

「牛乳による肥満因子の制御に関する研究」 —特定保健指導対象者の成人男性における糖代謝と 脂質代謝に及ぼす牛乳の影響—

北海道大学創成研究機構研究部	松本 恵
共同研究者 北海道大学創成研究機構研究部	矢島 高二
北翔大学生涯スポーツ学部スポーツ教育学科	吉田 真
北翔大学生涯学習システム学部健康プランニング学科	上田 知行
北翔大学大学院生涯学習学研究科生涯学習 システム学部健康プランニング学科	小田 史郎
北翔大学生涯学習システム学部健康プランニング学科	沖田 孝一

要約

【目的】 乳製品を日常的に摂取することは、疫学調査で抗肥満効果があると報告されている。本研究では牛乳と肥満の関係を明らかにするため、牛乳を毎日1回、食事の前に飲むことによって、脂質代謝や糖代謝に影響が見られるか介入試験によって検討した。

【実験方法】 25-55歳でBody Mass Index (BMI) が25-30までの肥満傾向の男性34名に対し、一ヶ月間毎朝食前に牛乳または水（200mL）を摂取させた。試験期間の前後に体重測定、体脂肪をインピーダンス法で測定、血圧を血圧脈波検査装置で測定、さらに空腹時の血糖値や血中インスリン濃度などの血液生化学検査を実施した。また、身長と腹囲を計測し、食物摂取頻度調査FFQgを用いて、検査当日の1週間前の食事と食意識について調査を行った。

【結果と考察】 試験終了後の体重、体脂肪、腹囲、血液中の脂質（総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪）は牛乳摂取群と水摂取群の両群ともに有意な差は見られなかった。また、空腹時の血糖値、血中インスリン濃度、HbA1cなどの糖代謝に関わる検査結果も試験前後で両群とも大きな変化は見られなかった。このことから、1ヶ月間の牛乳付加は平均BMI26の肥満傾向の壮年男性においてもさらなる肥満を誘発することは無いが、顕著な抗肥満効果は見られないことが示された。

食事調査の結果、牛乳摂取群は、総エネルギー摂取量の減少が見られず、むしろ牛乳のカロリー一分の増加が観察された。このことから、牛乳摂取による、食事量への減少の影響は無いことが示唆された。推定栄養成分摂取量の介入前後変化値ではカルシウムが牛乳群で高値を示し、推定食品群別摂取量では牛乳群で牛乳・乳製品摂取量が増加し、食事バランスが改善されたことが考えられた。さらに、血清鉄濃度も水群と比較して牛乳群で変化値が高値を示し、毎日牛乳を摂取することは食生活を改善し、貧血症状を改善する効果が期待された。

【結論】 牛乳を一ヶ月間、毎朝食前に摂取することは、顕著な抗肥満効果は見られなかったが、食生活を改善する効果は期待された。今後、介入期間の延長や運動との組み合わせによる抗肥満効果について検討する必要がある。

緒言

乳製品を日常的に摂取することは健康にとって有益であると信じられている。近年、疫学的調査において、海外では牛乳の日常的飲用による抗肥満効果が報告され (1, 2)、日本人を対象とした調査でも乳製品の摂取頻度が高いほど、メタボリックシンドローム発症率が低いことが報告された (3)。このように牛乳には肥満を制御する作用が期待されるが、実際に乳製品を摂取する介入試験の報告は少なく、肥満抑制との関係を詳細に調べた研究報告はほとんどない。また、食生活の中で乳製品をどれくらい、どのようなタイミングで摂取することが最も健康的であるか、すなわち、抗肥満効果が発揮されるのかについては科学的根拠を示した研究がない。これまで、私たちは、ラットに牛乳を毎日朝食時に摂取させることによって、食後の高血糖と血液中インスリン濃度の上昇が抑えられ、結果的にインスリン感受性が改善されることを明らかにしてきた (4)。そこで、私たちはヒトにおいても、動物試験で見られたような、長期的な朝食時の牛乳の摂取が抗肥満効果を発揮するのかどうか、興味を持った。

これまでの研究から、朝食時の牛乳の長期摂取は糖代謝を改善することが考えられたため、第一にヒトにおいてもこの作用が確認できるか明らかにするため、北海道札幌市近郊の男性でBMI25以上の軽度肥満者を対象として、牛乳を朝食に摂取する食習慣を継続してもらい、その後の体組成や血液生化学検査、食事内容の変化に影響があるか調べた。

実験方法

被験者：北海道札幌市と江別市在住の25-55歳までの健康な男性で、BMI25以上の方をボランティアとして募集した。その際、事前アンケートにより、重篤な乳糖不耐症の方、乳製品を週5回以上摂取する方、投薬治療中の方は試験の対象外とした。また、介入前の血液検査と体組成検査によって、糖尿病、高血圧症、高脂血症が疑われる方、BMI31以上の方は被験者から除外した。

試験方法：対象者をBMIや腹囲、年齢、喫煙率（試験参加者中喫煙者は17名）などが等しくなるようにランダムに2組みに分け、1ヶ月間毎朝、朝食前に水200mLもしくは牛乳200mL（明治のおいしい牛乳ブリックパック）を飲用していただいた。牛乳は一週間毎に自宅に郵送された。試験期間中の食事内容はとくに制限を設けなかった。介入の前後の検診日にエクセル栄養君FFQを用いて、一週間の食事内容と生活活動状況について調査した。また介入前後の検診日に、体重、体脂肪（BIOSPACE、In body730）、血圧（FUKUDA DENSHI、VaSera-1000）、腹囲（直接計測）を測定した。検診はすべて北翔大学北方圏生涯スポーツ研究センター（スポル）の検診室にて行われた。検診日の前日は午後9時までに夕食を済ませ、当日は朝食や牛乳の飲用を禁止し、午前9-10時の間に採血、体組成測定を行った。

1. 血液検査項目：血糖値、ヘモグロビンA1c、インスリン、アディポネクチン、中性脂肪、遊離脂肪酸、総ケトン体、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、過酸化脂質、AST、ALT、 γ -GTP、血清鉄、不飽和鉄結合能、尿酸。
2. 体組成測定：体重、体脂肪率、除脂肪率、腹囲。
3. 食事調査：Microsoft Excelアドインソフト（KENPAKUSYHA、エクセル栄養君Ver. 3.0）の食物摂取頻度調査FFQgをもとにした調査用紙により、24時間思い出し法ならびに食品摂取頻度法を用い、食品群別に摂取量を割り出し、第5次改定日本人の栄養所要量に記載されている食品構成表から作成した食品群別荷重平均成分値を使って栄養価計算を行った。

統計処理方法：統計処理ソフトのSAS (SAS Institute Japan、JMP8) を用いて、各測定数値を平均値と標準誤差 (Mean±SEM) で表し、有意差検定にはTurky's post hoc testを用いた。なお、介入前後の変化値は介入前の数値から介入後の数値を差し引いた値とし、Student's t-testを用いて検定を行った。

倫理規定：本試験は北翔大学倫理委員会の定める倫理規定に従い試験計画が立てられ、委員会の審査を受け、承認を得た。また、被験者に対する十分な試験内容の説明の後、試験参加の同意を得、実施された。

結果

試験に参加した被験者は牛乳摂取群17名、水摂取群17名全員が試験中に体調不良や個人の理由により試験を中断することはなかった。

介入前後の体重、体脂肪量、腹囲、血圧には牛乳摂取群、水摂取群の両群ともに変化は見られなかった (表1)。血液生化学検査による血糖値、ヘモグロビンA1c、インスリン、アディポネクチン、中性脂肪、遊離脂肪酸、総ケトン体、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、過酸化脂質、AST、ALT、 γ -GTP、不飽和鉄結合能、尿酸値には、介入前後で両群とも変化が見られなかった (表2)。血清鉄は介入前後の変化値を水群と比較して、牛乳群で有意に高値を示した。

食事調査と生活活動調査の結果、牛乳群で牛乳および乳製品の推定食品群別摂取量が介入後に有意に増加した。また、食品成分別の推定摂取量ではカルシウム摂取量が介入後に水群と比較して高値を示した (表3、図3、4、5)。その他の食品群、食品成分摂取量に両群ともに介入前後の有意な変化は見られなかった。また、生活活動における質問項目において、睡眠時間や活動強度などの各項目に介入前後、または牛乳、水群の違いによる変化は見られなかった。

考察

本試験では、軽度肥満 (BMI25-30、平均BMI26) の成人男性を対象に、1ヶ月間牛乳を毎朝飲んでいただき、その前後の血液生化学データ、体重、体組成、血圧、腹囲や食事生活内容に変化が見られるかを調べた。その結果、牛乳を一ヶ月間毎日摂取しても、体重や体脂肪、血中脂質 (総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪など) には大きな影響を与えないことがわかった。今回摂取していただいた牛乳200mLは約130kcalのエネルギーがあり、毎日の食生活に牛乳を付加することは水摂取群と比較して摂取エネルギーの増加が見込まれ、肥満を誘発するのではないかという懸念があった。一方、普段の食事に牛乳を付加することにより、被験者が意識的にその他の食事内容を制限したり、または、膨満感などから食事量が減少することも考えられた (5)。今回の試験では対照としてカロリーの無い水を用いたため、食欲などに対する影響を詳細には比較することはできなかったが、牛乳群において統計的に有意な差では無いが、約130kcalの総摂取エネルギーの増加が見られた (図3)。これらのことから本試験で用いた、200mLの牛乳の摂取では、肥満を誘発する影響は見られず、また、食事摂取量に大きな影響も与えないことが明らかとなった。

カルシウムの十分な補給は抗肥満効果を持つことが報告されている (6)。また、これまでの乳製品の摂取頻度と抗肥満効果を調べた疫学調査研究では、乳製品を多く摂取するほどメタボリ

ックシンドローム発症の危険率が低下することが報告されているが、このメカニズムとして、牛乳中のカルシウムが主な作用物質ではないかと議論されている（7）。本研究においても、食事調査による推定カルシウム摂取量は牛乳群で水群と比較して増加傾向を示した（表3、図4）。介入前の食事調査による推定カルシウム摂取量は、両群ともに食事摂取基準2010の男性30-49歳の推奨量667mg（8）を下回る値であり、ミネラル不足が懸念されたが、牛乳を付加することによって、カルシウムを補給することができたと考えられる。このことが、余分なカロリーを摂取しているにも関わらず、体重増加に至らなかったことと関係があるかもしれないが、対照群にも牛乳摂取群と同等のミネラルを付加した試験などを行い、詳細に抗肥満効果を評価する必要があるであろう。

これまで、私たちはラットを用いた動物試験で朝食前の牛乳摂取がインスリン感受性を改善することを明らかにしてきた（4）。本試験において、介入後の空腹時の血糖値とインスリン濃度、HOMA-Rは両群ともに介入前と変化は見られなかった。動物試験のデータでは、7週間の牛乳摂取によってインスリン感受性が改善される変化が見られたが、今回の試験では介入期間が1ヶ月と短く、動物差を考慮しても、糖代謝の変化を観察するには、さらに長期の介入が必要だったかもしれない。今後、今回の試験結果を受けて、さらに長期の介入試験が実施されることが期待される。

牛乳群で介入前後の血清鉄の変化値が水群と比較して高値を示したことについて、牛乳を毎日摂取することが、貧血症状を改善する可能性が示された。成人男性における鉄欠乏性貧血の発症率は女性と比較して低く、数%と考えられているが（9）、本試験での被験者には血清鉄が正常基準値外の60mg/dL以下の被験者が両群合わせて3名、基準値内ではあるが、低めの60-80mg/dLの被験者が5名であり、不飽和鉄結合能の基準値外である、260mg/dL以上の被験者は20名となり、総被験者の半数以上を占めた。今回は血中ヘモグロビンを測定していないので、各被験者の貧血症状を詳細に判断することはできないが、血清鉄と不飽和鉄結合能の数値から判断して、鉄欠乏性の貧血症状を潜在的に有している被験者が多かったようである。本試験において、血清鉄が低く、不飽和鉄結合能が低い被験者が一般成人男性の割合よりも高かったことについて、BMI25以上の男性を募集したため、肥満と貧血になんらかの関係があるかもしれない（10）。しかし、軽度の貧血症状に牛乳の摂取が明らかに改善効果を示したことは興味深い。牛乳には直接的に鉄分が多く含まれているわけではない。かつ、短期の投与実験では牛乳中のカルシウムの摂取が鉄分の吸収を減少させる影響があることが報告されている（11）。しかし、牛乳中に含まれるカゼインホスホペプチド（CPP）はカルシウムの吸収だけでなく、鉄分の吸収にも促進効果を持つことが期待されている（12）。さらに、牛乳中に3%含まれるタンパク質の摂取が鉄輸送タンパクの増加などを誘引するなど、食事バランスを整えるために好影響を与えたかもしれない（13）。今後、牛乳摂取と成人男性で肥満者の貧血症状の詳細な関係についてはさらなる研究が必要である。

食生活調査の中の生活活動量や睡眠時間について、牛乳を毎日摂取することでの影響は見られなかった。睡眠前の牛乳の摂取は、睡眠の導入を促すことが知られているが（14）、今回の試験では朝食時の摂取であったため、睡眠への大きな影響が見られなかったのかもしれない。一方、乳タンパクの摂取は運動後の筋肉の修復を促す効果があることが報告されている（15）。今後、肥満者のダイエットプログラムとして、定期的なトレーニングを組み合わせた際の牛乳摂取の影

響を明らかにすることは大変興味深い。長期的な牛乳の摂取が身体活動量や精神面に与える影響についてより詳細な研究が進むことが望まれる。

結論

牛乳を一ヶ月間、毎朝食前に摂取することは、顕著な抗肥満効果は見られなかったが、食生活を改善する効果は期待された。今後、介入期間の延長や運動との組み合わせによる抗肥満効果について検討する必要がある。

引用文献

1. Elbon MS, Johnson AM, Fischer GJ. Milk consumption in older americans. *Am. J. public Health*, 1994; 88: 1221-24
2. Summerbell CD, Watts C, Higgins JP, Garrow JS. Randomised controlled trial of novel, simple, and well supervised weight reducing diets in outpatients. 1997; 317: 1487-89.
3. 大塚 礼, 玉腰 浩司, 下方 浩史, 豊嶋 英明, 八谷 寛 (2009) 職域中高年男性におけるメタボリックシンドローム発症に関連する食習慣の検討 . *日本栄養・食糧学会誌* 62: 123-129 .
4. Matsumoto M, Inoue R, Tsuruta T, Hara H, Yajima T. Long-term oral administration of cows' milk improves insulin sensitivity in rats fed a high-sucrose diet. *Br J Nutr.* 2009;102:1324-33. 5.
5. Harper A, James A, Flint A, Astrup A. Increased satiety after intake of a chocolate milk drink compared with a carbonated beverage, but no difference in subsequent ad libitum lunch intake. *Br J Nutr.* 2007;97:579-83.
6. Pilvi TK, Harala S, Korpela R, Mervaala EM. Effects of high-calcium diets with different whey proteins on weight loss and weight regain in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Br J Nutr.* 2009;102:337-41.
7. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005;28:2926-32.
8. 厚生労働省 日本人の食事摂取基準 (2010年版) カルシウム ; 195-98
9. Shimomura T, Wakabayashi I. [Regional differences in prevalence of anemia found by periodic health checkups at workplaces in Japan] *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* 2010;52:21-7
10. Ausk KJ, Ioannou GN. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:2356-61.
11. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1461S-1467S.
12. Kibangou IB, Bouhallab S, Henry G, Bureau F, Allouche S, Blais A, Guérin P, Arhan P, Bouglé DL. Milk proteins and iron absorption: contrasting effects of different

caseinophosphopeptides. *Pediatr Res.* 2005;58:731-4.

13. Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition--a review. *Lipids Health Dis.* 2007;6:25.
14. Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Fromentin G, Tomé D, Even PC. A tryptic hydrolysate from bovine milk alphaS1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress. *Peptides.* 2006;27:1476-82
15. Buckley JD, Thomson RL, Coates AM, Howe PR, DeNichilo MO, Rowney MK. Supplementation with a whey protein hydrolysate enhances recovery of muscle force-generating capacity following eccentric exercise. *J Sci Med Sport.* 2010;13:178-81.

表 1 体組成データと血圧

	水群		牛乳群	
	介入前	介入後	介入前	介入後
年齢	40.7±2.8	40.7±2.8	41.6±2.7	41.7±2.8
体重 (kg)	80.3±2.3	79.9±2.3	78.5±2.2	78.1±2.3
BMI	26.5±0.4	26.4±0.4	26.4±0.5	26.4±0.5
体脂肪量 (%)	26.9±1.0	27.0±1.1	25.8±1.2	26.0±1.2
除脂肪量 (%)	41.1±0.6	41.0±0.6	41.8±0.7	41.7±0.7
腹囲 (cm)	92.9±1.7	92.4±1.8	92.3±1.8	91.8±1.8
最高血圧 (mmHg)	130.0±3.4	130.9±3.2	129.9±2.9	128.5±2.9
最低血圧 (mmHg)	82.4±2.4	83.8±2.6	79.4±1.9	78.9±1.8

表 2 血液データ

	水群		牛乳群	
	介入前	介入後	介入前	介入後
総タンパク (g/dL)	7.5±0.1	7.4±0.1	7.4±0.1	7.5±0.1
GOT (単位/L)	25.2±2.1	22.8±1.8	26.4±1.8	22.8±1.1
GPT (単位/L)	37.2±4.8	30.3±3.5	33.5±4.4	31.0±3.0
γGTP (単位/L)	57.8±10.6	54.5±10.9	41.2±8.0	38.4±5.9
血清鉄 (μg/dL)	121.8±8.2	117.4±7.8	117.6±10.4	131.2±9.7
UIBC (μg/dL)	278.8±8.6	264.6±11.5	275.1±12.9	262.0±14.3
T-CHO (mg/dL)	224.7±7.1	210.5±7.6	226.8±10.4	222.3±10.2
LDL (mg/dL)	134.5±7.1	127.8±7.3	133.4±9.2	133.4±9.1
HDL (mg/dL)	58.7±2.7	56.3±2.8	60.4±2.6	59.1±4.1
中性脂肪 (mg/dL)	127.7±15.1	127.2±15.7	126.6±11.8	125.4±13.9
遊離脂肪酸 (mEq/l)	0.6±0.0	0.5±0.0	0.5±0.0	0.5±0.0
CRE (mg/dL)	0.9±0.0	0.8±0.0	0.9±0.0	0.9±0.0

尿酸値 (mg/dL)	6.1±0.3	6.0±0.4	6.3±0.3	6.2±0.2
アルブミン (g/dL)	4.7±0.1	4.7±0.1	4.6±0.0	4.7±0.1
血糖値 (mg/dL)	91.9±2.5	92.5±2.2	91.5±2.2	90.2±1.9
HbA1c (%)	4.9±0.1	4.8±0.1	4.9±0.1	4.9±0.1
インスリン (単位/L)	10.0±0.8	9.9±0.4	10.3±0.6	9.9±0.5
HOMA-R	2.3±0.2	2.3±0.1	2.3±0.1	2.2±0.1
ケトン体 (mg/dL)	57.8±11.3	55.6±8.8	40.4±2.4	38.2±2.9
アディポネクチン (mg/L)	7.4±0.5	6.7±0.4	7.2±0.4	7.0±0.5

GOT ; アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GPT; グルタミン酸・ピルビク・トランスアミナーゼ、 γ GTP; γ -グルタミルトランスフェラーゼ、UIBC ; 不飽和鉄結合能、T-CHO ; 総コレステロール、LDL ; LDL-コレステロール、HDL ; HDLコレステロール、CRE ; クレアチニン、HbA1c ; ヘモグロビン A1c、HOMA-R; インスリン抵抗性指標

表 3 食品成分別摂取エネルギーと牛乳・乳製品摂取量、生活活動強度

	水群		牛乳群	
	介入前	介入後	介入前	介入後
エネルギー (kcal)	2188±81	2244±78	2151±89	2280±108
水分 (g)	942±47.2	1002±42.3	941±81.7	1035±69.5
たんぱく質 (g)	67.2±3.3	74.5±4.2	63.2±4.1	71.2±5.0
脂質 (g)	63.9±3.7	69.3±4.4	60.0±5.3	71.6±6.0
炭水化物 (g)	244.2±8.0	250.7±11.7	240.9±15.8	251.1±16.4
灰分 (g)	14.5±0.6	15.4±0.8	13.9±1.2	16.1±1.5
ナトリウム (mg)	3409±187	3574±220	3179±307	3656±461
カリウム (mg)	1927±76.1	2089±104	1921±172	2196±160
カルシウム (mg)	428.1±28.8b	452.9±32.0ab	429.5±55.3b	573.4±42.6a
マグネシウム (mg)	217.5±8.3	236.2±11.8	210.7±15.9	235.2±16.7
リン (mg)	935.1±40.0	1035±54.3	908.5±68.9	1065±71.4
鉄 (mg)	6.9±0.4	7.1±0.4	6.3±0.4	7.0±0.5
亜鉛 (mg)	8.1±0.3	8.9±0.5	7.9±0.5	8.7±0.5
β カロテン当量 (μ g)	2168±234	2268±260	2585±274	2829±257
ビタミンD (μ g)	7.9±0.4	8.7±0.7	8.4±0.2	9.0±0.2
牛乳・乳製品 (g)	99.4±26.9b	97.0±24.2b	85.2±23.7b	214.4±25.9a
活動強度 (PAL)	1.8±0.1	1.8±0.1	1.7±0.1	1.7±0.1

PAL; Physical Activity Level

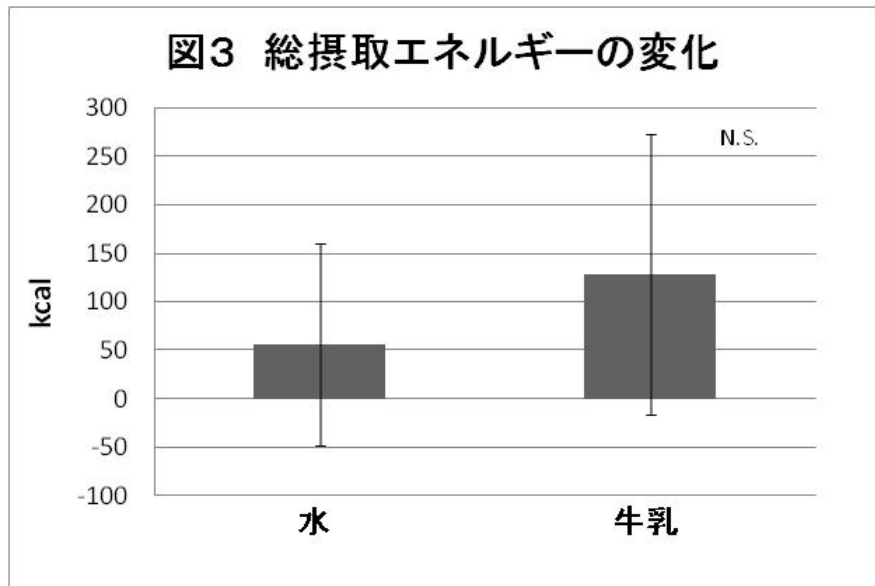
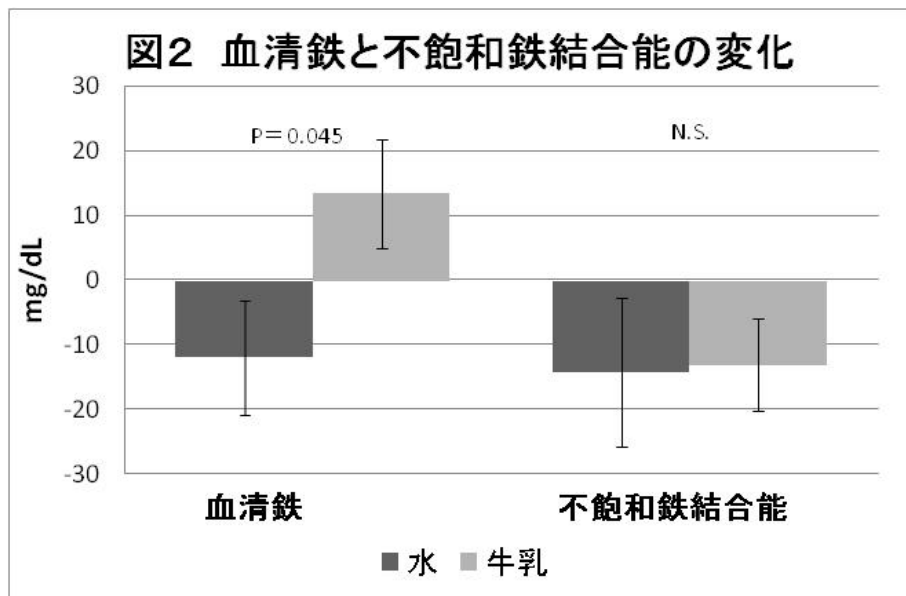
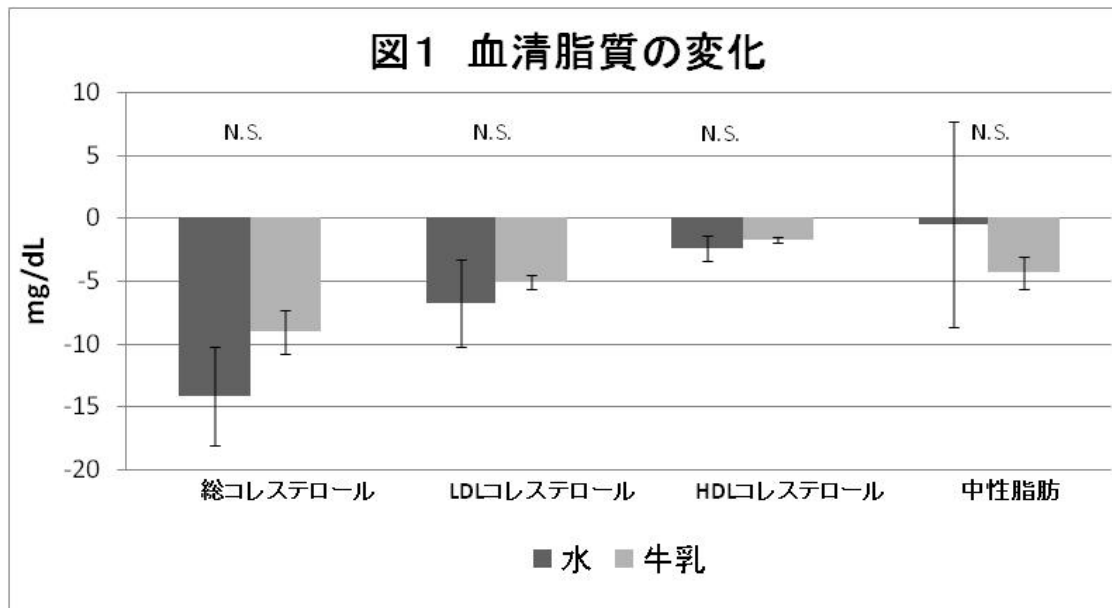


図4 カルシウム摂取量の変化

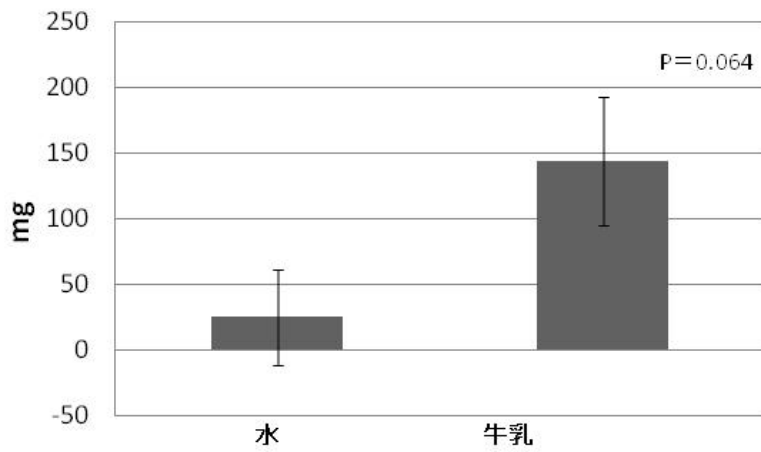


図5 牛乳・乳製品摂取量の変化

