

# 先進的な栄養学による坂戸市民の健康づくり

研究代表者 香川靖雄  
(女子栄養大学副学長 教授)

## 研究の概要

### 研究目的

国民の健康増進のため本学が坂戸市民と協力し先進的な栄養学の応用によって10万市民のQALY(質調整余命 Quality Adjusted Life Years)を増進し、医療介護費を削減し、その成果を全国民の健康に応用できる指針を作る。

### 研究の背景とQALY重視

現在の日本では470万人に要介護高齢者が増加し、医療介護費から財政危機を招いている。今までの日本は、平均余命の長さを誇ってきたが、生活習慣病の一次予防政策は成功していない。たとえば健康日本21の最終報告書(平成23年厚生労働省)によれば59項目中、目標値の僅か10項目しか達成出来なかった。末期患者に巨額の医療費を消費しているが、「生命の質」(QOL: Quality of Life)を軽視してきた。しかし、苦痛、不便、機能障害の緩和などQOLの改善は医療の大きな目的である。健康な生活のQOL値を1として、死を0として、寝たきりや認知症のQOLを量的に表して、QOL値に生存年数を掛けた数値がQALYつまり「生活の質を調整した生存年数」である。健康なQOLを期待できる1年を1と価値づける。生活の質0.1で10年生きるのと、生活の質1.0で1年生きるのと同じQALYであるとみなして医療費を計算する手法である。QALY当たりの医療費を考えるのが正しい。従来、脳死でも延命すれば同じ1年の寿命と考えて来たのは医療目的であるQOLを無視した統計であった。有益な治療・予防活動とは正の量のQALYを生み出す医療であり、効果的な医療活動とは1QALY当りの医療介護費が可能なかぎり低い予防・治療法である。先行研究では、1998年以降、穀類の強制的葉酸添加は世界60ヶ国に及び、心筋梗塞等の循環器疾患の減少によって、米国では総QALY増加は37万年に及び、強化に伴う失費を差し引いて正味5000億円の医療費削減になるとされている(Bentley TG, et al.: A cost-effectiveness analysis of folic acid fortification policy in the United States. Public Health Nutr. 2009; 12(4):455-467)。本研究の核心である「さかど葉酸プロジェクト」(図1)はこれらの葉酸によるQALY改善の先行研究を参考に始められた。

### 研究の意義

未曾有の少子高齢化社会の健康問題に適切に対処するために、本研究では「地域社会への新しい栄養学の応用」によってQALY/医療介護費の改善対策を開発する。要介護者が激増しつつあるのは団塊世代の高齢化に加えて、要介護度の重い脳卒中、認知症、骨折等の増加による。学童の生活習慣の乱れ、体力の低下も著しい。これに対して、本学では、坂戸市の栄養運動指導で医療介護費の抑制を始めたが、さらに新しい栄養学による栄養クリニックでの成功を、大学周辺の坂戸市民の健康づくりに応用し、医療介護費の削減という実績を挙げる具体的な意義がある。その年間約10億円に及ぶ医療介護費削減の成果は平成23年の第28回日本医学会総会で国民に伝達された(図1)。

## 計画の概要

### 1. 産官学ネットワーク形成の成果(図2)

研究体制は本学が所在する坂戸市と平成18年に「坂戸市民の健康づくりに関する連携協力協定書」を締結し、「坂戸市健康増進部健康政策課」、「小中学校」などの行政・教育組

織から、「元気にし隊」などの民間ボランティア団体も含めて協力体制を整えた。坂戸市民 10 万人に対して効果的に健康づくりを進めるためには不可欠の官産学の三者の協力を具体的に経済産業省産業クラスター計画：産官学ネットワーク形成（第 287 号）の支援を受けて進めた（図 2）。これによって、産業界には葉酸米の開発、さかど葉酸ブレッド、栄養指導レストランをはじめとする食産業、遺伝子解析装置の開発によるベンチャー企業 PAGE の創設など、高額収益と雇用を創出した。坂戸市健康行政には医療介護費の大幅な削減に成功しただけではなく、食育ボランティア、学校食育の今後長期にわたる地域住民との間に有効な連携組織が形成された。女子栄養大学は本研究を通して、別記の原著、著書、学会発表に見られる先端的な多くの研究業績を挙げた。

## 2. 女子栄養大内研究組織と行政、地域住民の連携（図 3）

本研究の研究組織は栄養学の 3 つの主要領域 A.基礎栄養学、B.臨床栄養学、C.公衆栄養学の 3 つを総合して栄養学を地域に応用した。下記倫理委員会の承認を得て栄養・遺伝子調査に基づく地域住民の健康調査と指導を行ったのである（図 3 下）。

## 3. 先進的な栄養学の内容（図 4）

従来の栄養学を応用した上述の健康日本 21 の例のように目標達成率が僅か 17%と低迷している。そこで、図 4 に要約した先進的な栄養学を坂戸市民に応用して成果をあげることができたのである。その内容を新旧対照すると図 4 に示す 7 点であり、遺伝子対応指導、時間栄養学、精神栄養学の面でことに革新的である。具体的には、葉酸代謝をはじめ生活習慣病関連の遺伝子多型の実測を行い、時間栄養学では「あさごはん運動」「朝食の栄養バランス」「夜食の軽減と分食」「野菜から先に食べる」などのきめ細かい指導を行い、精神栄養学では、まず栄養クリニックと被験者学生を中心に CES-D 検査を行い、坂戸市民の生活と精神、うつ状態などの研究を行った。QALY 改善、遺伝子多型分析装置等についてはすでに述べた。

# 研究組織

## 研究組織

上記の協定書に基づき坂戸市健康増進部健康政策課、小中学校の教育委員会から民間ボランティア団体を組織化した（図 3）。研究代表者は埼玉県食育推進会議座長に選任されて、行政、大学、企業の調整を行い、学内では女子栄養大学栄養科学研究所長として研究組織を具体化した。

## 研究戦略の 3 領域（図 5）

食育や生活習慣病対策の研究戦略は多面的であり、先述の栄養学の ABC の 3 主要領域を地域に応用するために、研究代表者の下に 3 班、すなわち A.基礎研究レベル、B.個人病態レベル、C.社会レベルの食育、保健指導、の研究体制で推進した（図 5）。A 班の遺伝子栄養学や時間栄養学の成果をまず B 班の栄養クリニックの肥満者、メタボリック棟の健常者で確認し、C 班で高齢者、遺伝子多型者などにハイリスクアプローチを試みた後、一般市民にポピュレーションアプローチを行って実際に医療介護費を削減した。今後はこの計画で向上した坂戸市民の健康習慣をどのように維持発展させるかをフォローアップ研究によって探求して、第 5 次坂戸市総合振興計画を支援して行く。学内組織としては本学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て栄養・遺伝子調査に基づく健康指導を行う。研究の担当者は前ページの一覧とおりである。A 班は佐久間班長、岩本班友を軸として B、C 班の検体の葉酸代謝、精神活動、日周リズム関連の遺伝子多型の決定、迅速遺伝子解析装置開発、食品への葉酸等の添加技術、時間栄養学等の先進的な栄養学を推進した。B 班は田中明班員が栄養クリニック、上西班長がメタボリック棟の遺伝子解析、代謝分析に応用し、

さらに精神神経関連の諸機能も検討する。C 班は「さかど葉酸プロジェクト」の中核であり、武藤班長の食生活の電算機解析、佐々木敏東大教授（班友）の疫学指導の下に遺伝子多型解析装置、葉酸添加食品を応用して、熱心な受講者の栄養・遺伝子調査を行い、その結果に基づいて金子班員らが一般市民の栄養、運動、生活習慣指導を行った。一方、武見班員、田中久子班員を中心に市民の健康の大きな動機となる小中学校の食育を、保護者と共に推進した。そして国枝班友の寺子屋方式で多数の学習機会をつくり、10 万人の坂戸市民の啓発、葉酸添加食品の摂取等予防活動を行った。そして、行政を通して、医療介護費の動向を把握して成果を検討した。

## 研究施設・設備等

### 1. メタボリック棟

人体栄養素出納実験が精密に行える全国屈指の施設である。長期間一定の温度、湿度環境の下に被験者多数を宿泊させ、倫理的な配慮の下に、施設内の調理室で厳密に栄養素を一定に調理して摂取させ、運動負荷を行い、呼気分析、体脂肪のインピーダンスおよび二重 X 線吸収解析、遺伝子検査、血液分析、24 時間尿、便の分析を行った（上西他 *Asia Pac J Clin Nutr* 20: 2011 等）。今回申請の多機能呼吸代謝測定装置によってエネルギー代謝の高い分析性能が得られた（香川： *Proc Jpn Acad Ser B* 86, 2010 等）。

### 2. 研究棟（動物実験棟）

動物実験を主とした目標とする建造物であるが、無菌装置を備え細胞培養にも使用される最新鋭の生命科学施設である。本研究では時計遺伝子の研究のため昼夜別の自動照明等も完備している（堀江他 *Thromb Res* 123, 2009 等）。また動物組織および細胞を無菌状態で速やかに取り出すことができ、リアルタイム PCR システムは、この施設で速やかに取り出した伝令 RNA 等の発現研究に別室で使用された（福島、佐久間 *J Nutr* 139:2009）。さらに抽出 DNA の高度の遺伝子多型解析を行った（香川他 *Hum Gent* 127:2010 等）。

### 3. 診療施設（栄養クリニック）

このような栄養・代謝関連の受診者の予防治療を行うことが認可されている診療施設は全国の多数の栄養士養成大学中で最近まで唯一の施設であった。1969 年開設されて以降保存され追跡調査が行われた 4000 名の診療録は貴重である。医師は本研究に携わる田中明教授（内科）で主任は管理栄養士の蒲池桂子教授である。遺伝子対応栄養指導を行っている数少ない診療施設であるが、これは迅速、簡易、安価な遺伝子多型分析装置の開発による（香川他： *J Biosc Bioeng* 111, 2010）。今回申請の多機能呼吸代謝測定装置によって、本施設でもメタボリック棟と共用して、肥満患者のエネルギー代謝の分析性能を高めることができた。血清リポ蛋白質を中心に国際誌にも多くの成果が報告されている（田中明他 *Clin Chim Acta* 412, 2011, 411, 2010 等）。

## 研究成果の概要

< 優れた成果があがった点 >

### 1. 市民ボランティアの組織化の成功

当初の目標である坂戸市民の医療・介護費の節減については、まず、10 万市民に健康指導が行き届くように、市民ボランティアの組織化、多数の寺子屋方式の普及に成功した。図 6 に示すように市民ボランティア「元気にし隊」の活動に対して、内閣府より平成 22 年 6 月に「食育ボランティア表彰」を受けた。この隊員には体育の指導に当たった金子班員も、地域の多数の栄養士、その他の女子栄養大学関係者も含まれている。研究代表者が埼玉県食育推進会議座長として県内の食育推進計画の策定は済みが僅か 9 自治体（14.1%）に止まっていることから、この組織化の重要性が理解できる。

### 2. 医療・介護費の削減の成果

医療費の削減は図7に示すように、本研究の前段階のハイテクリサーチ研究に続いて、厚生労働省の医療費地域差指数の0.86までの低減に成功した。平成20年に算出法が変更となり全体的に医療費が上昇しているように見えるが、周辺都市と比べても最も低い水準になっている。介護費給付費についても図8のように周辺諸都市と比較して最低の水準に削減することに成功した。これらの原因は心筋梗塞、脳卒中、認知症、骨折の医療介護費の低下が主な原因である。

### 3. 客観的中間指標の改善

脳卒中、心筋梗塞、骨折等、まれに起こるイベントをエンドポイントとして介入効果を知るには坂戸市民10万人程度のサンプル数が不可欠である。しかし、図9に示すさかど葉酸プロジェクトの半年の介入と結果の解析中では、葉酸の摂取に伴う血清葉酸値、有害な血清ホモシステイン値などの中間指標であれば、血圧、血清脂質等と並んで、全対象者に時系列を追って正確に実測できる。図10はその例であって、遺伝子多型の3種の遺伝子型の全てにわたって統計的に有意( $p < 0.001$ )に血清葉酸が上昇し、血清ホモシステイン値が低下するという改善があった。

### 4. 遺伝子対応栄養指導の効果

従来の栄養指導とさかど葉酸プロジェクトの大きな相違は遺伝子多型に基づいて指導を行う点である。特に日本人の15%を占めるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)のTT型はCC,CT型にくらべて3.5倍も脳梗塞に冒されやすく、心筋梗塞、認知症のリスクも高い。そこで、TT多型の人に告知して、日本の推奨量の240 $\mu$ gでなく米国の推奨量400 $\mu$ gを摂取することを指導した。その結果、栄養調査では食事からの葉酸摂取量も緑黄野菜の摂取量もTT型に限って有意に摂取量が増加している。これは遺伝子多型の告知効果が明確に現れ、被験者にインセンティブを与えたと判定された。

## 問題点と今後の展望

### <問題点>

#### 葉酸の食事からの摂取の困難

葉酸の摂取を指導した結果、血清葉酸が改善したのは葉酸米などの強化食品の摂取に主な原因がある。一般食品からの葉酸摂取量や緑黄野菜の摂取量はTT型を除いて有意な増加はない(図10)。全ての穀類の法的な葉酸強化を行ったアメリカの血清葉酸は約15ng/mlと比べて約10ng/mlと葉酸上昇が少ない(図10)。一般食品からの葉酸摂取の増加には日本でも限界があることが明瞭となった。葉酸米などの継続的使用がどのように可能かを本年からのフォローアップ研究で明らかにしたい。

### <研究期間終了後の展望>

坂戸市民と女子栄養大学の協力関係は今後も継続し、市民の健康を市役所健康政策課、市民ボランティアとともに守ってゆく。その長期計画であるが、図12に示す第6次坂戸市総合振興計画(平成24-33年)の基本構想前期基本計画の健康・福祉・安全・安心の一部として、本さかど葉酸プロジェクトは活用される。特に坂戸市は埼玉県健康モデル都市3市の1つに平成24年度から選ばれ、さかど葉酸プロジェクトの一部として慢性腎臓病、人工透析の予防に努めることとなった。図13に示すように、坂戸市には91名の透析患者があり、5億円の医療費負担となっている。慢性腎疾患のリスクとなる遺伝子には高血圧や葉酸不足に関する多型があり、本研究を活かして予防に努めたい。日本の葉酸摂取の推奨量は240 $\mu$ gと米国等の400 $\mu$ gに比して著しく低く抑制されているために、今後も世界60か国のように穀類の法的葉酸添加の見通しはないと推定される。そこで、各個人が努力して葉酸を摂取出来ているか否かを血液検査等で実証し、それに基づいて指導する、さかど葉酸フォローアップのプロジェクトが今年から開始されている。これによって、運動、朝食、

栄養バランスを含めた健康法の維持が可能となり、高齢化が進んでも医療、介護費の増加が抑制されると期待される。研究施設、設備、装置も引き続いてこの目的に使用される。

< 研究成果の副次的効果 >

- 1 . 簡易・迅速・安価な遺伝子多型解析装置の開発( 香川靖雄他 *J. Biosci. Bioeng.* **111**,2010、505-508 ) は実用化されて、プレジジョン・サイエンス・システム社の子会社としてベンチャー企業 PAGE 社が設立されて収益を上げている。本研究は、世界のこの分野での論文被引用頻度ランキング第 10 位という高い評価を受けて、本研究の国際的価値を高めた( 図 14 )。
- 2 . 葉酸米をハウスウエルネス社と共同で開発し既に全国で販売されている。
- 3 . 日清製粉、サンメリー社とさかど葉酸ブレッドを開発し後者の最大の売上げ商品となった。