.84$
脂質(g)	$62.47 \pm 9.39$
炭水化物(g)	$247.84 \pm 49.74$
ナトリウム(mg)	$3780 \pm 899$
カルシウム(mg)	$738 \pm 138$
リン(mg)	$1106 \pm 216$
ビタミンD( $\mu\text{g}$ )	$9.98 \pm 4.94$

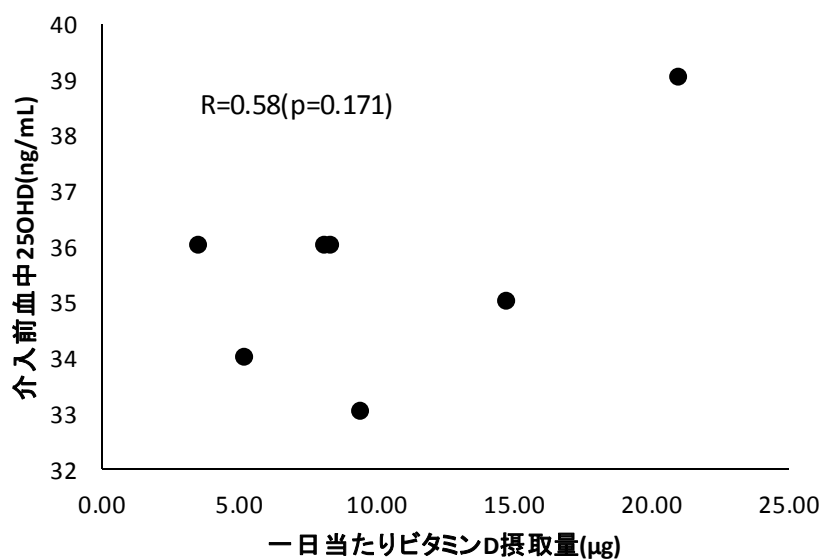


図3. ビタミンD摂取量と介入前血中25OHDの相関

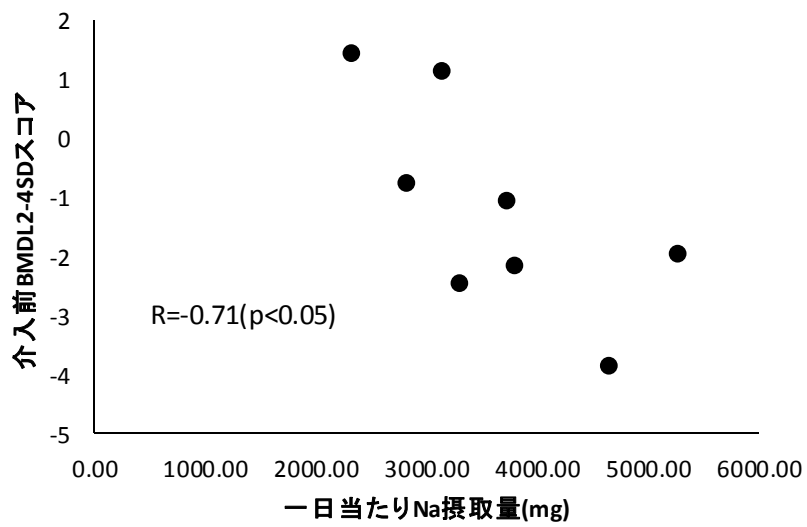
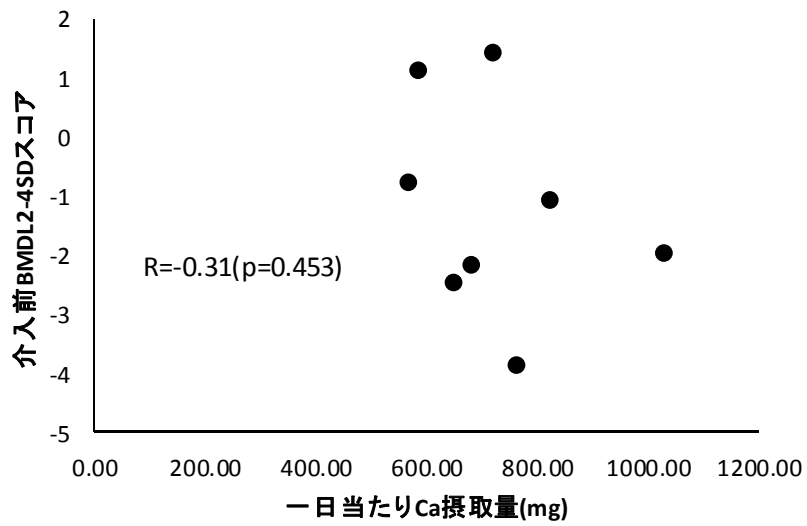
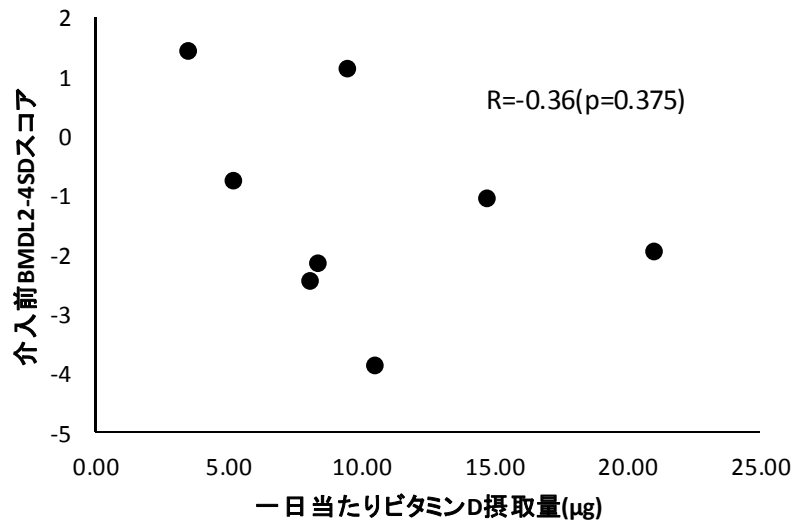


図4. ビタミンD, Ca, Na摂取量と介入前BMDL2-4SDスコアの相関

## 考察

今回の検討ではビタミン D・Ca 強化牛乳を用いて思春期前後の小児に対する骨密度の増強効果を調査した。約 5 か月間の強化牛乳による介入で女子の BMDL2-4SD スコアは 0.33 SD の増加傾向が認められた。身長・体重の SD スコアは介入前後で有意な差が認められなかった。この結果は、海外で行われた Ca 介入試験の結果と一致する<sup>5-7)</sup>。女子では 11-12 歳頃から思春期発達とともにエストロゲンの分泌が増加するため、骨量増加に影響を与えている可能性も考えられる。介入前の聞き取り調査では対象の女子で初経発来有りの対象が 2 例で、また介入中に初経発来は認められなかったことから、今回の検討において、思春期発達が与えた影響は少なく、BMDL2-4SD スコアの上昇は強化牛乳による効果と考えられる。今回の検討では対象者が少なく、対照群を設定した比較試験が実施できなかった。思春期発達、栄養摂取量等を考慮し、詳細な解析をするためには、対照群を設定した比較試験を検討する必要があると考えられる。また男子では対象数が 4 例と少なく介入前後で SD スコアの有意な変動は認められなかった。

介入前の血中 25OHD 濃度は女子では  $33.42 \pm 5.53$  ng/ml、男子では  $34.50 \pm 16.26$  ng/ml で男女ともに 20 ng/ml 未満は認められなかった。血中 25OHD 濃度は国際的に 30 ng/ml 未満が軽度不足、20 ng/ml 未満は不足でおおよそ一致している。我が国で近年実施された、血中 PTH 濃度を指標に適正な血中 25OHD 濃度を調査した報告でも、28 ng/ml 未満は不足であると結論付けられている<sup>10)</sup>。今回の対象のビタミン D 状態は比較的良好であった。日本人女性の血中 25OHD 濃度を調査した報告では 20 ng/ml 未満が全体の 55%と報告されており<sup>4)</sup>、今回の対象が小児のビタミン D 状態を反映しているかは疑問である。今回の介入に用いた強化牛乳はビタミン D を 10 µg 含む。血中 25OHD 濃度が低く、ビタミン D が不足している対象に対しては、骨密度に対して今回よりも高い介入効果を示す可能性も考えられる。介入後の血中 25OHD 濃度に関しては本報告時まで測定できなかった。今後測定して強化牛乳介入がビタミン D 状態に与える影響を検討したい。

今回使用した強化牛乳には Ca を 700 mg 含む。今回栄養摂取量調査を実施することが出来た対象の女子 8 名の Ca 摂取量は  $738 \pm 138$  mg で平成 24 年国民健康・栄養調査の 620mg と比較してやや多い摂取量であった。これらの対象に強化牛乳を介入すると摂取量は 1438 mg となり、摂取基準で設定されている 10-11 歳の推奨量 700 mg を上回る。Ca 過剰摂取のリスクとして尿路結石が考えられる。介入中は尿路結石に配慮して尿中 Ca/Cre を定期的に測定した。女子では尿中 Ca/Cre は上昇傾向を示した。これは介入による Ca の摂取量の増加によるものと考えられる。また尿路結石を考慮した基準を Ca/Cre 0.22 とすると、介入後に女子の 48 回測定中 4 回で基準を超える高値が認められた。しかしこれらの高値は一過的で 1 例の対象に複数回の連続的な高値は認められず、強化牛乳介入による尿路結石を考慮した安全性は高いと考えられる。また尿中 Ca 排泄は Na 排泄と共役することが報告されており<sup>11)</sup>、今回の検討でも有意に正の相関が認められている。対象の Na 摂取量は摂取基準の目標量に比して高く、対象の Na の過剰摂取が Ca 排泄の増加に関与している可能性もある。長期間連続して強化牛乳を引用する場合は定期的に尿中 Ca/Cre を測定し、高値が連続するようであれば、分割して摂取する、摂取量を減らす、Na 摂取量を控える等の指導をすることが望ましいと考えられる。

文献

- 1) Valimaki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. *BMJ* 1994; 309: 230-5.
- 2) Specker B, Binkley T. Randomized trial of physical activity and calcium supplementation on bone mineral content in 3- to 5-year-old children. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 885-92.
- 3) 浦野友彦, 井上聡. 骨粗鬆症原因遺伝子探索の現状と展望. *内科* 2009; 104: 511-5.
- 4) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智, 他. 高齢者を中心とする日本人成人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporosis Jpn* 2004; 12: 76-9.
- 7) Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium Supplementation and Bone Mineral Density in Adolescent Girls. *JAMA*. 1993;270:841-844.
- 6) Dibba B, Prentice A, Ceesay M, et al. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:544-549.
- 5) Matkovic V, Goel PK, Badenhop-stevens NE, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr* 2005; 81: 175-88.
- 8) 佐々木敏. 生体指標ならびに食事歴法質問票を用いた個人に対する食事評価法の開発・検証 (分担研究総合報告書). 厚生科学研究費補助金 がん予防等健康科学総合研究事業:「健康日本21」における栄養・食生活プログラムの評価方法に関する研究 (総合研究報告書:平成13~15年度:主任研究者:田中平三). 2004: 10-44.
- 9) Nishiyama S, Okada T. Bone Mineral Density in Japanese Children and Adolescents. *Clin Pediatr Endocrinol* 2001; 10: 113-20.
- 10) Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, et al. Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D<sub>3</sub> load in Japanese subjects. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 103-10.
- 11) Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, et al. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 417-425.

## 粘膜免疫学を基盤とした、 炎症性腸疾患に対するビタミンDの制御機構の解明

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学：徳原 大介

### 【要旨】

目的；炎症性腸疾患におけるビタミンDの炎症抑制効果をモデル動物を用いて検証する。

方法；ビタミンD3を含有（645 IU/100g）あるいは除去した餌を用いて、SJLマウスを6週齢から飼育した。10週齢時にトリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）と50%エタノールをビタミンD投与マウスおよび非投与マウスの両群の大腸内に投与し大腸炎を誘発した。対照として、ビタミンD投与マウスおよび非投与マウスの両群の大腸内に50%エタノールを投与した。投与後4日目まで体重増加率・生存率を経時的に評価し、2日目の大腸粘膜組織における炎症性サイトカイン（TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-12）濃度を測定した。

結果；50%エタノール投与群（ビタミンD投与／非投与含む）では、死亡率は0%であり、体重は $5.2\pm 2.1\%$ 増加した。TNBS投与群では、死亡率はビタミン含有餌飼育群が65%、ビタミン除去餌飼育群が70%であった。TNBS投与後の体重増加率はビタミン含有餌飼育群（ $-13.4\pm 4.6\%$ ）がビタミン除去餌飼育群（ $-16.7\pm 5.2\%$ ）よりも体重の減少が低い傾向にあったが、有意な差は認めなかった。大腸粘膜組織における炎症性サイトカインの濃度についてもビタミン含有餌飼育群とビタミン除去餌飼育群で有意な差は認めなかった。まとめ；ビタミンDの投与は炎症性腸疾患の増悪因子とはならないことがわかった。今後、ビタミンDならびにTNBSの投与量を調整し、ビタミンDの炎症制御効果についてさらに検証をすすめたい。

### 【緒言】

食物抗原や病原微生物が取り込まれる場所は呼吸器や消化器に代表される粘膜であるが、粘膜組織における免疫システムの研究は近年飛躍的にすすみ「粘膜免疫学」という学問体系にまで発展し、粘膜組織には全身免疫系とは別個の直接外界に曝露されている生物学的環境に適応した、腸管関連リンパ組織などのユニークな「粘膜免疫システム」が発達していることがわかった。粘膜免疫システムはアレルゲンを代表とする異種抗原に対して積極的排除、無視・無応答といった「正と負」の免疫制御を行なうことで粘膜面の恒常性を維持しているが、「正と負」の制御機構の破綻がアレルギーや炎症性腸疾患などの発症に関わる。

クローン病（CD）は粘膜免疫制御機構の破綻により生じる難治性の炎症性腸疾患であり、根本的な治療法がないため栄養療法・免疫抑制剤・抗サイトカイン療法などの治療を継続的に必要とする。疫学的には毎年1500人以上の新規登録患者数があり、10歳未満の小児期発症者も年間100人を超えることから、内科のみならず小児科においても重要な疾患であり、患者の肉体的・精神的負担と国の経済的負担が大きいことから、粘膜免疫学を基盤とした予防・治療法のさらなる進歩が必要である。特に近年は小児期発症のクローン病・潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の患者数が増加傾向にあること



から<sup>1)</sup>、身体的負担を少なく継続的に行なえる腸管粘膜の炎症予防戦略の開発が望まれる。

ビタミンDは元来、血中のカルシウムとリンの恒常性維持に寄与する必須のビタミンであるが、近年、1,25ジヒドロキシビタミンDが全身免疫系に関与し、多様な免疫調整作用を持つ事が明らかとなってきた<sup>2)</sup>。ビタミンDと炎症性腸疾患の関係については1990年代から多くの報告がなされており<sup>3-9)</sup>、ビタミンD欠乏症が成人だけでなく小児の炎症性腸疾患患者に多くみられることが知られている<sup>3-5)</sup>。また、炎症性腸疾患のモデル動物を用いた研究から、ビタミンD欠乏はIL-10欠損マウスにおける炎症性腸疾患の発症を早めることが報告された<sup>7)</sup>。ビタミンDが炎症抑制効果を発揮する上でビタミンD受容体が重要な役割を担っている事も明らかとなり<sup>8, 9)</sup>、ビタミンD受容体とIL-10の両者を欠損したマウスは、IL-10のみを欠損したマウスより劇症型の炎症性腸疾患を早期に発症することも報告されている<sup>9)</sup>。さらに、活性型ビタミンD3は自然免疫と獲得免疫のシステムを惹起する作用のあることも明らかとなり、多様な免疫制御作用を持つことが明らかとなってきた<sup>10, 11)</sup>。

牛乳はビタミンDを豊富に含む飲料である事から、日常的に牛乳を幼少期から摂取することによって炎症性腸疾患を予防できる可能性があり、その理論基盤を強化するためにビタミンDが炎症性腸疾患モデル動物における腸炎発症にどのような効果を与えるのかを検証する事とした。

#### 【実験方法】

トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) をマウスに注腸することによってクローン病に類似した炎症性腸疾患モデルを作成できることが知られていることから<sup>12)</sup>、本研究ではその実験モデルを用いてビタミンDの効果を検証することとした (図1)。本研究は大阪市立大学動物実験施設の承認を得て行なった。

<実験動物> SJL マウス (6週齢, 雌) を日本チャールズリバーから購入し、明暗サイクル12時間および自由摂食・摂水の環境下で飼育した。

<実験試料> ビタミンD3を含有 (645 IU/100g) あるいは除去した餌を用い、6週齢から実験終了時まで同餌を用いてマウスを飼育した。

<実験方法> 図2に示すとおり、10週齢時にトリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS; Sigma) 2.5mg を50%エタノールに溶解してビタミンD投与マウスおよび非投与マウスの両群の大腸内に投与し大腸炎を誘発した。具体的には、12時間絶食させた後にマウスにケタミンを腹腔内投与することによって麻酔し、カテーテルを用いて大腸内に0.2mLに調整したTNBS液の注入を行なった。対照として、ビタミンD投与マウスおよび非投与マウスの両群の大腸内に50%エタノールを投与した。投与後4日目まで体重増加率・生存率を経時的に評価し、2日目の大腸粘膜組織における炎症性サイトカイン (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12) 濃度を測定した。大腸粘膜組織中のサイトカインを測定するために、マウスを脱血させた後に大腸粘膜を取り出し、氷上で大腸粘膜をPBSに浸漬してホモゲナイズした後に遠心分離し、回収した上清中のサイトカイン濃度を測定した。サイトカインの測定はマウスの炎症性サイトカイン測定

キット (BD Cytometric Bead Assay Mouse Inflammation Kit, Catalog No. 552364) を用いて行い、フローサイトメーターを用いてサイトカイン濃度を測定した。<統計解析>ビタミンD投与群および非投与群の体重増加率、生存率、サイトカイン濃度の差はMann-WhitneyのU検定を用いて解析した。

### 【結果】

#### (1) TNBS注腸後の生存率の経時的変化；

図1に示すとおり、TNBS投与群では大腸の著明な浮腫・発赤・出血を呈し、大腸の長さの短縮を認めた。一方、50%エタノール投与群では大腸に肉眼的な変化は認めなかった。注腸後の生存率の経時的な変化を記録したところ、50%エタノール投与群(ビタミンD投与/非投与含む)では、死亡率は0%であり、体重は $5.2 \pm 2.1\%$ 増加した。TNBS投与群では、死亡率はビタミン含有餌飼育群が65%、ビタミン除去餌飼育群が70%であり、両群に統計学的な差は認めなかった。

#### (2) TNBS注腸後の体重増加率の経時的変化

図2に示すとおり、ビタミンD含有餌飼育の有無にかかわらず50%エタノール投与群では経時的な体重の増加傾向を認め、ビタミンD含有群と非含有群で体重の増加率に差は認めなかった。TNBS投与群では、投与後の体重増加率はビタミン含有餌飼育群( $-13.4 \pm 4.6\%$ )がビタミン除去餌飼育群( $-16.7 \pm 5.2\%$ )よりも体重の減少が低い傾向にあったが、統計学的に有意な差は認めなかった。

#### (3) 大腸粘膜組織中の炎症性サイトカイン濃度

TNBSの投与によって誘発した大腸炎群はビタミンD含有餌飼育の有無にかかわらずTNBS非投与の対照群と比較して有意に高い炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12)の産生を示した。ビタミン含有餌飼育群とビタミン除去餌飼育群の間で大腸粘膜組織における炎症性サイトカインの濃度について比較した場合、両群間で有意な差は認めなかった。

### 【考察】

ビタミンDの投与は炎症性腸疾患の増悪因子とはならないことがわかった。ビタミンD欠乏はIL-10欠損マウスにおける緩徐な炎症性腸疾患の自然発症を促進することが報告されているが、今回我々が用いた炎症性腸疾患モデルは急性発症型であると同時にTNBS投与量に応じて腸炎の重症度が増悪することから、ビタミンD含有餌の十分な効果が得られない程度の重症度の高い腸炎であった可能性は考えられる。一方、Danielら(J Pharmacol Exp Ther. 2006;319:622-31)はTNBS腸炎に対してビタミンDをTNBS投与時から3日間腹腔内投与することによって腸炎の重症度を下げる事ができたと報告しており<sup>13)</sup>、今後ビタミンDならびにTNBSの投与量の調整ならびにIL-10欠損マウスの使用を検討することによって、ビタミンDの炎症制御効果についてさらに検証をすすめる必要がある。さらに、今回研究に用いたマウスは12時間サイクルで室内灯に照射される環境で飼育されており、光照射により皮膚で産生された内因性のビタミンDが一定の作用を及ぼしていた可能性も

否定できず、今後、暗室下での長期飼育等マウスの飼育面での改良を検討していく必要があると考えられた。

#### 【文献】

- 1) 友政剛. 小児の潰瘍性大腸炎・クローン病の診療. 診断と治療. 96 : 2527-2534. 2008.
- 2) 遠藤逸朗. Vitamin D の骨と免疫への作用. 医学のあゆみ. 242 : 751-757. 2012.
- 3) Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:1087-93.
- 4) Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1247-55.
- 5) Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1717S-20S.
- 6) Sentongo TA, Semaio EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1077-81.
- 7) Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr.* 2000;130:2648-52.
- 8) Froicu M, Zhu Y, Cantorna MT. Vitamin D receptor is required to control gastrointestinal immunity in IL-10 knockout mice. *Immunology.* 2006;117:310-8.
- 9) Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol.* 2003;17:2386-92.
- 10) Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:80-90.
- 11) Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770-3.
- 12) Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1995;109:1344-67.

1 3) Daniel C, Radeke HH, Sartory NA, Zahn N, Zuegel U, Steinmeyer A, Stein J. The new low calcemic vitamin D analog 22-ene-25-oxa-vitamin D prominently ameliorates T helper cell type 1-mediated colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319:622-31.

【図】

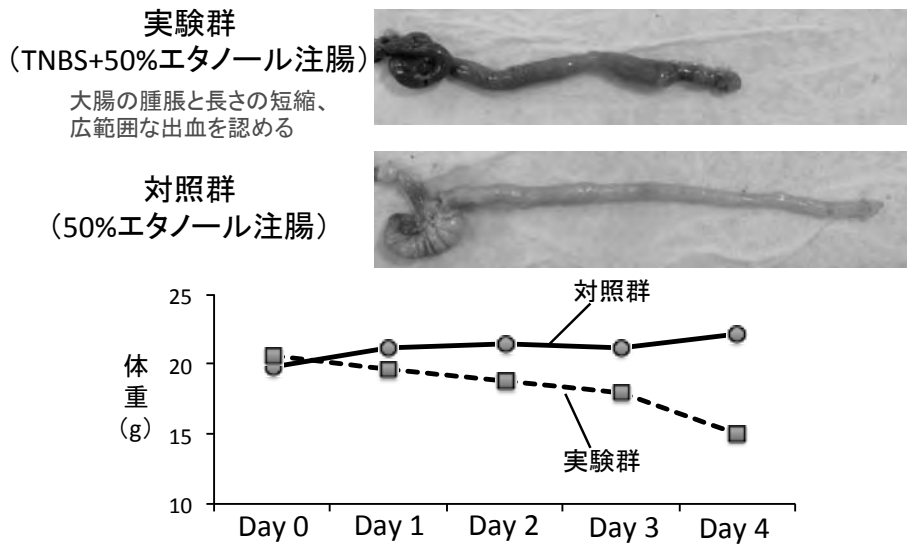


図1. トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) をマウスに注腸することによって誘発したクローン病モデル

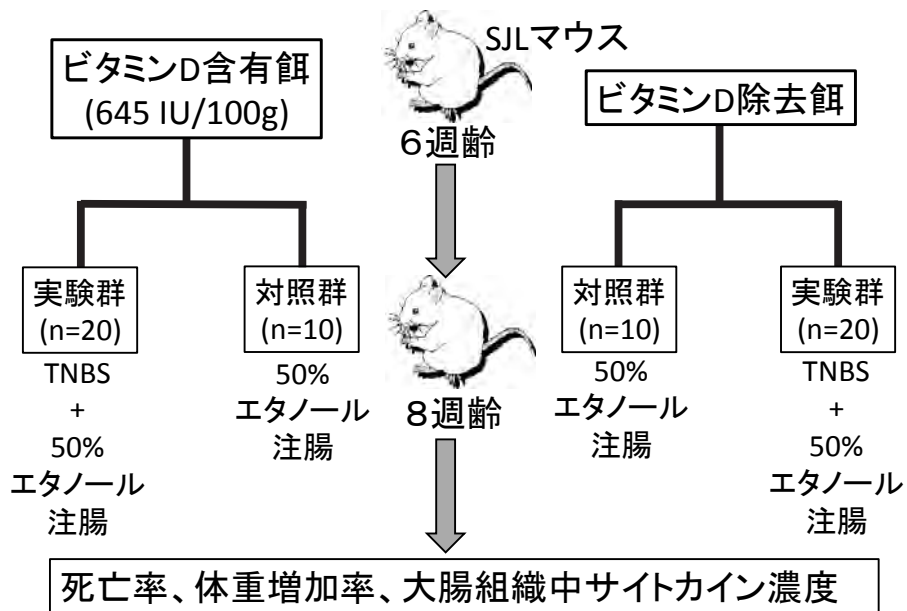


図2. ビタミンDが炎症性腸疾患の発症に与える効果の検証方法

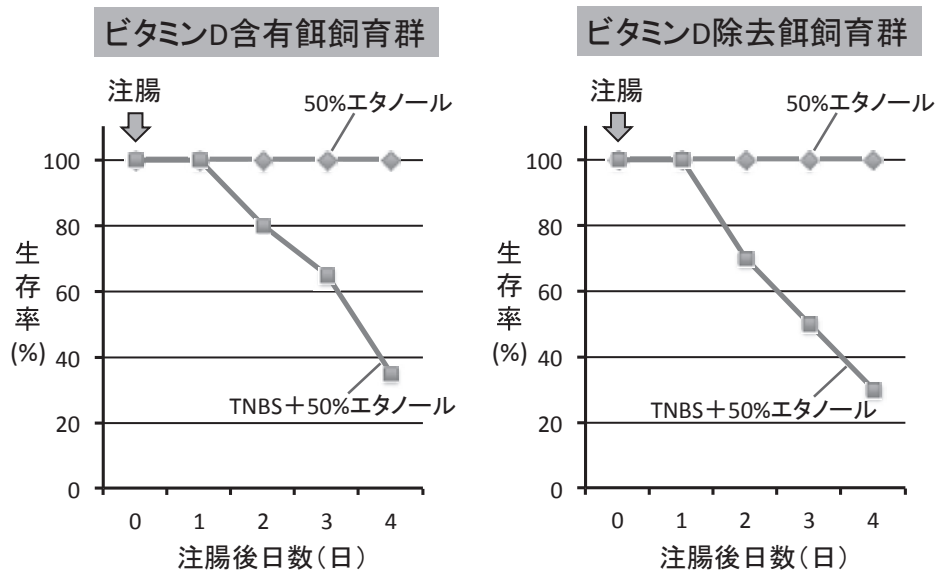


図 3. TNBS 注腸後の生存率の経時的変化

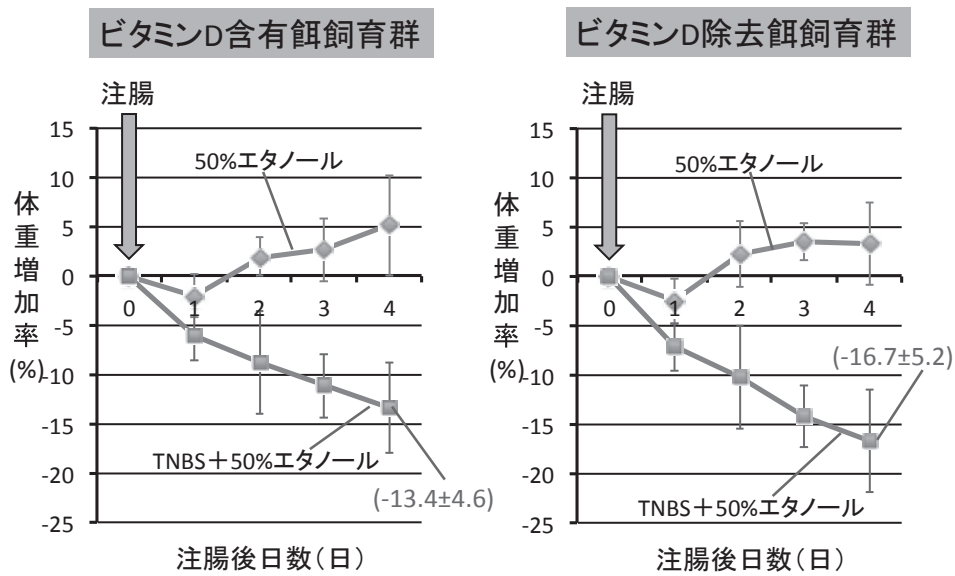


図 4. TNBS 注腸後の体重増加率の経時的変化

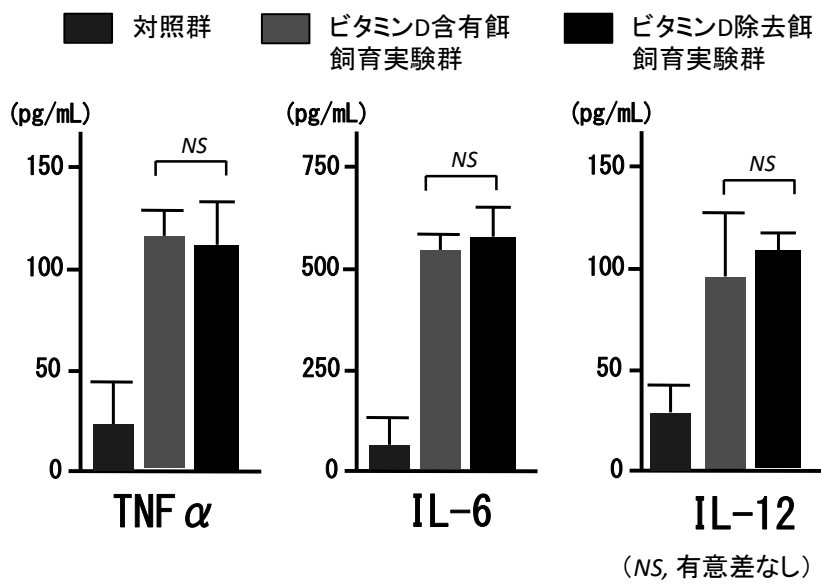


図 5. 大腸粘膜組織中の炎症性サイトカイン濃度

## 放牧の多面的効果を活かしたビタミンD強化牛乳の生産

宇都宮大学農学部（附属農場）：長尾 慶和、山口 美緒

### 要旨

現在における食生活の多様化および強い美容意識が結果的に体内におけるビタミンD (VD) 不足をもたらしている。アメリカ、カナダ、オーストラリアなどでは、VD と免疫あるいは慢性病との関連性の報告を受け、VD の摂取目安量を以前の2～3倍に引き上げた。元々、魚介類を頻繁に食べない欧米人は、牛乳にVD を添加およびサプリメント摂取でその不足を防いできた。しかし日本では、VD の血中濃度の目標値は従来のままであり、また食品中への添加剤を好まない食文化により、牛乳中へのVD 添加も行われていない。

そこで、我々は放牧、すなわち日光浴と生草摂取によるVD 強化牛乳について着目した。宇都宮大学農学部附属農場で飼養されている成牛ホルスタイン種泌乳中6頭を用い、実験区と対照区がそれぞれ3頭になるように振り分けた。2013年5～6月中に実験区を5時間放牧場に放牧し生草摂取および日光浴をさせ、対照区を生草摂取なしおよび日光浴または舎内繋留にした。晴天日の夕方搾乳において生乳をサンプリングした。

その結果、乳量および乳中IgM 濃度において放牧区が対照区と比較して有意に高く、乳中25-ヒドロキシVD (25-OHD<sub>3</sub>) 濃度、乳中IgA 濃度および乳中IgG 濃度において放牧区が対照区と比較して高い傾向にあった。しかしながら、乳中25-OHD<sub>3</sub> 濃度と他の項目の間に相関性は見られなかった。

これらのことから、放牧（日光浴）は乳中に自然なVD 濃度および免疫グロブリン濃度を増加させ、ウシおよびこの乳を飲んだヒトにおける健康促進に寄与できる可能性があることが示唆された。



## 緒言

近年、日本の食生活は、魚介類・野菜・穀物食中心から肉食中心へと変わってきた。更に菓子類やジャンクフードといった栄養が偏る食品も多く消費されている。魚介類にはVDが豊富に含まれているので、従来日本人は十分な量のVDを食事で得ることが出来たが、肉食中心の食生活への変化はVD不足のリスクを高めている。また、VDは十分に日光を浴びていれば食事から摂取する必要はないが、日焼けによる皮膚ガンのリスクや美容目的により、日焼け止め剤の使用や、皮膚を服でカバーする人が増えたため、皮膚での十分なVD合成が出来なくなっている。また、年齢とともに皮膚でのVD合成量が低下することが知られている<sup>1)</sup>。

VDは、カルシウム (Ca) 調整ホルモンである1,25-ジヒドロキシVD ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ ) を生産するための前駆物質として重要である。ウシを含む大部分の哺乳動物は、皮膚に紫外線を受けることで7-デヒドロコレステロールをVD<sub>3</sub>へ転換することにより、VDを皮膚中で生産できる。皮膚や飼料から供給されたVDは迅速に運搬され肝臓に貯蔵され、25-OHD<sub>3</sub>に転換されて血中に放出される。25-OHD<sub>3</sub>は腎臓で $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ に変換される。このホルモンは、腸管上皮細胞を通過するCaとリン(P)の能動輸送を増大させ、同時に上皮小体ホルモンの作用を強化して骨からのCaの再吸収を増加させる。この2つの作用は、生体内におけるCaとPの恒常性の維持のために必須である。VDが不足すると、CaとPの恒常性を維持できなくなり、その結果、血中のPが低下し、Caも低下する。これらが原因となって、クル病や骨軟症になる。これらはいずれも骨の病気であり、主要な機能障害は骨組織の無機化不全である。 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ は、この作用の他に、免疫機能の維持にも関与している<sup>2)</sup>。 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ は体液性免疫を促進し、同時に細胞性免疫を抑制するとされている<sup>3)</sup>。アメリカ、カナダ、オーストラリアなどでは、VD

と免疫あるいは慢性病との関連性の報告を受け、VD の摂取目安量を以前の2～3倍に引き上げた。元々、魚介類を頻繁に食べない欧米人は、牛乳にVD を添加およびサプリメント摂取でその不足を防いできた。日本では、VD の血中濃度の目標値は従来のままであり、また食品中への添加剤を好まない食文化により、牛乳中へのVD 添加も行われていない。

そこで、我々は放牧、すなわち日光浴と生草摂取によるVD 強化牛乳について着目した(図1)。乳牛の飼養管理においては、効率化を主眼においた繋留飼養、あるいはフリーストールによるTMR (Total Mixed Rations) の大量給与が主流である。しかしながら我々は、栄養学および動物福祉学的側面に着目して乳牛の放牧の効果を評価している(山口ら、第115回日本畜産学会および第116回日本畜産学会)。これまでに放牧は牛乳中にビタミンEやβ-カロテンなど放牧草特有成分を増加させることが明らかとなり、飲用としての付加価値向上や乳牛の免疫機能を促進させることが示唆されている。これらと同様に、生草の自由摂取による生草特有成分の摂取と、日光浴による乳牛のVD 合成の促進は、結果的に生乳中VD 濃度の増加をもたらす可能性がある。添加剤を使用することなく、放牧によりVD をはじめとする機能的栄養成分を自然に高められることが明らかになれば、消費者が求めるより安心・安全で高機能な牛乳を提供できる。その結果、放牧を取り入れた生乳の差別化や動物福祉に配慮した飼養管理体系の普及にも貢献できるだろう。しかしながら、これまでに異なる飼養管理の乳牛から得られた生乳中におけるVD 濃度の比較については報告されていない。

本研究では、放牧による生草摂取および日光浴により生乳中にVD が増加するか否かおよびウシ自身の健康状態に及ぼす影響について検討した。

# 実験方法

## 1. 供試動物

宇都宮大学農学部附属農場で飼養されている成牛ホルスタイン種全飼養頭数17頭中、泌乳中6頭を用いた。放牧区と対照区がそれぞれ3頭になるように振り分けた。平均産次数は実験区については $2.00 \pm 0.58$ 回、対照区については $3.67 \pm 0.67$ 回である。泌乳日数は実験区については $216 \pm 91.9$ 日、対照区については $228 \pm 27.2$ 日である。

## 2. 飼養管理

供試牛の飼養管理スケジュールを図2に示した。供試牛は牛舎にパイプストールで繋留し、9:30から14:00まで放牧した。この時間を日光浴の時間とした。供試牛には7:00と15:00の1日2回、日本飼養標準<sup>4)</sup>に従いコーンサイレージ、自家配合飼料(図3)およびオーチャードグラスを主とする乾草を給与した。水は自由摂取とした。放牧するための放牧地は3カ所ある。合計4haで、1頭当たり平均面積は22.2aとなっている。牧草品種はイネ科のオーチャードグラス、トールフェスク、ケンタッキーブルーグラス、ペレニアルライグラス、ハイブリッドライグラスやマメ科の白クローバーの混播牧草である。乳牛の試験中の取り扱いおよび飼養管理は、宇都宮大学実験動物倫理規定に従って行われ、試験内容と共に宇都宮大学動物実験専門委員会に承認されたものである。

## 3. 実験区の設定

実験期間は2013年5月15日から同年6月14日までとした。放牧地に放たれたウシを放牧区とした(図4)。対照区は5月15日から同月21日まで日光浴は出来るが生草は摂取不可能とした条件下(以下、運動場区)(図5)、6月3日から同月9日まで舎内

繋留および窓に遮光設置なしとした条件下（以下、舎内（日光+）区）、6月10日から同月16日まで舎内繋留および窓に遮光設置ありとした条件下（以下、舎内（日光-）区）に置かれた（図6）。

#### 4. 生乳サンプルの採取

生乳サンプルの採取は、各条件下における晴天となった日の夕方に行った。バルク乳を全頭平均とした。個体乳については、ミルクメーター付ミルクユニット (Strangko, Denmark) にサンプル瓶を設置して採取した。また、搾乳時に乳量も計測した。採取した生乳は15ml および50ml コニカルチューブに分注した後、分析に用いるまで-20℃で凍結保存した。

#### 5. サンプルの分析

凍結生乳を融解後、乳中25-OHD<sub>3</sub>濃度については25(OH)-Vitamin D Xpress ELISA Kit (Immundiagnostik)、IgA濃度についてはBovine IgA ELISA Quantitation Set (Bethy Laboratories, Inc.)、IgG濃度についてはBovine IgG ELISA Quantitation Set (Bethy Laboratories, Inc.)、IgM濃度についてはBovine IgM ELISA Quantitation Set (Bethy Laboratories, Inc.) を用いて、プレートリーダー (ARVO X, PerkinElmer) で分析した。測定値がCV値<10%になるように行った。

#### 6. 紫外線強度測定

放牧場および牛舎内における紫外線強度をデジタル紫外線強度計 (UV-340C, 株式会社カスタム) (図7) を用いてサンプル採取日に測定を行った。

## 7. 統計解析

乳中成分の分析により得られたデータは平均値±標準誤差 (SEM) で示し、分散分析およびポストホックテストとして **Fisher's PLSD** 法により統計解析を行った。危険率 5%以下で有意差ありとした。

## 結果

乳量は、放牧区 ( $7.40 \pm 2.02 \text{kg}$ ) において舎内 (日光+) 区 ( $3.20 \pm 0.15 \text{kg}$ ) および舎内 (日光-) 区 ( $2.70 \pm 0.61 \text{kg}$ ) と比較して有意に高かった (図 8)。

乳中 25-OHD<sub>3</sub> 濃度は、全区間において有意な差は見られなかったが (図 9)、対照区と比較して放牧区において高い傾向があった。運動場区においては放牧区との差は見られなかったが、舎内 (日光+) 区および舎内 (日光-) 区において低い傾向にあった。

乳中 IgA 濃度は、全区間において有意な差は見られなかったが (図 10)、対照区と比較して放牧区において高い傾向があった。

乳中 IgG 濃度は、全区間において有意な差は見られなかったが (図 11)、対照区と比較して放牧区において高い傾向があった。

乳中 IgM 濃度は、放牧区 ( $97.4 \pm 17.0 \mu \text{g/ml}$ ) において運動場区 ( $28.3 \pm 12.8 \mu \text{g/ml}$ ) および舎内 (日光+) 区 ( $40.3 \pm 6.51 \mu \text{g/ml}$ ) と比較して有意に高かった (図 12)。

乳中 25-OHD<sub>3</sub> 濃度と、乳量、乳中 IgA 濃度、乳中 IgG 濃度および乳中 IgM 濃度それぞれにおいて相関性は認められなかった (図 13-16)。

## 考察

乳量については、放牧区において個体差が見られたが、対照区において個体差が小さいものの低下が見られたことから、運動場における他の牛群と隔離状態および舎内繫留によるウシの精神的および肉体的ストレスが乳量低下をもたらした可能性がある。産次数および泌乳日数については実験区と対照区はほぼ同等と設定したため、これらの影響によるものではない。

乳中 25-OHD<sub>3</sub>濃度は、放牧区において高い値を維持しており、過去の報告<sup>5,6)</sup>よりも数倍高い値を示した。Bowland<sup>7)</sup>は、放牧されたウシから得られた乳は他の時期と比較してわずかに多いVD濃度を持つことを報告した。Chick<sup>8)</sup>も、放牧することによる乳質の影響からウシに日光浴をさせることは重要決定因子であると述べている。低緯度地域において日光にさらされた動物は、飼料中にVDを必要としない。しかしながら、近年の日本では放牧飼養体系から、舎内で飼育し貯蔵飼料や副産物を給与する体系に移行しつつあることから、乳牛の飼料にVDを添加する必要性が増している。本研究において、放牧区と対照区について有意な差が見られなかったことは、天日乾燥された乾草は十分な量のVDを供給でき、VD欠乏を防止できる<sup>9)</sup>という報告から、生草の代わりに宇都宮大学で天日乾燥した乾草を給与したことによるVD補給が行われていたことが考えられる。また、25-OHD<sub>3</sub>の半減期は約30日<sup>10)</sup>であるので、本研究の条件変更期間が短かったために、舎内区においても大きく低下しなかった可能性がある。さらに、ヒトにおいて年齢および肌の色によって皮膚上のVD合成量が異なることは知られており、ウシにおいても数値に個体差が大きいことから様々な要因が影響している可能性がある。

乳中IgA濃度、IgG濃度、IgM濃度は放牧されているウシにおいて高い傾向にあった。過去の報告<sup>11, 12, 13)</sup>と比較して、本研究では特にIgA濃度が高かった。IgGは血漿タンパ

ク質中から乳腺細胞によって選択的に吸収されて乳へ移行する。IgA および IgM は乳腺上皮細胞に接する形質細胞で合成される。IgA は腸管および他の粘膜で病原微生物を凝集して付着を防止する働きを持っており、IgM も IgA と同様に微生物を凝集して殺菌する働きを示す。放牧させたウシの乳には生草特有成分であるβ-カロテン濃度が豊富に含まれており、これが IgA 抗体分泌細胞を増加させ<sup>14)</sup>、IgA 濃度が高くなったと考えられる。

25-OHD<sub>3</sub> および乳量間に相関が見られなかったことは、VD は量依存的でない可能性がある。また、IgA、IgG および IgM との間にも相関が見られなかった。25-OHD<sub>3</sub> が変換した 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> において体液性または細胞性免疫を促進するという報告があるが、体内において一定濃度を保つので、25-OHD<sub>3</sub> が増加しても 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> が増加しなかったことが考えられる。

よって、本研究の結果から、放牧(日光浴)したウシから得られた乳中 25-OHD<sub>3</sub> (VD) 濃度が増加する傾向にあることが明らかとなった。また、放牧は 25-OHD<sub>3</sub> 濃度とは無関係に乳中免疫グロブリン類濃度も増加させる傾向にあることも明らかとなった。これらのことから、放牧(日光浴)は乳中に自然な VD 濃度および免疫グロブリン濃度が増加させ、ウシおよび放牧されたウシから得られた乳を飲んだヒトにおける健康促進に寄与できる可能性が示唆された。

本研究において、宇都宮大学で飼養しているウシの泌乳時期、健康状態および VD 値の血中個体差を考慮した結果、供試牛が限定されてしまった。その結果、統計学的に有意差が得られた項目は乳量および IgM だけとなった。しかしながら、VD を含む他の項目に置いても、放牧飼養に比較して舎飼飼養に値が低くなる傾向は明らかである。今後、追試頭数の増加、試験実施期間の延長、測定項目の追加などにより、放牧すなわち日光浴と青草摂取が VD をはじめとする乳成分を向上させる効果を明らかにすることができれば、生乳成分に人為的な操作を加えることのない消費者が求めるより安心・安全な VD 強化牛乳の生産体系を提案できるだろう。今後の継続的な試験実地を強く希望する。



## 文献

- 1) MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-8.
- 2) Reinhardt TA, Hustmyer FG. Role of vitamin D in the immune system. *J Dairy Sci.* 1987;70(5):952-62.
- 3) Daynes RA, Araneo BA, Hennebold J, Enioutina E, Mu HH. Steroids as regulators of the mammalian immune response. *J Invest Dermatol.* 1995;105(1Suppl):14S-19S.
- 4) 独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構編. 日本飼養標準・乳牛 (2006 年版). 社団法人 中央畜産会. 2008.
- 5) Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr.* 1981;111(7):1240-8.
- 6) Reeve LE, Jorgensen NA, DeLuca HF. Vitamin D compounds in cows' milk. *J Nutr.* 1982;112(4):667-72.

- 7) Bowland JP, Grummer RH, Phillips PH, Bohstedt G. Seasonal variation in the fat, vitamin A, and vitamin D content of sow's colostrum and milk. *J Anim Sci.* 1951;10(2):533-7.
- 8) Chick H, Roscoe MH. Influence of Diet and Sunlight upon the Amount of Vitamin A and Vitamin D in the Milk afforded by a Cow. *Biochem J.* 1926;20(3):632-49.
- 9) Thomas JW, Moore LA. Factors Affecting the Antirachitic Activity of Alfalfa and Its Ability to Prevent Rickets in Young Calves. *J Dairy Sci.* 1951;34(9):916-28.
- 10) Hollis BW, Conrad HR, Hibbs JW. Changes in plasma 25-hydroxycholecalciferol and selected blood parameters after injection of massive doses of cholecalciferol or 25-hydroxycholecalciferol in non-lactating dairy cows. *J Nutr.* 1977;107(4):606-13
- 11) Porter P. Immunoglobulins in bovine mammary secretions. Quantitative changes in early lactation and absorption by the neonatal calf. *Immunology.* 1972;23(2):225-38.
- 12) Butler JE, Kiddy CA, Pierce CS, Rock CA. Quantitative changes associated with calving in the levels of bovine immunoglobulins in selected body fluids. I. Changes in the levels of IgA, IgG1 and total protein. *Can J Comp Med.* 1972;36(3):234-42.

13) Guidry J, Butler JE, Pearson RE, Weinland BT. IgA, IgG1, IgG2, IgM, and BSA in serum and mammary secretion throughout lactation. *Vet Immunol Immunopathol.* 1980;1(4):329-41.

14) Nishiyama Y, Sugimoto M, Ikeda S, Kume S. Supplemental  $\beta$ -carotene increases IgA-secreting cells in mammary gland and IgA transfer from milk to neonatal mice. *Br J Nutr.* 2011;105(1):24-30.

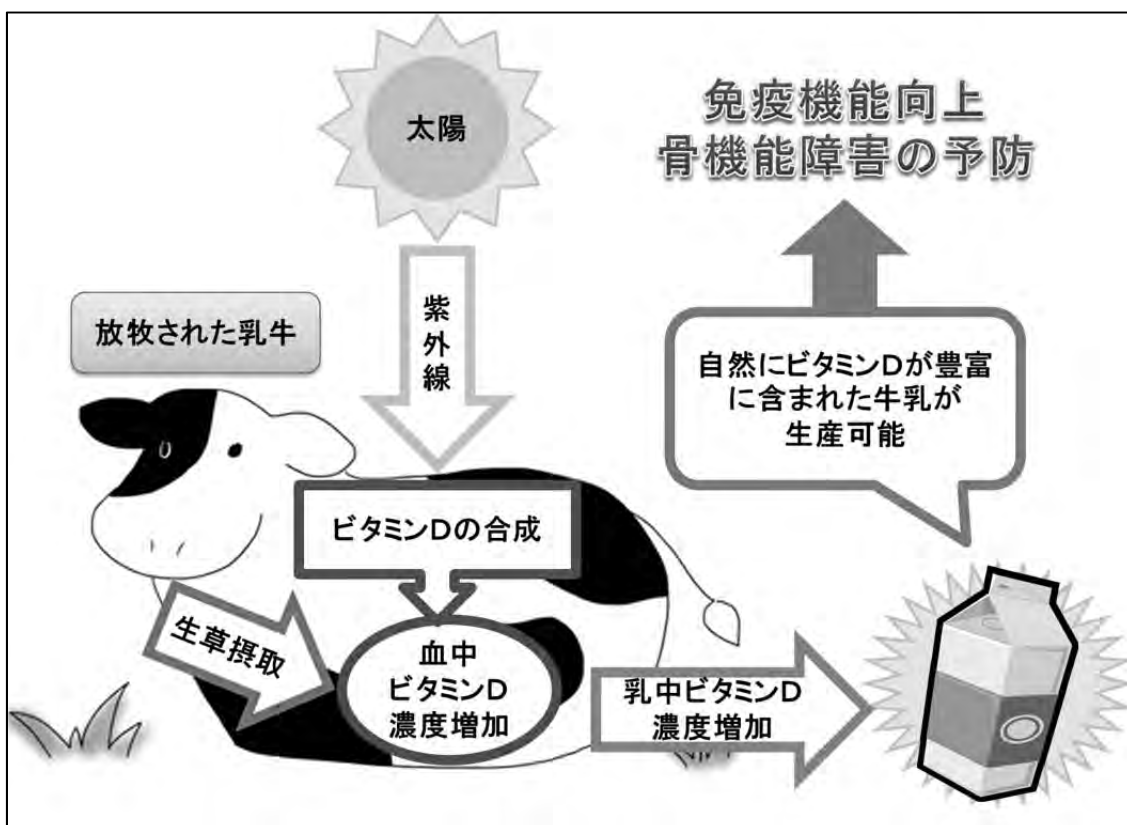


図1. 日光浴におけるVD合成によるVD強化牛乳生産の流れ

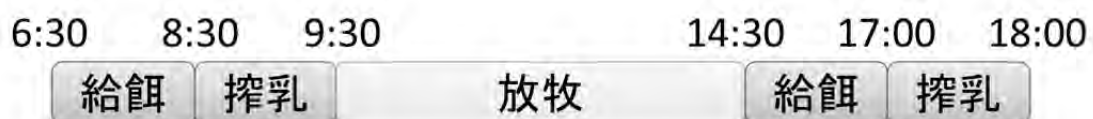


図2. 宇都宮大学農学部附属農場における乳牛の飼養管理スケジュール

品目名
米糠
大麦
麩
トウモロコシ
大豆粕
綿実
第2燐酸カルシウム
食塩
ビタミン剤

図3. 宇都宮大学で調製している濃厚飼料配合品目



図4. 放牧の様子



図5. 運動場区の様子



図6. 牛舎内の様子





図7. デジタル紫外線強度計 (UV-340C, 株式会社カスタム)

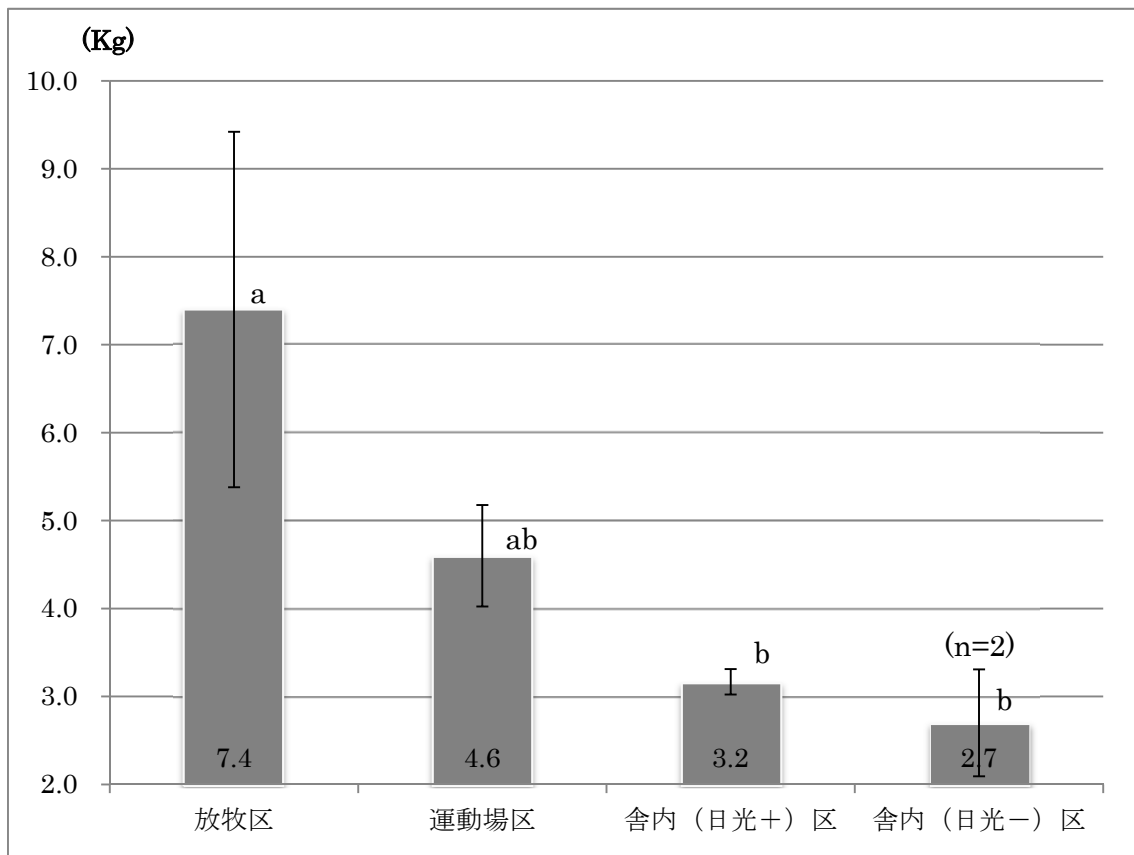


図8. 乳量に及ぼす放牧の影響

a-b : 異符号間に有意差あり

エラーバー : SEM

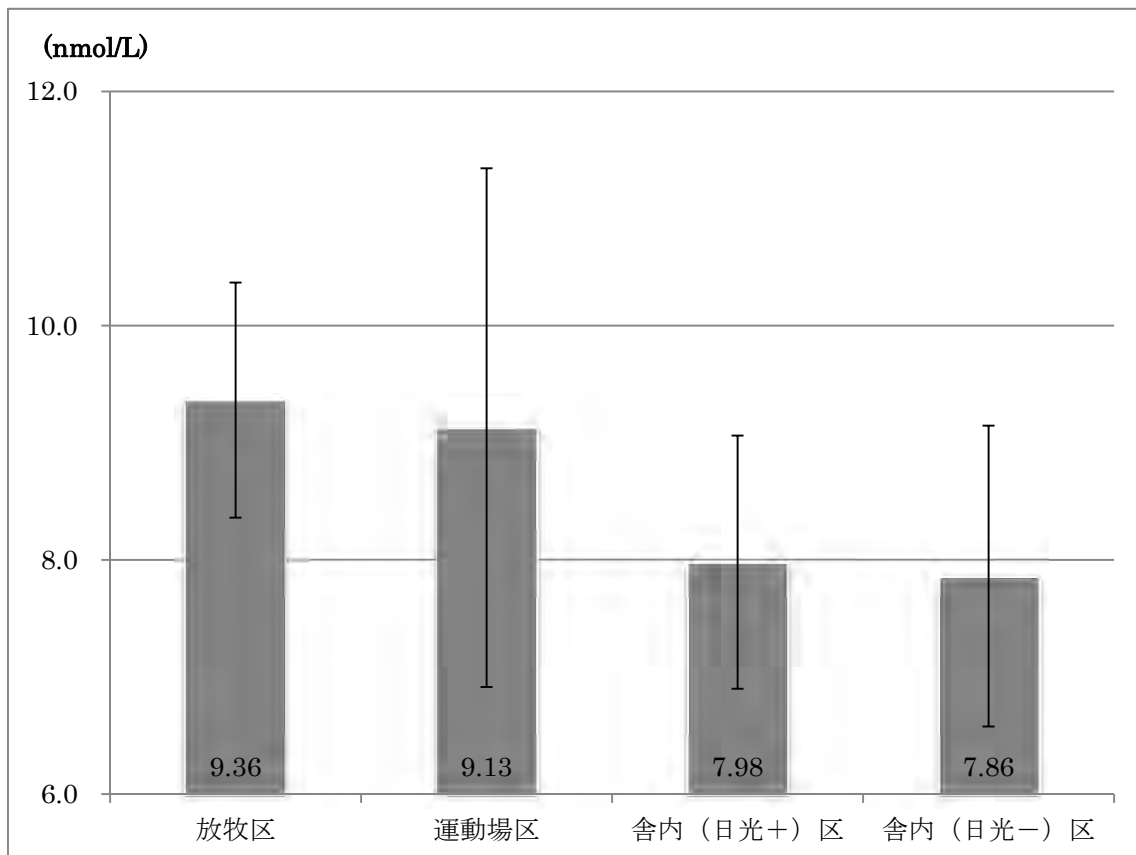


図9. 乳中 25-OHD<sub>3</sub>濃度に及ぼす放牧の影響

エラーバー : SEM

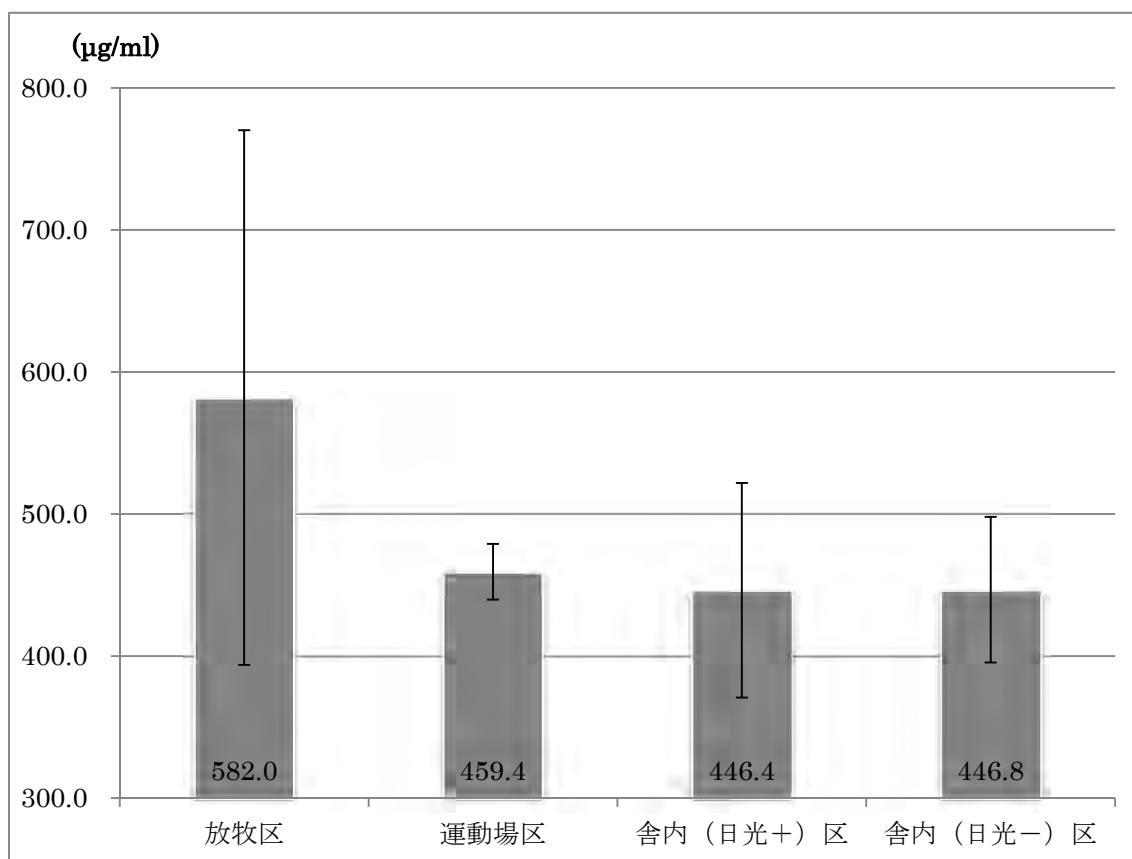


図 10. 乳中 IgA 濃度に及ぼす放牧の影響

エラーバー : SEM

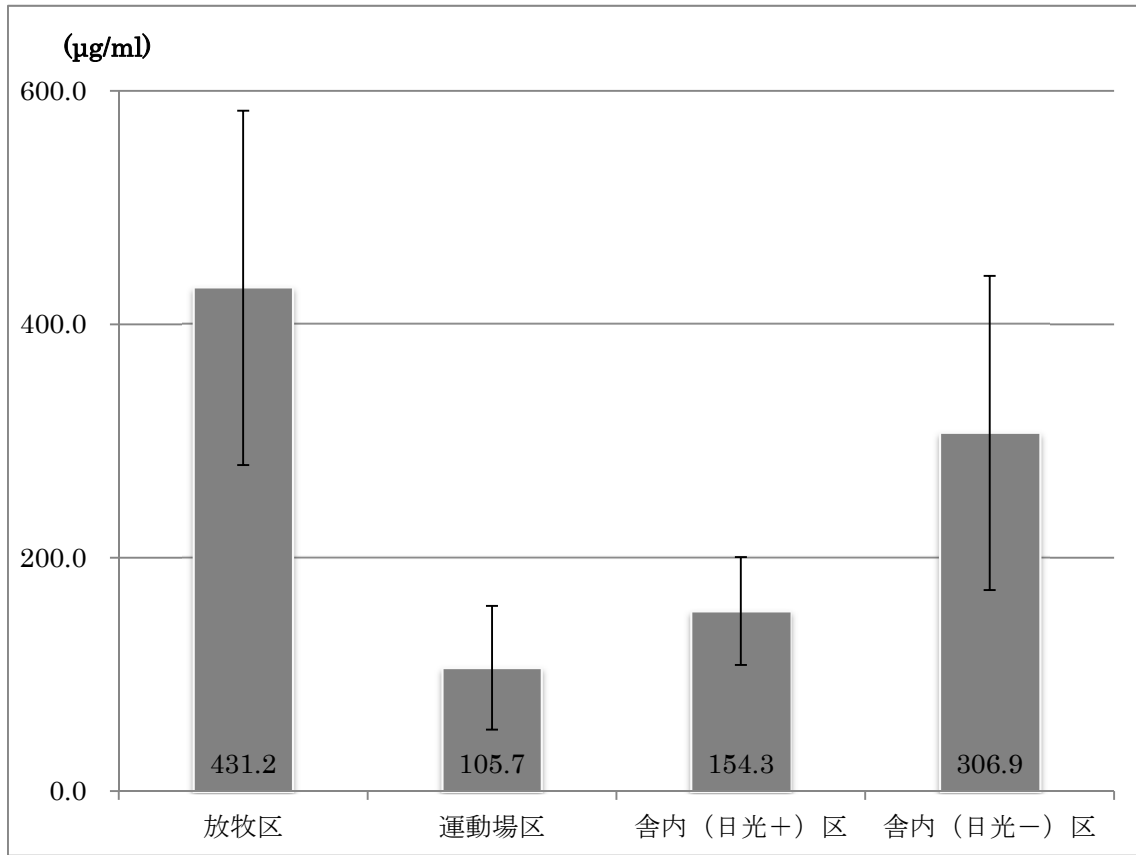


図 11. 乳中 IgG 濃度に及ぼす放牧の影響

エラーバー : SEM

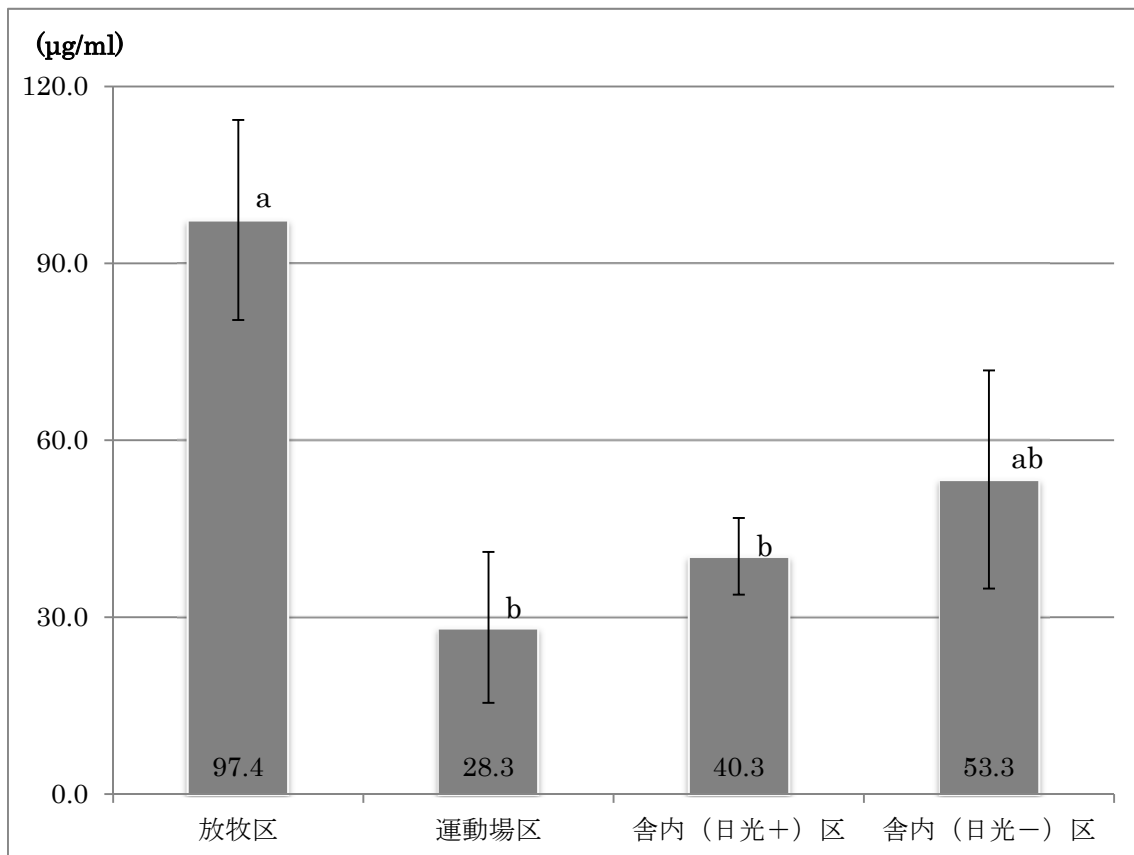


図 12. 乳中 IgM 濃度に及ぼす放牧の影響

a-b : 異符号間に有意差あり

エラーバー : SEM

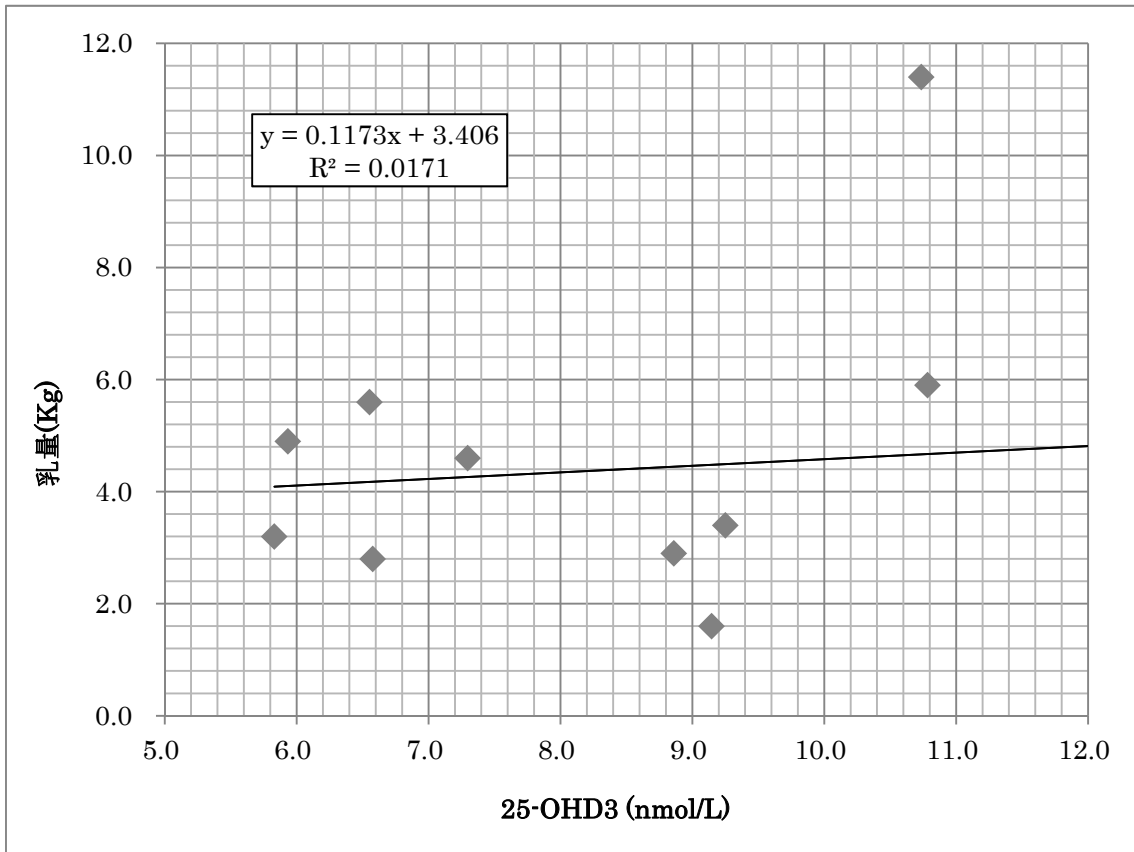


図 13. 乳中 25-OHD3 濃度および乳量間における相関

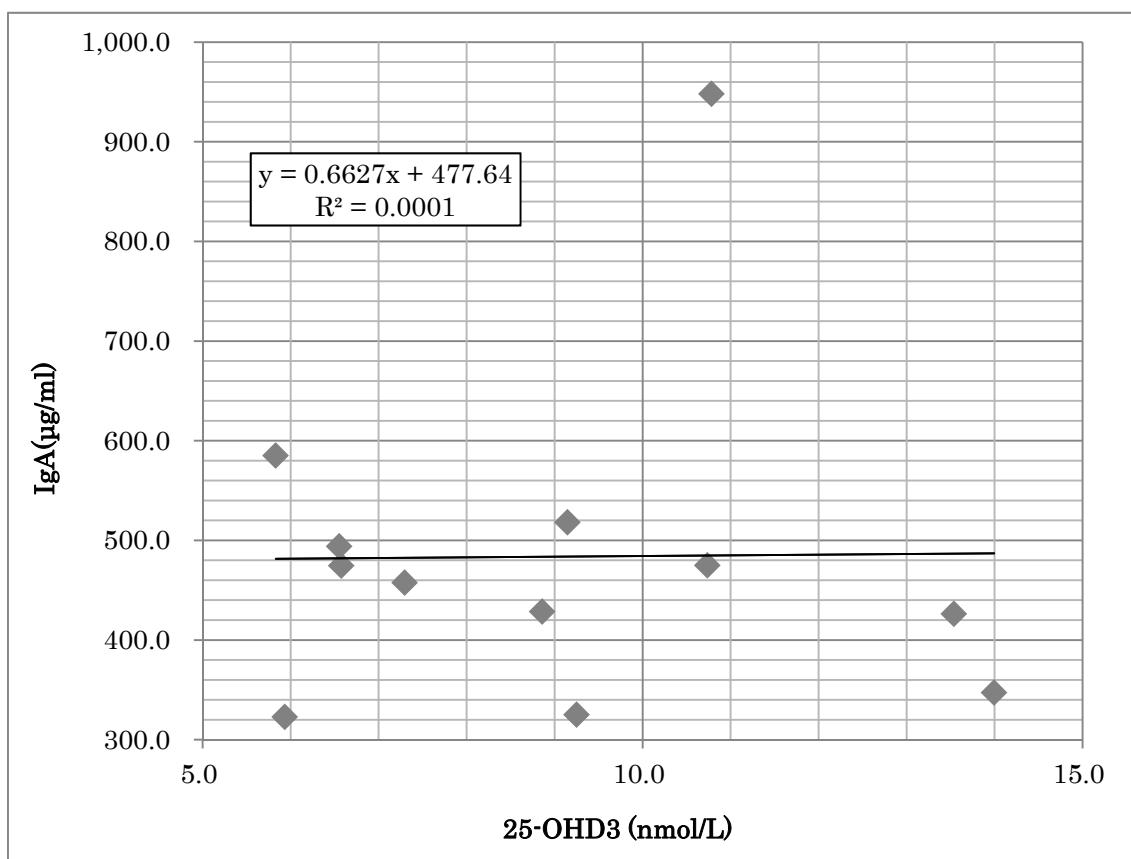


図 14. 乳中 25-OHD3 濃度および IgA 濃度間における相関



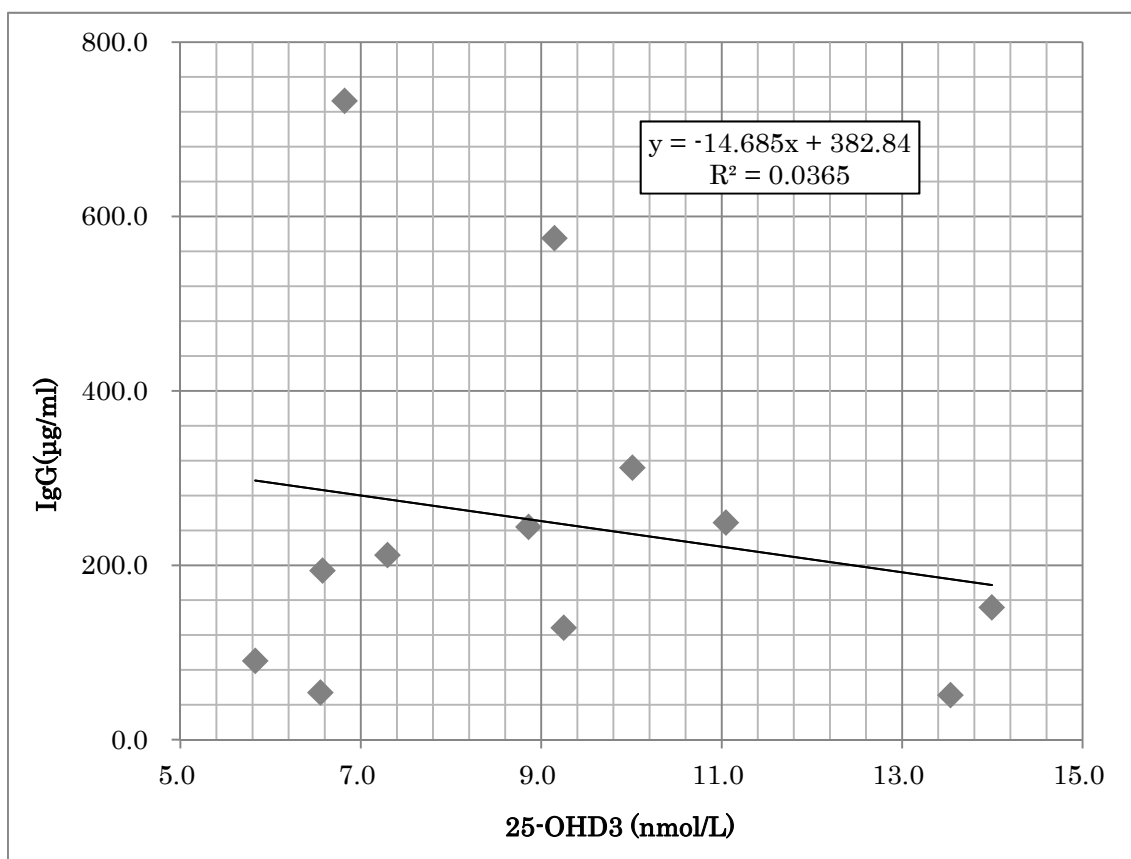


図 15. 乳中 25-OHD3 濃度および IgG 濃度間における相関

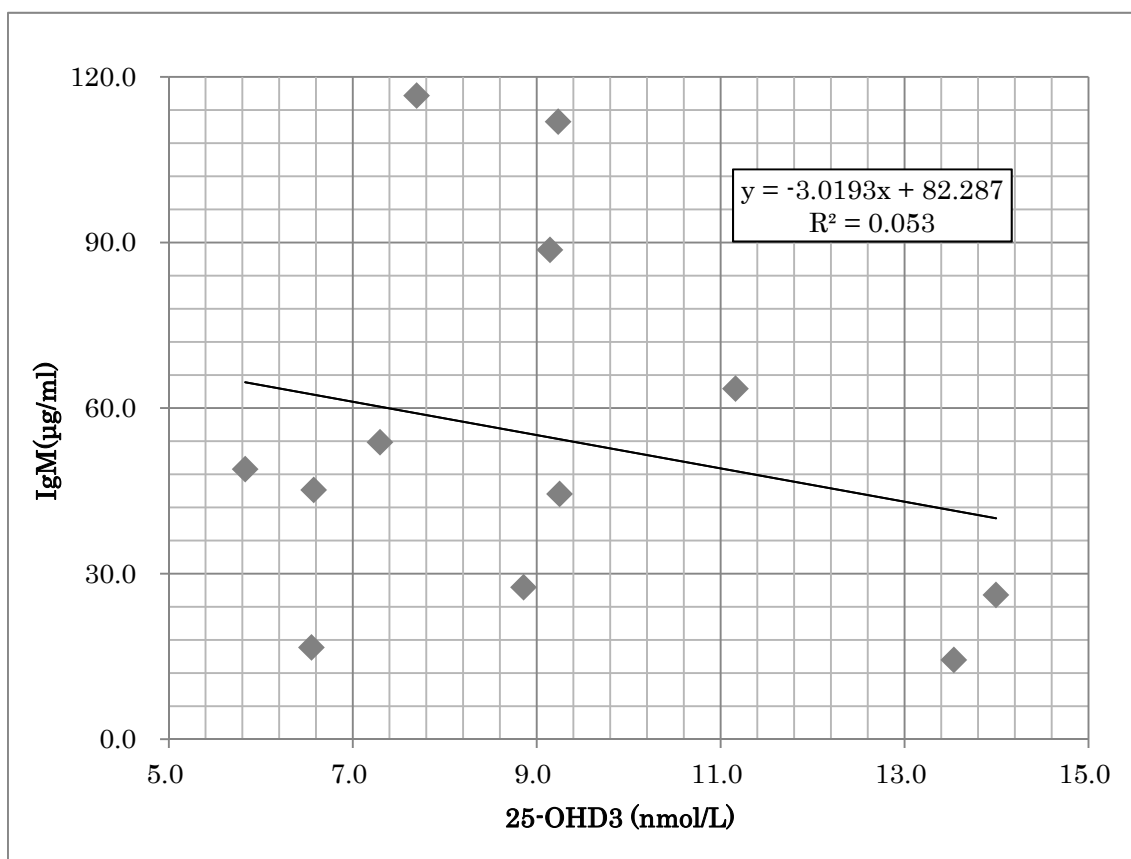


図 16. 乳中 25-OHD3 濃度および IgM 濃度間における相関

# 牛乳摂取が生活習慣病に及ぼす影響についての 包括的大規模疫学的研究

弘前大学大学院医学研究科社会医学講座：大久保 礼由

## 要旨

【目的】現在、肥満を起因としたメタボリックシンドローム（糖尿病、高血圧症、脂質代謝異常症）などの生活習慣病の増加が大きな健康問題の一つとなっている。近年、牛乳や乳製品の摂取がメタボリックシンドロームをはじめとした生活習慣病の予防に有効である可能性が報告されている。以前、本研究チームは、腸内細菌である乳酸菌が肥満予防に有効である可能性を報告した。そこで本研究では、牛乳・乳製品の摂取が生活習慣病パラメーターに与える影響について、腸内細菌を含めて検討した。

【方法】岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診に参加した20歳以上の一般住民1,016名を対象とした。アンケート、身体測定、血液検査、腸内細菌測定を行った。牛乳・乳製品の摂取が生活習慣病パラメーターに与える影響について、腸内細菌を含めて検討した。

【結果】女性において、牛乳・乳製品摂取量とヘモグロビン、牛乳・乳製品摂取量と *Bifidobacterium* の間に正の相関関係を認め、牛乳・乳製品摂取量と Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の間に負の相関関係を認めた。男性において、牛乳・乳製品摂取群の中性脂肪>150 のオッズ比は、非摂取群を対照に 0.461 (95% Confidence Interval: 0.264-0.806)であった。女性において、牛乳・乳製品摂取群の脂質異常症のオッズ比は、非摂取群を対照に 0.596 (0.366-0.972)であった。

【考察】マウスに *Bifidobacterium* を投与にすると、脂質代謝が改善するといった報告がされている。本結果から、牛乳・乳製品摂取によって腸内 *Bifidobacterium* が増加し、脂質異常症のリスク低下につながり、動脈硬化を予防できる可能性が示唆された。また、牛乳・乳製品摂取は、*Bifidobacterium* を増加させ、鉄吸収が促進したことで貧血予防にも有効である可能性が示唆された。

## 諸言

現在、世界中で肥満者が増加し、肥満を起因としたメタボリックシンドローム（糖尿病、高血圧症、脂質代謝異常症）などの生活習慣病の増加が大きな健康問題の一つとなっている<sup>1)</sup>。生活習慣病を予防するためにも「栄養・食生活」は重要なものの一つであり、健康日本 21 においても数値目標が掲げられている。栄養・食生活の乱れは、肥満や動脈硬化性疾患などの生活習慣病と関連する。しかし、健康日本 21 の報告（平成 24 年）では、栄養・食生活項目のほとんどの項目は改善した一方で、カルシウム摂取量は悪化したと報告されている<sup>2)</sup>。牛乳が良質のたんぱく質源、吸収の良いカルシウム源であることはよく知られており、栄養指導の場で摂取量の増加が薦められている。十分なカルシウム摂取は、血圧の安定化を通じて心疾患や脳血管疾患のリスクを低減するといった報告もある<sup>3-5)</sup>。一方で、牛乳・乳製品は血中総コレステロールや LDL コレステロールを上昇させ、動脈硬化性疾患のリスクを高めるといった報告がある<sup>6, 7)</sup>。以上のように、牛乳摂取とメタボリックシンドロームや動脈硬化性疾患を含めた生活習慣病との関連について、統一した見解が得られておらず、エビデンスは不足している。また、近年、ビフィズス菌や乳酸菌を含む乳製品が数多く販売されている。昨年、本研究チームは、腸内細菌である *Lactobacillus* が肥満予防、脂質代謝改善に有効である可能性を示唆した<sup>8)</sup>。

そこで本研究では、岩木地区の住民約 1,000 人を対象に牛乳摂取と生活習慣病パラメーター（肥満度、メタボリックシンドローム、動脈硬化度、血液マーカー、腸内細菌）との関係を腸内細菌を含めて検討することを目的とした。

## 方法

### 1. 対象者

対象者は 2012 年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診に参加した青森県弘前市岩木地区在住の 20 歳以上の一般住民 1,016 名であった。このプロジェクトは青森県弘前市郊外にある岩木地区の住人のうちの希望者を対象とし生活習慣病予防と健康の維持・増進、寿命の延長を目指して企画されたものである。調査参加者のうち、調査項目に欠損値のある者、悪性疾患の既往歴のある者、重篤な精神疾患を有する者、心血管疾患・脳血管疾患の既往歴のある者、消化器疾患を罹患中の者、ステロイドを服用中の者を除外した 858 名（男性 328 名、女性 530 名）を解析対象とした。

対象者には本研究の目的とその内容を書面および口頭にて説明し、研究参加への同意を得た。なお、本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した。

## 2. 測定項目

### 1) アンケート

対象者には、事前に自己記入式アンケートを送付し、調査当日回収した。アンケートの内容は、性別、年齢、過去に患ったもしくは現在患っている疾患、服用薬剤、飲酒状況、喫煙状況、運動状況、労働状況、食習慣を聞き取った。食習慣は、簡易式自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire : BDHQ)を用いた。BDHQ からエネルギー摂取量、牛乳・乳製品摂取量を使用した。

### 2) 身体測定

身体測定は、身長、体重、Body mass index (BMI)、体脂肪率、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity : PWV)を測定した。体重、体脂肪率は、体組成計 (TANITA MC-190)を使用し、インピーダンス法により測定した。PWV は、ボリューム・プレチスモグラフィ装置によって測定した (Form PWV/ABI, OMRON COLIN Co Ltd, Tokyo, Japan)。

### 3) 血液検査

採血は早朝空腹時に実施した。血液検査項目として、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を測定した。PAI-1 はアディポサイトカインの一つで、脳血栓や心筋梗塞など動脈硬化性疾患のリスクを高めることが知られている<sup>9)</sup>。

### 4) 腸内細菌叢測定

対象者には事前に採便キットを配布し、プロジェクト健診当日にキットを回収し、冷蔵保存した。健診終了後に静岡県静岡市のテクノスルガ (株) に凍結移送し、Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP 法) にて分析した<sup>10, 11)</sup>。試料中の微生物群集から全 DNA を抽出し、rRNA 遺伝子上の全細菌に共通な配列を対象として PCR を行った。この際に蛍光標識したプライマーを使用することにより、生じる PCR 産物の末端を蛍光標識した。PCR 産物を制限酵素で切断した後、DNA シークエンサーなどのキャピラリー電気泳動装置を用いて電気泳動し、蛍光標識された末端を含む PCR 産物を検出した。そして検出された DNA 断片の数や各々の DNA 断片の蛍光強度を測定することにより、細菌の群集構造を解析した。

### 5) メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、日本内科学会など 8 学会が提唱したメタボリックシンドローム診断基準を用いた<sup>12)</sup>。メタボリックシンドロームは腹部肥満、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症の 4 つの要素から構成され、腹部肥満を絶対条件とし、高血圧、脂質異常症、高血糖の 3 つのうち 2 以上を満たした場合、メタボリックシンドロームと診断した。

### 3. 解析方法

解析はすべて男女別に行った。対象者の特徴として、年齢、エネルギー摂取量、牛乳摂取量、カルシウム摂取量、身体組成値、血液検査値、腸内細菌割合の男女の比較には対応のない t-検定を用いた。生活習慣（飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣）および腹部肥満、高血圧、脂質異常、高血糖、メタボリックシンドロームの有病率の男女間の比較には  $\chi^2$  検定を用いた。

牛乳摂取量と生活習慣病関連項目、カルシウム摂取量と生活習慣病関連項目の関係は、重回帰分析により検討した。この際、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、エネルギー摂取量、BMI により補正した。

牛乳摂取の有無によるメタボリックシンドローム（肥満、高血圧、脂質異常、高血糖）のオッズ比は、ロジスティック回帰分析により検討した。この際、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、エネルギー摂取量、BMI により補正した。

統計学的解析は SPSS12.0 を使用し、 $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。

### 結果

解析対象者は、858 名（男性 328 名、女性 530 名）であった。対象者の特徴を表 1 に示した。男性の平均年齢は、 $54.1 \pm 14.8$  歳、女性の平均年齢は  $56.6 \pm 13.7$  歳であった。男性のエネルギー摂取量、腹囲、BMI、拡張期血圧、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCHC、血清鉄、アルブミン、血糖、C-peptide、中性脂肪、PAI-1、PWV、*Lactobacillus* は、女性より高値であった。男性の体脂肪率、HDL-コレステロール、*Bifidobacterium* は、女性より低値であった。男性の腹部肥満、脂質異常症、高血糖、メタボリックシンドロームの有病は、女性より高値であった。

牛乳・乳製品摂取量と各種測定項目との関係を表 2 に示した。男性において、牛乳・乳製品摂取量と各種測定項目との間に有意な関連はみられなかった。女性において、牛乳・乳製品摂取量とヘモグロビン、牛乳・乳製品摂取量と *Bifidobacterium* に正の相関関係を認め、PAI-1 に負の相関関係を認めた。有意ではないものの牛乳・乳製品摂取量とヘマトクリット、アルブミン、HDL-C に正の相関傾向を認めた。

カルシウム摂取量と各種測定項目との関係を表 3 に示した。男性においてカルシウム摂取量と各種測定項目との間に有意な関連はみられなかった。女性において、カルシウム摂取量は PAI-1 と負の相関関係を認めた。

牛乳摂取の有無によるメタボリックシンドローム構成要素のオッズ比を表 4 に示した。男性において、牛乳・乳製品摂取群の中性脂肪  $> 150$  のオッズ比は、非摂取群を対照に 0.461 ((95% Confidence Interval: 0.264-0.806)であった。有意ではないものの牛乳・乳製品摂取群の BMI  $> 25$ 、脂質異常症のオッズ比は、

非摂取群を対象にそれぞれ 0.614 (0.369-1.021)、0.644 (0.394-1.054)であった。女性において、牛乳・乳製品摂取群の脂質異常症のオッズ比は、非摂取群を対照に 0.596 (0.366-0.972)であった。

## 考察

本調査は、牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームをはじめとした生活習慣病との関係について、腸内細菌を含めて疫学的に調査した。先行研究において、牛乳・乳製品は血中総コレステロールや LDL コレステロールを上昇させ、動脈硬化性疾患のリスクを高めるといった報告がある<sup>6,7)</sup>。一方で、牛乳の摂取は脂質代謝を改善させ、循環器疾患のリスクを低下させるといった報告もある<sup>3-5)</sup>。以上から、牛乳の摂取と生活習慣病との関連について一致した見解は得られていない。

本結果より、女性において牛乳・乳製品摂取が多いものほど PAI-1 が低値であり、カルシウム摂取量が多いものほど PAI-1 が低値であった。しかし、男女とも牛乳・乳製品摂取量と PWV に関係はみられなかった。先行研究において、乳製品摂取量の多い女性では、PAI-1 の血中濃度が低いことが報告されている<sup>13)</sup>。牛乳・乳製品摂取と PAI-1 のメカニズムについてはいまだ明らかにされていないが、乳製品に含有する様々な機能性ペプチドや、一部の脂肪酸などの作用による可能性が考えられている。本結果から、牛乳・乳製品摂取は、動脈硬化予防に少なからず有効である可能性が示唆された。女性で、結果が見られた要因として、女性のエネルギー摂取量は男性より少ないにもかかわらず、女性の牛乳・乳製品摂取量は男性と変わらなかったことが一つの要因であると考えられた。

また、女性において牛乳・乳製品摂取が多いものほどヘモグロビンが高値であった。しかし、カルシウム摂取量とヘモグロビン値には相関関係はみられなかった。牛乳・乳製品摂取の貧血に対するメカニズムについては明らかではないが、Sazawal らは牛乳摂取によって、鉄の吸収が促され、貧血が改善されたと報告している<sup>14)</sup>。したがって、ヘモグロビン高値はカルシウム摂取によるものではなく、牛乳・乳製品摂取によるものだと考えられた。以上から、牛乳・乳製品摂取は貧血予防に有効である可能性が示唆された。

牛乳・乳製品摂取の有無とメタボリックシンドロームとの関係をみたところ、牛乳・乳製品摂取をしている者は、脂質異常症のオッズ比が低値であった。特に男性では、牛乳摂取しているものは、中性脂肪が低値であった。本研究チームの先行研究により、*Lactobacillus* は脂質の吸収を抑制し、肥満を予防する可能性を示唆した<sup>8)</sup>。本結果では、牛乳・乳製品摂取の多いものほど、*Bifidocacterium* の比率が高値であった。Matsumoto らは、マウスに

*Bifidobacterium* を経口摂取させると、腸内で抗炎症作用、長官バリア機能の維持・促進作用などを有するポリアミンが生成され、腸内環境の悪化の原因である慢性炎症を抑えたと報告している<sup>15)</sup>。また、Kondo らは、*Bifidobacterium* を投与すると、腸内細菌叢を改善し、脂肪組織や肝臓の脂質代謝に関わる遺伝子の発現を調節し、体重や内臓脂肪量を抑制すると報告している<sup>16)</sup>。本研究においても、乳製品摂取によって、*Bifidobacterium* が増加し、腸内細菌バランスが整うことで、脂質代謝が改善された可能性が示唆された。

本研究にはいくつか限界点がある。第一に、本研究では、食事・栄養摂取状況について、BDHQ を用いて評価した。BDHQ の質問票は、牛乳・乳製品摂取量を聞き取っており、牛乳のみの摂取量や乳製品のみの摂取量を単独で聞き取ってはいない。したがって、牛乳と乳製品のどちらが生活習慣病関連項目に影響を与えているか検討することができなかった。第二に、本調査にはサンプリングバイアスが存在する可能性がある。本研究対象者は、岩木地区住民としたが、参加は自由意志であった。参加者は、岩木地区住民約 12,000 人のうち 1,016 人であったことから（約 8.5%）、調査に参加した者は、健康意識の高い者であると推察される。

本研究の結論として、牛乳・乳製品の摂取は、*Bifidobacterium* の増加を介して、貧血予防、脂質異常症リスクの低下、動脈硬化予防に有効である可能性が示唆された。しかし、そのメカニズムについてはいまだ明らかではなく、不明な点が多い。従来のように、一部の指標（中性脂肪、コレステロールなど）だけでなく、生活習慣病の新しい指標（アディポサイトカイン、腸内細菌など）も考慮しながら、牛乳・乳製品摂取と生活習慣病の関係を総合的に評価していく必要がある。



## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、有益なコメントと適切なアドバイスを与えて頂いた弘前大学大学院医学研究科の中路重之先生、高橋一平先生、沢田かほり先生、松坂方士先生に深謝いたします。また、本研究の趣旨を理解し、快く協力して頂いた調査対象者の皆様に心から感謝します。

なお、本研究は一般社団法人 Jミルクの支援を受けて実施しました。

## 文献

- 1) Pan HJ, Cole BM, Geliebter A. The benefits of body weight loss on health-related quality of life. *J Chin Med Assoc* 2011;74:169-75.
- 2) 健康日本 21 評価作業チーム. 「健康日本 21」最終評価. 2011
- 3) Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, et al. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2008;39:2449-56.
- 4) Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Sharp DS, Burchfiel CM, Yano K. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1996;27:813-8.
- 5) Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1772-9.
- 6) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c3691.
- 7) Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kroger H, Alhava E, et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63:73-8.
- 8) Watanabe K, Takahashi I, Iwane K, Okubo N, Matsuzaka M, Sasaki E, et al. 一般住民における腸内細菌叢における乳酸菌バランスと肥満の関連について. 弘前医学 (In press).
- 9) Sakata T, Mannami T, Baba S, Kokubo Y, Kario K, Okamoto A, et al. Potential of free-form TFPI and PAI-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a Japanese general population (the Suita Study): association with the intimal-medial thickness of carotid arteries. *Atherosclerosis* 2004;176:355-60.
- 10) Nagashima K, Hisada T, Sato M, Mochizuki J. Application of new primer-enzyme combinations to terminal restriction fragment length polymorphism profiling of bacterial populations in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2003;69:1251-62.
- 11) Nagashima K, Mochizuki J, Hisada T, Suzuki S, K. S. Phylogenetic

- Analysis of 16S Ribosomal RNA Gene Sequences from Human Fecal Microbiota and Improved Utility of Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Profiling. . *Bioscience Microflora* 2006;25:99-107.
- 12) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005;94:794-809.
  - 13) Mennen LI, Balkau B, Vol S. Tissue-type plasminogen activator antigen and consumption of dairy products. The DESIR study. Data from an Epidemiological Study on Insulin Resistance Syndrome. *Thromb Res* 1999;94:381-8.
  - 14) Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, Hiremath G, Sarkar A, Dutta A, et al. Micronutrient fortified milk improves iron status, anemia and growth among children 1-4 years: a double masked, randomized, controlled trial. *PLoS One* 2010;5:e12167.
  - 15) Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One* 2011;6:e23652.
  - 16) Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, et al. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:1656-61.

表 1. 対象者の特徴

	男性		女性		p 値
人数 (人)	328		530		
年齢 (歳)	54.1	± 14.8	56.6	± 13.7	0.014
喫煙習慣(人(%))					
非喫煙	124	(37.8)	443	(83.6)	<0.001
過去喫煙	101	(30.8)	55	(10.4)	
現在喫煙	103	(31.4)	32	(6.0)	
飲酒習慣(人(%))					
非喫煙	82	(25.0)	389	(73.4)	<0.001
過去喫煙	16	(4.9)	18	(3.4)	
現在喫煙	230	(70.1)	389	(73.4)	
運動習慣(人(%))					
あり	103	(31.4)	162	(30.6)	0.797
なし	225	(68.6)	368	(69.4)	
エネルギー摂取量 (g/日)	2231	± 679	1749	± 495	<0.001
牛乳・乳製品摂取量 (g/日)	106.5	± 122.8	111.3	± 96.0	0.548
カルシウム摂取量 (mg/日)	528.6	± 247.3	526.6	± 255.0	0.912
腹囲 (cm)	84.5	± 8.9	82.6	± 9.6	0.002
体脂肪率 (%)	18.9	± 5.9	29.6	± 6.9	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4	± 3.2	22.6	± 3.3	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	131.8	± 18.6	129.3	± 18.7	0.059
拡張期血圧 (mmHg)	77.8	± 12.0	75.7	± 12.1	0.012
赤血球数 (10 <sup>4</sup> /μl)	481.7	± 41.7	437.6	± 37.3	<0.001
ヘモグロビン (g/dl)	15.0	± 1.1	13.1	± 1.1	<0.001
ヘマトクリット (%)	47.2	± 3.2	42.1	± 3.3	<0.001
MCV (fl)	98.2	± 5.1	96.3	± 5.8	<0.001
MCHC (%)	31.8	± 0.9	31.1	± 1.0	<0.001
血清鉄 (μg/dl)	115.2	± 41.4	97.2	± 35.0	<0.001
アルブミン (g/dl)	4.5	± 0.3	4.4	± 0.2	<0.001
血糖 (mg/dl)	94.3	± 19.2	89.3	± 14.4	<0.001
HbA1c (%)	5.7	± 0.7	5.7	± 0.6	0.366
C-peptide (pg/ml)	697.1	± 310.7	638.8	± 254.0	0.003
中性脂肪 (mg/dl)	126.0	± 98.1	87.1	± 47.5	<0.001
HDL-C (mg/dl)	59.1	± 16.2	68.8	± 16.1	<0.001
LDL-C (mg/dl)	120.9	± 30.1	120.7	± 29.0	0.916
PAI-1 (mg/dl)	50486	± 15010	41262	± 12928	<0.001
PWV (cm/s)	1561	± 374	1474	± 341	<0.001
<i>Bifidobacterium</i> (%)	4.8	± 5.8	6.2	± 6.8	0.001

<i>Lactobacillus</i> (%)	7.8 ± 10.9	6.2 ± 7.4	0.021
腹部肥満(人(%))	153 (46.6)	120 (22.6)	<0.001
高血圧 (人(%))	202 (61.6)	295 (55.7)	0.088
脂質異常症 (人(%))	109 (33.2)	122 (23.0)	0.001
高血糖 (人(%))	46 (14.0)	42 (7.9)	0.004
MetS (人(%))	63 (19.2)	56 (10.6)	<0.001

平均値±標準偏差 または 人数 (%)

対応のない t 検定 または  $\chi^2$  検定

調整項目：年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、エネルギー摂取量、BMI

表 2. 牛乳・乳製品摂取量と各種測定結果の関係

	男性			女性		
	$\beta$	p	R2	$\beta$	p	R2
腹囲	0.078	0.196	0.004	0.024	0.579	0.100
体脂肪率	0.094	0.119	0.006	0.031	0.489	0.091
BMI	0.092	0.129	0.003	0.053	0.232	0.094
収縮期血圧	0.008	0.600	0.187	0.016	0.675	0.298
拡張期血圧	0.025	0.667	0.056	0.025	0.575	0.073
赤血球数	0.039	0.451	0.259	0.069	0.123	0.082
ヘモグロビン	-0.031	0.582	0.135	0.108	0.019	0.021
ヘマトクリット	0.004	0.944	0.122	0.088	0.056	0.018
MCV	-0.048	0.385	0.177	0.013	0.772	0.133
血清鉄	-0.048	0.422	0.034	0.059	0.201	0.008
アルブミン	0.009	0.870	0.219	0.081	0.077	0.023
血糖	0.011	0.850	0.116	0.006	0.892	0.141
HbA1c	0.008	0.887	0.127	0.014	0.741	0.135
C-peptide	0.075	0.164	0.218	0.043	0.299	0.221
中性脂肪	-0.062	0.287	0.072	-0.031	0.476	0.143
HDL-C	0.021	0.723	0.065	0.082	0.053	0.115
LDL-C	-0.069	0.247	0.045	0.072	0.101	0.099
PAI-1	0.005	0.927	0.132	-0.103	0.019	0.103
PWV	0.061	0.140	0.538	0.016	0.598	0.565
<i>Bifidobacterium</i>	0.086	0.136	0.091	0.090	0.045	0.073
<i>Lactobacillus</i>	-0.099	0.093	0.060	0.061	0.176	0.072

重回帰分析

調整項目：年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、エネルギー摂取量、BMI(BMI 除く)

表 3. カルシウム摂取量と各種測定結果の関係

	男性			女性		
	$\beta$	p	R2	$\beta$	p	R2
腹囲	0.004	0.953	0.018	-0.049	0.422	0.101
体脂肪率	0.086	0.246	0.003	-0.050	0.419	0.091
BMI	0.056	0.451	0.016	-0.025	0.690	0.102
収縮期血圧	-0.074	0.268	0.189	0.055	0.309	0.299
拡張期血圧	-0.053	0.463	0.057	0.065	0.292	0.074
赤血球数	0.094	0.141	0.263	0.096	0.119	0.082
ヘモグロビン	-0.035	0.612	0.134	0.107	0.094	0.016
ヘマトクリット	0.037	0.600	0.122	0.090	0.160	0.015
MCV	-0.101	0.134	0.181	-0.028	0.636	0.134
血清鉄	-0.116	0.113	0.029	0.025	0.699	0.008
アルブミン	0.073	0.281	0.170	0.085	0.183	0.017
血糖	0.086	0.213	0.129	-0.010	0.870	0.136
HbA1c	0.034	0.627	0.133	0.017	0.778	0.132
C-peptide	0.004	0.948	0.210	-0.009	0.881	0.220
中性脂肪	-0.138	0.053	0.077	-0.039	0.512	0.139
HDL-C	-0.029	0.685	0.070	0.024	0.694	0.108
LDL-C	-0.031	0.665	0.309	0.087	0.156	0.086
PAI-1	-0.100	0.154	0.116	-0.152	0.013	0.098
PWV	0.099	0.050	0.540	-0.023	0.581	0.565
<i>Bifidobacterium</i>	0.007	0.927	0.085	0.013	0.839	0.066
<i>Lactobacillus</i>	-0.090	0.212	0.056	0.046	0.459	0.070

重回帰分析

調整項目：年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、エネルギー摂取量、BMI

表 4. 牛乳・乳製品非摂取群を対照とした牛乳・乳製品摂取群のメタボリックシンドローム構成要素のオッズ比

	男性				女性			
	OR	95%CI		p 値	OR	95%CI		p 値
BMI>25	0.614	0.369 - 1.021		0.060	0.802	0.482 - 1.336		0.397
FBG>110	0.848	0.389 - 1.846		0.678	0.877	0.371 - 2.071		0.765
HbA1c	0.928	0.381 - 2.260		0.869	0.702	0.274 - 1.797		0.460
TG>150	0.461	0.264 - 0.806		0.007	0.591	0.310 - 1.124		0.109
HDL<40	0.795	0.346 - 1.824		0.588	0.709	0.131 - 3.838		0.690
LDL>150	0.676	0.398 - 1.147		0.147	1.218	0.729 - 2.036		0.452
腹部肥満	0.720	0.451 - 1.150		0.169	0.874	0.530 - 1.444		0.600
高血圧	0.825	0.487 - 1.396		0.473	1.033	0.610 - 1.750		0.904
脂質異常	0.644	0.394 - 1.054		0.080	0.596	0.366 - 0.972		0.038
高血糖	0.820	0.402 - 1.671		0.584	0.750	0.360 - 1.562		0.442
MetS	0.639	0.349 - 1.170		0.147	0.620	0.330 - 1.168		0.139

ロジスティック回帰分析

調整項目 年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、エネルギー摂取量、BMI(BMI 除く)



## 牛乳・乳製品摂取による高齢者の ロコモティブシンドローム予防に関する研究

共立女子大学大学院：川上 浩  
国立長寿医療研究センター：朴 眩泰  
東京都健康長寿医療センター研究所：青柳 幸利

### 要旨

牛乳・乳製品の摂取が高齢者の健康に及ぼす影響については、これまで骨粗鬆症や高血圧等の生活習慣病の予防の観点から多くの研究がなされてきた。また、サルコペニア予防を目的としたレジスタンス運動時の筋肉の維持向上において、乳清タンパク質等の摂取が有用であることも報告されている。しかしながら、通常の日常生活における身体活動と、牛乳・乳製品の摂取との関係を中心に解析した研究報告はほとんどみられない。そこで本研究では、健康な高齢者における牛乳の摂取と、日常生活での身体活動量、歩行速度、および体組成等との関連について調べ、牛乳摂取の有用性を明らかにすることを目的とした。

認知症や寝たきり等の症状を有さない65歳以上の高齢者179名(男性88名、女性91名)を対象に、食物摂取頻度調査票を用いて栄養状態および牛乳摂取量を把握した。身体活動については、一軸加速度センサー内蔵の身体活動量計を用いて、歩数、身体活動強度、および身体活動時間を毎日24時間計測した。歩行速度(平均値・最大値)は、全長11mの水平歩行路上の移動時間から算出した。筋量、脂肪量、および水分量等は、マルチ周波数体組成計MC-190で全身および部位別に測定した。骨強度は、超音波骨評価装置AOS-100NWで右踵骨を測定した変数から、音響的骨評価値OSIを算出した。

全対象者を低牛乳摂取グループ(200ml未満/日)85名、および高牛乳摂取グループ(200ml以上/日)94名に分けた。日常生活における身体活動量、歩行速

度、筋量、骨強度、および血清アルブミン濃度に統計学的な有意差 ( $p < 0.05$ ) がみられ、高牛乳摂取グループで高値を示した。特に、筋量は男性において、骨強度は女性において牛乳摂取量との相関が高かった。また、牛乳摂取量と身体活動の相乗効果を判定するために、多要因ロジスティック回帰分析でサルコペニア発症相対危険度のオッズ比を算出したところ、「低牛乳摂取＋低身体活動」グループは、他の3グループ（「高牛乳摂取＋高身体活動」「高牛乳摂取＋低身体活動」「低牛乳摂取＋高身体活動」）に比べ、危険度が有意に高かった。以上の結果から、高齢者における牛乳の摂取は、身体活動や体組成の向上に有用である可能性が示唆された。

## 緒言

牛乳・乳製品の摂取が高齢者の健康に及ぼす効果については、これまで骨粗鬆症、歯周病、循環器系疾患等の生活習慣病を予防する観点から多くの研究がなされてきた<sup>1)</sup>。骨粗鬆症の予防に関しては、食品中で最も適したカルシウム供給源である牛乳・乳製品の栄養機能として広く知られている<sup>2)</sup>。また、歯周病の予防に関しては、牛乳・乳製品由来のカルシウムでは歯周病予防に効果があったが、乳由来ではないカルシウムでは有効性がみられなかったという結果が報告されている<sup>3)</sup>。さらに、循環器系疾患との関係については、複数の疫学研究が総合的にメタ解析され、牛乳・乳製品の摂取量の多いグループで、収縮期血圧や血清 LDL コレステロール等が低下するだけでなく、脳卒中や心臓疾患の発症率も低いことが明らかにされている<sup>4-6)</sup>。我が国においても、2008年に発表された厚生労働省研究班による大規模追跡調査(40~59歳の男女41,526名)で、牛乳・乳製品由来のカルシウムの摂取により、脳卒中の発症リスクが50~60%程度にまで低下することが明らかとなっている<sup>7)</sup>。

一方、加齢に伴う筋量の減少は、身体活動量の少ない人に多くみられるが、筋肉をよく動かす人でも避けられない現象であり、40歳以上になると10年間で平均1.2kg以上の筋肉が減少し、場合によっては筋量が最大30%も減少するといわれている。こうした筋量の減少はサルコペニアといわれ、加齢による姿勢の変化のみならず、様々な運動機能にも支障をきたすことになる。こうしたロコモティブシンドロームの予防の観点から、牛乳・乳製品摂取の有用性について研究した報告は、先に述べた生活習慣病の予防に比べるとそれほど多くはない。Hayesらの研究グループ<sup>8,9)</sup>は、レジスタンス運動(スクワット、腕立て伏せ、ダンベル体操等)の際に、乳清タンパク質の摂取が筋量などの維持向上に効果的であると報告している。また、Phillipsら<sup>10)</sup>は、レジスタンス運動に

よる筋量の維持向上に対する摂取タンパク質源の違いについて調べ、乳清タンパク質が大豆タンパク質よりも優れていることを明らかにしている。しかしながら、筋肉に負荷を与えるレジスタンス運動時ではなく、一般的な日常生活における身体活動と、牛乳・乳製品の摂取との関係を中心に解析した研究は少なく、特に高齢者の日常の身体活動に及ぼす牛乳・乳製品摂取の有用性を見出した例はほとんどみられない。たとえば、運動機能の一つである歩行速度は、脚筋力やバランス能力などの体力だけでなく、知的活動や社会参加などを行う能力を含む日常生活機能、転倒・骨折・寝たきりの発生率、さらには余命（健康寿命）をも反映するといわれており<sup>11)</sup>、ロコモティブシンドロームを評価する上で重要な指標の一つである。また、血清アルブミン濃度 4.7 g/dl 以上の高齢者では、10 年後生存率が 80%以上に達するともいわれている<sup>11)</sup>ことから、牛乳・乳製品の摂取量との間で有意な正の相関関係がみられれば、高齢者の健康寿命に及ぼす牛乳・乳製品摂取の有用性を科学的に証明することができる。

本共同研究者ら<sup>12)</sup>は、65 歳以上の高齢者 5,000 名を対象に、日常的な身体活動と心身の健康に関する疫学調査を、2000 年から群馬県中之条町で推進している（中之条研究）。中之条町は東京の北西約 150 km に位置し、2013 年 4 月 1 日現在の人口が 17,923 名（男性 8,737 名、女性 9,186 名）、高齢化率が 31.8%（男性 28.3%、女性 35.1%）の地方自治体である。調査の対象者は、重篤な認知症や寝たきりの人を除いた 65 歳以上の全住民約 5,000 名である。全員（母集団）に対して、直近一週間に行った典型的な各種強度の身体活動の頻度や時間に関するアンケート調査を年一回実施している。その母集団の中から任意に選んだ約 500 名の対象者（年齢分布や性分布に母集団との差がない下位集団）については、アルゴリズムに独自の工夫を凝らした一軸加速度センサー内蔵の身体活動量計を装着し、毎日 24 時間連続して 10 年間以上にわたり身体活動量を計測している。身体活動の強度は、加速度信号に基づいて 10 段階以上に分類され、

その出力は METs（代謝当量）という安静時代謝量の倍数で表される。さらに、日頃の生活習慣（食生活、趣味、睡眠など）や疾病履歴なども調査している。この研究の中では、数々の新しい知見が得られているが、特にロコモティブシンドロームに関連したものとしては、サルコペニア<sup>13)</sup>、骨粗鬆症<sup>14)</sup>、体力低下<sup>15)</sup>、動脈硬化<sup>16)</sup>などの疾患がない人の日常身体活動閾値が、男女とも「歩数7,000～8,000 歩/日」かつ/または「中強度活動時間 15～20 分間/日」であることが明らかにされている。

また、我々は中之条町に在住する 65 歳以上の高齢者を対象に、牛乳中の生理活性成分を含有するサプリメントの介入試験を行ってきた。これまでに、牛乳に含まれる塩基性タンパク質の骨代謝改善作用<sup>17)</sup>や、ラクトフェリンの免疫機能改善作用<sup>18)</sup>などを明らかにしている。高齢者を対象にした介入試験は数多く報告されているが、特定の疾患を抱え、医療機関に通院している患者ではなく、健康的な日常生活を営んでいる高齢者を対象にした我々の研究のような報告例は数少ない。骨代謝に関する介入試験では、1 年間にわたり牛乳由来の塩基性タンパク質を毎日摂取することによって、骨吸収マーカーである尿中のデオキシピリジノリンや、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドの濃度が有意に減少し、踵骨の骨密度が増加することが確認できた。また、免疫機能に関する介入試験では、3 ヶ月間にわたり腸溶性ラクトフェリンを毎日摂取することによって、自然免疫系の中核をなす NK 細胞活性や好中球貪食能が高まり、炎症性サイトカインバランスが改善することも明らかにした。

本研究の目的は、65 歳以上の高齢者において、牛乳・乳製品の摂取が、身体活動や体組成の維持向上、および疾病発症の抑制に寄与するかどうかを明らかにすることである。対象とする高齢者は、先に記載した中之条研究の参加者であり、加速度センサー内蔵の身体活動量計を、これまで 10 年間以上にわたり 24 時間装着し、日常的な身体活動や生活習慣との関係を科学的に把握している。

したがって、こうした対象者における牛乳・乳製品の摂取量を食事調査により精査し、日常生活での身体活動量（中強度活動時間）、歩行速度、および健康状態を把握するとともに、体組成（筋量、タンパク質量、脂肪量、水分量、細胞外液比率、基礎代謝量等）、骨強度、血清アルブミン濃度等を計測することで、高齢者における牛乳・乳製品摂取の有用性を明らかにしたいと考える。

## 方法

### 1. 対象者

群馬県吾妻郡中之条町に在住している65歳以上の高齢者約5,000名の中で、毎日24時間連続して10年間以上にわたり身体活動量を計測している高齢者に本研究の趣旨を十分に説明し、本研究への参加に同意を得た179名（男性88名、女性91名）を対象に調査した。

### 2. 栄養摂取調査

食物摂取頻度調査票 FFQg (Food Frequency Questionnaire Based on Food Groups] Ver. 3.0) を用いて、栄養士がフードモデルや写真を提示しながら、対象者の栄養状態を把握した。FFQg は29食品群と10種類の調理法から構成される20の質問グループからなる調査票であり、1週間の摂取頻度の質問から過去1~2か月間における1日のエネルギー、栄養素、および食品群別の摂取量を推定するものである。本研究では、牛乳・乳製品の摂取状況に焦点を絞り解析を行った。

### 3. 身体活動量

アルゴリズムに独自の工夫を加えた一軸加速度センサー内蔵の身体活動量計ライフコーダ（スズケン）を用いて、身体活動の実態を毎日24時間連続して調べた。本身体活動量計は、腰部に装着するだけで歩数や活動強度を数秒ごとに正確に自動記録できる小型機器であり、信頼性の点で他の歩数計や加速度計に比べて勝るといわれている（型内信頼性0.998；絶対精度±3%以下）。ある一定基準以上の腰部上下振動（加速度）が検出された時に、歩行と認識される原理を用いている。また、身体活動の強度は、加速度信号に基づいて

10 段階以上に分類され、その出力は METs (代謝当量) という安静時代謝量の倍数で表される。本研究では、日常身体活動の量と質の指標として、それぞれ 1 年間の平均歩数 (歩/日)、および平均中強度 (3METs 以上) 活動時間 (分/日) を算出した。

#### 4. 歩行速度

ロコモティブシンドロームを評価する上で重要な指標の一つであるといわれている最大歩行速度、および通常歩行速度を調べた。具体的には、全長 11 m の水平歩行路上の 3~8 m 区間 (長さ 5 m) を、できるだけ速く、あるいは普段の快適な速さで移動するのに要した時間を測定した。各 2 回の測定のうち、最大歩行速度は速いほうを選択し、通常歩行速度は平均値を算出して評価した。

#### 5. 体組成

マルチ周波数体組成計 (MC-190; タニタ) を用いて、上肢、下肢、体幹、および全身の体組成 (筋量・タンパク質量・脂肪量・水分量・細胞外液比率・基礎代謝量等) を測定した。本装置は、4 種類の周波数 (5、50、250、および 500 kHz) により、両手および両足の遠位端の電極から電流を供給し、両手および両足の近位端で電圧を測定する 8 電極法を採用している。本研究では、健常若年成人の平均値の一標準偏差以下をサルコペニア (筋減少症) とする国際基準に照らして、サルコペニア (筋減少症) の閾値を、男性 9.37 kg/m<sup>2</sup>、女性 7.01 kg/m<sup>2</sup> と設定した<sup>19)</sup>。血清アルブミン濃度は、医師の監督のもと、看護師が採血を行い血清分離した後、改良型 BCP (bromocresol purple) 法で測定した。



## 6. 骨強度

超音波骨評価装置 (AOS-100NW; アロカ) を用いて、右踵骨の各種変数を測定した。骨密度を反映する超音波伝搬速度 (Speed of Sound: SOS)、および骨量を反映する超音波透過指標 (Transmission Index: TI) を測定し、両者から骨強度の指標である音響的骨評価値 (Osteo Sono-Assessment Index: OSI) を、計算式 ( $OSI = TI \times SOS^2$ ) を用いて算出した。また、対象者データの若年成人平均値 (Young Adult Mean) に対する割合 (YAM 比) を計算した。

## 7. 統計処理

すべての分析には、Statistical Package for Social Science 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) を用いた。Student's t-test と、年齢および性別を調整した共分散分析を用いて、低牛乳摂取群 (200 ml 未満/日) と高牛乳摂取群 (200 ml 以上/日) の各種変数を比較した。また、年齢および性別を調整した偏相関分析により、牛乳摂取量と各種変数との相関を調べた。対象者を牛乳摂取量 (200 ml 未満/日 vs 200 ml 以上/日)、および身体活動量 (歩数 7,000 歩未満/日 + 中強度活動時間 15 分間未満/日 vs 歩数 7,000 歩以上/日 + 中強度活動時間 15 分間以上/日) に基づき、対象者を 4 グループに分けた。すなわち、①「低牛乳摂取 + 低身体活動」グループ、②「高牛乳摂取 + 低身体活動」グループ、③「低牛乳摂取 + 高身体活動」グループ、および④「高牛乳摂取 + 高身体活動」グループとした。これら 4 つのグループの各種変数を比較するため、年齢および性別を調整した共分散分析を行った。多要因 (年齢・閉経年数・カルシウム摂取量・喫煙量・飲酒量) ロジスティック回帰分析を用いて、サルコペニアと牛乳摂取および身体活動の交互作用を解析し、4 グループのサルコペニア発症相対危険度を比較した。

## 結果

### 1. 身体的特性

一日の牛乳摂取量を 200ml 未満と 200ml 以上で分けた 2 つのグループの対象者の人数と身体的特性を、表 1 に示す。低牛乳摂取グループの対象者は 85 名（男性：41 名；女性：44 名）、高牛乳摂取グループの対象者は 94 名（男性：47 名；女性：47 名）であった。平均年齢は、低牛乳摂取グループが  $75.22 \pm 4.46$  歳、高牛乳摂取グループが  $74.48 \pm 4.09$  歳で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。平均身長は、低牛乳摂取グループが  $153.0 \pm 8.3$  cm、高牛乳摂取グループが  $155.4 \pm 8.5$  cm で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。平均体重は、低牛乳摂取グループが  $54.36 \pm 8.36$  kg、高牛乳摂取グループが  $55.72 \pm 9.29$  kg で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。ウエストヒップ比は、低牛乳摂取グループが  $0.92 \pm 0.06$ 、高牛乳摂取グループが  $0.93 \pm 0.07$  で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。BMI 値は、低牛乳摂取グループが  $23.0 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>、高牛乳摂取グループが  $23.0 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup> で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。

### 2. 栄養摂取量

牛乳摂取量で分けた 2 つのグループの栄養摂取量を、表 2 に示す。エネルギー摂取量は、低牛乳摂取グループが  $1,906 \pm 378$  kcal/日、高牛乳摂取グループが  $2,153 \pm 473$  kcal/日で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが多かった。タンパク質摂取量は、低牛乳摂取グループが  $89.7 \pm 8.4$  g/日、高牛乳摂取グループが  $81.5 \pm 6.9$  g/日で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。脂肪摂取量は、低牛乳摂取グループが  $55.1 \pm 16.2$  g/日、高牛乳摂取グループが  $69.2 \pm 19.8$  g/日で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛

乳摂取グループのほうが多かった。炭水化物摂取量は、低牛乳摂取グループが  $257.2 \pm 50.3$  g/日、高牛乳摂取グループが  $298.3 \pm 58.5$  g/日で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。カルシウム摂取量は、低牛乳摂取グループが  $672.0 \pm 108.1$  mg/日、高牛乳摂取グループが  $905.3 \pm 122.3$  mg/日で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが多かった。

### 3. 身体活動量および歩行速度

牛乳摂取量で分けた2つのグループの身体活動量を、表3に示す。一日あたりの平均歩数は、低牛乳摂取グループが  $6,650 \pm 2,817$  歩、高牛乳摂取グループが  $7,603 \pm 2,731$  歩で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが多かった。一日あたりの平均中強度活動時間は、低牛乳摂取グループが  $15.0 \pm 11.0$  分間、高牛乳摂取グループが  $20.2 \pm 15.0$  分間で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが多かった。通常歩行速度は、低牛乳摂取グループが  $1.27 \pm 0.20$  m/秒、高牛乳摂取グループが  $1.32 \pm 0.15$  m/秒で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが速かった。最大歩行速度は、低牛乳摂取グループが  $2.08 \pm 0.20$  m/秒、高牛乳摂取グループが  $2.03 \pm 0.35$  m/秒で、両グループ間に統計的有意差はなかった。

### 4. 体組成値、骨強度および血清アルブミン濃度

牛乳摂取量で分けた2つのグループの体組成値、骨強度、および血清アルブミン濃度を、表4に示す。体幹部推定筋量は、低牛乳摂取グループが  $20.3 \pm 3.4$  kg、高牛乳摂取グループが  $22.0 \pm 3.9$  kg で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが多かった。補正四肢筋量は、低牛乳摂取グループが  $8.7 \pm 1.5$  kg/cm<sup>2</sup>、高牛乳摂取グループが  $9.1 \pm 1.6$  kg/cm<sup>2</sup> で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが多かった。体脂肪量は、低牛

牛乳摂取グループが  $15.6 \pm 5.4$  kg、高牛乳摂取グループが  $14.8 \pm 4.3$  kg で、両グループ間に統計学的有意差はなかった。体幹部脂肪量は、低牛乳摂取グループが  $9.5 \pm 3.2$  kg、高牛乳摂取グループが  $9.2 \pm 2.6$  kg で、両グループ間に統計的有意差はなかった。除脂肪量は、低牛乳摂取グループが  $38.0 \pm 6.6$  kg、高牛乳摂取グループが  $41.4 \pm 7.6$  kg で、両グループ間に統計的有意差はなかった。踵骨の骨強度については、若年成人の平均値に対する割合を示す YAM 比で評価したところ、低牛乳摂取グループが  $87.6 \pm 9.9\%$ 、高牛乳摂取グループが  $91.3 \pm 8.9\%$  で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが高かった。また、血清アルブミン濃度は、低牛乳摂取グループが  $4.29 \pm 0.34$  g/dl、高牛乳摂取グループが  $4.42 \pm 0.18$  g/dl で、統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高牛乳摂取グループのほうが高かった。

牛乳摂取量の多寡(低牛乳摂取 vs 高牛乳摂取)および身体活動量の多寡(低活動 vs 高活動)を組み合わせ、4つのグループに分類して血清アルブミン濃度を比較した。図1に示すように、「低牛乳摂取+低身体活動」グループ、「高牛乳摂取+低身体活動」グループ、「低牛乳摂取+高身体活動」グループ、および「高牛乳摂取+高身体活動」グループの順に、血清アルブミン値が高くなることが明らかとなった。特に、「高牛乳摂取+高身体活動」グループの血清アルブミン濃度は、「低牛乳摂取+低身体活動」グループよりも統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高値を示した。

また、牛乳摂取量の多寡(低牛乳摂取 vs 高牛乳摂取)および身体活動量の多寡(低活動 vs 高活動)を組み合わせ、4つのグループに分類して補正四肢筋量を比較した。図2に示すように、「低牛乳摂取+低身体活動」グループ、「高牛乳摂取+低身体活動」グループ、「低牛乳摂取+高身体活動」グループ、および「高牛乳摂取+高身体活動」グループの順に、補正四肢筋量が多くなることが明らかとなった。特に、「高牛乳摂取+高身体活動」グループの補正

四肢筋量は、「低牛乳摂取＋低身体活動」グループよりも統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高値を示した。

#### 5. 牛乳摂取量と各測定項目の偏相関

牛乳摂取量と各測定項目の偏相関分析を行った結果を、表 5 に示す。それぞれを年齢および/または性別で補正した。男女を含めたすべての対象者において、牛乳摂取量との偏相関係数が統計学的に有意であった測定項目は、血清アルブミン濃度、補正四肢筋量、骨強度（音響的骨評価値）、平均歩数、および平均中強度活動時間であった。これらのうち、筋量については男性で、骨強度については女性で、牛乳摂取量との偏相関が統計学的に有意 ( $p < 0.05$ ) であった。

#### 6. サルコペニア発症相対危険度のオッズ比

牛乳摂取と身体活動の相乗効果を判定するために、多要因ロジスティック回帰分析でサルコペニア発症相対危険度のオッズ比を計算した。図 3 に示すように、「低牛乳摂取＋低身体活動」グループは、他の 3 グループ（「高牛乳摂取＋高身体活動」「高牛乳摂取＋低身体活動」「低牛乳摂取＋高身体活動」）に比べ、オッズ比が統計学的有意に ( $p < 0.05$ ) 高かった。すなわち、95%信頼区間が基準値の 1 を含むかどうかで判定したところ、「低牛乳摂取＋低身体活動」グループは、他の 3 グループと比べ、サルコペニア発症相対危険度が 2 倍ほど高かった。

## 考察

本研究で得られた結果は、食生活（特に牛乳摂取量）と、身体活動量、体組成および健康状態との相関関係に基づいて、高齢者における牛乳摂取の有用性を示唆している。具体的には、1日あたり200ml以上の牛乳を飲む高齢者は、200ml未満の高齢者に比べ血清アルブミン濃度が高く、身体活動量（歩数および中強度活動時間）が多く、骨強度が高く、筋量が多いことが明らかとなった。また、牛乳摂取と身体活動との相乗効果も示唆された。すなわち、一日あたりの牛乳摂取量が200ml以上で、歩数が7,000歩以上、および/または中強度活動時間が15分間以上の高齢者は、血清アルブミン濃度が高く、サルコペニア発症相対危険度が低いことが示唆された。

今回の栄養調査の結果から、牛乳摂取量と身体活動量との間には、有意な正の相関関係が認められ、日頃の身体活動レベルが高い高齢者ほど、栄養バランスの良い食事をとっていることが示唆された。特に、歩数が7,000～8,000歩以上/日、かつ/または中強度活動時間が15～20分間以上/日の高齢者は、魚介類、大豆製品、乳製品などを十分に摂取し、調味料全般の使用量が少ないという理想的な食生活を送っていた。このような身体活動と食事内容との関係は、健康行動の一貫性や必然性を少なからず反映しているものと考えられる。健康に対する意識が高い人は、運動だけでなく栄養にも大いに気を遣うということ、あるいは身体を十分に動かす人は、空腹を満たすためによく食べるので、必然的に豊富な種類の食品を摂取するということも考えられる。

栄養状態を反映する指標の一つとして、血清アルブミン濃度がある。本研究では、牛乳摂取量と血清アルブミン濃度との間に、統計学的有意な正の相関がみられた。これまでの研究においても、上記の身体活動基準（歩数7,000～8,000歩/日、かつ/または中強度活動時間15～20分間/日）を満たしている人のほう

が、血清アルブミン濃度は高かった<sup>11)</sup>。血清アルブミン濃度の高い高齢者は、年齢、性別、病気の有無などの重要な交絡因子を調整しても、統計学的有意に健康長寿を実現する可能性が高い傾向を示した。すなわち、血清アルブミン濃度が 4.7 g/dl の高齢者は 10 年生存率が 80 % 以上であり、次いで 4.5~4.6 g/dl が約 75%、4.3~4.4 g/dl が約 70%、そして 4.2g/dl 以下が 60%未満であった。

また、特に女性における牛乳摂取量と骨強度との間に、統計学的有意な正の相関が認められた。我々は、高齢女性の骨強度に対する日常身体活動と、牛乳由来の塩基性タンパク質の摂取との相互作用について明らかにしている<sup>17)</sup>。骨代謝においては骨吸収と骨形成が繰り返されており、骨粗鬆症は骨吸収と骨形成のバランスが崩れることによって発症する。牛乳由来の塩基性タンパク質を配合した清涼飲料（特定保健用食品）を用いて、介入試験を 1 年間にわたり実施したところ、高齢女性の骨代謝が改善され、骨密度が増加することが明らかとなった。骨代謝マーカーの測定結果から、骨形成の促進よりも骨吸収の抑制が主要な作用機序であることが示唆された。また、橈骨や尺骨のような上肢の骨よりも、踵骨のような下肢の骨において、その効果は顕著であった。さらに、日頃から活動的な（特に中強度での身体活動が多い）高齢女性ほど、塩基性タンパク質の効果が発揮される傾向にあった。これに関連する至適身体活動パターンの目安は、一日あたりの歩数 7,000 歩以上、かつ/または中強度活動時間 15 分間以上であることが示唆された。

加齢に伴う筋量の減少は、身体活動量の少ない人に多くみられるが、筋肉をよく動かす人でも避けられない現象であり、40 歳以上になると 10 年間で平均 1.2kg 以上の筋肉が減少し、場合によっては筋肉量が最大 30%も減少するといわれている。こうした筋量の減少はサルコペニアといわれており、加齢による姿勢の変化のみならず、様々な運動機能にも支障をきたすことになる。こうしたロコモティブシンドロームの観点から、高齢者におけるサルコペニアの予防の

ために、レジスタンス運動時の乳清タンパク質摂取に関する研究が、Hayes ら<sup>8, 9, 20, 21)</sup>の研究グループやPhillips ら<sup>10, 22-24)</sup>の研究グループにより行われてきた。これらの研究では、スクワットやダンベル体操等で筋肉に負荷をかけるレジスタンス運動を行った際に、体重1 kg あたり 0.25~1.50 g 程度の乳清タンパク質を摂取することで、筋量や筋力の維持向上効果が得られることが明らかにされている。また、高齢者がレジスタンス運動を行う際に、カゼインあるいは乳清タンパク質を摂取し、筋原線維におけるタンパク質合成がどのように変化するのが調べられた<sup>24)</sup>。その結果、健康な高齢者では、レジスタンス運動によって筋原線維におけるタンパク質合成が亢進すること、また、乳清タンパク質の摂取によって、タンパク質合成がさらに促進されることが明らかにされた。また、レジスタンス運動による筋量の維持向上に対する摂取タンパク質源の違いについては、乳清タンパク質のほうが大豆タンパク質よりも優れていることが明らかにされた<sup>10)</sup>。本研究における栄養調査でも、低牛乳摂取グループと高牛乳摂取グループのタンパク質摂取量には有意差がなかったにもかかわらず、高牛乳摂取グループの筋量のほうが有意に高かった。Leenders ら<sup>25)</sup>は、レジスタンス運動および摂取タンパク質強化が、高齢者の筋量や筋力に及ぼす効果を調べたところ、レジスタンス運動には効果があったが、タンパク質摂取量を1日15 g 強化しても、変化はみられなかったと報告している。したがって、摂取するタンパク質の量よりも、構成するアミノ酸組成等に起因するタンパク質の質が重要であることが示唆された。

本研究では、対象者にレジスタンス運動等を負荷しておらず、日常生活における歩数、歩行速度、中強度活動時間等に着目して解析を行った点が、Hayes やPhillips らの研究とは異なる。我々が用いた身体活動量計は、腰部に装着するだけで歩数や活動強度を、数秒ごとに正確に自動記録できる小型機器である。型内信頼性が 0.998、絶対精度±3%以下であり、ある一定基準以上の腰部の上



下振動（加速度）が検出された時に「歩行」と認識される。また、身体活動の強度は、加速度信号に基づいて 10 段階以上に分類され、その出力は METs（代謝当量）という安静時代謝量の倍数で示される。高齢者の身体的および心理社会的健康に関する諸変数の測定値は、日常身体活動の強度および総量と関係があることが示唆されている。高齢者にとっていかなるレベルの身体活動であっても、何もしないよりは良いと認識されている部分もあるが、一貫して統計的かつ臨床的に有意な効果を得るためには、ある最低限の身体活動レベルが必要な可能性がある。これまでの研究で、男性の健康度は 1 日あたりの中強度活動時間のほうが、1 日あたりの歩数よりも重要であり、女性では逆に歩数のほうが重要であることが示唆されている<sup>26)</sup>。高齢女性においては、日常生活における歩数の大半が、緩慢な歩行というよりは小刻みな動作（すなわち低強度での立ち居振る舞い）を反映する<sup>27)</sup>。中之条町に在住する典型的な高齢女性は、低強度の家事に長時間を費やしているということが調査で明らかにされている<sup>28)</sup>。そのような低強度作業の量が、様々な健康指標と正の相関関係にあるとすれば、高齢者には低強度であっても定期的に身体活動を行うことが重要である可能性がある。一方、歩数が 4,000～5,000 歩以上/日、かつ/または中強度活動時間が 5～7.5 分間以上/日という日常身体活動の最低基準を満たす高齢者には、憂うつな心的状態や QOL の低下はそれほどみられない<sup>26, 29)</sup>。中之条研究では、ロコモティブシンドロームに関連した知見としては、サルコペニア<sup>13)</sup>、骨粗鬆症<sup>14)</sup>、体力低下<sup>15)</sup>、動脈硬化<sup>16)</sup>等の疾患がない人の日常身体活動閾値が、男女とも「歩数 7,000～8,000 歩/日」かつ/または「中強度活動時間 15～20 分間/日」であることが明らかにされている。この活動閾値は、比較的良好な精神的・心理的健康状態に関連する活動閾値よりも有意に高い。たとえば、身体的健康状態のための活動閾値を満たした調査対象者のうち、数名の女性を除いて全員が骨粗鬆症の症状を示さなかったか、あるいは踵骨超音波 T スコアで -2.5（骨折リスク

の増加に関連する基準) を超えていた。それに対して、歩数が 4,000 歩未満/日で、中強度活動時間が 5 分間未満/日の調査対象者は、踵骨超音波 T スコアが比較的 low、骨折閾値 (T スコアで -1.5) 以下であった。また、年間身体活動データを四分位群に分類し、ロジスティック回帰分析によって多因子 (年齢、体重、閉経後の年数、カルシウム摂取量、喫煙状況、および飲酒量) で調整したオッズ比を計算したところ、骨折のしやすさの見積りは、1 日あたりの歩数かつ/または中強度活動時間と有意な関係にあることが明らかになった。これは、特に女性において顕著であり、歩数 6,800 歩未満/日の対象者の骨折リスクは、歩数 8,200 歩以上/日の人の 5~8 倍も高かった。また、中強度活動時間 15 分間未満/日の対象者は、24 分間以上/日の人の 3~4 倍も骨折しやすいと見積られた。メタボリックシンドロームではない等の、比較的良好な代謝的健康状態に関連する日常身体活動閾値は、よりいっそう高い可能性がある<sup>30)</sup>。指数回帰モデルを年間データに適用したところ、骨量、筋量、体力全般をよく反映する歩行速度のように、心血管系および筋骨格系の機能に関わる変数は、歩数 8,000~10,000 歩/日、かつ/または中強度活動時間 20~30 分間/日までは、身体活動と正の相関関係を維持した。したがって、この活動閾値を超えて活動しても、高齢者の身体的健康度はほとんど高まらないものと考えられる。全般的な健康状態は、歩数が平均して 8,000 歩以上/日、かつ/または中強度活動時間が平均して 20 分間以上/日の高齢者においてより良好であるということが示唆される。また、中強度で行う日常活動の割合が高い高齢者ほど、身体的および心理社会的健康の度合いが高いと考えられた。

平成 25 年 4 月から新たに導入される健康日本 21 (第 2 次) において、第一の基本的な方針に示されている「健康寿命の延伸と健康格差の縮小」および「社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上」という目標を達成するために、高齢者における牛乳の摂取が有用である可能性を、本研究により示すことがで

きた。特に、ロコモティブシンドロームという言葉が認知度を高めつつある我が国においては、ロコモティブシンドロームの予防に関する研究成果は、学術分野のみならず一般消費者やマスコミ等からも注目される可能性が高い。食生活（特に牛乳・乳製品の摂取量）と、身体活動量、体組成、および健康状態との相関関係を解析することによって、高齢者のロコモティブシンドロームの予防に、牛乳の摂取が有用であることが示唆されたことから、世界に類のない高齢社会を迎える我が国において、牛乳・乳製品の需要をさらに喚起することができると考えられる。

本研究では、高齢者における牛乳摂取の有用性を横断的に明らかにしたが、今後はその因果関係を明らかにするため、縦断研究を行う必要がある。具体的には、牛乳・乳製品の摂取品目とその摂取量を把握しながら、身体活動量を毎日24時間にわたり測定するとともに、体組成測定器を用いて、筋量（全身、部位別、バランス）、体脂肪量（全身、部位別、バランス）、体脂肪率、皮下脂肪レベル、内蔵脂肪レベル、骨量、全身タンパク質量、体水分量（全身、部位別、バランス）、細胞外液比率、基礎代謝量などを定期的に測定する必要がある。また、これまでの10年間以上に及ぶ研究で得られた蓄積データをもとに、過去の食事内容（特に、牛乳・乳製品の摂取量など）を解析し、現在における身体活動量や健康状態との相関性も明らかにしたい。

## 文献

- 1) 川上 浩: 乳・乳製品の摂取とメタボリックシンドローム, 日本食品科学工学会誌, 56, 57-63, 2009.
- 2) Caroli, A., Poli, A., Ricotta, D., Banfi, G., and Cocchi, D.: Invited review, dairy intake and bone health, a viewpoint from the state of the art, *J. Dairy Sci.*, 94, 5249-5262, 2011.
- 3) Adegboye, A. R., Christensen, L. B., Holm-Pedersen, P., Avlund, K., Boucher, B. J., and Heitmann, B. L.: Intake of dairy products in relation to periodontitis in older Danish adults, *Nutrients*, 4, 1219-1229, 2012.
- 4) Bostick, R. M., Kushi, L. H., and Wu, Y.: Relation of calcium, vitamin D and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women, *Am. J. Epidemiol.*, 149, 151-161, 1999.
- 5) Pereira, M. A., Jacobs D. R. Jr., and Van Hom, L.: Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study, *JAMA*, 287, 2081-2089, 2002.
- 6) Warensjo, E., Jansson, J. H., and Berglund, L., Estimated intake of milk fat is negatively associated with cardiovascular risk factors and does not increase the risk of a first acute myocardial infarction, a prospective case-control study, *Br. J. Nutr.*, 91, 635-642, 2004.
- 7) Umesawa, M., Iso, H., Date, C., Yamamoto, A., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Kikuchi, S., Koizumi, A., Kondo, T., Inaba, Y., Tanabe, N., and Tamakoshi, A.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study, *Stroke*, 37, 20-26, 2006.
- 8) Cooke, M. B., Rybalka, E., Stathis, C. G., Cribb, P. J., and Hayes, A.:

- Whey protein isolate attenuates strength decline after eccentrically-induced muscle damage in healthy individuals, *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 7, 30-38, 2010.
- 9) Hayes, A., and Cribb, P. J. : Effect of whey protein isolate on strength, body composition and muscle hypertrophy during resistance training, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 11, 40-44, 2008.
- 10) Phillips, S. M., Tang, J. E., and Moore, D. R. : The role of milk- and soy-based protein in support of muscle protein synthesis and muscle protein accretion in young and elderly persons, *J. Am. Coll. Nutr.*, 28, 343-354, 2009.
- 11) Aoyagi, Y., and Shephard, R. J. : Sex differences in relationships between habitual physical activity and health in the elderly: practical implications for epidemiologists based on pedometer/accelerometer data from the Nakanojo Study, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 56, 327-338, 2013.
- 12) Aoyagi, Y., and Shephard, R. J. : Habitual physical activity and health in the elderly: the Nakanojo Study, *Geriatr. Gerontol. Int.*, 10, S236-S243, 2010.
- 13) Park, H., Park, S., Shephard, R. J., and Aoyagi, Y. : Yearlong physical activity and sarcopenia in older adults: the Nakanojo Study, *Eur. J. Appl. Physiol.*, 109, 953-961, 2010.
- 14) Park, H., Togo, F., Watanabe, E., Yasunaga, A., Park, S., Shephard, R. J., and Aoyagi, Y. : Relationship of bone health to yearlong physical activity in older Japanese adults: cross-sectional data from the Nakanojo Study, *Osteoporos. Int.*, 18, 285-293, 2007.
- 15) Aoyagi, Y., Park, H., Park, S., and Shephard, R. J. : Habitual physical

- activity and health-related quality of life in older adults: interactions between the amount and intensity of activity (the Nakanojo Study), *Qual. Life Res.*, 19, 333–338, 2010.
- 16) Aoyagi, Y., Park, H., Kakiyama, T., Park, S., Yoshiuchi, K., and Shephard, R. J.: Yearlong physical activity and regional stiffness of arteries in older adults: the Nakanojo Study. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 109, 455–464, 2010.
- 17) Aoyagi, Y., Park, H., Park, S., Yoshiuchi, K., Kikuchi, H., Kawakami, H., Morita, Y., Ono, A., and Shephard, R. J.: Interactive effects of milk basic protein supplements and habitual physical activity on bone health in older women, a 1-year randomized controlled trial, *Int. Dairy J.*, 20, 724–730, 2010.
- 18) 川上 浩, 朴 眩泰, 朴 晟鎮, 青柳幸利: 高齢者の免疫機能に及ぼす腸溶性ラクトフェリンの作用: 無作為化二重盲検プラセボ対照試験, ラクトフェリン, 日本医学館, pp. 73–78, 2013.
- 19) Shephard, R. J., Park, H., Park, S., and Aoyagi, Y: Objectively measured physical activity and progressive loss of lean tissue in older Japanese adults: longitudinal data from the Nakanojo Study, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 61, 1887–1893, 2013.
- 20) Cribb, P. J., Williams, A. D., Stathis, C. G., Carey, M. F., and Hayes, A.: Effects of whey isolate, creatine, and resistance training on muscle hypertrophy, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 39, 298–307, 2007.
- 21) Hill, K. M., Stathis, C. G., Grinfeld, E., Hayes, A., and McAinch, A. J.: Co-ingestion of carbohydrate and whey protein isolates enhance PGC-1 $\alpha$  mRNA expression, a randomized, single blind, cross over study,

- J. Int. Soc. Sports Nutr., 10, 8-15, 2013.
- 22) Breen, L., and Phillips, S. M.: Interactions between exercise and nutrition to prevent muscle waste during aging, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 75, 708-715, 2012.
- 23) Yang, Y., Breen, L., Burd, N. A., Hector, A. J., Churchward-Venne, T. A., Josse, A. R., Tarnopolsky, M. A., and Phillips, S. M.: Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men, *Br. J. Nutr.*, 108, 1780-1788, 2012.
- 24) Burd, N. A., Yang, Y., Moore, D. R., Tang, J. E., Tarnopolsky, M. A., and Phillips, S. M.: Greater stimulation of myofibrillar protein synthesis with ingestion of whey protein isolate v. micellar casein at rest and after resistance exercise in elderly men, *Br. J. Nutr.*, 108, 958-962, 2012.
- 25) Leenders, M., Verdijk, L. B., Van der Hoeven, L., Van Kranenburg, J., Nilwik, R., Wodzig, W. K., Senden, J. M., Keizer, H. A., and Van Loon, L. J.: Protein supplementation during resistance-type exercise training in the elderly, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 45, 542-552, 2013.
- 26) Yasunaga, A., Togo, F., Watanabe, E., Park, H., Shephard, R. J., and Aoyagi, Y.: Yearlong physical activity and health-related quality of life in older Japanese adults, *J. Aging Phys. Act.*, 14, 288-301, 2006.
- 27) Yasunaga, A., Togo, F., Watanabe, E., Park, H., Park, S., Shephard, R. J., and Aoyagi, Y.: Sex, age, season, and habitual physical activity of older Japanese, *J. Aging Phys. Act.*, 16, 3-13, 2008.
- 28) Yasunaga, A., Park, H., Watanabe, E., Togo, F., Park, S., Shephard, R. J., and Aoyagi, Y.: Development and evaluation of the physical

- activity questionnaire for elderly Japanese, *J. Aging Phys. Act.*, 15, 398–411, 2007.
- 29) Yoshiuchi, K., Nakahara, R., Kumano, H., Kuboki, T., Togo, F., Watanabe, E., Yasunaga, A., Park, H., Shephard, R. J., and Aoyagi, Y.: Yearlong physical activity and depressive symptoms in older Japanese adults: cross-sectional data from the Nakanojo Study, *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 14, 621–624, 2006.
- 30) Park, S., Park, H., Togo, F., Watanabe, E., Yasunaga, A., Yoshiuchi, K., Shephard, R. J., and Aoyagi, Y.: Year-long physical activity and metabolic syndrome in older Japanese adults: cross-sectional data from the Nakanojo Study, *J. Gerontol.*, 63, 1119–1123, 2008.



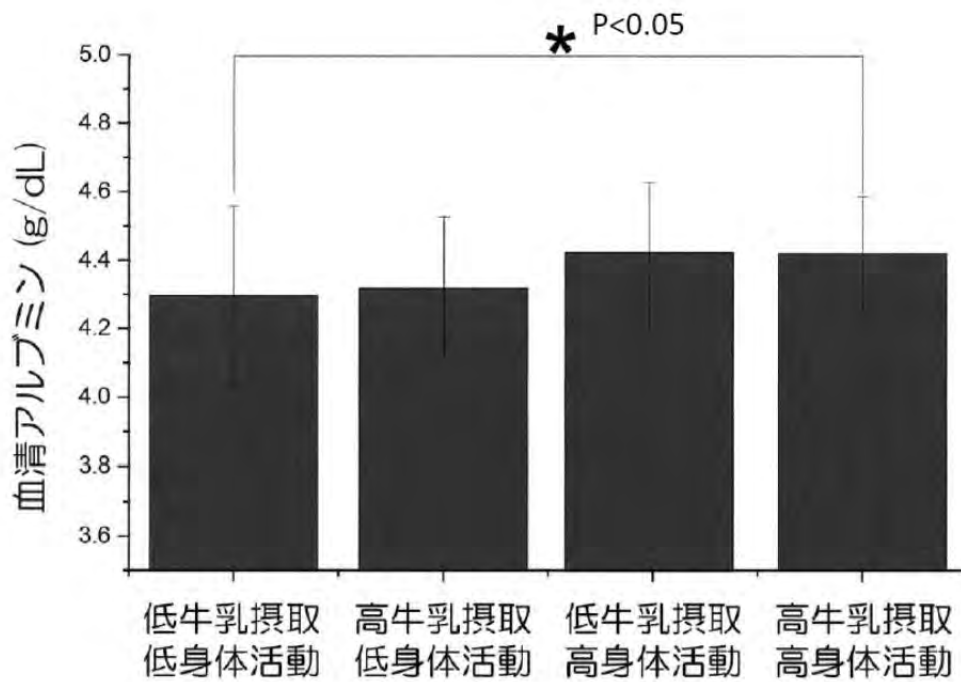


図1 牛乳摂取および身体活動に基づく血清アルブミン濃度の比較

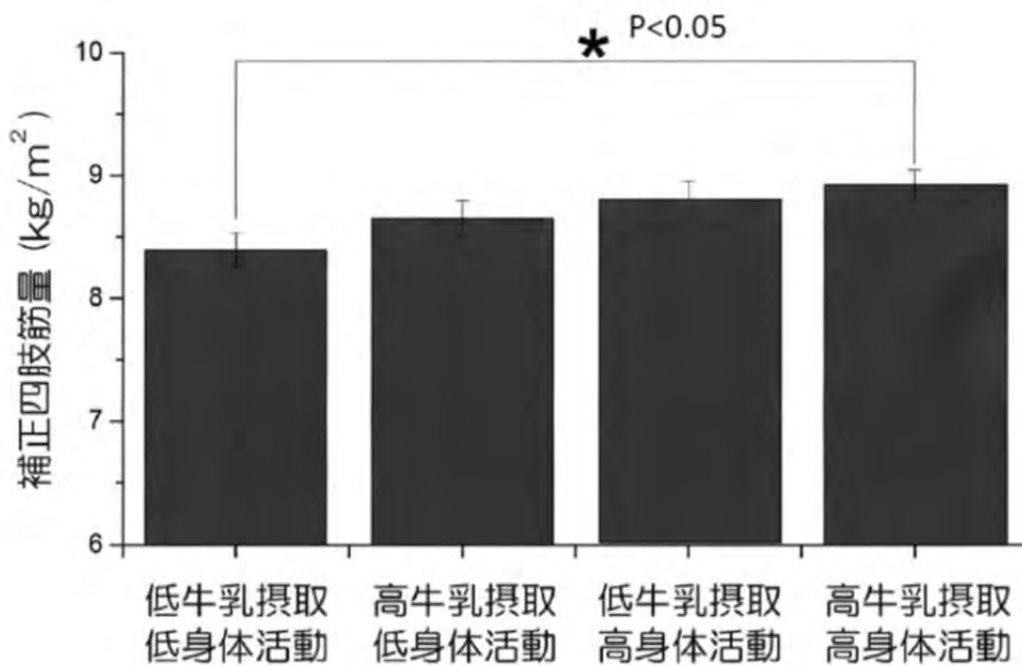


図2 牛乳摂取および身体活動に基づく補正四肢筋量の比較

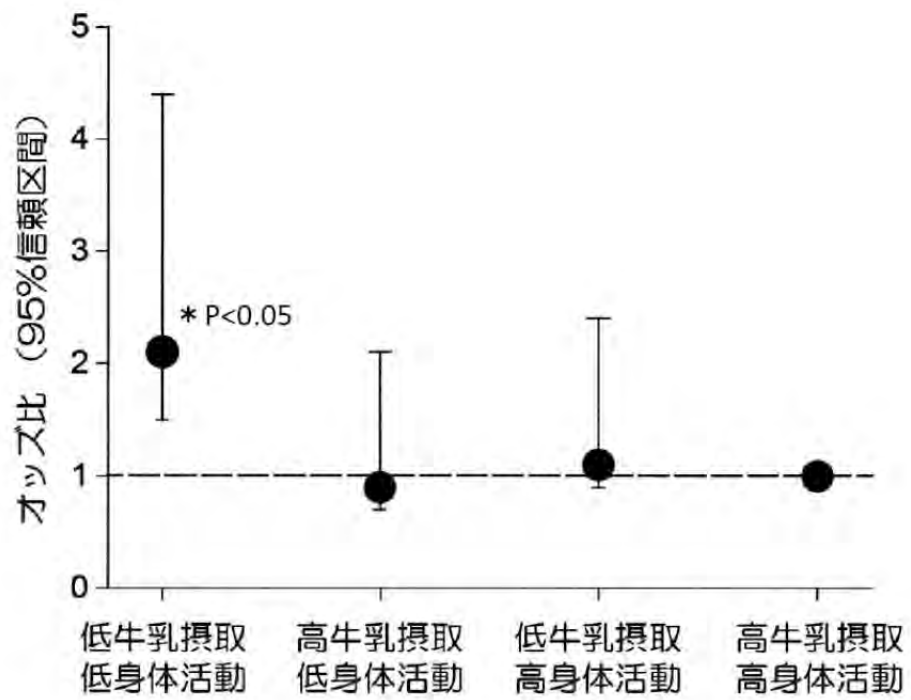


図3 牛乳摂取および身体活動に基づくサルコペニア発症危険度の比較

表1 対象者の人数と身体的特性

	低牛乳摂取 (200 ml未満/日)	高牛乳摂取 (200 ml以上/日)
人数 (男性/女性)	85 (41/44)	94 (47/47)
年齢 (歳)	75.22 ± 4.46	74.48 ± 4.09
身長 (cm)	153.0 ± 8.3	155.4 ± 8.5
体重 (kg)	54.36 ± 8.36	55.72 ± 9.29
ウエスト/ヒップ比	0.92 ± 0.06	0.93 ± 0.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.3	23.0 ± 2.8

平均±標準偏差

表2 栄養摂取量

	低牛乳摂取 (200 ml未満/日)	高牛乳摂取 (200 ml以上/日)
エネルギー摂取量 (kcal/日)	1906 ± 378	2153 ± 473 *
タンパク質摂取量 (g/日)	89.7 ± 8.4	81.5 ± 6.9
脂質摂取量 (g/日)	55.1 ± 16.2	69.2 ± 19.8 *
炭水化物摂取量 (g/日)	257.2 ± 50.3	298.3 ± 58.5
カルシウム摂取量 (mg/日)	672.0 ± 108.1	905.3 ± 122.3 *

平均±標準偏差 \* p < 0.05

表3 身体活動量

	低牛乳摂取 (200 ml未満/日)	高牛乳摂取 (200 ml以上/日)
平均歩数 (歩/日)	6650 ± 2817	7603 ± 2731 *
平均中強度活動時間 (分間/日)	15.0 ± 11.0	20.2 ± 15.0 *
通常歩行速度 (m/秒)	1.27 ± 0.20	1.32 ± 0.15 *
最大歩行速度 (m/秒)	2.08 ± 0.20	2.03 ± 0.35

平均±標準偏差 \* p &lt; 0.05

表4 体組成値および血清アルブミン値

	低牛乳摂取 (200 ml未満/日)	高牛乳摂取 (200 ml以上/日)
体幹部推定筋量 (kg)	20.3 ± 3.4	22.0 ± 3.9 *
補正四肢筋量 (kg/m <sup>2</sup> )	8.7 ± 1.5	9.1 ± 1.6 *
体脂肪量 (kg)	15.6 ± 5.4	14.8 ± 4.3
体幹部脂肪量 (kg)	9.5 ± 3.2	9.2 ± 2.6
除脂肪量 (kg)	38.0 ± 6.6	41.4 ± 7.6
踵骨のYAM比 (%)	87.6 ± 9.9	91.3 ± 8.9 *
血清アルブミン (g/dl)	4.29 ± 0.34	4.42 ± 0.18 *

平均±標準偏差 \* p &lt; 0.05

YAM比：若年成人平均値に対する割合

表5 牛乳摂取量と各変数との偏相関係数

	全体	男性	女性
血清アルブミン	0.17 *	0.15	0.12
筋量（四肢）	0.19 *	0.19 *	0.13
音響的骨評価値	0.17 *	0.17	0.19 *
平均歩数	0.23 *	0.25 *	0.14
平均中強度活動時間	0.25 *	0.28 *	0.21 *

\*  $p < 0.05$

# 高齢者の生涯スポーツ実践における身体運動と組み合わせる牛乳飲用習慣の形成が免疫応答と認知機能へ及ぼす効果

北海道大学大学院教育学研究院人間発達科学分野：水野 眞佐夫

## 1. 研究の目的

本研究は、運動習慣が未形成である高齢者の男女を対象として、軽強度運動である生涯スポーツ実践の構築を目指した26週間にわたる健康ボウリング教室において、週1回のリーグ戦プレー時における牛乳飲用が及ぼす安静時の自律神経機能、免疫機能、認知機能、全身疲労感、そして、メンタルヘルスへの効果を明らかにすることを目的とした。

(1) 作業仮説1. 毎回のボウリングプレー時における牛乳飲用は、非アミノ酸含有スポーツドリンク飲用と比較して、試技中の集中力を高める一方で試技後の全身疲労感を軽減するとともに気分変化の高揚を認めてメンタルヘルスの維持・増進を誘導する。

(2) 作業仮説2. ボウリングプレー時の牛乳飲用は、非アミノ酸含有スポーツドリンク飲用と比較して、安静時における交感神経・副交感神経機能のバランスと免疫機能、並びに、認知機能へ及ぼす改善効果が高い。

## 2. 研究方法

### 2. 1. 研究対象者

本研究は、北海道ボウリング場協会が後援する札幌市（北区・白石区）、室蘭市、旭川市、帯広市の5施設において開催される高齢者を対象とした「生涯スポーツ・健康ボウリング教室」の参加者216名（男性69名、女性147名）を対象とした（平均年齢66歳、55-84歳）。ボウリング時に摂取する補助栄養の効果は、8名（男性4名、女性4名）を対象として実施した（年齢61-68歳、身長147-171cm、体重44-67kg）。本研究は、北海道大学教育学研究院倫理委員会の承認を得て、対象者に研究の目的、内容、方法等の説明を行い、文書による同意を得た上で実施した。

### 2. 2. 実験プロトコル

運動習慣の形成に関連した健康づくりを含むボウリングの理論と実技から構成される健康ボウリング教室（6週間）の開催第1週目（0週）、連続して開催される第1タームとする10週間のリーグ戦最終日（16週後）、及び、第2タームとする10週間のリーグ戦最終日（26週後）において、安静時における自律神経活動指標の測定と認知機能の評価、及び、質問票による身体活動量と心の健

康度の評価を実施した。また、リーグ戦日前後を含む 3 日間における栄養調査を思い出し記述法を用いた調査票を回収した。

ボウリングプレー時の集中度と全身疲労感の主観的評価は、第 1 タームと第 2 ターム・リーグ戦ゲーム前後に毎回測定を実施した。各ターム・リーグ戦最終日にはプレー前の安静時において、唾液採取による免疫機能と生体ストレスマーカーの測定を実施した。

ボウリングプレー時における補助栄養飲用は、第 1 タームにおいて対象者を無作為に牛乳・ヨーグルト群と非アミノ酸含有スポーツドリンク群の 2 群に分け、第 2 タームにおいて飲用物を交差する 2 条件交差法を用いた。牛乳群における補助栄養はタンパク質 17.0g、糖質 24.3g、脂質 20.3g を含有する 500ml 飲料 (398kcal, よつ葉牛乳、よつ葉乳業)、プラセボ群は糖質置換による非アミノ酸含有飲料として、タンパク質 0g、糖質 33.5g、脂質 0g を含有する 500ml 飲料 (135kcal、ポカリスエット、大塚製薬) をプレー開始前と試技中に数回に分割して経口摂取した。

### 2. 3. 自律神経活動指標の測定

安静時における自律神経機能の評価は、加速度脈波測定器 (TAS9 パルスアナライザープラス、YKC、Tokyo、Japan) を用いて、非利き手人差し指における心拍変動パワースペクトル (HRV) 解析を実施した。測定により得られたパワースペクトルのうち、低周波成分 (Low-Frequency (LF) 0.04~0.15Hz) と高周波成分 (Hi-Frequency (HF) 0.15~0.4Hz)、及び、総パワー (Total Power : TP) を求め、HF を副交感神経活動、TP を総自律神経活動の評価指標とする。また LF/HF 比を求めて、交感神経活動の評価基準とした。

### 2. 4. 認知機能の評価

安静時における認知機能の評価は、カラーワードテストを用いて実施した。カラーワードテストは、文字の意味と異なる色のついた色名单語の色を発音する際に、単に色を発音するよりも反応が遅くなる現象 (ストループ効果) を用いたテストであり、選択的注意能力の指標として提唱されている。

本研究では、最初に 4 種類の色のカラーパッチ (円形) を 48 個配列し、その色名を発音させた (色読み課題)。その後続けて、色名と表記の色の異なる語を 48 語配列し、その色名を発音させた (干渉課題)。学習効果を抑制するために、3 種類の問題を用意し、ランダムに組み合わせて実施した。対象者にはできるだけ早く正確に読むことを指示するとともに、実験開始前に練習用として用意した 24 個の色読み課題と 24 語の干渉課題の問題を用いて、全ての対象者において練習を 1 回試行した。48 個 (語) から構成された色読み課題と緩衝課題の発

音開始から終了までにかかった時間と誤答数をそれぞれ測定した。本研究では、色読み課題と緩衝課題のそれぞれの回答時間、色読み課題の解答時間と緩衝課題の解答時間の差（ストループ干渉量）、及び、誤答数を認知機能の指標として用いた。

## 2. 5. 免疫機能と生体ストレスマーカーの評価

牛乳・ヨーグルトの摂取を組み合わせた運動習慣の形成が免疫機能と生体ストレスマーカーへ及ぼす効果について、サリベットを用いた唾液採取により免疫機能の指標として免疫グロブリンの一つである唾液 IgA 濃度、及び、生体ストレス指標として唾液コルチゾール濃度と唾液クロモグラニン A 濃度を測定した。各指標の測定は臨床検査機関に委託して実施した。

## 2. 6. 質問票調査

身体活動量アンケート（International Physical Activity Questionnaire ; IPAQ）を用いて、3 段階（歩く、中等度運動、強い運動）による運動強度と運動時間から 1 週間当たりの運動量（エクササイズ）を測定した。

心の健康度の指標として、日本語版 General Health Questionnaire (GHQ28) を用いることとする。日本語版 GHQ28 により、「身体的症状」「不安と不眠」「社会的活動障害」「うつ傾向」の 4 因子に対する尺度得点と総合点を計算して評価した。

ボウリングプレー時における全身疲労感の主観的評価は、Visual Analogue Scale (VAS) 法を用いて実施した。集中度の評価は、目盛の無い 10cm の直線状において、左端が集中が全くできない状態、右端が（想定できる範囲の）最大の集中力を発揮できる状態とし、集中度の水準をマークさせた。同様に全身疲労感の評価は、左端が全身疲労感が全くない状態、右端が（想定できる範囲の）最大の全身疲労感の状態とし、全身疲労感の状態をマークさせて長さ（cm）を測定した。

## 2. 7. 統計処理

各指標の群間の経時的変化について対応のある二元配置分散分析を行い、分散分析により有意差が認められた場合は、下位検定として Tukey 補正法を用いて差異を同定した。統計学的有意水準は 5%未満とした。

## 3. 結果と考察

### 3. 1. 牛乳飲用がゲーム集中度と全身疲労感へ及ぼす効果

週 1 回・10 週間のボウリング・リーグ戦を 1 タームとした 20 週間に及ぶ 2 タ



ームのリーグ戦において、被検者を無作為に 2 群化して 2 種類の飲料の摂取順番を相殺して分析を行った。その結果、ゲーム時における集中度（牛乳  $4.1 \pm 3.3$  cm、スポーツドリンク  $3.5 \pm 2.9$  cm）とゲーム前後の全身疲労感の平均値の評価（図 1）では、牛乳とスポーツドリンクの両条件間の差は認められなかった。一方、牛乳飲用条件では翌日に全身疲労感がすでに軽減されているのに対して、スポーツ飲料飲用条件では翌日は全身疲労感が停滞し 2 日後に有意に軽減する結果を得た（図 1）。

乳タンパク質を構成する分岐鎖アミノ酸の摂取効果として、試技中の中枢性疲労感の軽減・集中度の増加を予想したが、ボウリング 3 ゲームの運動強度程度では期待された効果は誘導されなかったと考えられる。一方、3 ゲーム試技によって誘導された中枢性、及び、末梢性の疲労感は、牛乳とスポーツドリンクの摂取の比較において、ゲーム当日は同程度であっても、牛乳飲用により速やかな回復をもたらすことが示唆される結果であった。

### 3. 2. 牛乳飲用が免疫機能と生体ストレスマーカーへ及ぼす効果

免疫機能の指標である唾液 IgA 濃度は、スポーツ飲料飲用条件においては統計学的に有意な変化は認められなかったのに対して、牛乳飲用条件においては 80% の増加を示した（図 2）。生体ストレスマーカーである唾液コルチゾール濃度と唾液クロモグラニン A 濃度蛋白換算値において、10 週間のリーグ戦前後では変化がなく、また、両飲用条件間で有意な差は認められなかった（図 3）。以上の結果から、10 週間のリーグ戦ボウリング試技と組み合わせた牛乳飲用は、非アミノ酸含有スポーツドリンク飲用と比較して、免疫機能の更新を誘導することが示唆された。

### 3. 3. 牛乳飲用が認知機能、自律神経機能とメンタルヘルスへ及ぼす効果

カラーワードテストを用いて認知機能の評価を行った結果、色読み課題と緩衝課題に対する回答時間、誤答数、及び、回答時間差（ストループ干渉量）において牛乳飲用条件とスポーツドリンク飲用条件との間に有意な変化は認められなかった（図 4）。同様に、安静時における自律神経機能（図 5）とメンタルヘルスの評価においても、牛乳飲用条件とスポーツドリンク飲用条件との間に有意な変化は認められなかった。

### 3. 4. まとめ

ボウリングプレー時における牛乳飲用は、非アミノ酸含有スポーツドリンク飲用と比較して、翌日と 2 日後の全身疲労感を軽減することが判明した。一方で、牛乳飲用が試技中の集中力を高めるとともに気分変化の高揚を認めてメン

タルヘルスの維持・増進を誘導するとした仮説を支持する結果は、本研究では得られなかった。

ボウリングプレー時の牛乳飲用は、スポーツドリンク飲用と比較して、安静時における免疫機能の向上を誘導することが明らかとなった。しかし、牛乳飲用による交感神経・副交感神経機能のバランスと認知機能へ及ぼす改善効果は、認められなかった。

今後の課題として、ボウリングプレー時における牛乳飲用の習慣化が日常生活における牛乳乳製品の摂取状況に変化を与えるのか、また、もし運動と組み合わせた牛乳乳製品の摂取以外の生活場面での牛乳乳製品の摂取量の増加が期待される時、ボウリングプレー時の全身疲労感と安静時における免疫機能の指標に及ぼす効果についての検討が重要であることが明らかとなった。

## 全身疲労感

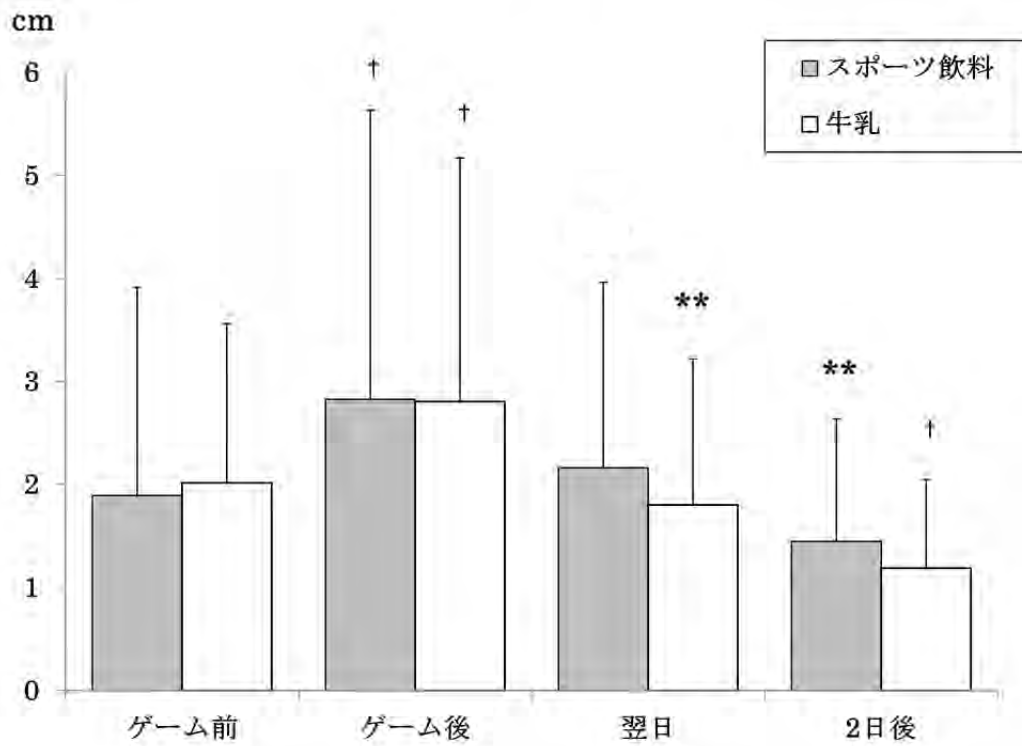


図1. Visual Analog Scale 法による全身疲労感の推移 (平均値 $\pm$ SD,  $n=8$ )  
†ゲーム前と比較しての有意差( $p<0.05$ ), \*\*ゲーム後と比較しての有意差( $p<0.01$ )

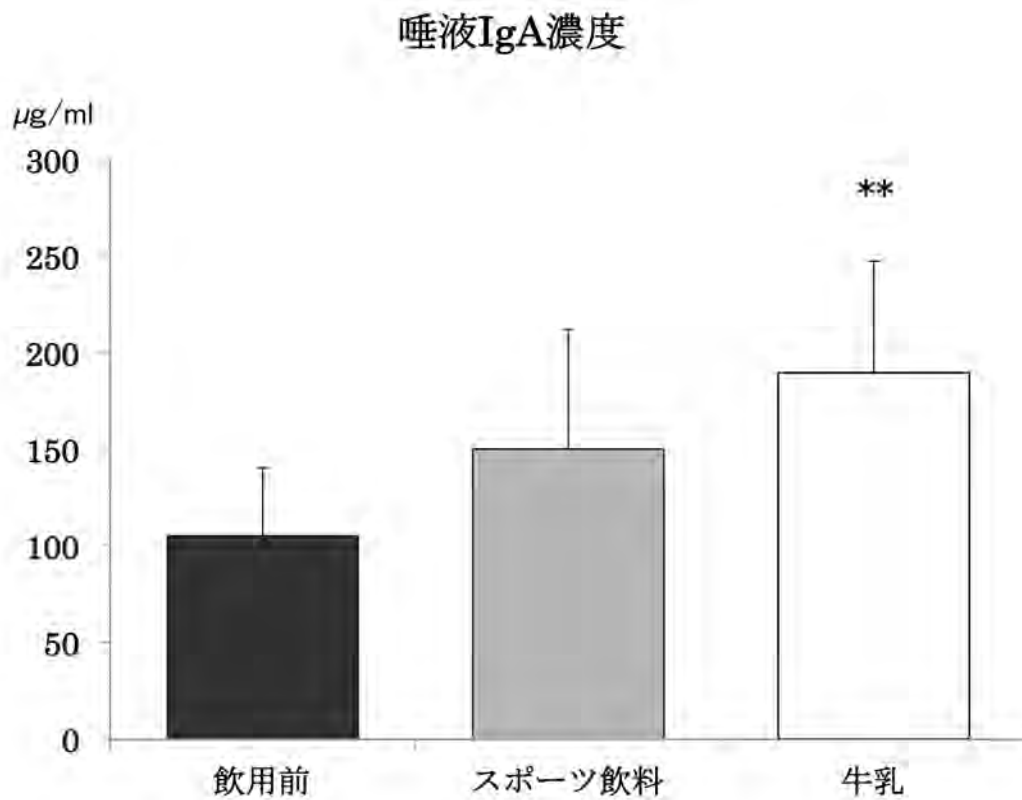


図 2. 免疫機能の指標としての唾液 IgA 濃度へ及ぼす飲用条件の効果 (平均値 ± SD,  $n=8$ )

\*\*飲用前と比較しての有意差 ( $p<0.01$ )

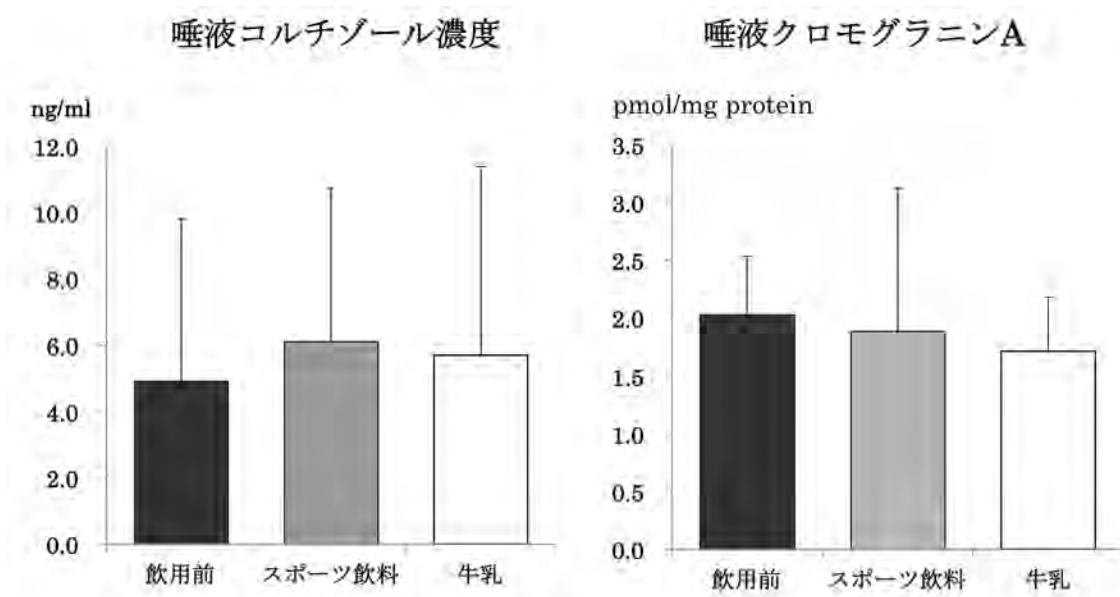


図 3. 生体ストレスマーカーとしての唾液コルチゾール濃度と唾液クロモグラニン A 濃度蛋白換算値へ及ぼす飲用条件の効果 (平均値±SD, n=8)

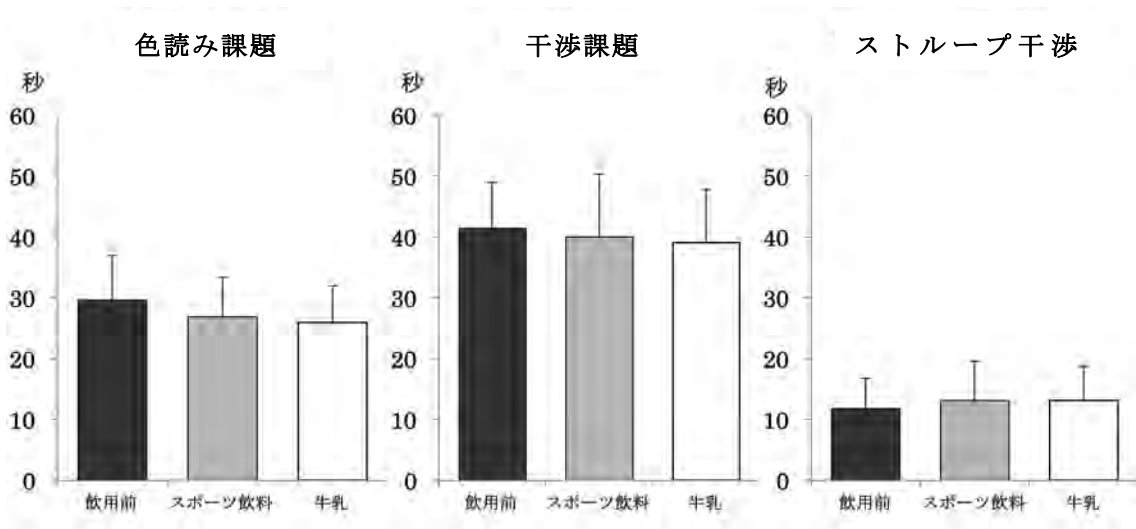


図 4. 認知機能の指標としてのカラーワードテスト (色読み課題と干渉課題) 回答時間とストループ干渉量 (2 課題の回答時間差) へ及ぼす飲用条件の効果 (平均値±SD, n=8)

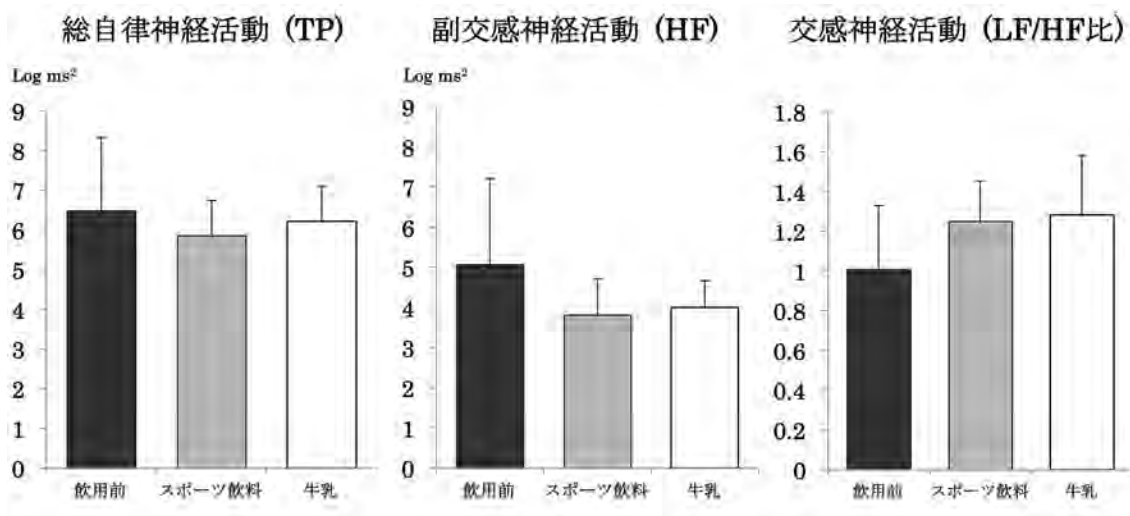


図 5. 自律神経機能の指標へ及ぼす飲用条件の効果 (平均値±SD,  $n=8$ )

# 高齢者の牛乳飲用が栄養状態および認知機能低下に及ぼす影響

東京都健康長寿医療センター研究所：成田 美紀  
新開 省二  
谷口 優

## 要旨

牛乳の習慣的摂取が認知機能低下に対する影響を明らかにすることを目的として、地域高齢者を対象とした研究を行い、牛乳の習慣的摂取が血中の栄養関連バイオマーカーに及ぼす影響を検討した上で、認知機能低下との関連を調べた。2003年および2013年に実施した介護予防健診に参加した70歳以上の住民411名および405名に対して、習慣的な摂取栄養素量と食品摂取量を調査し、牛乳摂取の動向および栄養学的特徴を調べた結果、2003年からの10年で牛乳摂取量は有意に増加し、中でも低脂肪乳の摂取量が増加していた。年齢階級が高くなることで、牛乳摂取量に違いは見られなかった。牛乳飲用の割合が高くなるにつれて、1日あたりのエネルギー摂取量は高くなり、たんぱく質および脂質のエネルギー比率が高く、カルシウムをはじめ、カリウム、リン、ビタミンB群など微量栄養素に富んだ、質の高い食事を摂取していることが確認された。将来の栄養状態の低下に牛乳摂取は寄与してはいなかったが、横断的関連では、牛乳飲用の割合が高い者は、血中脂質指標としてのHDLコレステロール、貧血指標としてのヘモグロビンおよびヘマトクリットがいずれも有意に高かった。2003年調査時にMMSE得点が25点以上の参加者を最大5年間追跡した222名に対して、MMSE得点が3点以上低下した場合を認知機能低下と定義し、交絡要因を調整して牛乳摂取との関連を調べた結果、牛乳摂取の割合が低いほど認知機能低下が起りやすく、その傾向は女性より男性に強いことがわかった。高齢期には、低栄養対策として牛乳をはじめとした食品をバランスよく摂取することが将来の認知機能低下を抑制し、認知症を予防するためにも重要と考えられる。

## 緒言

後期高齢期は、心身の機能低下または社会的紐帯の変化により、食事量の減少（総摂取カロリーの減少）、中でも動物性たんぱく質や脂質が減少するような低栄養傾向が増えてくる。高齢期に適切な食を通じて低栄養を予防することは、筋肉や骨量、体力を維持する上で重要である。低栄養を予防する上で、動物性たんぱく質や脂質、カルシウムなどをバランスよく含有している牛乳は理想的な食品であると考えられる。

一方、認知症の前駆段階にある認知機能低下は、高齢期の栄養状態と強く関連することが知られている。先行研究によると、乳製品の摂取は、認知機能低下の予知因子である心血管疾患及びメタボリックシンドロームの発症に対して予防的な効果をもつことが報告されているが<sup>1-3)</sup>、認知機能低下に対する影響についての報告はあまり見られていない。本研究では、群馬県草津町の地域在宅高齢者を対象とした過去10年間の食品摂取調査データを元に、牛乳の習慣的摂取が血中の栄養関連バイオマーカーに及ぼす影響を検討した上で、牛乳の習慣的摂取と認知機能低下との関連性を明らかにすることを目的とする。

## 方法

### 1 対象および方法

群馬県草津町において実施された介護予防健診受診者を研究対象とした。2003年調査では、70歳以上の住民429名を対象として、食品摂取状況についてBDHQ（簡易型自記式食事歴法質問票）を用いて、1ヶ月間の習慣的な摂取栄養素量と食品摂取量を調査した<sup>4)</sup>。2013年にも65歳以上の住民608名を対象に介護予防健診を実施し、2003年と同様のBDHQ調査により習慣的な食品摂取状況を把握した。この2つのコホートを、牛乳摂取状況の動向および栄養学的特徴、牛乳の習慣的摂取が血中の栄養関連バイオマーカーに及ぼす影響の双方を検討するための対象とした（図1）。同町では、毎年介護予防健診を実施している。今回牛乳の習慣的摂取と認知機能低下との関連性を検討するために用いたデータは、2003年調査参加者を5年後の2008年まで最大5年間追跡したものである（図2）。

本調査では、食品摂取状況と同時に、認知機能、生活習慣、既往歴、血液検査、体組成、身体機能などのデータも収集を行った。本研究では、赤字で示した調査項目を分析に供した（図3）。

### 2 解析方法

BDHQより得られた栄養素等摂取量と食品群別摂取量は、エネルギー摂取量と相関が認められるため、エネルギー調整後の値を用いた<sup>5,6)</sup>。今回は密度法による調整を行い、エネルギーを産生する主要栄養素においては1日の摂取エネルギー摂取量の割合（%E）、エネルギーを産生しない微量栄養素および食品群別摂取量においては1日の摂取エネルギー1000kcalあたりの摂取量（g, mg, または $\mu\text{g}/1000\text{kcal}$ ）を算出した。なお、分析に供した項目は、以下の通りである。

- A. 料理レベル：食品バランスガイド7群（主食、副菜、主菜、乳、果物、菓子、酒）におけるサービング数(SV)
- B. 食品レベル：15食品群（穀類、いも類、砂糖、豆類、緑黄色野菜、その他の野菜、果物、魚介類、肉類、卵類、乳類、油脂類、菓子類、嗜好飲料、調味料）
- C. 栄養素レベル
  - C-1 主要栄養素：1日あたりのエネルギー摂取量、たんぱく質エネルギー比、脂質エネルギー比（および飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、n-3系脂肪酸、n-6系脂肪酸、コレステロール）、炭水化物エネルギー比
  - C-2 微量栄養素：ミネラル（Na、食塩相当量、K、Ca、Mg、P、Fe、Zn、Cu、Mn）、ビタミン（レチノール、V.D、 $\alpha$ トコフェノール、V.B<sub>1</sub>、V.B<sub>2</sub>、V.B<sub>6</sub>、V.B<sub>12</sub>、葉酸、ナイアシン、パントテン酸、V.C）
  - C-3 その他栄養素：食物繊維量（水溶性食物繊維、不溶性食物繊維、総量）

また、過大過小評価者として、摂取エネルギー申告値が食事摂取基準で示されている各年齢区分の身体活動レベルIに相当する推定エネルギー必要量の半分未満及び身体活動レベルIIIの1.5倍以上の申告をした者を除外した上で<sup>7)</sup>、下記の分析を行った。



### 1) 牛乳摂取状況の動向および栄養学的特徴

2003年調査及び2013年の2回の調査データにおいて、各コホートにおける横断的比較を行った。性・年齢階級（5歳単位）別に低脂肪乳、普通乳、合計の牛乳摂取量を算出し、牛乳摂取状況の動向を調べた。

次に、合計の牛乳摂取量を男女別に三分位に分け、性・年齢階級別に料理レベル、食品レベル、および栄養素レベルでの比較を行い、牛乳摂取による栄養学的特徴を検討した。個人因子および心身の機能・構造に関連する指標についても比較を行い、牛乳摂取による特性を検討した。

### 2) 牛乳の習慣的摂取が血中の栄養関連バイオマーカーに及ぼす影響

分析はまず、牛乳の習慣的摂取と血中栄養関連バイオマーカーの横断的比較を行った。2003年及び2013年の各コホートにおいて、牛乳摂取量を三分位に分け、性・年齢階級の影響を調整した一般線形モデルによる分析を行い、生化学検査値との関連を調べた。

次に、2003年と2013年の両方の調査に参加した77名を対象として、牛乳摂取量を三分位に分け、各年次の生化学検査値について性、年齢階級および総エネルギー摂取量の影響を調整した反復測定による一般線形モデルによる分析を行い、牛乳の習慣的摂取による10年後の血中栄養状態への縦断的影響を調べた。

### 3) 牛乳の習慣的摂取と認知機能低下との関連性

認知機能は、臨床現場や研究で広く用いられているMMSE(Mini-Mental State Examination)により評価した。2003年調査参加者429名のうち、MMSE得点が25点以上であり、2008年調査までの間に最低1回以上受診し、解析に用いる全てのデータがそろっている222名（最大追跡期間5年）を分析対象とした。追跡期間中のMMSE得点の変化の分布を調べ、得点が3点以上低下した場合を認知機能低下と定義した。認知機能低下あり・なしの二群間で、初回調査時（2003年）の特性を比較した。牛乳の習慣的摂取と認知機能低下との関連性は、多重ロジスティック分析を用いて検討した。独立変数は2003年時点の牛乳摂取状況で、第3分位(Highest)を参照としてカテゴリーで投入した。また、認知機能低下を従属変数とした。その際、6つのモデルを設定した。モデル1は、共変量として個人因子（2003年時点の性、年齢階級、教育年数）を投入した。モデル2は、モデル1に加え、単変量解析で認知機能低下と関連性の高い変数を投入した。モデル3は、モデル2に加え、生活習慣を投入した。その後、モデル4では、慢性疾患の影響を見るため、モデル2に加えて2003年時の牛乳摂取と関連のあった既往歴を投入し、モデル5では、血液関連バイオマーカーの影響を見るため、モデル2に加えて2003年時の牛乳摂取と関連のあった生化学検査値を投入した。最終モデルは、モデル2に加え、モデル3からモデル5において認知機能低下と関連性の高い変数のみを選択して投入した。これらのモデルより、牛乳の習慣的摂取と認知機能低下との間にあるメカニズムを考察した。

## 結果

### 1) 牛乳摂取状況の動向および栄養学的特徴

性・年齢階級別に 1000kcal あたりの低脂肪乳、普通乳、合計の牛乳摂取量を算出し、2003 年および 2013 年調査における牛乳摂取状況の動向を調べた結果を示す（図 4, 5）。1000kcal あたりの牛乳摂取量は、男性より女性が多く、2003 年より 2013 年の調査参加者が多く摂取していた。脂肪含有量の異なる二種の成分乳別に比較をしたところ、普通乳の摂取量には変わりがなく、低脂肪乳の摂取が増えていることがわかった。低脂肪乳の飲用者は、2003 年で 4.4%から 17.0%に増えた一方、普通乳の飲用者は、2003 年で 86.4%、2013 年で 83.9%であった。2003 年時の低脂肪乳摂取量の牛乳合計摂取量に対する割合は約 5%、2013 年時で約 13%に増加した。この 10 年間で低脂肪乳の飲用者や摂取量は増えているが、全摂取に対する割合は少なかったことから、牛乳についての分析は、脂肪量を考慮した成分乳に分けず、合計摂取量で分析を行うこととした。

1000kcal あたりの牛乳摂取量を三分位に分け、2003 年および 2013 年の各年次において、性・年齢階級を調整して栄養素等摂取量および食品群別摂取量との関連を比較し、栄養学的特徴を調べた結果を示す。2003 年の調査参加者において、料理レベルでは、牛乳摂取量が多くなるにつれて果物の摂取が有意に増加し、主食および菓子の摂取が有意に減少した（表 1）。食品レベルでは、牛乳摂取量が多くなるにつれて、穀類、砂糖・甘味料類、菓子、嗜好飲料の摂取が有意に減少した（表 2）。栄養素レベルでは、主要栄養素において、牛乳摂取量が多くなるにつれて、たんぱく質エネルギー比と脂肪エネルギー比（および飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸）が有意に増加する一方、炭水化物エネルギー比の有意な減少が見られた（表 3）。微量栄養素においては、牛乳摂取量が多くなるにつれて、カリウム、カルシウム、リン、亜鉛、ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>6</sub>、パントテン酸が有意に増加していた（表 4）。男女で傾向が異なっていた項目は、料理レベルでは果物、食品レベルでは緑黄色野菜および果物、栄養素レベルではビタミン C であった。いずれも、男性のみ牛乳摂取の第 3 分位 (highest) において、これらの項目における摂取量が多くなるが、女性は違いが見られなかった。2013 年の調査参加者においても概ね同様の傾向が見られたが、料理レベルでは菓子ではなく酒類の有意な摂取減少、食品レベルでは菓子ではなく調味料の有意な摂取減少が見られた。また、栄養素レベルでは、主要栄養素において、牛乳摂取量が増えるにつれてたんぱく質エネルギー比率の増加や炭水化物エネルギー比率の減少は見られなかった。微量栄養素においては、牛乳摂取量が増えるにつれて亜鉛およびビタミン B<sub>6</sub> の増加は見られなかったが、ビタミン C の有意な増加とマグネシウムおよび葉酸が増加する傾向が見られた。

牛乳摂取量三分位と個人因子および心身の機能・構造に関連する指標との関連について調べた結果を示す（表 5）。2003 年の調査参加者において、生活習慣は、牛乳摂取が多いと喫煙者が少ない傾向にあった。既往歴は、牛乳摂取が少ないと高血圧の既往者が多い傾向にあった。栄養状態は、牛乳摂取が多いと 1 日あたりの摂取エネルギーが有意に少なかった。身体機能は、牛乳摂取が多くなると握力が強くなる傾向が見られ、また最大歩行速度が有意にはよくなっていた。心理的機能、認知機能、高次生活機能に関する項目は、牛乳摂取の第 3 分位 (highest) において GDS 得点が有意に低く、牛乳摂取が増えるにつれて MMSE 得点および老研式活動能力指標の点数が有意に高かった。2013 年調査参加者において、2003 年調査での特性結果と比較すると、生活習慣では喫煙ではなく飲酒との間に有意な関連が見ら

れた。既往歴はどの疾病においても有意な差は見られなかった。身体機能も、いずれの項目においても有意な差は見られなかった。心理的機能、認知機能、高次生活機能に関する項目は、老研式活動能力指標得点のみ 2003 年調査の特性結果と同様の傾向を示した。

## 2) 牛乳の習慣的摂取が血中の栄養関連バイオマーカーに及ぼす影響

2003 年及び 2013 年の各コホートにおいて、牛乳摂取量を三分位に分け、性・年齢階級の影響を調整した一般線形モデルによる分析を行い、生化学検査値との関連を調べた結果を示す (表 6)。2003 年調査において、牛乳摂取量が多くなるほどヘモグロビン、ヘマトクリット、および HDL コレステロールが有意に高くなったが、2013 年調査にこのような傾向は見られなかった。

次に、2003 年と 2013 年の両方の調査に参加した 77 名を対象として、牛乳摂取量を三分位に分け、各年次の生化学検査値について性、年齢階級および総エネルギー摂取量の影響を調整した反復測定による一般線形モデル分析を行い、牛乳の習慣的摂取による 10 年後の血中栄養状態への縦断的影響を調べた結果を示す (表 7)。いずれの血中の栄養関連バイオマーカーの変化に対しても、牛乳摂取量は影響していなかった。

## 3) 牛乳の習慣的摂取と認知機能低下との関連性

平均追跡期間 3.8 年の間、222 名中 44 名(19.8%)に認知機能低下がみられた。認知機能低下の有無別に見た初回調査時 (2003 年) の特性を比較した (表 8)。認知機能低下あり群は、低下なし群に比べ、有意に年齢が高い、握力が弱い傾向、MMSE 得点が有意に高い、健診参加回数が有意に少ない、などの特徴がみられた。

次に、密度法によりエネルギーを調整し、1000kcal あたりの牛乳摂取量を男女別に 3 分位に分けた上で、認知機能低下との関連を調べた結果を示す (表 9)。単変量解析で牛乳摂取量と認知機能低下との関連を見ると、数値が最も高い第 3 分位 (highest) に対する第 1 分位 (lowest) のオッズ比は 2.10 (95%CI 0.90-4.90,  $p=0.085$ ) であり、認知機能低下のリスクが高い傾向にあった。モデル 1 において個人因子を調整すると、第 1 分位 (lowest) のオッズ比は 2.13 (95%CI 0.89-5.10,  $p=0.091$ ) であった。モデル 2 において、モデル 1 に加えて単変量解析で認知機能低下と関連性の高い変数を調整すると、第 1 分位 (lowest) のオッズ比は 2.10 (95%CI 0.83-5.30,  $p=0.118$ ) となった。モデル 2 に加えて、モデル 3 において生活習慣を調整すると第 1 分位 (lowest) のオッズ比は 2.32 (95%CI 0.89-6.05,  $p=0.084$ )、モデル 4 において 2003 年時の牛乳摂取と関連のあった既往歴を調整変数に加えると第 1 分位 (lowest) のオッズ比は 2.46 (95%CI 0.94-6.46,  $p=0.068$ ) となり、認知機能低下との関連性は強くなったが、栄養関連バイオマーカーを調整したモデル 5 では第 1 分位 (lowest) のオッズ比は 2.11 (95%CI 0.82-5.43,  $p=0.122$ ) であり、モデル 2 とほぼかわらなかった。最終モデルとして、モデル 2 に加えてモデル 3 からモデル 5 において認知機能低下との関連性が高かった喫煙および高血圧既往を選択して投入したところ、第 1 分位 (lowest) のオッズ比は 2.73 (95%CI 1.01-7.34,  $p=0.047$ ) となり、認知機能低下と有意な関連性がみられた。性別では、女性においては有意差がみられず、男性により強い関連性がみられた。

## 考察

牛乳・乳製品は、栄養学的価値として、高齢者の低栄養予防に必要な栄養素をバランスよく含有している。前期高齢期から後期高齢期に移行する際の牛乳飲用状況の変化および低栄養予防に必要な各栄養素の摂取に対する寄与を明らかにし、さらに将来の栄養状態の低下との関連を検討することは、高齢期における良好な食・栄養を実現するための牛乳摂取の意義として有用である。

本研究で検討した結果、2003年からの10年で牛乳摂取量は有意に増加し、中でも低脂肪乳の摂取量が増加していた。年齢階級が高くなることで、牛乳摂取量に違いは見られなかった。牛乳飲用の割合が高くなるにつれて、1日あたりのエネルギー摂取量は高くなり、たんぱく質および脂質のエネルギー比率が高く、カルシウムをはじめ、カリウム、リン、ビタミンB群など微量栄養素に富んだ、質の高い食事を摂取していることが確認された。将来の栄養状態の低下に牛乳摂取は寄与してはいなかったが、横断的関連では、牛乳飲用の割合が高い者は、血中脂質指標としてのHDLコレステロール、貧血指標としてのヘモグロビンおよびヘマトクリットがいずれも有意に高かった。さらに、MMSEにより評価された認知機能低下と牛乳摂取との関連を調べた結果、牛乳摂取の割合が低いほど認知機能低下が起こりやすく、その傾向は女性より男性に強いことがわかった。

栄養状態と認知機能低下との関連については、これまでの研究において、谷口や新開らが、血中赤血球数、アルブミン値およびHDLコレステロール値が低い高齢者では、後の認知機能が低下しやすいことを報告している<sup>8)</sup>。複数の栄養関連バイオマーカーが認知機能低下と関連していたことから、高齢期に出現しやすい低栄養状態が認知機能低下を促進すると考えられる。本研究においても、牛乳飲用の割合が少ないほどたんぱく質や脂質の主要栄養素や種々の微量栄養素が減少していたこと、また血中脂質の指標であるHDLコレステロールや貧血の指標であるヘモグロビンやヘマトクリットが減少していたことから、牛乳飲用の割合が少ない高齢者は、栄養不足の兆候を表していると思われる。

成人における牛乳・乳製品摂取の認知機能に関する影響については、いくつかの報告がある。当研究所においても、以前熊谷らが新潟県与板町のデータを用いて、食品摂取パターンと認知機能低下の関連について調べており、牛乳の高頻度摂取パターンが認知機能低下を抑制することを示唆している<sup>9)</sup>。しかし、これまで行われてきた研究の問題点として、交絡要因の調整が不十分であること、追跡期間が十分でないこと、乳製品摂取の評価として乳製品中の脂肪量を考慮すべきこと、食品摂取頻度ではなく常時の1日当たり摂取量を評価すること、などが課題として残されてきた。本研究では、十分な追跡期間をとり、習慣的な牛乳飲用状況を詳細に検討し、さらに社会経済的要因のみでなく、生活習慣や認知機能低下と関連があるといわれる疾患既往などの交絡要因を調整することで、牛乳摂取と認知機能との潜在的関連性をより明らかにすることが可能となった。

高齢期に牛乳摂取の少ない者が認知機能低下のリスクを高める理由としては、いくつかの可能性が考えられる。はじめに、牛乳摂取の少ない者は、血中脂質の指標であるHDLコレステロール値およびヘモグロビン値が低かったことから、これらの血中栄養関連バイオマーカーの不足を介して認知機能低下のリスクにつながると考えられるが、今回これらの血液指標を調整しても、牛乳摂取状況の認知機能低下のリスクへの影響には変化がみられなかった。次に、認知機能低下の背景には血管性認知障害が存在している可能性があり<sup>10)</sup>、これらの動

脈硬化性疾患につながる慢性疾患の既往や生活習慣を介して認知機能低下のリスクにつながると考えられる。本研究における牛乳摂取の少ない者は、高血圧の既往者や喫煙者が多い傾向にあり、これらの慢性疾患既往や生活習慣を調整すると、牛乳摂取の認知機能低下に対するリスクが強まったことから、認知機能低下の背景に関与している可能性がある。第三に、低栄養に付随して生じる栄養素の欠乏が原因となって、認知機能低下のリスクにつながると考えられる。認知機能低下防止と種々の栄養素との関連について、近年 Vellas が総説として動向を報告している<sup>11)</sup>。栄養欠乏になる危険性のある虚弱高齢者において、特に抗酸化物質（ $\beta$ -カロテン、ビタミン C、ビタミン E、亜鉛、セレン）やビタミン B 群が不足しているという報告や、主要栄養素の中でも、脂肪酸は認知機能障害や認知症のリスクを変化させることが示唆されており、これらの栄養素は認知機能低下や認知症に対する予防因子として注目されている。また、Crichton らは乳製品摂取と認知機能についての総説が報告されており、牛乳もしくは乳製品の摂取が少ないと、認知機能低下や血管性認知症のリスクが高まることを報告している<sup>12)</sup>。本研究において、牛乳摂取が多い者は、1 日あたりのエネルギー摂取量については牛乳摂取が少ない者とそれほど変わりがないが、たんぱく質や脂質をより多く摂取していた。ただし、脂肪酸の中でも牛乳摂取量と関連が見られたのは飽和脂肪酸および一価不飽和脂肪酸のみであった。一方、微量栄養素においては、 $\beta$ -カロテンやビタミン E は関連していなかったが、ビタミン B 群をはじめとする微量栄養素に富んだ食生活を営んでいることが確認された。低栄養を防ぎ、かつ認知機能障害や認知症のリスクと関連のあるこれらの栄養素が充足されることで、将来の認知機能低下のリスクを抑止していたと思われる。

牛乳摂取による認知機能低下のリスクは女性より男性に強い関連性が認められた。本研究の対象特性として、女性よりも男性に栄養摂取の面において、牛乳摂取が多い者は緑黄色野菜や果物を多く摂取し、ビタミン C も多く摂取していたことから、牛乳摂取が男性により好ましい食習慣をもたらしており、このことが認知機能低下のリスクと関連している可能性がある。

本研究は、三つの特徴を有している。第一に、本調査は、高齢者総合機能評価の観点から悉皆調査により定期的に情報収集している。第二に、10 年間追跡観察したデータを使用し、長期の健康に対する詳細な分析が可能である。第三に、食事調査に使用する BDHQ は、栄養素などの摂取状態を定量的かつ詳細に調べるための質問票 DHQ の簡略版である。合計 102 の質問から構成され、30 種類以上の栄養素摂取量を算出でき、その妥当性は DHQ と同等であることが証明されている<sup>5, 6)</sup>。BDHQ を使用することにより習慣的な食品摂取状況を把握できると同時に、脂肪含有量の異なる二種の牛乳（普通乳、低脂肪乳）の摂取状況および長期の健康に対する影響を検討することができた。

今後の課題として、いくつか検討事項が残されている。まず、今回の調査では、研究対象人数が十分ではなく、対象地域が限定されていた。また、低脂肪乳の摂取している者や乳摂取量全体に対する低脂肪乳摂取量の寄与が少なかつたため、認知機能低下のリスクに対する乳製品摂取の評価として、乳製品中の脂肪量を考慮した分析が十分に検討できなかった。今後、対象地域や分析に必要な人数を増やすなど、さらなる検討が必要である。分析を行う上で、生活習慣や認知機能低下と関連があるといわれる疾患既往などの交絡要因を可能な限り調整したが、他に認知機能低下を予防する因子であるとされる抗酸化物質やビタミン B 群、脂肪など多くの項目については調整していない。今回の結果として、牛乳摂取が認知機能低

下のリスクと関連が見られた原因が牛乳単独の影響であるか、それとも牛乳を飲むことに伴う食構造因子の影響であるか検討する必要がある。

本研究をまとめると、地域高齢者を対象とした縦断研究により、牛乳摂取の割合が低いほど認知機能低下が起りやすく、その傾向は女性より男性に強いことがわかった。この背景として、高齢期の低栄養があると考えられる。高齢期には、低栄養対策として牛乳をはじめとした食品をバランスよく摂取することが将来の認知機能低下を抑制し、認知症を予防するためにも重要と思われる。

## 文献

- 1) Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Sharp DS, Burchfiel CM, Yano K: Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men. The Honolulu Heart Program. *Stroke*, 1996, 27, 813-818
- 2) Heaney RP, Rafferty K: Preponderance of the evidence: an example from the issue of calcium intake and body composition. *Nutrition Review*, 2009, 67, 32-39
- 3) 上西一弘, 田中司朗, 石田裕美, 細井孝之, 大橋靖雄, 門脇孝, 折茂肇: 牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームに関する横断的研究. *日本栄養・食糧学会誌*, 2010, 63(4), 151-159
- 4) 佐々木敏: 生体指標ならびに食事歴法質問票を用いた個人に対する食事評価法の開発・検証. 分担総合研究報告書, 厚生科学研究費補助金 がん予防等健康科学研究事業: 厚生科学研究費補助金がん予防等健康科学総合研究事業「健康日本 21」における栄養・食生活プログラムの評価方法に関する研究. 総合研究報告書 (平成 13~15 年度) 主任研究者 田中平三 (独立行政法人 国立健康・栄養研究所), 2004, 10-44
- 5) Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, et al.: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutrition*, 2011, 14, 1200-1211
- 6) Kobayashi S, Honda S, Kentarou M, et al.: Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *Journal of Epidemiology*, 2012, 22, 151-159
- 7) EBN JAPAN : BDHQ の過小過大申告 : 除外基準 . Available at <http://www.ebnjapan.org/developer-r/pdf/1005097.pdf>
- 8) Taniguchi Y, Shinkai S, Nishi M, Murayama H, Nofuji Y, Yoshida H, Fujiwara Y: Nutritional biomarkers and subsequent cognitive decline among community-dwelling older Japanese: a prospective study. *Journals of Gerontology Medical Sciences*, 2014. doi: 10.1093/gerona/glt286
- 9) 熊谷修, 藤原佳典, 天野秀紀, 藤田幸司, 新開省二, 渡辺修一郎: 地域高齢者の認知機能低下と食品摂取頻度パタンとの関連. *日本公衆衛生雑誌*, 2003, 50(suppl), 871
- 10) VI-6-4. 血管性認知症, 血管性認知障害. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 脳卒中合同ガイドライン委員会編, 日本脳卒中学会, 2009, pp. 267-270

- 11) Vellas B. 認知機能の低下防止と栄養. Nutrition Review, 2009, Sep. Available at [http://www.nncj.nestle.co.jp/asset-library/Documents/11-B\\_Vellas.pdf](http://www.nncj.nestle.co.jp/asset-library/Documents/11-B_Vellas.pdf)
- 12) Crichton GE, Bryan J, Murohy KJ, Buckley J : Review of Dairy Consumption and Cognitive Performance in Adults: Findings and Methodological Issues. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2010, 30, 352-3611

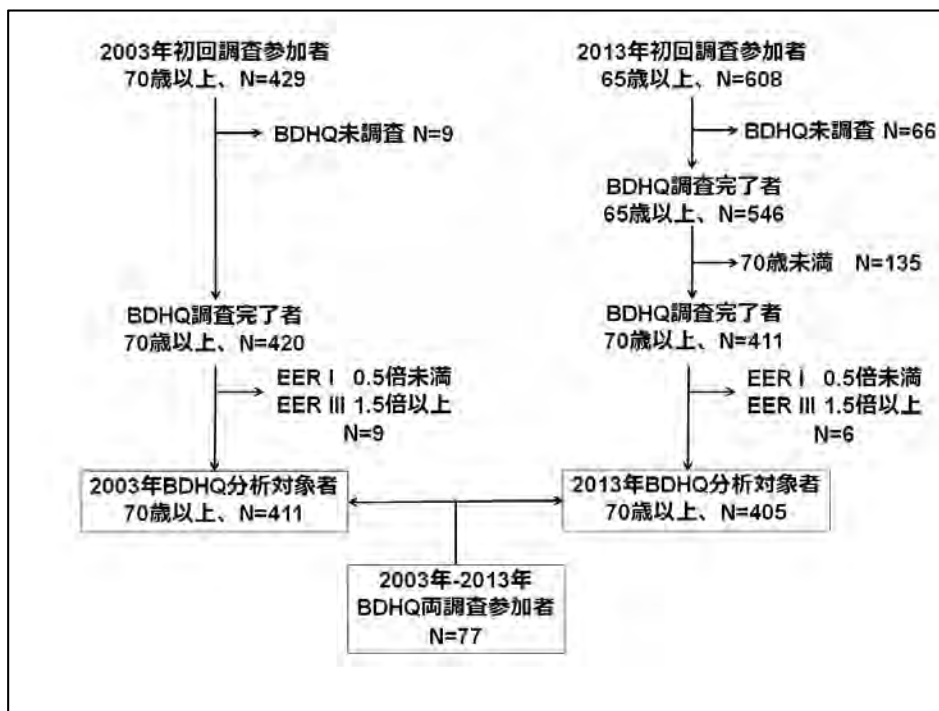


図1 「1) 牛乳摂取状況の動向および栄養学的特徴」 および  
「2) 牛乳の習慣的摂取が血中の栄養関連バイオマーカーに及ぼす影響」  
の分析対象者の選定過程



図2 「3) 牛乳の習慣的摂取と認知機能低下との関連性」  
の分析対象者の選定過程



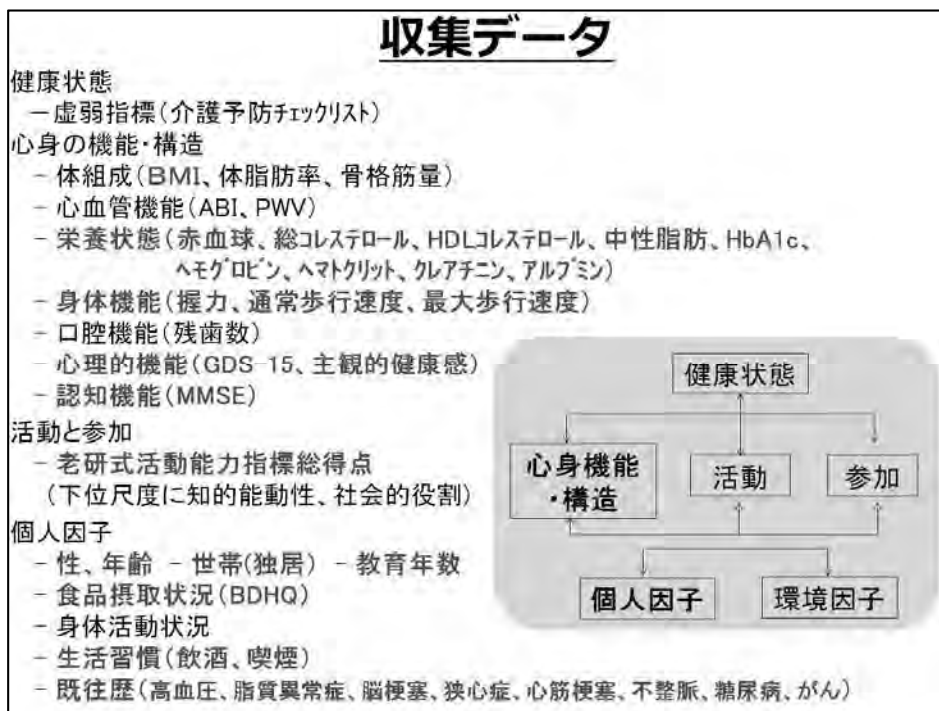
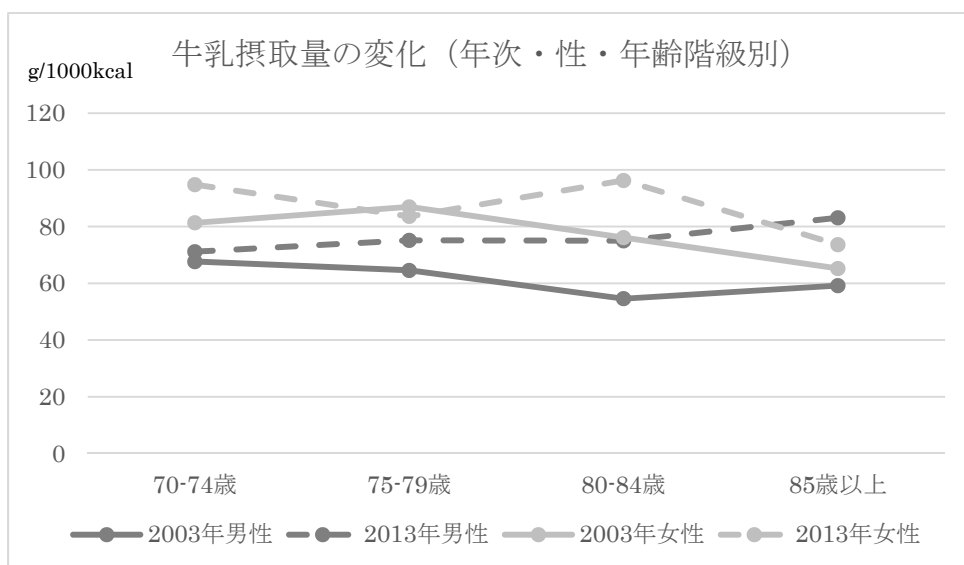
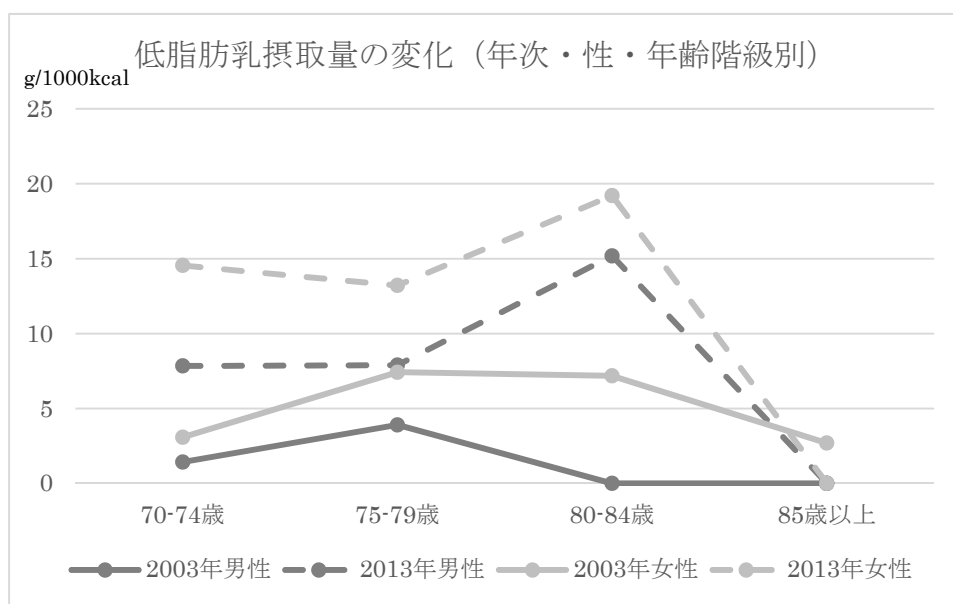


図3 分析に供した項目(赤字)

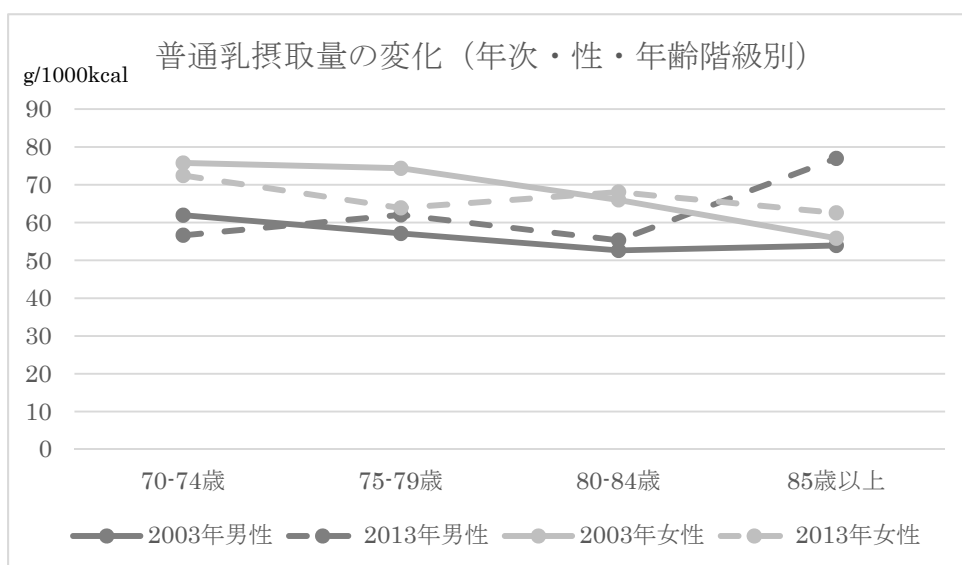


年次による主効果	P=0.003	交互作用(年次×性)	P=0.547
性による主効果	P=0.001	交互作用(年次×年齢階級)	P=0.412
年齢階級による主効果	P=0.581	交互作用(性×年齢階級)	P=0.382

図4 牛乳摂取量の横断的比較



年次による主効果	P=0.002	交互作用（年次×性）	P=0.953
性による主効果	P=0.068	交互作用（年次×年齢階級）	P=0.167
年齢階級による主効果	P=0.061	交互作用（性×年齢階級）	P=0.953



年次による主効果	P=0.535	交互作用（年次×性）	P=0.355
性による主効果	P=0.058	交互作用（年次×年齢階級）	P=0.461
年齢階級による主効果	P=0.642	交互作用（性×年齢階級）	P=0.403

図5 成分乳（低脂肪乳、普通乳）摂取量の横断的比較

表1 牛乳の習慣的摂取と料理レベル(食事バランスガイド・SV数)の関連

分類	男性				女性				主効果				交互作用		
	Lowest	Middle	Highest	Total	Lowest	Middle	Highest	Total	性	年齢階級	乳3分位	性×年齢	性×乳	年齢×乳	
	N	N	N	N	N	N	N	N							
主食SV	2003年	55	56	55	166	81	79	81	243						
	2013年	56	56	56	168	79	79	79	237						
副菜SV	2003年平均値	4.7	4.3	4.3	4.4	3.4	3.2	3.3	3.3	<0.001	0.007	0.005	0.088	0.119	0.336
	標準偏差	1.3	1.3	1.1	1.2	1.0	0.8	1.0	0.9						
主菜SV	2003年平均値	4.5	4.1	4.2	4.3	3.0	2.7	2.4	2.7	<0.001	0.366	0.013	0.539	0.481	0.127
	標準偏差	1.4	1.0	1.1	1.2	1.0	0.9	0.8	0.9						
乳SV	2003年平均値	6.3	6.4	6.3	6.3	5.6	5.8	5.8	5.7	<0.001	0.010	0.402	0.089	0.395	0.325
	標準偏差	2.6	2.2	2.4	2.4	1.8	1.9	2.1	1.9						
果物SV	2003年平均値	5.5	5.7	6.2	5.8	5.6	5.7	6.0	5.7	0.699	0.476	0.650	0.925	0.717	0.774
	標準偏差	2.4	1.8	2.5	2.3	2.3	1.8	2.3	2.1						
菓子SV	2003年平均値	9.6	9.8	9.4	9.6	7.9	9.1	8.1	8.3	0.005	0.009	0.263	0.660	0.627	0.789
	標準偏差	3.5	3.3	2.8	3.2	2.4	3.1	2.9	2.9						
酒SV	2003年平均値	9.8	9.8	9.1	9.6	8.7	9.1	9.1	9.0	0.009	0.054	0.944	0.446	0.610	0.084
	標準偏差	3.5	3.3	2.9	3.2	2.8	2.7	2.9	2.8						
2003年平均値	0.3	1.5	2.7	1.5	0.5	1.5	1.5	2.5	1.5	0.622	0.030	<0.001	0.610	0.092	0.973
	標準偏差	0.3	0.4	0.8	0.8	0.4	0.2	0.9	1.0						
2013年平均値	0.4	1.7	3.1	1.7	0.7	1.5	2.6	2.6	1.6	0.010	0.016	<0.001	0.466	<0.001	0.338
	標準偏差	0.4	0.3	0.9	1.3	0.5	0.3	0.8	1.0						
2003年平均値	1.4	1.6	2.0	1.7	1.9	1.8	1.7	1.7	1.8	0.353	0.143	0.008	0.694	0.001	0.099
	標準偏差	1.1	0.8	1.1	1.0	1.0	0.8	0.8	0.9						
2013年平均値	1.1	1.1	1.4	1.2	1.2	1.2	1.5	1.5	1.3	0.119	0.091	0.002	0.903	0.395	0.844
	標準偏差	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.6	0.8	0.7						
2003年平均値	2.3	2.4	1.7	2.2	2.2	1.5	1.5	1.5	1.7	<0.001	0.011	0.002	0.032	0.071	0.008
	標準偏差	1.8	1.6	1.5	1.7	1.5	1.1	1.3	1.3						
2013年平均値	2.2	2.7	2.3	2.4	2.2	2.0	2.1	2.1	2.1	0.035	0.777	0.856	0.907	0.359	0.695
	標準偏差	1.7	1.7	1.7	1.7	1.3	1.4	1.5	1.4						
2003年平均値	1.2	1.0	0.9	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.001	0.013	0.867	0.448	0.789	0.389
	標準偏差	1.6	1.0	1.2	1.3	0.2	0.4	0.4	0.4						
2013年平均値	2.0	1.0	0.7	1.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	<0.001	0.022	0.023	0.527	0.100	0.612
	標準偏差	2.3	1.7	1.2	1.9	1.0	0.9	0.7	0.9						

表2 牛乳の習慣的摂取と食品レベル・15食品群(g/1000kcal)の関連

食品群	男性					女性					主効果 P-value			交互作用 P-value			
	Lowest	Middle	Highest	Total		Lowest	Middle	Highest	Total		性	年齢階級	乳3分位	性×年齢	性×乳	年齢×乳	
	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	2003年 N	
穀類	2003年 N	55	56	55	166	81	81	81	243								
	2013年 N	56	56	56	168	79	79	79	237								
	2003年平均値	234.5	216.4	212.8	221.2	220.9	206.2	206.1	211.1	0.997	0.298	0.008	0.074	0.509	0.393		
	標準偏差	62.2	59.8	54.8	59.4	59.1	51.4	63.4	58.3	<0.001	0.955	0.002	0.472	0.376	0.112		
いも類	2003年平均値	44.7	46.7	41.2	44.3	46.6	52.8	46.7	48.7	0.720	0.030	0.321	0.516	0.787	0.818		
	標準偏差	33.4	36.7	32.7	34.2	30.1	30.0	36.3	32.3	0.002	0.009	0.523	0.731	0.866	0.854		
	2013年平均値	29.2	35.2	29.8	31.4	41.6	40.5	40.4	40.8	0.010	0.735	0.017	0.715	0.041	0.749		
	標準偏差	22.9	25.1	29.8	26.1	29.6	25.3	28.6	27.8	0.520	0.668	0.382	0.567	0.248	0.729		
砂糖・甘味料類	2003年平均値	3.4	2.4	2.5	2.8	2.2	1.8	2.1	2.1	0.010	0.735	0.017	0.715	0.041	0.749		
	標準偏差	4.6	2.2	2.4	3.3	2.5	1.3	2.5	2.2	0.520	0.668	0.382	0.567	0.248	0.729		
	2013年平均値	2.8	2.1	2.5	2.5	2.5	2.3	2.2	2.3	0.650	0.529	0.931	0.926	0.684	0.645		
	標準偏差	2.7	2.2	2.8	2.6	2.2	2.3	2.6	2.3	0.072	0.869	0.797	0.602	0.382	0.202		
豆類	2003年平均値	43.5	45.5	41.2	43.4	41.7	48.1	47.4	45.7	0.650	0.529	0.931	0.926	0.684	0.645		
	標準偏差	25.0	25.3	22.9	24.3	22.1	23.7	27.8	24.7	0.072	0.869	0.797	0.602	0.382	0.202		
	2013年平均値	39.5	41.8	39.2	40.2	47.1	45.1	50.3	47.5	<0.001	0.061	0.061	0.192	0.050	0.197		
	標準偏差	23.1	21.1	20.4	21.5	25.1	23.0	30.3	26.3	0.000	0.858	0.315	0.363	0.834	0.637		
緑黄色野菜	2003年平均値	54.5	52.1	62.9	56.5	69.0	67.9	67.9	68.2	<0.001	<0.001	0.061	0.192	0.050	0.197		
	標準偏差	30.2	28.3	31.5	30.2	29.8	26.1	31.9	29.3	0.000	0.858	0.315	0.363	0.834	0.637		
	2013年平均値	53.3	58.5	67.9	59.9	78.1	76.6	81.6	78.7	0.021	0.123	0.660	0.822	0.745	0.233		
	標準偏差	25.4	23.2	33.4	28.2	38.2	29.6	37.0	35.1	<0.001	0.640	0.588	0.766	0.598	0.777		
その他の野菜	2003年平均値	96.4	101.8	91.7	96.7	111.8	112.2	116.4	113.5	0.021	0.123	0.660	0.822	0.745	0.233		
	標準偏差	45.5	47.3	40.7	44.5	45.8	42.1	47.9	45.2	<0.001	0.640	0.588	0.766	0.598	0.777		
	2013年平均値	90.1	85.8	98.0	91.3	108.9	113.5	120.6	114.3	<0.001	0.225	0.029	0.933	0.353	0.832		
	標準偏差	44.9	31.6	39.5	39.1	47.7	43.2	52.7	48.1	<0.001	0.225	0.029	0.933	0.353	0.832		
果物	2003年平均値	71.1	72.8	95.7	79.8	117.8	111.8	101.3	110.3	<0.001	0.078	0.106	0.672	0.008	0.148		
	標準偏差	67.1	34.7	57.8	55.6	62.0	45.9	48.8	53.0	<0.001	0.225	0.029	0.933	0.353	0.832		
	2013年平均値	54.4	57.5	67.3	59.7	83.2	82.3	102.3	89.3	<0.001	0.225	0.029	0.933	0.353	0.832		
	標準偏差	30.4	32.7	35.5	33.2	58.2	45.4	61.4	55.9	<0.001	0.225	0.029	0.933	0.353	0.832		
魚介類	2003年平均値	61.2	62.8	56.5	60.2	66.7	75.2	65.7	69.2	0.004	0.146	0.101	0.704	0.740	0.913		
	標準偏差	35.5	30.9	23.0	30.2	27.8	34.2	31.1	31.3	0.004	0.485	0.519	0.496	0.851	0.344		
	2013年平均値	61.4	64.7	57.4	61.2	71.4	76.7	73.1	73.7	0.004	0.485	0.519	0.496	0.851	0.344		
	標準偏差	33.9	28.6	26.3	29.7	32.9	28.7	33.4	31.7	0.004	0.485	0.519	0.496	0.851	0.344		

表2 牛乳の習慣的摂取と食品レベル・15食品群 (g/1000kcal) の関連 (続き)

食品群	男性				女性				主効果 P-value		交互作用 P-value	
	Lowest	Middle	Highest	Total	Lowest	Middle	Highest	Total	性	年齢階級	性 × 年齢	性 × 年齢 × 乳
	55	56	55	166	81	81	81	243				
2003年 N	55	56	55	166	81	81	81	243				
2013年 N	56	56	56	168	79	79	79	237				
肉類	25.8	27.2	28.0	27.0	27.5	31.9	26.9	28.8	0.441	0.123	0.580	0.055
標準偏差	15.5	13.9	16.4	15.2	14.7	17.9	19.0	17.4				
2013年平均値	33.8	30.5	28.2	30.8	37.0	35.8	37.2	36.7	0.008	0.597	0.869	0.258
標準偏差	20.6	11.7	16.1	16.6	16.6	15.4	18.2	16.7				
卵類	22.8	20.2	24.3	22.4	22.4	25.5	21.9	23.3	0.673	0.806	1.000	0.323
標準偏差	15.5	10.2	16.5	14.3	14.2	12.1	15.6	14.1				
2013年平均値	21.5	20.2	21.3	21.0	21.8	22.9	24.4	23.0	0.442	0.772	0.832	0.387
標準偏差	17.5	12.3	16.1	15.4	13.5	11.9	14.9	13.5				
乳類	13.2	64.4	114.6	64.1	29.5	78.3	133.3	80.4	<0.001	0.622	0.431	0.979
標準偏差	13.5	12.6	29.6	46.0	21.2	8.1	41.3	50.4				
2013年平均値	19.4	72.8	131.1	74.5	40.4	85.6	142.1	89.4	<0.001	0.508	0.873	0.588
標準偏差	15.8	11.8	34.4	51.1	23.2	9.3	33.9	48.2				
油脂類	5.1	5.2	4.9	5.1	5.0	5.1	4.6	4.9	0.137	0.545	0.546	0.574
標準偏差	3.3	2.4	2.4	2.7	2.4	2.2	2.5	2.4				
2013年平均値	5.7	5.5	5.1	5.4	6.2	6.1	5.5	6.0	0.212	0.115	0.608	0.137
標準偏差	2.4	2.6	2.0	2.4	2.5	2.7	2.4	2.5				
菓子類	26.3	26.9	16.8	23.4	32.4	22.2	20.2	24.9	0.244	0.026	0.036	0.002
標準偏差	22.4	19.9	13.9	19.5	22.3	17.4	18.2	20.1				
2013年平均値	31.4	22.0	27.5	22.1	29.4	29.8	26.7	23.6	0.380	0.405	0.771	0.373
標準偏差	17.3	20.0	18.2	19.6	20.2	19.8	20.5	19.3				
嗜好飲料	457.8	358.7	429.8	415.1	372.1	326.1	326.9	341.7	<0.001	0.097	0.517	0.543
標準偏差	243.0	147.9	168.5	194.1	202.2	125.6	200.3	180.1				
2013年平均値	397.7	341.6	390.0	376.4	328.9	378.1	390.6	365.9	0.234	0.198	0.273	0.219
標準偏差	229.7	197.4	201.8	210.3	167.6	142.3	180.5	165.7				
調味料・香辛料類	173.3	167.0	168.7	169.7	165.0	144.3	139.3	149.5	0.014	0.167	0.714	0.274
標準偏差	61.0	62.2	62.1	61.5	61.3	50.8	58.9	58.0				
2013年平均値	164.1	157.5	157.5	159.7	141.9	134.5	118.6	131.6	<0.001	0.165	0.927	0.034
標準偏差	64.9	60.8	59.8	61.6	62.5	57.9	42.0	55.5				

表3 牛乳の習慣的摂取と主要栄養素との関連

栄養素	男性					女性					主効果 P-value			交互作用 P-value		
	Lowest	Middle	Highest	Total		Lowest	Middle	Highest	Total		性	年齢階級	乳3分位	性 × 年齢	性 × 乳	年齢 × 乳
	55	56	55	166	81	79	81	81	243							
たんぱく質	2003年 N	56	16.9	16.8	16.6	17.2	18.9	18.1	18.1	<0.001		0.293	0.045	0.585	0.544	0.780
エネルギー比 (%)	2013年 N	56	3.0	2.6	3.0	2.8	3.7	3.3	3.4	<0.001		0.766	0.103	0.390	0.886	0.110
	2003年平均値	16.1	16.8	16.8	16.6	17.8	18.9	19.3	18.7							
	標準偏差	3.5	3.2	2.7	3.2	3.4	3.1	3.6	3.4							
脂質	2003年平均値	22.6	25.0	26.6	24.7	24.3	26.3	26.9	25.8	0.381		0.864	<0.001	0.321	0.350	0.955
エネルギー比 (%)	標準偏差	6.4	4.4	4.8	5.5	5.0	4.2	5.0	4.9							
	2013年平均値	23.8	26.4	27.7	26.0	28.2	30.2	31.2	29.9	<0.001		0.792	<0.001	0.756	0.826	0.016
	標準偏差	5.2	4.9	5.3	5.3	5.0	5.0	5.2	5.2							
飽和脂肪酸	2003年平均値	5.2	6.3	7.4	6.3	5.8	6.8	7.6	6.7	0.066		0.338	<0.001	0.693	0.288	0.774
エネルギー比 (%)	標準偏差	1.5	1.0	1.5	1.6	1.4	1.1	1.3	1.5							
	2013年平均値	5.6	7.0	7.8	6.8	6.9	7.8	8.8	7.9	<0.001		0.511	<0.001	0.790	0.253	0.058
	標準偏差	1.3	1.2	1.6	1.7	1.4	1.3	1.5	1.6							
一価不飽和脂肪酸	2003年平均値	7.8	8.5	9.0	8.4	8.4	8.8	8.9	8.7	0.920		0.552	0.020	0.273	0.235	0.917
エネルギー比 (%)	標準偏差	2.5	1.8	2.0	2.2	2.1	1.8	2.1	2.0							
	2013年平均値	8.4	9.1	9.4	9.0	10.0	10.5	10.6	10.3	<0.001		0.511	<0.001	0.790	0.253	0.058
	標準偏差	2.1	1.9	2.1	2.1	2.0	2.0	2.1	2.0							
多価不飽和脂肪酸	2003年平均値	6.3	6.5	6.3	6.4	6.5	6.7	6.5	6.6	0.769		0.844	0.718	0.332	0.853	0.369
エネルギー比 (%)	標準偏差	1.9	1.4	1.3	1.5	1.3	1.2	1.5	1.4							
	2013年平均値	6.5	6.6	6.7	6.6	7.4	7.6	7.4	7.5	<0.001		0.869	0.951	0.516	0.879	0.026
	標準偏差	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.6	1.5	1.5							
n-3系脂肪酸	2003年平均値	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6	1.5	1.6	0.129		0.706	0.213	0.862	0.856	0.830
エネルギー比 (%)	標準偏差	0.5	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4							
	2013年平均値	1.4	1.5	1.5	1.5	1.7	1.8	1.7	1.7	<0.001		0.476	0.499	0.461	0.908	0.243
	標準偏差	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5							
n-6系脂肪酸	2003年平均値	4.8	5.0	4.9	4.9	4.9	5.0	5.0	5.0	0.806		0.846	0.949	0.258	0.884	0.304
エネルギー比 (%)	標準偏差	1.6	1.1	1.1	1.3	1.1	1.0	1.2	1.1							
	2013年平均値	5.0	5.1	5.2	5.1	5.7	5.8	5.6	5.7	0.001		0.708	0.697	0.524	0.764	0.020
	標準偏差	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2	1.3	1.2	1.2							
コレステロール	2003年平均値	230.1	225.2	236.6	230.6	242.8	269.3	243.6	251.9	0.018		0.728	0.286	0.508	0.069	0.537
エネルギー調整	標準偏差	86.3	69.8	79.0	78.2	83.9	73.0	87.1	82.2							
(mg/1000kcal)	2013年平均値	225.7	234.9	231.5	230.7	254.4	271.3	275.7	267.2	0.004		0.686	0.354	0.374	0.953	0.039
	標準偏差	94.2	78.0	83.0	84.9	78.6	81.5	88.7	83.2							
炭水化物	2003年平均値	55.5	53.5	52.5	53.8	57.2	53.5	53.7	54.8	0.318		0.102	0.001	0.871	0.729	0.766
エネルギー比 (%)	標準偏差	8.9	6.2	6.2	7.3	6.9	6.8	7.7	7.4							
	2013年平均値	51.4	51.7	51.9	51.7	51.4	48.9	48.2	49.5	0.034		0.127	0.294	0.921	0.498	0.209
	標準偏差	9.1	7.8	7.4	8.1	7.2	6.9	7.8	7.4							

表4 牛乳の習慣的摂取と微量栄養素との関連

栄養素	男性				女性				主効果 P-value			交互作用 P-value			
	2003年	2013年	N	Total	Lowest	Middle	Highest	Total	性	年齢階級	乳3分位	性×年齢	性×乳	年齢×乳	
	平均値	平均値													
ナトリウム (mg/1000kcal)	2003年平均値	2654	2555	2582	2597	2795	2705	2627	2709	0.098	0.588	0.250	0.879	0.299	0.433
	標準偏差	527	512	500	512	527	521	561	539						
	2013年平均値	2540	2523	2576	2547	2606	2724	2626	2652	0.343	0.755	0.920	0.388	0.643	0.223
	標準偏差	555	493	502	515	559	494	551	536						
食塩相当量 (g/1000kcal)	2003年平均値	6.7	6.4	6.5	6.5	7.0	6.8	6.6	6.8	0.096	0.584	0.252	0.875	0.316	0.449
	標準偏差	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4	1.4						
	2013年平均値	6.4	6.4	6.5	6.4	6.6	6.9	6.6	6.7	0.345	0.752	0.924	0.383	0.653	0.224
	標準偏差	1.4	1.3	1.3	1.3	1.4	1.2	1.4	1.4						
カリウム (mg/1000kcal)	2003年平均値	1493	1567	1640	1567	1700	1813	1813	1775	<0.001	0.033	0.008	0.588	0.471	0.720
	標準偏差	367	271	307	321	336	319	366	344						
	2013年平均値	1359	1460	1582	1467	1640	1743	1888	1757	<0.001	0.858	<0.001	0.927	0.674	0.689
	標準偏差	332	276	289	312	387	313	372	371						
カルシウム (mg/1000kcal)	2003年平均値	286.8	338.0	385.5	336.8	336.5	404.1	446.3	395.7	<0.001	0.349	<0.001	0.693	0.828	0.944
	標準偏差	83.7	78.3	82.2	90.4	82.0	90.4	95.4	99.9						
	2013年平均値	261.9	336.4	401.6	333.3	335.0	401.8	467.5	401.4	<0.001	0.939	<0.001	0.401	0.857	0.183
	標準偏差	77.0	86.3	84.9	100.3	87.7	86.4	102.2	106.8						
マグネシウム (mg/1000kcal)	2003年平均値	154.9	158.9	159.4	157.7	167.5	176.7	174.0	172.7	<0.001	0.127	0.401	0.942	0.718	0.662
	標準偏差	33.2	24.9	27.5	28.6	29.2	30.2	30.9	30.2						
	2013年平均値	146.3	151.4	156.2	151.3	163.4	170.9	178.3	170.9	<0.001	0.840	0.052	0.634	0.768	0.440
	標準偏差	30.7	27.3	24.6	27.8	31.2	28.3	33.1	31.4						
リン (mg/1000kcal)	2003年平均値	605.4	650.1	671.4	642.3	664.0	745.5	736.3	715.3	<0.001	0.232	0.001	0.562	0.570	0.870
	標準偏差	132.4	125.4	111.3	125.7	123.9	148.0	136.6	140.8						
	2013年平均値	589.4	650.8	679.2	639.8	677.8	738.8	782.7	733.1	<0.001	0.934	<0.001	0.288	0.957	0.103
	標準偏差	134.6	134.7	116.4	133.5	136.3	132.0	151.4	146.1						
鉄 (mg/1000kcal)	2003年平均値	5.1	4.9	4.9	5.0	5.4	5.6	5.3	5.4	0.002	0.017	0.789	0.679	0.122	0.889
	標準偏差	1.1	0.9	0.9	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0						
	2013年平均値	4.6	4.7	4.7	4.6	5.2	5.4	5.5	5.4	<0.001	0.987	0.731	0.485	0.635	0.334
	標準偏差	1.1	0.8	0.9	0.9	1.0	0.9	1.1	1.0						
亜鉛 (mg/1000kcal)	2003年平均値	4.5	4.6	4.7	4.6	4.8	5.1	5.0	5.0	<0.001	0.272	0.002	0.269	0.414	0.376
	標準偏差	0.7	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6						
	2013年平均値	4.5	4.6	4.6	4.6	4.9	5.0	5.1	5.0	0.001	0.586	0.400	0.150	0.781	0.260
	標準偏差	0.9	0.7	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7						





表4 牛乳の習慣的摂取と微量栄養素との関連(続き)

栄養素	男性					女性					主効果			交互作用			
	Lowest	Middle	Highest	Total		Lowest	Middle	Highest	Total	性	年齢階級	乳3分位	性×年齢	性×乳	年齢×乳	P-value	
	N	N	N	N		N	N	N	N								
ビタミンB12 ( $\mu\text{g}/1000\text{kcal}$ )	2003年	55	56	55	166	81	81	81	243								
	2013年	56	56	56	168	79	79	79	237								
2003年平均値 標準偏差	6.7	6.8	6.6	6.7	7.0	8.3	7.4	7.6	0.005	0.367	0.225	0.697	0.320	0.945			
	3.2	2.9	2.6	2.9	2.9	3.8	3.4	3.4	0.002	0.636	0.776	0.558	0.594	0.683			
2013年平均値 標準偏差	6.8	6.8	6.4	6.6	7.5	8.4	8.2	8.0	<0.001	0.861	0.051	0.300	0.381	0.530			
	3.6	2.8	2.6	3.0	3.3	3.1	3.7	3.4									
葉酸 ( $\mu\text{g}/1000\text{kcal}$ )	2003年平均値	233.6	219.8	236.1	229.8	255.7	266.7	256.3	259.6	0.001	0.009	0.606	0.615	0.778			
	標準偏差	64.2	49.8	50.8	55.4	61.2	58.9	64.2	61.4	<0.001	0.861	0.051	0.300	0.381			
2013年平均値 標準偏差	196.7	198.1	214.6	203.1	229.8	243.3	252.5	241.9	<0.001	0.861	0.051	0.300	0.381	0.530			
	57.9	41.5	55.2	52.4	61.6	57.9	64.7	61.9									
パントテン酸 ( $\text{mg}/1000\text{kcal}$ )	2003年平均値	3.6	4.0	4.1	3.9	4.0	4.5	4.5	4.3	<0.001	0.245	<0.001	0.366	0.877	0.884		
	標準偏差	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	<0.001	0.965	<0.001	0.669	0.679	0.126		
2013年平均値 標準偏差	3.5	3.7	3.9	3.7	3.9	4.2	4.6	4.2	<0.001	0.965	<0.001	0.669	0.679	0.126			
	0.7	0.6	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7									
ビタミンC ( $\text{mg}/1000\text{kcal}$ )	2003年平均値	79.9	79.3	91.2	83.4	104.9	102.6	99.3	102.3	<0.001	0.001	0.099	0.571	0.004	0.577		
	標準偏差	27.0	23.4	29.8	27.2	34.4	24.2	31.8	30.4	<0.001	0.180	0.009	0.799	0.801	0.581		
2013年平均値 標準偏差	61.8	65.2	73.5	66.9	83.7	87.1	94.6	88.5	<0.001	0.180	0.009	0.799	0.801	0.581			
	23.0	16.8	26.4	22.8	28.4	23.3	33.5	29.0									
水溶性食物繊維 ( $\text{g}/1000\text{kcal}$ )	2003年平均値	1.9	2.0	1.9	2.0	2.2	2.2	2.2	2.2	0.015	0.001	0.621	0.223	0.403	0.973		
	標準偏差	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	<0.001	0.491	0.927	0.857	0.196	0.481		
2013年平均値 標準偏差	1.7	1.8	1.8	1.8	2.0	2.0	2.1	2.1	<0.001	0.491	0.927	0.857	0.196	0.481			
	0.5	0.4	0.4	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5									
不溶性食物繊維 ( $\text{g}/1000\text{kcal}$ )	2003年平均値	5.5	5.6	5.5	5.5	6.4	6.2	6.1	6.2	0.001	0.001	0.963	0.441	0.278	0.738		
	標準偏差	1.3	1.0	1.3	1.2	1.4	1.2	1.4	1.3	<0.001	0.708	0.762	0.776	0.360	0.854		
2013年平均値 標準偏差	4.9	5.0	5.2	5.0	5.5	5.6	5.7	5.6	<0.001	0.708	0.762	0.776	0.360	0.854			
	1.3	0.9	1.1	1.1	1.4	1.1	1.3	1.3									
食物繊維総量 ( $\text{g}/1000\text{kcal}$ )	2003年平均値	7.7	8.0	7.7	7.8	8.9	8.8	8.8	8.8	0.001	0.001	0.929	0.379	0.330	0.884		
	標準偏差	2.0	1.5	1.9	1.8	2.0	1.8	2.1	1.9	<0.001	0.720	0.820	0.753	0.410	0.759		
2013年平均値 標準偏差	6.8	7.0	7.2	7.0	7.9	7.9	8.2	8.0	<0.001	0.720	0.820	0.753	0.410	0.759			
	1.9	1.3	1.5	1.6	2.1	1.6	2.0	1.9									

表5 牛乳摂取量三分位と個人因子および心身の機能・構造に関連する指標との関連

変数	2003年(N=411)			2013年(N=405)			P-value
	Lowest	Middle	Highest	Lowest	Middle	Highest	
<b>個人因子</b>							
教育年数(年)	8.2±2.6	8.1±2.3	8.5±2.5	9.2±2.2	9.1±1.9	9.0±2.9	0.943
独居(%)	23.0	24.3	24.3	29.6	23.7	27.4	0.541
飲酒(%)	38.5	39.0	35.3	37.0	45.9	53.3	0.027
喫煙(%)	21.8	21.8	12.7	15.7	15.3	8.2	0.128
慢性疾患既往(%)							
高血圧	47.4	34.3	36.0	49.6	54.8	43.7	0.188
脂質異常症	23.0	21.2	21.5	25.2	31.1	23.7	0.346
脳梗塞	12.7	7.3	6.7	5.9	4.4	3.7	0.679
狭心症	3.0	2.2	3.0	2.2	3.0	2.2	0.903
心筋梗塞	4.5	1.5	1.5	3.0	2.2	2.2	0.903
不整脈	3.0	2.2	2.3	8.1	11.1	7.4	0.527
糖尿病	9.0	9.6	11.9	11.1	11.9	13.3	0.850
がん	3.7	3.6	2.2	7.5	11.9	8.1	0.392
<b>心身の機能・構造</b>							
1) 栄養状態							
1日あたりの摂取エネルギー(kcal)	1883±535	2104±514	1817±469	2113±612	2106±474	1940±552	0.014
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.2±3.0	23.0±3.2	23.4±3.4	23.0±3.5	23.2±3.2	23.2±3.1	0.843
血圧(mmHg)							
収縮期血圧	136±16	137±19	135±19	130±17	130±19	130±18	0.994
拡張期血圧	75±10	76±11	76±12	74±10	72±10	74±11	0.360
2) 身体機能							
握力(kg)	23.6±7.6	24.9±8.4	25.8±7.7	25.1±8.4	24.7±7.5	25.3±8.0	0.822
通常歩行速度(m/秒)	1.2±0.3	1.2±0.3	1.2±0.2	1.3±0.3	1.2±0.3	1.3±0.2	0.419
最大歩行速度(m/秒)	1.7±0.3	1.8±0.4	1.8±0.4	1.9±0.4	1.9±0.4	1.9±0.3	0.345
3) 心理的機能、認知機能、高次生活機能							
主観的健康感(%)							
たいへんよい～まあよい	82.8	78.7	86.8	84.4	77.8	83.7	0.295
ふつう～よくない	17.2	21.3	13.2	15.6	22.2	16.3	
GDS-15(点)	4.1±3.1	4.3±3.0	2.9±2.4	3.4±3.1	3.5±3.1	2.9±3.0	0.298
MMSE(点)	26.6±3.1	26.9±2.7	27.5±2.6	28.1±2.5	28.4±1.8	28.4±2.0	0.305
老研式活動能力指標(点)	11.5±2.0	11.8±1.6	12.1±1.4	11.7±2.0	11.9±1.7	12.3±1.2	0.011

表6 牛乳の習慣的摂取と血中栄養状態の横断的関連(2003年、2013年コホート別)

項目		男性			女性			主効果		
		Lowest	Middle	Highest	Lowest	Middle	Highest	性	年齢階級	乳3分位
	2003年 N	55	56	55	81	81	81			
	2013年 N	56	56	56	79	79	79			
赤血球 ( $10^4/\mu\text{L}$ )	2003年平均値	431	442	441	408	415	418	<0.001	0.002	0.096
	標準偏差	41	48	44	38	37	39			
	2013年平均値	479	469	474	435	445	446	<0.001	0.002	0.828
	標準偏差	41	50	49	35	36	42			
総コレステロール (mg/dL)	2003年平均値	197	204	203	215	228	220	<0.001	0.887	0.313
	標準偏差	34	33	35	35	38	33			
	2013年平均値	199	183	198	213	209	212	<0.001	0.001	0.185
	標準偏差	36	28	37	36	25	34			
HDLコレステロール (mg/dL)	2003年平均値	54.7	58.9	56.0	59.5	63.7	65.0	0.001	0.523	0.032
	標準偏差	12.3	15.1	13.6	13.8	14.8	14.0			
	2013年平均値	59.7	56.7	59.3	64.8	68.6	65.1	<0.001	0.899	0.522
	標準偏差	16.2	10.8	12.9	13.7	16.0	14.7			
中性脂肪 (mg/dL)	2003年平均値	150	165	167	151	151	140	0.606	0.800	0.745
	標準偏差	71	109	88	71	73	71			
	2013年平均値	187	145	140	143	143	157	0.729	0.061	0.714
	標準偏差	137	76	65	76	61	85			
HbA1c (%)	2003年平均値	5.26	5.56	5.74	5.54	5.53	5.45	0.472	0.067	0.581
	標準偏差	1.07	0.96	1.01	1.03	1.15	0.85			
	2013年平均値	5.78	5.54	5.74	5.53	5.61	5.59	0.079	0.878	0.346
	標準偏差	1.07	0.42	0.69	0.35	0.46	0.39			
ヘモグロビン (g/dL)	2003年平均値	14.39	14.54	14.71	13.16	13.44	13.40	<0.001	0.012	0.011
	標準偏差	1.44	1.38	1.12	1.24	1.30	1.11			
	2013年平均値	15.39	14.78	15.00	13.68	13.90	13.70	<0.001	0.001	0.148
	標準偏差	1.12	1.42	1.34	1.03	1.07	1.27			
ヘマトクリット (%)	2003年平均値	40.8	41.6	41.8	37.5	38.2	38.2	<0.001	0.003	0.016
	標準偏差	4.1	4.1	3.3	3.4	3.6	3.2			
	2013年平均値	45.7	44.0	44.7	40.8	41.5	41.2	<0.001	0.001	0.357
	標準偏差	3.4	4.2	4.2	3.1	3.2	3.7			
クレアチニン (mg/dL)	2003年平均値	0.95	0.86	0.93	0.73	0.71	0.69	<0.001	0.312	0.234
	標準偏差	0.40	0.17	0.21	0.21	0.16	0.22			
	2013年平均値	0.92	0.98	0.96	0.75	0.74	0.74	<0.001	0.009	0.607
	標準偏差	0.13	0.22	0.15	0.16	0.15	0.15			
アルブミン (g/dL)	2003年平均値	4.20	4.16	4.20	4.16	4.18	4.22	0.399	0.032	0.715
	標準偏差	0.24	0.22	0.20	0.20	0.23	0.20			
	2013年平均値	4.25	4.17	4.27	4.20	4.23	4.20	0.994	<0.001	0.888
	標準偏差	0.23	0.32	0.28	0.25	0.24	0.22			

表7 牛乳の習慣的摂取による10年後の血中栄養状態への縦断的影響

	Men				Women				Main effect P-value		Interaction P-value					
	Lowest	Middle	Highest	Total	Lowest	Middle	Highest	Total	性	年齢階級	乳3分位	年次	性×年齢	性×乳	年齢×乳	
	(N=7)	(N=11)	(N=15)	(N=33)	(N=13)	(N=12)	(N=19)	(N=44)								
赤血球 (10 <sup>4</sup> /μL)	2003年平均値	442	450	443	445	421	418	433	425	0.048	0.879	0.960	0.001	0.315	0.993	0.390
	標準偏差	25	34	37	33	35	32	39	36							
	2013年平均値	454	472	453	460	435	435	445	439							
総コレステロール (mg/dL)	2003年平均値	206	198	196	199	209	222	222	218	0.031	0.947	0.792	0.017	0.771	0.660	0.421
	標準偏差	33	26	29	28	27	19	34	29							
	2013年平均値	194	184	187	188	208	204	199	203							
HDLコレステロール (mg/dL)	2003年平均値	56.7	59.3	56.5	57.5	66.8	62.2	63.5	64.1	0.305	0.624	0.780	0.044	0.572	0.842	0.982
	標準偏差	9.6	20.3	12.1	14.6	17.6	9.6	13.8	13.9							
	2013年平均値	66.3	64.8	59.5	62.7	68.2	64.3	63.3	65.0							
中性脂肪 (mg/dL)	2003年平均値	126.4	151.3	186.9	163.1	154.0	156.4	142.6	149.8	0.465	0.843	0.127	0.015	0.896	0.697	0.728
	標準偏差	28.2	88.0	112.7	93.7	69.0	52.8	59.0	59.5							
	2013年平均値	115.4	108.2	136.4	122.5	141.7	128.7	147.6	140.7							
HbA1c (%)	2003年平均値	5.56	4.95	5.45	5.30	6.06	5.39	5.75	5.74	0.912	0.893	0.102	0.521	0.648	0.852	0.588
	標準偏差	0.78	0.33	0.67	0.64	1.41	0.66	1.44	1.26							
	2013年平均値	5.90	5.34	5.82	5.68	5.73	5.44	5.63	5.63							
ヘモグロビン (g/dL)	2003年平均値	14.91	14.95	14.79	14.87	13.73	13.34	13.71	13.61	<0.001	0.841	0.632	0.897	0.392	0.974	0.253
	標準偏差	0.87	0.79	0.97	0.87	0.91	1.04	1.27	1.10							
	2013年平均値	14.84	14.83	14.72	14.78	13.70	13.28	13.72	13.59							
ヘマトクリット (%)	2003年平均値	42.5	42.3	42.0	42.2	38.9	38.0	39.1	38.7	<0.001	0.888	0.641	<0.001	0.335	0.962	0.184
	標準偏差	2.5	2.2	2.6	2.4	2.6	2.8	3.6	3.1							
	2013年平均値	43.7	44.0	43.7	43.8	40.9	39.9	41.0	40.7							
クレアチニン (mg/dL)	2003年平均値	0.93	0.13	0.88	0.89	0.67	0.70	0.66	0.68	<0.001	0.616	0.495	<0.001	0.745	0.355	0.823
	標準偏差	0.13	0.13	0.15	0.14	0.13	0.11	0.11	0.12							
	2013年平均値	1.07	0.92	1.01	0.99	0.84	0.77	0.79	0.79							
アルブミン (g/dL)	2003年平均値	4.04	4.25	4.23	4.20	4.22	4.13	4.25	4.21	0.468	0.497	0.841	0.024	0.226	0.023	0.984
	標準偏差	0.18	0.18	0.16	0.19	0.20	0.21	0.23	0.22							
	2013年平均値	4.03	4.15	4.11	4.11	4.16	4.04	4.16	4.13							
標準偏差	0.27	0.19	0.24	0.23	0.29	0.16	0.20	0.22								
変化量	-0.01	-0.09	-0.12	-0.09	-0.06	-0.08	-0.09	-0.08	-0.08							

表8 70歳以上の在宅高齢者222名における認知機能低下の有無別に見た初回調査時(2003年)の特性

変数	認知機能低下あり N=44(19.8%)	認知機能低下なし N=178(80.2%)	P-value
<b>個人因子</b>			
性(男性%)	43.2	38.8	0.592
年齢階級(%)			
70-74歳	25.0	43.8	0.002
75-79歳	34.1	38.8	
80歳以上	40.9	17.4	
教育年数(年)	8.4±2.8	8.4±2.3	0.975
独居(%)	18.2	20.8	0.700
飲酒(%)	31.8	36.5	0.560
喫煙(%)	11.6	19.0	0.257
慢性疾患既往(%)			
高血圧	31.8	34.8	0.706
脂質異常症	20.5	29.2	0.244
脳梗塞	9.1	7.3	0.690
狭心症	4.5	3.4	0.708
心筋梗塞	2.3	3.4	0.701
不整脈	2.3	1.7	0.805
糖尿病	2.3	9.6	0.118
がん	6.8	1.7	0.061
<b>心身の機能・構造</b>			
1) 栄養状態			
1日あたりの摂取エネルギー(kcal)	2000±509	1902±482	0.232
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.1±2.9	23.4±3.0	0.598
生化学検査値			
収縮期血圧	136±16	136±19	0.872
拡張期血圧	75±10	75±11	0.752
赤血球(×10 <sup>4</sup> /μL)	422±41	424±41	0.697
総コレステロール(mg/dL)	213±34	212±36	0.846
HDLコレステロール(mg/dL)	60.1±12.7	61.6±15.1	0.547
中性脂肪(mg/dL)	148±71	152±77	0.767
HbA1c(%)	5.4±0.5	5.4±0.9	0.816
ヘモグロビン(g/dL)	13.7±0.9	13.9±1.3	0.111
ヘマトクリット(%)	38.9±2.8	39.6±3.8	0.166
クレアチニン(mg/dL)	0.8±0.2	0.8±0.3	0.592
アルブミン(g/dL)	4.2±0.2	4.2±0.2	0.391
2) 身体機能			
握力(kg)	23.2±6.6	25.7±8.0	0.054
通常歩行速度(m/秒)	1.2±0.2	1.3±0.2	0.115
最大歩行速度(m/秒)	1.7±0.4	1.8±0.4	0.209
3) 心理的機能			
主観的健康感(%)			
たいへんよい~まあよい	84.3	84.1	0.977
ふつう~よくない	15.7	15.9	
GDS-15(点)	3.7±2.9	3.3±2.5	0.457
4) 認知機能			
MMSE(点)	28.4±1.5	27.8±1.8	0.036
追跡年数(年)	3.5±1.6	3.9±1.4	0.069
健診参加回数(回)	3.8±1.4	4.4±1.5	0.023
牛乳摂取量3分位(%)			
低摂取	38.6	26.4	0.212
中摂取	36.4	37.6	
高摂取	24.0	36.0	

表9 地域高齢者の認知機能低下に対する牛乳の習慣的摂取の影響

	Total (N=222)			Men (N=88)			Women (N=134)		
	OR	( 95%CI )	P-value	OR	( 95%CI )	P-value	OR	( 95%CI )	P-value
Crude									
Lowest	2.10	( 0.90 , 4.90 )	0.085 +	3.24	( 0.92 , 11.45 )	0.068 +	1.54	( 0.48 , 4.91 )	0.465
Middle	1.39	( 0.60 , 3.22 )	0.444	1.00	( 0.26 , 3.85 )	1.000	1.69	( 0.57 , 5.04 )	0.343
Highest	1.00			1.00			1.00		
Model I									
Lowest	2.13	( 0.89 , 5.10 )	0.091 +	3.79	( 1.00 , 14.36 )	0.050 +	1.50	( 0.45 , 5.02 )	0.513
Middle	1.18	( 0.49 , 2.83 )	0.717	0.91	( 0.22 , 3.80 )	0.902	1.45	( 0.46 , 4.57 )	0.530
Highest	1.00			1.00			1.00		
Model II									
Lowest	2.10	( 0.83 , 5.30 )	0.118	3.68	( 0.72 , 18.65 )	0.116	1.58	( 0.46 , 5.48 )	0.469
Middle	1.29	( 0.51 , 3.27 )	0.590	0.88	( 0.18 , 4.40 )	0.875	1.63	( 0.50 , 5.35 )	0.419
Highest	1.00			1.00			1.00		
Model III									
Lowest	2.32	( 0.89 , 6.05 )	0.084 +	5.25	( 0.90 , 30.76 )	0.066 +	1.57	( 0.43 , 5.69 )	0.491
Middle	1.40	( 0.55 , 3.58 )	0.481	0.93	( 0.17 , 5.05 )	0.938	1.63	( 0.49 , 5.46 )	0.425
Highest	1.00			1.00			1.00		
Model IV									
Lowest	2.46	( 0.94 , 6.46 )	0.068 +	4.53	( 0.82 , 25.13 )	0.084 +	1.89	( 0.50 , 7.08 )	0.348
Middle	1.32	( 0.52 , 3.35 )	0.561	0.96	( 0.19 , 4.90 )	0.963	1.70	( 0.51 , 5.63 )	0.383
Highest	1.00			1.00			1.00		
Model V									
Lowest	2.11	( 0.82 , 5.43 )	0.122	3.90	( 0.72 , 21.22 )	0.116	1.56	( 0.44 , 5.53 )	0.491
Middle	1.31	( 0.52 , 3.33 )	0.569	0.94	( 0.18 , 4.94 )	0.944	1.62	( 0.49 , 5.32 )	0.431
Highest	1.00			1.00			1.00		
Final									
Lowest	2.73	( 1.01 , 7.34 )	0.047 *	5.05	( 0.88 , 29.04 )	0.070 +	2.13	( 0.53 , 8.57 )	0.288
Middle	1.43	( 0.56 , 3.67 )	0.452	0.93	( 0.17 , 4.98 )	0.932	1.82	( 0.54 , 6.14 )	0.336
Highest	1.00			1.00			1.00		

+: p<0.1, \*: p<0.05

Model I: 乳3分位+個人因子(性、年齢階級、教育年数)

Model II: Model I+単変量解析で有意であった変数(初回調査のMMSE得点、測定参加回数、握力)

Model III: Model II+生活習慣(飲酒、喫煙)

Model IV: Model II+既往歴(高血圧、脳梗塞)

Model V: Model II+血液関連バイオマーカー(HDLコレステロール、ヘモグロビン)

Final: Model II+Model IIIからModel Vの中でモデル適合がより良好であった変数(喫煙、高血圧)

# 安房地域における生活習慣病に関する疫学調査（おたっしゅ調査） を用いた中高齢者の食生活と生活習慣病発症・骨折発症・健康余命・ 自立期間に関する 10 年間のコホート研究

千葉県衛生研究所：佐藤 眞一  
千葉県衛生研究所 健康疫学研究室：片野佐太郎、小倉誠、芦澤 英一  
公益財団法人ちば県民保健予防財団 調査研究部：柳堀 朗子  
公益信託日本動脈硬化予防研究基金 JALS 研究事務局：原田 亜紀子  
横浜市立大学大学院：水嶋 春朔

## 【要旨】

安房地域における生活習慣病に関する疫学調査（以下、おたっしゅ調査）は、千葉県と鴨川市の共同事業として実施されたものであり、主任研究者は水嶋春朔（現、横浜市立大学大学院医学研究科教授）である。平成 16 年 2 月から平成 25 年 3 月までの期間、コホート調査が実施された。

## 【方法】

追跡同意を得てベースライン調査に参加した対象者は、6,503 名であった。追跡終了時には、生存 3,550 名、死亡 810 名、転出 186 名、生存途中打ち切り 1,957 名であった。平成 20 年 12 月末までの循環器疾患発症、骨折発症、平成 25 年 3 月末までの要介護認定状況を把握した。ベースライン時の栄養摂取状況と、その後の循環器疾患、骨折、要介護状況の発生、および死亡との関連を解析した。

## 【結果】

平成 16 年から平成 25 年 3 月までの鴨川市全体の死亡者は 4,624 名であり、その死因をおたっしゅ調査対象者と比べた。おたっしゅ調査対象者で、悪性新生物の割合が大きく、循環器疾患、呼吸器疾患の割合が小さかった。

平成 16 年 4 月 1 日から平成 25 年 3 月 31 日の間に要介護と認定された者は 1,085 名であった。原因疾患は、男で循環器疾患、女で筋骨格系疾患が最も多かった。介護認定後に死亡した者では、男は女より介護認定から死亡までの期間が短かった。また、介護認定から死亡までの期間は、筋骨格系で長く、悪性新生物で短かった。

平成 16 年 2 月 1 日から平成 20 年 12 月 31 日の間の初回脳卒中発症者は、確実例 62 例、可能性例 36 例であり、初回心筋梗塞発症者は、確実例 21 例、可能性例 2 例であり、骨折発症者は、204 例であった。初回脳卒中発症、初回心筋梗塞発症例は男が女より多く、骨折発症例は女が男より多かった。

ベースライン時に介護認定を受けていなかった者について、その後に要介護認定を受けた者と受けずに生存していた者のベースライン時の状況を比べた。男女とも、BMI18.5 未

満のやせの者の割合が、その後に要介護認定を受けた者で受けずに生存していた者より高かった。女では、BMI25以上の肥満者の割合も、その後に要介護認定を受けた者で受けずに生存していた者より高かった。食事摂取状況では、男女とも、牛乳および卵を過去1ヶ月食べなかった者の割合が、その後に要介護認定を受けた者で受けずに生存していた者より高かった。

骨折発症者と骨折非発症者のベースライン時の状況を比べた。男女とも、BMI18.5未満のやせの者の割合が、骨折発症者で骨折非発症者より高かった。女では、BMI25以上の肥満者の割合も、骨折発症者で骨折非発症者より高かった。食事摂取状況では、男女とも、牛乳を過去1ヶ月食べなかった者の割合が、骨折発症者で骨折非発症者より低かったが、カルシウム摂取量、動物性たんぱく質摂取量に有意な差を認めなかった。

死亡者と生存していた者のベースライン時の状況を比べた。男女とも、BMI18.5未満のやせの者の割合が、死亡者で生存していた者より高かった。女では、BMI25以上の肥満者の割合も、死亡者で生存していた者より高かった。食事摂取状況では、男女とも、牛乳および卵を過去1ヶ月食べなかった者の割合が、死亡者で生存していた者より高かった。

牛乳摂取、たんぱく質摂取、カルシウム摂取と各イベント（要介護発生、骨折発生、死亡）との関連を年齢（64, 65-74, 75歳）、性、BMI（18.4, 18.5-22.4, 22.5-24.9, 25-kg/m<sup>2</sup>）、高血圧有無、糖尿病有無、脂質異常症有無で調整し検討した。週あたりの牛乳摂取頻度とイベント発生の検討を行った。牛乳を摂取しない者に対する牛乳摂取（「週1回」、「週2-6回」、「毎日」）のハザード比は、骨折発生を除き低下していた。骨折発生では、「週2-6回」、「毎日」のハザード比は、有意に上昇していた。たんぱく質摂取量とイベント発生の検討を行った。たんぱく質摂取の少ない者に対するたんぱく質摂取量が多い者（「30-39g/1000kcal」、「40-49g/1000kcal」、「50g以上/1000kcal」）のハザード比は、骨折発生を除き低下していた。骨折発生のハザード比は有意な関連を認めなかった。カルシウム摂取量とイベント発生の検討を行った。カルシウム摂取の少ない者に対するカルシウム摂取量「250-349g/1000kcal」、「350-449g/1000kcal」、「450g以上/1000kcal」のハザード比は、骨折発生を除き低下していた。骨折発生のハザード比は有意な関連を認めなかった。

#### **[考察]**

牛乳を「週2-6回」あるいは「毎日」摂取する者は、死亡、要介護のリスクが低かった。骨折発症のリスクは高かったが、カルシウム摂取量、たんぱく質摂取量において関連を認めなかったことから、骨折のリスクが高い者（骨密度が低い者、骨粗鬆症と指摘された者）において、予防のために牛乳を多く摂取しているなどの（健康教育効果）因果の逆転である可能性が考えられた。

#### **[結論]**

牛乳摂取を含む適切なカルシウムおよびたんぱく質の摂取は、要介護および死亡のリスクを下げると考えられた。



## 【本文】

### 〔緒言〕

本研究は、千葉県民の健康寿命の延伸に寄与する目的で平成15年から鴨川市で「安房地域における生活習慣病に関する疫学調査（以下、おたっしや調査）」として実施しているコホート研究の一環として実施する。

おたっしや調査は、堂本暁子前千葉県知事が強力に推進した事業である。千葉県の平均寿命の伸びが低下しつつあり、都道府県順位も落ちてきている。千葉県内での市町村間での平均寿命の差は大きく、伸びも多様である。平均寿命を男女別にみると、一つの市町村でも傾向が異なる。このような現状を受け、今後の保健医療施策の重点を定めること、実施した施策の効果を把握すること、を目的に、開始された。開始に当たり、平均寿命が中位にあり、県外医療圏への受診が少ない南房総地域の市町村を対象に共同で事業を実施する市町村を募った。応募した鴨川市、天津小湊町（当時）と協議して、平成16年2月をベースラインとするコホート研究が開始された。

平成21年3月には、ベースライン調査および中間調査の解析を行い、報告したり。さらに5年間の追跡を平成21年度当初予算事業である千葉県大規模コホート事業の一部として拡大実施する予定であった。しかし、千葉県大規模コホート事業が凍結されて予算執行ができない状況となり、合併誕生した新しい鴨川市と協議しつつ、生死、異動、介護の情報のみ収集する旨、再同意を取って継続した。この際、日本動脈硬化縦断研究（以下、JALS）に参加して研究費を得ることも広報した。平成25年度は解析・評価のための最終年であるが、人員・予算ともに削減されたまま、JALSの研究期間も終了するため、有用な解析・評価を行うことを目的として牛乳乳製品健康学会議の助成を得て、本研究を行った。

申請時の作業仮説は、牛乳乳製品の摂取が、1. ベースライン時40～64歳を対象として、血圧、血清脂質、耐糖能の変化に健康的な影響を与えるか、2. 脳心血管疾患発症・骨折発症・要介護状態の発生・死亡に好影響を与えるか、3. 64歳以上を対象として、自立期間・死亡および健康余命（日常生活動作が自立している期間）に好影響を与えるか、であった。収集データの整理を進めた結果、平成19年度までの基本健康診査の成績と異なり、平成20年度以降の特定健康診査の成績はきわめて少数しか無く、偏りがあることから、作業仮説1の検討は実施しないこととした。また、脳心血管疾患発症・骨折発症・要介護状態の発生・死亡とも、64歳以上が圧倒的多数であったことから、作業仮説2および3を一体として解析することとした。

調査研究期間を通じて主任研究者は水嶋春朔（現、横浜市立大学大学院医学研究科教授）であり、千葉県衛生研究所に在籍した研究者は資料に示す通りだった。

## 〔方法〕

### 1. 鴨川おたっしや調査の概況

#### 1) 調査実施機関

千葉県、鴨川市(旧鴨川市、旧天津小湊町)が共同で実施。

主任研究者： 水嶋 春朔(横浜市立大学大学院医学研究科 教授)

関係機関： 千葉県

鴨川市

安房医師会長狭地区部会

横浜市立大学大学院 医学系研究科

日本動脈硬化縦断研究(JALS)

千葉県衛生研究所 健康疫学研究室

#### 2) 調査方法 対象者

鴨川市の40歳以上の全住民23,073人(平成16年1月時点)

(旧鴨川市18,191人、旧天津小湊町4,882人)

#### 3) 各調査の方法

おたっしや調査の各調査の実施状況を図1に示した。

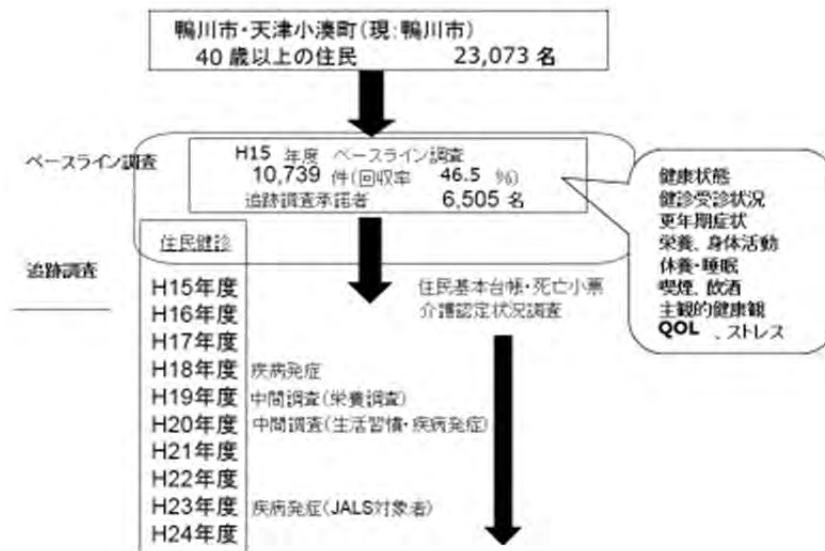


図1 おたっしや調査の実施状況

#### ① ベースライン調査

郵送による生活習慣等の調査を実施し、併せて追跡調査(昭和62年度の総合検診データの使用、平成15年度から20年度までの①総合検診のデータ収集、②介護認定状況の把握、③転出・

死亡の把握を市の協力により実施することへの承諾を依頼した。本調査研究の基準日(開始日)は、平成16年2月1日とした。

・生活習慣等調査(郵送)

対象者の抽出を鴨川市(旧鴨川市、旧天津小湊町)に依頼した。調査協力依頼文、調査票などを郵送し、返送用封筒にて千葉県衛生研究所で回収した。生活習慣等の調査内容は以下に示す(付録1 ベースライン時調査票)。

調査項目:性、年齢、健康状態、受療状況、健康診査の受診状況、がん検診受診状況、かかりつけ医、健康について相談する相手、更年期症状、生活習慣、栄養、身体活動(運動)、休養・睡眠、喫煙、アルコール、主観的健康状態、ストレス、ADL・老研式活動指標、おたっしやで長生きしたいと思う年齢など。

・総合検診\*(特定健康診査、各種がん検診)

平成15年度の総合検診データをベースラインデータとした。

\*鴨川市では、特定健診、各種がん検診を総称

② 中間調査(生活習慣)

・平成17年度:腹囲の自己測定を含む、下記の項目について調査を実施した。

調査項目:健康状態、健康診査の受診状況、かかりつけ医、受診状況、体重、腹囲、メタボリックシンドロームの知識、健康についての相談相手、健康に関する情報、薬局(ドラッグストア)の利用、薬局での健康相談等に対する意識

・平成19年度(栄養):ベースライン調査時に実施した栄養調査を再度実施した。

・平成20年度(生活習慣):ベースライン調査時の項目を含む下記の項目について調査を実施した。

調査項目:同居者、健康状態、腹囲、医療機関の受診状況、かかりつけ医、健康診査の受診状況、がん検診受診状況、生きがい・幸福感、おたっしやで長生きしたいと思う年齢、睡眠時間、暮らしむき、歩行時間、運動習慣、ライフイベント、喫煙、健康行動など

③ 追跡調査 ー前半ー (平成21年3月まで)

・総合検診データ

平成15年度の総合検診データと生活習慣調査の情報をベースラインデータとし、毎年実施される健診データを平成24年度まで収集した。

・死亡情報(死亡小票)

死亡については、鴨川市の協力を得て、住民基本台帳(住民票)情報から死亡の情報を得るとともに、千葉県より厚生労働省に対し人口動態統計の二次利用申請を行い閲覧許可を得た。安房健康福祉センター(保健所)にて死亡小票の情報から死因を特定した。

・転出情報

鴨川市の協力の下で、住民基本台帳(住民票)情報から、追跡期間中の対象者の異動状況を把握した。市外転出については、転出時点で追跡を打ち切りとした。

・介護情報

鴨川市の協力により、各年基準日(2月1日)時点での要介護認定(新規・継続・変更)の申請情報を得た。このうち、新規および要介護認定の変更のあった承諾者について鴨川市より原因疾病の情報を得た。

・疾病情報

追跡期間中の疾患の発症状況については、脳卒中(脳出血、脳梗塞、くも膜下出血)、急性心筋梗塞と骨折を対象疾患とし、本人に対する郵送調査を平成18年度、平成20年度の2回実施し、調査による申告をもとに、鴨川市内の受診医療機関での診療録調査を実施した。脳卒中、急性心筋梗塞、骨折の発症定義については、以下のように設定し、医療機関に情報をもとめたうえで判定した(付録2:医療機関への依頼資料、発症登録用紙)。

<脳卒中>

脳卒中発症は、WHO MONICA Project の診断基準<sup>2)</sup>を準用した日本動脈硬化縦断研究(JALS)の診断基準に基づき判定を行った。症候中心に診断を行い、CT・MRI等の画像診断の実施を加味し判定を行い、設定した発症定義の充足状況や用いた情報源の精度などから「確実例」と情報不足により確定診断に至らない「可能性」例に分類した。死亡小票単独による判定や本人の申告のみで、診療録情報が得られない場合は確実例に含めずに「可能性」例に分類を行った。病型(脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、分類不能の脳卒中)、出血と梗塞の部位についても登録を行った。

<急性心筋梗塞>

急性心筋梗塞発症についても脳卒中同様に、WHO MONICA Project の診断基準<sup>2)</sup>を準用した日本動脈硬化縦断研究(JALS)の診断基準に基づき判定を行った。JALSの診断基準では、胸痛、心電図異常、心筋逸酵素上昇などの所見の組み合わせから第一段階の判定を行い、これにいくつかの臨床情報(冠動脈造影検査による狭窄、心エコーにより、心電図異常の部位に一致した壁

運動異常の確認、突然死例での心破裂)を加えて、「確実例」と情報不足により確定診断に至らない「可能性」例を最終的に判定する形式を採用している。

#### <骨折>

骨折については、骨折発生、骨折の部位を含めて医療機関の診断に基づいて判定した。

#### ④ 追跡調査 —後半— (平成 21 年 4 月以後)

平成 21 年 4 月以後の追跡調査については、追跡調査への協力について再度同意の取得を行い、同意の得られた対象について継続実施した。

### 3) データの管理

#### ① 個人情報の管理

承諾書等の個人情報は、データ管理責任者である衛生研究所健康疫学研究室の上席研究員が厳重に管理(承諾書や個人識別情報の入った電子媒体の施錠保管)し、個人識別情報へのアクセスは、データ管理責任者のみに権限があり、他の研究者はアクセス権をもたないよう管理した。

#### ② 個人の識別方法

個人の識別は、研究を通し使用する個人IDで行い、個人情報と個人IDの対応表はデータ管理責任者が保管し、他の研究者にはアクセス権が保持させず管理を行った。

#### ③ 解析のためのデータセット

解析を行なうためのデータセットについては、データ管理責任者が連結可能匿名化の作業を行い作成し、解析者がこれを使用した。

### 4) 倫理的事項

研究対象者からは、昭和 62 年度の総合検診結果、平成 15～20 年度の総合検診結果および介護保険の認定状況をおたっしや調査に活用することについて、文書で同意を得た。また、医療機関において、疾病の罹患情報を照会することについて別途文書にて同意を得ており、医療機関に照会する際には、同意書の提示を行ったうえで情報の提供を依頼した。本調査は、千葉県衛生研究所の倫理審査を受け、承認を得て実施している(承認番号3、8、15、17)。

## 2. ベースライン調査（平成 15 年度）、中間調査（平成 20 年度）の概況

ベースライン調査、中間調査については、平成 21 年 3 月発行の報告書を参照いただきたい。

（千葉県衛生研究所健康疫学ホームページ

<http://www.pref.chiba.lg.jp/eiken/toukeidata/documents/h21houkoku.pdf>)

## 3. 追跡調査の概況

平成 16 年に実施したベースライン調査から、平成 25 年 3 月までの間の追跡状況を図 2 に示した。鴨川市、天津小湊町（現鴨川市）の 40 歳以上の住民 23,073 名に対して調査を実施し、10,739 名から調査の回答を得た（応諾率 46.5%）。このうち、その後の追跡調査に同意した対象者は 6,503 名であった（応諾率 60.6%）。当初予定していた研究期間の終了である平成 21 年 3 月末の時点で、同年 4 月以後の追跡調査への協力について再度同意の取得を行った。平成 21 年 3 月末時点での生存者は 5,844 名、死亡者は 501 名、転出が 151 名、期間途中での同意撤回が 7 名であった。生存者 5,844 名中、平成 21 年 4 月以後の追跡同意者は、3,894 名であった（応諾率 66.6%）。

同意の得られた対象については平成 21 年 4 月以降、追跡調査を継続し、平成 25 年 3 月の追跡終了時点で、生存者は 3,550 名、死亡者 309 名、転出 35 名であった。平成 16 年 2 月からの研究期間を通じてでは、生存 3,550 名、死亡 810 名、転出 186 名、生存途中打ち切りが 1,957 名であった（平成 21 年 3 月 31 日終了 1,948 名、同意撤回者 7 名；平成 21 年 4 月以降同意撤回者 2 名）。

おたっしゅ調査 鴨川市・天津小湊町(現 鴨川市) 40歳以上住民 23,073名								
回答あり (10,739名)								
横断調査のみ (4,236名)		追跡調査 (6,503名)						
生活習慣調査	健診 (鴨川市)	生死(住基) (鴨川市)	人口動態 (居住地)	受診 (郵送)	受診 (区保健課)	介護 (鴨川市)	他	
H15	○(終了)	○	○					血圧2日測定
H16		○						
H17		○(中間)	○		○		○(H15-17)	
H18		○	○		○		○	
H19	○(卒業)	○	○	○(H16-19)		○	○	
H20	○(最終)	○	○	○	○	○	○	心電図
H21.3	<終了> 生存者5,844名、死亡501名、転出151名、同意撤回7名							
H21.4	<調査延長 対象者設定> 追跡同意なし1,348名 おたっしゅ調査(生存同意継続):3,894名							
H21		○	○	○			○	
H22		○	○	○			○	
H23		○	○	○	○ (JALS会社 者のみ)	○ (JALS会社 者のみ)	○	
H24 H25.3		○	○	○			○	
開始時からのTotal: 生存3550名、死亡810名、転出186名、生存途中打ち切りが1957名 (H21.3.31終了1948名、同意撤回者7名、H21.4以降 同意撤回者2名)								

図 2 : 対象者の追跡状況

#### 4. 死亡の状況

死亡情報については、千葉県健康づくり支援課より厚生労働省大臣官房統計情報部に死亡小票閲覧の申請を行い閲覧の許可を得たのち、安房保健所において閲覧・転記し、平成16年1月から平成25年3月までの死亡情報をとりまとめた。

#### 5. 要介護発生の状況

追跡期間中、認定制度の変更もあり年次ごとの比較には注意が必要である。主な変更点を表1に示した。また2009年3月で同意を再取得したため、対象者が減少している点にも注意が必要である。

表1 制度変更

平成18年4月改正前	平成18年4月改正後
要支援*	要支援1
要介護1	要支援2 要介護1
要介護2	要介護2
要介護3	要介護3
要介護4	要介護4
要介護5	要介護5

\*H18年4月以前に「要支援」と認定されていたものは、法改正以後の更新までの期間「要介護者（経過的要介護）」とみなされる。集計では、H18年法改正前の「要支援」、法改正後の「要支援1」、「要支援2」、「経過的要介護」と認定されたものを「要支援」として集約した。

### 〔結果〕

#### 1. 死亡等の状況

##### 1) 年次別転出者数、死亡者数（男女別）

全対象者6,503名のうち、生存3,550名、死亡810名、転出186名、生存途中打ち切りが1,957名（再同意なし1,948名、途中同意撤回9名）であった。生存途中打ち切り1,948名中、1,948名については2009年4月以降の追跡の延長について同意を再取得したため、延長同意が得られなかった対象者をこの時点で追跡終了とした。

死亡810名の男女別、年次別の数を、転出および生存打ち切りの数と併せて、表2に示す。

表2 年次別転出、死亡者数（調査途中での同意撤回者9名は除いた数値(n=6,494)）

年	男性(n=2,955)				女性(n=3,539)											
	生存		死亡		転出		打ち切り(生存)		生存		死亡		転出		打ち切り(生存)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2004	-		21	0.3	12	0.2	0		-		32	0.5	11	0.2	0	
2005	-		42	0.6	17	0.3	0		-		44	0.7	13	0.2	0	
2006	-		70	1.1	21	0.3	0		-		42	0.6	19	0.3	0	
2007	-		72	1.1	7	0.1	0		-		43	0.7	18	0.3	0	
2008	-		59	0.9	11	0.2	0		-		50	0.8	17	0.3	0	
2009	-		41	0.6	5	0.1	825*	12.7	-		31	0.5	8	0.1	1123*	17.3
2010	-		42	0.6	4	0.1	0		-		38	0.6	6	0.1	0	
2011	-		38	0.6	6	0.1	0		-		37	0.6	2	0.0	0	
2012	-		58	0.9	2	0.0	0		-		39	0.6	6	0.1	0	
2013**	-		7	0.1	1	0.0	0		-		4	0.1	0	0.0	0	
合計	1594	24.5	450	6.9	86	1.3	825	12.7	1956	55.3	360	5.5	100	1.5	1123	31.8

\*2009年3月31日での追跡終了者は1,948名、同意撤回者が9名

\*\*2013年については、2013.1～3までの3か月間の数値

## 2) 年次別死亡者数（年齢階級別）

年次ごとの死亡者数を性・年齢階級別に示す。おたっしや調査の対象者（表3-1）とおたっしや調査対象者（表3-2）も含んだ鴨川市全体の死亡についても併せて示した。

全人口（37,160人、平成22年国勢調査）に対するおたっしや調査の対象者数の割合と、全死亡者数4,624名に対するおたっしや調査の死亡者数810名の割合は近接していた。

表3-1 年次別死亡者数（性・年齢階級別）おたっしや調査対象者

	男性						女性					
	-64		65-74		75-		-64		65-74		75-	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2004	2	3.1	8	6.3	11	4.3	2	5.9	6	10.5	24	8.9
2005	4	6.3	8	6.3	30	11.6	5	14.7	7	12.3	32	11.9
2006	13	20.3	22	17.2	35	13.6	5	14.7	2	3.5	35	13.0
2007	7	10.9	20	15.6	45	17.4	0	0.0	7	12.3	36	13.4
2008	8	12.5	13	10.2	38	14.7	5	14.7	12	21.1	33	12.3
2009	5	7.8	12	9.4	24	9.3	0	0.0	2	3.5	29	10.8
2010	5	7.8	8	6.3	29	11.2	5	14.7	5	8.8	28	10.4
2011	8	12.5	16	12.5	15	5.8	9	26.5	7	12.3	21	7.8
2012	11	17.2	17	13.3	29	11.2	3	8.8	9	15.8	27	10.0
2013	1	1.6	4	3.1	2	0.8	0	0.0	0	0.0	4	1.5
合計	64	100.0	128	100.0	258	100.0	34	100.0	57	100.0	269	100.0

\*2013年については、2013.1～3までの3か月間の数値



表 3-2 年次別死亡者数（性・年齢階級別）－鴨川市全体－

	男性						女性					
	-64		65-74		75-		-64		65-74		75-	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2004	32	9.7	51	11.7	135	8.5	17	11.3	20	9.3	177	9.3
2005	37	11.2	47	10.8	159	10.0	16	10.6	27	12.6	210	11.1
2006	34	10.3	52	12.0	170	10.7	17	11.3	23	10.7	199	10.5
2007	30	9.1	45	10.3	165	10.4	19	12.6	20	9.3	199	10.5
2008	34	10.3	42	9.7	173	10.9	7	4.6	29	13.6	185	9.8
2009	33	10.0	55	12.6	194	12.2	13	8.6	25	11.7	201	10.6
2010	40	12.1	36	8.3	183	11.5	16	10.6	27	12.6	236	12.4
2011	36	10.9	48	11.0	186	11.7	25	16.6	28	13.1	227	12.0
2012	38	11.5	51	11.7	189	11.9	18	11.9	10	4.7	210	11.1
2013	16	4.8	8	1.8	33	2.1	3	2.0	5	2.3	53	2.8
合計	330	100.0	435	100.0	1587	100.0	151	100.0	214	100.0	1897	100.0

### 3) 死亡者数（原因別）

原因別の死亡者数を示す。おたっしや調査の対象者（表 4-1）とおたっしや調査対象者（表 4-2）も含んだ鴨川市全体の死亡についても併せて示した。おたっしや調査対象者で、悪性新生物の割合が大きく、循環器疾患、呼吸器疾患の割合が小さかった。

表 4-1 死亡者数（原因別）おたっしや調査対象者

死因	男性		女性		Total	
	n	%	n	%	n	%
悪性新生物	162	36.4	113	32.2	275	34.5
循環器系疾患	118	26.5	117	33.3	235	29.5
呼吸器系疾患	81	18.2	36	10.3	117	14.7
分類されないもの (老衰など)	8	1.8	25	7.1	33	4.1
感染症	13	2.9	11	3.1	24	3.0
消化器系疾患	9	2.0	14	4.0	23	2.9
腎泌尿器系疾患	9	2.0	10	2.8	19	2.4
代謝性疾患	6	1.3	5	1.4	11	1.4
神経系疾患	5	1.1	5	1.4	10	1.3
血液疾患	2	0.4	1	0.3	3	0.4
筋骨格系疾患	1	0.2	2	0.6	3	0.4
精神及び行動の障害	1	0.2	0	0.0	1	0.1
先天奇形	1	0.2	0	0.0	1	0.1
皮膚疾患	1	0.2	0	0.0	1	0.1
外因死	28	6.3	12	3.4	40	5.0
合計	445	100.0	351	100.0	796	100.0

2013.11.19 現在 死亡 810 名中 796 例のデータを示す。5 件未照合、9 件照合不能例あり

表 4-2 死亡者数(原因別)鴨川市全体

死因	男性		女性		Total	
	n	%	n	%	n	%
悪性新生物	719	30.6	532	23.4	1251	27.1
循環器系疾患	671	28.5	780	34.3	1451	31.4
呼吸器系疾患	428	18.2	320	14.1	748	16.2
外因	156	6.6	79	3.5	235	5.1
分類されないもの	85	3.6	216	9.5	301	6.5
腎泌尿器系疾患	78	3.3	90	4.0	168	3.6
消化器系疾患	63	2.7	81	3.6	144	3.1
感染症	54	2.3	62	2.7	116	2.5
代謝性疾患	33	1.4	41	1.8	74	1.6
神経系疾患	30	1.3	29	1.3	59	1.3
精神及び行動の障害	11	0.5	10	0.4	21	0.5
筋骨格系疾患	9	0.4	16	0.7	25	0.5
血液	9	0.4	9	0.4	18	0.4
皮膚疾患	2	0.1	2	0.1	4	0.1
先天奇形	1	0.0	2	0.1	3	0.1
周産期疾患	1	0.0	0	0.0	1	0.0
(空白)	2	0.1	3	0.1	5	0.1
合計	2352	100.0	2272	100.0	4624	100.0

## 2. 要介護発生の状況

### 1) 年次別 要介護認定者数

鴨川市の協力により、各年基準日(2月1日)時点での要介護認定(新規・継続・変更)の申請情報を得た。このうち、新規および要介護認定の変更のあったものについて原因疾病の情報を調査した。平成16年4月1日から平成25年3月31日までの間に、要介護認定を受けたものは1,085名であった。

年次別、男女別にみた要介護認定者(初回認定)数を図3に示す。併せて、厚生労働省介護保険事業報告から得た鴨川市介護度別認定者数を図3参考に示す。

平成17年の女、要介護認定者(初回認定)数が、他の年次に比し多かった。鴨川市全体でも、平成17年の要介護1の数が、他の年次の比し多かった。

### 2) 要介護発生数(要介護度別)

要介護度別の認定数を表5に示す。また、要介護度2以上の集計値について別途示した。

要介護度2以上の割合は、75歳未満において女性に比べ男性で高い特徴がみられた。

特に、要介護度4、5の割合が高い傾向がみられた。これに対し、85歳以上では男女で要介護度の構成割合に違いがみられなかった。

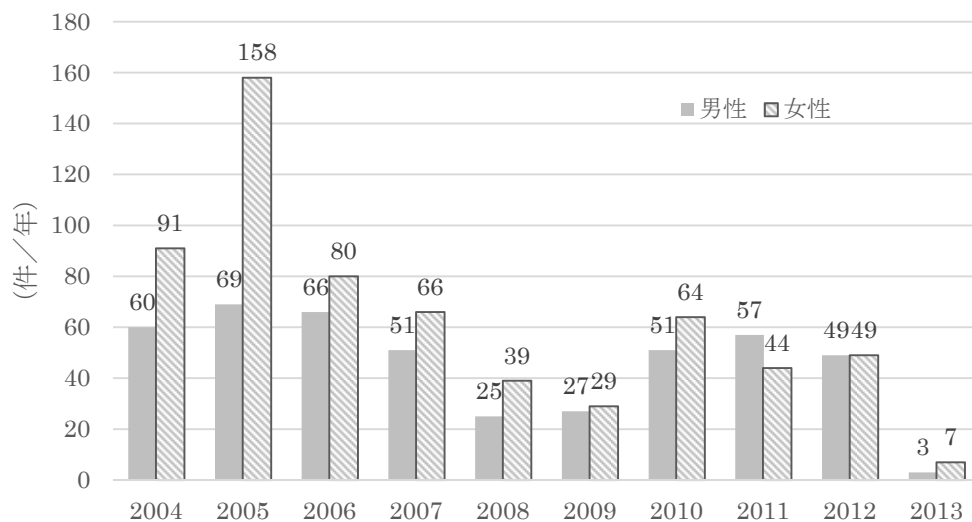


図3 年次別要介護認定数（初回認定者）

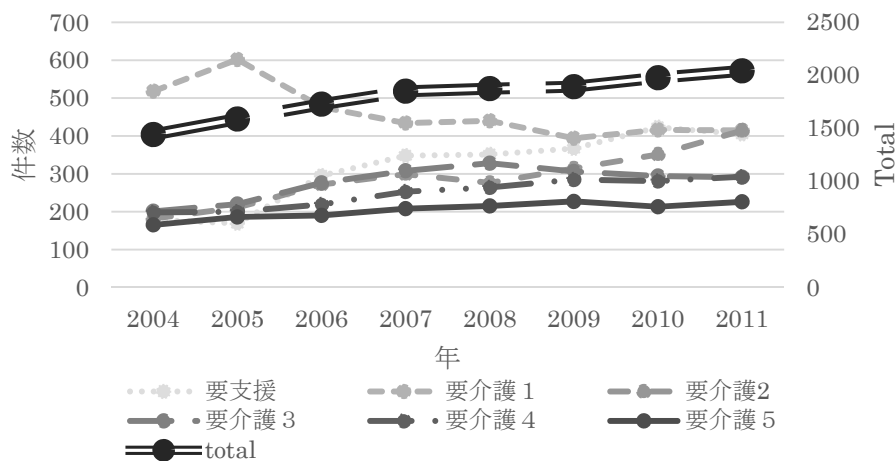


図3参考： 鴨川市介護度別認定者数（出典：厚生労働省 介護保険事業報告）

### 3) 要介護原因疾患と要介護度（男女別）

要介護原因疾患と要介護度の関連を図4に示す。介護原因疾患としては、男性では循環器が多かったのに対し、女性では筋骨格系によるものが最も多かった。がんや循環器疾患では、要介護度4、要介護度5など要介護度が高いものが多かったが、筋骨格系や神経系（認知症を含む）では、要支援、要介護度1など介護度の低いものが多くみられた。

### 4) 要介護原因疾患（年齢別）

要介護原因疾患と年齢の関連を図5に示す。男性では各年代を通じて原因疾患としては循環器疾患による者が多く、74歳以下では要介護発生原因の大部分を占めていた。これに対して女性では筋骨格系による者が多く、循環器疾患による者とで大部分を占めていた。

表 5 要介護発生数（要介護度別）

		年齢							
		-64		65-74		75-84		85-	
		n	%	n	%	n	%	n	%
男性	要支援*	4	25.0	9	15.3	54	27.0	44	31.7
	要介護 1	4	25.0	14	23.7	71	35.5	39	28.1
	要介護 2	3	18.8	12	20.3	25	12.5	21	15.1
	要介護 3	1	6.3	8	13.6	19	9.5	21	15.1
	要介護 4	3	18.8	11	18.6	17	8.5	6	4.3
	要介護 5	1	6.3	5	8.5	14	7.0	8	5.8
	Total	16	100.0	59	100.0	200	100.0	139	100.0
	(再掲 要介護 2 以上)	8	50.0	36	61.0	75	37.5	56	40.3
女性	要支援*	3	25.0	17	26.2	101	37.8	61	27.5
	要介護 1	5	41.7	26	40.0	84	31.5	70	31.5
	要介護 2	1	8.3	8	12.3	26	9.7	34	15.3
	要介護 3	3	25.0	8	12.3	26	9.7	23	10.4
	要介護 4	0	0.0	1	1.5	16	6.0	23	10.4
	要介護 5	0	0.0	5	7.7	14	5.2	11	5.0
	Total	12	100.0	65	100.0	267	100.0	222	100.0
	(再掲 要介護 2 以上)	4	33.3	22	33.8	82	30.7	91	41.0

\*H18年4月 法改正前の「要支援」、法改正後の「要支援1」、「要支援2」、「経過的要介護」と認定されたものを「要支援」として集約した。

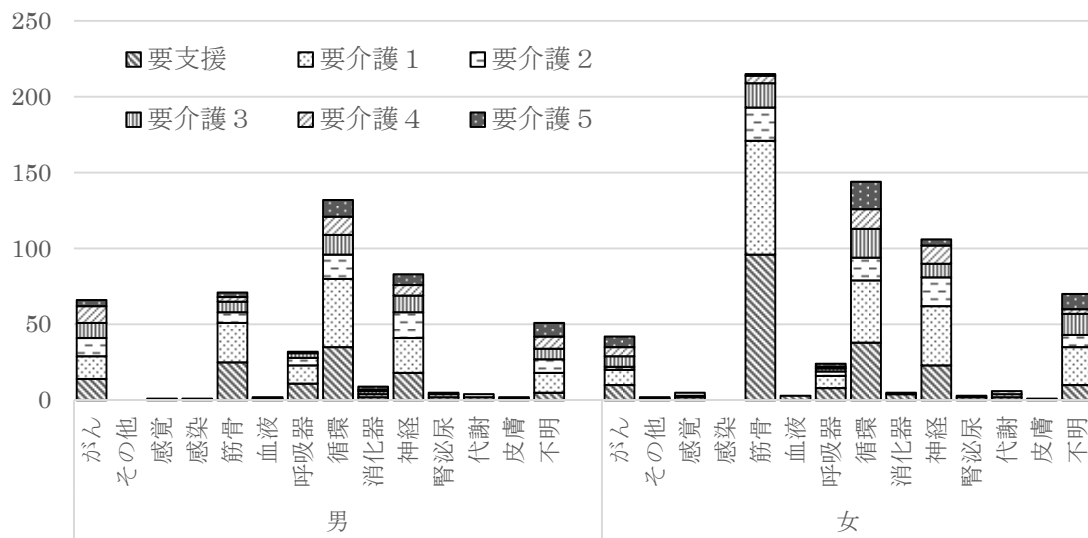


図 4 介護原因疾患と要介護度の関連

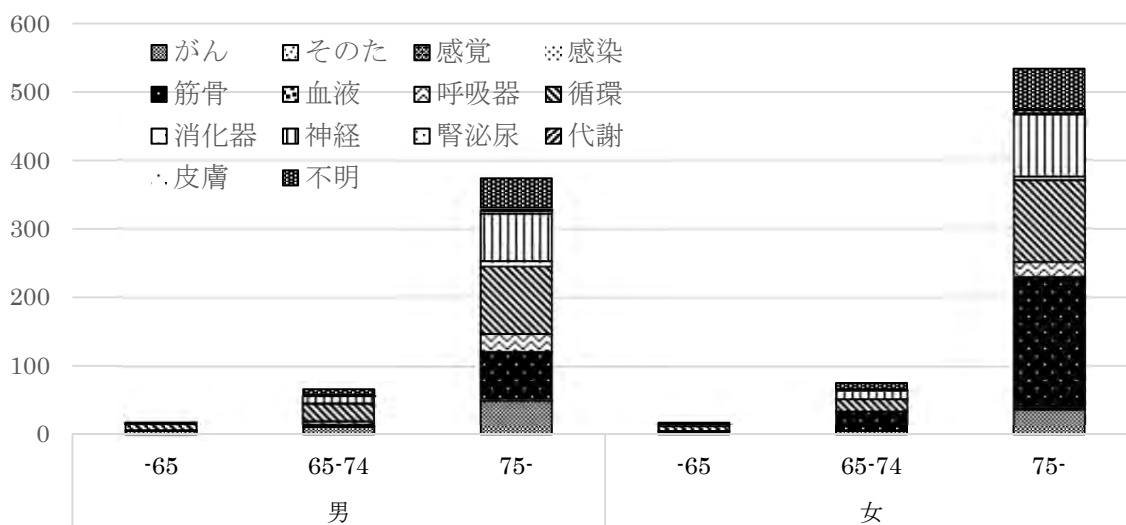


図5 介護原因疾患と年齢の関連

### 5) 要介護と死亡の関連

要介護認定（受給）を受けた後に死亡した者は 432 名であった。

#### ① 初回認定時年齢別の要介護発生から死亡までの期間

初回認定から死亡までの期間を初回認定時年齢別に図6に示す。女性では、どの年齢階級においても死亡までの期間が長く、認定時の年齢が若い者でその期間が長い傾向がみられた。一方、男性では、65歳以下で認定を受けた者では死亡までの期間が短い傾向がみられた。

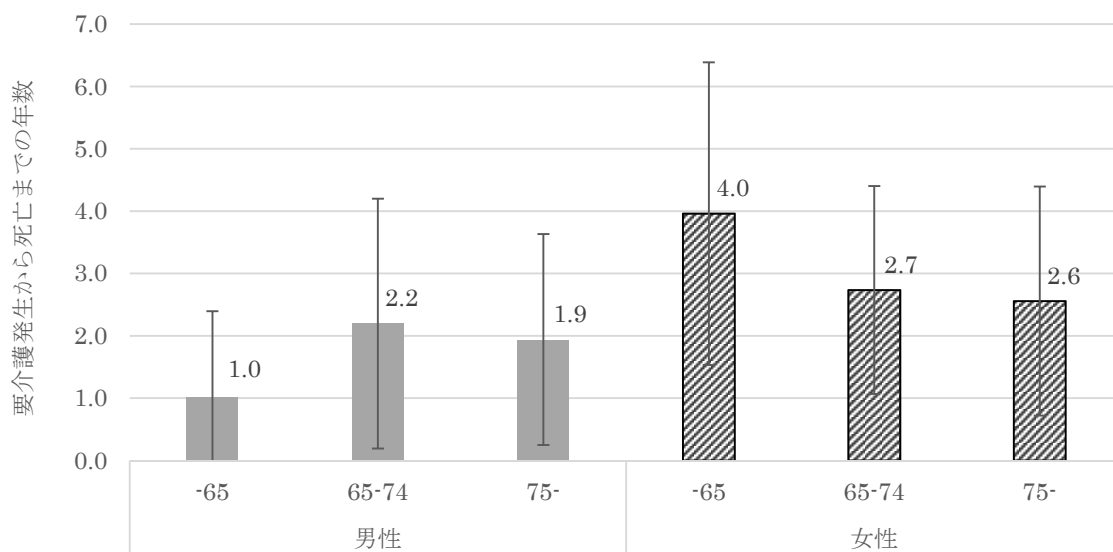


図6 初回認定時年齢別の要介護発生から死亡までの期間

## ②死因との関連

主要な死因について、要介護認定時の要介護度割合を図7に示す。死因が循環器疾患、特に脳卒中のものにおいて、認定時要介護度が高い傾向であった。

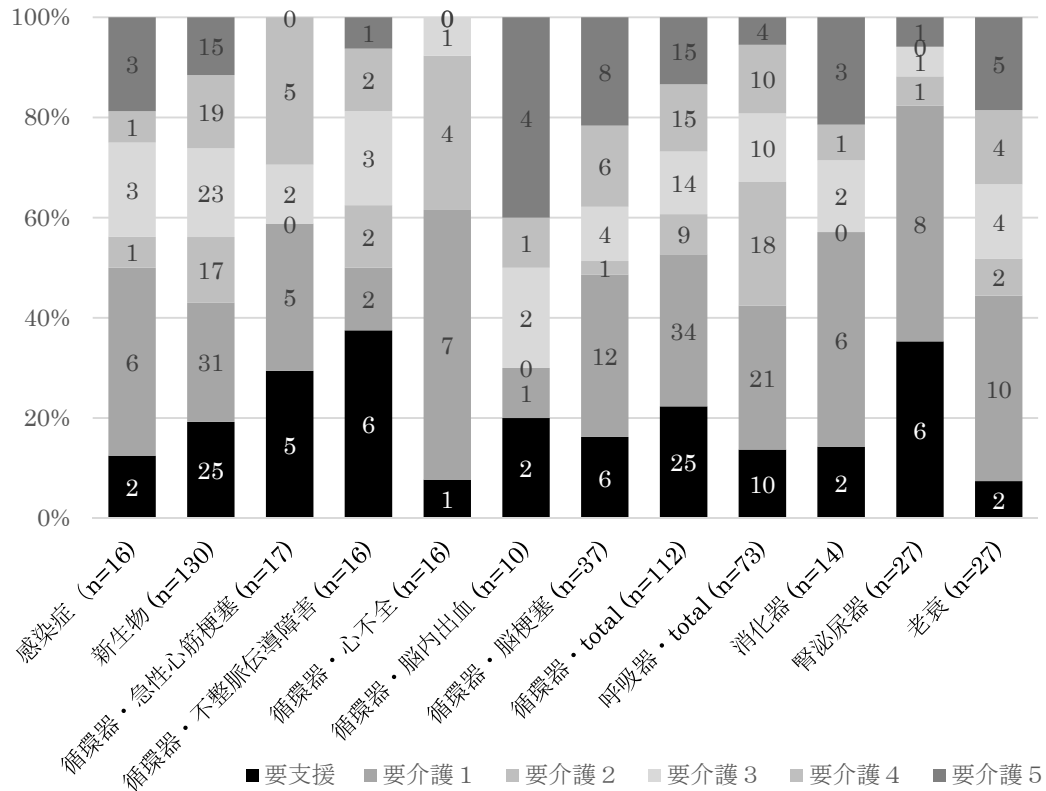


図7 死因別認定時要介護度

## ③死亡までの期間

初回認定時の要介護原因疾患別に、死亡までの期間を図8に示す。男性に比べ女性で期間が長く、筋骨格系、認知症、循環器疾患、呼吸器疾患で長かった。がんは、全般に死亡までの期間が短く、膵がん、肺がんで短かった。

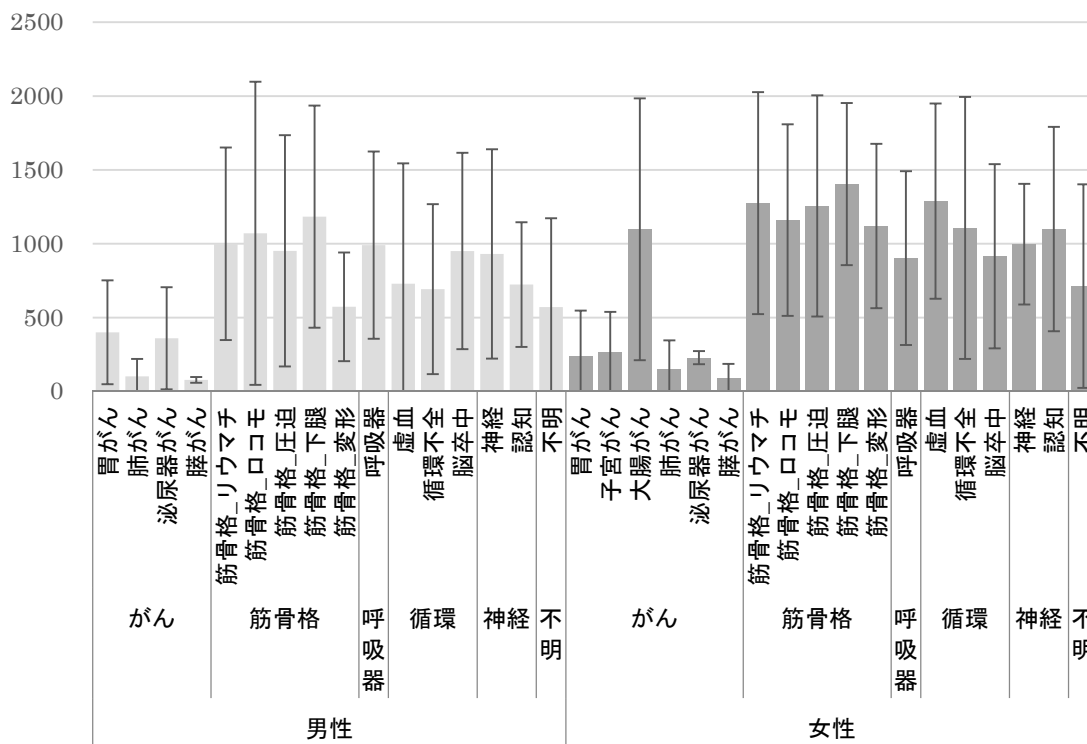


図8 要介護原因疾患別の死亡までの期間

### 3. 疾患発症の状況

疾患発症に関する調査は、ベースライン調査（追跡調査基準日（開始日）2004/2/1）から2008/12/31の間の発症の有無について実施した。

#### 1) 脳卒中

脳卒中初回発症者について、表6に示す。確実例が62例（男性36例、女性26例）、可能性例が36例（男性20例、女性16例）であった。病型別（確実例）では、脳出血が8例、脳梗塞が52例、くも膜下出血（SAH）2例であった。性・年齢別では、男性の65歳未満、65-74歳では、脳出血がみられたが、女性では65歳以下の1例であった。75歳以上では大部分が脳梗塞の発症であった。国内疫学研究からは、脳出血と脳梗塞の比が1:3という報告もあり、本調査研究ではそれらに比べて、脳梗塞が多いという結果であった。

#### 2) 急性心筋梗塞

急性心筋梗塞初回発症者については、確実例が21例（男性17例、女性4例）、可能性例が2例（女性2例）であった。

表 6 脳卒中病型別（性・年齢別）

		男性			女性			計
		-64	65-74	75-	-64	65-74	75-	
確実例	脳出血	4	3	0	1	0	0	8
	脳梗塞	8	8	13	7	5	11	52
	SAH	0	0	0	1	0	1	2
	計	12	11	13	9	5	12	62
可能性例	脳出血	0	1	1	1	1	2	6
	脳梗塞	2	8	8	1	4	5	28
	SAH	0	0	0	2	0	0	2
	計	2	9	9	4	5	7	36

### 3) 骨折

骨折については、胸腰椎、下肢（大腿骨、下肢骨）、その他部位（上肢、手指、部位情報なし）に分類して集計を行った。部位別の骨折者数を表7に、骨折部位と要介護度との関連を表8に示す。骨折は女性で男性に比し多く発生し、特に、大腿骨とその他部位で差が大きかった。大腿骨骨折者において、要介護2以上の介護度であったものが多くみられた。

表 7 部位別骨折数

	全体		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%
胸腰椎	41	20.1	17	25.8	24	17.4
下肢	86	42.2	31	47.0	55	39.9
(内訳)						
大腿骨	31		8		23	
下肢骨	55		23		32	
その他部位	77	37.7	18	27.3	59	42.8
全体	204	100.0	66	100.0	138	100.0

表 8 骨折部位と要介護度の関連

	骨折全体		胸腰椎		下肢					
					すべて		大腿骨		下肢	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
介護なし	137	67.1	23	56.0	53	61.6	11	35.5	42	76.3
要支援	25	12.3	5	12.2	10	11.6	6	19.4	4	7.3
要介護1	23	11.3	8	19.5	12	14.0	8	25.8	4	7.3
要介護2	4	2.0	1	2.4	2	2.3	1	3.2	1	1.8
要介護3	8	3.9	2	4.9	4	4.7	3	9.7	1	1.8
要介護4	4	2.0	2	4.9	2	2.3	0	0.0	2	3.6
要介護5	3	1.5	0	0.0	3	3.5	2	6.5	1	1.8
(再掲)要介護2以上	19	9.3	5	12.2	11	12.8	6	19.3	5	9.1
合計	204	100.0	41	100.0	86	100.0	31	100.0	55	100.0



#### 4. ベースライン調査とその後の要介護発生、死亡との関連について

##### 1) 要介護発生との関連

追跡調査の過程で、要介護状態が発生した者とそうでない者とで、ベースライン時に調査を行った項目の回答に違いがみられるかどうか検討を行った。ベースライン調査において、既に介護を受給していると申告のあったものを除き検討を行った。

##### ① 年齢、BMI (表9)

BMIについては、要介護発生者において、18.5未満のやせに該当するものが多かった。

##### ② 飲酒・喫煙 (表10)

飲酒者の割合については、要介護が発生していない者に比べて、要介護発生者で飲酒者割合が低かった。男性においては、非飲酒者のうち、過去飲酒が多い特徴がみられた。

喫煙者の割合については、要介護発生の有無で大きな違いはみられなかった。

表9 性別・年齢階級別・BMI別にみた要介護発生の有無

		男性 (n=2891)				女性 (n=3383)			
		あり n=415		なし n=2476		あり n=502		なし n=2881	
		n	%	n	%	n	%	n	%
年齢	-64	37	8.9	1452	58.6	29	5.8	1699	59.0
	65-74	133	32.0	674	27.2	129	25.7	810	28.1
	75-	245	59.0	350	14.1	344	68.5	372	12.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-18.5	42	10.1	74	3.0	68	13.5	175	6.1
	18.5-22.5	153	36.9	820	33.1	163	32.5	1155	40.1
	22.5-25.0	100	24.1	807	32.6	106	21.1	789	27.4
	25.0-	120	28.9	775	31.3	165	32.9	762	26.4

表10 性別・飲酒および喫煙の状況別にみた要介護発生の有無

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=415		なし n=2476		あり n=502		なし n=2881	
		n	%	n	n	n	n	%	n
飲酒	現在飲酒	190	45.8	1613	65.1	35	7.0	621	21.6
	過去飲酒	56	13.5	163	6.6	10	2.0	74	2.6
喫煙	現在喫煙	93	22.4	845	34.1	14	2.8	207	7.2
	過去喫煙	91	21.9	506	20.4	11	2.2	88	3.1

③ 食習慣(表 11)

要介護発生者においては、牛乳やたまごを摂取しない者が多くみられ、たんぱく質摂取量でみた場合には、女性で差がみられ、動物性たんぱく質摂取量で差がみられた。

表 11 性別・食習慣および栄養素摂取量別にみた要介護発生の有無

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=415		なし n=2476		あり n=502		なし n=2881	
		n	%	n	%	n	%	n	%
-頻度-									
牛乳	毎日 2 回	20	4.8	101	4.1	19	3.8	161	5.6
	毎日	92	22.2	492	19.9	125	24.9	779	27.0
	週 4-6	18	4.3	158	6.4	32	6.4	261	9.1
	週 2-3	36	8.7	329	13.3	43	8.6	438	15.2
	週 1	32	7.7	207	8.4	25	5.0	203	7.0
	週 1 未満	24	5.8	184	7.4	22	4.4	158	5.5
	食べなかった	193	46.5	1005	40.6	236	47.0	881	30.6
低脂肪牛乳	毎日 2 回	14	3.4	56	2.3	17	3.4	94	3.3
	毎日	63	15.2	340	13.7	97	19.3	499	17.3
	週 4-6	19	4.6	115	4.6	18	3.6	136	4.7
	週 2-3	35	8.4	240	9.7	35	7.0	272	9.4
	週 1	20	4.8	171	6.9	22	4.4	131	4.6
	週 1 未満	19	4.6	161	6.5	18	3.6	147	5.1
	食べなかった	245	59.0	1393	56.3	295	58.8	1602	55.6
たまご	毎日 2 回	3	0.7	20	0.8	3	0.6	24	0.8
	毎日	93	22.4	457	18.5	135	26.9	544	18.9
	週 4-6	66	15.9	403	16.3	64	12.8	601	20.9
	週 2-3	130	31.3	933	37.7	161	32.1	1077	37.4
	週 1	43	10.4	319	12.9	56	11.2	305	10.6
	週 1 未満	29	7.0	175	7.1	20	4.0	171	5.9
	食べなかった	51	12.3	169	6.8	63	12.6	159	5.5
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
-食品群-	乳類	120.4	133.4	116.4	120.7	111.1	108.3	128.0	105.0
-栄養素-	カルシウム	316.2	152.1	304.7	119.4	339.6	146.4	356.7	124.5
	たんぱく質	38.9	11.5	38.6	9.5	40.3	11.3	41.8	9.3
	動物性たんぱく質	22.6	12.4	22.7	10.1	23.3	12.2	25.0	10.0
	植物性たんぱく質	16.3	2.6	15.9	2.7	17.0	2.4	16.8	2.4

## 2) 骨折発生との関連

追跡調査の過程で、骨折が発生したものとそうでないものとで、ベースライン時に調査を行った項目の回答に違いがみられるかどうか検討を行った。

### ① 年齢、BMI (表 12)

BMI については、骨折発生者において、18.5 未満のやせに該当するものが多かった。女性では、BMI25 以上の肥満に該当するものも多かった。

表 12 性別・年齢階級別・BMI 別にみた骨折発生の有無

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=63		なし n=2828		あり n=129		なし n=3254	
		n	%	n	%	n	%	n	%
年齢	-64	29	46.0	1460	51.6	53	41.1	1675	51.5
	65-74	20	31.7	787	27.8	47	36.4	892	27.4
	75-	14	22.2	581	20.5	29	22.5	687	21.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-18.5	5	7.9	111	3.9	12	9.3	231	7.1
	18.5-22.5	18	28.6	955	33.8	41	31.8	1277	39.2
	22.5-25.0	27	42.9	880	31.1	36	27.9	859	26.4
	25.0-	13	20.6	882	31.2	40	31.0	887	27.3

### ② 生活習慣の状況 (表 13)

飲酒および喫煙と骨折発生の間には、明確な関連を認めなかった。

食事摂取状況では、男女とも、牛乳を過去 1 ヶ月摂取しなかったと答えた者の割合が、骨折発症者で骨折非発症者より低く、牛乳を毎日摂取すると答えた者の割合が、骨折発症者で骨折非発症者より高かったが、カルシウム摂取量、動物性たんぱく質摂取量に骨折発症者と骨折非発症者の間で有意な差を認めなかった。

表 13 性別・生活習慣別にみた骨折発生の有無

<飲酒・喫煙>

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=63		なし n=2828		あり n=129		なし n=3254	
		n	%	n	%	n	%	%	n
飲酒	現在飲酒	39	61.9	1764	62.4	5	3.9	216	6.6
	過去飲酒	3	4.8	216	7.6	5	3.9	94	2.9
喫煙	現在喫煙	22	34.9	916	32.4	22	17.1	634	19.5
	過去喫煙	12	19.0	585	20.7	3	2.3	81	2.5

<食習慣>

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=63		なし n=2828		あり n=129		なし n=3254	
		n	%	n	%	n	%	n	%
-頻度-									
牛乳	毎日2回	3	4.8	118	4.2	8	6.2	172	5.3
	毎日	23	36.5	561	19.8	46	35.7	858	26.4
	週4-6	8	12.7	168	5.9	9	7.0	284	8.7
	週2-3	6	9.5	359	12.7	17	13.2	464	14.3
	週1	2	3.2	237	8.4	7	5.4	221	6.8
	週1未満	1	1.6	207	7.3	6	4.7	174	5.3
低脂肪牛乳	食べなかった	20	31.7	1178	41.7	36	27.9	1081	33.2
	毎日2回	2	3.2	68	2.4	7	5.4	104	3.2
	毎日	5	7.9	398	14.1	18	14.0	578	17.8
	週4-6	6	9.5	128	4.5	2	1.6	152	4.7
	週2-3	2	3.2	273	9.7	10	7.8	297	9.1
	週1	4	6.3	187	6.6	4	3.1	149	4.6
たまご	週1未満	2	3.2	178	6.3	6	4.7	159	4.9
	食べなかった	42	66.7	1596	56.4	82	63.6	1815	55.8
	毎日2回	0	0.0	23	0.8	1	0.8	26	0.8
	毎日	20	31.7	530	18.7	31	24.0	648	19.9
	週4-6	7	11.1	462	16.3	25	19.4	640	19.7
	週2-3	20	31.7	1043	36.9	44	34.1	1194	36.7
	週1	8	12.7	354	12.5	16	12.4	345	10.6
	週1未満	5	7.9	199	7.0	4	3.1	187	5.7
	食べなかった	3	4.8	217	7.7	8	6.2	214	6.6
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
-食品群-	乳類	146.5	131.6	116.4	122.4	137.9	104.9	125.0	105.7
-栄養素-	カルシウム	319.4	135.3	306.1	124.4	366.4	126.2	353.7	128.2
	たんぱく質	38.9	10.0	38.7	9.8	42.3	9.6	41.5	9.6
	動物性たんぱく質	22.9	10.7	22.7	10.5	25.6	10.2	24.7	10.4
	植物性たんぱく質	15.9	2.7	16.0	2.7	16.8	2.5	16.8	2.4

### 3) 死亡発生との関連

追跡調査の過程で、死亡が発生したものとそうでないものとで、ベースライン時に調査を行った項目の回答に違いがみられるかどうか検討を行った。

#### ① 年齢、BMI (表 14)

BMI については、骨折発生者において、18.5 未満のやせに該当するものが多かった。女性では、BMI25 以上の肥満に該当するものも多かった。

表 14 性別・年齢階級別・BMI 別にみた死亡発生の有無

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=421		なし n=2470		あり n=296		なし n=3087	
		n	%	n	%	n	%	n	%
年齢	-64	64	15.2	1425	57.7	33	11.1	1695	54.7
	65-74	126	29.9	681	27.6	53	17.9	886	28.6
	75-	231	54.9	364	14.7	210	70.9	506	16.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-18.5	41	9.7	75	3.0	43	14.5	200	6.5
	18.5-22.5	161	38.2	812	32.9	102	34.5	1216	39.3
	22.5-25.0	116	27.6	791	32.0	56	18.9	839	27.1
	25.0-	103	24.5	792	32.1	95	32.1	832	26.9

#### ② 飲酒・喫煙 (表 15)

飲酒者の割合については、死亡していない者に比べて、死亡者で飲酒者割合が低かった。男性においては、非飲酒者のうち、過去飲酒が多い特徴がみられた。

喫煙者の割合については、男性で、死亡していない者に比べて、死亡者で喫煙者割合が低かったが、過去喫煙者を合わせると死亡の有無で大きな違いはみられなかった。

表 15 性別・飲酒および喫煙の状況別にみた死亡発生の有無

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=421		なし n=2470		あり n=296		なし n=3087	
		n	%	n	n	n	n	%	n
飲酒	現在飲酒	196	46.6	1607	65.1	26	8.8	630	20.3
	過去飲酒	64	15.2	155	6.3	5	1.7	79	2.6
喫煙	現在喫煙	120	28.5	818	33.1	21	7.1	200	6.5
	過去喫煙	102	24.2	495	20.0	6	2.0	93	3.0

③ 食習慣(表 16)

食事摂取状況では、男女とも、牛乳および卵を過去 1 ヶ月食べなかった者の割合が、死亡者で生存していた者より高かった。

表 16 性別・食習慣および栄養素摂取量別にみた死亡発生の有無

		男性 n=2891				女性 n=3383			
		あり n=421		なし n=2470		あり n=296		なし n=3087	
		n	%	n	%	n	%	n	%
-頻度-									
牛乳	毎日 2 回	16	3.8	105	4.3	9	3.0	171	5.5
	毎日	73	17.3	511	20.7	69	23.3	835	27.0
	週 4-6	24	5.7	152	6.2	11	3.7	282	9.1
	週 2-3	44	10.5	321	13.0	27	9.1	454	14.7
	週 1	40	9.5	199	8.1	15	5.1	213	6.9
	週 1 未満	20	4.8	188	7.6	9	3.0	171	5.5
	食べなかった	204	48.5	994	40.2	156	52.7	961	31.0
	低脂肪牛乳								
毎日 2 回	11	2.6	59	2.4	9	3.0	102	3.3	
毎日	75	17.8	328	13.3	56	18.9	540	17.4	
週 4-6	21	5.0	113	4.6	7	2.4	147	4.7	
週 2-3	42	10.0	233	9.4	23	7.8	284	9.2	
週 1	24	5.7	167	6.8	14	4.7	139	4.5	
週 1 未満	17	4.0	163	6.6	13	4.4	152	4.9	
食べなかった	231	54.9	1407	57.0	174	58.8	1723	55.6	
たまご	毎日 2 回	3	0.7	20	0.8	2	0.7	25	0.8
	毎日	96	22.8	454	18.4	65	22.0	614	19.8
	週 4-6	64	15.2	405	16.4	33	11.1	632	20.4
	週 2-3	134	31.8	929	37.6	116	39.2	1122	36.2
	週 1	33	7.8	329	13.3	30	10.1	331	10.7
	週 1 未満	33	7.8	171	6.9	11	3.7	180	5.8
	食べなかった	58	13.8	162	6.6	39	13.2	183	5.9
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
-食品群-	乳類	114.5	129.9	117.5	121.4	100.5	113.7	127.9	104.6
-栄養素-									
カルシウム		314.0	152.2	305.1	119.3	321.2	147.4	357.3	85.3
たんぱく質		39.0	11.8	38.6	119.3	39.5	11.4	41.8	9.4
	動物性たんぱく質	22.8	12.6	22.7	10.0	22.2	12.2	25.0	10.1
	植物性たんぱく質	16.2	2.8	15.9	2.7	17.3	2.6	16.7	2.3

#### 4) 多変量解析

牛乳摂取量、たんぱく質摂取、カルシウム摂取と各イベント（要介護発生、骨折発生、死亡）との関連を年齢(-64, 65-74, 75- 歳),性別, BMI (-18.4, 18.5-22.4, 22.5-24.9, 25-kg/m<sup>2</sup>), 高血圧有無、糖尿病有無、脂質異常症有無で調整し検討した。

##### ① 牛乳摂取頻度とイベント発生 (図9)

週あたりの牛乳摂取頻度とイベント発生の検討を行った。牛乳を摂取しないものに対する牛乳摂取（「週1回」、「週2-6回」、「毎日」）のハザード比は、骨折発生を除き低下していた。骨折発生では、「週2-6回」、「毎日」のハザード比は上昇していた。

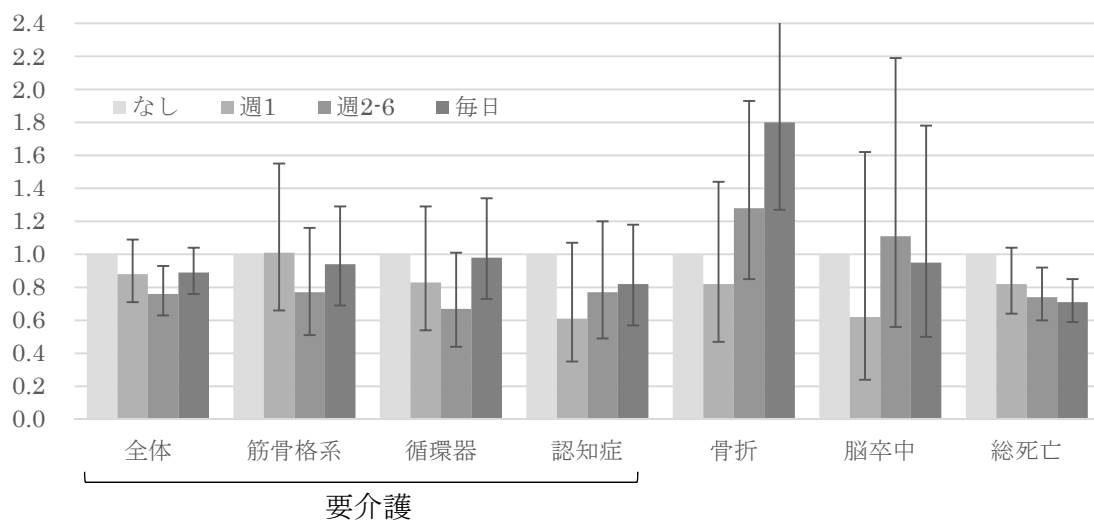


図9 牛乳摂取頻度とイベント発生 (多変量解析)

年齢(-64, 65-74, 75- 歳),性別, BMI (-18.4, 18.5-22.4, 22.5-24.9, 25-kg/m<sup>2</sup>), 高血圧有無、糖尿病有無、脂質異常症有無を用い調整。牛乳摂取頻度「なし」をreferenceとした「週1回」、「週2-6回」、「毎日」摂取のHazard Ratio (HR)と95%CIを示した。

##### ②たんぱく質摂取量 (エネルギー調整) とイベント発生 (図10)

たんぱく質摂取量とイベント発生の検討を行った。たんぱく質摂取の少ないものに対するたんぱく質摂取量（「30-39g/1000kcal」、「40-49g/1000kcal」、「50g以上/1000kcal」）のハザード比は、骨折発生を除き低下していた。とりわけ脳卒中では、量反応関係を認め、「50g以上/1000kcal」のハザード比は有意に低下していた。骨折発生のハザード比は有意な関連を認めなかった。

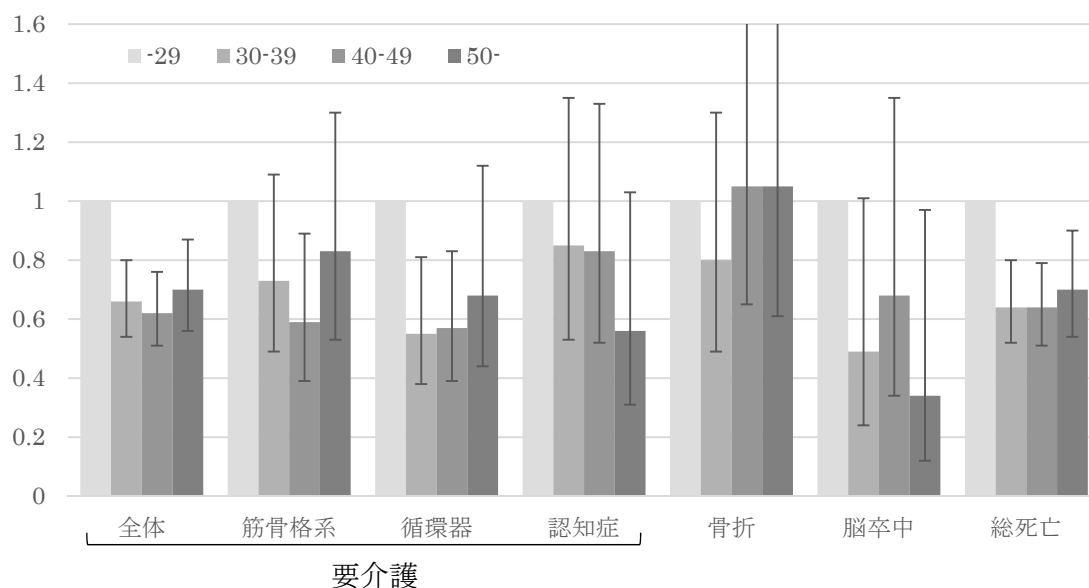


図 10 たんぱく質摂取量 (g/day/1000kcal) とイベント発生  
 年齢(<math>\le 64</math>, <math>65-74</math>, <math>75- </math>歳),性別, BMI (<math>\le 18.4</math>, <math>18.5-22.4</math>, <math>22.5-24.9</math>, <math>25- </math>

#### ④ カルシウム摂取量 (エネルギー調整) とイベント発生 (図 11)

カルシウム摂取量とイベント発生の検討を行った。カルシウム摂取の少ないものに対するカルシウム摂取量「250-349g /1000kcal」、「350-449g /1000kcal」、「450g 以上/1000kcal」のハザード比は、骨折発生を除き低下していた。とりわけ脳卒中では、量反応関係を認め、「450g 以上/1000kcal」のハザード比は 0.2 と有意に低下していた。骨折発生のハザード比は有意な関連を認めなかった。



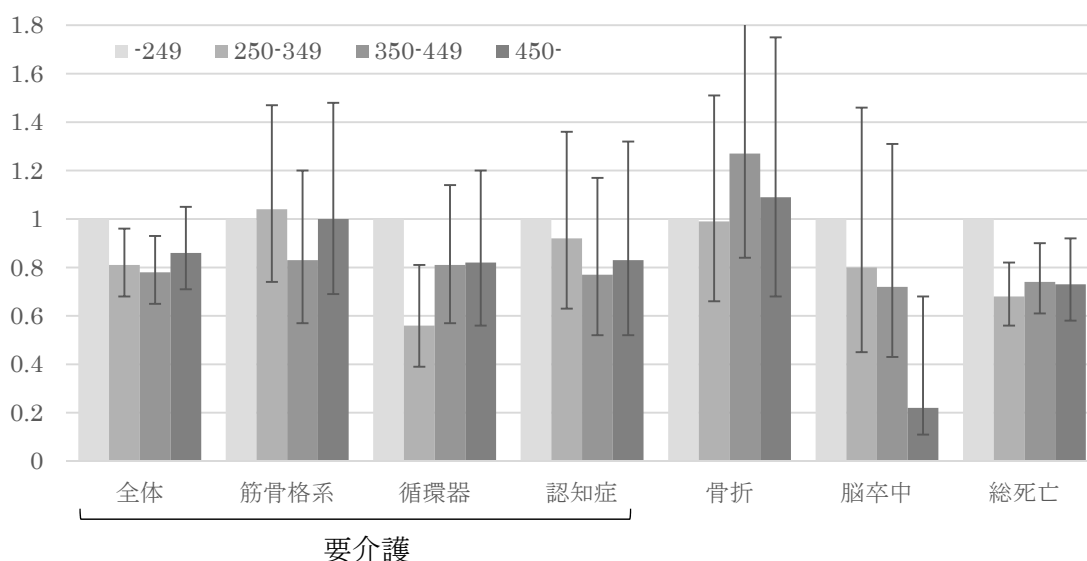


図 11 カルシウム摂取とイベント発生

年齢(-64, 65-74, 75- 歳),性別, BMI (-18.4, 18.5-22.4, 22.5-24.9, 25-  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), 高血圧有無、糖尿病有無、脂質異常症有無を用い調整。カルシウム摂取「249g 以下/1000kcal」を reference とした「250-349g/1000kcal」、「350-449g/1000kcal」、「450g 以上/1000kcal」の Hazard Ratio (HR) と 95%CI を示した。

## 〔考察〕

本研究の結果では、牛乳を「週 2-6 回」あるいは「毎日」摂取する者は、死亡、要介護のリスクが低かった。脳卒中発症のリスクが、カルシウム摂取量、たんぱく質摂取量において有意な関連を認めたことを併せて考えると、牛乳摂取を含む適切なカルシウムおよびたんぱく質の摂取は、脳卒中の発症抑制を介して、要介護および死亡のリスクを下げると考えられた。骨折発症のリスクは高かったが、カルシウム摂取量、たんぱく質摂取量において関連を認めなかったことから、骨折のリスクが高い者（骨密度が低い者、骨粗鬆症と指摘された者）において、予防のために牛乳を多く摂取しているなどの（健康教育効果）因果の逆転である可能性が考えられた。

コホート研究の成績では、日系米人の Honolulu Heart Program で、55 歳から 68 歳の男性 3,150 人を 22 年間追跡した解析において「乳製品からのカルシウム摂取量が多いと血栓型脳卒中発症のリスクが低下すること」を報告している<sup>3)</sup>。米国では、Nurses' Health Study で、女性において同様の抑制効果が認められている<sup>4)</sup>が、男性においては抑制効果を認めていない<sup>5)</sup>。申請者も参加している「多目的コホート研究 (JPHC 研究)」では、13 年の追跡結果から「乳製品からのカルシウム摂取量が多いと脳卒中発症のリスクが低下すること」を報告している<sup>6)</sup>。この検討では、乳製品以外からのカルシウムでは、摂取量が増

えても脳卒中の発症リスクに有意な低下は認められなかった。ただし、コホート I の解析であるから、ベースライン時 40～59 歳の者の追跡結果である。JACC Study では、10 年の追跡結果から「乳製品からのカルシウム摂取量が多いと脳卒中のリスクが低下すること」を報告している<sup>7)</sup>。ベースライン時 40～79 歳の者の追跡結果ではあるものの、JACC Study は死亡に限った解析であるから、発症やそれに伴う自立期間の低下についてはわからない。わが国と欧米諸国では、牛乳乳製品の摂取頻度や摂取量に大きな差がある<sup>8)</sup>ことから、国内の先行研究により判断すると、60 歳以上の脳卒中発症への牛乳乳製品の寄与はまだ明確に示されていないことになる。

本研究に用いている食生活調査は、簡易型自記式食事歴質問票 (BDHQ) によっているので、食品群別摂取量の妥当性、とりわけ牛乳乳製品摂取量の妥当性は十分に解析に耐える<sup>9)</sup>。

対象とした鴨川市は、千葉県安房二次保健医療圏の基幹病院を持ち、介護施設も充実しているため、脳心血管疾患発症・骨折発症の把握もれが少なく、要介護者の転出も少ない地域であることから、追跡の精度が高い。

本研究の成果から、60 歳以上の集団でも、牛乳摂取を含む適切なカルシウム (450g/1000kcal 以上) およびたんぱく質 (50g/1000kcal 以上) の摂取は、脳卒中の発症抑制を介して、要介護および死亡のリスクを下げると考えられた。

## 〔結論〕

牛乳摂取を含む適切なカルシウムおよびたんぱく質の摂取は、要介護および死亡のリスクを下げると考えられた。

## 〔文献〕

1) 千葉県、鴨川市：平成 15-20 年度 健診データとその後の健康状況の分析に関する追跡研究 おたっしや調査報告書. 2009.

(<http://www.pref.chiba.lg.jp/eiken/toukeidata/documents/h21houkoku.pdf>)

2) WHO MONICA project: Circulation. 1994;90:583-612

3) Stroke. 1996;27:813-818

4) Stroke. 1999;30:1772-1779

5) Circulation. 1998;98:1198-1204

6) Stroke. 2008;39:2449-2456

7) Stroke. 2006;37:20-26

8) 国民栄養の現状, Adv Data. 2004;341:1-5

9) Public Health Nutr 2011; 14: 1200-11

## 資料 千葉県衛生研究所在籍のおたっしや調査事業関係者 (2003-2014)

千葉県衛生研究所・健康疫学研究室

天野恵子 (所長・2003-08) 江口弘久 (所長・2009-12)

一戸貞人 (室長・2003-06、所長・2013-) 佐藤眞一 (技監・2008-)

小岩井健司 (室長事務取扱・2007) 吉岡康 (室長事務取扱・2008-09)

中島慶子 (室長・2010-11) 片野佐太郎 (室長・2012-)

柳堀朗子 (特別研究員 2004-08、主幹・2009-10)

小倉誠 (主席研究員・2011-) 遠藤幸男 (上席研究員・2007-09)

小林八重子 (副主幹・2006-08、上席研究員・2009)

茂野誠一 (上席研究員・2004-06) 芦澤英一 (上席研究員・2012-)

須田和子 (研究員・2003-07) 原田亜紀子 (研究員・2009-10)

富田隆弘 (研究員・2009)

# 在宅高齢者における乳・乳製品摂取に関する長期縦断研究

## －元気で長生きをするための食生活のすすめ－

國學院大學栃木短期大学 人間教育学科 生活健康フィールド：湯川 晴美

**要旨：**在宅高齢者における「元気で長生きをするための食生活」の方策を立てるための基礎資料として、在宅高齢者における栄養摂取に関する長期縦断研究を行った。同一者の5年間にわたる追跡調査から、食物摂取状況の加齢変化を検討し、さらに乳・乳製品摂取と生命予後との関連をみた。対象者は東京都内在住の65～79歳までの161名（男性72、女性89）であった。ベースライン時は男女ともにエネルギー、たんぱく質、脂質、カルシウム、鉄、ビタミン類は栄養所要量を上回っており、緑黄色野菜、果実類、魚介類、肉類、油脂類、乳・乳製品の摂取量が多く、とくに乳・乳製品は全国の平均摂取量を上回っていた。追跡調査においても、栄養素等の充足率でみると、所要量を満たし、乳・乳製品は増加傾向がみられた。乳・乳製品摂取と生命予後との関連では段階的な関係があり、乳・乳製品摂取の低い群の死亡率は高い傾向にあった。今回の縦断研究から「元気で長生きのための食生活のすすめ」とは、年をとっても摂取目標量を維持し続けること、高齢期において乳・乳製品を摂取し続けることが示唆された。

### I 諸言

今日の高齢社会において高齢期の健康の保持と増進は最も重要な課題であり、より健やかに、より充実した高齢期を送るための「手だて」が求められている。高齢者の健康に関する意識調査によると<sup>1)</sup>、健康のために心がけていることの第1位として“バランスのとれた食事”があげられ、“健康保持のため食生活に気をつけている”が8割にも及び、食生活への関心が高いことがうかがえる。また、生きがいを感じるのは“おいしいものを食べているとき”、“友人・知人との食事”であり、食事は単に栄養をとるのみでなく日常生活に楽しみを与え、人との交流や親睦を深める等、生活の質（QOL）と深く関わっている。ところが、後期高齢期になるにしたがい、疾病や咀嚼などの機能障害、あるいは生活活動能力の低下、貧困、社会的孤立、そしてストレスを伴う出来事（イベント）などが生じやすくなる。これらは食事の量・質ともに食生活全体に悪影響を及ぼし、ひいては低栄養に陥ることが示唆されている<sup>2)6)</sup>。

一方、高齢期において健康を保持し続ける食事とは「なにを」「どれだけ」「どのように」食べたなら良いかの論議は十分になされていない。第六次改定日本人の栄養所要量「食事摂取基準」<sup>7)</sup>は、1日にどれくらいのエネルギーや各栄養素をどれくらいとったら良いかの基準値を示したものであり、また、健康づくりのための食生活指針<sup>8)</sup>は低栄養状態に陥っているか、あるいは陥る危険性の高い後期高齢者に焦点を当てたものである。高齢者における健康寿命の延伸や、健康維持・増進へ向けての手がかりとして、栄

養や食品摂取状況の実態把握、あるいは1回きりでなく同じ人々を数年後に追跡するような縦断研究は大変重要である。

本研究は在宅高齢者における「元気で長生きをするための食生活」の方策を立てるための基礎資料として、在宅高齢者における栄養摂取に関する長期縦断研究を行い、同一者の5年間にわたる追跡調査から、とくにカルシウム摂取源である乳・乳製品摂取を取り上げ、乳・乳摂取と生命予後との関連について検討したので報告する。今後の高齢者の食生活において「何を」「どれだけ」「どのように」食べたらよいかの手がかりとなり得るもので、健康と長寿を願い、疾病や障害を最小限にとどめる社会の要求に対し、必要でかつ重要であると思われる。

## II 対象と方法

### 1. 調査対象者

この研究は東京都老人総合研究所プロジェクト研究「中年からの老化予防・総合的長期追跡研究；TMIG-LISA」<sup>9)</sup>の一環として行った。対象者は1991年6月1日現在で小金井市在住の65歳以上84歳以下の者から1/10無作為抽出後、訪問聞き取り調査に応じた814名の中から、栄養調査の実行可能性を考慮し、年齢が79歳以下に絞って対象者を選んだ。その中から、総合的医学調査を受診し、かつ3日間の食物記録法による栄養調査に応諾した161名(男性72名、女性89名)が対象者として登録され、第1回目(ベースライン)の栄養調査を同年の7月から8月にかけて行った。対象者は当該研究との信頼関係の下でボランティアとして快諾し、本人自身読み書きが出来、しかも本人をはじめ配偶者、家族に料理名、食品名、量等気を配りながら3日間連続記録の出来る人々であった。

総合健康調査<sup>9)</sup>から、栄養調査の対象者は一人暮らしはわずかであり、子や孫との同居が59%を占めていた。最終学歴は「無就学」の人はなく、「大学卒」が9.6%であった。身体的な項目として、移動能力は92%が自転車・車・バスを使って、一人で外出することができ、しかも、咀嚼能力は大半が良好であった(表1)。

5年後の栄養調査は1996年7月から9月にかけて行い、その間の生命予後調査で死亡者12名(男性9名；12.5%、女性3名；0.03%)が確認され、入院・病氣中18名、調査拒否、転出者など18名を除く計113名に実施した。死亡や入院・病氣療養中を除いた追跡率は86%であった(表2)。

### 2. 栄養調査

栄養調査は国民栄養調査で行っていた3日間の食物記録法に準じた3日間の留め置きによる食物記録法を用いた。この方法は個人についての調査であり、食事調査票を事前に本人に渡し、指定日の食事内容と目安量を記入させ、著者らが1日ごと連続3日間すべての各戸訪問で行った。食物摂取の把握は面接時に写真、スケール、スプーンなどを利用しながら、対象者本人あるいは配偶者・家族からの食事内容の確認および記入漏れ

や誤りなどのチェックを行い，料理や食品のかさ，あるいは1枚，1切れ，1皿の目安量から食品の摂取重量を見積もった。栄養価計算のプログラムは東京大学大型計算機センターのプログラムライブラリーEIPACを基にパソコン用の操作に変えて使用した。2回とも同じ時期に同一の方法で調査を行い，同一の食品成分表・栄養価計算のためのプログラムを用いて解析を行った。

### Ⅲ 結果

#### 1. ベースライン時の食物摂取状況

表3に、ベースライン時の栄養素等の摂取量の平均値を示している。男女ともに、エネルギー、たんぱく質、脂質、カルシウム、鉄、ビタミン類は日本人の栄養所要量（年齢70～74歳、生活活動強度；軽い）を上回って摂取していた。食塩の摂取量は男性11.8g、女性11gであった。次に、対象者個人ごとのエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、カルシウム、鉄、ビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンCの所要量が各人の栄養素摂取量がどのくらいの割合かを充足率として求め、その平均値を図1に示した。男女ともに所要量の100%を上回って摂取し、男性はカルシウム充足率96%を除いて、全てが100%を超え充足していた。女性においてはカルシウム102%で充足しており、他の栄養素においても十分に満たされていた。

表4は食品群別摂取量の平均値を示している。小金井市の高齢者は緑黄色野菜、果実類、魚介類、肉類、油脂類、乳・乳製品の摂取量が多く、とくに乳・乳製品は全国の平均摂取量に比べ全国をかなり上回っていた<sup>10)</sup>。

#### 2. 食物摂取状況の加齢変化

##### (1) 栄養素摂取量

表5は同一者の栄養素摂取量の5年間の変化を示している。1991年の摂取量の平均値をみると、男女ともにエネルギー、たんぱく質、脂質、カルシウム、鉄、ビタミン類は、日本人の栄養所要量（年齢70～74歳、生活活動；軽い）を上回って摂取していた。1991年と1996年の5年間の変化では、エネルギー、脂質が男女ともに有意な低下を示した。たんぱく質や炭水化物、食塩は僅かに低下傾向であった。鉄の摂取はほぼ横ばいであった。一方、カルシウムにおいては有意ではないが、男女ともに増加傾向がみられた。

##### (2) 栄養素等の充足率

栄養所要量にたいする平均栄養素充足率を平均値でみると（図2）、全部の栄養素は所要量を充足しているが、加齢に伴い主要栄養素は低下傾向を示した。しかし、カルシウムは、男性で99%から106%へ、女性は109%から112%へ増加傾向を示している。表には示していないが、カルシウムの個々の充足率の状況を度数でみると、所要量600mgの80%を満たさない者は1991年の男性32%、女性22%、1996年の男性30%、女性21%であり、所要量の120%を超えている者は1991年の男性26%、女性36%、1996年の男性30%、女性32%で、各個人においてバラツキが多く、裾の広い分布であった。

##### (3) 食品群別摂取量

表6は食品群別摂取状況を示している。緑黄色野菜、果実類、乳・乳製品の摂取量が多く、とくに乳・乳製品は全国の平均摂取に比べ、小金井市の高齢者では男性157g、女性191gで全国をかなり上回っていた。

これらの食品摂取量の標準偏差をみると、米類、魚介類等は標準偏差が小さく、個人間で比較的平均してとられているが、菓子類、酒類等嗜好的要素の大きい食品は個人での格差が大きいことがわかった。以下については、植物性食品、動物性食品、嗜好性食品に分類し、それぞれの変化をみた。

#### ① 植物性食品摂取量の変化

男女とも共通して有意に低下したものは果実類であり、穀類（小麦類）、めん類、淡色野菜は低下傾向であった。一方、増加がみられたものは、豆類であり、次いで、緑黄色野菜であった。とくに、豆類は食品の中で唯一有意な増加がみられた。

#### ② 動物性食品摂取量の変化

魚介類の摂取量は男女ともに低下がみられた。男性は 94 g から 76 g へ、女性では 82 g から 80 g へと加齢とともになう変化がみられた。一方、肉類は男女で異なり、男性は増加傾向、女性には有意な低下がみられた。卵は 40 g 前後と安定し、乳・乳製品はわずかながら増加傾向がみられた。

#### ③ 嗜好性食品摂取量の変化

嗜好性食品の中で、男女ともに低下がみられたものは、菓子パン類、油脂類であった。これらの中で、油脂類については、加齢とともに「揚げ物」の調理が減り、代わりに「生もの」が増えてきていることから、料理に油を使うことが少なくなってきたことが考えられる。

### 3. 食物摂取状況：乳・乳製品摂取と生命予後との関連

5年間の加齢変化で増加傾向を認め、さらに、カルシウムの摂取源として割合の多い乳・乳製品に注目し、その摂取と5年間における生命予後との関連を検討した。図3に乳・乳製品摂取量別の死亡率を示した。ベースライン時の乳・乳製品摂取量を3分位のカテゴリーに分け、各々のカテゴリー別の死亡率を求めた。各カテゴリーには対象者が等しくなるようにしている。低カテゴリーは乳・乳製品摂取量が105g以下、中カテゴリーは105～200g、高カテゴリーは201g以上となった。女性は5年間で死亡者が3名と少ないため、男性のみの解析を行った。乳・乳製品摂取と死亡率との関係は段階的な関係があり、乳・乳製品の摂取量が低い群の死亡率は高く16.7%の死亡がみられ、中カテゴリーからは12.5%が、高摂取カテゴリーからは8.3%の死亡が確認された。5年間の死亡者数が12名と少ないため、その間の差は有意でなかった。

## IV 考察

これまで食物摂取状況の加齢に関する横断面による研究は多くみられるが<sup>10)11)</sup>、加齢変化を追跡した縦断研究は少なく、その変化は十分に明らかにされていない。最近になって、日本国内での縦断研究；NILS-LSAにおいて、食塩摂取の追跡研究や低栄養と死亡との関連などは介護予防にも直結し、大変興味ある知見が得られてきている<sup>12)13)</sup>。



一方、欧米において、Sweden の Gotheburg<sup>14)</sup> で行った縦断研究（1971～1982 年、年齢 70 歳、98 名）は、エネルギー摂取量やエネルギー充足率に低下がみられ、Baltimore Longitudinal Study<sup>15)</sup>にもエネルギー摂取量、脂質エネルギー比の低下を認めている。Fernyhough ら<sup>16)</sup>のニュージーランドで行った 6 年間の追跡調査（1988/89, 1995/96 年、70 歳以上、計 248 名）、Nicolas ら<sup>17)</sup>のフランス人の 4 年間の追跡（1993～1997 年、82 名）でもたんぱく質は男性-0.4%、女性-0.6%、炭水化物は男性-1.1%、女性-2.7%と低下するが、脂質は男性+2.1%、女性+2.9%と増加がみられている。このような縦断研究による栄養素摂取量の加齢変化に関しては、加齢現象のほかに、その国、あるいはその地域の社会・経済的要因が時代によって変遷する事実もあり、これらの成績についての解釈は慎重を要するべきと思われる。

本研究から 5 年間の縦断研究において、ベースライン時の食品群別摂取量についてみると、小金井市の高齢者は緑黄色野菜、果実類、乳・乳製品の摂取量が多く、とくに乳・乳製品は全国の平均摂取に比べ、小金井市の高齢者では男性 157 g、女性 191 g で全国をかなり上回っていた。その後の同一者の追跡した結果でも、乳・乳製品は増加し、男性は 157g から 183g へ、女性は 191g から 192g へと、とくに男性が顕著であった。緑黄色野菜も同様であった。乳・乳製品の摂取について、国民の消費は年々増加傾向にあり、さらに健康志向を反映したヨーグルトなどは急激に消費量が増え、これらが重なって高齢者において、乳・乳製品が増加したものと考える。今回の解析では、乳・乳製品を一括して行ったが、今後は項目立てて解析を行いたいと考える。

食品の中で、唯一、果物は男女ともに有意な低下を示した。その背景には歳をとるにつれ、買い物が面倒になり、とくに果実類は重い、かさばる、食べるとき「むく」のが面倒、そして値段が高いなどから、食べる量が減ってきたものと推察される。

栄養素摂取量の加齢変化は、エネルギー、脂質が男女ともに有意な低下を示し、たんぱく質や炭水化物、食塩は僅かに低下傾向であった。鉄の摂取はほぼ横ばいであった。一方、カルシウムにおいては有意ではないが、男女ともに増加傾向がみられた。充足率でも、男女ともに所要量を上回って摂取し、加齢しても適正な摂取レベルは保持されていた。すなわち、個人の体重や身体活動を考慮に入れた栄養素摂取量には加齢変化がみられなかった。当然ながら、加齢とともに身体活動量が減り、食事の量も減り、その結果、体重が落ち、肥満度も小さくなるが、高齢期の前期に十分な食事量と質をとり、その食生活を維持していくことが、その後の食事をも豊かにし、ひいては健康で長生きにつながる事が明らかとなった。

栄養と生命予後との関連について、中年期は個別疾患の発生や死亡との関係で栄養の寄与をみてきているが、高齢者においてはあらゆる疾患を総合した総死亡に対し、どんな食品や栄養の摂取と関連があるかを検討することが重要である。しかし、地域在宅高齢者を対象とした、normal ageing のなかでの栄養と生命予後の研究は少なく、栄養素摂取量を独立変数として生存時間を検討した報告は見当たらない。今回の解析から、乳・

乳製品の摂取量と生存率との関連で、摂取目標量 200 g を上回っている群で、生存率が高い傾向であった。

後期高齢期になるにしたがい、疾病や咀嚼などの機能障害、あるいは生活活動能力の低下、貧困、ストレスフルな出来事が生じやすく、これらは食事の質・量ともに食生活全体に悪影響を与え、ひいては低栄養に陥ることが示唆されている<sup>18)</sup>。もし、何らかの不測の事態が生じたにせよ、「おいしく食べることを基本に摂取目標量を維持し続けること、そして「食欲低下の予防」「食事量減少の予防」には何らかの早急な手立てが望まれる。

本研究の対象は都市部の在宅高齢者のみであり、しかもサンプルサイズも決して大きくはなく、調査方法にも限界があろうが、ここで得られた食物摂取状況の長期縦断研究の成果は、健康な高齢者の「低栄養」の防止に役立つ可能性を示しており、今後の低栄養対策の一助と考える。

## 文 献

- 1) 総務庁長官官房高齢社会対策室：高齢者の健康に関する意識調査, pp. 5-66 (1997)
- 2) White, J. V.: Risk factors for poor nutritional status in older Americans, *Am. Fam. Physician.*, **44**, 2087-2097 (1991)
- 3) Payette, H., Gray-Donald, K., Cyr, R. and Boutier, V.: Predictors of dietary intake in a functionally dependent elderly population in the community, *Am. J. Public. Health.*, **85**, 677-683 (1995)
- 4) Bianchetti, A., Rozzini, R., Carabellese, C., Zanetti, O. and Trabucchi, M.: Nutritional intake socioeconomic conditions, and health status in a large elderly population, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **38**, 521-526 (1990)
- 5) 湯川晴美, 鈴木隆雄, 吉田英世, 熊谷修, 岩間範子, 柴田博：都市部在住の健康高齢者におけるエネルギー充足率に及ぼす社会・心理・生活身体状態の影響, 栄養学雑誌, **59**, 117-125 (2001)
- 6) 熊江 隆, 菅原和夫, 大下喜子, 町田和彦, 島岡 明：高齢者の栄養摂取に及ぼす家族構成の影響, 日本公衛誌, **33**, 729-783 (1986)
- 7) 健康・栄養情報研究会編：第六次改定日本人の栄養所要量―食摂取基準―, pp.10-30 (1999) 第一出版, 東京
- 8) 厚生省保健医療局健康増進栄養課監修：健康づくりのための食生活指針, pp.43-50(1990)第一出版, 東京
- 9) 東京都老人総合研究所：小金井市総合健康調査, 長期プロジェクト「中年からの老化予防・総合的長期追跡研究」報告書 (1991)
- 10) 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室監修：国民栄養の現状 (平成7年国民栄養調査成績), pp.30-36 (1994) 第一出版, 東京
- 11) 東京都衛生局：すこやかな高齢期のために, 第一回高齢期健康栄養調査報告書, pp.55-56 (1997) 東京都衛生局健康推進部健康推進課, 東京
- 12) 東口みづか, 中谷直樹, 大森芳, 島津太一, 曾根稔雅, 實触篤, 栗山真一, 辻一郎：低栄養と介護保険認定・死亡リスクに関するコホートと研究 鶴ヶ谷プロジェクト. 日本公衆衛生雑誌, **55**(7), 433-439 (2008)
- 13) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimonaka H: Decreased salt intake in Japanese men aged 40 to 70 years and women aged 70 to 79 years : an 8-year longitudinal study .*J Am Diet Assoc* 111(6),844-850(2011)
- 14) Sjogren, A., Osterberg, T and Steen, B.: Intake of energy, nutrients and food items in a ten-year cohort comparison and in a six-year longitudinal perspective: a population study of 70- and 76-year-old Swedish people, *Age and Ageing.*, **23**, 108-112 (1994)

- 15) Hallfrisch, J., Muller, D., Drinkwater, D., Tobin, J. and Andres, R.: Continuing diet trends in men: The Baltimore Longitudinal Study of Aging (1961-1987), *J. Gerontol.*, **45**,M186-191(1990)
- 16) Fernyhough, L.K., Horwath, C.C., Campbell, A.J., Robertson, M.C., Busby, W.J.: Changes in dietary intake during a 6-year follow-up of an older population. *Eur. J. Clin. Nutr.*,**53** 216-225 (1999)
- 17) Nicolas, A.S., Faisant, C., Nourhashemi, F., Lanzmann-Petithory ,D., Tome, D., Vellas, B.: The nutritional intake of a free-living healthy French population : a four-year follow-up, *J. Nutr. Health. Aging.*, **4**, 77-80 (2000)
- 18) 永井晴美, 七田恵子, 芳賀博, 須山靖男, 松崎俊久, 柴田博, 古谷野亘, 籾野脩一 : 地域在宅老人の血清アルブミンの加齢変化と生命予後との関係, *日老医誌*, **21**, 588-592 (1984)

表1 対象者の基本属性

項目	人数	%
<b>性</b>		
1. 男性	72	44.7
2. 女性	89	55.3
<b>年齢</b>		
1. 65～79歳	64	39.8
2. 70～74	58	36.0
3. 75～79	39	24.2
<b>家族形態</b>		
1. 一人暮らし	17	10.6
2. 夫婦のみ	48	30.0
3. 子や孫との同居	95	59.4
<b>教育歴</b>		
1. 旧制小学校	43	26.8
2. 旧制中学校・旧制高等学校	98	63.8
3. 旧制大学	15	9.6
<b>日常の活動</b>		
1. 隣近所ではほぼ不自由なく動き活動できるが、一人で遠出しない	13	8.1
2. 自転車、車、電車を使って一人で外出することがある	147	91.9
<b>咀嚼能力</b>		
1. ほとんど噛めない	5	3.1
2. 噛みにくいものもあるが、ほぼ噛める	72	45.0
3. どんなものでも噛んで食べられる	83	51.9

(無回答は除く)

表2 追跡調査

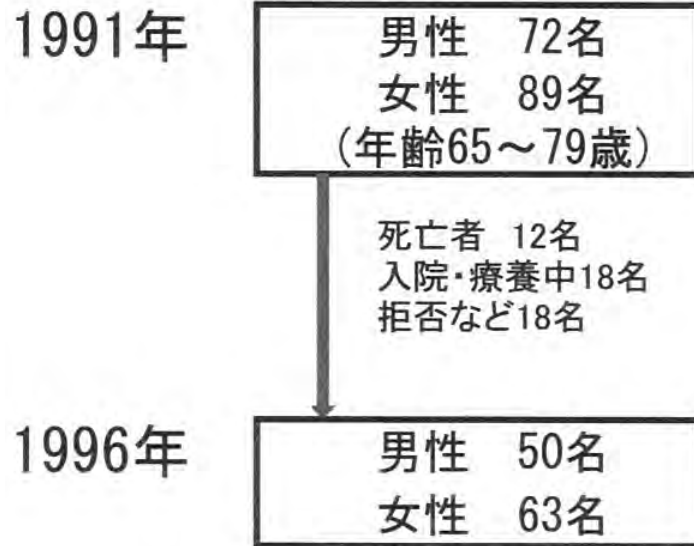


表3 栄養素等の摂取量

栄養素 (3日間平均)		栄養素等摂取量(1991年)			
		男性 (n=72)		女性 (n=89)	
エネルギー	kcal	1940	± 325	1697	± 381
たんぱく質(総)	g	72.6	± 14.7	66.5	± 16.2
動物性	g	37.9	± 12.3	34.7	± 12.2
脂質(総)	g	54.6	± 14.5	52.0	± 17.3
動物性	g	26.2	± 9.9	23.6	± 10.2
炭水化物	g	264	± 51	235	± 55
カルシウム	mg	573	± 208	615	± 236
鉄	mg	10.4	± 2.5	9.9	± 2.7
食塩	g	11.8	± 2.3	11.0	± 3.2
ビタミンA	IU	2655	± 1924	2660	± 1777
ビタミンB1	mg	1.06	± 0.35	1.05	± 0.54
ビタミンB2	mg	1.35	± 0.39	1.37	± 0.39
ビタミンC	mg	104	± 40	117	± 51

表4 食品群別摂取量

食品群(g)	食品群別摂取量(1991年)			
	男性(n=72)		女性(n=89)	
<b>植物性食品</b>				
米類	321.2	± 126.1	246.0	± 88.8
穀類 (小麦)	5.1	± 7.7	4.4	± 7.2
パン類	44.3	± 36.4	33.5	± 27.3
めん類	63.1	± 68.4	42.2	± 49.4
豆類 (大豆)	53.0	± 35.3	60.1	± 37.0
豆類 (味噌)	9.8	± 6.4	10.6	± 6.8
緑黄色野菜	104.8	± 67.5	109.2	± 64.2
淡色野菜	130.5	± 70.0	134.7	± 67.2
果実類	148.5	± 99.0	200.7	± 134.7
<b>動物性食品</b>				
乳・乳製品	152.1	± 119.9	178.7	± 148.9
卵類	41.9	± 23.8	37.2	± 23.3
肉類	48.1	± 28.7	42.9	± 29.8
魚介類	92.5	± 45.5	75.6	± 39.0
<b>嗜好性食品</b>				
油脂類	18.1	± 9.2	18.1	± 10.3
菓子類	29.8	± 36.2	38.1	± 33.8
菓子パン類	11.9	± 23.0	6.9	± 16.8

表5 栄養素等摂取量の5年間の変化

栄養素 (3日間平均)	男性 (n=50)				女性 (n=63)			
	1991年		1996年		1991年		1996年	
	値	誤差	値	誤差	値	誤差	値	誤差
エネルギー	1954	± 327	1804	± 356**	1697	± 371	1606	± 340*
たんぱく質(総)	73.9	± 14.7	71.1	± 16.9	68.8	± 16.0	67.8	± 16.8
動物性	38.8	± 12.4	36.2	± 13.2	37.1	± 11.8	34.5	± 12.5
脂質(総)	56.4	± 15.5	50.9	± 15.4*	52.4	± 16.0	45.7	± 16.0**
動物性	27.6	± 10.1	24.3	± 10.4	24.7	± 9.8	22.4	± 9.9*
炭水化物	268	± 53	252	± 48*	232	± 54	226	± 49
カルシウム	594	± 217	635	± 245	653	± 228	669	± 245
鉄	10.5	± 2.5	10.6	± 3.0	10.1	± 2.7	10.0	± 2.9
食塩	11.9	± 2.4	11.1	± 3.0	11.0	± 3.3	10.9	± 3.7
ビタミンA	2364	± 1224	2739	± 1646	2514	± 1355	2777	± 2025
ビタミンB1	1.11	± 0.39	1.08	± 0.37	1.07	± 0.50	0.96	± 0.34
ビタミンB2	1.36	± 0.39	1.42	± 0.48	1.39	± 0.38	1.37	± 0.42
ビタミンC	104	± 42	118	± 62	121	± 55	123	± 55

Paired t-test; \*P<0.05, \*\*P<0.01



表6 食品群別摂取量の5年間の変化

食品群(g)	男性 (n=50)		女性 (n=63)	
	1991年	1996年	1991年	1996年
<b>植物性食品</b>				
米類	320.5 ±	129.3 ±	288.0 ±	126.3 ±
穀類 (小麦)	3.8 ±	5.1 ±	1.5 ±	3.2** ±
パン類	47.1 ±	37.2 ±	48.7 ±	34.9 ±
めん類	60.5 ±	62.8 ±	55.6 ±	57.1 ±
豆類 (大豆)	49.8 ±	32.9 ±	68.9 ±	49.8** ±
豆類 (味噌)	10.8 ±	6.6 ±	10.0 ±	6.7 ±
緑黄色野菜	103.6 ±	66.4 ±	128.9 ±	84.1 ±
淡色野菜	131.2 ±	73.4 ±	120.6 ±	64.7 ±
果実類	161.4 ±	107.5 ±	125.6 ±	117.3* ±
<b>動物性食品</b>				
乳・乳製品	156.9 ±	120.1 ±	182.7 ±	142.0 ±
卵類	43.0 ±	25.0 ±	43.2 ±	25.6 ±
肉類	48.6 ±	28.3 ±	53.8 ±	35.1 ±
魚介類	94.3 ±	46.0 ±	76.1 ±	38.9* ±
<b>嗜好性食品</b>				
油脂類	18.2 ±	12.5 ±	16.1 ±	11.6 ±
菓子類	34.0 ±	39.6 ±	33.5 ±	27.7 ±
菓子パン類	13.0 ±	23.8 ±	6.1 ±	14.9 ±

Paired t-test; \*P<0.05,\*\*P<0.01

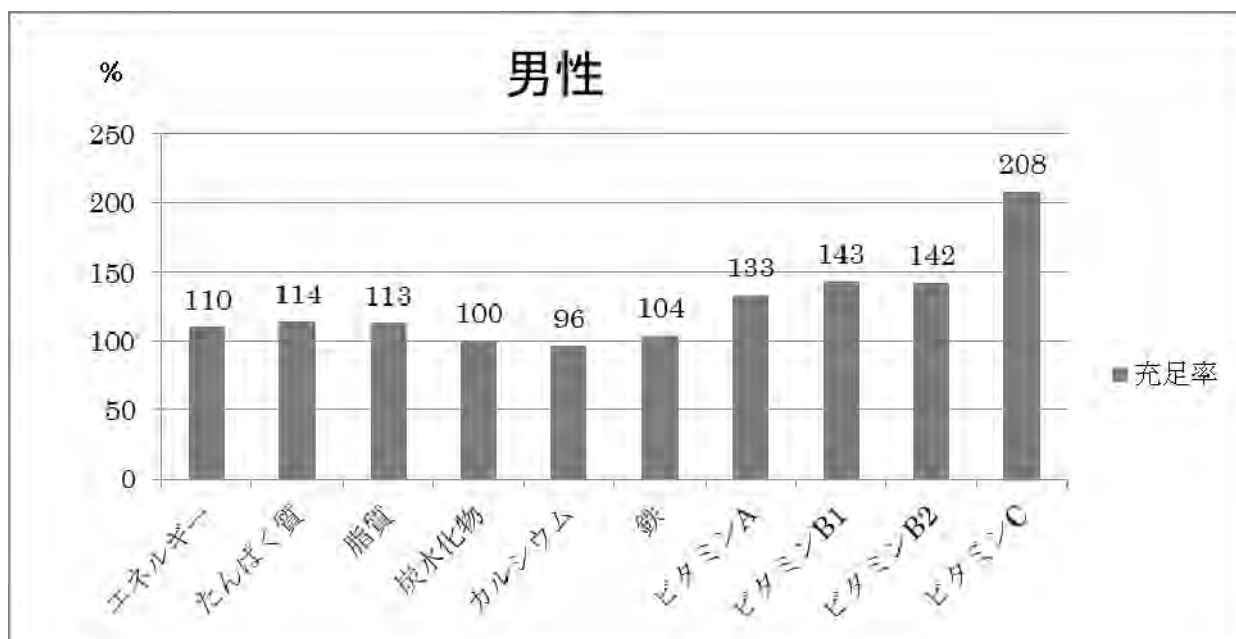


図1 栄養素等摂取の充足率（1991年）

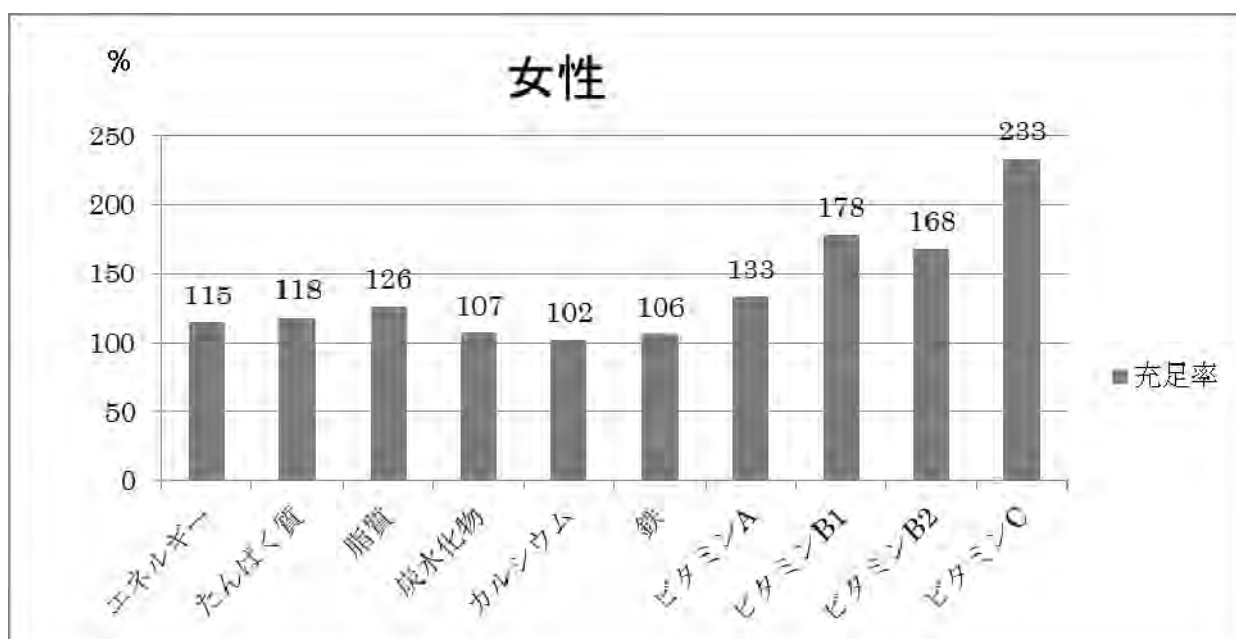


図1 栄養素等摂取の充足率(1991年)

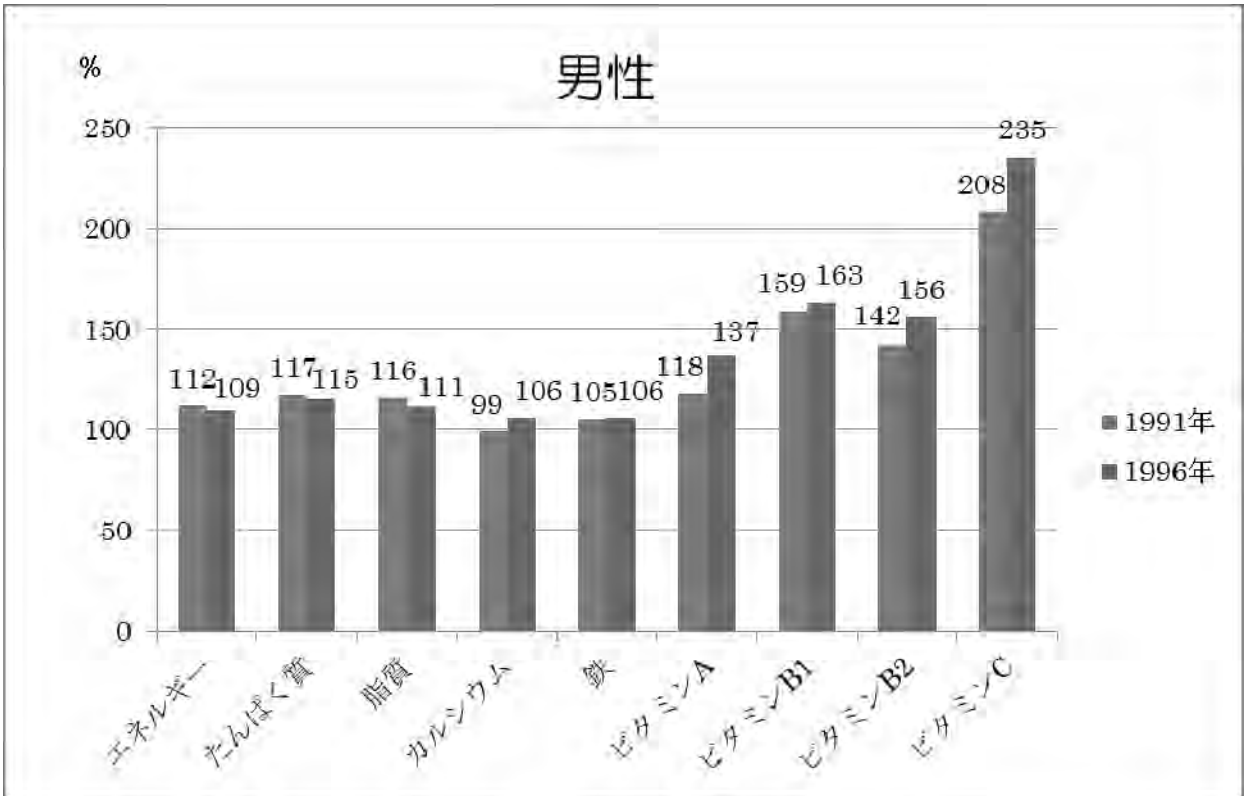


図2 栄養素等摂取量の充足率変化

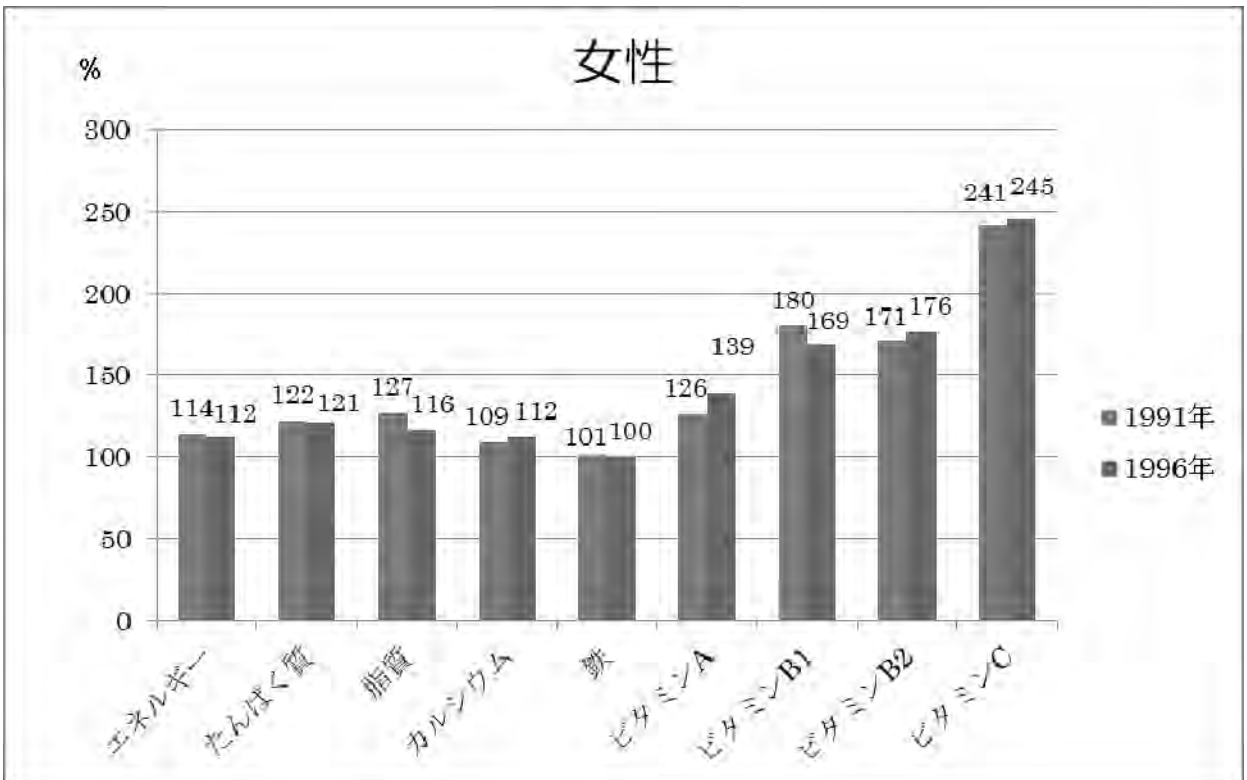


図2 栄養素等摂取量の充足率変化

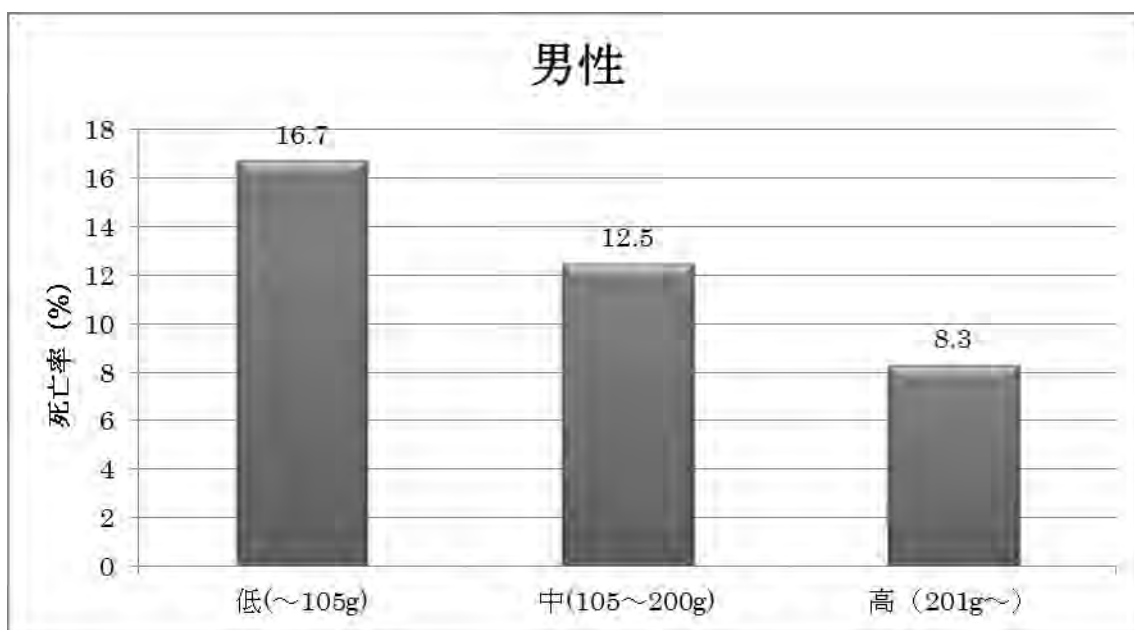


図3 乳・乳製品摂取と死亡率（5年間）

## 都市部地域高齢者の乳製品摂取と頸動脈硬化進展とに関する研究

国立循環器病研究センター予防健診部：小久保 喜弘

### 要旨

都市部地域住民を対象とした吹田研究を用い、1回あたりの乳製品の量とその頻度を調査し、その後のメタボリックシンドロームと頸動脈硬化の進展について男性2,774名、女性3,060名を平均8年間の追跡研究を行い検討した。牛乳、チーズの摂取頻度が高い女性でメタボリックシンドローム罹病リスクと低HDLコレステロール血症罹病リスクが減少し、頸動脈硬化の進展の度合いが小さく普通・高脂肪乳でも同様の傾向であった。低・無脂肪牛乳の摂取頻度が多いと男性でメタボリックシンドロームと高血糖の罹病リスクが、また女性では高中性脂肪血症の罹病リスクが減少し、低脂肪チーズの摂取頻度が多い女性ではメタボリックシンドロームと高中性脂肪罹病リスクが減少した。普通・高脂肪乳によるメタボリックシンドロームまたはその構成要素の罹病リスクが上昇することはなかった。しかし、ヨーグルトの摂取量が多い男女で頸動脈硬化の進展が大きく、特に普通・高脂肪ヨーグルトでその傾向が男性で見られた。

### 緒言

我が国の高齢者のタンパク質摂取不足が問題となっている。国民栄養調査から70歳以上の約1割の男女でタンパク質摂取量が男性45g未満、女性40g未満である。高齢者の中に、たんぱく質エネルギー低栄養状態（Protein-Energy Mal nutrition：PEM）がみられ、その割合が増加している。このことが免疫能や薬物効果、さらに活動性の低下や合併症の増大をきたし、QOLの低下をもたらすことが分かってきた。高齢者にタンパク質を十分に摂取することにより、健康で長寿でいられることが可能となる。そのために、タンパク質摂取を比較的容易に行える食品には、乳製品がある。一方、サブクリニカルデータとして健康長寿の指標に頸動脈エコー検査がある。しかし、高齢者がどのような乳製品を摂取すれば頸動脈硬化の予防になりうるのかに関する研究はほとんどない。本研究を実施し、どのような乳製品を摂取すれば頸動脈硬化の予防になりうるのか、また何をどれほど摂取すれば頸動脈硬化を予防することが可能なのか、無作為抽出された都市部一般住民を対象に検討することにより、我が国の動脈硬化予防に高齢者が乳製品を摂取することは有効であるとして、生活習慣指導の指針の資料に資することを目的とする。仮説として考えられることは、低脂肪又は無脂肪乳、ヨーグルトをよく摂取する者はそうでない者よりも頸動脈硬化が進展していないということが考えられる。

## 方法

### (1) 研究対象者

性年齢階層別に無作為に抽出された都市部一般住民を対象に（40歳～85歳）、健診に合わせて研究項目を実施した。

### (2) 研究項目

原則空腹時採血を行い、血液生化学（総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、総蛋白、血清アルブミン、A/G比、血糖、HbA1c、クレアチニン、尿酸）、血算、尿定性、肥満指数（皮下脂肪、腹囲、臀囲、体脂肪率）を測定した。

### (3) 食事調査（半定量食物摂取頻度調査）

食事調査は、122項目の半定量食物摂取頻度調査を行い、対象者の1年間の平均的な食事の状態を問診する。その項目で牛乳、ヨーグルト、チーズの摂取頻度と1回あたりの摂取量から、1日当たりの平均摂取量を求める。乳製品の種類には、特濃、普通、低脂肪、無脂肪別に聞き取る。1回あたりのポーションサイズは、牛乳は200cc、チーズは20g（スライスチーズ1枚程度）、ヨーグルトは100gとした。対象者を四分位に分けた結果以下のとおりであった。牛乳では、飲まない～週に0.5杯、週に0.6杯～3杯、週に3.1杯～6.9杯、週に7杯以上、チーズでは食べない、週に0.1～0.9回、週1～2.9回、週に3回以上、ヨーグルトは食べない、週に0.1～1.9回、週に2～4.9回、週5回以上に分類した。

### (4) 頸動脈エコー検査

頸部エコーは、頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)は超音波機器（東芝メディカル）を用い、両側の総頸動脈、分岐部、内径・外頸動脈のIMTを計測する。平均IMT値は分岐開始部より10mm心臓側の部位の総頸動脈近位、遠位IMTを計測し、それら4点の平均値をmean-IMTとして用いる。測定可能部位で最大のIMT値をMax-IMT、総頸動脈で最大のIMT値をCMax-IMTとする。IMTのカットオフ値は全体の75%タイルの値を用いた。すなわち、mean-IMTでは0.8mm以上、Max-IMTでは1.6mm以上、CMax-IMTでは1.1mm以上で動脈硬化ありと定義した。また、狭窄率は、短軸による面積比により求め、25%以上50%未満狭窄、50%以上狭窄に分類した。

### (5) 危険因子の判定

高血圧は、2回測定された血圧の平均値を用い、140/90mmHgまたは降圧剤服用されている対象者である。糖尿病は、空腹時血糖126mg/dLまたは糖尿病治療されている対象者である。脂質異常症は、non-HDLコレステロール値が170mg/dL以上または脂質異常症治療中の方を対象とする。

メタボリックシンドロームは、国際基準の診断基準を用いた。内臓肥満は腹囲が男性 85cm 以上、女性 80cm 以上、高中性脂肪は空腹時中性脂肪が 150 mg/dL 以上または高中性脂肪血症治療、低 HDL コレステロール血症は男性 40 mg/dL 未満、女性 50 mg/dL 未満、血圧高値は 130/85 mmHg 以上または降圧剤服用、血糖高値は空腹時血糖 100 mg/dL 以上または糖尿病治療と定義した。以上のメタボリックシンドロームの構成因子、内臓肥満、高中性脂肪、低 HDL コレステロール、血圧高値、血糖高値のうちいずれかが 3 つ以上を有している場合、メタボリックシンドロームと定義した。

## **(6) メタボリックシンドロームの構成因子に関する追跡研究**

1989 年 9 月より 1994 年 12 月をベースライン調査として健診および栄養調査が実施できた男性 2,774 名、女性 3,060 名を 2 年毎の健診実施して最終的に 2014 年 1 月まで追跡した。追跡期間中にメタボリックシンドローム罹病またはその構成要素の罹病になるリスクは、(性)年齢、喫煙、飲酒、独立変数に用いていないメタボリックシンドロームの構成因子を調整した、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

### **(6-1) 高血圧**

ベースライン時に高血圧を有さないで追跡期間中に高血圧を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 1,620 名、女性 2015 名の対象者を平均男性で 7.4 年間、女性で 7.3 年間追跡した。

### **(6-2) 脂質異常症**

ベースライン時に脂質異常症 (non-HDL コレステロール値  $\geq 170$ mg/dL または脂質異常症治療) を追跡期間中に脂質異常症を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 1710 名、女性 1792 名の対象者を平均男性で 6.7 年間、女性で 7.1 年間追跡した。

### **(6-3) 糖尿病**

ベースライン時に糖尿病を有さないで追跡期間中に糖尿病を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 2317 名、女性 2692 名の対象者を平均男性で 6.7 年間、女性で 6.1 年間追跡した。

### **(6-4) メタボリックシンドローム**

ベースライン時にメタボリックシンドロームを有さないで追跡期間中にメタボリックシンドロームを有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 1671 名、女性 2094 名の対象者を平均男性で 6.9 年間、女性で 7.2 年間追跡した。

#### **(6-4-1) 内臓肥満**

ベースライン時に内臓肥満を有さないで追跡期間中に内臓肥満を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 1,458 名、女性 1,685 名の対象者を平均男性で 6.4 年間、女性で 6.6 年間追跡した。

#### (6-4-2) 高血糖

ベースライン時に高血糖を有さないで追跡期間中に高血糖を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 1,444 名、女性 2,088 名の対象者を平均男性で 6.9 年間、女性で 7.4 年間追跡した。

#### (6-4-3) 血圧高値

ベースライン時に血圧高値を有さないで追跡期間中に血圧高値を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な 1,213 名、女性 1,622 名の対象者を男性共平均 7.3 年間追跡した。

#### (6-4-4) 低 HDL コレステロール血症

ベースライン時に低 HDL コレステロール血症を有さないで追跡期間中に低 HDL コレステロール血症を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 1,847 名、女性 1,904 の対象者を平均男性で 6.4 年間、女性で 5.9 年間追跡した。

#### (6-4-5) 高中性脂肪血症

ベースライン時に高中性脂肪血症を有さないで追跡期間中に高中性脂肪血症を有した場合打ち切りとする。追跡研究に使用した対象者は、追跡可能な男性 1,660 名、女性 2,258 名の対象者を平均男性で 6.4 年間、女性で 6.8 年間追跡した。

### (7) 乳製品と頸動脈硬化との断面研究

乳製品のポーションサイズにおける平均摂取頻度と頸動脈エコー検査による mean-IMT、Max-IMT 値、CMax-IMT との関係について、四分位に分けて乳製品をもっとも摂取しない群（第 1 四分位）を基準に、最も摂取する群（第 4 四分位）までの調整平均値を求め、乳製品が多いと頸動脈硬化の予防効果が見られるかどうか検討する。乳製品には、牛乳、ヨーグルト、チーズの別に解析する。

### (8) 乳製品と頸動脈硬化の進展に関する追跡研究

(1) で関連性を検討した上で、ベースライン時の mean-IMT、Max-IMT 値、CMax-IMT と追跡後のとの IMT の差をそれぞれ  $\Delta$ mean-IMT、 $\Delta$ Max-IMT 値、 $\Delta$ CMax-IMT とし、乳製品（牛乳、ヨーグルト、チーズの別）を 4 群に分けて、多変量回帰分析を用いて検討する。さらに、追跡期間中に mean-IMT では 0.8 mm 以上、Max-IMT では 1.6 mm 以上、CMax-IMT では 1.1 mm 以上で動脈硬化ありと定義し、乳製品を最も摂らない群を基準に他の 3 群の動脈硬化の危険度について、調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。



## 結果

### (1) 乳製品摂取とメタボリックシンドローム罹病リスクに関する追跡研究

乳製品摂取カテゴリー別にメタボリックシンドローム罹病リスクを解析した(表1)。牛乳を最も摂取しない群(飲まない～週に0.5杯)を基準にした時のメタボリックシンドローム罹病リスクは、週に0.6杯～3杯で0.92倍、週に3.1杯～6.9杯で0.83倍、週に7杯以上で0.84倍とリスクが減少していた(トレンド $P=0.011$ )。このことは、特に女性で同様に、メタボリックシンドローム罹病リスクが、週に0.6杯～3杯で0.76倍、週に3.1杯～6.9杯で0.72倍、週に7杯以上で0.76倍とリスクが減少していた(トレンド $P=0.020$ )。

また、チーズについても同様に、チーズを最も摂取しない群(飲まない～週に0.5杯)を基準にした時のメタボリックシンドローム罹病リスクは、週に0.1～0.9回で0.86倍、週に1～2.9回で0.87倍、週に3回以上で0.77倍とリスクが減少していた(トレンド $P=0.005$ )。このことは女性で特に、各群では有意ではなかったが傾向性検定で有意であった(トレンド $P=0.024$ )。男性では統計的に有意ではないがチーズ摂取頻度とメタボリックシンドローム罹病との逆相関の傾向がみられた(トレンド $P=0.08$ )。しかし、ヨーグルトについてはメタボリックシンドローム罹病との関係がみられなかった。

一方、コーヒーフレッシュは乳製品ではないが、解析したところ特に女性で摂取すればするほど内臓肥満のリスクが上昇していた(トレンド $P=0.023$ )。

### (2) 低脂肪・無脂肪乳製品摂取とメタボリックシンドローム罹病リスクに関する追跡研究

上記の解析を低脂肪、無脂肪乳で摂取している者を対象にさらに解析をしたところ(表2)、牛乳をほとんど摂取しない群(飲まない～週に0.5杯)を基準にした時のメタボリックシンドローム罹病リスクは、週に3.1杯～6.9杯で0.53倍、週に7杯以上で0.57倍とリスクが減少していた。このことは、男性で特にその傾向が見られ、週に0.6杯～3杯で0.40倍、週に3.1杯～6.9杯で0.36倍、週に7杯以上で0.33倍とメタボリックシンドローム罹病リスクが減少していた(トレンド $P=0.07$ )。また、チーズ摂取では、メタボリックシンドローム罹病リスクが統計的に有意ではなかったが、男女合計では週に0.1～0.9回で0.82倍、週に1～2.9回で0.89倍、週に3回以上で0.72倍とリスクの減少傾向が見られた(トレンド $P=0.1$ )。男女に分けると、女性で傾向性の検定で有意にメタボリックシンドローム罹病リスクと逆相関が見られた(トレンド $P=0.03$ )。高血糖のリスクでは、特に低脂肪・無脂肪乳を摂取している男性において、週に0.6杯～3杯で0.39倍、週に3.1杯～6.9杯で0.30倍、週に7杯以上で0.26倍とリスクがかなり減少していた(トレンド $P=0.006$ )。また、高中性脂肪血症罹病リスクは、女性において低脂肪乳・無脂肪乳摂取量が週に0.6杯～3杯で0.43倍、週に3.1杯～6.9杯で0.35倍、週に7杯以上で0.42倍とリスクが減少して

いた（トレンドP=0.3）。一方、ヨーグルト摂取では、食べないを基準にした場合、週5回以上で1.85倍と高血糖のリスクが上がっていた（トレンドP=0.034）。

### （3）普通乳・特濃乳製品摂取とメタボリックシンドローム罹病リスクに関する追跡研究

普通乳・特濃乳製品とメタボリックシンドロームおよびその構成因子の罹病リスクについて検討した（表3）。全体において、普通乳・特濃乳製品（牛乳、チーズ、ヨーグルト）を摂取して、メタボリックシンドロームおよびその構成因子の罹病リスクが上昇することはなかった。むしろ、チーズをよく摂取する男性において低HDLコレステロール血症になるリスクが週3回以上摂取する群で0.38倍と低い結果であった（トレンドP=0.032）。

### （4）乳製品摂取カテゴリー別による頸動脈IMT調整平均値との関係：断面研究

#### （4-1）全体の解析

牛乳を飲まない～週0.5杯摂取する群と比べ、週に0.6杯～3杯摂取する群において平均IMT値が男性で統計的に有意に高い値であった（0.85 mm vs. 0.88 mm）（表4上段）。ヨーグルトでは摂取しない群と比較し、特に女性で週に0.1～1.9回、週5回以上で平均IMT値が統計的に有意に低値であった（0.823 mm vs. 共に0.805 mm、トレンドP=0.059）。また、ヨーグルト摂取のない群と比較して、週2～4.9回、週5回摂取する群において、男女合計の最大IMT値（1.447 mm vs. 1.429 mm, 1.330 mm, トレンドP=0.035）、女性における総頸動脈の最大IMT値（1.019 mm vs. 0.965 mm, 0.948 mm, トレンドP=0.053）が統計的に有意に低値であった。

#### （4-2）低脂肪・無脂肪乳での解析

低脂肪・無脂肪乳を摂取している群においては、乳製品を摂取することにより頸動脈平均IMT値、最大IMT値、総頸動脈最大IMT値が増減することがほとんど認められなかった（表4中段）。ひとつのみ、ヨーグルト摂取がほとんど無い群と比較して、週5回以上摂取する女性において平均IMT値が統計的に有意に低値であった（0.884 mm vs. 0.809 mm, トレンドP=0.167）。

#### （4-3）普通乳・特濃乳での解析

普通乳・特濃乳を摂取している群において、ヨーグルトの摂取がほとんどない群と比べて、摂取量が多いと平均IMT、最大IMT、総頸動脈最大IMTが統計的に有意に低値になったが、傾向性の検定では有意ではなかった。ヨーグルト週に2～4.9回摂取する群において、男性で平均IMT値が統計的に有意に低値であった（0.871 mm vs. 0.831 mm, トレンドP=0.03）（表4下段）。また、ヨーグルトを週に2～4.9回、5回以上摂取する女性の総頸動脈最大IMT値が統計的に有意に低値であった（1.030 mm vs. 0.942 mm,

0.928 mm, トレンド P=0.05)。さらに、ヨーグルトを週 5 回以上摂取する女性において、最大 IMT 値が統計的に有意に低値であった(1.278 mm vs. 1.134 mm, トレンド P=0.2)。しかし、男性においてはヨーグルトを摂取しない群と比較して、週 5 回摂取する男性の総頸動脈最大 IMT 値が統計的に有意に高かった(1.072 mm vs. 1.194 mm, トレンド P=0.007)。

## (5) 乳製品摂取頻度別による頸動脈 IMT の調整変化量 ( $\Delta$ IMT) との関係：追跡研究

### (5-1) 全体の解析

牛乳を摂取しない～週 0.5 杯摂取する群と比較して、週に 3.1～6.9 杯、週に 7 杯以上摂取する男女合計と女性で、最大 IMT 値の変化量 ( $\Delta$ IMT) が統計的に有意に低値であった(男女合計：0.409 mm vs. 0.310 mm, 0.274 mm, トレンド P=0.046；女性：0.449 mm vs. 0.210 mm, 0.271 mm, トレンド P=0.005)。

チーズを摂取しない群と比較して、チーズを週 3 回以上摂取する女性において、平均 IMT 値の変化量(平均  $\Delta$ IMT=0.005 mm vs. -0.018, トレンド P=0.006)、最大 IMT 値の変化量(最大  $\Delta$ IMT= 0.339 mm vs. 0.193 mm, トレンド P=0.1)、頸動脈最大 IMT 値の変化量(頸動脈最大  $\Delta$ IMT=0.137 mm vs. 0.069 mm, トレンド P=0.2) が有意に低値であった。

一方、ヨーグルトを摂取しない群と比較して、ヨーグルトを週 5 回以上摂取する女性において平均 IMT 値の変化量が有意に高値であった(平均  $\Delta$ IMT=-0.003 mm, 0.018 mm, トレンド P=0.04)。

### (5-2) 低脂肪・無脂肪乳での解析

牛乳を摂取しない～週 0.5 杯摂取する女性と比較して、週に 0.6～3 杯、週に 3.1～6.9 杯、週に 7 杯以上摂取する女性で、平均 IMT 値の変化量(平均  $\Delta$ IMT= 0.118 mm vs. 0.002 mm, -0.026 mm, 0.008 mm, トレンド P=0.009) と総頸動脈最大 IMT 値の変化量(総頸動脈最大  $\Delta$ IMT=0.576 mm vs. 0.086 mm, 0.091 mm, 0.079 mm, トレンド P=0.002) が有意に低値であった。

### (5-3) 普通乳・特濃乳での解析

牛乳の摂取量が増加すると男女の最大 IMT 値の変化量が統計的に有意に低値となった(トレンド P=0.038)。

チーズをほとんど摂取しない群と比較して、チーズを週 3 回以上摂取する男女、女性において平均 IMT 値の変化量が統計的に有意に低値であった(男女：平均  $\Delta$ IMT= 0.008 mm vs. -0.019 mm, トレンド P=0.031；女性：平均  $\Delta$ IMT=0.016 mm vs. -0.024 mm, トレンド P=0.012)。

ヨーグルトをほとんど摂取しない群と比較して、ヨーグルトを摂取する男女において平均 IMT 値の変化量が大きかった（トレンド P=0.043）。

## （6）乳製品摂取頻度別による頸動脈硬化罹病リスクとの関係：追跡研究

### （6-1）全体の解析

牛乳を摂取しない～週 0.5 杯摂取する群と比較して、週に 3.1～6.9 杯、週に 7 杯以上摂取する男女で最大 IMT 値による動脈硬化罹病リスクは有意に低下しており（ハザード比 [HR]=0.57, 0.84, トレンド P=0.05）、週に 0.6～3 杯、週に 3.1～6.9 杯、週に 7 杯以上摂取する女性で総頸動脈硬化罹病リスクは有意に低下していた（HR=0.63, 0.75, 0.56, トレンド P=0.01）。ヨーグルトをほとんど摂取しない群と比較して、週 2～4.9 回、週 5 回摂取する男性において、最大 IMT 値による動脈硬化罹病リスクは有意に高かった（HR=1.73, 1.34, トレンド P=0.048）。

### （6-2）低脂肪・無脂肪乳での解析

低脂肪・無脂肪乳を摂取している群においては、乳製品を摂取することにより頸動脈平均 IMT 値、最大 IMT 値、総頸動脈最大 IMT 値に依る動脈硬化罹病リスクが増減することがほとんど認められなかった。

### （6-3）普通乳・特濃乳での解析

牛乳をほとんど摂取しない群と比較して、週 0.6～3 倍、週 3.1～6.9 杯、週 7 杯以上摂取する女性で早慶動脈硬化罹病リスクは減少していた（HR= 0.47, 0.46, 0.31, トレンド P=0.001）。ヨーグルトをほとんど摂取しない群と比較して、週 2～4.9 回、週 5 回摂取する男性において、最大 IMT 値による動脈硬化罹病リスクは有意に高かった（HR=1.82, 1.37, トレンド P=0.08）。

## 考察

本研究は、乳製品の摂取頻度とメタボリックシンドローム、頸動脈硬化の罹病との関係について初めて検討した。牛乳、チーズの摂取頻度が高いと特に女性でメタボリックシンドローム罹病リスクと低 HDL コレステロール血症罹病リスクが減少していた。低脂肪・無脂肪乳では、牛乳の摂取頻度が多いと特に男性でメタボリックシンドロームと高血糖の罹病リスクが、また女性では高中性脂肪血症の罹病リスクが減少した。チーズの摂取頻度が多いと特に女性でメタボリックシンドロームと高中性脂肪罹病リスクが減少した。一方ヨーグルトの摂取頻度が多いと女性で高血糖の罹病リスクが上昇した。また普通乳・高脂肪乳によるメタボリックシンドロームまたはその構成要素の罹病リスクが上昇することはなかった。牛乳、チーズ摂取頻度が高いと女性において頸動脈 IMT の進展の度合いが小さかった。低脂肪・無脂肪牛乳を多く摂取する女性において頸動脈 IMT の進展の度合いが小さかった。普通乳・特濃乳のチーズ摂取

量が多いと特に女性で平均 IMT の進展の度合いが小さかった。またヨーグルトの摂取量が多いと男女とも平均 IMT の進展の度合いが大きかった。頸動脈硬化罹病リスクの解析では、牛乳摂取頻度の多い女性で総頸動脈硬化罹病リスクが減少し、それは普通乳・特濃牛乳でも同様な傾向であった。ヨーグルトの摂取頻度が多い男性で最大 IMT による頸動脈硬化罹病リスクが上昇していて、特に普通乳・特濃でその傾向が見られた。

乳製品と心血管イベントとの関係についてはいくつか論文がみられる<sup>1</sup>。しかし、PubMed による文献検索を行うと、乳製品と頸動脈エコー検査との関係に関する研究は以下の文献 1 つのみである。米国の ARIC 研究で、ヨーグルト、牛乳、チーズ摂取と頸部エコー検査との関係を 1080 名の女性の地域住民を対象に断面研究で検討している<sup>1</sup>。その結果、ヨーグルト摂取量が多い郡において総頸動脈の内膜中膜複合体厚が薄いことがわかり、ヨーグルト摂取が動脈硬化予防として米国女性で見られた。この研究の対象者は米国女性 1080 名であり、アジア人や男性の検討がない。また対象者が比較的小さいのでデータの信頼性の問題やサブ解析ができない問題が考えられる。

カルシウム摂取量と脳卒中発症との関係についての研究を Stroke に掲載した<sup>2</sup>。41,526 人の地域住民を対象に 1990 年から 92 年にかけてベースライン時調査を行い、2002 年まで追跡し、カルシウム摂取量が多いと脳卒中発症が 30%低いことが分かった。さらに、乳製品からのカルシウム摂取量との関係を見ると、乳製品からのカルシウム摂取量が多いと脳卒中発症の低下が見られることから、カルシウムの摂取量を乳製品からとると脳卒中の予防になるのは、サブクリニカル研究として、頸動脈の動脈硬化の進展の程度が遅くなることと一致した。

今回の研究は、都市部地域住民を対象とした吹田研究と称する研究であり、平成元年より市民を無作為抽出し、健診に合わせて食物摂取頻度調査、身体活動問診、生活習慣問診を実施しフォローしているコホート研究である。古典的リスクについてはこれまで多く論文化している<sup>3-6</sup>。頸部エコー検査は、平成 8 年より実施しており、2 年毎に健診を実施するのに合わせて検査を実施しているので、食事調査と身体活動調査に合わせてサブクリニカルデータとしての頸部エコーデータを評価し、動脈硬化が進展しにくい乳製品摂取のあり方を提示できる。

今回の研究結果から、普通乳、高濃度牛乳を摂取してもメタボリックシンドロームの危険因子にはつながる結果にはならなかった。むしろ、男性ではメタボリックシンドローム罹病リスクと高血糖罹病リスクが、女性では高中性脂肪血症罹病リスクが減少した。この研究成果は、カロリンスカ研究所の約 2 万人の一般女性を対象に追跡研究した結果では、毎日コップ 1 杯の普通・高脂肪乳を摂取する女性で、摂取しない女性と比較して、体重増加のリスクが 15%低く、毎日 1 切れのチーズを摂取する女性は、体重増加リスクが 30%低かったというものと同様な結果と思われる<sup>7</sup>。

男性のチーズ摂取量が多いと低 HDL コレステロール血症のリスクが減少するという結果は、チーズ摂取と飲酒摂取との相関があることから、飲酒時のおつまみにチーズ

を摂取していたためであると推察され、飲酒はHDL コレステロールを若干上昇させる作用があり、低HDL コレステロール血症の予防につながったものと思われます。

ヨーグルトの摂取量が高いと高血糖や頸動脈硬化進展に寄与する可能性が見られていることから、ヨーグルトに添加するトッピングの過剰摂取、またはヨーグルトを摂取するときに合わせて摂取する他の食品（この時パン食が多いが）に高カロリーなものや動脈硬化を進展させるハム、ソーセージなどのとりすぎに気をつける必要があるかもしれない。全体的に、動脈硬化進展予防のために、先ずは普通、高脂肪乳よりも、低脂肪、無脂肪乳を摂取することが必要である。

コーヒーフレッシュは、原材料が乳製品ではなく植物油をミセル化して白い乳液状にしたもので、興味深いのはコーヒーフレッシュの摂取量が多いと女性において内臓肥満のリスクになることがわかったのは興味深いところである。

## 結語

牛乳、チーズの摂取頻度が高い女性でメタボリックシンドローム罹病リスクと低HDL コレステロール血症罹病リスクが減少し、頸動脈硬化の進展の度合いが小さく普通・高脂肪乳でも同様の傾向であった。低・無脂肪牛乳の摂取頻度が多いと男性でメタボリックシンドロームと高血糖の罹病リスクが、また女性では高中性脂肪血症の罹病リスクが減少し、低脂肪チーズの摂取頻度が多い女性ではメタボリックシンドロームと高中性脂肪罹病リスクが減少した。普通・高脂肪乳によるメタボリックシンドロームまたはその構成要素の罹病リスクが上昇することはなかった。しかし、ヨーグルトの摂取量が多い男女で頸動脈硬化の進展が大きく、特に普通・高脂肪ヨーグルトでその傾向が男性で見られた。

## 文献

1. Huth PJ, Park KM. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv Nutr.* 2012;3:266-285
2. Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S, Group JS. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. *Stroke.* 2008;39:2449-2456
3. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Furukawa Y, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Yoshimasa Y. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2010;33:1238-1243

4. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*. 2008;52:652-659
5. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of Metabolic Syndrome Components on Incidence of Cardiovascular Disease in a General Urban Japanese Population: the Suita Study *Hypertens Res*. 2008
6. Kokubo Y, Nakamura S, Watanabe M, Kamide K, Kawano Y. Cardiovascular Risk Factors Associated With Incident Hypertension According to Blood Pressure Categories in Non-hypertensive Population in the Suita Study: An Urban Cohort Study. *Hypertension*. 2011;58:e132
7. Rosell M, Hakansson NN, Wolk A. Association between dairy food consumption and weight change over 9 y in 19,352 perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1481-1488

表 1. 乳製品摂取頻度カテゴリ別メタボリックシンドロームおよびその構成因子の罹病リスク：追跡研究

	男女				男性				女性						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P
メタボリックシンドローム															
牛乳	1	0.92	0.83	0.84	0.011	1	1.09	0.95	0.89	0.214	1	0.76	0.72	0.76	0.020
チーズ	1	0.86	0.87	0.77	0.005	1	0.84	0.90	0.78	0.086	1	0.87	0.85	0.77	0.024
ヨーグルト	1	0.96	0.92	0.91	0.279	1	0.97	1.04	0.83	0.612	1	0.95	0.87	0.95	0.319
コーヒーフレッシュ	1	1.08	1.17	0.97	0.828	1	1.00	1.01	0.89	0.487	1	1.16	1.33	1.04	0.311
腹囲肥満															
牛乳	1	0.98	1.09	0.95	0.637	1	1.16	1.17	1.00	0.887	1	0.88	1.04	0.90	0.461
チーズ	1	0.96	0.93	0.87	0.129	1	0.90	0.98	1.10	0.919	1	1.00	0.90	0.78	0.053
ヨーグルト	1	0.95	0.94	0.86	0.183	1	0.94	1.24	0.94	0.935	1	0.95	0.87	0.83	0.105
コーヒーフレッシュ	1	1.26	1.22	1.14	0.315	1	1.01	0.93	0.86	0.209	1	1.42	1.44	1.34	0.023
高血糖															
牛乳	1	0.96	0.84	1.00	0.762	1	0.97	0.89	1.01	0.920	1	0.94	0.80	0.99	0.822
チーズ	1	0.97	0.93	0.88	0.139	1	1.00	0.88	0.80	0.084	1	0.94	0.98	0.95	0.694
ヨーグルト	1	0.98	0.88	1.10	0.641	1	0.98	1.06	0.92	0.870	1	0.98	0.83	1.18	0.637
コーヒーフレッシュ	1	1.00	1.12	1.01	0.495	1	0.83	0.80	0.90	0.450	1	1.15	1.48	1.06	0.092
血圧高値															
牛乳	1	0.98	0.90	0.92	0.169	1	1.08	1.00	0.91	0.307	1	0.91	0.83	0.92	0.376
チーズ	1	0.92	0.93	1.11	0.893	1	0.90	0.89	0.98	0.326	1	0.94	0.97	1.21	0.448
ヨーグルト	1	0.97	1.18	1.08	0.226	1	0.96	1.05	1.29	0.580	1	0.99	1.26	1.01	0.243
コーヒーフレッシュ	1	1.04	1.04	1.01	0.858	1	1.03	0.89	0.95	0.379	1	1.05	1.22	1.12	0.185
低HDLコレステロール															
牛乳	1	1.04	1.17	1.09	0.419	1	1.08	1.25	1.14	0.382	1	1.01	1.11	1.06	0.670
チーズ	1	0.94	0.84	0.65	0.014	1	1.05	0.96	0.84	0.612	1	0.85	0.73	0.55	0.004
ヨーグルト	1	0.89	0.70	1.02	0.150	1	1.05	0.83	1.02	0.796	1	0.79	0.62	0.97	0.089
コーヒーフレッシュ	1	1.08	1.14	1.23	0.174	1	0.92	1.16	1.26	0.177	1	1.26	1.11	1.17	0.570
高中性脂肪血症															
牛乳	1	0.98	0.89	0.93	0.270	1	1.11	0.89	1.02	0.877	1	0.89	0.88	0.86	0.180
チーズ	1	0.91	0.92	0.78	0.029	1	0.95	0.90	0.74	0.118	1	0.88	0.94	0.79	0.114
ヨーグルト	1	0.99	0.90	1.10	0.837	1	0.99	0.80	0.84	0.242	1	1.01	0.95	1.32	0.447
コーヒーフレッシュ	1	1.11	1.09	0.97	0.798	1	1.17	1.09	0.91	0.408	1	1.06	1.10	1.05	0.603



表2. 低脂肪・無脂肪乳製品摂取頻度別メタボリックシンドロームおよびその構成因子の罹病リスク：追跡研究

	男女														
	男女					男性					女性				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P
メタボリックシンドローム															
牛乳	1	0.66	<b>0.53</b>	<b>0.57</b>	0.102	1	<b>0.40</b>	<b>0.36</b>	<b>0.33</b>	0.075	1	1.03	0.72	0.85	0.383
チーズ	1	0.82	0.89	0.72	0.130	1	0.81	1.22	0.85	0.980	1	0.80	0.73	0.62	<b>0.031</b>
ヨーグルト	1	0.95	0.82	1.21	0.810	1	0.89	0.84	1.20	0.926	1	0.93	0.79	1.15	0.951
腹囲肥満															
牛乳	1	0.79	0.60	0.67	0.126	1	0.93	0.81	0.62	0.126	1	0.96	0.67	0.87	0.536
チーズ	1	1.39	0.95	0.90	0.542	1	1.39	1.27	1.25	0.391	1	1.30	0.86	0.79	0.238
ヨーグルト	1	1.24	0.96	1.03	0.923	1	1.52	0.98	1.62	0.218	1	1.14	0.89	0.86	0.361
高血糖															
牛乳	1	0.66	<b>0.57</b>	<b>0.52</b>	<b>0.009</b>	1	<b>0.39</b>	<b>0.30</b>	<b>0.26</b>	<b>0.006</b>	1	0.99	0.90	0.81	0.265
チーズ	1	0.99	0.89	1.15	0.989	1	1.34	0.77	0.87	0.387	1	0.83	0.96	1.31	0.503
ヨーグルト	1	0.90	0.96	1.42	0.171	1	0.81	1.13	0.82	0.666	1	1.00	0.98	<b>1.85</b>	<b>0.034</b>
血圧高値															
牛乳	1	0.82	0.67	0.70	0.170	1	0.78	0.66	0.60	0.244	1	0.78	0.64	0.72	0.451
チーズ	1	0.97	0.89	1.10	0.962	1	0.89	0.95	0.92	0.788	1	0.97	0.85	0.15	0.972
ヨーグルト	1	1.18	1.26	0.95	0.715	1	1.22	1.37	1.09	0.511	1	1.15	1.26	0.92	0.916
低HDLコレステロール															
牛乳	1	1.61	1.46	1.88	0.230	1	1.89	1.91	1.43	0.920	1	1.96	1.57	-	0.073
チーズ	1	1.10	1.11	1.05	0.759	1	1.15	1.53	1.67	0.207	1	0.98	0.84	0.82	0.517
ヨーグルト	1	0.86	0.82	0.79	0.385	1	0.98	0.50	0.58	0.316	1	0.75	0.85	0.90	0.724
高中性脂肪血症															
牛乳	1	0.67	0.56	0.61	0.250	1	1.01	0.84	0.80	0.396	1	<b>0.43</b>	<b>0.35</b>	<b>0.42</b>	0.382
チーズ	1	0.98	1.00	0.71	0.267	1	1.00	<b>2.04</b>	1.40	0.065	1	0.97	0.73	<b>0.48</b>	<b>0.005</b>
ヨーグルト	1	1.06	0.98	0.86	0.498	1	0.79	1.20	<b>0.39</b>	0.107	1	1.17	0.98	0.97	0.764

表3. 普通乳・特濃乳製品摂取頻度別メタボリックシンドロームおよびその構成因子の罹病リスク：追跡研究

	男性										女性				
	男女				男性				女性						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P
<b>メタボリックシンドローム</b>															
牛乳	1	0.82	0.83	0.83	0.597	1	0.89	0.80	0.80	0.259	1	0.74	0.85	0.84	0.721
チーズ	1	0.94	0.97	0.84	0.270	1	0.88	0.94	0.74	0.198	1	1.02	1.02	0.95	0.839
ヨーグルト	1	0.92	1.06	0.82	0.482	1	0.82	0.99	0.68	0.151	1	1.01	1.11	0.93	0.881
<b>腹囲肥満</b>															
牛乳	1	1.11	1.19	1.07	0.970	1	1.27	1.09	1.07	0.528	1	1.01	1.25	1.04	0.682
チーズ	1	1.15	1.09	1.01	0.701	1	1.09	1.15	1.25	0.199	1	1.18	1.07	0.89	0.660
ヨーグルト	1	0.99	1.06	0.83	0.975	1	0.90	1.08	0.60	0.240	1	1.08	1.11	0.96	0.805
<b>高血糖</b>															
牛乳	1	0.82	0.92	0.96	0.233	1	0.75	0.74	0.87	0.741	1	0.84	1.08	1.03	0.176
チーズ	1	1.06	1.05	0.89	0.687	1	1.02	1.01	0.76	0.323	1	1.11	1.10	1.06	0.597
ヨーグルト	1	<b>0.83</b>	0.91	0.82	0.110	1	<b>0.75</b>	0.91	0.83	0.143	1	0.87	0.93	0.81	0.305
<b>血圧高値</b>															
牛乳	1	0.87	0.83	0.86	0.486	1	0.84	0.79	0.81	0.402	1	0.91	0.86	0.91	0.844
チーズ	1	1.10	0.98	1.03	0.972	1	1.08	1.04	0.86	0.781	1	1.12	0.94	1.21	0.693
ヨーグルト	1	0.86	1.10	0.91	0.877	1	0.84	1.20	0.92	0.945	1	0.88	1.06	0.91	0.931
<b>低HDLコレステロール</b>															
牛乳	1	1.11	1.12	0.98	0.554	1	1.97	1.52	1.18	0.328	1	0.60	0.76	0.71	0.850
チーズ	1	0.93	1.01	<b>0.57</b>	0.077	1	0.91	<b>0.79</b>	<b>0.38</b>	<b>0.032</b>	1	0.97	1.22	0.72	0.606
ヨーグルト	1	0.96	0.71	1.03	0.412	1	1.09	0.82	1.09	0.902	1	0.90	0.65	0.98	0.375
<b>高中性脂肪血症</b>															
牛乳	1	0.75	0.82	0.83	0.940	1	0.88	0.84	0.88	0.687	1	<b>0.65</b>	0.80	0.79	0.677
チーズ	1	0.94	1.00	0.84	0.386	1	1.02	1.00	0.78	0.477	1	0.89	1.00	0.88	0.634
ヨーグルト	1	0.96	1.06	0.93	0.888	1	0.95	1.07	0.83	0.679	1	0.99	1.06	1.03	0.743

表4. 乳製品摂取頻度カテゴリー別頸動脈IMT調整平均値との関係：断面研究

	男女					男性					女性				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P
全体															
平均IMT	0.828	0.845	0.836	0.836	0.064	0.851	<b>0.880</b>	0.865	0.863	<b>0.012</b>	0.813	0.814	0.810	0.811	0.956
牛乳	0.839	0.838	0.832	0.839	0.637	0.867	0.871	0.862	0.850	0.358	0.813	0.809	0.804	0.824	0.191
チーズ	0.844	<b>0.833</b>	0.835	<b>0.829</b>	0.077	0.869	0.864	0.856	0.859	0.601	<b>0.823</b>	<b>0.805</b>	0.813	<b>0.805</b>	0.059
ヨーグルト															
最大IMT	1.370	1.419	1.417	1.421	0.538	1.559	1.599	1.569	1.595	0.895	1.194	1.260	1.275	1.269	0.438
牛乳	1.416	1.390	1.432	1.393	0.732	1.598	1.527	1.586	1.615	0.658	1.253	1.261	1.285	1.212	0.603
チーズ	1.447	1.388	1.429	<b>1.330</b>	<b>0.035</b>	1.630	<b>1.518</b>	1.568	1.501	0.133	1.263	1.264	1.292	1.193	0.233
ヨーグルト															
総頸動脈最大IMT	1.025	1.053	1.021	1.027	0.430	1.090	1.126	1.073	1.066	0.285	0.965	0.988	0.969	0.988	0.767
牛乳	1.038	1.043	1.037	0.998	0.344	1.106	1.110	1.089	<b>1.000</b>	0.063	0.978	0.983	0.984	0.981	0.994
チーズ	1.054	1.028	1.015	1.009	0.150	1.101	1.079	1.076	1.093	0.870	1.019	0.980	<b>0.965</b>	<b>0.948</b>	0.053
ヨーグルト															
低脂肪・無脂肪乳															
平均IMT	0.818	0.863	0.843	0.833	0.089	0.854	0.897	0.865	0.873	0.289	0.783	0.840	0.827	0.822	0.314
牛乳	0.855	0.842	0.845	0.846	0.692	0.886	0.874	0.880	0.858	0.665	0.835	0.819	0.819	0.833	0.619
チーズ	0.851	0.848	0.859	0.833	0.351	0.871	0.886	0.910	0.874	0.473	0.844	0.822	0.832	<b>0.809</b>	0.167
ヨーグルト															
最大IMT	1.290	1.460	1.399	1.447	0.367	1.408	1.651	1.531	1.640	0.355	1.371	1.317	1.301	1.312	0.980
牛乳	1.423	1.469	1.411	1.445	0.843	1.557	1.651	1.602	1.713	0.640	1.339	1.324	1.283	1.269	0.753
チーズ	1.444	1.418	1.410	1.380	0.560	1.616	1.556	1.725	1.558	0.726	1.328	1.303	1.346	1.263	0.703
ヨーグルト															
総頸動脈最大IMT	1.005	1.086	1.053	1.030	0.300	1.084	1.213	1.136	1.067	0.088	0.926	1.007	0.993	1.001	0.822
牛乳	1.068	1.075	1.038	1.007	0.300	1.157	1.151	1.127	1.020	0.315	1.003	1.011	0.981	0.993	0.895
チーズ	1.055	1.081	1.062	1.002	0.245	1.185	1.191	1.164	1.043	0.300	1.026	0.994	1.002	0.968	0.550
ヨーグルト															
普通乳・特濃乳															
平均IMT	0.828	0.832	0.827	0.827	0.902	0.857	0.871	0.860	0.857	0.559	0.807	0.798	0.798	0.803	0.887
牛乳	0.826	0.838	0.821	0.834	0.150	0.861	0.883	0.853	0.851	0.093	0.797	0.802	0.793	0.816	0.237
チーズ	0.838	<b>0.824</b>	<b>0.818</b>	0.830	0.065	0.871	0.860	<b>0.831</b>	0.879	<b>0.032</b>	0.812	0.794	0.799	0.797	0.316
ヨーグルト															
最大IMT	1.366	1.379	1.387	1.385	0.995	1.545	1.562	1.553	1.568	0.997	1.220	1.231	1.242	1.234	0.997
牛乳	1.383	1.374	1.400	1.340	0.774	1.570	1.545	1.564	1.554	0.991	1.229	1.231	1.270	1.185	0.720
チーズ	1.430	1.378	1.359	<b>1.294</b>	0.136	1.606	1.534	1.443	1.559	0.390	1.278	1.239	1.257	<b>1.134</b>	0.205
ヨーグルト															
総頸動脈最大IMT	1.033	1.020	0.990	1.010	0.540	1.081	1.093	1.040	1.056	0.454	0.995	0.977	0.951	0.974	0.865
牛乳	1.008	1.042	1.015	0.988	0.360	1.061	<b>1.129</b>	1.056	0.993	<b>0.035</b>	0.965	0.973	0.977	0.971	0.993
チーズ	1.042	1.011	<b>0.973</b>	1.019	0.097	1.072	1.051	1.006	<b>1.194</b>	<b>0.007</b>	1.030	0.976	<b>0.942</b>	<b>0.928</b>	0.059
ヨーグルト															

表 5. 乳製品摂取頻度カテゴリ別頸動脈IMT変化量(ΔIMT)との関係：追跡研究

	男女				男性				女性						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P
<b>全体</b>															
平均IMT	0.014	0.009	0.009	0.006	0.774	0.013	0.009	0.019	0.011	0.920	0.018	0.011	0.002	0.003	0.490
牛乳	0.008	0.017	0.015	-0.006	0.099	0.011	0.008	0.021	0.012	0.792	0.005	0.023	0.010	-0.018	0.006
チーズ	0.001	0.020	0.005	0.021	<b>0.013</b>	0.005	0.021	0.018	0.025	0.308	-0.003	0.018	-0.002	<b>0.018</b>	<b>0.043</b>
ヨーグルト															
最大IMT															
牛乳	0.409	0.397	0.310	<b>0.274</b>	<b>0.046</b>	0.407	0.475	0.445	0.260	0.154	0.449	0.330	<b>0.210</b>	<b>0.271</b>	<b>0.005</b>
チーズ	0.370	0.368	0.343	<b>0.233</b>	0.173	0.410	0.442	0.370	0.283	0.665	0.339	0.306	0.312	<b>0.193</b>	0.142
ヨーグルト	0.335	0.411	0.265	0.349	0.118	0.357	<b>0.532</b>	0.251	0.386	0.122	0.339	0.301	0.255	0.312	0.538
総頸動脈最大IMT															
牛乳	0.154	0.135	0.149	0.135	0.885	0.143	0.144	0.197	0.188	0.201	0.181	0.127	0.119	<b>0.096</b>	0.092
チーズ	0.149	0.148	0.136	0.115	0.741	0.160	0.169	0.158	0.178	0.989	0.137	0.136	0.120	<b>0.069</b>	0.191
ヨーグルト	0.152	0.158	0.107	0.127	0.350	0.174	0.187	0.071	0.139	0.348	0.125	0.133	0.112	0.116	0.900
<b>低脂肪・無脂肪乳</b>															
平均IMT															
牛乳	0.016	0.017	-0.006	0.018	0.393	-0.013	0.037	0.021	0.036	0.454	0.118	<b>0.002</b>	<b>-0.026</b>	<b>0.008</b>	<b>0.009</b>
チーズ	0.008	0.031	0.003	0.010	0.350	0.029	0.027	0.018	0.043	0.904	-0.009	0.032	-0.007	-0.128	0.081
ヨーグルト	0.018	0.017	-0.010	0.025	0.223	0.036	0.030	-0.019	0.029	0.439	0.000	0.008	-0.017	0.030	0.303
最大IMT															
牛乳	0.499	0.277	0.290	0.286	0.574	0.450	0.362	0.432	0.269	0.801	0.669	0.213	0.203	0.292	0.263
チーズ	0.361	0.315	0.218	0.201	0.335	0.404	0.417	0.267	0.168	0.628	0.331	0.250	0.208	0.179	0.547
ヨーグルト	0.397	0.307	<b>0.139</b>	0.265	0.111	0.418	0.435	-0.040	0.111	0.144	0.370	0.205	0.181	0.325	0.294
総頸動脈最大IMT															
牛乳	0.195	0.098	0.145	0.127	0.630	0.077	0.107	0.229	0.213	0.404	0.576	<b>0.086</b>	<b>0.091</b>	<b>0.079</b>	<b>0.002</b>
チーズ	0.153	0.126	0.074	0.120	0.473	0.201	0.149	0.062	0.201	0.485	0.109	0.123	0.074	0.062	0.773
ヨーグルト	0.183	<b>0.070</b>	0.096	0.134	0.119	0.226	0.090	0.009	0.180	0.174	0.116	0.062	0.107	0.114	0.783
<b>普通乳・特濃乳</b>															
平均IMT															
牛乳	0.010	0.008	0.017	-0.001	0.315	-0.002	0.001	0.017	-0.002	0.660	0.017	0.016	0.018	0.000	0.397
チーズ	0.008	0.012	0.016	<b>-0.019</b>	<b>0.031</b>	-0.001	0.001	0.017	-0.005	0.643	0.016	0.019	0.017	<b>-0.024</b>	<b>0.012</b>
ヨーグルト	-0.007	<b>0.018</b>	0.011	0.012	<b>0.043</b>	-0.010	0.014	<b>0.034</b>	-0.003	0.082	-0.004	<b>0.022</b>	0.004	0.019	0.148
最大IMT															
牛乳	0.371	0.444	0.329	0.270	<b>0.038</b>	0.388	0.525	0.458	0.260	0.134	0.334	0.381	0.229	0.271	0.106
チーズ	0.368	0.395	0.342	0.254	0.384	0.473	0.488	0.252	0.365	0.264	0.280	0.312	0.383	0.193	0.101
ヨーグルト	0.286	<b>0.436</b>	0.365	0.327	0.130	0.335	<b>0.554</b>	0.438	0.403	0.276	0.260	0.330	0.315	0.269	0.641
総頸動脈最大IMT															
牛乳	0.137	0.147	0.157	0.139	0.942	0.111	0.153	0.179	0.190	0.745	0.157	0.147	0.136	0.105	0.599
チーズ	0.148	0.161	0.154	0.095	0.371	0.168	0.185	0.155	0.139	0.918	0.139	0.144	0.143	0.068	0.284
ヨーグルト	0.131	<b>0.194</b>	0.130	0.103	<b>0.049</b>	0.150	0.230	0.135	0.084	0.162	0.115	0.165	0.121	0.102	0.401

表6. 乳製品摂取頻度カテゴリー別頸動脈硬化罹患リスク（ハザード比）との関係：追跡研究

	男女				男性				女性						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P	Q1	Q2	Q3	Q4	Trend P
	全体	1	0.81	0.82	0.74	0.108	1	1.01	<b>0.54</b>	0.86	0.213	1	0.66	0.90	0.66
平均IMT動脈硬化	1	1.12	1.22	0.96	0.621	1	1.47	<b>1.76</b>	0.88	0.475	1	0.93	0.97	0.93	0.807
牛乳	1	1.12	1.27	1.10	0.324	1	1.49	1.34	0.80	0.994	1	0.95	1.25	1.20	0.199
ヨーグルト	1	1.02	<b>0.57</b>	0.84	0.053	1	1.03	0.81	0.81	0.204	1	0.96	<b>0.38</b>	0.87	0.223
最大IMT動脈硬化	1	1.02	1.03	0.90	0.704	1	1.21	1.33	0.81	0.965	1	0.87	0.88	0.88	0.470
牛乳	1	1.18	1.18	1.27	0.115	1	1.16	<b>1.73</b>	1.34	<b>0.048</b>	1	1.12	0.94	1.22	0.551
ヨーグルト	1	0.82	0.86	0.82	0.190	1	0.98	0.85	1.19	0.457	1	<b>0.63</b>	0.75	<b>0.56</b>	<b>0.011</b>
総頸動脈硬化	1	1.20	1.05	0.94	0.863	1	1.36	1.19	0.87	0.982	1	1.12	0.96	0.97	0.779
牛乳	1	1.15	0.98	1.18	0.376	1	<b>1.40</b>	1.14	1.22	0.189	1	0.88	0.85	1.05	0.927
ヨーグルト	1	1.17	1.10	0.80	0.323	1	1.54	0.45	0.33	0.181	1	0.88	0.94	0.79	0.725
低脂肪・無脂肪乳	1	0.87	0.94	0.85	0.734	1	-	-	-	-	1	0.67	0.45	0.47	0.066
平均IMT動脈硬化	1	1.01	1.56	0.51	0.654	1	-	-	-	0.556	1	0.76	1.54	0.50	0.836
牛乳	1	0.85	0.45	0.75	0.557	1	0.85	0.95	0.70	0.498	1	0.64	<b>0.09</b>	0.63	0.925
ヨーグルト	1	0.93	0.60	0.93	0.370	1	2.45	0.71	0.35	0.198	1	0.53	0.45	1.41	0.666
最大IMT動脈硬化	1	1.43	1.00	0.98	0.809	1	2.54	2.58	0.52	0.947	1	1.21	0.74	1.02	0.731
牛乳	1	0.69	0.89	1.06	1.421	1	0.93	0.74	1.36	0.448	1	0.38	0.63	0.62	0.324
ヨーグルト	1	1.26	1.15	1.03	0.756	1	<b>2.44</b>	1.18	1.64	0.195	1	1.00	0.99	0.73	0.578
総頸動脈硬化	1	1.23	1.40	1.34	0.226	1	1.43	1.63	0.99	0.669	1	1.04	1.41	1.54	0.159
普通乳・特濃乳	1	0.70	0.77	0.72	0.613	1	1.08	0.48	1.01	0.569	1	<b>0.44</b>	0.73	0.49	0.700
平均IMT動脈硬化	1	1.05	1.13	0.93	0.234	1	0.99	1.23	0.76	0.873	1	1.18	1.16	1.16	0.645
牛乳	1	1.13	1.22	1.58	0.112	1	1.43	1.39	1.14	0.468	1	0.88	1.13	1.55	0.131
ヨーグルト	1	1.27	0.59	1.00	0.201	1	1.62	0.83	1.32	0.626	1	1.32	0.53	1.70	0.425
最大IMT動脈硬化	1	1.38	<b>1.47</b>	1.07	0.261	1	1.54	<b>1.88</b>	1.15	0.124	1	1.10	1.21	0.80	0.775
牛乳	1	1.25	1.28	1.31	0.147	1	1.11	<b>1.82</b>	1.37	0.087	1	1.28	1.01	1.33	0.554
ヨーグルト	1	0.83	0.78	0.70	0.118	1	1.32	1.04	1.58	0.280	1	<b>0.47</b>	<b>0.46</b>	<b>0.31</b>	<b>0.001</b>
総頸動脈硬化	1	1.07	0.99	0.87	0.571	1	1.01	1.23	0.63	0.683	1	1.08	0.83	1.00	0.599
牛乳	1	1.07	0.83	1.12	0.936	1	1.27	0.93	1.36	0.556	1	0.79	0.71	0.94	0.597
ヨーグルト															

## 牛乳摂取タイミングの自律神経活動と ストレス軽減に対する影響

神戸女学院大学 人間科学部：高岡 素子  
静岡大学 工学研究科 電気電子工学専攻：沖田 善光

### 要旨

近年、日本人の平均睡眠時間は減少傾向にあり大人社会に影響され、子供たちも夜型傾向が強くなり、子供の睡眠不足が懸念されている。牛乳には睡眠に効果的な因子の存在は示されているが、その作用の詳細についてはまだ明らかにされていない。よって本研究では、牛乳摂取と睡眠誘導に関わる時間との関係を明らかにするために、牛乳摂取後の自律神経活動、脳波および生理的なストレス状態指標である唾液コルチゾール解析を行い、これらを総合してストレスおよび眠気の状態を解析し、牛乳摂取後のストレスおよび眠気の経時的な変化について評価した。

常温および温めた牛乳を摂取、30、60、90 分後の自律神経活動、脳波およびコルチゾール解析によるストレスおよび眠気の主観的評価について調べた。その結果、常温および温めた牛乳とも、生理的指標において摂取 30 分後にストレスが軽減され、眠気が誘導されることが示唆された。以上のことから、安らかな眠りを誘導するための最適な牛乳摂取タイミングは、就寝 30 分前であると考えられた。

### 緒言

近年、日本人の平均睡眠時間は減少傾向にあり<sup>1)</sup>、この 10 年間で睡眠時間は約 1 時間減少し、都心部では 10 時以降に就寝する 3 歳児の数が半数以上にのぼっていることが報告され<sup>2)</sup>、24 時間化した社会的環境の変化が子どもたちの生活にも影響を与えている。1998 年、小学 4 年生から中学 3 年生を対象に行ったアンケート「今の生活にあてはまる事柄」において、睡眠不足の項目を選択した児童は約 6 割であったことが報告されており<sup>2)</sup>、児童では学年が上がるごとに睡眠時間に減少傾向があることが認められて

いる<sup>3)</sup>。近年、夜間での中高生のソーシャルメディアやオンラインゲームに対する過剰な依存の問題が顕在化し、子供における睡眠の質の低下への影響が懸念されている<sup>4)</sup>。

子供の睡眠不足は注意や集中力の低下や学習効率の低下の原因となり、また過度な睡眠不足は健康を損なう危険性があると考えられ、子供のすこやかな成長にとって良質な睡眠週間は大変重要であると考えられる。かつて、子どもは日中に活動し、夕食数時間後に自然に眠気を催し、就寝することが当然のことであったが、最近では寝るべき時間に眠らない、眠くても眠れない子どもが増加し、睡眠に対して問題を抱えている子供は少なくない。

昔から、ホットミルクは睡眠に効果があると言われている。それは、牛乳には安眠・快眠に影響すると考えられる成分が豊富に含まれているためである。牛乳に含まれるトリプトファンは必須アミノ酸の一種で、体内に摂取されると、腸管から吸収され、脳に輸送された後、松果体で鎮静作用のあるセロトニンという神経伝達物質を合成し、さらにセロトニンが代謝されると、メラトニンに分解される。メラトニンは、睡眠ホルモンという別名があるように睡眠を誘導する物質であり、トリプトファンの摂取はこのように睡眠に関わる物質が脳内で合成し、眠気を誘導することが認められている。

また、牛乳カゼインペプトンから単離された $\beta$ -casomorphin は、鎮痛および抗不安作用などオピオイド効果を有していることが報告されている<sup>5)</sup>。さらに、牛乳タンパク質由来の複数の低分子ジペプチドはセロトニン、ドーパミン、GABAなどの神経伝達物質の遊離を促進し、抗不安作用を有することが示され<sup>6)</sup>、牛乳には多様な機能性ペプチドが含まれていることが報告されている。

社団法人全国農協乳業協会によると、牛乳を飲む理由として「ぐっすり寝るために」飲むと挙げている人は全体の5%以下であり、また牛乳を飲むシーンとしても夜寝る前は15%弱であり睡眠のために飲む意識は高くないことが示されている<sup>7)</sup>。

以上のことから、牛乳には睡眠誘導に作用する因子の存在は明らかとなっているが、

その作用の詳細なメカニズムについては不明な点も多く、また牛乳摂取と睡眠誘導に要する時間の関係について調べた研究は少ない。よって本研究では、牛乳摂取後の眠気の生理的指標として、自律神経活動、脳波および生理的なストレス状態指標である唾液コルチゾール解析を行い、これらを総合してストレス軽減および眠気の評価を解析しようと試みた。この結果から、牛乳摂取と睡眠誘導に関わる時間との関係を解析し、睡眠誘導のための最適な牛乳摂取タイミングについて明らかにすることにより、子供たちの睡眠前の精神安定および睡眠の質の向上に貢献したいと考え研究を行った。



## <実験 1 常温牛乳の睡眠誘導に対する影響>

### 1. 材料及び方法

#### 1) 試料

おいしい牛乳(明治乳業)  
奥大山の天然水(SUNTORY)

#### 2) 対象

被験者は女子学生 9 名 (平均 20.8 歳±標準偏差 1.55 歳) で、調査期間は 2013 年 6 月~10 月とした。被験者には事前に実験の主旨および方法を伝え、実験参加の同意が得られた人に対し実験の被験者として協力を要請した。被験者には実験開始 6 時間前からアルコールおよびカフェインを含む飲料の摂取と実験開始 2 時間前から水以外の飲食を禁止することを要請した。

#### 3) 実験方法

実験は被験者 1 人につき、コントロールとして水摂取と牛乳摂取の 2 回の実験を行い、実験と実験の間は 3 日以上の間隔を設けた。また、コルチゾールおよびメラトニンの日内変動を考慮し<sup>8)</sup>、実験は午後 12 時~17 時の間に行った。

実験のタイムスケジュールを図 1 に示した。測定は 3m<sup>3</sup> 程度のシールドルームを実験室として使用し、室温を 24°C±2°C に湿度を 50%±5% に設定した。被験者は実験室に入室後、足を伸ばした状態でソファーに座らせて 15 分安静、その間に自記筆アンケート調査を行った。その後、自律神経計(パルスアナライザープラス TAS9/株式会社 YKC)を用い、左人さし指にセンサー取り付け、座位、閉眼状態で心拍を 5 分間測定した。次にエタノールを浸したコットンで額の上部和左耳たぶを十分に消毒し乾燥後、脳波計 (Brain Pro FM-929/フューテックエレクトロニクス株式会社)のセンサーバンドに付属している 2 個の電極を前頭極(額の上部)に、また基準電極を取るためのクリップを左耳に装着し、座位、閉眼状態で脳波を 15 分間測定した。その後、脱脂綿(サリベット

コットン／株式会社アシスト)を口に含み 1 分間咀嚼させて唾液を採取し、プラスチックチューブに保存した。その後、チューブを遠心分離機(TOMY Low SPEED CENTRIFUGE LC-120／HITACHI)を用いて 10 分間 2000rpm で分離処理し、唾液を回収した。回収した唾液はエッペンドルフチューブ(TC402、日本ジェネティックス株式会社)に移し、解析まで-30℃以下で保存した。後日、唾液を解凍し、Salivary cortisol enzyme immunoassay kit (SALIMETRICS)を用いて、コルチゾール濃度について測定した。

唾液採取後、ガラスコップに入った常温の水または牛乳を 200ml 摂取後、実生活の就寝前の状態に近い状態を設定するために大学の建物内を無言で 15 分間ゆっくり歩かせ、再び実験室に入室し先ほどと同様にソファに座らせ 15 分間安静にさせた。その後、先ほどと同条件で心拍を 5 分間および脳波を 15 分間測定し、再び唾液を採取した。その後、座位のまま安静し、試料摂取後、60、90 分後に同様な測定を繰り返した。摂取 90 分後の測定終了後に再び自記筆アンケート調査を行った。

#### (1) アンケート調査

主観的評価指標としてカロリンスカ眠気尺度 (The Japanese version of the Karolinska Sleepiness Scale: 以下 KSS-J)<sup>9), 10)</sup>と関西学院眠気尺度 (Kwansei-gakuin sleepiness scale: 以下 KSS)<sup>11)</sup>の 2 種類を用いた。KSS-J では、眠気の状態を「非常にハッキリ目覚めている」から「とても眠い(眠気と戦っている)」までの 9 段階の尺度値が与えられ、自分に当てはまる状態を一つ選択する。KSS では、以下の 18 問の質問に対し、5 段階の尺度値が与えられ、自分に当てはまる状態を選択し、合計点を主観的眠気の状態として評価した。質問内容は、「活力がみなぎっている」「気力が充実している」「能率が良い」「足取りが軽い」「視野が広いように感じる」「考えることが苦にならない」「やや機敏である」「体がだるくない」「ゆったりとくつろいでいる」「だるくもないし、

すっきりもしていない」「気がゆるんでいるわけではない」「気が散りやすい」「何となく眠気を感じるが、活動していると忘れる」「頭が冴えていない」「思考が鈍っている」「頭がぼんやりしている」「目がしょぼしょぼしている」「まぶたが重い」で、眠気が強い方が得点が高くなるように配点し、主観的眠気の強さについて評価した。

## 2) 統計処理

実験 1 および 2 において、エクセル統計 (株式会社社会情報サービス) : 対応ある 2 群の差の検定(t 検定)の統計処理を行い、有意水準は 1 または 5%とした。

## 2. 結果および考察

### 1) アンケート調査の結果

KSS-J の結果を図 2 に、KSS の結果を図 3 に示した。両アンケートにおいて牛乳および水摂取群とも、実験前と比較し実験後に眠気が減少した。次に、KSS-J の摂取前の値の上位 4 名を眠気が強い人(n=4)、5 位以下を眠気が弱い人(n=5)と定義して、実験前の眠気強度を基準に 2 群に分けて解析した結果、実験前に眠気が弱い人が牛乳を摂取した場合、実験後には眠気が強くなるのに対し、水を摂取した場合は実験前後で差はみられなかった(図 4-A)。それに対し、実験前に眠気が強い人が牛乳を摂取した場合、実験後には眠気が減少する傾向が見られ、水摂取の場合も同様な結果を示した(図 4-B)。

KSS の値についても KSS-J と同様に定義し、実験前の眠気強度を基準に 2 群に分けて解析した結果、実験前に眠気が弱い人が牛乳を摂取した場合、実験後に眠気がわずかに増加したのに対し、水を摂取した場合は眠気がわずかに減少する傾向が見られた(図 5-A)。実験前に眠気が強い人が牛乳を摂取した場合、実験後に眠気は減少し、水を摂取した場合も同様の結果を示した(図 5-B)。

以上のことから、KSS-J および KSS の全被験者の結果においては、牛乳および水摂

取とも、実験後には眠気が減少する傾向が見られたが、実験前に眠気が強い群を(A)と実験前に眠気が弱い群を(B)の 2 群に分けて解析した結果、両アンケートとも眠気が弱かった人は牛乳摂取により眠気が強まる傾向が見られ、眠気が弱い人において常温の牛乳摂取は眠気誘導に効果があることが示唆された。

## 2) 自律神経解析の結果

本実験ではパルスアナライザーTAS9 を用いて心拍を測定し、心拍変動解析から自律神経活動について評価した。心拍変動は簡便に自律神経を評価する手段として有用性が高く評価されている。よって、心拍変動(R-R 間隔)を時間と周波数で分析し、交感神経活動を LF/HF 比、副交感神経活動を HF 成分として表した。心拍数は活動時や緊張時に値が高くなり、安静時などリラックスしている状態では値が低くなる傾向があることが報告されており<sup>12)</sup>、心拍数も生理的指標として用いた。

本実験では、実験参加の同意を得られた 9 名を被験者とした。しかしながら、摂取前の交感神経活動値が 3 以上の被験者は、実験に対する動揺や緊張が高く、正しい結果が得られないと判断し、該当する被験者を結果より省いた。従って、被験者 9 名のうち 3 名の結果をデータより除外し、6 名の結果について示した。

摂取前の交感神経、副交感神経および心拍数の値をコントロールとし 1 と定め、時間における変化率を求めた。交感神経においては、水摂取群では、摂取 30 分後に上昇した後、90 分後まで大きな変化が見られなかったのに対し、常温の牛乳摂取群では、摂取 30 分後には大きな変化は見られず、60 分後に上昇し、90 分後まで変化なく推移した(図 6)。常温の牛乳摂取群と水摂取群を比較したところ、摂取後 30 分後には、常温の牛乳摂取群が水摂取群よりも値が低く、交感神経活動が低下していることが示されたが、牛乳摂取群は摂取後 60、90 分と徐々に上昇し、水摂取群よりも高い値で推移し、時間の経過とともに交感神経活動が亢進したことが示された。しかしながら、両群間におい

て有意な差は見られなかった。次に副交感神経の結果を図 7 に示した。水、牛乳摂取群とも大きな変化は見られずに推移したが、摂取 60 分後は水摂取群が牛乳摂取群よりもわずかに高い値を示し、牛乳摂取群で副交感神経の活動がやや低い傾向を示したが、両群間において有意な差は見られなかった。心拍数においては、水、牛乳摂取群とも時間の経過に伴い値が上昇傾向にあり、群間に大きな違いは見られず、有意な差は見られなかった(図 8)。

一般に、交感神経活動が亢進、副交感神経活動が低下傾向である場合、緊張・覚醒状態であるのに対し、交感神経活動が低下、副交感神経活動が亢進傾向である場合は安心、リラックスし、睡眠が誘導されている状態であると考えられている。今回の結果から、常温の牛乳を摂取した場合、摂取後 30 分後に交感神経活動が水摂取よりも低く、緊張の程度は低かったが、60 分後には交感神経活動が亢進し、緊張が高まる傾向を示した。一方、心拍数に関しては、両群とも時間の経過に伴い上昇する傾向が見られ、時間の経過に伴い緊張が高まったと考えられた。一般的に密閉された部屋で拘束された場合、時間経過に伴い緊張やストレスが高まっていくことが予想された。牛乳摂取 30 分後の交感神経活動が抑えられたのは、牛乳摂取によるリラクゼーション誘導効果であることが示唆された。

### 3) 脳波解析の結果

脳波計で記録される電気活動は、大脳の神経細胞が発する電位の総和であり、総合的な「脳の状態」を判定する客観的の指標となっている。よって、覚醒と睡眠の状態を脳波によって区別することができると考えられている。また、一般に  $\alpha$  波は脳が休息し、心身がリラックスした状態で出現し、 $\beta$  波は脳が活動または緊張状態で発現すると言われている。従って、 $\alpha$  波の減衰および  $\beta$  波の増加は脳内神経活動の高まりに対応すると考えられている。また、ヒトの睡眠は身体が眠っているが脳は目覚めている状態のレム

睡眠と身体も脳も眠っている状態であるノンレム睡眠の二つに分けられる。深いノンレム睡眠時の脳波は振幅が高く、周波数の少ない成分が多くなるのに対し、レム睡眠時では $\theta$ 波と呼ばれる約7Hzの周波数の単一の波が表れる<sup>2)</sup>。本実験では $\beta$ 波(13~22Hz)、total  $\alpha$ 波(6~12.5Hz)、 $\theta$ 波(3~5Hz)の分布率を測定し、分散緊張( $\beta$ 波の分布率)、リラックス(total  $\alpha$ 波の分布率/total  $\alpha$ 波の分布率+ $\beta$ 波の分布率)、眠気( $\theta$ 波の分布率)<sup>13)</sup>について解析した。

脳波測定は実験の同意を得られた9名について測定した。しかし、脳波測定15分間において、眼球移動によって発生すると思われる20Hz以上のノイズの合計時間が7分以上存在した被験者3名を結果より除いた。さらに摂取前の $\theta$ 値が最も低かった被験者1名は、実験に対する動揺や緊張があり、正確な結果を得られないと判断し、結果より除いたため、最終的に5名の被験者の結果を示した。また、結果は摂取前の値をコントロールとして1とし、各時間における変化率で表した。

常温牛乳摂取群と水摂取群の分散緊張( $\beta$ 波)の結果を図9に示した。常温の牛乳摂取群は実験を通して大きな変動が見られなかったのに対し、水摂取群は30、60分後に徐々に上昇し、90分後には下降した。摂取30、60分後において牛乳摂取群は水摂取群と比較し分散緊張( $\beta$ 波)が低く、緊張の程度が低いと考えられた。しかしながら、両群間において有意な差は見られなかった。

次にリラックス( $\alpha$ 波)についての結果を図10に示した。常温の牛乳摂取群では30分後に上昇したのち、60分後に急激に低下し、90分後には再び上昇したのに対し、水摂取群では30、60分後は大きな変化を示さず、90分後に上昇した。常温の牛乳群と水摂取群を比較すると、摂取後30分後において、牛乳摂取群のリラックス( $\alpha$ 波)値が高く、リラクゼーションが誘導されていることが示唆されたが、60、90分後には逆転し、水摂取群の方が高い値を示したが、有意な差は見られなかった。

次に眠気( $\theta$ 波)の結果を図11に示した。水摂取群は実験期間を通して減少していく傾

向が見られたのに対し、常温の牛乳摂取群では、摂取後 30 分に値が上昇し、その後 60 分後には急激に低下した後 90 分後には再び上昇した。常温の牛乳群と水摂取群を比較すると、牛乳摂取群では摂取 30 分後の値が水摂取群より高く、眠気が誘導されていることが示唆されたが、有意な差は見られなかった。

以上の脳波の結果をまとめると、常温の牛乳摂取 30 分後にリラクゼーションおよび眠気が誘導されたが、60 分後にはリラクセス状態の程度が低下し、90 分後に再びリラックスする傾向が示された。牛乳摂取 30 分後の  $\alpha$  波および  $\theta$  波の増加は、牛乳の作用によるものと考えられた。しかし、60 分後の急激な状態の変化は、30 分後に眠気を感じたが、実験中で眠れず、また次の測定があることでストレスを感じたためであると考えられた。

#### 4) コルチゾール解析の結果

本実験では 9 名の被験者全員にコルチゾール値の測定を行い、結果は摂取前の値をコントロールとして 1 とし、各時間における変化率で表した。常温の牛乳摂取群では、摂取 30 後は大きな変化は見られず、60、90 分にかけてやや上昇した。それに対し、水摂取群では、30 分後に上昇したのち、60、90 分後は緩やかに下降した (図 12)。常温の牛乳群と水摂取群を比較すると、摂取 30 分後は、牛乳摂取群が水摂取群よりも低かったが、90 分後には逆転し、牛乳摂取群で高くなった。しかしながら、有意な差は見られなかった。

視床下部でストレスが認知されると下垂体に命令を出し、下垂体はダメージを回復させるため副腎にストレス軽減ホルモン分泌の指示を出す。これが「コルチゾール」であり、心理的・身体的ストレスの指標として用いられている<sup>14)</sup>。今回の結果より、牛乳摂取 30 分後のコルチゾール値が水摂取群より低いことから、摂取 30 分後は水摂取群と比較し牛乳摂取群ではストレス状態が低く、その後ストレス状態が高くなる傾向が見られた。

コルチゾールは食事や強度の高いエクササイズにおいて増加することが報告されており<sup>15)</sup>、この上昇はストレスによるものではなく、牛乳摂取とその後の消化活動によりコルチゾール生成代謝が活発になったためであると思われる。

## <実験 2 温めた牛乳の眠り誘導に対する影響>

### 1. 材料及び方法

#### 1) 試料

おいしい牛乳(明治乳業)

奥大山の天然水(SUNTORY)

今回は牛乳を約 45℃に温めて摂取させたが、水は常温のまま摂取させた。

#### 2) 対象

被験者は実験 1 に参加していない女子学生 9 名(平均 21.7 歳±標準偏差 0.82)とし、調査期間は 2013 年 6 月~10 月に行った。被験者には事前に実験の主旨および方法を伝え、同意が得られた人を被験者として協力していただいた。また、実験 6 時間前からアルコール及びカフェインを含む飲料の摂取および実験 2 時間前から水以外の飲食を控えるよう伝えた。

#### 3) 実験方法

実験手順については実験 1 と同様に行った。

### 2. 結果および考察

#### 1) アンケートの結果

KSS-J アンケートの結果を図 13 に、KSS アンケートの結果を図 14 に示した。両ア



ンケートにおいて、温めた牛乳および水摂取とも、実験後に眠気が強くなっていることが認められた。

次に、試料摂取前の KSS-J アンケートの値において、実験 1 と同様に定義し、実験前の眠気の強度で 2 群に分けて解析した結果、実験前に眠気が弱い人が温めた牛乳を摂取した場合、実験後に眠気が強くなり、水を摂取した場合も同様な傾向が認められたが、牛乳を摂取した場合でより顕著であった(図 15-A)。実験前に眠気が強い人が温めた牛乳を摂取した場合、実験後には眠気が減少したが、水を摂取した場合はわずかに眠気が増加した(図 15-B)。

KSS アンケートの値も KSS-J と同様に定義し、実験前の眠気強度を基準に 2 群に分けた結果、実験前に眠気が弱い人が牛乳を摂取すると実験後に眠気が増加し、水を摂取した場合も同様な結果を示した(図 16-A)。実験前に眠気が強い人が牛乳を摂取すると実験後には眠気が減少したのに対し、水を摂取した場合は眠気がわずかに増加した(図 16-B)。

以上のことから、両アンケート結果において、温めた牛乳を摂取すると主観的な眠気が増加することが認められた。また、実験前に眠気が弱い場合は温めた牛乳摂取後に著しく眠気が増加したことから、眠気が弱い人において温めた牛乳の摂取は主観的な眠気誘導により効果が高いことが示唆された。

## 2) 自律神経の結果

本実験では、実験の参加の同意を得られた 9 名を被験者とした。しかしながら、摂取前交感神経の値が 3 以上の被験者は、実験に対する動揺や緊張が高く、正しい結果が得られないと判断し、該当する被験者を結果から除去した。よって、温めた牛乳を飲んだ 9 名のうち 1 名の結果を除外し、8 名の結果を示した。

摂取前の値を 1 とし、それぞれの時間での変化率を求めた。交感神経においては、温

めた牛乳群は 30 分後には変化が見られず、その後徐々に増加したのに対し、水摂取群は、30、60 分後と徐々に増加し、90 分にかけて維持された(図 17)。牛乳摂取と水摂取群を比較すると、30 分後は温めた牛乳摂取群が水摂取群よりも低い値を示したが、摂取後 90 分後には逆転した。しかしながら、両群において有意な差は見られなかった。

以上のことから、摂取 30 分後は温めた牛乳摂取で交感神経活動は低く、緊張程度が低い、その後は交感神経活動が亢進し、緊張していったことが示唆された

次に、副交感神経においては、牛乳摂取群では、摂取 30 分後は変化なく、その後 90 分後にかけて、徐々に低下する傾向を示した。それに対し水摂取群では時間の経過に伴いやや減少する傾向を示した(図 18)。温めた牛乳摂取群と水摂取群を比較すると、摂取 30 分後は、温めた牛乳摂取群が水摂取群よりも高い値を示したが、摂取後 90 分後には逆転した。以上のことから、温めた牛乳摂取群では、摂取 30 分後の副交感神経の活動が水摂取群より高く、リラックス状態が誘導されていることが示唆された。しかしながら、有意な差は見られなかった。心拍数では、水摂取群は時間の経過に伴い、心拍数が上昇する傾向にあるが、牛乳摂取群では、30 分後にわずかに上昇し、60 分後には摂取前の値に戻った後、90 分後に急激に増加した。しかしながら両群間において有意な差は見られなかった(図 19)。

以上の結果から、温めた牛乳は摂取群では、摂取 30 分後に交感神経活動は低下し、副交感神経活動は維持され、水摂取と比較し緊張が抑制されている傾向が認められ、また心拍数においても上昇が抑制された。一般的に実験で拘束されていると緊張やストレスが増加する傾向があると考えられるが、温めた牛乳を摂取は摂取 30 分後の緊張やストレス状態を抑制する効果があると考えられた。

### 3) 脳波の結果

脳波測定は実験の同意が得られた 9 名について測定した。しかし、15 分間の測定中に眼球移動によって発生すると思われる 20Hz 以上のノイズの合計が 7 分間以上存在した被験者 2 名、および摂取前のコントロールの  $\theta$  値が最も低かった被験者 1 名は、実験に対する動揺や緊張が高く、正しい測定がおこなわれていなかった考え、結果より除去した。よって、最終的に 6 名の結果を元に解析を行った。摂取前の値を 1 とし、それぞれの時間での変化率を求めた。

温めた牛乳摂取群と水摂取群の分散緊張( $\beta$  波)の結果を図 20 に示した。温めた牛乳摂取群は摂取後から下降する傾向が見られたのに対し、水摂取群では 90 分後にかけて上昇する傾向が見られた。温めた牛乳群と水摂取群を比較すると、測定時間を通して、温めた牛乳摂取群が水摂取群よりも低い値で推移し、90 分後に温めた水摂取群と比較し牛乳摂取群は有意に低い値を示し、緊張が低下していることが示された。

次に、温めた牛乳摂取群と水摂取群のリラックス( $\alpha$  波)の結果を図 21 に示した。温めた牛乳摂取群は時間とともに値が上昇し、水摂取群と比較して、高い値で推移した。次に、温めた牛乳摂取群と水摂取群の眠気( $\theta$  波)の結果を図 22 に示した。水摂取群で大きな変化を示さなかったのに対し、温めた牛乳摂取群は摂取後 30 分に値が上昇し、その後 90 分後に向かって徐々に下降した。以上の結果から、温めた牛乳摂取 30 分後からリラクゼーションおよび睡眠が誘導されるが、その後 90 分後に眠気が減少する傾向が見られた。温かい牛乳を摂取は、摂取 30 分後からリラクセスや眠気を誘導する作用があると考えられた。KSS による主観的な眠気評価と  $\alpha$  波および  $\theta$  波による生理学的眠気の評価は正の相関を示すことが報告されている<sup>10)</sup>。今回の結果においても、摂取 90 分後の主観的な眠気の評価と 90 分後の  $\alpha$  波には相関が見られたが、 $\theta$  波とは見られなかった。

#### 4) コルチゾールの結果

摂取前の値をコントロールとして1とし、各時間における変化率で表した。温めた牛乳摂取群では、摂取30分後は変化なく、60分後にやや上昇したのち、90分後に下降した。それに対し、水摂取群では30分後にわずかに増加した後、大きな変化は見られなかった。温めた牛乳群と水摂取群を比較すると、30分後は温めた牛乳摂取群で低く、60分後に温めた牛乳摂取群が水摂取群よりも高い値を示したが、90分後には再び牛乳摂取群が低い値を示したが有意な差は見られなかった(図23)。この結果より、牛乳摂取30分後のコルチゾール値が水摂取群より低かったことから、牛乳が実験中のストレスを抑制したことが示唆された。温めた牛乳摂取群の摂取60分後のコルチゾールの増加は、牛乳の消化・摂取によって上昇したと考えられた。

以上の結果から、常温の牛乳および温めた牛乳とも摂取30分後にリラクゼーションおよび睡眠が誘導されることが示唆された。これは牛乳に含まれるトリプトファンが吸収され、脳でセロトニンおよびメラトニン合成を経て眠気を誘導するまでに、あるいは牛乳タンパク質由来の機能性ペプチドが腸壁から吸収されて血液循環系の中に入り、受容体と結合し脳内で抗不安作用が働くまでに、約30分程度の時間を有したためであると考えられた。

常温の牛乳摂取において摂取30分後に生理的評価において眠気が増強し、60分後にストレスが増し、眠気が減少する傾向が見られたのは、30分後に主観的、生理的に眠気を感じながら、実験継続のため眠ることができなかつたためにストレスを感じたことが、心拍数や脳波に影響したためであると考えられた。この傾向は温めた牛乳でも見られたが、温めた牛乳の場合は60分後には大きな変化はなく、90分後に徐々に変化していく傾向が見られ、温めた牛乳によるストレスの抑制効果が持続する可能性が示唆された。

摂取 90 分後の主観的な眠気の評価は温めた牛乳摂取においてのみ高くなった。一般に睡眠が誘導される場合、深部体温温度が低下し、手などの末端部分の温度が高くなることが報告されている<sup>16)</sup>。温めた牛乳を摂取すると一時的に深部温度が高くなり、その後徐々に低下し、眠気が強くなったと考えられた。

今回の実験では、主観的指標と生理的な眠気の指標として用いた自律神経活動、脳波およびコルチゾールの関係については、常温の牛乳摂取でほぼ同様な傾向を示し相関が見られたが、温めた牛乳に関しては、主観的な指標と心拍数と $\theta$ 波には相関が見られなかった。より詳細な解析を行うため、摂取 30、60 分後にも主観的な眠気について調べること、温かい水摂取後の自律神経などの生理的变化についても調べることを今後の課題であると思われる。

以上のことから、牛乳の温度に関わらず、睡眠誘導に要する時間は牛乳摂取から 30 分後であると考えられた。よって、就寝 30 分前に牛乳を摂取することが安らかな眠りの誘導に効果的であることが示唆された。

## 文献

- (1) NHK 放送文化研究所 (2011) : 2010 年 国民生活時間調査報告書, 47.
- (2) 日本学術会議、精神医学・生理学・呼吸学・環境保健学・行動科学研連 (2003) : 睡眠学—眠りの科学・医歯薬学・社会学, 東京.
- (3) 東京都教育委員会 (2009) : 児童・生徒の健康に関するアンケート調査, 14.
- (4) 服部伸一 (2013) : 日本の子どもの睡眠の現状と派生する諸問題—乳幼児から中学生まで—小児科臨床, 66 (10), 1993-1998.
- (5) Brantl V, Teschemacher H, Henschen A and Lottspeich F (1979) : Novel opioid peptides derived from casein (beta-casomorphins). I. Isolation from bovine casein peptone. Hoppe Seylers Z Physiol Chem, 360 (9), 1211-1216.

- (6) 大日向耕作, 大学院生, 金川典正, 鈴木千尋 (2009) : 牛乳タンパク質由来の精神的ストレス緩和ペプチドに関する神経生理学的研究 牛乳栄養学術研究会委託研究報告書, 135-149.
- (7) 社団法人全国農協乳業協会 (2010) : 牛乳・乳製品の新規需要開拓のための調査・分析・試行, <http://www.nopla.or.jp/joho/09researchreport.pdf>.
- (8) 戸田雅裕, 森本兼ひさ (2004) : ライフスタイルと包括的健康度の唾液情報論的評価 (第 1 報)—唾液中ストレスマーカーへの間食摂取の影響—産業衛生学雑誌, 46, 1, 38.
- (9) Åkerstedt T, Gillberg M (1990) : Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci* **52**, 29–37.
- (10) Kaida K, Takahashi M, Akerstedt T, Nakata A, Otsuka Y, Haratani T, Fukasawa K. (2006): Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clin Neurophysiol.* 117(7):1574-81.
- (11) 石原金由, 齊籐敬, 宮田洋 (1982) : 眠けの尺度とその実験的検討心理学研究 **52**,362-365.
- (12) 南谷 晴之, 林 佐千男, 永田 隆信 (2008): ストレス・疲労にともなう心拍変動 : ニューラルネットによる自律神経活動の評価, **48**(12), 1011-1024.
- (13) 石原金由 (1994): 文献の自覚(主観的)評価法, 「睡眠学ハンドブック」, p546.
- (14) 秋元世志枝, 宮岡佳子, 加茂登志子 (2009) : 月経前症候群、月経前不快気分障害の女性の臨床的特徴とストレス・コーピングについて、跡見学園女子大学文学部紀要 **43**, 45-60.
- (15) Fukuda S, Morimoto K. (2001) : Lifestyle, stress and cortisol response: review1-Mental Stress-. *Environ. Health Prev. Med.* **6**: 9-14.
- (16) Krauchi K, Cajochen C, Pache M, Flammer J, Wirz-Justice (2006) : A.

Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol Int.* ,  
23(2), 475-84.

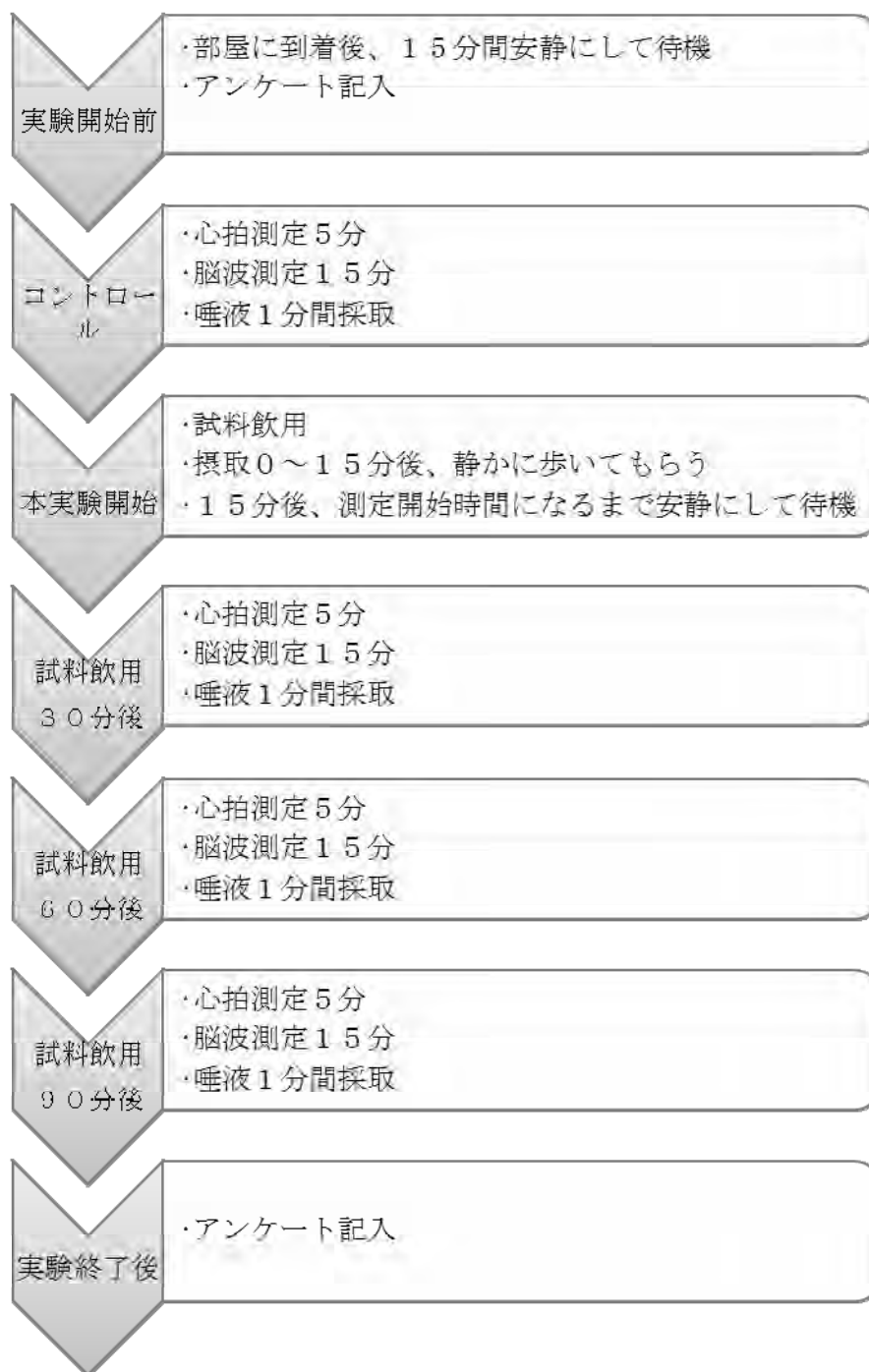


図 1.実験のスケジュール



(点)

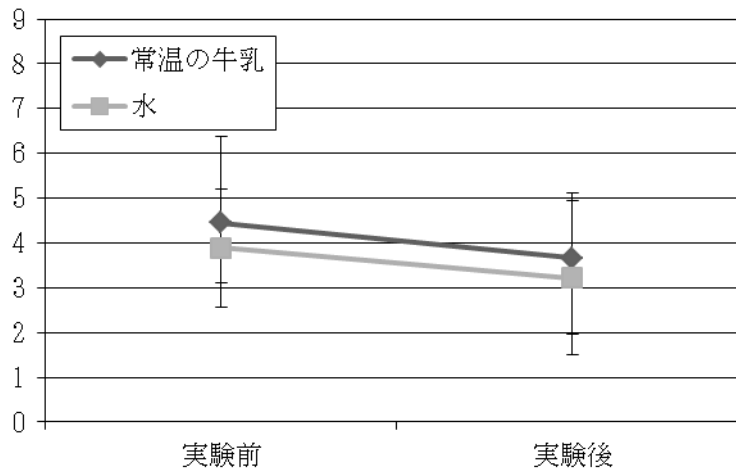


図2. カロリンスカ眠気尺度  
(The Japanese version of the Karolinska Sleepiness Scale ;KSS-J)の結果 (n=9)

(点)

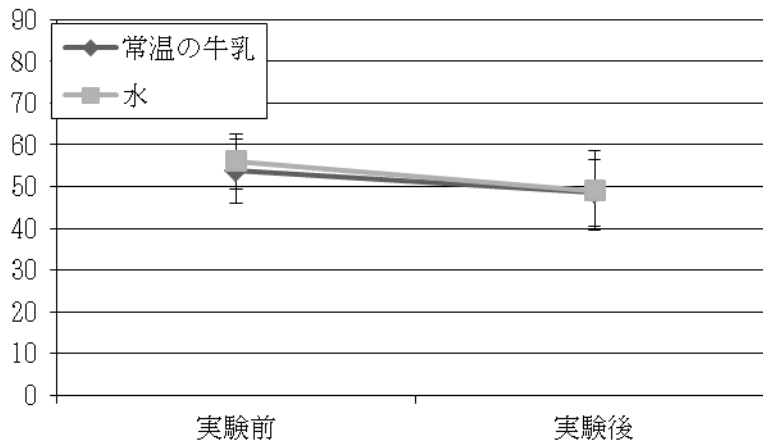


図3. 関西学院眠気尺度  
(Kwansei-gakuin sleepiness scale;KSS)の結果 (n=9)

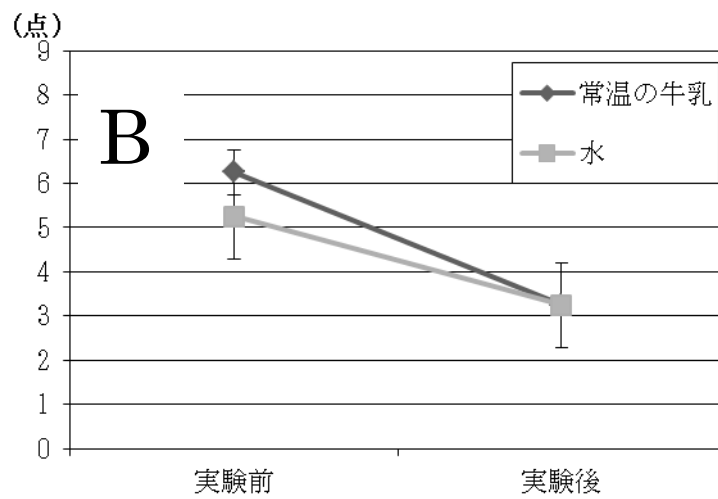
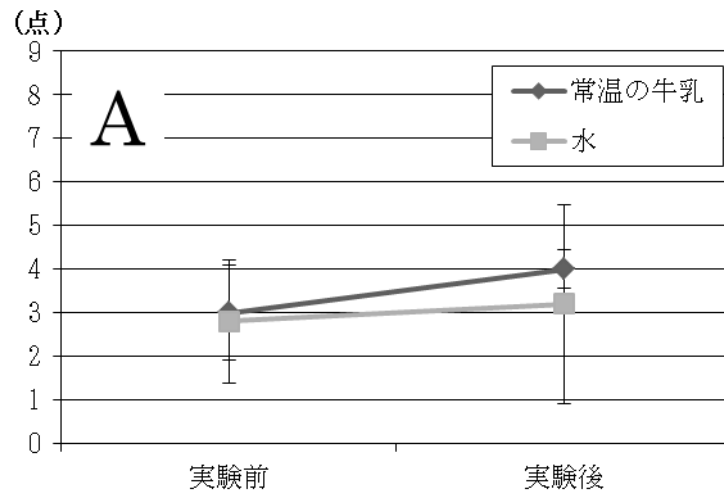


図4. 実験前の眠気強度により2群に分けたカロリンスカ眠気尺度

(The Japanese version of the Karolinska Sleepiness Scale;KSS-J)の結果

A;実験前の眠気が弱い人(n=4), B;実験前の眠気が強い(n=5)

摂取前のKSS-Jのアンケートの値の上位4名を眠気が弱い人、5位以下を眠気が強い人と定義し2群に分けた。

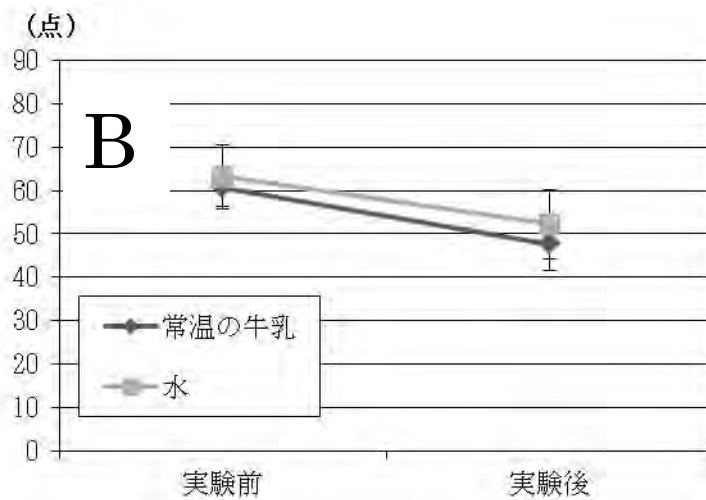
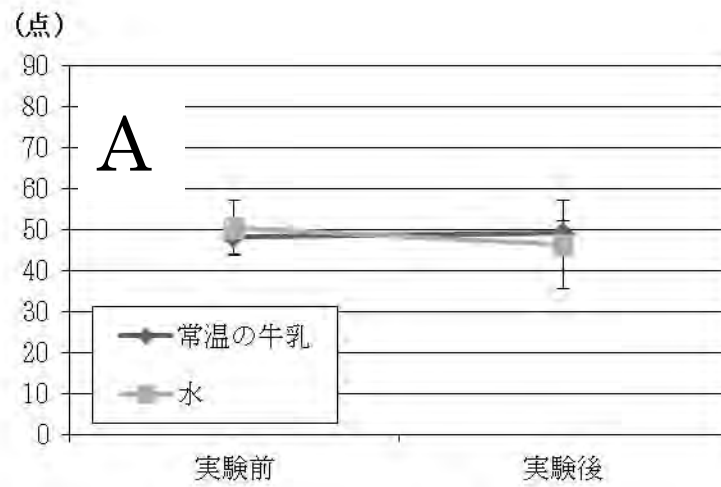


図 5. 実験前の眠気強度により 2 群に分けた関西学院眠気尺度 (Kwansei-gakuin sleepiness scale; KSS) の結果

A; 実験前の眠気が弱い人 (n=4), B; 実験前の眠気が強い人 (n=5)

摂取前の KSS のアンケート値において上位 4 名を眠気が弱い人、5 位以下を眠気が強い人と定義し 2 群に分けた。

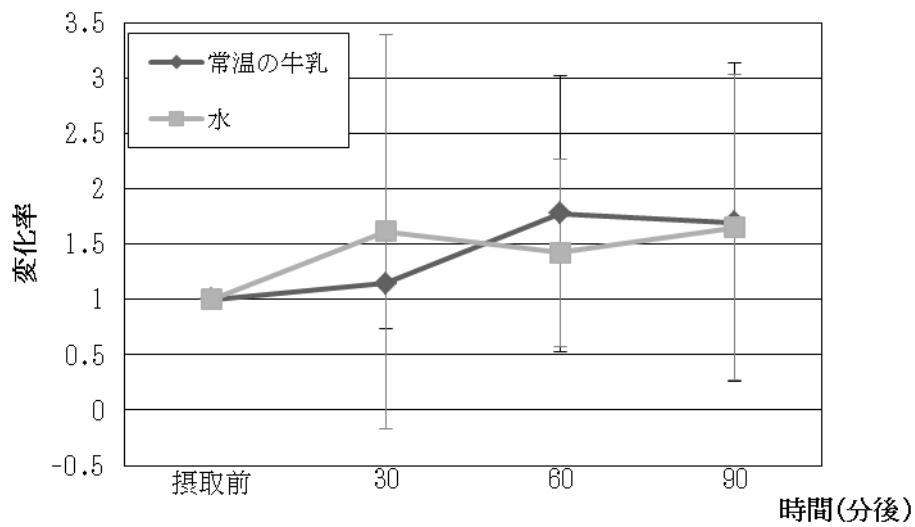


図6. 常温の牛乳および水摂取後の交感神経の経時的変化 (n=6)

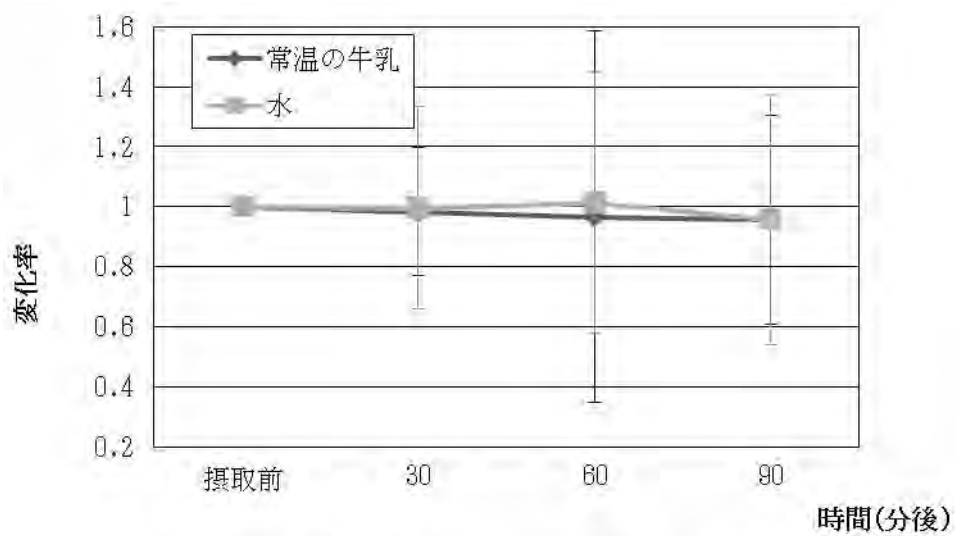


図7. 常温の牛乳および水摂取後の副交感神経の経時的変化 (n=6)

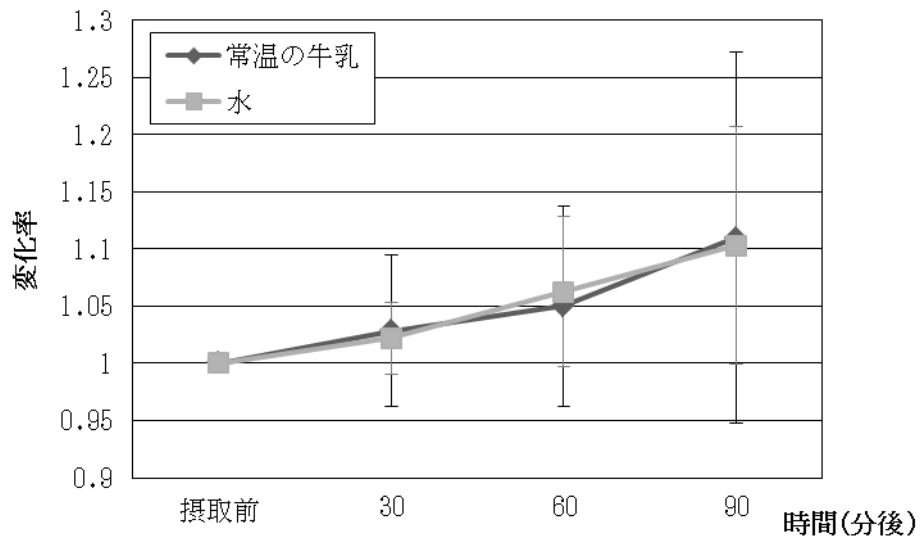


図8. 常温の牛乳および水摂取後の心拍数の経時的変化 (n=6)

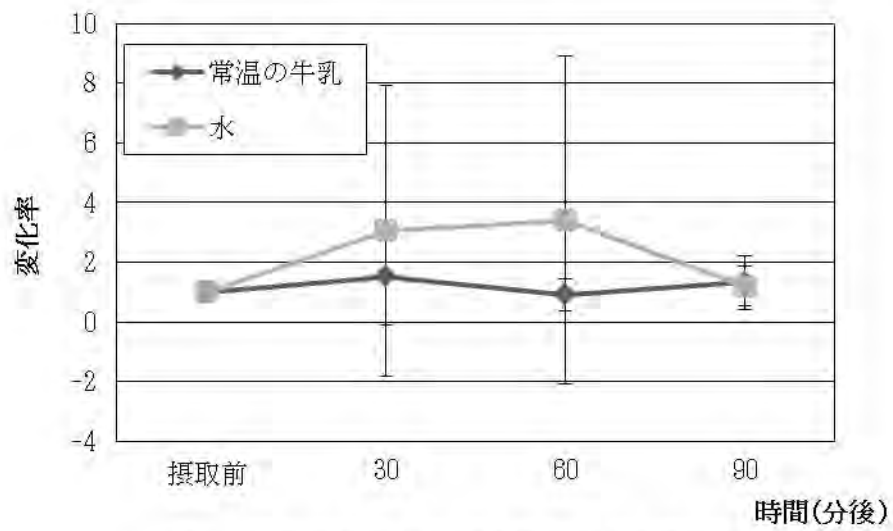


図9. 常温の牛乳および水摂取後の分散緊張(β波)の経時的変化 (n=6)

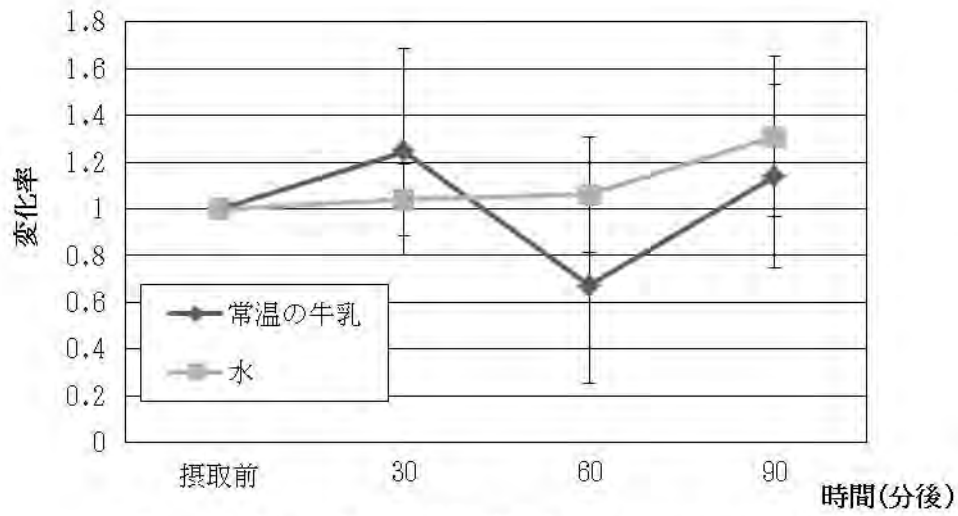


図10. 常温の牛乳および水摂取後のリラックス( $\alpha$ 波)の経時的変化 (n=6)

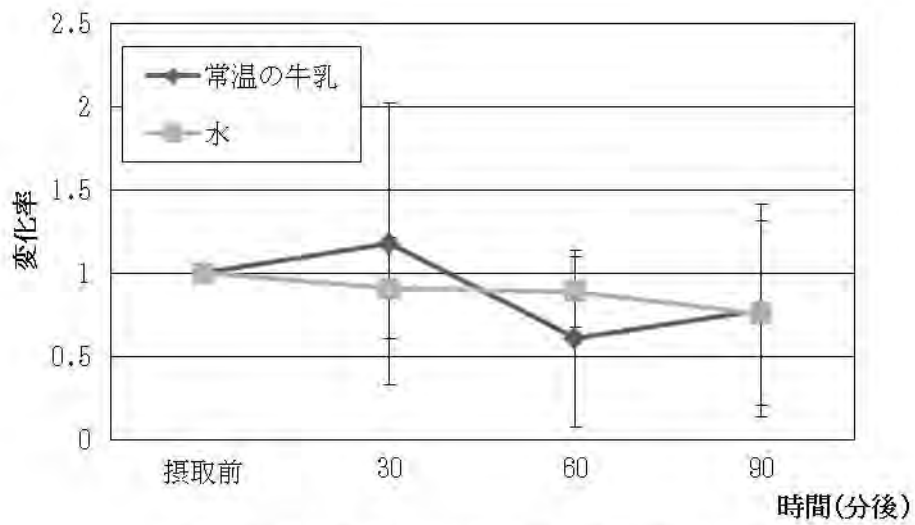


図11. 常温の牛乳および水摂取後の眠気( $\theta$ 波)の経時的変化 (n=6)

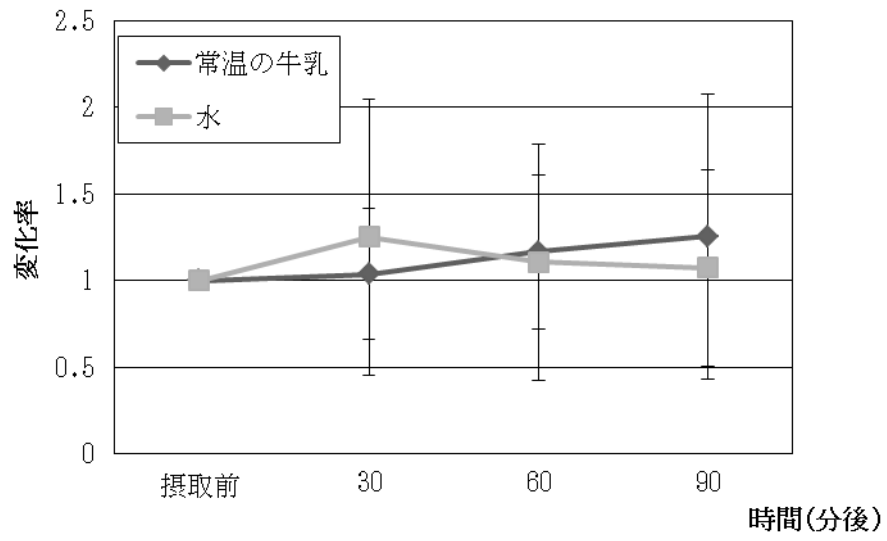


図12. 常温の牛乳および水摂取後のコルチゾールの経時変化 (n=9)

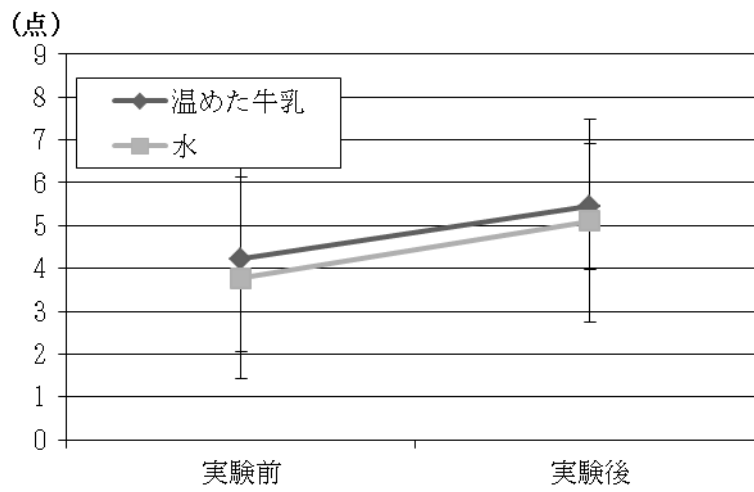


図13. カロリンスカ眠気尺度  
(The Japanese version of the Karolinska  
Sleepiness Scale;KSS-J)の結果(n=9)

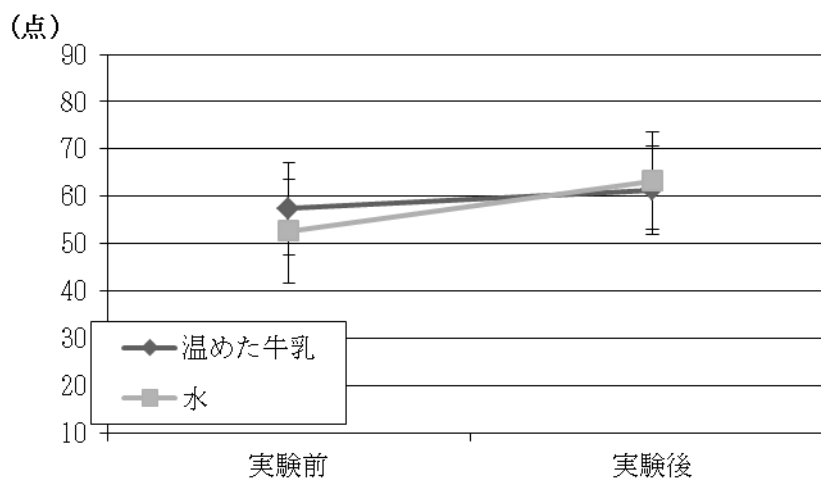


図14. 関西学院眠気尺度  
(Kwansei-gakuin sleepiness scale;KSS)  
の結果(n=9)



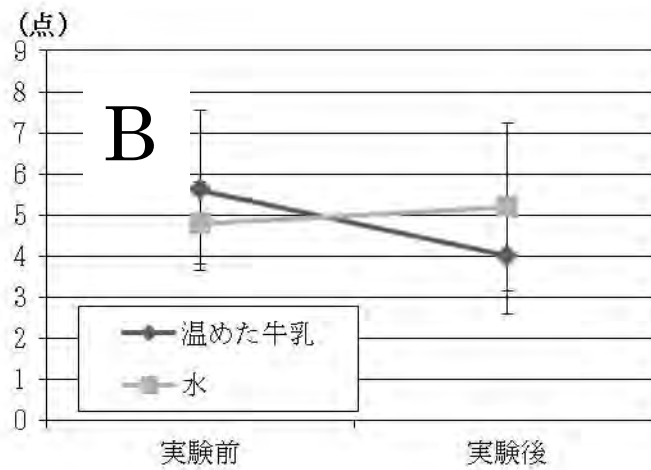
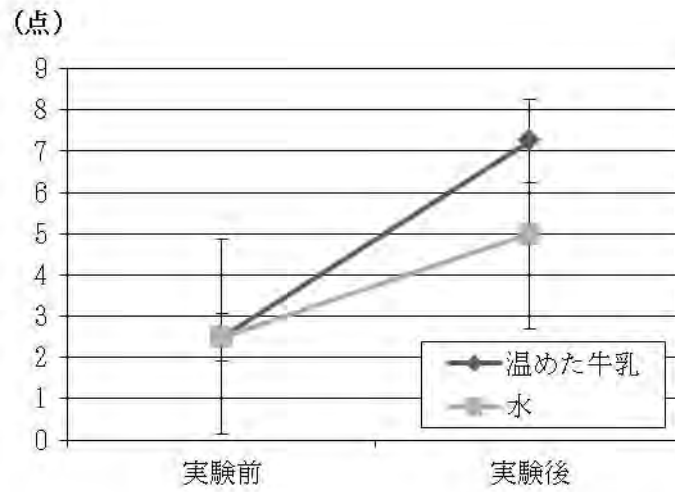


図 15. 実験前における眠気強度により 2 群に分けたカロリンスカ眠気尺度 (The Japanese version of the Karolinska Sleepiness Scale;KSS-J) の結果

A; 実験前の眠気が弱い人 (n=4), B; 実験前の眠気が強い (n=5)

摂取前の KSS-J のアンケートの値の上位 4 名を眠気が弱い人、5 位以下を眠気が強い人と定義し 2 群に分けた。

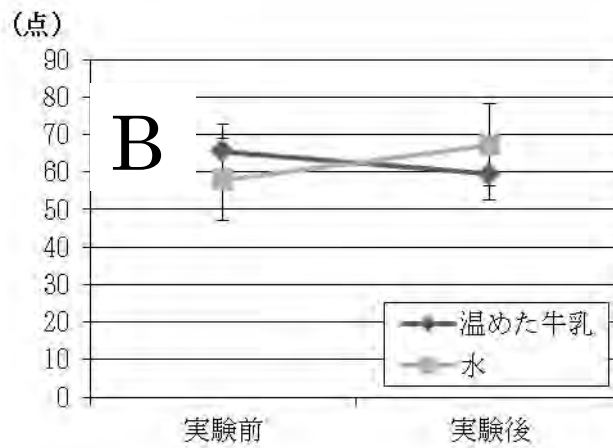
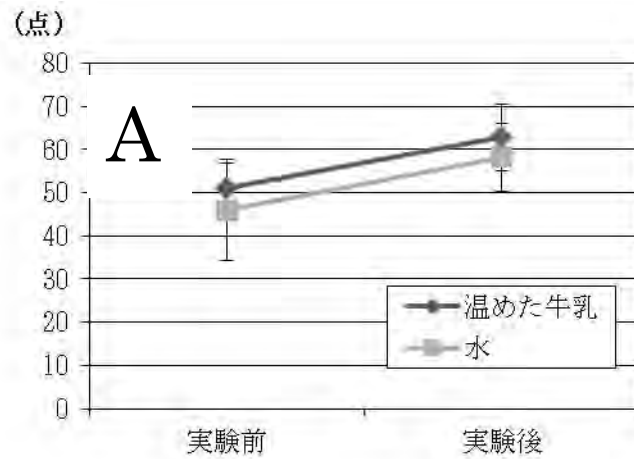


図 16. 実験前における眠気の強度により 2 群に分けた関西学院眠気尺度 (Kwansei-gakuin sleepiness scale;KSS)の結果

A;実験前の眠気が弱い人 (n=4), B;実験前の眠気が強い人 (n=5)

摂取前の KSS のアンケート値において上位 4 名を眠気が弱い人、5 位以下を眠気が強い人と定義し 2 群に分けた。

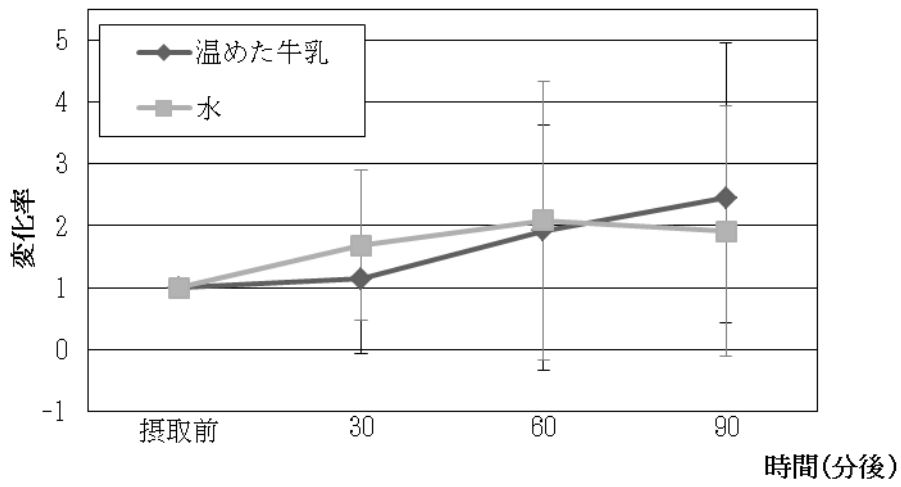


図17. 温めた牛乳および水を摂取後の交感神経の経時的変化 (n=8)

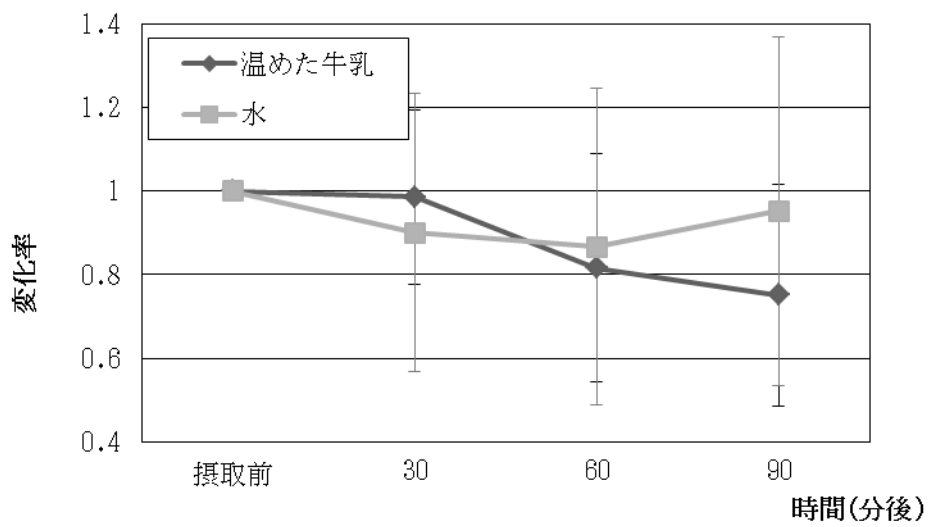


図18. 温めた牛乳および水摂取後の副交感神経の経時的変化 (n=6)

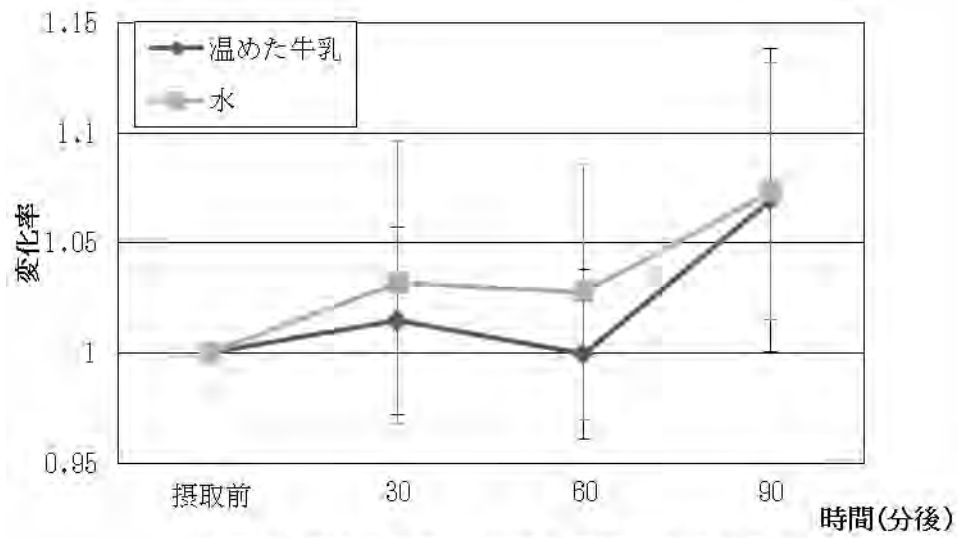


図19. 温めた牛乳および水摂取後の心拍数の経時的変化 (n=8)

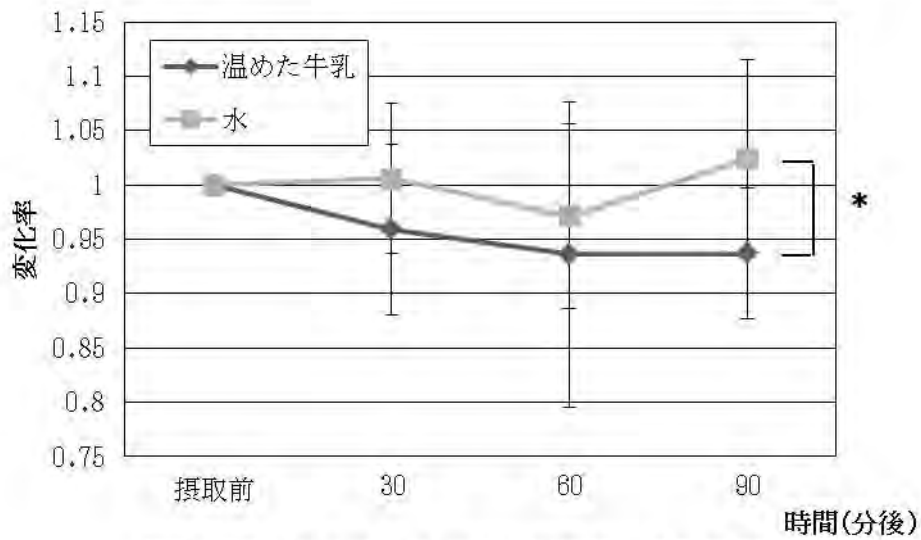


図20. 温めた牛乳および水を摂取後の分散緊張(β波)の経時的変化 (n=6) \* ; p=0.05

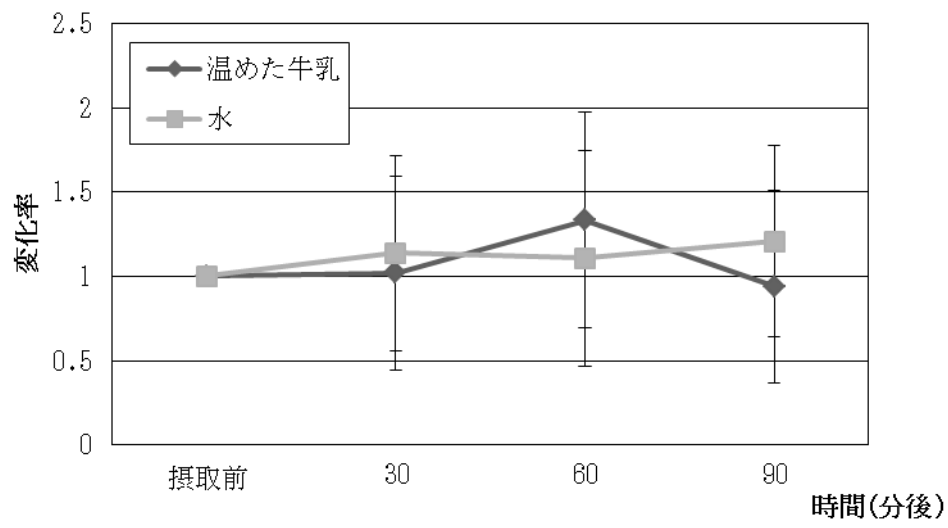


図23. 温めた牛乳および水を摂取後のコルチゾールの経時的変化 (n=9)

# 朝食時及び夕食時(就床時)の牛乳摂取は子どもの精神衛生と睡眠健康を増進させるか

高知大学教育研究部人文社会科学系：原田 哲夫

## 要旨

本調査研究は2つの項目から成る。

### 1) 質問紙による基礎調査

#### 1)-1: 幼児の朝食時牛乳摂取で、精神衛生と朝型化がダブルで改善！—証拠 1

高知市立保育園10園を全25園から抽出、及び高知大学教育学部附属幼稚園に総合質問紙への回答を依頼（2008年調査）（1367名）。775名から回答を得た。朝食でのフェニルアラニン及びチロシン（ドーパミンの原料）摂取量を推定し、800mg以上摂取幼児と800mg以下摂取の幼児に分けて比較した。800mg以上摂取の幼児は800mg以下の子どもより、朝型であったが、トリプトファン摂取量を共変量にして分散分析を行うと、この違いは消失した。この事は朝食でのトリプトファン摂取によるセロトニン合成が朝型を引き起こしたことを暗示している。

一方朝食でフェニルアラニン及びチロシンを800mg以上摂取した幼児は800mg以下の子ども達より、精神衛生度（“少しの事では怒らないか”と“元気があるか”）が高く、同様にトリプトファン摂取量を共変量に入れて同じ分析を行っても、精神衛生度の違いは消失しなかった。この事から、朝食で摂取したフェニルアラニンやチロシンがドーパミン合成につながり、幼児の精神衛生を支えていることが暗示された。これらの結果から、朝食時の牛乳摂取は、子ども達の心の健康をドーパミン合成によって増強し、更に朝型化をセロトニン合成（体内時計を遅らせない「内的同調因子」となり得る）によってもたらすことを意味する。朝食での牛乳摂取は子ども達の健康増進に確かに役立つことを本研究結果は示している。尚本成果は既に以下のように国際的科学雑誌に掲載済みである。

[Osami Akimitsu, Kai Wada, **TerukiNoji**, NozomiTaniwaki, MiladaKrejci, **Miyo Nakade**, Hitomi Takeuchi and Tetsuo Harada (2013) The relationship between consumption of tyrosine and phenylalanine as precursors of catecholamine at breakfast and the circadian typology and mental health in Japanese infants aged 2 to 5 years. *Journal of Physiological Anthropology* 2013, **32**:13 <http://www.jphysiolanthropol.com/content/32/1/13>]

#### 1)-2: 幼児の朝食時牛乳摂取で、精神衛生と朝型化がダブルで改善！—証拠 2

2012年及び2013年に上記と同様の質問紙調査を行い、朝の牛乳摂取と朝型夜型度や精神衛生度の関係を乳幼児に対し各年度約800名のデータを分析した結果、朝食に牛乳を加えている幼児は加えていない幼児より、朝型で、精神衛生（“（“少しの事で

は怒らないか”と“元気があるか”)がよいという結果が得られた。これらの結果の主な部分は下記の論文として、国際的科学雑誌に掲載が決定した。

[Hitomi Takeuchi, Kai Wada, Kiyoko Kawasaki, Milada Krejci, Teruki Noji, Takahiro Kawada, Miyo Nakade, Tetsuo Harada (2014) Effects of cow milk intake at breakfast on the circadian typology and mental health of Japanese infants aged 1-6 years. *Psychology*(Paper ID: 6901023)in press]

## 2) 介入フィールド実験

2)-1: リーフレット：“「朝牛乳で実現しよう！早寝、早起き、朝ごはんで3つのお得！」乳幼児や児童の皆さんのお母さん、お父さんへのメッセージ”(添付書類)の内容への1か月間の取り組み効果を見る。

「朝牛乳を摂取する取り組みを実行した幼児は、朝型で心の健康も良かった！」

高知市立保育園10園を全25園から抽出、及び高知大学教育学部附属幼稚園の園児を対象に介入フィールド調査を行った、総合質問紙を2013年6-7月の1か月間の取り組みの直前と取組後3カ月の時点での2回にわたり回答を依頼。取り組みの実態と子ども達の朝型夜型度や精神衛生との関係を探った。朝牛乳摂取の日数が多い子ども達ほど、朝型(図1)で精神衛生度(ちょっとしたことでは怒らない、元気がある)が有意に高かった。

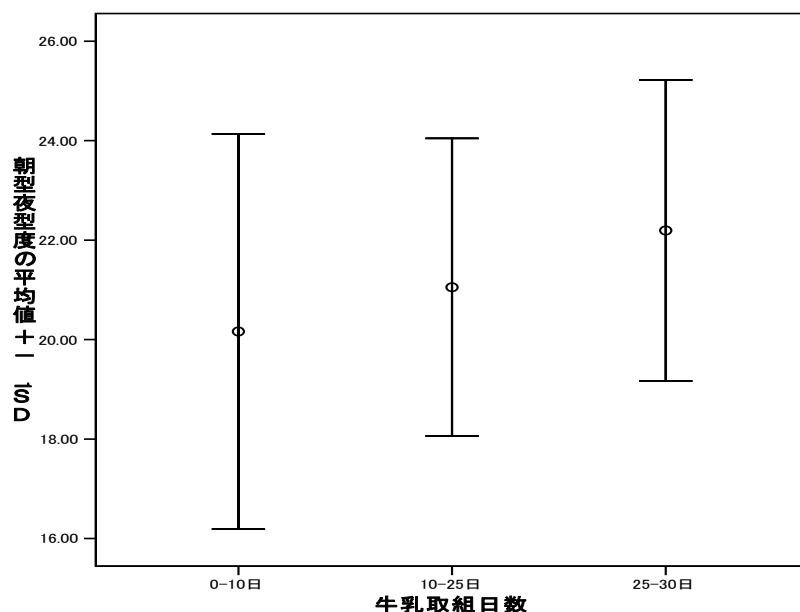


図1：牛乳摂取の取り組み日数が多い幼児程、有意に朝型であった (Kruskal-Wallis test:  $\chi^2$ -value=18.0, df=2, p<0.001)

2)-2: 朝牛乳を2週間摂取しただけで、夜型サッカー部員の睡眠の質は、昼や夜牛乳を摂取した夜型部員より、明らかに改善された！

高知大学サッカー部を対象にフィールド介入実験を行った。これは、牛乳を朝、昼、晩のいずれかに200mlパック入りの配布牛乳を2週間飲んでもらい、2週間の前後で睡眠の質、精神衛生、朝型夜型度などの変化を個人別に比較した。たった2週間の朝の

摂取で、もともと夜型であった部員について、その睡眠の質が明らかに改善されたが昼や夜の摂取ではさほど改善されなかった（図2）。このことから、朝摂取した牛乳中に含まれるトリプトファンからのセロトニン合成量（日中）、メラトニン合成量（夜間）が増え、メラトニンによる入眠や睡眠の質の改善が、わずか2週間の200mlの牛乳摂取でも得られることが示された。恐るべき“朝牛乳”の健康増進パワーと言えよう。

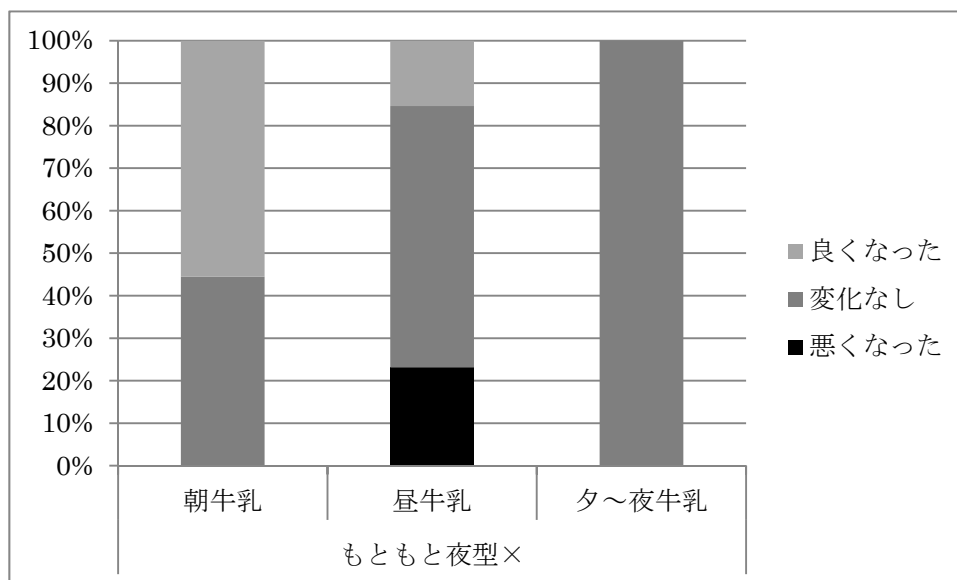


図2：もともと夜型であったサッカー部員に朝、昼、夕のいずれかに200mlパック牛乳を配布して飲んでもらった。朝飲んだ部員のみ明らかに睡眠の質が改善された。恐るべき“朝牛乳”パワーである。(χ<sup>2</sup>-test: χ<sup>2</sup>-value=8.4, df=4, p=0.078)

2)-3: 新リーフレット：“「朝牛乳で実現しよう！早寝、早起き、朝ごはんで3つのお得！」を用いた中学生対象介入授業の効果を見る。

2013年12月に高知大学教育学部附属中学校1年生を対象に、本リーフレットを用いた介入授業を実施、その授業効果を授業前後と授業1か月後の質問紙によって評価する。只今得られた質問紙回答をデータ化し、解析中である。



## 緒言

調査・研究責任者らの研究グループによる幼児対象の質問紙調査<sup>1);2);3)</sup>や大学運動部への介入疫学調査<sup>4);5)</sup>により、朝食でのタンパク質摂取とその後の太陽光曝露<sup>6)</sup>により、幼児や大学生の朝型化、睡眠健康や精神衛生の増進が得られることが既に明らかとなっている。これは、朝食で摂取したトリプトファンを原料として、天然の抗うつ剤であるセロトニンに午前中合成されることによる精神衛生の直接の改善や、セロトニンが内的同調因子となって朝型化をもたらしたり、セロトニンは夜間メラトニンに変換されることによる、入眠や睡眠の質の改善をもたらすことによると考えられる。

牛乳は高タンパク飲料であり、朝の慌ただしい時間でも手軽に摂取でき、しかも、上記のような朝型化、睡眠の質や精神衛生の向上など、セロトニンを介してその健康増進効果が大きく期待できる。取り分け、子どものセロトニン-メラトニン合成は大人の3-8倍にも達する<sup>7)</sup>。従って本研究調査・研究目的は、「子どもの朝食における牛乳摂取が、子どもたちの朝型化や睡眠・精神健康を増進させるか」を明らかにすることである。また、作業仮説は、「朝食での牛乳摂取とその後の太陽光曝露、及び夜間の白熱灯照明利用により、子どもたちの朝型化、睡眠と精神衛生の増進をもたらされる。」である。また、夕食時の牛乳摂取もその成分による直接の入眠効果が期待できるので夕食時または就寝時牛乳摂取の睡眠への効果も検証する。

健全な子どもたちに対する包括的な総合睡眠健康改善教育プログラムを調査・研究責任者らの研究グループは展開している。特に「早寝、早起き、朝ごはん3つのお得！」という一連のリーフレット（幼児・子ども保護者用、アスリート用、女性用、被災者用：添付書類）を核にしてその効果検証応用研究なども展開している。本調査・研究は、これらリーフレットの内容にもなっている「朝食でのタンパク質摂取」に該当するものであり、日本人の伝統的習慣である「朝の牛乳摂取」をもう一度見直し、その健康増進力を検証しようという点で特徴的である。「朝の牛乳摂取」の効果を、睡眠科学や時間生物学的視点から追及しようという点も本調査研究の新しい視点と言えよう。また、夕食時や就寝時の概日位相での牛乳摂取の睡眠の質や概日位相への影響も研究例が少ないので、入眠効果や概日同調因子としての役割も期待できる。

本仮説が立証されれば、朝の牛乳摂取が、セロトニン合成増加を通して、子どもたちの学校での学習効率のアップや、メラトニン合成増加を通じての睡眠健康の増進につながることの科学的根拠を得ることができる。また、夜間の牛乳摂取の入眠効果も含め、得られた科学的根拠をわかりやすい形で子どもたちや保護者、義務教育者等へ還元できれば、牛乳摂取量の増加が見込まれ、牛乳が子ども達の健康増進に益々寄与することにつながるであろう。

## I. 質問紙による基礎調査（2012年の幼児の生活習慣調査データを使用し、朝食時、及び、夕食時の牛乳・乳製品摂取が、生活リズム、睡眠、精神衛生に及ぼす効果を検討）

### 調査方法

#### 1. 対象者と方法

高知市立保育園10園を全25園から抽出、及び高知大学教育学部附属幼稚園に総合質問紙への回答を依頼（2008年調査）（1367名）。775名から回答を得た。朝食でのフェニルアラニン及びチロシン（ドーパミンの原料）摂取量を推定し、800mg以上摂取幼児と800mg以下摂取の幼児に分けて比較した。

### 結果

800mg以上摂取の幼児は800mg以下の子どもより、朝型であったが、トリプトファン摂取量を共変量にして分散分析を行うと、この違いは消失した。この事は朝食でのトリプトファン摂取によるセロトニン合成が朝型を引き起こしたことを暗示している。

一方朝食でフェニルアラニン及びチロシンを800mg以上摂取した幼児は800mg以下の子ども達より、精神衛生度（“少しの事では怒らないか”と“元気があるか”）が高く、同様にトリプトファン摂取量を共変量に入れて同じ分析を行っても、精神衛生度の違いは消失しなかった。

### 考察

朝食で摂取したフェニルアラニンやチロシンがドーパミン合成につながり、幼児の精神衛生を支えていることが暗示された。朝食時の牛乳摂取は、子ども達の心の健康をドーパミン合成によって増強し、更に朝型化をセロトニン合成（体内時計を遅らせない「内的同調因子」となり得る）によってもたらすことを意味する。朝食での牛乳摂取は子ども達の健康増進に確かに役立つことを本研究結果は示している。

## II. 質問紙による基礎調査 (2012年の幼児の生活習慣調査データを使用し、朝食時、及び、夕食時の牛乳・乳製品摂取が、生活リズム、睡眠、精神衛生に及ぼす効果を検討)

### 調査方法

#### 1. 対象者

高知市内の保育園幼稚園に通う3歳以上6歳未満の幼児492名[男児258名(52.4%)、女児234名(47.6%)]。幼児の年齢構成は3歳児148名(30.1%)、4歳児167名(33.9%)、5歳児(177名)で、平均年齢は4.06±0.81歳。

#### 2. 調査方法 (質問項目)

2012年6月、高知市内の保育園・幼稚園に通う幼児1285名の保護者に、保護者と幼児の生活習慣についての質問紙を配布、802名から回答を得た(回収率62.4%)。回収したデータのうち、幼児の性別・年齢、及び、食事摂取状況の回答のないケースを除き、更に、幼児492名のデータを分析に使用した。

幼児の生活習慣についての質問項目には、(幼児・小児用)朝型-夜型質問項目(表1)、食習慣に関する項目(朝食、及び、夕食時に牛乳・乳製品を摂取するか否かの項目を含む)、精神衛生に関する項目、睡眠に関する項目が含まれている。倫理的配慮として調査目的、データの管理、プライバシーの保護など書面で説明した。

#### 3. 統計解析

統計解析ソフトSPSS12.0Jを使用し、 $\chi^2$ 検定、U-検定、分散・共分散分析等を実施した。

### 結果

#### 1. 幼児の食習慣と朝食時・夕食時の牛乳・乳製品の摂取状況

幼児の朝食の摂取率は99.2%と高く(表II-2)、また、朝食(95.5%)、夕食(89.6%)共に、9割前後の幼児が、毎日、もしくは、ほぼ毎日同じ時刻に食事を摂っていた(表II-3)。しかし、朝食の内容については、「1週間のうち朝食で主食・主菜・副菜を摂る頻度」は、毎日=23.1%、4-5日=18.8%、2-3回=25.8%、0-1回=32.4%であった。

朝食時に牛乳を摂取する幼児の割合は約45.5%、乳製品は57.9%で、乳製品を摂取する幼児の割合が高かった。また、牛乳・乳製品を摂取する幼児の割合は、夕食時より、朝食時の方が高かった(表II-4)。また、朝食では、幼児が牛乳・乳製品の少なくともどちらか一方を摂取する割合は72.8%であったが、夕食では29.7%と低かった(表II-5)。

表Ⅱ-1 (幼児・小児用) 朝型-夜型質問項目 [Torsval&Åkerstedt(1980)]

---

1. もし1日8時間の遊びを含めてあなたのお子様が自由に予定を組むことができるのであれば、何時に起きますか。

- (4) 6:29以前 (3) 6:30~7:29 (2) 7:30~8:29 (1) 8:30以降

2. もし1日8時間の遊びを含めてあなたのお子様が自由に予定を組むことができるのであれば、何時に寝ますか。

- (4) 9:00以前 (3) 9:00~9:59 (2) 10:00~10:59 (1) 11:00以降

3. もし毎晩9時に就床しなければならない(ふとんに入らなければいけない)とすればあなたのお子様はどの程度簡単に眠ることができますか。

- (4) とても簡単 (すぐに眠ってしまうだろう)  
(3) どちらかといえば簡単 (短時間で眠ってしまうだろう)  
(2) どちらかといえば難しい (ふとんの中でしばらく起きているだろう)  
(1) とても難しい (ふとんの中で長い間起きているだろう)

4. もし毎朝6時に起きなければならないとすれば、あなたのお子様はどのくらい簡単に起きられますか。

- (4) 簡単に起きられる  
(3) 少しだるいけど起きられる  
(2) どちらかといえば難しくてだるい  
(1) とても難しくてだるい

5. あなたのお子様がふだん疲れを感じ、眠くなるのは何時頃ですか。

- (4) 20:59以前 (3) 21:00~21:59 (2) 22:00~22:59 (1) 23:00以降

6. 朝起きてからいつもの調子に戻るまでにあなたのお子様はどのくらいかかりますか。

- (4) 0~10分 (3) 11~20分 (2) 21~40分 (1) 41分以上

7. 午前中と夕方では、どのくらい活動的で調子がいいですか

- (4) とても活動的なのは午前中(午前中調子がよく、夕方だるい)  
(3) ある程度活動的なのは午前中  
(2) ある程度活動的なのは午後  
(1) とても活動的なのは夕方(午前中だるく、夕方調子がよい)
-

表Ⅱ-2 幼児の朝食・夕食の摂取状況

		定刻に摂取	定刻無し	摂取しない
朝食摂取	n	481	7	4
	(%)	(97.8)	(1.4)	(0.8)
夕食摂取	n	481	10	1
	(%)	(97.8)	(2.0)	(0.2)

表Ⅱ-3 幼児の朝食摂取時刻、夕食摂取時刻の規則性

		毎日決まった時刻に摂る	ほぼ毎日	ときどき	決まった時刻には摂らない
朝食規則性	n	251	219	10	12
	(%)	(51.0)	(44.5)	(2.0)	(2.4)
夕食規則性	n	128	310	35	16
	(%)	(26.2)	(63.4)	(7.2)	(3.3)

表Ⅱ-4 幼児の朝食時、及び、夕食時の牛乳・乳製品それぞれの摂取状況

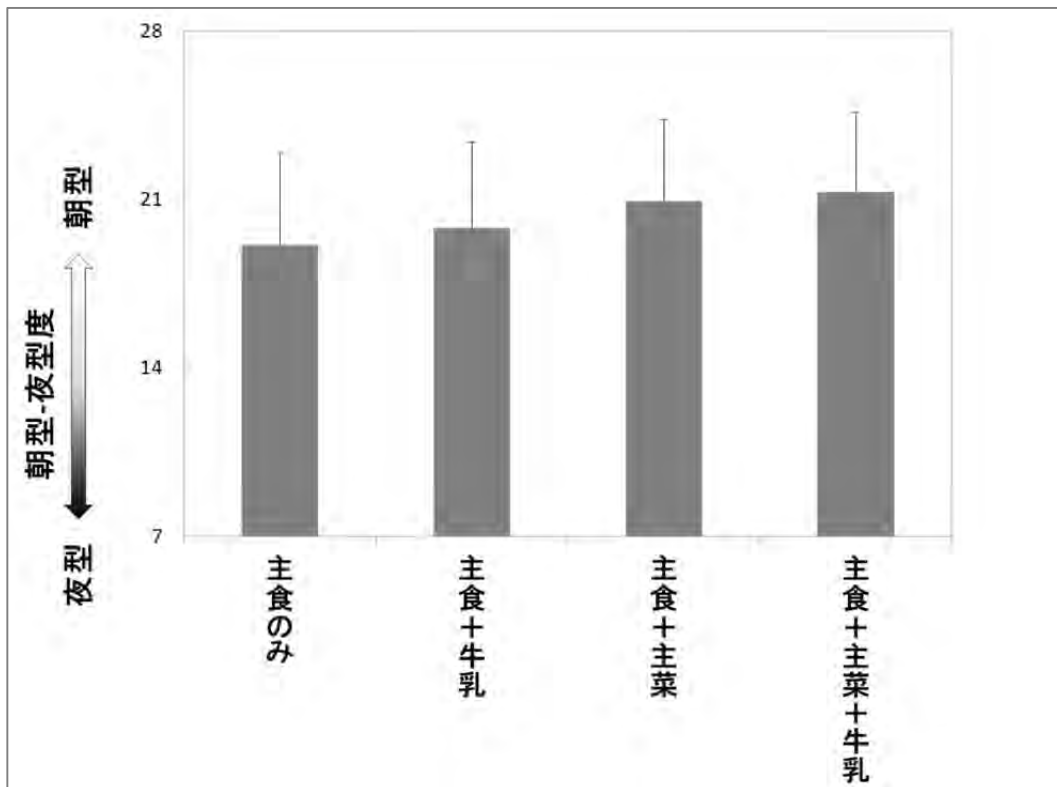
		牛乳		乳製品	
		摂らない	摂る	摂らない	摂る
朝食時	n	268	224	207	285
	(%)	(54.5)	(45.5)	(42.1)	(57.9)
夕食時	n	408	84	393	99
	(%)	(82.9)	(17.1)	(79.9)	(20.1)

表Ⅱ-5 幼児が朝食・夕食で、牛乳・乳製品の少なくともどちらかひとつを摂取する割合

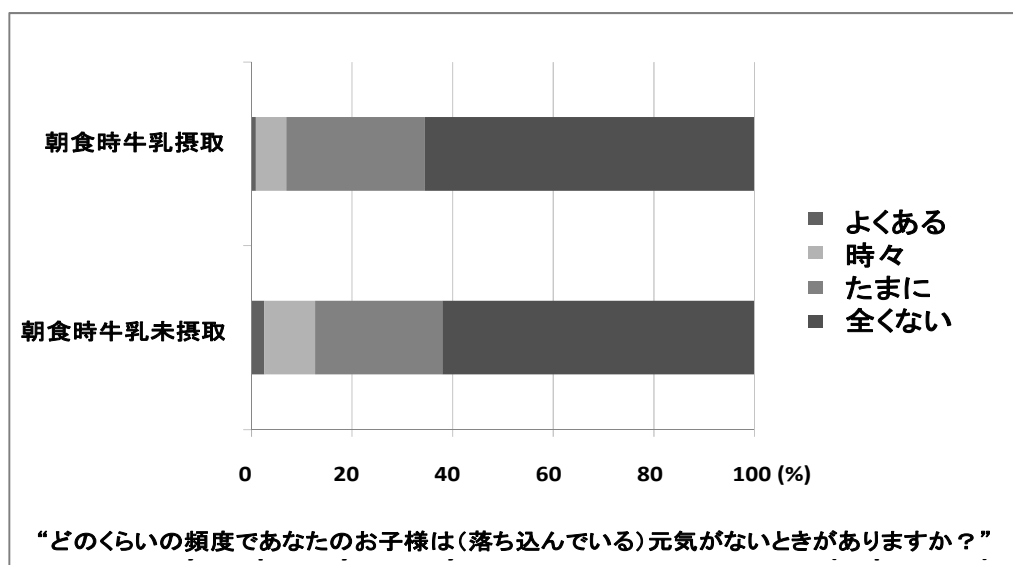
		牛乳・乳製品(どちらか1つ以上摂る)	
		摂らない	摂る
朝食時	n	134	358
	(%)	(27.2)	(72.8)
夕食時	n	346	146
	(%)	(70.3)	(29.7)

2. 幼児の食習慣と朝食時・夕食時の牛乳・乳製品の摂取と概日タイプ及び精神衛生  
 幼児が朝食時に牛乳を摂取すると朝型の効果はあるのであろうか。図Ⅱ-1からも明らかなように、朝食で主食のみ（パンだけなど）を食べる幼児も、主食と主菜（パンとハムエッグなど）を摂取する子どもも、それに牛乳を加えている子ども達に比べて朝型夜型度が低く、夜型を示していた（「主食のみ」「主食+乳製品」「主食+主菜」「主食+主菜+乳製品」の子ども達の朝型夜型度平均値と標準偏差はそれぞれ、 $19.0 \pm 3.9$ ,  $20.6 \pm 2.8$ ,  $21.0 \pm 3.3$ ,  $21.3 \pm 3.1$ であった。）（One way ANOVA:df=3, F=6.082,  $p < 0.001$ ）。また、朝食時に牛乳と摂取している幼児達は“元気がなくなる”ような機会が、摂取していない子ども達より少ない傾向が見られた( $\chi^2$ -test,  $\chi^2$ -value=6.288, df=3,  $p=0.098$ ) (図Ⅱ-2)。

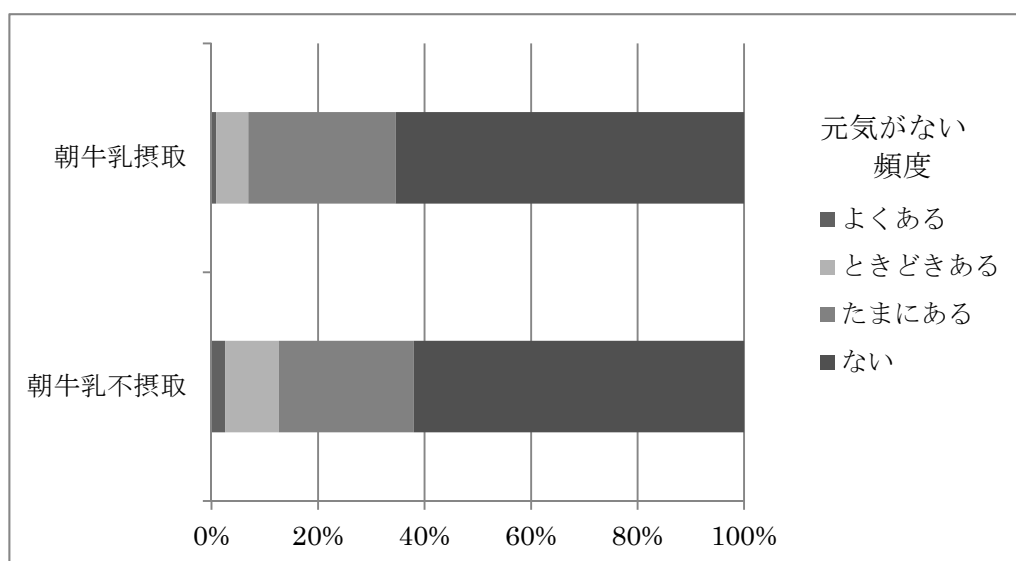
次に夕食時の牛乳摂取の効果について述べる。明らかな効果は精神衛生のうち“怒り”に見られるようである。夕食時に牛乳を摂取する幼児は“ちょっとしたことで怒る頻度が摂取しない子ども達より有意に低かった( $\chi^2$ -test:  $\chi^2$ -value=9.46, df=3  $p=0.024$ ) (図Ⅱ-3)。また、ヨーグルトなどの乳製品を夕食時に摂取している幼児も同様の“怒り”にくい傾向が見られている( $\chi^2$ -test:  $\chi^2$ -value=10.56, df=3  $p=0.014$ ) (図Ⅱ-4)。



図Ⅱ-1: 朝食で主食のみを摂取する幼児や主食と主菜を摂る幼児より、それぞれ乳製品を加えている子ども達はより朝型であった。



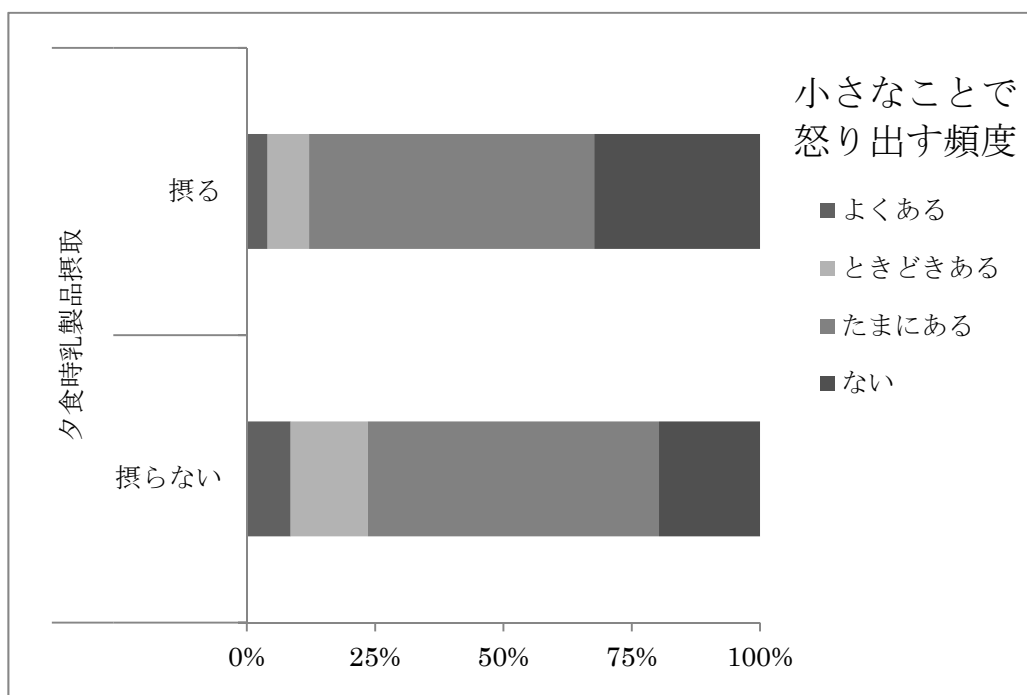
図Ⅱ-2: 牛乳を朝食時に摂取する幼児は摂取しない子どもと比べて元気がない頻度が低い。



図Ⅱ-3: 牛乳を夕食時に摂取する幼児は摂取しない子どもと比べて“小さなことで怒りだす”頻度が低い。

### 考察

このように、朝の牛乳摂取はそれに含まれるトリプトファンが午前中のセロトニン合成や夜間のメラトニン合成につながり、それら2つの生理活性物質の生体内でのピークが内的同調因子となって朝型をもたらし、セロトニンの抗うつ効果で精神衛生が“イライラ”を鎮める効果を持っているかもしれない。



図Ⅱ-4:乳製品（ヨーグルトやチーズなど）を夕食時に摂取する幼児は摂取しない子どもと比べて“小さなことで怒りだす”頻度が低い。



Ⅲ. 基礎調査（2012年に大学生を対象に実施した、牛乳摂取習慣に関する質問項目を含む、生活習慣調査データを使用し、牛乳摂取が生活リズム・睡眠・精神衛生に及ぼす効果を検討）

調査方法

1. 対象者 高知大学に通う 249 名の大学生 (男性 140 名、女性 109 名)

2. 調査方法 (質問項目)

2012年10月に牛乳摂取習慣に関する項目(表Ⅲ-1)、Torsval&Åkerstedt(1980)版朝型-夜型質問紙日本語版(表Ⅲ-2)、睡眠に関する項目(就寝・起床時刻、入眠困難、入眠潜時、中途覚醒、眠りの深さなど)、精神衛生に関する項目を含む、自記式質問紙調査を実施。倫理的配慮として調査目的、データの管理、プライバシーの保護など口頭および書面で説明した。

3. 統計解析

統計解析ソフト SPSS12.0J を使用し、 $\chi^2$  検定、U-検定等を実施した。

表Ⅲ-1 牛乳摂取習慣に関する項目 (学生用)

1. あなたは、普段牛乳を飲みますか。もし飲むなら、どのくらいの頻度ですか。また、主にどの時間帯に飲みますか。

(1)はい (①週 0-1 回 ②週 2-3 回 ③週 5-6 回, ④毎日)

[複数回答可] 6:00~9:00 9:00~12:00 12:00~15:00

15:00~18:0018:00~21:00 21:00~24:00

24:00~3:00 3:00~6:00)

(2)いいえ

2. 1 回当たり飲む量はどのくらいですか。またどの種類の牛乳製品を主に飲みますか。

((1)はい」と答えた人のみ回答)

\*摂取量

(1) 0~200ml (小パック 1 個、普通のコップ 1 杯程度以下まで)

(2) 200~400ml (マグカップ 1 杯、コップ 2 杯程度以下まで)

(3) 400~600ml (500ml パック 1 本、コップ 3 杯以下まで)

(4) 600ml 以上

\*種類

(1)成分無調整乳(2) ローファット乳 (低脂肪乳) (3)濃縮乳

(4)栄養付加乳 (Ca 強化乳、鉄分など)

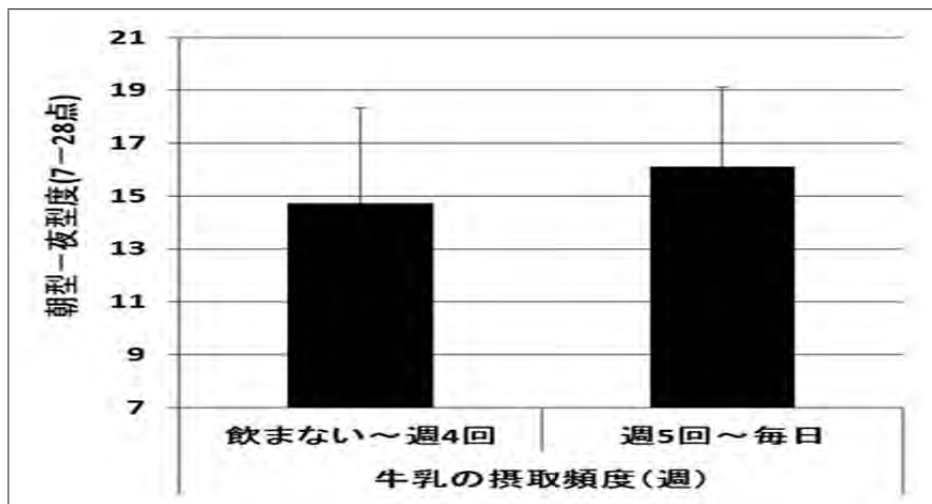
(5)その他 ( )

表Ⅲ-1 (生徒・学生用) 朝型-夜型質問項目 [Torsval&Åkerstedt(1980)]

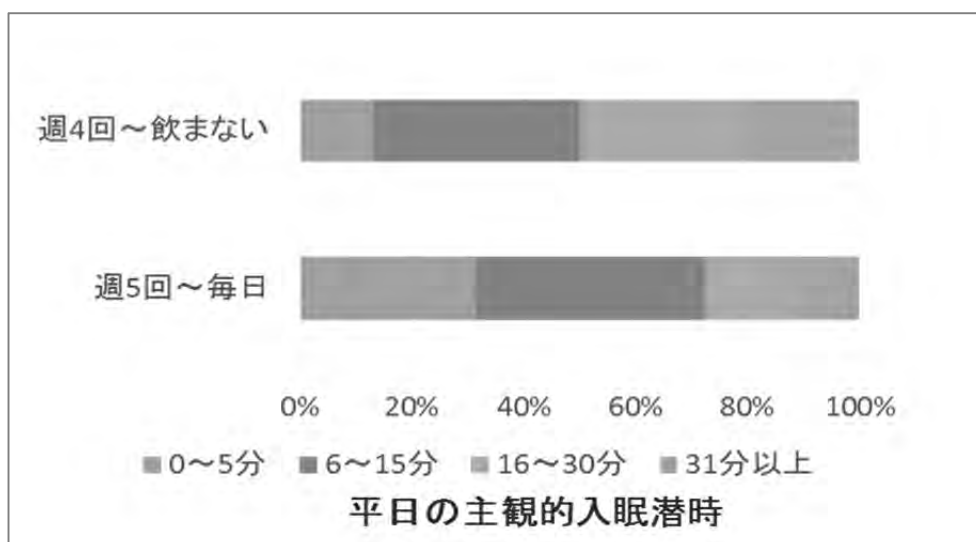
- 
1. もし1日8時間の学習を含めて自由に予定を組むことができるとすれば、何時に起きますか。  
(4) 6:29 以前      (3) 6:30~7:29      (2) 7:30~8:29      (1) 8:30 以降
2. もし1日8時間の学習を含めて自由に予定を組むことができるとすれば、何時に寝ますか。  
(4) 20:59 以前      (3) 21:00~21:59      (2) 22:00~22:59      (1) 23:00 以降
3. もし毎晩9時に就寝しなければならない(布団に入らなければいけない)とすれば、どの程度簡単に眠ることができますか。  
(4) とても簡単      (すぐに眠ってしまうだろう)  
(3) どちらかといえば簡単      (短時間で眠ってしまうだろう)  
(2) どちらかといえば難しい      (ふとんの中でしばらく起きているだろう)  
(1) とても難しい      (ふとんの中で長い間起きているだろう)
4. もし毎朝6時に起きなければならないとすれば、あなたのお子様はどのくらい簡単に起きられますか。  
(4) 簡単に起きられる  
(3) 少しだるいけど起きられる  
(2) どちらかといえば難しくてだるい  
(1) とても難しくてだるい
5. ふだん疲れを感じ、眠くなるのは何時頃ですか。  
(4) 20:59 以前      (3) 21:00~21:59      (2) 22:00~22:59      (1) 23:00 以降
6. 朝起きてからいつもの調子に戻るまであなたのお子様はどのくらいかかりますか。  
(4) 0~10分      (3) 11~20分      (2) 21~40分      (1) 41分以上 (4)
7. 午前中と夕方では、どのくらい活動的で調子がいいですか。  
(4) とても活動的なのは午前中 (午前中調子がよく、夕方だるい)  
(3) ある程度活動的なのは午前中  
(2) ある程度活動的なのは午後  
(1) とても活動的なのは夕方 (午前中だるく、夕方調子がよい)
-

## 結果

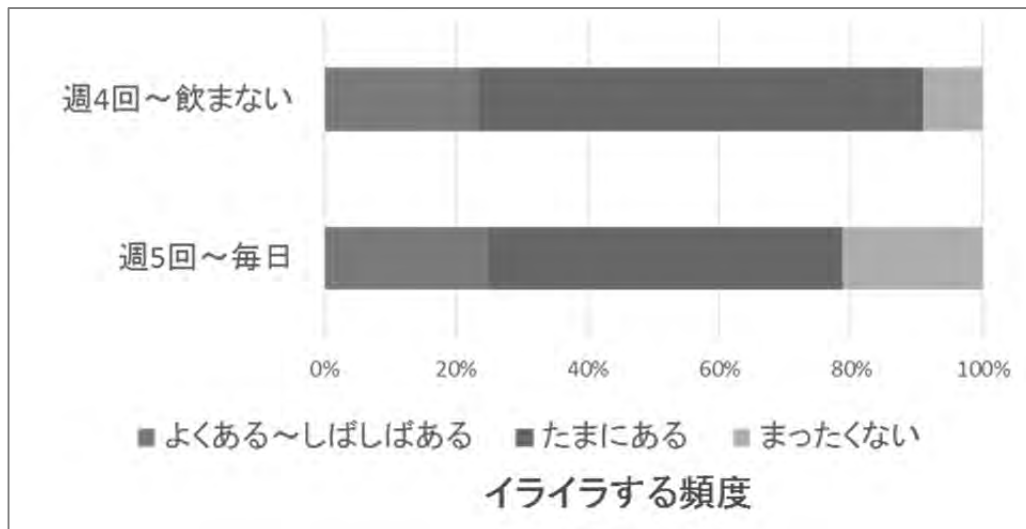
143名の大学生研究協力者のうち、56名が週5回以上牛乳を摂取していた。これらの高頻度牛乳摂取者はそれ以外の学生より有意に夜型であった（図Ⅲ-1）（Mann-Whitney U-test  $Z=2.575$ ,  $p=0.010$ ）。週5回以上牛乳を摂取していた学生はそれ以外の学生より、入眠潜時が有意に短く寝付きが良く（図Ⅲ-2）（ $\chi^2$ -test:  $\chi^2$  value = 12.784,  $df=3$ ,  $p=0.005$ ）、イライラする頻度が低かった（図Ⅲ-3）（ $\chi^2$  value = 6.816,  $df=2$ ,  $p=0.033$ ）。



図Ⅲ-1: 牛乳摂取頻度（週）が高い学生は朝型



図Ⅲ-2: 牛乳摂取頻度（週）が高い学生は寝付きがよい。



図Ⅲ-3: 牛乳摂取頻度（週）が高い学生は“イライラする”頻度が低い。

### 考察

日常的な牛乳摂取は、生活の朝型化や睡眠の質向上、更には精神衛生の向上に寄与できる可能性を本研究結果は暗示している。1日のうちのどのタイミングでの摂取が効果的なのかを更に追及する必要があるが、朝食時のトリプトファン摂取によるセロトニン、メラトニン合成への促進効果が仮説として考えられる。朝の時間帯での脳髄液内のセロトニン濃度の高まりや、夜間の23時頃からの血中メラトニン濃度の上昇はそのまま、内的同調因子となり得るからである。夕食時の牛乳摂取も鎮静効果が期待できる。

- IV. 基礎調査、及び、介入実験調査（幼児を対象に牛乳摂取習慣に関する詳細な質問項目を含む、生活習慣調査を実施。その直後、「朝牛乳・朝主菜摂取」の取組を1ヵ月間実施し、取組終了後3か月後に再び、質問紙による調査を実施）

## 調査方法

1. 対象者 高知市内の保育園・幼稚園10園に通う幼児1360名と保護者

2. 調査方法（質問項目）

・基礎調査

2013年5月下旬から6月第1週前半までに高知市内の保育園・幼稚園10園に通う幼児1360名の保護者に生活習慣質問紙を配布し、780名から回答を得た（回収率57.6%）。保護者及び幼児の性別、年齢欠損データ及び、0-1歳児を除外した、604名分（男児=51.5%、女児=48.5%）のデータを解析に使用した。なお、幼児の年齢構成は、2歳=19.7%、3歳=25.8%、4歳=26.8%、5歳27.7%で、平均年齢は $3.6\pm 1.1$ 歳である。（基礎調査を行った6月時点では、6歳児の数は非常に少なかった為、分析から除外した）。

生活習慣質問紙の項目には、Torsval&Åkerstedt版朝型-夜型質問紙（保護者・幼児）、牛乳摂取習慣についての項目〔保護者・幼児（表IV-1）〕、幼児の睡眠習慣についての項目（起床・就床時刻、入眠潜時、入眠困難、起床困難、中途覚醒他）、幼児の食習慣についての項目、幼児の精神衛生についての項目が含まれている。

・介入実験調査

前述の基礎調査の直後の6月第2週から、朝食で牛乳・主菜を摂取する取組を1ヵ月間実施した。取組終了後3か月が経過した、2013年10月に、6月に実施した生活習慣質問紙に、朝食時の牛乳摂取、及び、主菜摂取の取組実施状況についての項目を追加した質問紙による調査を実施した。解析には、年齢欠損データ及び、0-1歳児を除外した、1027名（男児51.8%、女児48.2%）のデータを使用した。なお、幼児の年齢構成は、2歳=12.9%、3歳=36.1%、4歳=60.3%、5歳84.1%、6歳15.9%で、平均年齢は $4.1\pm 1.3$ 歳である。

3. 統計解析

統計解析ソフトSPSS12.0Jを使用し、 $\chi^2$ 検定、U-検定、分散・共分散分析等を実施した。

表IV-1 牛乳摂取習慣に関する質問項目（幼児用）

1. あなたのお子様は牛乳を普段飲みますか。もし飲むなら、どのくらいの頻度ですか。また主にどの時間帯に飲みますか。

(1)はい (①毎日 \_\_\_\_\_ 回②4,5回③2,3回④0,1回)、(2)いいえ

(飲む時間帯: ①6:00~9:00,②9:00~12:00, ③12:00~15:00,  
[複数回答可] ④15:00~18:00, ⑤18:00~21:00, ⑥21:00~24:00,  
⑦24:00~3:00,⑧3:00~6:00)

2. 1. で「(1)はい」と答えた人に聞きます。1回当たりのむ量はどのくらいですか。またどの種類の牛乳製品を主に飲みますか。

・摂取量

- (1) 0~50ml (小パックまたは牛乳ビン4分の1まで)
- (2) 50~100ml (小パックまたは牛乳ビン2分の1まで)
- (3) 100~200ml (小パックまたは牛乳びん1本、普通のコップ1杯程度以下まで)
- (4) 200~350ml (マグカップ1杯、コップ2杯弱程度以下まで)
- (5) 350ml 以上

・種類

- (1) 成分無調整乳、 (2) ローファット乳（低脂肪乳）、
- (3) 濃縮乳、 (4) 栄養付加乳（Ca強化乳、鉄分など）、
- (5) その他（ )

## 結果

### 1. 基礎調査

保護者、及び、幼児の牛乳摂取状況を表IV-2~8に示す。

朝、毎日牛乳を摂取している幼児（概日タイプ度：平均値±標準偏差 = 21.3±3.3[n=155]）は週5回以下の子ども達（22.3 ± 3.1[125]）より有意に朝型であった（Mann-Whitney U-test:  $z=-3.44, p<0.001$ ）（図IV-1）。

Monroeの睡眠の質評価（入眠困難頻度、中途覚醒頻度、起床困難頻度から構成）を行ったところ、朝毎日牛乳を摂取し、“主食・主菜・副菜”揃ったバランス朝食を週4回以上摂取する幼児は、それ以外の子ども達より“熟睡型”が有意に多く（ $\chi^2$ test:  $\chi^2$ value=8.3,df=2,p=0.016）（図IV-2）、起床困難が起きる頻度が有意に低かった（ $\chi^2$ test:  $\chi^2$ value=14.2,df=4,p=0.007）（図IV-3）。

表IV-2 保護者・幼児の牛乳摂取率

	牛乳を摂取するか			
	保護者		幼児	
	n	%	n	%
摂る	371	61.8	514	86.4
摂らない	229	38.2	81	13.6

表IV-3 保護者・幼児の牛乳摂取頻度(週)

	摂取頻度(/1週間)			
	保護者		幼児	
	n	%	n	%
毎日	133	36.9	201	40.4
4-5回	41	11.4	116	23.3
2-3回	105	29.2	133	26.7
0-1回	81	22.5	48	9.6

表IV-4 保護者・幼児の牛乳摂取率(日)

	摂取回数(/1日)			
	保護者		幼児	
	n	%	n	%
1回	76	74.5	84	53.2
2回	17	16.7	47	29.7
3回以上	9	8.8	27	17.2

表IV-7 保護者・幼児の摂取する牛乳の種類

	摂取する牛乳の種類			
	保護者		幼児	
	n	%	n	%
成分無調整	252	67.9	350	68.1
低脂肪乳	89	24.0	106	20.6
濃縮乳	5	1.3	8	1.6
栄養付加乳	54	14.6	69	13.4
その他	3	0.8	7	1.4

\*\*複数回答可。牛乳摂取者数＝保護者 371, 幼児 514 を 100%とする

表IV-5 保護者の一回の牛乳摂取量(ml)

保護者	1回の摂取量	
	n	%
0-200ml	297	80.3
200-350ml	68	18.4
350-500ml	5	1.4
合計	370	100.0

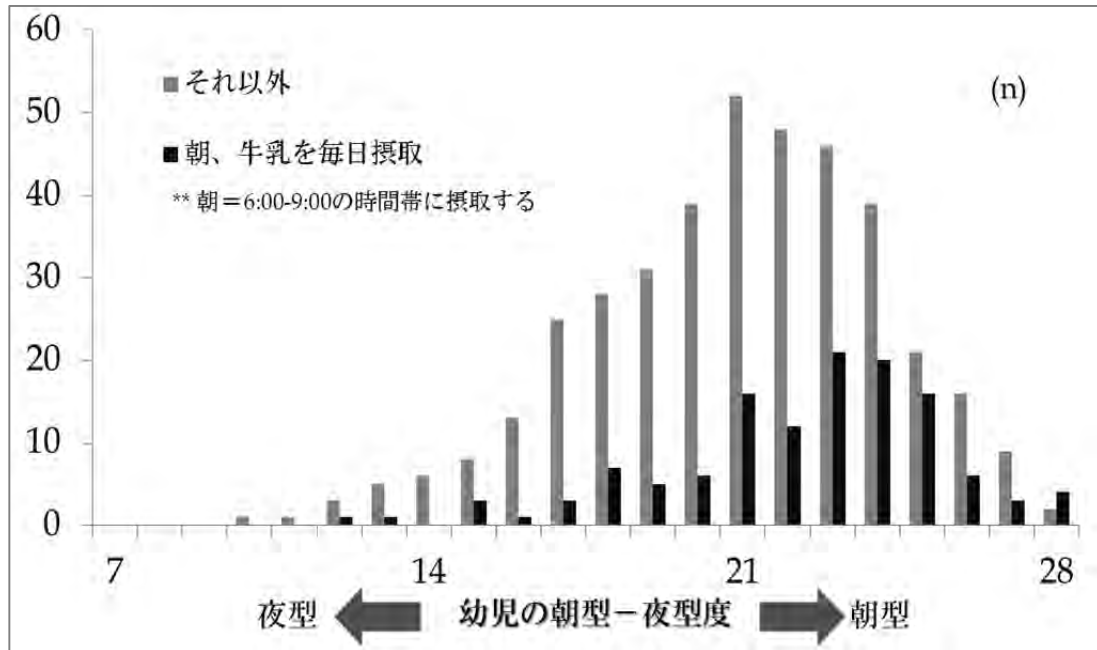
表IV-6 幼児の一回の牛乳摂取量(ml)

幼児	1回の摂取量	
	n	%
0-50ml	147	29.8
50-100ml	189	38.3
100-200ml	129	26.1
200-350ml	24	4.9
350ml以上	5	1.0
合計	494	100.0

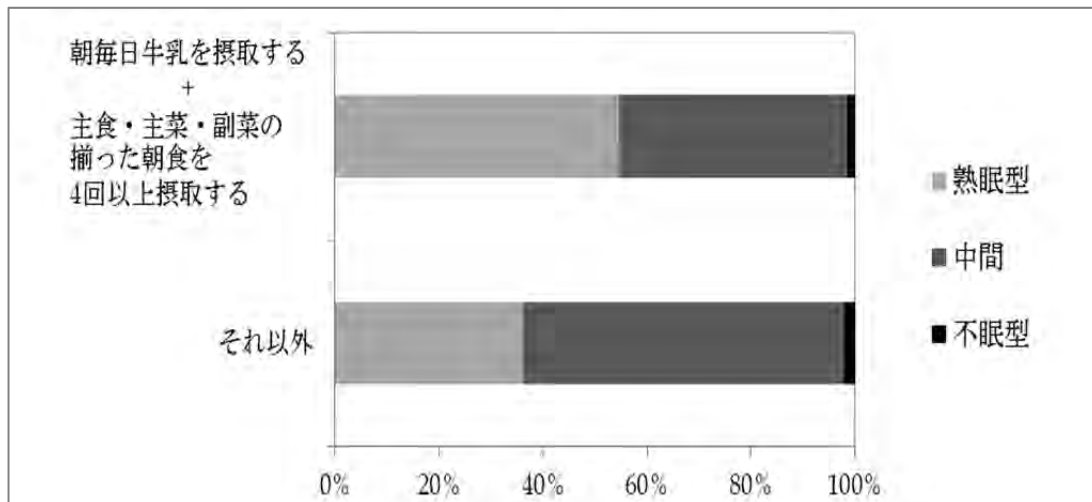
表IV-8 保護者・幼児の牛乳摂取時間帯

	摂取時間帯			
	保護者		幼児	
	n	% **	n	% **
6-9:00	268	72.2	322	62.6
9-12:00	41	11.1	77	15.0
12-15:00	37	10.0	72	14.0
15-18:00	40	10.8	150	29.2
18-21:00	82	22.1	172	33.5
21-24:00	31	8.4	16	3.1
24-3:00	0	0.0	0	0.0
3-6:00	2	0.5	0	0.0

\*\*複数回答可。牛乳摂取者数＝保護者 371, 幼児 514 を 100%とした場合の割合

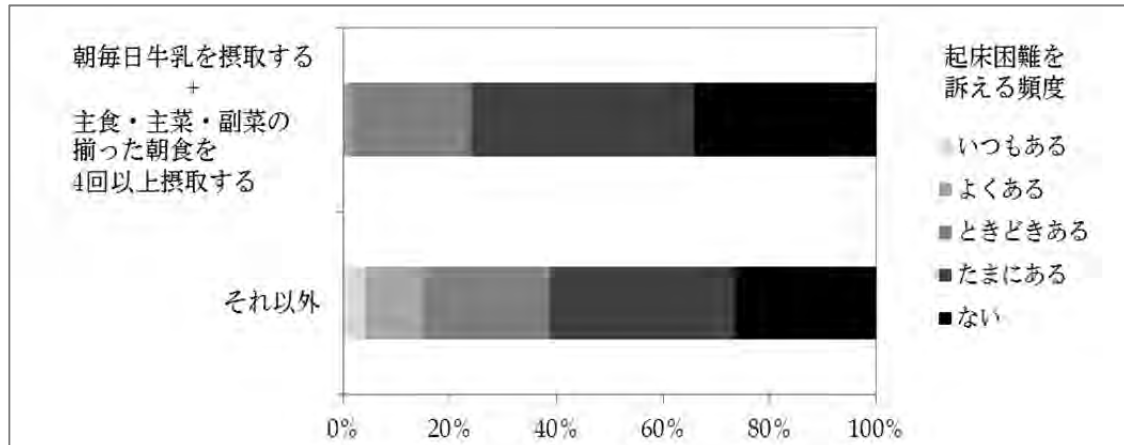


図IV-1: 毎日、朝に牛乳を摂取する幼児は、それ以外の子ども達より朝型。



図IV-2: 朝毎日牛乳を摂取し、“主食・主菜・副菜”揃ったバランス朝食を週4回以上摂取する幼児は、それ以外の子ども達より“熟眠型”が多い。

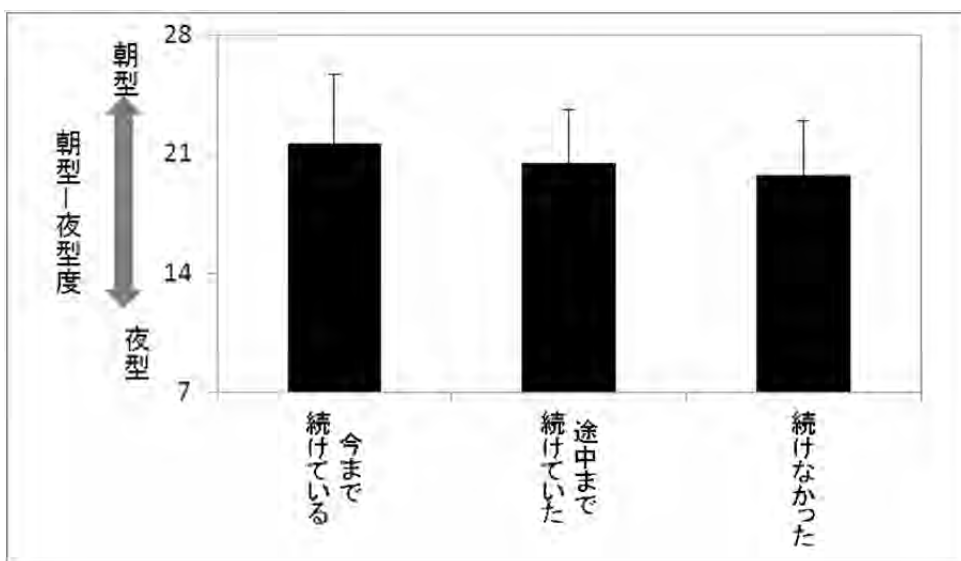




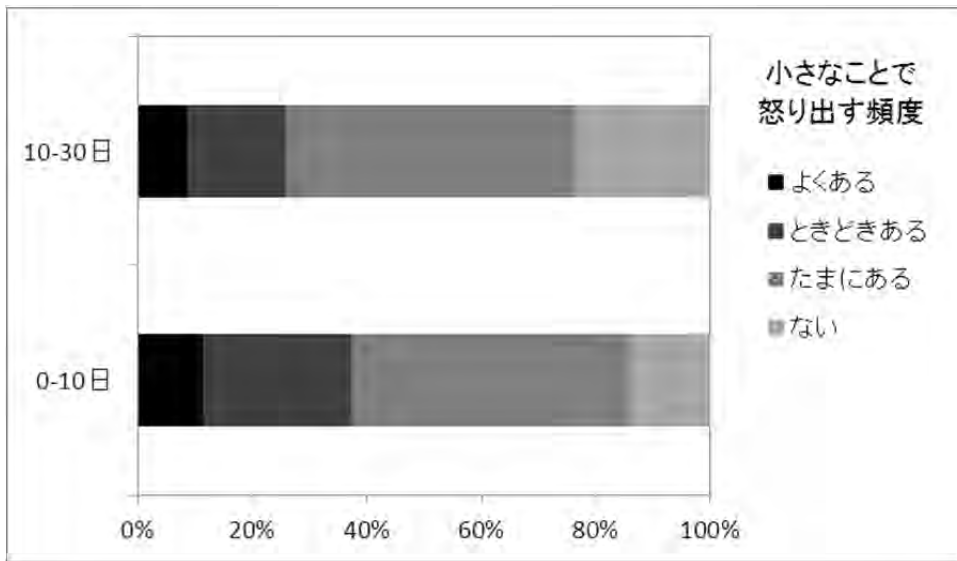
図IV-3: 朝毎日牛乳を摂取し、“主食・主菜・副菜”揃ったバランス朝食を週4回以上摂取する幼児は、それ以外の子ども達より起床困難を訴える頻度が低い。

## 2. 介入実験調査

2013年6-7月の1カ月間の取り組みによる効果を検証した。取り組み状況と子ども達の朝型夜型度や精神衛生との関係を探った。朝牛乳摂取の日数が多い幼児ほど、朝型を示した(Kruskal-Wallis test:  $\chi^2$ -value=18.0, df=2,  $p<0.001$ )。また、介入期間後約3カ月の間、朝牛乳摂取の取組を継続した幼児は継続しなかった子ども達より、有意に朝型であった(Kruskal-Wallis test:  $\chi^2$ -value=16.9, df=2,  $p<0.001$ ) (図IV-4)。介入期間、朝牛乳摂取を10-30日実行した幼児達は0-10日のみ摂取した子ども達より“少しのことで怒りだす頻度”は有意に少なかった ( $\chi^2$ -test:  $\chi^2$ -value=8.1, df=3,  $p=0.044$ ) (図IV-5)。



図IV-4: 介入期間後約3カ月の間、朝牛乳摂取の取組を継続した幼児は継続しなかった子ども達より、有意に朝型であった。



図IV-5 : 介入期間、朝牛乳摂取を10-30日実行した幼児達は0-10日のみ摂取した子ども達より“少しのことで怒り出す頻度”が有意に少なかった。

### 考察

基礎質問紙調査の結果から、朝牛乳摂取が朝型を誘導し、睡眠の質が向上することで起床困難もなくなるという効果が推論された。この推論を検証する目的で、介入研究が行われた。朝食時に牛乳を摂取するという取り組みを1カ月行うことを主な介入主題とした1カ月の介入によって、その実践が朝型化を誘導し、精神衛生を改善させることが、取組日数との相関によって検証の1歩を踏み出す結果となった。しかしながら、この介入の前後と3か月後に行った質問紙調査は倫理的配慮から無記名であり、取組の前後で個人レベルでどのような変化があり、さらにその変化と取組度の間どのような相関があったかなど、個人レベルでの分析が行えなかった。この更に踏み込んだ実証研究は、大学運動部に2週間牛乳を配布し、その影響を見る介入実験によって行われる。その結果については第VI章の報告を参照されたい。

朝牛乳摂取の朝型化と精神衛生への効果のメカニズムは以下の通りであろう。まず朝型化については、牛乳中のトリプトファンが午前中にセロトニンに合成され、夜間にメラトニンへと変化する。脳髄液内セロトニン濃度と血中メラトニン濃度のピークが高まることが、内的同調因子となって、体内時計の位相後退を阻止し、24時間周期を確保できるものと推論される。また、精神衛生については、上記の昼間のセロトニンと牛乳中のフェニルアラニン及びチロシンが原料になって昼間合成されるドーパミンの2つのニューロアミンが精神衛生促進に働くと推論される。

◎「早ね、早起き、朝ごはん」をすると何かお得なの？

A はい、3つもありますよ。

1つ目は「学力や仕事のパフォーマンス」、2つ目は「学力解消」、3つ目は「子どもの成長における大人は若さを保て、美容にもよい」。

1つ目 学力パフォーマンスを向上させる

① 学力解消を解消するとは？  
 学力解消とは、睡眠不足や生活リズムの乱れによって、脳が正常に機能しなくなる状態のことです。学力解消が解消されると、脳が正常に機能し、学力や仕事のパフォーマンスが向上します。



② 学力解消を解消するとは？

① 睡眠不足を解消する  
 睡眠不足は、学力解消の原因の一つです。睡眠不足になると、脳が正常に機能しなくなり、学力や仕事のパフォーマンスが低下します。睡眠不足を解消するためには、睡眠の質と量を確保することが重要です。



③ 元気の源は「セロトニン」

セロトニンは、脳内で分泌される神経伝達物質の一つです。セロトニンは、気分を安定させる働きがあり、元気の源とされています。セロトニンを増やすためには、日光を浴びることが効果的です。

2つ目 “学力解消”の理由とは？

これは、朝晩生活によって、脳が正常に機能しなくなるからです。朝晩生活によって、脳が正常に機能しなくなり、学力や仕事のパフォーマンスが低下します。

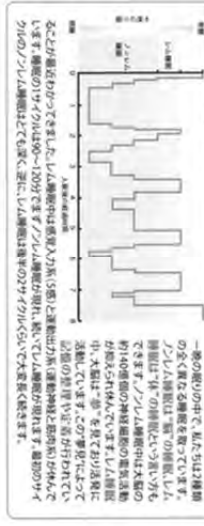


3つ目 “子どもの成長における大人の美容にもよい”理由とは？

これは、成長ホルモンの分泌です。成長ホルモンの分泌は、大人も子どもも同じです。成長ホルモンの分泌は、肌の弾力性を保ち、美容にも効果的です。



睡眠不足による学力解消とセロトニン



朝牛乳で実現しよう！  
 「早ね、早起き、朝ごはん」  
 3つのお得

- 1 成績アップ！
- 2 ヨダボ解消！
- 3 成長と美容！

乳幼児や児童の皆さんの  
 お母さんお父さんへ  
 キューピー

キューピー乳牛乳は、成長ホルモンの分泌を促進する働きがあり、子どもの成長をサポートします。また、美容にも効果的です。



## V. 基礎調査（2013年に、前年の調査より多数の大学・専門学校生を対象に、牛乳摂取習慣に関する質問項目を含む生活習慣調査を実施）

### 調査方法

1. 対象者 高知県内の専門学校、及び、高知大学に通う 667 名の大学生

2. 調査方法（質問項目）

2013年4-10月に牛乳摂取習慣に関する項目、Torsval&Åkerstedt(1980)版朝型-夜型質問紙日本語版、睡眠に関する項目（就寝・起床時刻、入眠困難、入眠潜時、中途覚醒、眠りの深さなど）、精神衛生に関する項目を含む、自記式質問紙調査を実施。650名(男性50.8%、女性49.2%、平均年齢19.4±1.3歳)から回答を得た。倫理的配慮として調査目的、データの管理、プライバシーの保護など口頭および書面で説明した。

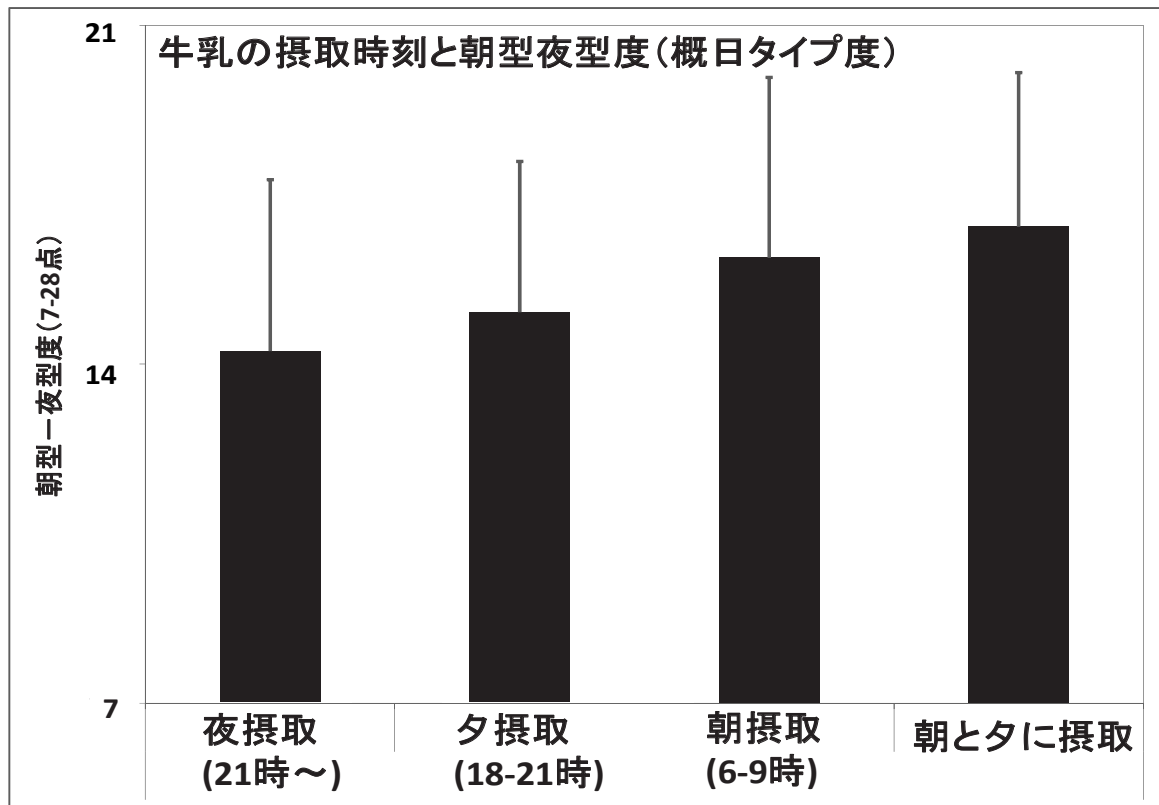
3. 統計解析

統計解析ソフトSPSS12.0Jを使用し、 $\chi^2$ 検定、U-検定等を実施した。

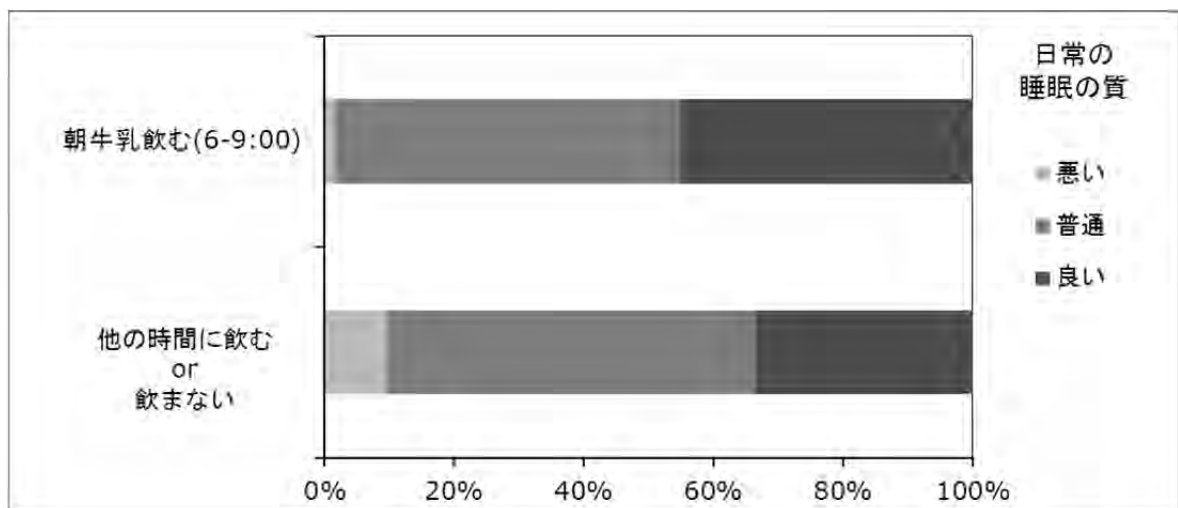
### 結果

大学生がどの時間帯に牛乳を摂取するかと概日タイプの関係を探った。朝、夕、夜のいずれかの時間帯との関係で見れば、朝摂取が最も朝型であるが、朝摂取に夕刻の摂取も組み合わせると最も朝型を示した(Kruskal-Wallis test,  $\chi^2$  value=21.8, df=3,  $p<0.001$ ) (図V-1)。

睡眠の質について見てみると、朝牛乳を摂取する大学生は、それ以外の時間帯に摂取するか、または牛乳を飲まない学生よりも有意に睡眠の質が良く( $\chi^2$ -test:  $\chi^2$  value=5.4, df=2,  $p=0.067$ ) (図V-2)、“気分が落ち込む頻度”が低かった( $\chi^2$ -test:  $\chi^2$  value=7.7, df=3,  $p=0.052$ ) (図V-3)。



図V-1: 朝と夕方の両方に摂取した大学生が最も朝型であった。



図V-2: 朝牛乳を飲む学生はそれ以外に飲むか牛乳を飲まない学生より睡眠の質が良い。

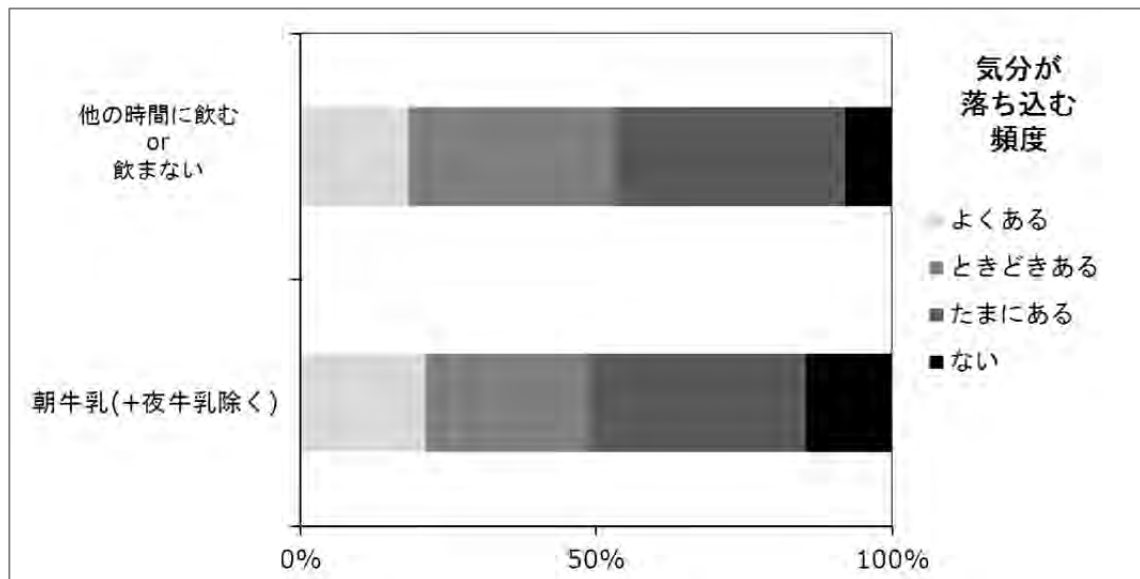


図 V-3: 朝牛乳を飲む学生はそれ以外に飲むか牛乳を飲まない学生より“気分が落ち込む”頻度が低い。

### 考察

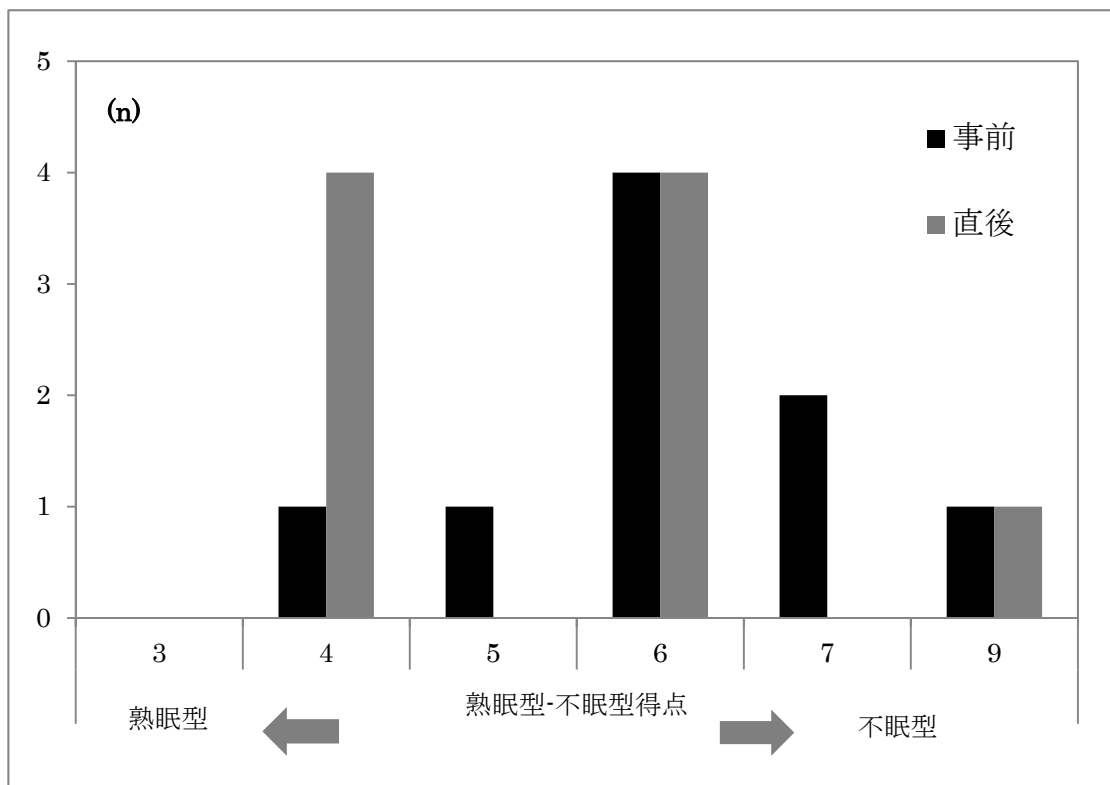
2013年度の基礎調査の結果は2012年度と比較して、その摂取時間帯に注目した点で新知見が得られた。すなわち、朝の時間帯に牛乳摂取することが朝型化と睡眠の質向上更には精神衛生度の向上に寄与するということである。これまでもそのメカニズムについては触れてきたのでここでは割愛するが、セロトニンやドーパミンのニューロアミン合成が関与している可能性がある。また、今回朝の牛乳摂取と夕刻の牛乳摂取を組み合わせることで更なる朝型化の効果が見られた。これは、夕刻摂取によって自律神経の交感神経から副交感神経への切り替えをスムーズにする効果があるかも知れない。



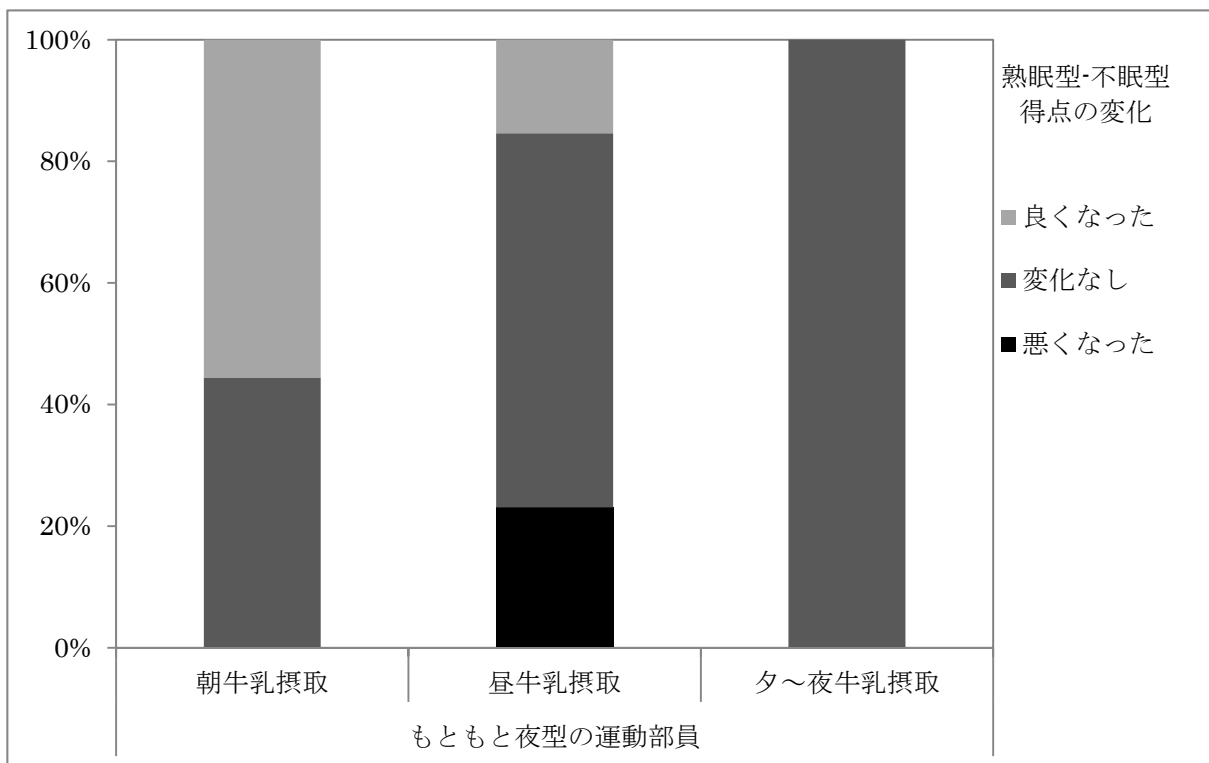


## 結果

たった2週間の朝の摂取で、もともと夜型であった部員について、その睡眠の質が明らかに改善された (Wilcoxon-test:  $z=-2.06$ ,  $p=0.04$ ) (図VI-1)が、昼や夜の摂取ではさほど改善されなかった( $\chi^2$ -test:  $\chi^2$ -value=8.4,  $df=4$ ,  $p=0.078$ ) (図VI-2)。この事から、朝摂取した牛乳中に含まれるトリプトファンからのセロトニン合成量(日中)、メラトニン合成量(夜間)が増え、メラトニンによる入眠や睡眠の質の改善が、わずか2週間の200mlの牛乳摂取でも得られることが示された。恐るべき“朝牛乳”の健康増進パワーと言えよう。



図VI-1:元々夜型であった運動部員が朝2週間、200mlの牛乳摂取によって、熟眠への変化がもたらされた。黒が牛乳摂取期間前、灰色が摂取期間後



図VI-2:もともと夜型であったサッカー部員に朝、昼、夕のいずれかに 200ml パック牛乳を配布して飲んでもらった。朝飲んだ部員のみ明らかに睡眠の質が改善された。恐るべき“朝牛乳”パワーである。

### 考察

わずか2週間、毎朝 200ml の牛乳摂取によって、運動部の睡眠の質を向上する効果が得られた。更に長期にわたる摂取によって、朝型化や精神衛生度の向上なども期待できる。また、光や食事など生活環境に敏感な若年の子ども達への牛乳摂取介入によってもっと明確な効果が得られることは想像に難くない。これらの直接牛乳配布による介入研究データの蓄積は最も説得力のある教育的資料となることは間違いない。

これを緒として、広い年齢層への直接牛乳配布による介入基礎研究を進めていくことが期待される。

## VII. 総合討論

健全な子どもたちに対する包括的な総合睡眠健康改善教育プログラムの中で特に“朝牛乳で実現しよう！「早寝、早起き、朝ごはんで3つのお得！」というリーフレットを含めた介入研究によって、朝牛乳摂取の効果が今回以下の3点において認められた。

1. 生活の朝型化、2. 睡眠の質の向上、3. 精神衛生の向上

本調査・研究は、「朝食でのタンパク質摂取」に該当するものであり、日本人の伝統的習慣である「朝の牛乳摂取」をもう一度見直し、その健康増進力の大きいことが今回明確に検証された。「朝の牛乳摂取」の効果を、睡眠科学や時間生物学的視点から追及しようとした点も本調査研究の新しい視点と言え、この視点による若年者（保育園児、小学校児童、中高等学校生徒への介入研究）。また、就寝時よりむしろ夕刻の牛乳摂取は、朝の摂取と合わせれば、自律神経のスムーズな交代や入眠に好影響を及ぼす可能性も示唆された。

朝の牛乳摂取が、セロトニン合成増加やドーパミン合成増加を通して、子どもたちの学校での学習効率のアップや、メラトニン合成増加を通じての睡眠健康の増進につながることの科学的根拠をある程度得ることができた。また、今回得られた研究成果をわかりやすい形で子どもたちや保護者、義務教育者等へ還元できれば、牛乳摂取量の増加が見込まれ、牛乳が子ども達の健康増進に益々寄与することは間違いない。

## 文献

- 1) Harada T, Hirotsani M, Maeda M, Nomura H, Takeuchi H: Correlation between breakfast tryptophan content and morningness-eveningness in Japanese infants and students aged 0-15yrs. *Journal of Physiological Anthropology* 2007, 26: 201–207.
- 2) Nakade M, Takeuchi H, Taniwaki N, Noji T, Harada T: An integrated effect of protein intake at breakfast and morning exposure to sunlight on the circadian typology in Japanese infants aged 2-6years. *Journal of Physiological Anthropology* 2009, 28:239–245.
- 3) Nakade M, Akimitsu O, Wada K, Krejci M, Noji T, Taniwaki N, Takeuchi H, Harada T: Can breakfast tryptophan and vitamin B6 intake and morning exposure to sunlight promote morning-typology in young children aged 2 to 6 years? *Journal of Physiological Anthropology* 2012, 31:11<sup>th</sup> paper (pages 1-10)
- 4) 和田快・中出美代・竹内日登美・野地照樹・原田哲夫(2010) 高知県内の運動部所属大学生への朝食・光曝露介入が介入中の睡眠・精神衛生に及ぼす影響. *日本生理人類学会誌* 15: 98-103.
- 5) Takeuchi H, Nakade M, Wada K, Akimitsu O, Krejci M, Noji T, Harada T: Can an integrated intervention on breakfast and following sunlight exposure promote morning-type diurnal rhythms of Japanese University sports club students? *Sleep and Biological Rhythms* 2012, 10: 255–263.
- 6) Rosenthal N, Schwartz P, Tumer E, Nalm S, Matthews J, Hardin T, Barnett R, Wehr T: The psychobiology of SAD and the mechanism of action of light therapy. *Biological Psychiatry* 1997, 42:57S.
- 7) Waldhauser F, Kovacs J, Reiter E: Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Experimental Gerontology* 1988, 33: 759-772.

## 牛乳・乳製品摂取および運動実践が睡眠にもたらす影響に関する研究

筑波大学体育系：田中 喜代次、大藏 倫博

筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学専攻：北濃 成樹

筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻：大須賀 洋祐

筑波大学大学院人間総合科学研究科体育学専攻：神藤 隆志

### 要約

本研究は、牛乳・乳製品の摂取と運動実践、ならびにその併用と睡眠との関連性を高齢者について検討することを目的におこなった。茨城県に在住する65歳以上の高齢者422名（平均年齢74.9±5.5歳；男性184名，女性238名）を分析対象とし，質問紙調査法により，平均的な1週間における牛乳，ヨーグルト，チーズなどの牛乳・乳製品の摂取量を調査した。運動量の評価にはPhysical Activity Scale for the Elderlyの余暇活動量得点を使用した。睡眠の調査にはPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)を用い，睡眠時間，入眠潜時，PSQI総合得点から，それぞれ短時間睡眠（6時間未満），入眠障害（30分以上），睡眠障害（PSQI総合得点が5.5点以上）の有無を検討した。牛乳・乳製品の摂取量ならびに運動量は摂取／実践の有無と摂取量の多寡により3群に分類された。また，牛乳・乳製品の摂取と運動実践の併用に対する睡眠の関連性を検討するため，摂取量の有無（多寡）および運動実践の有無から4群に分類し，牛乳・乳製品摂取と運動実践の合成変数を作成した。統計解析には，従属変数に睡眠，独立変数に牛乳・乳製品の摂取量，運動量，ならびに牛乳・乳製品摂取量と運動実践の合成変数，共変量に年齢，性，睡眠薬の服薬有無，body mass indexを投入したロジスティック回帰分析，およびトレンド分析を適用した。統計解析の結果，総牛乳摂取量が多い群は摂取しない群に比して，入眠障害を抱えている可能性が低かった（OR 0.50; 95%CI 0.29–0.87）（ $P < 0.05$ ）。また，牛乳摂取量と入眠障害のとの間には有意な直線形のトレンドがあり，摂取量が多いほど入眠障害を有している可能性が低かった（Trend  $P < 0.05$ ）。運動量が豊富な者は定期的な運動習慣がない者に比して，入眠障害を抱えている可能性が低いことが示された（OR 0.53; 95%CI 0.28–1.00）（ $P < 0.05$ ）。さらに，日常的に牛乳（OR 0.26; 95%CI 0.10–0.69）やチーズ（OR 0.34; 95%CI 0.14–0.82）を摂取し，かつ運動を実践している群は，牛乳やチーズの摂取習慣，ならびに運動習慣の双方がない群に比して入眠障害を有している可能性が低かった（ $P < 0.05$ ）。以上の結果から，高齢者における牛乳の摂取や運動実践には入眠を促進させる効果があることが予想され，また，両要因の組み合わせにより，その効果を高めることができる可能性が考えられる。

## 1. 緒言

ヒトは加齢に伴い、睡眠の量と質の双方が低下することが知られており、高齢者における睡眠障害や不眠は極めて一般的な問題である。Kim et al.<sup>1)</sup>は、我が国における高齢者の約3人に1人が睡眠に対して何らかの問題を抱えていることを報告している。長期的な睡眠不足や入眠障害（寝つきの悪さ）は、死亡リスク<sup>2)</sup>や、様々な疾患リスクを高めること<sup>3-5)</sup>が明らかになっている。また、抑うつ状態<sup>6)</sup>、虚弱な身体機能<sup>7)</sup>、認知機能の低下<sup>8)</sup>などとも関連することから、高齢者が健やかな老年期を過ごすためにも、睡眠に対する問題を解決することは重要な課題と言える。

これまでの研究報告から、牛乳・乳製品の摂取には睡眠改善効果があると考えられてきた<sup>9, 10)</sup>。しかし、高齢者を対象とした研究や、牛乳・乳製品と良好な睡眠との間に量反応関係が成立するののかについて検討した例は少ない。また、近年、睡眠を改善させる手段として運動に注目が集まっており<sup>11)</sup>、疫学的研究、および実験的研究の両面から運動の有用性が示されてきた<sup>12-14)</sup>。しかし、牛乳・乳製品摂取と運動実践とを組み合わせ、高齢者の睡眠との関連性を検討した研究は皆無である。

睡眠改善に効果が高いとされる、牛乳・乳製品の摂取と運動実践、およびその複合効果を検討することで、睡眠改善のための新たな処方案を提案できる可能性がある。本研究成果は、睡眠障害に悩む多くの高齢者に対して有益な情報となることが期待される。

そこで本研究の目的は、高齢者を対象に牛乳・乳製品摂取と運動実践について、①睡眠との間に量反応関係が成立するののか、②両要因の併用と睡眠との間に関連性はみられるのかを検討することとした。

## 2. 方法

### 2-1. 対象者

本研究では、茨城県土浦市、および笠間市に在住する地域在住高齢者を研究対象とした。土浦市に住む対象者は、2013年に開催された体力測定会に参加した60歳以上の高齢者160名の内、65歳未満の者を除外した157名を対象とした。対象者の募集は、自治体の広報誌、自治体職員による参加奨励によっておこなわれた。一方、笠間市に住む対象者は、住民基本台帳から無作為抽出された65歳以上の高齢者の内、2013年に開催された健診事業「かさま長寿健診」に参加した277名から構成されている。上記の2地区の対象者434名の内、牛乳・乳製品摂取量、運動量、睡眠などのデータに欠損のあった12名を除外した422名（男性184名、女性238名）を最終的な分析対象とした。なお、本研究は筑波大学研究倫理委

委員会の承認の下で遂行され、対象者には文章と口頭で十分説明をした上で、同意書を得た。

## 2-2. 測定項目

### 1) 牛乳・乳製品摂取量

質問紙調査法により、過去 2-3 ヶ月間における対象者の牛乳、ヨーグルト、チーズなどの乳類の平均的な摂取量を調査した。各項目の摂取量は、1 週間あたりの摂取頻度に摂取日の摂取量を乗じることにより算出し、それらを総牛乳摂取量、総ヨーグルト摂取量、総チーズ摂取量として分析に使用した。

### 2) 運動量

運動量の評価には、国際的に汎用されている高齢者を対象とした身体活動量評価指標 Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)<sup>15)</sup> の日本語版<sup>16)</sup> を用いた。PASE では過去 7 日間における余暇活動量、家庭内活動量、仕事関連活動量を評価することができるが、今回は、余暇活動に関してのみ調査した。余暇活動では自宅外での歩行、軽いスポーツやレクリエーション、中程度に激しいスポーツやレクリエーション活動、激しいスポーツやレクリエーション活動、筋力や筋持久力を強化するための運動の 5 要素の実践頻度、ならびに実践日の平均実践時間を評価する。各種余暇活動の実践時間（または実践の有無）に項目の負荷を乗じ、合算した値が余暇活動量となり、本研究では運動量の評価に使用した。得点の最低点は 0 点であり、満点はない。なお、土浦市での調査では、インタビュー形式で聞き取られた対象者の運動習慣（運動種目、1 週間あたりの実践頻度、実践日の実践時間）を PASE の採点方法に従い得点化し、運動量を算出した。

### 3) 睡眠

睡眠の評価には、睡眠障害に関する研究や臨床場面で広く用いられている日本語版 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)<sup>17)</sup> を使用した。PSQI は過去 1 カ月間における睡眠を量的・質的に評価するために開発された自記式質問票であり、睡眠障害のスクリーニングに有効であるとされている。睡眠障害を評価する質問票として高い信頼性を得ており、睡眠障害の臨床場面や睡眠障害に関する研究では、国内国外を問わず最も多く使われている質問票である。質問項目は、睡眠の質（主観的睡眠満足度）、入眠潜時、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用、日中の眠気などによる日常生活への支障の 7 要素から構成される。各構成要素の得点（0～3 点）を加算し PSQI 総合得点（0～21 点）が算出さ

れ、点数が高い方が、より睡眠が阻害されていることを示す。睡眠不足が様々な不健康状態につながることや、高齢者が抱える代表的な睡眠の問題として、入眠障害が挙げられることから、本研究では、PSQI 総合得点に加え、睡眠時間と入眠潜時に焦点を当て睡眠を評価した。

#### 4) その他

対象者の形態的特徴を把握するため、年齢、性、身長、体重、body mass index (BMI) について調査した。BMI は次式「体重 (kg) / 身長<sup>2</sup> (m)」により算出した。

### 2-3. 統計解析

牛乳・乳製品の摂取量ならびに運動量は摂取・実践の有無と摂取量により 3 群に分類した。牛乳・乳製品の摂取量と運動量の合成変数は、各食品の摂取有無、および運動実践の有無により 4 群に分類した。不良な睡眠の定義は先行研究を参考に、それぞれ 6 時間未満の睡眠時間を短時間睡眠<sup>7)</sup>、30 分以上の入眠潜時を入眠障害<sup>7)</sup>、PSQI 総合得点が 5.5 点以上の場合を睡眠障害<sup>18)</sup>とした。

対象者の特徴の性差の検定には、対応のない *t* 検定、およびカイ二乗検定を使用した。牛乳・乳製品摂取量、運動量、および 2 要因の合成変数と睡眠との関連性を検討するために、従属変数に睡眠（短時間睡眠、入眠障害、睡眠障害の有無）、独立変数に牛乳・乳製品摂取量、運動量、牛乳・乳製品摂取量と運動量の合成変数、共変量に年齢、性、睡眠薬の服薬有無、BMI を投入したロジスティック回帰分析を用いた。ただし、PSQI の得点は睡眠薬の服薬有無を加味して採点されるため、睡眠障害に関する分析の際は共変量から睡眠薬の服薬の有無を除外した。また、牛乳・乳製品摂取量や運動量と不良な睡眠との間に量反応関係が成立するか否かを検討するために、トレンド分析をおこなった。全ての統計解析には SPSS 19.0 を使用し、統計的有意水準は 5%とした。

## 3. 結果

### 3-1. 対象者の特徴

表 1 に本研究対象者 422 名の特徴を示した。全体の平均年齢は 74.9±5.5 歳であった。女性は男性に比べて有意に牛乳・乳製品の摂取頻度・量が多いことが示された ( $P < 0.05$ )。一方、女性は男性に比して有意に運動量が少なく、また、睡眠においても、睡眠時間が短いこと、入眠潜時が長いこと、PSQI 総合得点が高いことが確認された ( $P < 0.05$ )。



表 1. 対象者の特徴

	全対象者	男性	女性	
	(N = 422)	(N = 184)	(N = 238)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
〈基本属性〉				
年齢, 歳	74.9 ± 5.5	75.4 ± 5.4	74.5 ± 5.6	
身長, cm	155.2 ± 9.0	163.0 ± 5.8	149.1 ± 5.6	*
体重, kg	56.1 ± 9.6	62.4 ± 7.8	51.2 ± 7.9	*
body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.2 ± 2.9	23.4 ± 2.6	23.0 ± 3.1	
〈牛乳・乳製品摂取量〉				
牛乳摂取頻度, 日/週	3.6 ± 2.9	3.3 ± 3.1	3.8 ± 2.8	*
牛乳摂取量, ml/日	156.0 ± 126.9	144.2 ± 129.2	165.1 ± 124.7	
総牛乳摂取量, ml/週	785.8 ± 813.0	717.5 ± 813.2	838.6 ± 810.5	
ヨーグルト摂取頻度, 日/週	3.9 ± 2.8	3.1 ± 2.8	4.6 ± 2.6	*
ヨーグルト摂取量, g/日	104.7 ± 79.0	90.8 ± 78.3	115.7 ± 78.0	*
総ヨーグルト摂取量, g/週	506.1 ± 490.9	396.4 ± 437.7	592.6 ± 513.7	*
チーズ摂取頻度, 日/週	1.3 ± 1.8	1.1 ± 1.8	1.5 ± 1.8	*
チーズ摂取量, g/日	14.3 ± 16.6	12.8 ± 17.8	15.4 ± 15.6	
総チーズ摂取量, g/週	35.6 ± 55.3	32.2 ± 60.0	38.1 ± 51.3	
〈運動量〉				
運動量, 点 <sup>†</sup>	21.8 ± 25.1	27.6 ± 29.7	17.2 ± 19.8	*
〈睡眠〉				
睡眠時間, 分	405.5 ± 73.7	418.4 ± 64.3	395.4 ± 78.9	*
入眠潜時, 分	21.1 ± 21.5	16.4 ± 12.1	24.8 ± 26.1	*
睡眠薬の服薬, N(%)	80(19.0)	30(16.3)	50(21.0)	
PSQI合計得点, 点	5.0 ± 3.1	4.4 ± 2.9	5.5 ± 3.2	*

\*  $P < 0.05$  (有意な性差)

SD: standard deviation

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

<sup>†</sup> Physical Activity Scale for the Elderlyの余暇活動量得点

## 3-2. 牛乳・乳製品の摂取量, および運動量と短時間睡眠

表 2 に牛乳・乳製品の摂取量と短時間睡眠との関連性についての分析結果を示した。ロジスティック回帰分析の結果, いずれの食品の摂取量においても短時間睡眠との間に有意な関連性はみとめられなかった。同様に, トレンド分析の結果から牛乳・乳製品の摂取量と短時間睡眠の罹患率との間に量反応関係は確認されなかった。

表 3 に運動量と短時間睡眠との関連性についての分析結果を示した。運動量と短時間睡眠には有意な関連性は確認されなかった。

表 4 に牛乳・乳製品の摂取量, および運動量と短時間睡眠との関連性についての分析結果を示した。牛乳・乳製品の摂取と運動実践を掛け合わせて短時間睡眠との関連性を調査した結果, いずれの食品においても, 短時間睡眠との有意な関連性はみとめられなかった。

表 2. 牛乳・乳製品摂取量と短時間睡眠との関連性

	短時間睡眠*		
	N (%) <sup>†</sup>	オッズ比	95% 信頼区間
総牛乳摂取量		Trend <i>P</i> value = 0.303	
無し	116 (10.3)	1.00	
少ない	151 (11.9)	1.06	0.47 – 2.39
多い	152 (16.4)	1.65	0.77 – 3.52
総ヨーグルト摂取量		Trend <i>P</i> value = 0.175	
無し	72 (6.9)	1.00	
少ない	170 (16.5)	2.14	0.77 – 5.95
多い	168 (12.5)	1.32	0.46 – 3.79
総チーズ摂取量		Trend <i>P</i> value = 0.805	
無し	181 (13.3)	1.00	
少ない	116 (12.9)	0.85	0.41 – 1.74
多い	102 (12.7)	0.79	0.37 – 1.67

*P* < 0.05 \*短時間睡眠: 睡眠時間が6時間未満。

<sup>†</sup>短時間睡眠な者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, 睡眠薬の服薬有無, body mass indexにより調整した。

表 3. 運動量と短時間睡眠との関連性

	短時間睡眠*		
	N (%) <sup>†</sup>	オッズ比	95% 信頼区間
運動量		Trend <i>P</i> value = 0.934	
無し	61 (13.1)	1.00	
少ない	178 (13.5)	1.08	0.44 – 2.61
多い	179 (12.8)	1.17	0.48 – 2.88

*P* < 0.05 \*短時間睡眠: 睡眠時間が6時間未満。

<sup>†</sup>短時間睡眠な者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, 睡眠薬の服薬有無, body mass indexにより調整した。

表 4. 牛乳・乳製品摂取量, および運動量と短時間睡眠との関連性

	短時間睡眠*		
	N (%)†	オッズ比	95% 信頼区間
<b>総牛乳摂取量と運動量</b>			
1	20 (10.0)	1.00	
2	41 (14.6)	1.24	0.22 – 7.13
3	95 (10.5)	1.04	0.20 – 5.45
4	262 (14.1)	1.41	0.30 – 6.59
<b>総ヨーグルト摂取量と運動量</b>			
1	21 (9.5)	1.00	
2	37 (16.2)	1.07	0.18 – 6.21
3	84 (10.7)	1.03	0.20 – 5.39
4	267 (13.9)	1.07	0.23 – 4.98
<b>総チーズ摂取量と運動量</b>			
1	26 (3.8)	1.00	
2	30 (20.0)	5.12	0.55 – 47.76
3	154 (14.9)	4.77	0.60 – 38.03
4	188 (11.7)	3.08	0.39 – 24.49

$F < 0.05$  \*短時間睡眠: 睡眠時間が6時間未満。

†短時間睡眠な者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, 睡眠薬の服薬有無, body mass index により調整した。

- 1: 各種牛乳・乳製品の摂取が少なく, 運動習慣がない群。
- 2: 各種牛乳・乳製品の摂取が多く, 運動習慣がない群。
- 3: 各種牛乳・乳製品の摂取が少なく, 運動習慣がある群。
- 4: 各種牛乳・乳製品の摂取が多く, 運動習慣がある群。

### 3-3. 牛乳・乳製品の摂取量, および運動量と入眠障害

表 5 に牛乳・乳製品の摂取量と入眠障害との関連性についての分析結果を示した。牛乳摂取量が多い者は摂取しない者に比して, 入眠障害を抱えている可能性が低かった (OR 0.50; 95%CI 0.29–0.87) ( $P < 0.05$ )。また, 総牛乳摂取量と入眠障害のとの間には有意な直線形のトレンドがあり, 摂取量が多いほど入眠障害を有している可能性が低かった (Trend  $P < 0.05$ )。統計学的に有意な関連性ではなかったものの, 総チーズ摂取量においても同様の傾向がみられた (ORs 0.62–0.67, Trend  $P = 0.151$ )。

表 6 に運動量と入眠障害との関連性についての分析結果を示した。その結果, 運動量が

豊富な群は定期的な運動習慣がない群に比して、入眠障害を抱えている可能性が低かった (OR 0.53; 95%CI 0.28–1.00) ( $P < 0.05$ )。

表 7 に牛乳・乳製品の摂取量, および運動量と入眠障害との関連性についての分析結果を示した。日常的に牛乳 (OR 0.26; 95%CI 0.10–0.69) やチーズ (OR 0.34; 95%CI 0.14–0.82) を摂取し, かつ運動を実践している群は, 牛乳やチーズの摂取習慣, ならびに運動習慣の双方がない群に比して入眠障害を有している可能性が低かった ( $P < 0.05$ )。

表 5. 牛乳・乳製品摂取量と入眠障害との関連性

	N (%) <sup>†</sup>	入眠障害*	
		オッズ比	95% 信頼区間
総牛乳摂取量		Trend $P$ value = 0.046	
無し	116 (40.5)	1.00	
少ない	153 (30.7)	0.66	0.38 – 1.14
多い	153 (26.8)	0.50	0.29 – 0.87
総ヨーグルト摂取量		Trend $P$ value = 0.691	
無し	72 (30.6)	1.00	
少ない	171 (28.1)	0.84	0.44 – 1.59
多い	170 (34.7)	1.03	0.54 – 1.95
総チーズ摂取量		Trend $P$ value = 0.151	
無し	183 (36.6)	1.00	
少ない	115 (27.0)	0.62	0.36 – 1.06
多い	104 (29.8)	0.67	0.39 – 1.17

$P < 0.05$  \*入眠障害: 入眠潜時が30分以上。

<sup>†</sup>入眠障害を有している者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, 睡眠薬の服薬有無, body mass indexにより調整した。

表 6. 運動量と入眠障害との関連性

運動量	入眠障害*		
	N (%) <sup>†</sup>	オッズ比	95% 信頼区間
		Trend <i>P</i> value = 0.143	
無し	63 (42.9)	1.00	
少ない	180 (33.3)	0.66	0.36 – 1.22
多い	178 (27.0)	0.53	0.28 – 1.00

*P* < 0.05 \*入眠障害: 入眠潜時が30分以上。

<sup>†</sup>入眠障害を有している者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, 睡眠薬の服薬有無, body mass indexにより調整した。

表 7. 牛乳・乳製品摂取量, および運動量と入眠障害との関連性

	入眠障害*		
	N (%)†	オッズ比	95% 信頼区間
<b>総牛乳摂取量と運動量</b>			
1	20 (55.0)	1.00	
2	43 (37.2)	0.36	0.12 – 1.12
3	95 (37.9)	0.42	0.15 – 1.16
4	263 (27.4)	0.26	0.10 – 0.69
<b>総ヨーグルト摂取量と運動量</b>			
1	22 (31.8)	1.00	
2	38 (44.7)	1.10	0.35 – 3.48
3	84 (27.4)	0.61	0.21 – 1.75
4	268 (30.6)	0.71	0.27 – 1.86
<b>総チーズ摂取量と運動量</b>			
1	27 (48.1)	1.00	
2	31 (38.7)	0.54	0.18 – 1.63
3	155 (34.8)	0.53	0.22 – 1.25
4	188 (26.6)	0.34	0.14 – 0.82

$F < 0.05$  \*入眠障害: 入眠潜時が30分以上。

†入眠障害を有している者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, 睡眠薬の服薬有無, body mass index により調整した。

- 1: 各種牛乳・乳製品の摂取少なく, 運動習慣がない群。
- 2: 各種牛乳・乳製品の摂取が多く, 運動習慣がない群。
- 3: 各種牛乳・乳製品の摂取が少なく, 運動習慣がある群。
- 4: 各種牛乳・乳製品の摂取が多く, 運動習慣がある群。

#### 3-4. 牛乳・乳製品の摂取量, および運動量と睡眠障害

表 8 に牛乳・乳製品摂取量と睡眠障害との関連性についての分析結果を示した。統計学的な有意性は確認されなかったものの, 牛乳 (ORs 0.80–0.83, Trend  $P = 0.683$ ) やチーズの摂取量 (ORs 0.59–0.65, Trend  $P = 0.100$ ) が多いと, それらを摂取していない者に比して, 睡眠障害を有している可能性が低いことが示された。

表 9 に運動量と睡眠障害との関連性についての分析結果を示した。運動量と睡眠障害の罹患率において, 有意な関連性はみとめられなかった。

表 10 に牛乳・乳製品の摂取量, および運動量と睡眠障害との関連性についての分析結果

を示した。牛乳・乳製品の摂取と運動実践とを掛け合わせて睡眠障害との関連性を調査した結果、いずれの食品においても睡眠障害と有意に関連しなかった。

表 8. 牛乳・乳製品摂取量と睡眠障害との関連性

	睡眠障害*		
	N (%) <sup>†</sup>	オッズ比	95% 信頼区間
総牛乳摂取量		Trend <i>P</i> value = 0.683	
無し	113 (37.2)	1.00	
少ない	147 (36.1)	0.83	0.49 – 1.41
多い	147 (34.0)	0.80	0.47 – 1.35
総ヨーグルト摂取量		Trend <i>P</i> value = 0.270	
無し	71 (26.8)	1.00	
少ない	164 (39.0)	1.54	0.82 – 2.87
多い	164 (33.5)	1.13	0.60 – 2.16
総チーズ摂取量		Trend <i>P</i> value = 0.100	
無し	175 (38.9)	1.00	
少ない	114 (32.5)	0.65	0.39 – 1.09
多い	99 (30.3)	0.59	0.34 – 1.01

*P* < 0.05 \*睡眠障害: PSQI総合得点が5.5点以上。

<sup>†</sup>睡眠障害を有している者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, body mass indexにより調整した。

表 9. 運動量と睡眠障害との関連性

	睡眠障害*		
	N (%) <sup>†</sup>	オッズ比	95% 信頼区間
運動量		Trend <i>P</i> value = 0.963	
無し	61 (36.1)	1.00	
少ない	171 (37.4)	1.04	0.56 – 1.92
多い	175 (33.7)	0.98	0.52 – 1.82

*P* < 0.05 \*睡眠障害: PSQI総合得点が5.5点以上。

<sup>†</sup>睡眠障害を有している者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, body mass indexにより調整した。

表 10. 牛乳・乳製品摂取量, および運動量と睡眠障害との関連性

	睡眠障害*		
	N (%)†	オッズ比	95% 信頼区間
<b>総牛乳摂取量と運動量</b>			
1	20 (35.0)	1.00	
2	41 (36.6)	0.98	0.32 – 3.05
3	93 (37.6)	1.19	0.43 – 3.33
4	253 (34.8)	0.94	0.36 – 2.47
<b>総ヨーグルト摂取量と運動量</b>			
1	21 (23.8)	1.00	
2	37 (37.8)	1.67	0.49 – 5.66
3	82 (29.3)	1.38	0.45 – 4.21
4	259 (36.7)	1.65	0.58 – 4.71
<b>総チーズ摂取量と運動量</b>			
1	26 (30.8)	1.00	
2	30 (36.7)	1.18	0.37 – 3.69
3	149 (40.3)	1.63	0.65 – 4.08
4	183 (30.6)	0.91	0.37 – 2.26

$F < 0.05$  \*睡眠障害: PSQI総合得点が5.5点以上。

†睡眠障害を有している者の割合。

オッズ比と 95%信頼区間は年齢, 性, body mass index により調整した。

- 1: 各種牛乳・乳製品の摂取が少なく, 運動習慣がない群。
- 2: 各種牛乳・乳製品の摂取が多く, 運動習慣がない群。
- 3: 各種牛乳・乳製品の摂取が少なく, 運動習慣がある群。
- 4: 各種牛乳・乳製品の摂取が多く, 運動習慣がある群。

#### 4. 考察

##### 4-1. 牛乳・乳製品の摂取量, および運動量と入眠障害

欧米を中心に, 古くから牛乳を飲むことで健やかな睡眠が獲得できると信じられてきた。しかし, 牛乳摂取により睡眠が改善するという報告もあれば, 睡眠改善効果がみとめられなかったと報告する例もあり, 依然として意見が対立している<sup>19,20)</sup>。また, 高齢者を対象にした研究は少なく, 十分な検討がなされていない。以上より, 牛乳の摂取量が豊富な高齢者は入眠障害を抱えている割合が少ないことを明らかにした本研究は, 当該領域の研究のさらなる発展に寄与することが予想される。

牛乳摂取量と睡眠における量反応関係に注目した研究はほとんどなく, どの程度の摂取



量が良好な睡眠と関連するののかについては不明な点が多い。本研究結果から、牛乳の摂取量が多い高齢者ほど、入眠障害を有している可能性が低く、牛乳摂取量と入眠障害保有率との間には直線形の関連性があることが示唆された。入眠障害は高齢者の代表的な不眠症状の一つであり<sup>21)</sup>、多く的高齢者が寝つきの悪さに悩まされている。今回の調査で得られた知見は、こうした入眠に困難を有する高齢者に対する有益な知見となるものとする。超高齢社会を迎えた我が国において、高齢者の骨粗鬆症が問題となっており、その改善策の一つとして身体機能の保持・増進に不可欠な必須アミノ酸を豊富に含む牛乳の摂取に期待が集まっている<sup>22)</sup>。このことから、健やかな睡眠、および身体機能を獲得する上で、高齢者の牛乳摂取が推奨されるべきであることが示唆された。

多くの先行研究が、運動実践により高齢者の入眠潜時が短縮されることを報告している<sup>12, 23, 24)</sup>。運動実践が睡眠を改善するメカニズムについては依然として不明な点が多く全容の解明には至っていないが、運動による体温上昇<sup>25)</sup>、概日リズムの同調<sup>26)</sup>、不安感情の除去<sup>27)</sup>、日中の消費エネルギー回復<sup>11)</sup>などが作用機序の要因であると考えられている。本研究結果では、日常的な運動量が多い者は運動習慣がない者に比べて入眠障害を有している可能性が低いことを示しており、先行研究の報告を支持する結果となった。

これまで、牛乳の摂取や運動実践単体と高齢者の入眠との関連性について検討した報告は散見されるが、2つの要因を組み合わせることで入眠との関連性を調査した研究は皆無である。本研究は、日頃、牛乳を摂取する習慣や運動習慣のある高齢者は、そのどちらの習慣もない者に比べて、入眠障害を抱えている可能性が低いことを明らかにした点で一定の意義を有しているといえる。また、牛乳を飲んでいても運動をおこなっていない場合や、その反対に、運動をおこなっていても牛乳を飲んでいない場合は、入眠障害との間に有意な関連性が確認されなかったことから、牛乳摂取と運動実践の双方を組み合わせることで、より効果的に高齢者の入眠を促進させることができる可能性が考えられる。現在、我が国では約3割も的高齢者が睡眠に何らかの問題を有しており<sup>1)</sup>、さらに、高齢者の約2割が眠るために睡眠薬や寝酒を用いているといわれている<sup>28)</sup>。しかし、これらの睡眠改善手段には転倒リスクの増大、高い依存性、中途覚醒の助長といった副作用の危険性があることが知られており<sup>29, 30)</sup>、睡眠を改善させる手段として最善とは言い難い。実際に、副作用の危険性から多くの高齢者が睡眠薬の服薬を望んでいないことが報告されており<sup>31)</sup>、身体への害が少ない睡眠改善手段の開発が求められている。本研究では、副作用の危険性が少ないばかりか、心身への恩恵が大きな牛乳摂取と運動実践との併用が、効率的に入眠を促進させる可能性を示しており、新たな睡眠改善手段の開発の一助となるものとする。

#### 4-2. 牛乳・乳製品の摂取量、および運動量と短時間睡眠ならびに睡眠障害

本件研究では、牛乳・乳製品摂取と短時間睡眠や PSQI 総合得点で評価された包括的な睡眠障害は有意な関連性がみとめられなかった。メラトニンは睡眠 - 覚醒の概日リズムの調整という重要な役割を担っており<sup>9)</sup>、メラトニンの前駆物質であるセロトニンの原料（トリプトファン）を豊富に含有する牛乳・乳製品の摂取により睡眠の質を高めることができると考えられてきた<sup>10)</sup>。PSQI 総合得点を用いて睡眠障害のスクリーニングが可能であるが、睡眠 - 覚醒の規則性や概日リズム障害の評価には不向きであることがかねてより指摘されているため、牛乳・乳製品摂取との間に有意な関連性がみられなかったものと推測される。Mornings-Eveningness Questionnaire<sup>32)</sup> などによりクロノタイプ（朝型夜型）を評価することで、牛乳・乳製品摂取の睡眠改善に対する有用性を示すことができる可能性がある。

運動には睡眠改善作用があるといわれており、非薬物的治療手段の一つとして注目が集まっている<sup>27, 33)</sup>。中強度（予備心拍数の 60-75%）のエアロビクスを用いた有酸素性運動<sup>12)</sup>、ストレッチ運動<sup>34)</sup>、太極拳<sup>35)</sup> の実践により PSQI を用いて評価した主観的睡眠が向上することが報告されており、運動が睡眠に与える影響について検討した研究は、近年、レジスタンス傾向にある。しかし、未だに睡眠改善に最適な運動強度、運動様式（有酸素性運動、筋力トレーニング）、実践する時間帯などについては一定の見解が得られていない。本研究では、運動量を調査したものの、運動強度や運動様式などの違いを結果に反映できていないことに留意する必要がある。今回の研究結果では、運動を量的な視点でとらえた際には睡眠との間に有意な関連性はみられず、運動量を増やせば増やす程、短時間睡眠や睡眠障害のリスクが軽減されるという結果は得られなかったが、運動の質を考慮し同様の調査をおこなった場合には、異なる知見が得られる可能性があり、引き続き検討が必要である。

#### 4-3. 研究の限界

食品の組み合わせ方には法則性があり、多くの場合、単品で摂取することは少なく、複数の食品を組み合わせて食事をとると報告されている<sup>36)</sup>。牛乳はパンや油脂、肉類等の摂取量と正相関し、米の摂取量とは負相関を示す。今回の調査では、牛乳・乳製品以外の食品についての摂取量を調査していないため、今後は、それらの食品の摂取による影響を取り除いて、睡眠との関連性を検討する必要がある。

睡眠や運動量の評価には質問紙による主観的評価手法を用いているため、回答者自身の

睡眠時間や入眠潜時<sup>37)</sup>、運動量を過大・過小評価している可能性を否定できない。今後は、睡眠ポリグラフやアクチグラフ（3軸加速度計）を使用した客観的な検討が求められる。

## 5. 結論

本研究は高齢者を対象に牛乳・乳製品の摂取と運動実践について、睡眠との間に量反応関係が成立するのか、また、両要因の併用と睡眠との間に関連性はみられるのかを検討した。その結果、牛乳・乳製品の中でも、特に牛乳の摂取量が多い高齢者ほど、入眠障害を抱えている割合が低いことが明らかになった。同様に、運動量が多い高齢者は運動習慣のない者に比べて、入眠障害を有している割合が低いことが示された。加えて新たに、牛乳やチーズの摂取と運動実践を組み合わせることで、牛乳・乳製品を摂取するだけよりも、また運動を実践するだけよりも、寝つきの良さを促進する効果が高いことが示唆された。

## 文献

- 1) Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, X., Ogihara, R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23: 41–7, 2000.
- 2) Tamakoshi, A., Ohno, Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep* 27: 51–4, 2004.
- 3) Suzuki, E., Yorifuji, T., Ueshima, K., Takao, S., Sugiyama, M., Ohta, T., Ishikawa-Takata, K., Doi, H. Sleep duration, sleep quality and cardiovascular disease mortality among the elderly: a population-based cohort study. *Preventive Medicine* 49: 135–41, 2009.
- 4) Tuomilehto, H., Peltonen, M., Partinen, M., Seppä, J., Saaristo, T., Korpi-Hyövälti, E., Oksa, H., Puolijoki, H., Saltevo, J., Vanhala, M., Tuomilehto, J. Sleep duration is associated with an increased risk for the prevalence of type 2 diabetes in middle-aged women - The FIN-D2D survey. *Sleep Medicine* 9: 221–7, 2008.
- 5) Chen, J., Brunner, R. L., Ren, H., Wassertheil-Smoller, S., Larson, J. C., Levine, D. W., Allison, M., Naughton, M. J., Stefanick, M. L. Sleep duration and risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke*: 39: 3185–92, 2008.
- 6) Kaneita, Y., Ohida, T., Uchiyama, M., Takemura, S., Kawahara, K., Yokoyama, E., Miyake, T., Harano, S., Suzuki, K., Fujita, T. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67: 196–203, 2006.
- 7) Dam, T.-T. L., Ewing, S., Ancoli-Israel, S., Ensrud, K., Redline, S., Stone, K. Association between sleep and physical function in older men: the osteoporotic fractures in men sleep study. *Journal of the American Geriatrics Society* 56: 1665–73, 2008.
- 8) Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L., Cauley, J. A., Hillier, T. A., Fink, H. A., Stone, K. L. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 61: 405–410, 2006.
- 9) Scheer, F. a J. L., Czeisler, C. a. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Medicine reviews* 9: 5–9, 2005.

- 10) Peuhkuri, K., Sihvola, N., Korpela, R. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutrition Research* 32: 309–19, 2012.
- 11) Driver, H. S., Taylor, S. R. Exercise and sleep. *Sleep Medicine Reviews* 4: 387–402, 2000.
- 12) King, A. C., Oman, R. F., Brassington, G. S., Bliwise, D. L., Haskell, W. L. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *the Journal of the American Medical Association* 277: 32–7, 1997.
- 13) Morgan, K. Daytime activity and risk factors for late-life insomnia. *Journal of sleep Research* 12: 231–8, 2003.
- 14) Passos, G. S., Poyares, D., Santana, M. G., Garbuio, S. a, Tufik, S., Mello, M. T. Effect of acute physical exercise on patients with chronic primary insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 6: 270–5, 2010.
- 15) Washburn, R. A., Smith, K. W., Jette, A. M., Janney, C. A. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *Journal of Clinical Epidemiology* 46: 153–62, 1993.
- 16) Hagiwara, A., Ito, N., Sawai, K., Kazuma, K. Validity and reliability of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) in Japanese elderly people. *Geriatrics & Gerontology International* 8: 143–51, 2008.
- 17) 土井由利子, 蓑輪眞澄, 内山真, 大川匡子. ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学* 13: 755-763, 1998.
- 18) Doi, Y., Minowa, M., Uchiyama, M., Okawa, M., Kim, K., Shibui, K., Kamei, Y. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research* 97: 165–72, 2000.
- 19) Southwell, P. R., Evans, C. R., Hunt, J. N. Effect of a hot milk drink on movements during sleep. *British Medical Journal* 2: 429–31, 1972.
- 20) Yamamura, S., Morishima, H., Kumano-go, T., Suganuma, N., Matsumoto, H., Adachi, H., Sigedo, Y., Mikami, A., Kai, T., Masuyama, A., Takano, T., Sugita, Y., Takeda, M.

- The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects. *European Journal of Clinical Nutrition* 63: 100–5, 2009.
- 21) Ancoli-Israel, S. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Medicine* 10 Suppl 1: S7–11, 2009.
  - 22) 江澤郁子. 骨粗鬆症を予防する食生活および生活活動. *臨床栄養* 81: 775-780, 1992.
  - 23) Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., Naylor, E., Wolfe, L., Zee, P. C. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Medicine* 11: 934–40, 2010.
  - 24) Passos, G. S., Poyares, D., Santana, M. G., D'Aurea, C. V. R., Youngstedt, S. D., Tufik, S., de Mello, M. T. Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. *Sleep Medicine* 12: 1018–27, 2011.
  - 25) Horne, J. a, Staff, L. H. Exercise and sleep: body-heating effects. *Sleep* 6: 36–46, 1983.
  - 26) Atkinson, G., Edwards, B., Reilly, T., Waterhouse, J. Exercise as a synchroniser of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *European Journal of Applied Physiology* 99: 331–41, 2007.
  - 27) Youngstedt, S. D. Effects of exercise on sleep. *Clinics in Sports Medicine* 24: 355–65, xi, 2005.
  - 28) Street, K. National Sleep Foundation © 2003.
  - 29) Ensrud, K. E., Blackwell, T. L., Mangione, C. M., Bowman, P. J., Whooley, M. A., Bauer, D. C., Schwartz, A. V., Hanlon, J. T., Nevitt, M. C. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *Journal of the American Geriatrics Society* 50: 1629–37, 2002.
  - 30) Prinz, P. N., Vitiello, M. V, Raskind, M. A., Thorpy, M. J. Geriatrics: sleep disorders and aging. *The New England Journal of Medicine* 323: 520–6, 1990.
  - 31) Attele, A. S., Xie, J. T., Yuan, C. S. Treatment of insomnia: an alternative approach. *Alternative Medicine Review* 5: 249–59, 2000.

- 32) Horne, J. A., Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology* 4: 97–110, 1976.
- 33) Youngstedt, S. D., O'Connor, P. J., Crabbe, J. B., Dishman, R. K. The influence of acute exercise on sleep following high caffeine intake. *Physiology & Behavior* 68: 563–70, 2000.
- 34) 北島義典, 青木賢宏, 杉本淳永松俊哉. 低強度・高頻度の運動プログラムが不眠感を有する女性高齢者の睡眠に及ぼす影響-ランダム化比較試験-. 体力研究 108: 8-17, 2010.
- 35) Li, F., Fisher, K. J., Harmer, P., Irbe, D., Tearse, R. G., Weimer, C. Tai chi and self-rated quality of sleep and daytime sleepiness in older adults: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 52: 892–900, 2004.
- 36) 坂本むつ子, 小松良子, 河内卓豊川裕之. 地域の疾病構造とそこに在住する高齢者の食生活との関連性について. 栄養学雑誌 45: 23-31, 1987.
- 37) Silva, G. E., Goodwin, J. L., Sherrill, D. L., Arnold, J. L., Bootzin, R. R., Smith, T., Walsleben, J. A., Baldwin, C. M., Quan, S. F. Relationship between reported and measured sleep times: the sleep heart health study (SHHS). *Journal of Clinical Sleep Medicine* : 3: 622–30, 2007.

## 幼児における牛乳摂取頻度と睡眠及び精神発達との関連： 九州・沖縄母子保健研究

福岡大学医学部衛生・公衆衛生学：田中 景子  
三宅 吉博

### 要約

目的：牛乳には必須アミノ酸の一種であるトリプトファンが多く含まれており、睡眠に効果的であるといわれている。しかしながら、牛乳摂取と睡眠との関連に関する疫学研究は存在しない。また、幼児における食習慣に関するエビデンスは非常に少ない。本研究では、前向きコホート研究のデータを活用して、幼児における牛乳摂取および摂取タイミングと睡眠及び社会生活能力との関連について調べた。

方法：睡眠との関連に関する解析では 1238 名、社会生活能力との関連に関する解析では 146 名の 3 歳前後の幼児を対象とした。社会生活能力は、S-M 社会生活能力検査を用いて評価した。性別、母親及び父親の教育歴、テレビ視聴時間および屋外活動時間を補正した。

結果：牛乳摂取頻度と平均 1 日睡眠時間との間には統計学的に有意な差は認めなかった。牛乳摂取頻度が週 1 回以下に比較して、1 日 1 回及び 1 日 2 回以上では、平均夜間睡眠時間は短く、一方、平均午睡時間は長かった。牛乳摂取頻度と社会生活指数との間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

結論：今回の結果より、幼児における牛乳摂取と睡眠及び社会生活能力との間に統計学的に有意な関連は認めなかった。今後、牛乳摂取、睡眠、及び社会生活能力に関して、より詳細で客観的な指標を用いた研究が必要であろう。



## 緒言

牛乳に多く含まれるトリプトファンは必須アミノ酸の一種であり、鎮痛、催眠、精神安定等の効果をもつ脳内物質であるセロトニンの前駆体である。また、セロトニンは、松果体において、睡眠と関係するホルモンであるメラトニンに変換される。このようなメカニズムを基に、牛乳摂取は安眠に効果的であるとの仮説が考えられている。しかしながら、現在のところ、牛乳摂取と睡眠との関連に関するヒトを対象とした疫学研究は、世界的にも存在しない。

一方、近年、子供の食習慣の乱れが指摘されている。幼児期に確立した食習慣を含めた生活習慣は、その後の矯正が困難な場合が多く、確立期に好ましい習慣を身につけることが重要である。幼児期における好ましい食習慣の確立は、その後の長い人生において貴重な財産となり得るであろう。

今回我々は、九州・沖縄母子保健研究（KOMCHS）の3歳時追跡調査のデータを活用して、幼児における牛乳摂取および摂取タイミングと睡眠及び社会生活能力との関連について解析した。

## 方法

### 研究対象者

KOMCHS は出生前開始コホート研究で、母子に係わる様々な健康問題のリスク要因及び予防要因の探索を目的とした多目的コホート研究である。ベースライン調査の詳細は別に報告されている<sup>1)</sup>。平成19年4月よりベースライン調査を開始した。九州及び沖縄県の423産科医療機関において、KOMCHSに関するリーフレット、調査説明受諾同意書、返信用封筒の一式を、外来を受診した全ての妊婦（妊娠32週未満）に手渡して頂いた。KOMCHSについて詳細な説明を受けたい妊婦は調査説明受諾同意書に氏名、連絡先を記入して研究事務局に返送した。研究事務局は妊婦に研究の詳細な説明を行い、最終的な同意を得た後、研究対象者とし、質問調査票等からなる調査キット一式を自宅へ郵送した。対象者は回答済み調査票を研究事務局へ返送した。平成19年度末で妊婦のリクルートを終了し、最終的に、1757名の妊婦が参加した。続いて実施した追跡調査の参加者は以下の通りである。

出生時追跡調査	1590 組の母子
4 ヶ月時追跡調査	1527 組の母子
1 歳時追跡調査	1439 組の母子
2 歳時追跡調査	1362 組の母子
3 歳時追跡調査	1306 組の母子

本研究では、3 歳時追跡調査までの全ての調査に参加した 1306 名のうち、睡眠との関連に関する解析では、必要なデータに欠損の無い 1238 名を対象とし、社会生活能力との関連に関する解析では、必要なデータに欠損の無い 146 名を対象として解析を行った。KOMCHS は福岡大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている。

#### 調査項目

KOMCHS のベースライン調査及び各追跡調査では、自記式質問調査票によりデータを得た。研究対象者は回答後、研究事務局に質問調査票を郵送し、研究事務局スタッフは、記入漏れや不適な回答に対して、電話等で確認を行った。ベースライン調査では、母親及び父親の教育歴に関する情報を得た。出生時追跡調査では、子の性別の情報を得た。3 歳時追跡調査では、月齢 34～35 ヶ月時における牛乳摂取頻度（毎日 4 回以上、毎日 2～3 回、毎日 1 回、週 4～6 回、週 2～3 回、週 1 回、週 1 回未満、飲まなかった）及び牛乳を週 1 回以上摂取している者の牛乳摂取タイミング（朝食時、昼食時、夕食時、夜寝る前、間食時、その他）、夜間睡眠時間、午睡時間、テレビ視聴時間、屋外活動時間の情報を得た。夜間睡眠時間と午睡時間を加算し、1 日の睡眠時間とした。また、3 歳時追跡調査質問票には、S—M 社会生活能力検査の質問項目を含んでおり、これより、社会生活指数（SQ）を算出した<sup>2)</sup>。

#### 統計解析

牛乳摂取は、解析対象者 1238 名の摂取分布に基づいて 4 分位し、睡眠時間及び SQ との関連をそれぞれ共分散分析にて評価した。調整変数には、性別、父親及び母親の教育歴（<13 年、13—14 年、≥15 年）、テレビ視聴時間（<2 時間、≥2 時間）、屋外活動時間（<1 時間、≥1 時間）を用いた。

## 結果

表 1 に解析対象者の基本的特性を示す。1 日あたりの平均睡眠時間はおよそ 11.3 時間であった。1 日あたりの平均テレビ視聴時間、及び屋外活動時間は、それぞれ、2.1 時間と 1.5 時間であった。牛乳摂取頻度は、週 1 回以下、週 2～6 回、1 日 1 回、1 日 2 回以上がそれぞれ、18.6%、25.4%、18.4%及び 37.6%であった。

表 2-4 に牛乳摂取頻度別の平均 1 日睡眠時間、平均夜間睡眠時間、及び平均午睡時間を示す。摂取頻度と平均 1 日睡眠時間との間には統計学的に有意な差は認めなかった。牛乳摂取頻度が週 1 回以下に比較して、1 日 1 回及び 1 日 2 回以上では、平均夜間睡眠時間は有意に短く、一方、平均午睡時間は有意に長かった。

表 5-7 に牛乳の摂取タイミングと睡眠時間との関連を示す。牛乳摂取は間食時が最も多く、次いで朝食時、昼食時、夕食時、就寝前の順であった。平均夜間睡眠時間は、朝食時に摂取する者で最も長く、9.8 時間であった。平均午睡時間は、間食時及び夕食時に摂取する者で 1.7 時間、朝食時及び昼食時に摂取する者で 1.5 時間、就寝前に摂取する者が 1.6 時間であった。

表 8 に牛乳摂取頻度別の平均 SQ を示す。牛乳摂取頻度と SQ との間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

## 考察

トリプトファンから合成されるメラトニンは、松果体から分泌されるホルモンで、深部体温を低下させ、眠りを誘発する<sup>3)</sup>。従って、体内のメラトニンレベルは、睡眠の開始や睡眠の質に影響を与えると考えられる<sup>4)</sup>。過去の日本人学生を対象とした研究で、トリプトファンを豊富に含む朝食、朝食後に太陽光を浴びること、及び夜間の白熱光源への曝露は、夜間の高いメラトニン分泌を維持し、このことにより、寝付きがよく、睡眠の質を高めていることが観察された<sup>5)</sup>。また、2-6 歳の日本人幼児において、朝食でのトリプトファン摂取スコアと朝型-夜型質問紙 (Morningness-Eveningness Questionnaire) スコアとは正の相関があることが観察されており<sup>6)</sup>、トリプトファンの摂取は、睡眠や覚醒に関与していると考えられる。しかしながら、本研究では、幼児における牛乳摂取頻度と

睡眠時間との間には、統計学的に有意な関連は認めなかった。今回の研究では、牛乳の摂取は頻度のみで評価したため、摂取量は不明である。従って、牛乳からのトリプトファンの摂取量についても不明である。牛乳はトリプトファン含有量が多い食品ではあるが、穀類や豆類にもトリプトファンは多く含まれており、トリプトファン摂取における牛乳の寄与率は、低かったのかもしれない。また、本研究対象者は幼児であるため、睡眠の評価は「時間」のみに限られ、睡眠の「質」については、評価できなかった。

本研究では、牛乳摂取と SQ との間には統計学的に有意な関連は認めなかった。SQ との関連に関する解析の対象者は、3 歳時追跡調査までの全ての調査に参加した 1306 名のうち、わずか 146 名である。3 歳時追跡調査質問票には、1 才 - 13 才までの小児の社会生活能力を評価することのできる「S-M 社会生活能力検査」のうち、4 才 11 ヶ月までの質問を含めていた。これは、各質問に、できる（ほとんどできる）或いは機会があればできると思う場合は○、できない（あまりできない）或いは機会があってもできないと思う場合は×をつける形式の質問である。3 才時追跡調査参加者の 9 割近くの保護者は、4 才 11 ヶ月までの質問のほとんどに○をつけていた。つまり、保護者の多くは子供の社会生活能力を高く評価していた。そのため、「S-M 社会生活能力検査」<sup>2)</sup> が定める発達状況を判定できず、解析から除外した。SQ は小児の能力を評価する第三者である記入者の判断によって得られる間接的な指標であり、対象小児と記入者との関係性などを含む様々な要因が、評価に影響を及ぼすと考えられる<sup>7)</sup>。今回の解析対象者 146 名の平均 SQ は 84.5 と、高くなかった。本研究では、高く評価された小児は発達状況が判断できず解析から除外されたため、比較的厳しい評価であった者が解析対象者となったことが考えられる。

本研究の方法論的な長所として、前向きコホート研究であることが挙げられる。また、多くの交絡要因を補正した。

短所として、3 才時追跡調査に参加した 1306 名のうち、睡眠との関連に関する解析では 1238 名、社会生活能力との関連に関する解析では 146 名のデータを活用した。このため、特に社会生活能力との解析では、選択バイアスが結果に影響を与えている可能性が非常に高く、結果を一般化することはできない。事実、本研究の解析対象者は一般集団より、教育歴が高かった<sup>8)</sup>。

## 結論

今回の結果より、幼児における牛乳摂取と睡眠及びSQとの間に統計学的に有意な関連は認めなかった。今後、牛乳摂取、睡眠、及び社会生活能力に関して、より詳細で客観的な指標を用いた研究が必要であろう。

## 文献

1. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Sibling number and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Public Health*. 2011; 11: 561.
2. 三木安正（監修）旭出学園教育研究所・日本心理適性研究所：「新版 S-M 社会生活能力検査」、日本文化科学者
3. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 57: 552-8.
4. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 349: 91-104.
5. Wada K, Yata S, Akimitsu O, Krejci M, Noji T, Nakade M, Takeuchi H, Harada T. A tryptophan-rich breakfast and exposure to light with low color temperature at night improve sleep and salivary melatonin level in Japanese students. *J Circadian Rhythms*. 2013; 11: 4.
6. Nakade M, Akimitsu O, Wada K, Krejci M, Noji T, Taniwaki N, Takeuchi H, Harada T. Can breakfast tryptophan and vitamin B6 intake and morning exposure to sunlight promote morning-typology in young children aged 2 to 6 years? *J Physiol Anthropol*. 2012; 31:11.
7. 緒方康介、子どもの社会生活能力の評価に影響する要因－児童相談所での心理検査結果から－、生活科学研究誌、2006、5、1－9
8. 総務省統計局、平成 12 年国勢調査報告 第 3 巻 人口の労働力状態、就業者の産業（大分類）、教育 その 2 都道府県・市区町村編 40 福岡県

表 1. 対象幼児の基本的特性 (N=1238)

変数	n (%) or mean (SD)
性別	
男	574 (46.4)
女	664 (53.6)
母親の教育年数	
< 13	265 (21.4)
13-14	412 (33.3)
≥ 15	561 (45.3)
父親の教育年数	
< 13	366 (29.6)
13-14	184 (15.1)
≥ 15	685 (55.3)
睡眠時間 (1日あたり)	11.3 ± 0.85
テレビ視聴時間 (1日あたり)	2.1 ± 1.4
屋外活動時間 (1日あたり)	1.5 ± 1.1
牛乳摂取頻度	
週 1 回以下	230 (18.6)
週 2 ~ 6 回	314 (25.4)
1 日 1 回	228 (18.4)
1 日 2 回以上	466 (37.6)

表 2. 牛乳摂取頻度別の平均 1 日睡眠時間 (N=1238)

牛乳摂取頻度	調整済み平均 1 日睡眠時間 <sup>1</sup> (95% CI)
週 1 回以下	11.3 (11.2-11.4)
週 2 ～ 6 回	11.2 (11.1-11.3)
1 日 1 回	11.3 (11.2-11.4)
1 日 2 回以上	11.3 (11.2-11.4)

<sup>1</sup>性別、両親の学歴、テレビ視聴時間、屋外活動時間で調整

表 3. 牛乳摂取頻度別の平均夜間睡眠時間 (N=1238)

牛乳摂取頻度	調整済み平均夜間睡眠時間 <sup>1</sup> (95% CI)
週 1 回以下	9.9 (9.8-10.0)
週 2 ～ 6 回	9.8 (9.7-9.8)
1 日 1 回	9.7 (9.6-9.8)*
1 日 2 回以上	9.6 (9.6-9.7) *

<sup>1</sup>性別、両親の学歴、テレビ視聴時間、屋外活動時間で調整

\*p<0.05

表 4. 牛乳摂取頻度別の平均午睡時間 (N=1238)

牛乳摂取頻度	調整済み平均午睡時間 <sup>1</sup> (95% CI)
週 1 回以下	1.4 (1.3-1.5)
週 2 ～ 6 回	1.5 (1.4-1.6)
1 日 1 回	1.6 (1.5-1.7)
1 日 2 回以上	1.7 (1.6-1.8) *

<sup>1</sup>性別、両親の学歴、テレビ視聴時間、屋外活動時間で調整

\*p<0.05



表 5. 牛乳摂取タイミング別の平均 1 日睡眠時間 (N=1058)

牛乳摂取タイミング	n	平均 1 日睡眠時間 (SD)
朝食時	653	11.3±0.8
昼食時	261	11.2±0.8
夕食時	216	11.3±0.8
就寝前	132	11.2±0.9
間食時	732	11.3±0.8

表 6. 牛乳摂取タイミング別の平均夜間睡眠時間 (N=1058)

牛乳摂取タイミング	n	平均夜間睡眠時間 (SD)
朝食時	653	9.8±0.8
昼食時	261	9.7±0.8
夕食時	216	9.6±0.8
就寝前	132	9.6±0.7
間食時	732	9.6±0.7

表 7. 牛乳摂取タイミング別の平均午睡時間 (N=1058)

牛乳摂取タイミング	n	平均午睡時間 (SD)
朝食時	653	1.5±0.9
昼食時	261	1.5±0.9
夕食時	216	1.7±0.8
就寝前	132	1.6±0.9
間食時	732	1.7±0.8

表 8. 牛乳摂取頻度別の平均社会生活指数 (N=146)

牛乳摂取頻度	n	調整済み社会生活指数 <sup>1</sup> (95% CI)
週 1 回以下	30	86.1 (82.4-89.7)
週 2 ~ 6 回	38	84.6 (81.3-87.9)
1 日 1 回	25	83.1 (79.1-87.0)
1 日 2 回以上	53	84.1 (81.4-86.8)

<sup>1</sup>性別、両親の学歴、テレビ視聴時間、屋外活動時間で調整

発行：牛乳乳製品健康科学会議  
編集：一般社団法人Jミルク

住所 〒104-0045 東京都中央区築地4丁目7番1号 築地三井ビル5階  
TEL.03-6226-6351 FAX.03-6226-6354  
ホームページアドレス <http://www.j-milk.jp/>



牛乳乳製品健康科学会議  
乳の学術連合