

# 研究の進捗状況および成果報告

MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton

大久保 公美

## 1. 研究の背景および目的

加齢に伴う生体内の活性酸素による酸化ストレスの蓄積が、生活習慣病の発症や老化そのものに関係していることが示唆されており、これまで多くの細胞および動物実験の研究成果から食品中の抗酸化成分（ビタミン C、E、カロテノイド、ポリフェノール等）が生体組織への酸化ストレスの軽減に有効に働くことが報告されている。これらの仮説を支持する複数の観察疫学研究も報告されているが、ビタミン E や  $\beta$ -カロテンを用いた無作為割付介入試験からの見解は一致していない。その理由の1つとして、これまでの栄養疫学研究は、“単一”の抗酸化成分のみに注目したものがほとんどであり、食事に含まれる他の抗酸化成分や栄養素間の生体内における生理学的な相互作用や累積効果が十分に考慮されていなかったことが挙げられる。そこで本研究では、食品中に含まれるすべての抗酸化成分の抗酸化力を総合的に評価する指標として食事の総抗酸化能（total antioxidant capacity : TAC）に着目し、疫学研究用にその評価手法を確立するとともに、観察疫学研究の既存データセットを活用して食事抗酸化能と健康状態との関連について検討することを目的とした。

## 2. 使用する既存データベース（The Hertfordshire Cohort Study）

1931~1939年にイギリスのハートフォードシャー地域に生まれ、現在もなお同地域に居住している2942名（男性1551名、女性1391名）から得られた食事質問票による食品・栄養素摂取量、既往歴、社会経済状況、生活習慣全般に関する項目（以上、訪問によるインタビュー調査）ならびに身体計測、肺活量、血液データ（血清脂質、糖代謝マーカー等）、握力、運動機能（調査クリニックで実施）に関するデータベースを用いた。

## 3. 食事 TAC の評価手法の確立

大規模疫学研究で汎用される食事質問票から習慣的な食事の TAC を算出する解析プログラムを確立するために、食事質問票に記載されている129項目の個々の食品ならびに5項目のアルコール飲料に対し、各食品の特性を考慮しながら、食品中の TAC を測定した世界中の研究を収載した文献（1-5）から最もふさわしい食品を抽出し、その TAC の測定値をあてはめた。そして、すべての食品の TAC 値を合計することにより、食事全体の TAC スコアを算出した。なお、TAC については、現在までに複数の測定方法が確立されている。そのため、本研究では、測定データの充実度および先行の疫学研究との比較可能性の観点から、Oxygen radical absorbance capacity (ORAC)（文献1, 2）、ferric-reducing ability of plasma (FRAP)（文献3）、total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP)（文献4, 5）および trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC)（文献4, 5）の4種類の測定法による TAC を推定するための解析プログラムを確立した。

FRAP および TEAC によって推定された TAC は、女性よりも男性の方が有意に高い値を示したが（いずれも  $p$  値  $< 0.01$ ）、ORAC および TRAP による TAC は男女で差はなかった。続いて、食事中 TAC に対する食品の寄与率を検討したところ、FRAP, TRAP および TEAC による TAC は主にコーヒー、紅茶、果物、野菜から由来しており、その割合は75%以上を

占めていた。一方、ORAC は主に野菜、果物、紅茶、いも類から由来していた。なお、FRAP、TRAP、TEAC は相互に相関が高く（相関係数  $r=0.90-0.99$ ）、一方、ORAC との相関は低かった（ $r=0.09-0.45$ ）。

#### 4. 食事 TAC と健康状態との関連

##### 1) 糖尿病代謝関連マーカーとの関連

酸化ストレス（生体内での活性酸素の産生と抗酸化による防御システムの不均衡）がインスリン抵抗性および 2 型糖尿病発症に関与していることが報告されており、食事の抗酸化成分がそれらの予防に有効であることが示唆されている。しかし、食事の抗酸化能と糖代謝関連マーカーとの関連を検討した観察疫学研究は非常に少ない。特に、加齢とともに酸化ストレスが増加し、さらに抗酸化による防御能力も低下する高齢者を対象とした研究は存在しない。そこで、イギリス・ハードフォードシャー地域に居住する 59~73 歳の高齢者 2694 名（男性 1441 名、女性 1253 名）を対象に、食事の TAC と糖代謝関連マーカーとの関連を検討した。食事の TAC は、前述（3. 食事 TAC の評価手法の確立）のとおり、食事質問票から推定した ORAC、FRAP、TRAP、TEAC による TAC スコアを用いた。糖代謝およびインスリン抵抗性のマーカーとして、75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）から得た空腹時ならびに OGTT2 時間時の血糖値、インスリン濃度ならびに Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance（HOMA-IR）を用いた。

男性では、4 種類すべての TAC と空腹時インスリン濃度および HOMA-IR と有意な負の関連を示し、ORAC を除く他の 3 種類の TAC は OGTT2 時間時血糖値とも負の関連を示した。なお、空腹時血糖値および OGTT2 時間時インスリン濃度との関連は見られなかった。一方、女性では、ORAC と OGTT2 時間時血糖値を除き、4 種類すべての TAC は一貫して空腹時および OGTT2 時間時の血糖値、インスリン濃度、HOMA-IR と負の関連を示した。この関連は、特に肥満女性（ $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$ ）でより顕著に認められた。以上の結果から、食事の抗酸化能は、高齢者（特に肥満女性）において、糖代謝に予防的な影響を与えている可能性が示唆された。

なお、本研究結果に関する論文は、Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases に受理されており、現在印刷中である。

##### 2) 肺機能との関連

バランスの不良な食事パターンは、肺機能の低下と関連していることが報告されている。しかし、これは野菜や果物などの抗酸化成分を多く含む食品の摂取量が少ないことによるものなのか、それとも過酸化物質の原因となる加工肉などの高摂取が原因なのかどうか明らかになっていない。そこで、イギリス・ハードフォードシャー地域に居住する 59~73 歳の高齢者 2942 名（男性 1551 名、女性 1391 名）を対象に、肺機能と呼吸機能の過酸化/抗酸化バランスに影響を与えると考えられる食品（加工肉および野菜・果物）の個別および相互作用を検討した。なお、食事の抗酸化能は野菜・果物のみから由来しているわけではないため、食事のすべての食事能を把握するために TAC も用いた。

影響を与えると考えられるすべての交絡要因を調整したところ、男女ともに、加工肉摂取量と 1 秒量（Forced expiratory volume in 1 s :  $FEV_1$ ）、努力性肺活量（Forced vital capacity : FVC）および 1 秒率（ $FEV_1/FVC$ ）と有意な負の関連を示し、野菜・果物摂取量および TAC は  $FEV_1$  および FVC と正の関連を示した。男性では、加工肉摂取量と  $FEV_1$

との負の関連は、特に野菜・果物の摂取量が少ない者（交互作用 p 値 0.035）および TAC 値が低い者（交互作用 p 値 0.025）でより顕著に認められた。また FEV<sub>1</sub>/FVC は、加工肉摂取量が多く、かつ喫煙者でより低い値を示した（交互作用 p 値 0.022）。以上の結果から、加工肉の摂取は、高齢者において肺機能の低さに関連しており、特に男性で野菜・果物類や TAC などの食事由来の抗酸化成分の摂取量が少ない者、さらに喫煙者でより顕著であることが明らかとなった。

なお、本研究結果に関する論文は、European Respiratory Journal に受理されており、現在印刷中である。

### 3) その他

加齢に伴う酸化ストレスと関連する健康状態および疾患として、上記のアウトカム以外に、握力、血清脂質、骨密度、各種疾患（主に循環器疾患）の罹患率・死亡率との関連について解析を行った。ほとんどのアウトカムで TAC との関連が認められなかった。一方、骨密度および握力については、正の関連が認められたものの結果の解釈が難しく、現在までに論文執筆には至っていない。

## 5. 参考文献

1. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 4026–37.
2. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service: USDA Database for the Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Selected Foods, Release 2. Maryland: Nutrient Data Laboratory; 2010.
3. Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bohn SK, Dragland S, Sampson L, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J* 2010; 9: 3.
4. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, Del Rio D, Salvatore S, Bianchi M, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr* 2003; 133: 2812–9.
5. Pellegrini N, Serafini M, Salvatore S, Del Rio D, Bianchi M, Brighenti F. Total antioxidant capacity of spices, dried fruits, nuts, pulses, cereals and sweets consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 1030–8.

## 6. 業績（論文）

1. Okubo H, Syddall HE, Phillips DIW, Sayer AA, Dennison EM, Cooper C, Robinson SM, The Hertfordshire Cohort Study Group. Glucose tolerance in older people is related to dietary total antioxidant capacity: The Hertfordshire Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (in press).
2. Okubo H, Shaheen SO, Ntani G, Syddall HE, Sayer AA, Dennison EM, Cooper C, Robinson SM, The Hertfordshire Cohort Study Group. Processed meat consumption and lung function: modification by antioxidants and smoking. *Eur Res J* (in press)

## 7. 業績（学会発表）

1. Okubo H, Shaheen SO, Ntani G, Syddall HE, Sayer AA, Dennison EM, Cooper C, Robinson SM, The Hertfordshire Cohort Study Group. Association between processed meat consumption and lung function among older men and women: modification by fruit and vegetable consumption. University of Southampton Research on Ageing Exhibition 2013. 5<sup>th</sup> September, Southampton, UK.