平成 29 年 3 月
東洋大学ライフイノベーション研究所長
近藤　和雄
（食環境科学部健康栄養学科　教授）

はじめに

日本の平均寿命は、2015 年男性 80.79 歳、女性 87.05 歳、健康寿命も 2013 年男性 71.19 歳、女性 74.21 歳と、年々更新を続けている。しかも、世界の中でここ 10 年以上、心臓病の発症が最も少ない国で、一見すると、日本は長寿国、超高齢社会を満喫している国に見える。

しかし、平均寿命と健康寿命との差、男性 9.6 歳、女性 12.84 歳は、認知症の増加、介護給付金等の社会保障費の増大を引き起こしている。したがって、健康増進と生活習慣病などの慢性疾患予防、介護予防などにより健康寿命の延伸を図り、平均寿命と健康寿命との差を短縮させ、個人の生活の質を上昇させることが今後の日本社会では重要である。

厚生労働省では厚生労働政策の重点を治療から予防にシフトし、平成 12 年度から生活習慣病等の予防（＝一次予防）に重点を置いた対策を強力に推進し、壮年期死亡の減少および健康寿命の延伸等を図っていくことを目的とした国民健康づくり運動「健康日本２１」を実施している。諸外国においても同様の取り組みが行われ、フランスでは 2003 年から国家的プロジェクトとして「上手に年を重ねるプログラム」で栄養、運動、社会参加を推奨し、20 歳以前からの生活習慣病予防対策を推進するとともに、70 歳以上の高齢者には地域ごとに高齢者総合機能評価を導入し、高齢者の介護予防を実施している。しかし、日本とＥＵ各国の 2010 年と 2060 年の年齢構成を考えたＧＤＰあたりの医療費の伸びは日本が最高であることが予想され、我が国においては特に実効性のある健康寿命延伸政策を構築・実施することが最重要課題となっている。

東洋大学は現在 11 学部 44 学科を擁し、食環境科学部、生命科学部、ライフデザイン学部、理工学部、社会学部の 5 学部の研究領域は、食環境、住環境、運動を主体にして健康寿命延伸に寄与する研究分野と関連している。超高齢社会に突入した我が国においては喫緊の研究課題であり、東洋大学が総合大学の強みを生かして全学的に取り組む課題である。このような課題を解決するため、平成 27 年 4 月に東洋大学ではライフイノベーション研究所を発足させた。

ライフイノベーション研究所ではすでに健康寿命延伸のために必要な研究領域①若年期からの食環境、住環境、運動を含めた健康増進プラン、②高齢期におけるケアプランの強化の２分野について、研究を進めている。食環境科学部、生命科学部、理工学部生体医工学科、ライフデザイン学部健康スポーツ学科を中心に、若年期からの食環境、住環境、運動を含めた健康

増進プラン実現のための研究を行うとともに、社会学部、ライフデザイン学部生活支援学科による高齢期におけるケアプランの強化や食環境科学部健康栄養学科とライフデザイン学部生活支援学科によるＤＯＨａＤの視点にたった胎児期から幼小児期の不適切な栄養管理を改善する研究を行っている。

若年期からの食環境、住環境、運動を含めた健康増進プラン実現のための研究においては、研究を①生活習慣病予防に有効な抗酸化機能など機能性素材のスクリーニング、②生活習慣病予防の基礎的研究、③生活習慣病発症リスク評価法の研究、④生活習慣病予防のヒト応用研究の４グループに分類し、効率的に研究を進めている。

高齢期におけるケアプランの強化では、高齢化に伴う機能の低下を遅らせる予防措置が重要な課題となる。このためには①主として活動的な状態にある高齢者の生活機能の維持・向上を図ることで精神・身体・社会のそれぞれにおける活動性の維持・向上を図ること、②要支援・要介護状態に陥るリスクが高い高齢者の早期発見・早期対応により要支援状態となることを遅らせること、③要支援・要介護状態にある高齢者を対象に、要介護状態の改善や重度化を予防するという、３つの視点から研究を進めている。

平成 27 年度は研究所のスタートの年として総合的に問題点を整理するため、厚生労働省の専門家を招聘し、「健康寿命延伸から新しい未来のデザインへ」と題したシンポジウムを開催し、熱心な討論が行われた。又、このシンポジウムの内容は一部のマスコミに取り上げられ記事となって報じられたことをお知らせしておきたい。更に、平成 28 年度は、健康寿命の延伸として骨に関するテーマを取り上げ、東京慈恵会医科大学准教授の斎藤充氏および女子栄養大学教授の上西一弘氏の 2 名の専門家による講演を軸にシンポジウムを行った。両氏の講演について、本報告書に当日配布資料と共に掲載をしているので、是非ご覧いただきたい。

また、本年度に研究所の方向性を検討する手がかりとして、健康および健康寿命の概念・定義の再確認を行うため、研究員を対象に意識調査を行った。その意識調査結果について、本学社会学部社会福祉学科教授の志村健一氏に統計的分析によるレポートをまとめていただき、こちらも本報告書に収めた。理系と文系の研究者による認識の差異という根源的かつ学術上極めて有意義な議論が展開されている。

本報告書は、上記の様々な取り組みに加え、研究所発足 2 年目としての報告を各々の分野の概論を含めてまとめたものである。ご一読いただければ幸甚である。

目　次

Ⅰ．研究グループ「生活習慣病予防に有効な素材のスクリーニング」
１．研究グループ紹介
２．「生活習慣病予防に有効な素材のスクリーニング」　研究報告
①微量試料による DPPH ラジカル消去能の分析・・・・・・・・・・ 林　清　・・・8
②抗酸化物質検出法の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・高品　知典・・・10
③乳酸菌のカフェイン耐性について・・・・・・・・・・・・・・・・三浦　健・・・12

Ⅱ．研究グループ「生活習慣病予防の基礎的研究」
１．研究グループ紹介
２．「生活習慣病予防の基礎的研究」　研究報告
①老化関連分子ドレブリンのシナプス可塑性における役割・・・児島　伸彦・・・20
②マイクロチップ灌流培養システムを用いた血管内皮細胞の応答計測
・・・金子　律子・・・25
③穀類の品質評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・宮西　伸光・・・29
④がん幹細胞を標的とした新たな前立腺がん予防法の構築の可能性
・・・矢野　友啓・・・33
⑤動脈硬化予防におけるポリフェノールの役割・・・・・・・・近藤　和雄・・・36

Ⅲ．研究グループ「生活習慣病発症リスク評価法の研究」
１．研究グループ紹介
２．「生活習慣病発症リスク評価法の研究」研究報告
①食と健康におけるユビキタス・バイオセンシング技術の開発
大熊　廣一・・・40
②臨床検査用酵素の開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・道久　則之・・・42
③酸化ストレスマーカーを用いた活性酸素による健康影響評価
・・・宮越　雄一・・・44

Ⅳ．研究グループ「生活習慣病予防のヒト応用研究」
１．研究グループ紹介①
２．「生活習慣病予防のヒト応用研究①」　研究報告
①細胞の成熟に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・川口　英夫・・・50
②食を通じた有害成分摂取の生活習慣病リスク評価・・・・・・・吉永　淳・・・53
③豆の硬化に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・飯島　久美子・・・54
④味覚感受性と食嗜好・食生活状況との関連・・・・・・・・・・井上　広子・・・57
⑤実践で利用可能な食事療法に関する研究・・・・・・・・・・・角田　伸代・・・59
⑥睡眠−覚醒リズムの位相と睡眠および食生活状況との関連・・ 吉﨑　貴大・・・61
⑦閉経後の女性を対象とした尿中 8－OHdG 濃度に関する研究・高橋　珠実・・・65
⑧高強度運動下における血漿ホモシステイン濃度と疲労骨折との関連
太田　昌子、峰松　亜也子・・・69

⑨継続的な持久性運動が静脈血管伸展性に及ぼす影響・・・・・大上　安奈　・・・71
⑩特定地域における学童の健康、食生活・生活環境に関する公衆栄養学的研究
（第 2 報）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 佐藤　加代子　・・・73
⑪Community wellbeing through Lifelong Learning - a small scale preliminary video based study on world festivals・・・・・・・Uma Maheswari Rajagopalan・・・77
⑫糖代謝の元素栄養学的研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・西牟田　守　・・・81
３．研究グループ紹介②
４．「生活習慣病予防のヒト応用研究②」　研究報告
①糖尿病臨界者の継続的運動が酸素摂取量、心拍数、筋組織酸素動態および血液成分に及ぼす影響―事例研究―・・・・・鈴木　哲郎、杉田　記代子　・・・86
②手遊び、指遊び体操による地域高齢者の社会交流促進策の検討
神野　宏司、岩本　紗由美、坂口　正治　・・・89
③健康寿命をのばそうプロジェクト
岩本　紗由美、杉田　記代子、神野　宏司、大迫　正文、寺田　信幸　・・・93

Ⅴ．研究グループ「高齢期におけるケアプラン」
１．研究グループ紹介
２．「高齢者の暮らしとそれを支えるシステム」　研究報告
①団地に居住する高齢者の健康と生活に関する調査研究・・・・山本　美香・・・100
②特別養護老人ホーム待機者にみる在宅生活継続阻害要因について
・・・早坂　聡久・・・107
③介護保険制度における介護給付費効率化施策と保険者および
ケアマネジメントの課題・・・・・・・・・・・・・・・・・・・高野　龍昭・・・115
④在宅高齢者に対する「見守り・支援」の方法に関する研究・・ 加山　弾　・・・121
⑤介護保険のインセンティブ制度の在り方について・・・・・伊奈川　秀和・・・124
⑥「つなぐ社会」を構築するための公的部門の役割と責任・・・金子　光一・・・130

Ⅵ．客員研究員・院生研究員報告
①ビタミン E 誘導体の新規抗中皮腫成分としての検討・・・・・佐藤　綾美・・・136
②骨芽細胞培養系を用いた骨質劣化予防素材の評価系の確立及び
トコトリエノールの骨質劣化予防素材としての検討・・・・・・河野　翔・・・139
③骨の健康を考える　-通電刺激介入の組織学的解析-・・・・・・中井　真悟・・・144

Ⅶ．寄稿論文
ライフイノベーション研究所所属研究員の「健康」と「健康寿命」に関する
自由記述の差・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・志村　健一・・・148

Ⅷ．平成 28 年度シンポジウム基調講演
①なぜ骨粗鬆症で生命予後が悪化するのか？・・・・・・・・・・・ 斎藤　充・・・162
②生涯にわたる骨の健康を目指して・・・・・・・・・・・・・・ 上西　一弘・・・182

「生活習慣病予防に有効な素材のスクリーニング」グループ紹介

ライフイノベーション研究所　研究員
グループ責任者　高品　知典

生活習慣病予防に有効な素材のスクリーニンググループでは、機能性素材の供給源となる種々の天然物の選抜および生活習慣病予防の基本となる機能性素材の抗酸化活性などの評価を行い、生活習慣病予防に有効な素材のスクリーニングを行っている。以下に本年度の研究概要をまとめた。

①林　清

研究テーマ名

微量試料による DPPH ラジカル消去能の分析

概要

食品の微量試料(0.2～１g)による DPPH ラジカル消去能の分析方法を開発し、本方法を用いて、食材の部位の違いによるラジカル消去能の強弱を明らかにする。

②高品　知典

研究テーマ名

抗酸化物質検出法の検討

概要

近年、抗酸化物質は活性酵素の発生を抑制することから、動脈硬化の原因の１つと考えられている酸化 LDL の産生を防ぐ効果が注目されている。そこで、本研究では、液体で用いる抗酸化測定法を寒天培地に応用し、抗酸化物質生産菌の検出を行うことが可能か検討することを目的とし、TAS 法および DPPH 法を検討した。また抗酸化物質生産菌を用いた検出を試みた。

③三浦 健

研究テーマ名

乳酸菌のカフェイン耐性について

概要

カフェインは植物に広く分布する塩基性のアルカロイドであり、中枢興奮作用や筋肉の収縮増強などの作用が認められ医薬品として利用されてきた。一方、人の腸内において、乳酸菌がカフェインの影響で減少する事も報告されている。そこで、本研究では腸内細菌を用いたカフェイン耐性の評価およびカフェイン耐性乳酸菌の取得を目的とした。その結果、標準菌株と比較してカフェイン耐性を有する乳酸菌の取得に成功した。

（清水文一は海外留学中の為、研究休止中）

「生活習慣病予防に有効な素材のスクリーニング」

研究報告

微量試料によるDPPHラジカル消去能の分析

林　清（食環境科学部健康栄養学科）

１．研究の背景

フリーラジカルや活性酸素（スーパーオキシドなど）による酸化ストレスがガンをはじめとする生活習慣病に大きく関与していると言われている。また、健康志向の高まりもあって、食品の持つ抗酸化能（すなわち、フリーラジカルや活性酸素を消去する能力）が注目を集めている。

様々な食品や食品成分の抗酸化能が、これまでにも多数報告されている。ところが、一口にフリーラジカルや活性酸素を消去する能力といっても、対象となるラジカル種（または活性酸素種）の差異や測定方法の差異などによって得られる結果が異なり、種々の食品間での抗酸化能の比較は容易ではない点、農産物では皮、実、種といった部位によって抗酸化能が異なる点等が問題となっている。

そこで、微量試料で抗酸化能を迅速に測定する手法を検討した。なお、本実験では、1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl（DPPH）のラジカル種を対象とした。DPPHは安定なラジカルを形成しており、赤紫色である（λmax：520 nm）。抗酸化能を有する物質と混合するとDPPHラジカルはラジカルでは無くなり（農産物の抗酸化物質がラジカルを消去）、無色透明となる。この吸光度値の低下割合からラジカルを消去する能力（抗酸可能）が測定出来る。

２．調査報告および研究報告

HPLC[1)]や試験管を用いて測定する手法[2)]を基に、マイクロプレートを用いて測定する手法を検討した。その際、溶液のミキシングは、試験管では容易であるが、マイクロプレートでは容易でないことに留意した。特に、抗酸化物の抽出には80%エタノールを用いるため、水との比重差が大きいことから、マイクロプレートに分注する溶液のエタノール濃度に留意した。

開発した方法は以下の通りである。

①3mm程度に刻んだ試料約1gを遠心チューブに入れ、重量の4.00倍の80%エタノール(約4mL)を加える。

②粉砕し、抗酸化物を抽出する(ホモゲナイザーの機種により、多くの試料量が必要となる場合がある)。

③遠心し、上清を調製する。

④希釈用マイクロプレートを用いて段階希釈液(ブランク用1倍、測定用1倍～256倍)を調整する。

⑤測定用マイクロプレートに、④の溶液100 μLを加える。次いで、100 μLの 400 μmol/L DPPH (40 mmol/L MES緩衝液、pH 6.0、80%エタノール)を加え、反応を開始する。

⑥室温で20放置後、吸光度の減少を測定し、エクセルにより吸光度が50%減少する時の試料量を計算する。試料の抗酸化能を比較できるように、Trolox当量に換算する（μmolTE/g)。

農産物の抗酸化能を測定した例を図１に示した。得られた吸光度の減少をグラフにプロットし、50% DPPHラジカルを消滅させる時の農産物重量をグラフより求め（図２）、抗酸化能を計算した。本方法により求めた、グリーンキウイの抗酸化能は、実が22μmolTE/g、種・芯は12μmolTE/g前後、皮は100μmolTE/g程度であり、部位により大きく異なることを明らかにした。

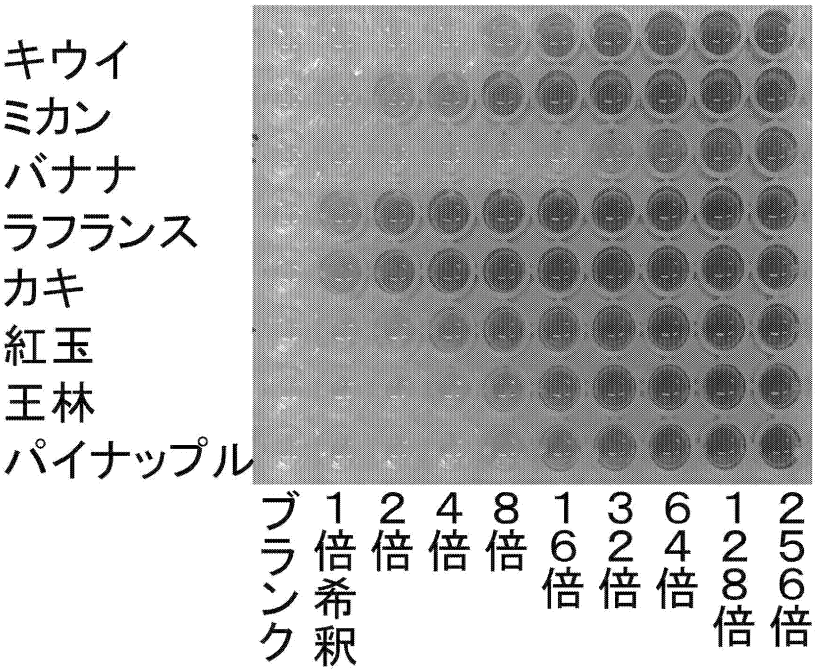


図１　マイクロプレートでの抗酸化能の測定例

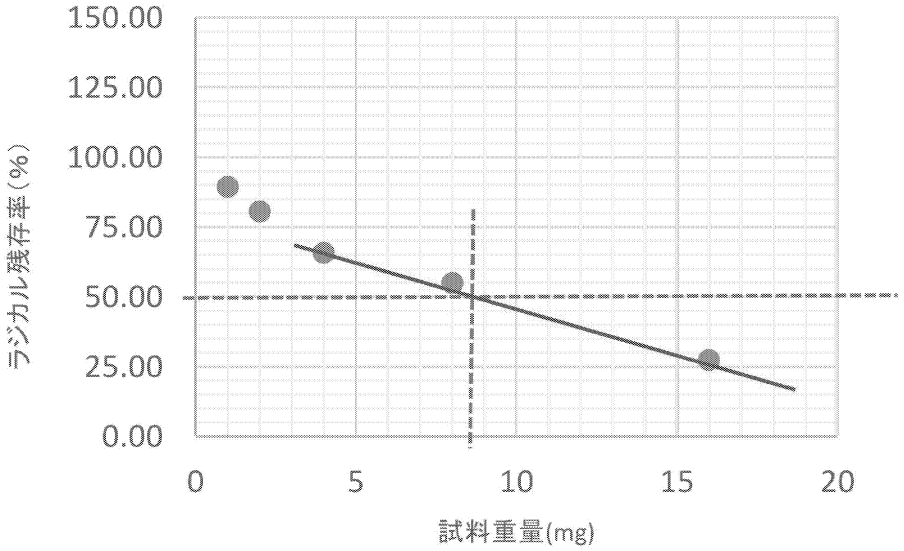


図２　抗酸化能のプロット

３．今後の研究における課題または問題点

本方法は試料量 100mg で抗酸化能（250～1μmolTE/g）の測定が可能であり、抗酸化能が強い場合(10μmolTE/g 以上)には、10mg 程度の試料で測定出来る方法である。これにより、部位別の抗酸化能測定が可能となった。今後、部位別の抗酸化能の相違、貯蔵条件による抗酸化能の変化を明らかにする。

文献

1)Yamaguchi T et. Al (1998), HPLC Method for Evaluation of the Free Radical-scavenging Activity of Foods by Using 1,1-Dipheny1-2-picrylhydrazyl. Biosci. Biotechnol. Biochem, 62, 1201-1204

2）五明紀春、三浦理代（2009）　スタンダード食品学　アイ・ケイ・コーポレーション　30，50

抗酸化物質検出法の検討

高品　知典（生命科学部応用生物科学科）

１．研究の背景

過剰に発生した活性酸素は、脂質、タンパク質、アミノ酸、核酸などに酸化障害を生じ、結果的に、脂質の酸化及び過酸化、タンパク質の変性、DNA の損傷などを引き起こし、様々な疾患の原因となる。このような活性酸素による健康への悪影響を防ぐことができるものとして抗酸化物質が挙げられる。抗酸化物質は、活性酸素の働きを抑え、体内の酸化を防ぐことができる。

自然界には、抗酸化物質を生産する様々な抗酸化物質生産菌が存在することが明らかになっている [1-5]。これらの抗酸化物質生産菌を広く検出することができれば、抗酸化物質の獲得に役立てることができる。抗酸化活性能の検出法に関しては様々な方法が検討されている [6]。現在市販されている簡易的な抗酸化測定キットは尿や血漿、ワインなどの液体での使用を主としているものが多い。

本研究では、液体で用いる抗酸化測定法を寒天培地に応用し、抗酸化物質生産菌の検出を行うことが可能か検討することを目的とし、TAS[7] 法および DPPH 法 [8] を使用した。また抗酸化物質生産菌を用いた検出を試みた。

２．調査報告および研究報告

(1) 抗酸化能測定キット TAS による抗酸化活性の検出

抗酸化物質スタンダードを希釈し 2 倍、4 倍、6 倍、8 倍スタンダードを作成した。これらのスタンダード液それぞれ 20 µl を M9 培地に滴下し、染み込ませた。その後、Chromogen 500 µl、Substrate 100 µl を滴下し、Substrate 滴下後、0、3、15、30、45、60 分後の 6 時点の呈色反応を目視で確認した。

希釈倍率 2 倍、4 倍スタンダードは経過時間 15、30、45、60 分のとき抗酸化物質が検出でき、6 倍スタンダードは 30 分のときのみ検出できた。しかしながら、8 倍スタンダードはどの時間においても呈色反応の差を確認することができなかった。また、経過時間 0 分から 3 分ではいずれの希釈倍率でも呈色反応の差を確認することができなかった。このことから M9 培地上における TAS を用いた抗酸化物質の検出の限界濃度は、希釈倍率 4 倍スタンダード程度(0.58 mM トロロックス相当)であると考えられた。

(2) DPPH ラジカルによる抗酸化活性の検出

抗酸化物質スタンダードを希釈し 2 倍、4 倍、6 倍、8 倍スタンダードを作成した。これらのスタンダード液それぞれ 20 µl を M9 培地に滴下し、染み込ませた。その後、400 µmol/L DPPH、40 mmol/L MES 緩衝液(pH 6.0、80%エタノール)を混合させた反応液 5 ml を滴下し、0、10、20、30、60 分後の 5 時点の呈色反応を目視で確認した。

滴下直後は、原液のみ呈色反応を確認することができ、反応開始 10 分後には、原液、2 倍希釈、4 倍希釈、6 倍希釈スタンダード(0.38 mM トロロックス相当)まで呈色反応を確認することができた。また、反応開始 30 分後から反応液の紫色が急激に退色していることから、反応開始 20 分後が最適条件であると考えた。DPPH：MES 緩衝液の比率は、1：1、1：9、9：1 の 3 通りで行い、

DPPH：MES 緩衝液＝9：1 の条件において最も呈色の差を確認することができた。

(3) 抗酸化物質生産菌を用いた抗酸化物質の検出

抗酸化物質を生産するという報告のある *Bacillus subtilis* (JCM2499) を YM 寒天平板に植菌し、静置培養（30℃）後に出現したコロニーに、上記(1)、(2) と同様に TAS 試薬および DPPH 試薬を反応させ、3、15、30、45、60 分後の呈色反応確認した。

TAS 法においては、呈色反応開始 3 分後には色の差を確認でき、時間が経過とともに色の差を明確に確認することができた。このことから、M9 培地上での TAS 試薬による抗酸化物質の検出が可能であると考えられた。

DPPH 法においては、呈色反応開始 10 分後にはコロニー周辺が抗酸化有無の境界を確認できた。呈色反応開始 30 分後から反応液の紫色の退色が観察されたが抗酸化有無の境界は確認できたことから、M9 培地上での DPPH 試薬による抗酸化物質の検出が可能であると考えられた。

３．今後の研究における課題または問題点

検出感度の検討および検出操作の簡便化を図りたい。今後は、今回用いた M9 培地以外の汎用微生物培養培地での検出、TAS 法、DPPH 法以外の方法での検出、他の抗酸化物質生産菌のコロニーからの抗酸化活性検出を試みたい。

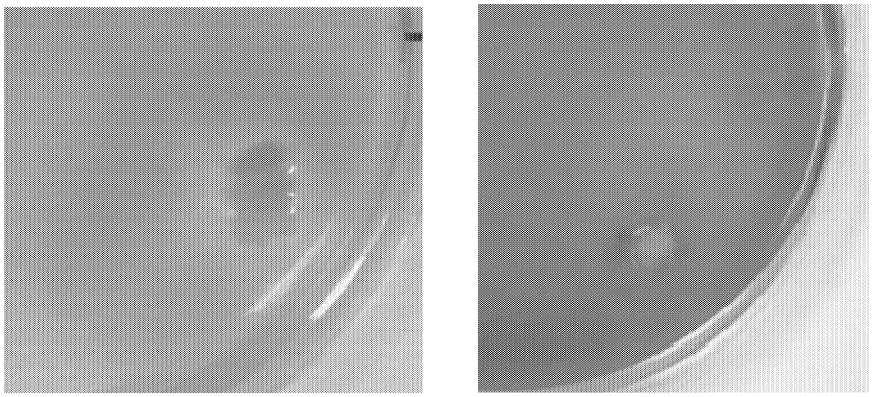


図 1 *Bacillus subtilis* (JCM2499)を使用した TAS 法（左）および DPPH 法（右）による抗酸化物質の検出

文献

1)松田茂樹(1998)、日本醸造協会誌、93(4)、263-269

2)江崎秀男ら (2002)、日本食品科学工学会誌、49(7), 476-483

3)宮本陽子ら (2000)、日本食品科学工学会誌、47(3)、214-219

4)加藤富民雄ら (1985)、日本農芸科学会誌、59(9)、901-907

5) Yamamoto, Y. *et al.* (2002), J Bacteriol. 184: 2931-2939.

6)Dejian Huang,DJ. *et al.* (2005), J. Agric. Food Chem., 53 (6), 1841-1856

7) http://www.sanyo-si.com/products/detail/47-74/?taxo=principle&parent_id=112

8) Yamaguchi, T. *et al.* (1998), Biosci. Biotechnol. Biochem. 62, 1201.

9）大竹友汰(2016)、卒業論文

乳酸菌のカフェイン耐性について

三浦　健（生命科学部応用生物学科）

１．研究の背景

カフェインは植物に広く分布する塩基性のアルカロイドであり、中枢興奮作用や筋肉の収縮増強などの作用が認められ医薬品として利用されてきた。しかし、カフェインは微生物にとって悪影響を及ぼす。カフェインによる微生物の細胞死は細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* による実験によって解明された。モデル生物の細胞性粘菌に対して遺伝子組み換え技術を用いて、「アラキドン酸合成酵素遺伝子破壊株」を作製したが、高濃度のカフェイン中に同株を浸しても、細胞が死なないことが発見された。さらに野生株においては、カフェインによってアラキドン酸が産生されること、アラキドン酸を外部から添加した場合には細胞死が促進されることを明らかにし、細胞性粘菌においてアラキドン酸がカフェインによる細胞死を促進していることを解明した。ただし、細胞性粘菌には「カスパーゼ」によるアポトーシス機構がないことから、この経路はカスパーゼ非依存的な細胞死であることが予想された。人でも同様の結果を得たため、この細胞死は腸内フローラを整える乳酸菌にも生じることが考えられる。そのためカフェイン耐性乳酸菌が必要とされている。一方、2011 年にアイオワ大学の研究で *Pseudomonas putida* CBB5 株が炭素源と窒素源が純粋なカフェインのみの培地で生育すること、カフェインを二酸化炭素とアンモニアまで分解することを発表している。さらに、この株を用いて、微生物がカフェインで生育するための酵素と遺伝子の存在が明らかなり、カフェイン分解酵素で N-メチル基分解酵素も単離された。そこで、本研究では、カフェイン耐性乳酸菌の取得を目的とした。

２．調査報告および研究報告

①腸内細菌、カフェイン耐性乳酸菌におけるカフェイン耐性能の検討

（独）製品評価技術基盤機構（Nite）からの分譲標準菌株（18 株）を 20 時間前培養（130 rpm, 30℃）した。その後、カフェイン添加寒天培地（0, 1, 1.5, 2%）に培養液を段階的に希釈した希釈液を 10 μl スポットし、20 時間後、各濃度でコロニー形成能を比較した。本研究で用いた株は *Lactobacillus* 属、*Lactococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属を用いた。この際、各菌株における推奨培地を用いた。その結果、18 株中 15 株において、1.5%カフェイン存在下で、顕著にコロニー数が減少した。しかし、善玉菌 *Lactobacillus fermentum* NBRC100933 は、カフェイン 2%でもコロニー数の減少がみられなかった。この結果より、腸内細菌は、カフェインによって影響を受けていることが示唆された。

②カフェイン耐性乳酸菌候補株のスクリーニング

204 サンプル（花、果物、野菜、など）を MRS（OXOID）液体培地で、3 日間振盪培養（130 rpm、30℃）した。その後、培養液の pH を測定し、pH 5 以下の培養液を 1%$CaCO_3$＋MRS 寒天培地に塗布し、30℃で 3 日間培養した。その結果、ハロー形成が観察された株が 108 株単離できた。その中から、乳酸菌の特徴であるカタラーゼ陰性およびグラム陽性の乳酸菌候補株 90 株の取得に成功した。

液体培養した乳酸菌候補株を遠心（12000 rpm、3 分間）し収菌後、カフェイン水溶液（0~1.0%）で懸濁し、20 時間振盪（130 rpm、37℃）した。その後、1%$CaCO_3$＋MRS 寒天培地に塗布し、30℃で培養した。3 日後、出現したコロニー数から生存率を算定した。その結果、90 株中 12 株が、カフェイン（0.28%）

存在下でも生存率 80%以上の耐性能を保持していた。また、耐性菌 12 株の中に YSAK1 株と YKP4 株は 1.0%カフェイン存在下で増殖可能であった。興味深いことに、1.0%カフェインのみ存在下で増殖したことより分解しエネルギーとして得ている可能性が示唆された。

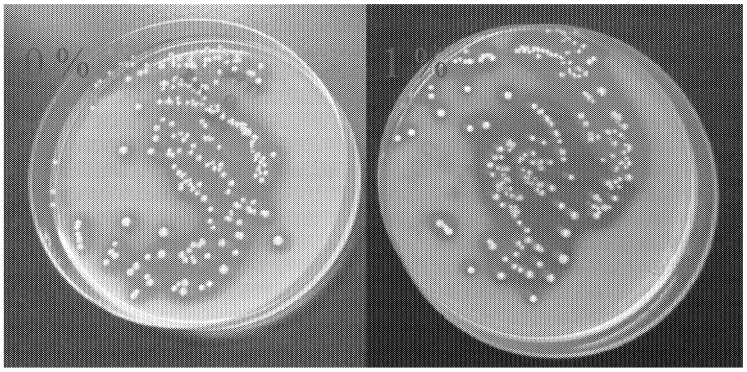


図１　カフェイン含有寒天培地での YKP4 株の生育

③乳酸菌候補株の胃酸および腸液耐性試験

12 株中 4 株が pH 3 において生存率 80%以上の生存率を有していた。また、YKP4 株と YSAK1 株は pH2.5 でも 10%以上の生存率だった。カフェイン摂取時、胃酸の pH は低下するので、pH 2.5 でも生存できるこの 2 株は、胃を通過することができると示唆された。腸液耐性試験の結果、YSAK1 株と YKP4 株は人工腸液中で生存が観察できた。このことより、腸内で増殖し作用することが可能であると示唆された。

④YSAK1 株, YKP4 株と対照菌株のカフェイン耐性能の比較

YSAK 株 1 と YKP4 株の DNA 抽出後、16S rRNA の部分領域を増幅しシーケンスを行った後、BLAST 検索によって同定した。その結果、2 株とも *Lactobacillus paracasei* だった。

YSAK1 株, YKP4 株においては、各カフェイン濃度での液体培養後、カフェイン無添加培地でのコロニー数に差がみられなかった。一方、カフェイン 1%存在下での液体培養では、対照菌株 *Lactobacillus paracasei* NBRC15889^{T} よりも明らかな吸光度の増加がみられた。さらに、対照菌株において、多少の吸光度の増加がみられたにも関わらず、コロニー数の増加がみられなかったことより、カフェインがコロニー形成能に影響している可能性が示唆された。

本研究により、YSAK1 株、YKP4 株は腸内細菌と比較してカフェイン耐性能が高く、カフェイン存在下でも増殖可能なこと、さらに、同定結果より、*Lactobacillus paracasei* の作用としては、アレルギー改善が期待できることより、将来、プロバイオティクス製品として用いることができると示唆された。

３．今後の研究における課題または問題点

YSAK1 株、YKP4 株がカフェインを分解しいているか。分解していたらどの様なメカニズムで分解されるか、どの様な化合物が生成されるか興味が持たれる。

さらに、本実験は、好気条件下で行ったものであり、嫌気条件下においても耐性を示すのか興味が持たれる。

文献

1） Summers RM, Louie TM, Yu CL, Subramanian M.（2011） Characterization of a broad-specificity non-haem iron N-demethylase from Pseudomonas putida CBB5 capable of utilizing several purine alkaloids as sole carbon and nitrogen source., Microbiology, 157（Pt 2）: 583-92.

2）Kuwayama H（2012）Arachidonic acid enhances caffeine-induced cell death via caspase-independent cell death. cientific reports, 2, 577.

3）2014 年度　卒業論文「カフェイン耐性能を有する乳酸菌の探索」　木村友祐

4）2016 年度　卒業論文「腸内細菌におけるカフェインの影響」　大野恵理

「生活習慣病予防の基礎的研究」グループ紹介

ライフイノベーション研究所　研究員
グループ責任者　児島　伸彦

生活習慣病予防の基礎的研究グループでは、生活習慣病の予防と重病化を防ぐことを目指して、分子レベル、細胞レベル、個体レベルの基礎研究を行っている。昨年度と引き続き、研究グループメンバーがそれぞれの研究テーマの中で以下の調査、研究を行った。

老化関連分子ドレブリンのシナプス可塑性における役割（児島）
ドレブリンは脳内のシナプス後部に局在するアクチン結合タンパク質で、シナプス機能や可塑性に重要であるが、老化に伴って減少することが知られている。したがって、ドレブリンのシナプス後部でのはたらきと老化に伴う減少のしくみを理解することは、認知症の予防や治療を考える上で重要である。われわれは昨年度、ドレブリンが認知機能の細胞基盤と考えられているシナプス伝達効率の長期増強（LTP）と長期抑圧（LTD）の制御に年齢依存的に関わることを示した。今年度は、ドレブリンの代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)に依存した LTD への関与について検証を行い、mGluR の足場タンパク Homer との結合を介して、mGluR 活性化による LTD を仲介するとの証拠を得た。ドレブリンはシナプス構造調節のみならずシナプス伝達機能の制御を通じて、脳の認知機能やその老化による低下に関わると考えられる。

マイクロチップ灌流培養システムを用いた血管内皮細胞の応答計測（金子）
血管内皮細胞（血管の内腔面で血液接している細胞）の老化と共に、血管内皮細胞から分泌される PAI-1（血液溶解（線溶系）阻止因子）の発現が増え、逆に NO やプロスタグランジンの仲間（PGI2）など血管拡張因子の産生は低下すると言われるが、その加齢の影響や個人差の詳細は不明である。本研究では、血管内皮細胞の機能を簡便に計測する「マイクロチップかん流培養システム」の開発を行い、血液凝固線溶系因子の動態を調べることを目的とする。今年度は、血管内皮細胞を用いて Shear stresss に対する組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）分泌量および IL-8 の変化を調べた。この系を用いることにより、ストレスや薬等の血管内皮細胞への作用の個人差を血管と同様のかん流下で簡便に検出することが可能となり、「健康寿命の延伸」に関わる創薬の開拓にも貢献ができると期待される。

穀類の品質評価（宮西）
地球の気候変動に伴う農作物の生育環境変化と生育状況を詳細にモニタリング評価する事は、近年の直近の課題であり、食の未来を左右する農作物生産の持続的な安定供給、各種穀類における品質評価および品質保証、および穀類の糖鎖構造解析を指標とした地球環境変化のモニタリングを実施することが重要である。本研究では、農作物のうち、特に穀類に焦点をあて、イネやコムギを中心に、穀類の網羅的糖鎖構造解析を行った。さらに、これらの基盤情報をもとに、様々な環境において生育した穀類の糖鎖構造変化を明かにした。比較構造解析を進める事で、穀類糖鎖構造を指標とした穀類の生育環境変化、さらに地球環境変化について考察する。

がん幹細胞を標的とした新たな前立腺がん予防法の構築の可能性（矢野）
根本的ながん予防や再発を防ぐには、がん幹細胞を標的にした新たな予防法を構築する必要がある。そこで私たちは、食品の欧米化等により最近日本で発症率、死亡数が急激に増加している前立腺がんに着目し、前立腺がん幹細胞を標的にした新たな有効な予防法の可能性を探ることにした。本年度は前立腺がん幹細胞を標的とした予防機能性素材をスクリーニングする系を構築するために、前立腺がん幹細胞の分離法とその培養系の構築を目的とした。その結果、3 次元培養を用い spheroid 形成能を指標にして、前立腺がん幹細胞を濃縮する新たながん幹細胞分離法を構築した。また、そのがん幹細胞画分を用いた前立腺がん幹細胞を標的とした予防機能性素材をスクリーニングする系を構築した。

動脈硬化予防におけるポリフェノールの役割（近藤）
わが国における主要な死因である動脈硬化性疾患の予防に寄与する食品の機能性を明らかにすることを目的とし、今年度は、ポリフェノールを含むことが期待されるいくつかの食品の抗酸化作用について検討した。茶類やコーヒーについては、種類、産地、抽出方法等に着目した研究を行った。アルコール類や食酢、豆乳等についても、日本食品標準成分表 2015 年版に収載されたものを中心に、ポリフェノール量の測定と、抗酸化作用の検討を行った。さらに、ポリフェノール摂取量のバイオマーカーとして有用と考えられる尿中ポリフェノール量について、測定方法を構築した。今後、さらに食品のポリフェノール量、抗酸化作用の測定を行うとともに、抗炎症作用の検討や、ポリフェノール摂取量の調査、バイオマーカーとの関連検討等を行い、動脈硬化予防におけるポリフェノールの役割を明らかにしたい。

「生活習慣病予防の基礎的研究」

研究報告

老化関連分子ドレブリンのシナプス可塑性における役割

児島　伸彦(生命科学部生命科学科)

1.研究の背景

認知症は加齢とともに有病率が上昇する病であり、超高齢化社会に突入した我が国の認知症患者数は年々増加の一途をたどっており、2012 年には全国の 65 歳以上の高齢者について、認知症有病率の推定値は 15%、認知症有病者数は約 462 万人と推計されている（厚生労働省 HP より)。認知症患者の徘徊や自動車事故などが社会問題として度々クローズアップされる昨今、認知症患者の医療や介護で日本社会が負担するコストは 2014 年に 14 兆５千億円に上り、このまま行けば 2060 年には 24 兆円を超えるとの推計もあり、認知症の原因究明と発症予防や治療方法の開発は喫緊の課題である。

認知症で最も多いアルツハイマー型認知症は進行性に脳ニューロンが変性・脱落する疾患であるが、その病理学的変化に先駆けてシナプス機能不全が起こるとの証拠がある（Shankar & Walsh 2009)。我々は、シナプス機能不全を引き起こすしくみとして、シナプス後部構造を支える樹状突起スパイン内のアクチン細胞骨格の破綻に注目している（Kojima & Shirao 2007)。

樹状突起スパインの構造はアクチンを主体とする細胞骨格によって支えられている（Matus 2000)。学習・記憶の基盤と考えられているシナプス伝達効率の長期増強（LTP）は、シナプスの高頻度刺激によって引き起こされるシナプス可塑性であるが、電気生理学的変化のみならず、樹状突起スパインの増大という形態変化が起こる（Matsuzaki et al. 2004)。また、シナプスの低頻度刺激によって引き起こされるシナプス伝達効率の長期抑圧（LTD）では、LTP とは逆に樹状突起スパインの縮小あるいは消失という形態変化が起こる。これらの樹状突起スパインの形態変化はアクチン細胞骨格系タンパクによって制御されると考えられる。LTP に際しては、高頻度刺激後スパイン内にアクチン線維が集積し、LTD では、低頻度刺激によってスパインのアクチン線維が減少することが起こると考えられている（Tada & Sheng 2006)。このようなシナプス可塑性に伴うアクチン線維の動態は重合と脱重合の平衡で理解されるのが一般的であるが、我々はドレブリンによるアクチン線維の安定化が、シナプス可塑性における樹状突起スパインの形態変化に関与しているとの証拠を得ている（Sekino et al. 2006; Mizui et al. 2014)。ドレブリンタンパク量の低下は認知機能の低下と並行しているとの死後脳研究の報告もあり（Counts et al. 2006)、樹状突起スパイン内のドレブリンタンパクは認知症の一つの指標であるとともに、認知機能障害の予防や治療の鍵となると考えられる。

2.調査研究および研究報告

このような背景のもとで、昨年度、われわれはドレブリン A に特異的なノックアウトマウスを解析することにより、ドレブリン A が LTP に重要であることを示した。おもしろいことにこの表現型は週齢に依存しており、30 週齢以上の個体でのみ LTP の減弱および情動記憶の障害が認められる（Kojima et al. 2010; 2016)。また、この週齢では、通常誘導できない LTD が誘導されることもわかった（Kojima & Yasuda et al 投稿準備中)。そこで、今年度はドレブリン A と LTD との関連について、海馬スライス標本と海

馬初代培養ニューロンを用いて調べた。

2-1. ドレブリン A ノックアウトマウスの LTD

DAKO マウスで低頻度刺激による LTD が誘導されるかどうかをいろいろな週齢で調べた。野生型では 1〜2 週齢という若い週齢でのみ LTD が誘導されるが、DAKO マウスでも同じ週齢で同程度の LTD が誘導された（図 1A）。しかし、8〜9 週齢（2 ヶ月齢）では、両マウスともに LTD は誘導されなかった（データ未掲載）。しかし意外なことに、30 週齢（7 ヶ月齢）以上の DAKO マウスでは、再び LTD が誘導されることがわかった（図 1B）。

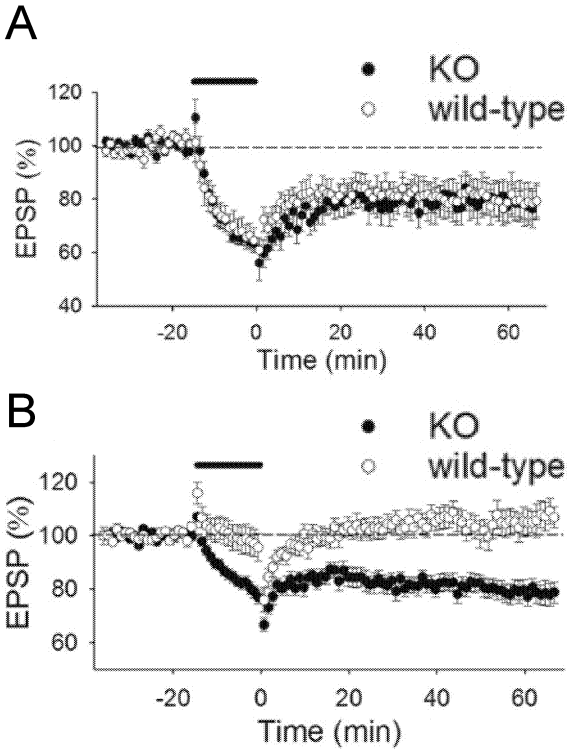


図1. 低頻度刺激（1Hzで15分間）によって誘導されるLTD. A: 1-2週齢. B: 30週齢以上.

DAKO マウスで誘導される LTD の分子メカニズムを明らかにする目的で、海馬スライス標本に各種グルタミン酸受容体のアンタゴニストを投与して LTD 刺激を行い、LTD 誘導がどのタイプのグルタミン酸受容体に依存して起こるかを調べた。その結果、まず 30 週齢以上の DAKO マウスでみられる LTD は、NMDA 型グルタミン酸受容体（NMDAR）阻害剤である APV では阻害されず、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5（mGluR5）の阻害剤 MPEP で完全に阻害された（図 2B）。また、一見野生型と DAKO マウスで同じようにみえる 1〜2 週齢で誘導される LTD も、野生型では APV で完全に阻害されるのに対し、DAKO マウスでは APV では阻害されず、MPEP でも阻害されないことがわかった。しかし、APV と MPEP を同時に投与することで阻害された（図 2A）。したがって、DAKO マウスの LTD 誘導メカニズムは野生型のそれと異なっており、mGluR5 依存的な

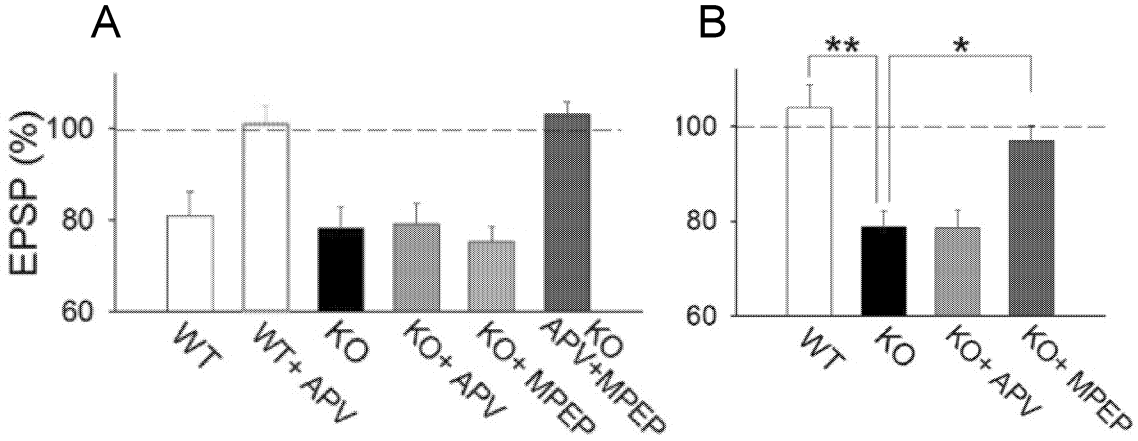


図2. 低頻度刺激によって誘導されるLTDの各種受容体アンタゴニストによる阻害実験. A: 1-2週齢. B: 30週齢以上. APV（NMDA受容体アンタゴニスト）、MPEP（mGluR5アンタゴニスト）.

LTD 誘導の閾値が下がっている、言い換えれば、ドレブリン A の欠失は mGluR5 依存的 LTD の誘導を起こりやすくすることが示された。このことはドレブリン A が樹状突起スパイン内で mGluR5 依存的 LTD の

誘導を抑制する方向にはたらくことを示唆する。この結果はドレブリン－アクチン複合体が樹状突起スパインの形態を安定化させるとの我々の考え方を支持する。

前述したように、LTD では、シナプス伝達効率の減弱という電気生理学的変化のみならず、樹状突起スパインの縮小あるいは消失という形態変化が起こることが想定されている。mGluR5 活性がどのように樹状突起スパインの形態変化につながるかについての詳細なしくみは不明であるが、mGluR5 活性とスパイン内アクチン細胞骨格の間を仲介する何らかのしくみがあると考えられる。

2-2. 代謝型グルタミン酸受容体 mGluR5 によるシナプス形態調節の分子メカニズム

mGluR5 によるスパイン形態の制御メカニズムは明らかにされていないが、このメカニズムに Homer とドレブリン A という 2 つのタンパク質が関わっている可能性がある。Homer は細胞質側で mGluR5 と直接結合するが、Shank などの足場タンパク質とも結合することが知られており、mGluR5 を樹状突起スパイン内の PSD タンパク質複合体と結合させるアダプタータンパク質として機能する。一方、スパイン内のアクチン線維結合タンパクであるドレブリンは、そのアミノ酸配列内に Homer 結合モチーフを持つことが知られている。したがって、ドレブリンと Homer は樹状突起スパイン内で直接結合する可能性が示唆される。そこで我々は、「mGluR5 活性は Homer とドレブリンの結合を介してアクチン線維に影響する」との作業仮説を打ち立てた。この作業仮説を検証するために、バンカー法によるマウス海馬初代培養細胞を用いて、アゴニスト（CHPG）の投与によって mGluR5 を活性化させた後に mGluR5、Homer およびドレブリンの樹状突起スパインへの局在変化を免疫染色により調べた。また並行して、F-アクチンの染色によりスパイン形態の変化も計測した。

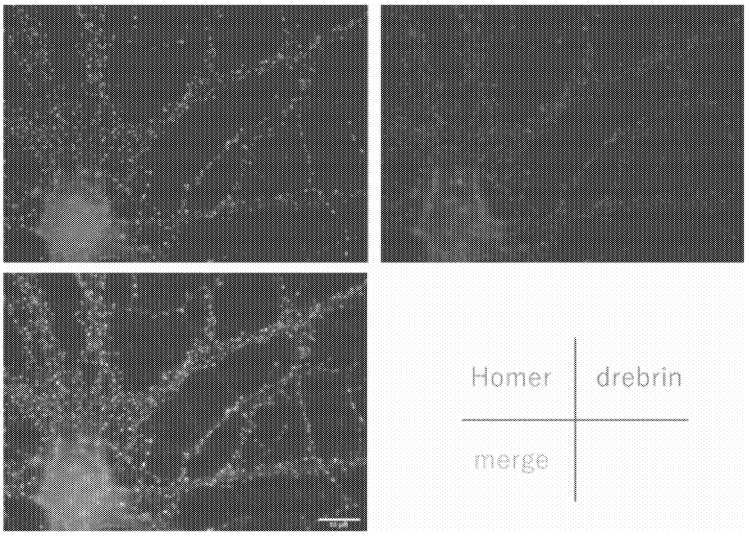


図3. 海馬ニューロン（DIV21）におけるHomerおよびドレブリンの免疫細胞染色.

1mM CHPG を培養 21 日目（DIV21）の海馬ニューロンに投与し、15 分後に細胞を固定して、mGluR5、Homer およびドレブリンの免疫細胞染色を行った（図 3）。対象に比べ、Homer 陽性のスパインが有意に増加していた。またドレブリン陽性スパインも CHPG 投与ニューロンで増加する傾向にあった（図 4A）。一方、mGluR5 陽性クラスターの数には変化がみられなかった。

次いでドレブリンと Homer 及び mGluR5 と Homer が共存するスパインを計測したところ、CHPG 投与ニューロンでは対照と比べ、mGluR5 と Homer の共存するスパイン数には変化が見られなかったが、ドレブリンと Homer の共存するスパイン数が有意に増加していた（図 4B）。

最後に DIV21 のニューロンの F-アクチン染色によりスパイン形態の解析を行ったところ、CHPG 投与ニ

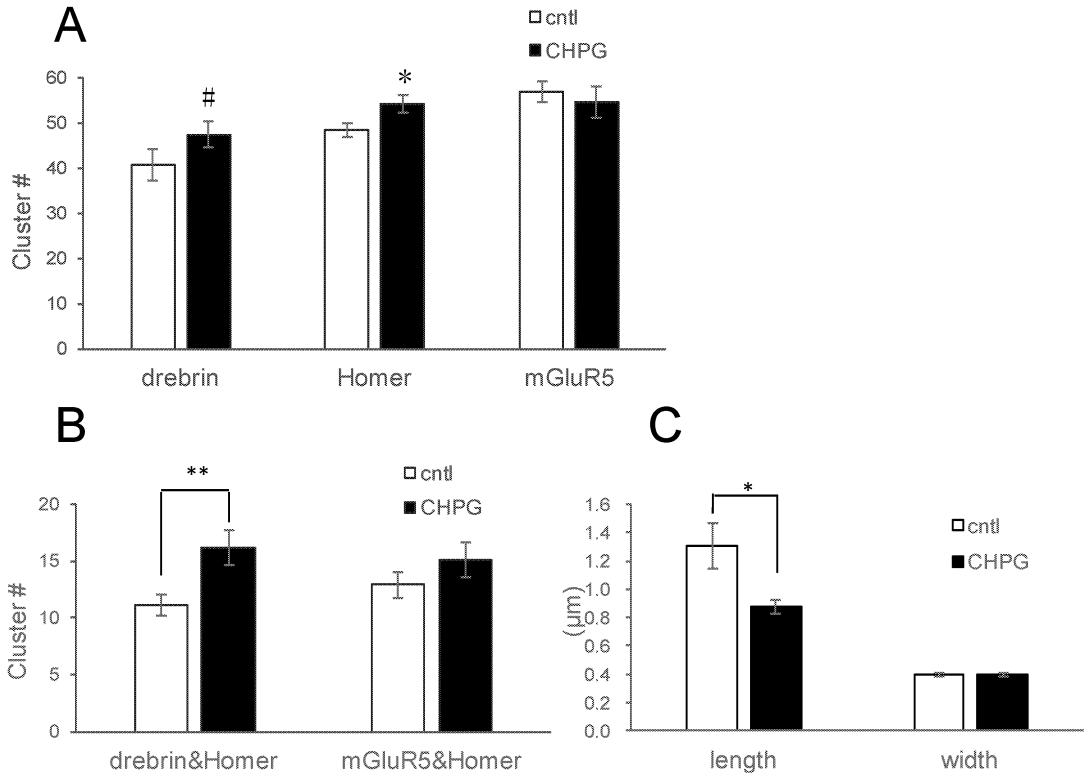


図4. mGluR5アゴニストによる樹状突起スパインの変化. A: 各タンパク陽性スパイン数、B: 二タンパクの共存スパイン数、C: 樹状突起スパイン形態. #p<0.1、*p<0.05、**p<0.01.

ューロンでは対照と比べ、スパイン長が有意に短いとの結果を得た（図 4C)。一方、スパインヘッド幅には変化が見られなかった。

以上の結果から、mGluR5 活性化は樹状突起スパイン内で Homer とドレブリン A の集積と両者の相互作用を促進することが示唆された。これらのタンパクの局在変化が、アクチン細胞骨格を介してスパイン長に影響した可能性が考えられる。

3. 今後の研究課題等

本研究の結果、ドレブリン A は Homer との結合を介して間接的に mGluR5 と相互作用をすることが示唆された。これらのタンパク質間の相互作用を介して mGluR5 活性はスパイン形態を支えているアクチン細胞骨格に影響する可能性が考えられる。その制御機構の詳細は依然不明であるが、ドレブリン A の欠失は、mGluR5 依存的に LTD を増強させることでスパインを退縮させている可能性がある。認知症脳でドレブリンが減少することが、記銘障害や健忘などの認知障害の主原因となっているとするならば、今後、加齢によるドレブリンの減少を抑える、あるいは減少したドレブリンを補充するような処置により、認知障害を治療することも可能になるかもしれない。

本研究の前半部の電気生理学的研究は、群馬大学大学院医学系研究科神経薬理学分野の白尾智明教授の研究室との共同研究として行った。この場をお借りして深謝の意を表する。

文献

1)Counts, SE, Nadeem, M, Lad, SP, Wuu, J, Mufson, EJ Differential expression of synaptic proteins in the frontal and temporal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. J Neuropathol Exp Neurol 65:592-601 (2006)

2)Kojima N, Shirao T Synaptic dysfunction and disruption of postsynaptic drebrin-actin complex: A study of neurological disorders accompanied by cognitive deficits. Neurosci Res 58:1-5 (2007)

3)Kojima N, Hanamura K, Yamazaki H, Ikeda T, Itohara S, Shirao T Genetic disruption of the alternative splicing of drebrin gene impairs context-dependent fear learning in adulthood. Neuroscience 165:138-150 (2010)

4)Kojima N, Yasuda H, Hanamura K, Ishizuka Y, Sekino Y, Shirao T Drebrin A regulates hippocampal LTP and hippocampus-dependent fear learning in adult mice. Neuroscience 324:218-26 (2016)

5)Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. Nature 429:761-766 (2004)

6)Matus A Actin-based plasticity in dendritic spines. Science 290:754-758 (2000)

7)Mizui T, Sekino Y, Yamazaki H, Ishizuka Y, Takahashi H, Kojima N, Kojima M, Shirao T Myosin II ATPase activity mediates the long-term potentiation-induced exodus of stable F-actin bound by drebrin A from dendritic spines. PLoS One 9:e85367 (2014)

8)Sekino Y, Tanaka S, Hanamura K, Yamazaki H, Sasagawa Y, Xue Y, Hayashi K, Shirao T Activation of N-methyl-D-aspartate receptor induces a shift of drebrin distribution: disappearance from dendritic spines and appearance in dendritic shafts. Mol Cell Neurosci 31:493-504 (2006)

9)Shankar GM, Walsh DM Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and Aβ. Mol Neurodegener 4:48 (2009)

10)Tada T, Sheng M Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. Curr Opin Neurobiol 16:95-101 (2006)

マイクロチップ灌流培養システムを用いた血管内皮細胞の応答計測

金子（大谷）律子（生命科学部生命科学科）

１．研究の背景

日本は現在、少子高齢化がこれまでになく進んでおり、将来的にも更に少子高齢化が進行することが確実となっている。内閣府から発表されている「高齢化の現状と将来像」によれば、「我が国の総人口は、平成 27（2015）年 10 月 1 日現在、1 億 2,711 万人に対して、65 歳以上の高齢者人口は 3,392 万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）は 26.7%となった。「団塊の世代」が 75 歳以上となる 37（2025）年には 3,657 万人に達すると見込まれている。その後も高齢者人口は増加を続け、54（2042）年に 3,878 万人でピークを迎える。総人口が減少する中で高齢者が増加することにより高齢化率は上昇を続け、47（2035）年に 33.4%で 3 人に 1 人となる。54（2042）年以降は高齢者人口が減少に転じても 65 歳到達者数が出生数を上回ることから高齢化率は上昇を続け、72（2060）年には 39.9%に達して、国民の約 2.5 人に 1 人が 65 歳以上の高齢者となる社会が到来すると推計されている。」このような高齢化社会では、年金問題ももちろんであるが、医療保険問題も大きな課題となる。医療費負担は個人や家庭を圧迫するのみならず、国の国民医療費負担も増大する。総務省が発表した「超高齢社会がもたらす課題」によれば、「高齢化の進展により、一般会計の 3 割超を占める社会保障給付費は増加している。国民医療費は 2008 年度の 34.8 兆円から、2025 年には 52.3 兆円、老人医療費も 11.4 兆円から、24.1 兆円にまで増加する見通しである。」こうした将来像を考えるとき、「医療費を使わず健康に寿命を全うする」ことを可能とする、あるいは少なくとも現状を改善するための方策の重要性は明らかである。

高齢者が罹るリスクが高い疾患として、心・血管疾患がある。心・血管疾患から心臓発作、脳卒中、足の切断および死亡に至る場合があり、日本の場合、65 歳以上の女性における死亡原因の第 1 位となっている。厚生労働省の人口動態統計によると、男女合わせた主な死因別死亡率の割合は、動脈硬化が原因である動脈硬化関連疾患（脳卒中・心筋梗塞）が全体の約３分の１を占めており、悪性新生物（癌）に匹敵する頻度で急増している。巷で「血管年齢」という言葉が良く聞かれるが、血管を若く保つことは心・血管疾患を予防することになり、健康寿命の延伸に繋がる。

「心・血管」は、心臓、動脈、静脈、毛細血管のいずれであっても、血液に面している内腔面は、「血管内皮細胞」と呼ばれる細胞からできている。血管内皮細胞は、血管の健康状態を維持するのに非常に重要な役割を果たしている。例えば、血管内皮細胞は、一酸化窒素（NO）やエンドセリンなど数多くの血管作動性物質（血管に働きかける因子）を放出しており、血管壁の収縮・弛緩（血管の硬さ・やわらかさ）に関係している。また血管内皮細胞は、血管壁への炎症細胞の接着、血管透過性、凝固・線溶系（血液を固めて血栓を作ったり、血栓を溶かしたりすること）などの調節も行っている。血管内皮細胞の機能は、高血圧や糖尿病、脂質異常症など様々な生活習慣病により低下する。そして血管内皮細胞の機能が低下した状態が続けば、動脈硬化などを引き起こす。そのため、血管内皮細胞の機能が低下を防ぐ因子や薬を明らかにすることや、血管内皮細胞の機能の個人差（機能低下リスクの個人差）を明らかにすることは、心・血管疾患の予防や治療に有用である。

私たちはこれまで上記のような「心・血管疾患の予防や治療」に役立てるために、マイクロチップ灌流培養システムを用いた血管内皮細胞の培養法の確立を行ってきた（Tazawa et al., 2015,

2016)。本研究ではこのシステムと方法を用いて、iPS 由来の血管内皮細胞を用いて、個人の血管内皮細胞の機能的差異（特徴）を明らかにし、適合する因子・薬を選別できる「マイクロチップ灌流培養システム」の開発を最終的に目指している。そのために、まず今年度は、マイクロチップ灌流培養システムを用いて、血圧の変化と血管内皮細胞からの血栓融解因子の分泌との関係について明らかにすることを目的として研究を行った。

２．調査報告および研究報告

血圧は、血管の壁の構造変化により変動するため、本研究では血圧の代わりに「ずり応力（Shear stress)」を用いた（前田、2004)。Shear stress とは、流体の移動に対する抵抗力のことである。そして Shear stress が変化した際の血管内皮細胞の応答を、マイクロチップ灌流培養システム（図１）を用いて調べた。本報告書では、組織プラスミノーゲン活性化因子（tissue plasminogen activator、t-PA ）とインターロイキン-8（Interleukin-8 : IL-8）についての測定結果を示す。t-PA は、血栓を溶かす働きがあるプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンの作用を増強することにより、血栓を強力に溶かす酵素である。また、インターロイキン-8（IL-8）は、IL-1 や Tumor Necrosis Factor（TNF）といった炎症性サイトカインの刺激により、白血球や線維芽細胞および血管内皮細胞などから産生される「白血球遊走因子（leukocyte chemotactic factor)」である。

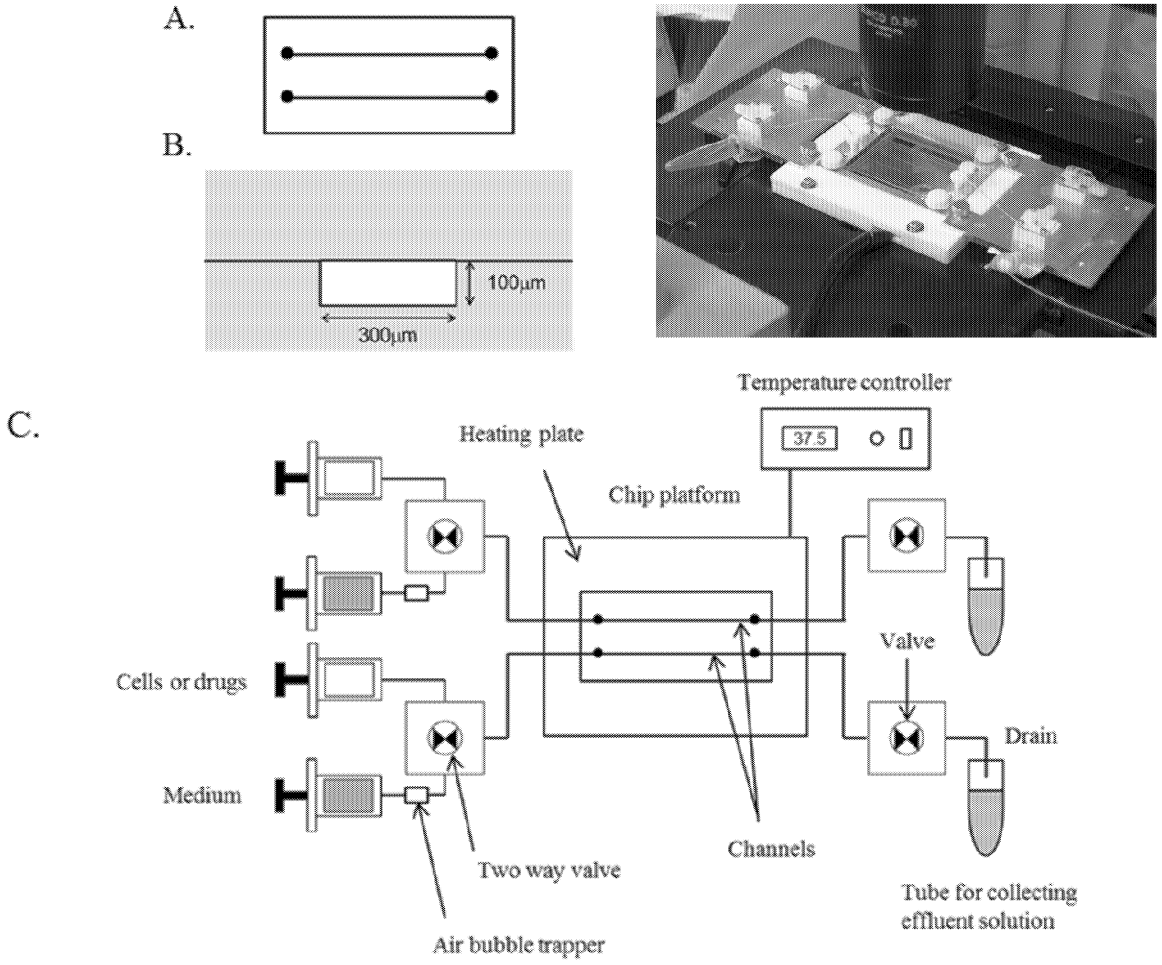


図１　マイクロチップ灌流培養システムの概略図　A:（左）マイクロチップ部分の模式図、（右）マイクロチップ部分の実物写真　B:マイクロチップ部分の断面模式図　C:マイクロチップ灌流培養システムの全体像

これらは血管中の血栓溶解や白血球の遊走にとって極めて重要な働きをしている因子である。一方で、高齢者では血圧の急激な変動が重篤な心・血管疾患の引き金になることがある。そこで、血管内皮細胞からのこれらの因子の分泌に血圧がどのように影響するか調べた。

最初は低い Shear stress 下（0.5 dyn/cm²）で細胞を培養し、15 分間の還流液を回収した。その後 Shear stresss を 3、8、15 dyn/cm2 に変化させる実験を各々行い、それぞれの Shear stress 下で 15 分間の灌流液を回収した。血管内皮細胞から分泌された t-PA 量（回収液中の t-PA 量）は、Elisa 法により測定した。その結果、3 dyn/cm2 では Shear stress を増加させる前に比べて同程度の t-PA 分泌量であったが、8 および 15 dyn/cm2 の場合は、tPA の分泌量が有意に増加することが分かった（図２）。つまり、血管内皮細胞は、血流から受ける Shear stress が一定以上に増加すると、tPA を分泌し始めると考えらた。また IL-8 についても、Shear stress が高くなると、分泌量が増加する傾向が明らかになった（データは今回示していない）。

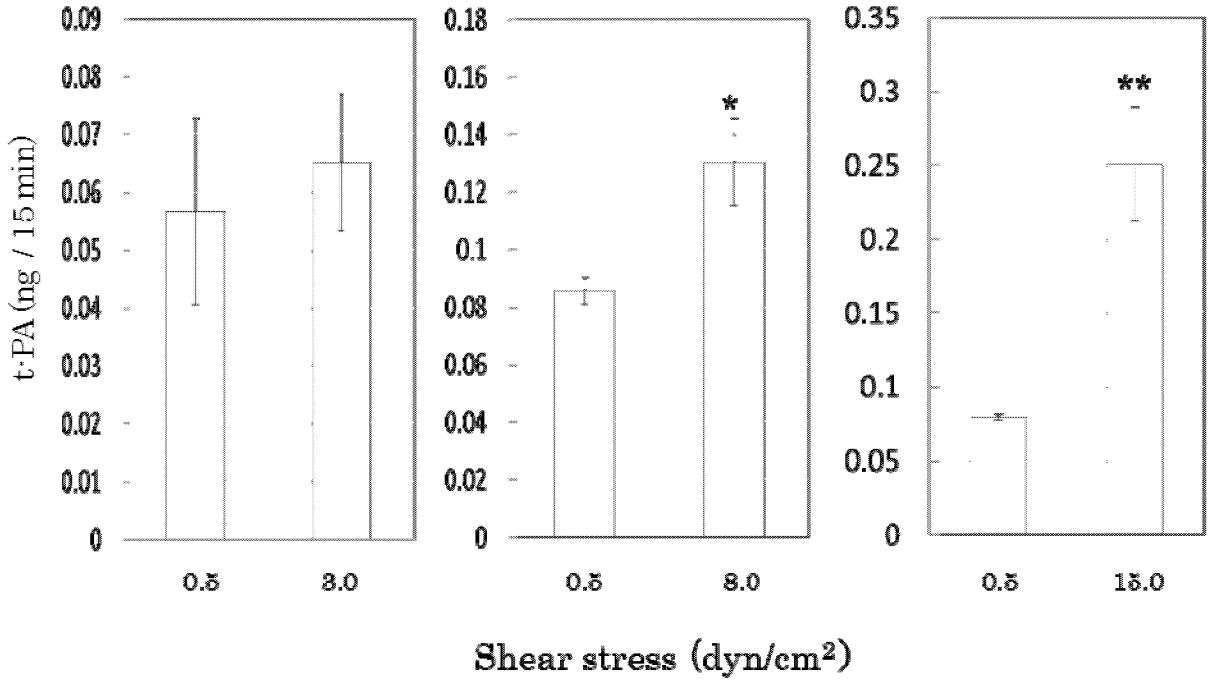


図２　Shear stress による血管内皮細胞からの tPA 分泌量の変化　左のグラフ:0.5 dyn/cm2 から 3.0 dyn/cm2 に変化させた場合　真ん中のグラフ：0.5 dyn/cm2 から 8.0 dyn/cm2 に変化させた場合　右のグラフ：0.5 dyn/cm2 から 15.0 dyn/cm2 に変化させた場合　縦軸は tPA の分泌量。

*, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$ (Student paired *t*-test)

３．今後の研究における課題または問題点

本研究により、Shear stress の増大に対して、血管内皮細胞は t-PA の分泌や IL-8 の分泌を高める方向に応答することが分かった。現在、この反応の分子機構（t-PA の開口放出機構）については、共同研究先の浜松医科大学医生理学教室が主体となって解明を目指している（鈴木ら、2016 年、2017 年、学会発表および学会発表予定）。Shear stress の増大に対して血管内皮細胞から t-PA や IL-8 の分泌が高まる反応に個人差があるか、については未だ不明である。血圧変化にたいする血管

内皮細胞の応答に個人差がもしあれば、それが心・血管疾患になりやすいか否かを決定する要因になっている可能性がある。さらに、機能の低下が起こりやすい個人に対しては、予防法や薬の開発が可能にもなり得る。そこで今後は、iPS 細胞由来の血管内皮細胞を用いて、血管内皮細胞の応答性の個人差の調査を進めてたいと考えている。但しそのためには、iPS 細胞由来血管内皮細胞が、体から採取した血管内皮細胞と同様の性格を持つか、という基礎的部分から検証する必要がある。

文献

1）Tazawa H1, Sunaoshi S, Tokeshi M, Kitamori T, Ohtani-Kaneko R (2016) An Easy-to-Use Polystyrene Microchip-based Cell Culture System. Analytical Sciences. 32(3):349-53. doi: 10.2116/analsci.32.349.

2）Tazawa H, Sato K, Tsutiya A, Tokeshi M, Ohtani-Kaneko R. (2015) A microfluidic cell culture system for monitoring of sequential changes in endothelial cells after heat stress. Thrombosis Research 136(2):328-34. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.008.

3)前田信治(2004)教育講座:血液のレオロジーと生理機能　第1回:血行力学の基礎と血液粘度　日生誌 66 (7-8), 234-244

4) Yuko Suzuki, Kazutoshi Hashizume, Hideto Sano, Hiroki Tanaka, Ritsuko Ohtani-Kaneko, Tetsumei Urano. (2016) Facilitated exocytosis of tissue-type plasminogen activator by fluid shear stress depends on plasma membrane polarity of vascular endothelial cells in part. 1st Joint Meeting of ISFP/PAW. (10.17-21 Shizuoka, Nihondaira)

5）鈴木優子、橋爪和俊、佐野秀人、田中宏樹、大谷-金子律子、浦野哲盟（2017）流れずり応力による組織型プラスミノゲンアクチベータの開口放出促進機構の解析　第39回日本血栓止血学会学術集会（名古屋、6月8日-10日）

6）鈴木優子、橋爪和俊、佐野秀人、田中宏樹、大谷-金子律子、浦野哲盟（2017）流れずり応力による組織型プラスミノゲンアクチベータの開口放出促進機構の解析　第94回日本生理学会（浜松、3月29-30）

穀類の品質評価

宮西　伸光（食環境科学部食環境科学科）

１．研究の背景

地球の気候変動に伴う農作物の生育環境変化と生育状況を詳細にモニタリング評価する事は、近年の直近の課題である。本研究では、農作物のうち、特に穀類に焦点をあて、糖鎖構造解析を指標とした外的環境変化と穀類の品質との相関関係について解析した。糖鎖は、単糖が結合して鎖状に結合した生体物質のことである。糖タンパク質や糖脂質に結合している糖鎖の機能は多岐に渡ると言われているがその詳細は不明な点が多く残されている。1970 年ごろから急速に発展した糖タンパク質のアスパラギン酸結合糖鎖（N-結合型糖鎖）の研究により、糖タンパク質の糖鎖が細胞間識別のシグナルの役割を間接的に果たしていることが報告され、これらに付随し、糖タンパク質の構造を的確に解明するために多様な分析技術についても次々と開発された[1)]。これらの技術を駆使して様々な糖タンパク質の糖鎖構造が具体的に明らかになり、そこから見いだせる法則性や多様性が解明され、さらに 1980 年代前半では糖タンパク質の糖鎖のきわめて複雑かつ特異な生合成機能が飛躍的に解明された。しかしながら、N-結合型糖鎖の一連の研究は哺乳動物における過程が殆どであり、植物由来糖鎖については、解析が後発となっていた。植物細胞中で発見される N-結合型糖鎖が動物細胞における糖鎖とは異なる構造的特徴を有することが明らかになるにつれ、植物 N-結合型糖鎖の生理機能や生合成経路の詳細な解析の必要性が理解されるようになった。本研究ではこのような植物糖鎖生物学的視点から、農作物の生育環境変化と生育状況を詳細にモニタリングできる評価法を確立するための植物糖鎖基盤情報を得る事を目的とした。本研究では代表的な農作物であるイネに着目し、その生長時の糖鎖構造パターンについて解析した。イネの消費量は、近年世界的にも増加傾向にあり、アジアだけではなくブラジル、米国、エジプトなどでイネの生産意欲が高まっている。イネ消費量、生産が世界的にも増加している背景として、コメの優れた栄養価や加工や栽培における簡易性などが挙げられ、本研究のようなイネを中心とした穀類の品質評価法の開発は非常に重要であると考えられる。

２．調査報告および研究報告

本研究では、イネの初期種苗時の早期において品質評価ができる事を目的としていることから、発生初期段階である、生長 120 時間後のイネの芽部における糖鎖構造解析を行った。イネを水に浸漬後 120 時間インキュベーションした後にイネ芽部を回収し、ヒドラジン分解により糖鎖の切り出し抽出を行い、得られた糖鎖に 2 アミノピリジンを導入し、ピリジルアミノ化蛍光標識糖鎖(PA 糖鎖)を得た。PA 糖鎖は、サイズ分画 HPLC、逆相 HPLC および酵素消化法を用いて特徴的な糖鎖構造を決定した。初めにサイズ分画 HPLC の結果を図 1 に示す。

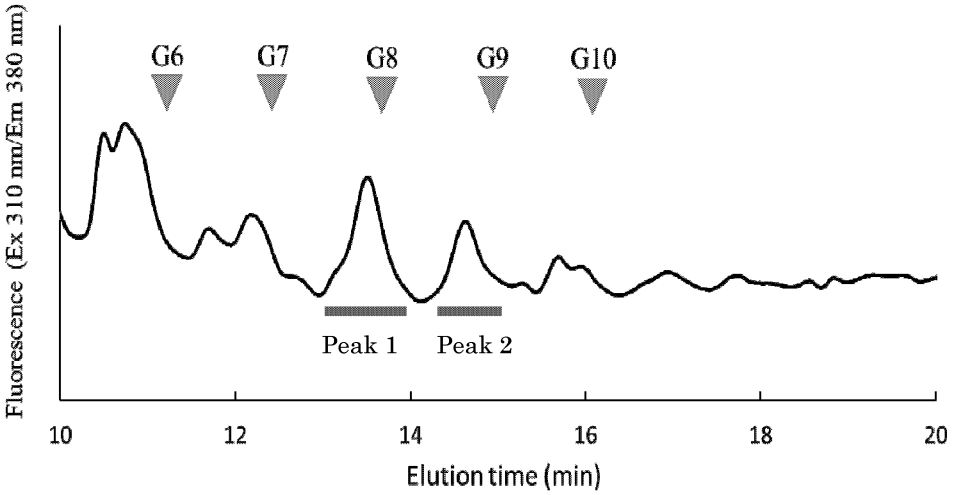


図１　生長 120 時間後のイネ芽部のサイズ分画 HPLC

サイズ分画 HPLC の結果､生長 120 時間後のイネの芽部から主要な 2 つのピークを得る事ができた。本分析における糖鎖全体の収率は非常に低い結果であったが、主要なピークの挙動をモニタリングできれば糖鎖を指標とする評価法の確立の一助となる事が考えられたので、引き続き、2 つのピーク（Peak 1 および Peak 2）を分取し、逆相 HPLC による解析を行った逆相 HPLC による結果を図 2 に示す。

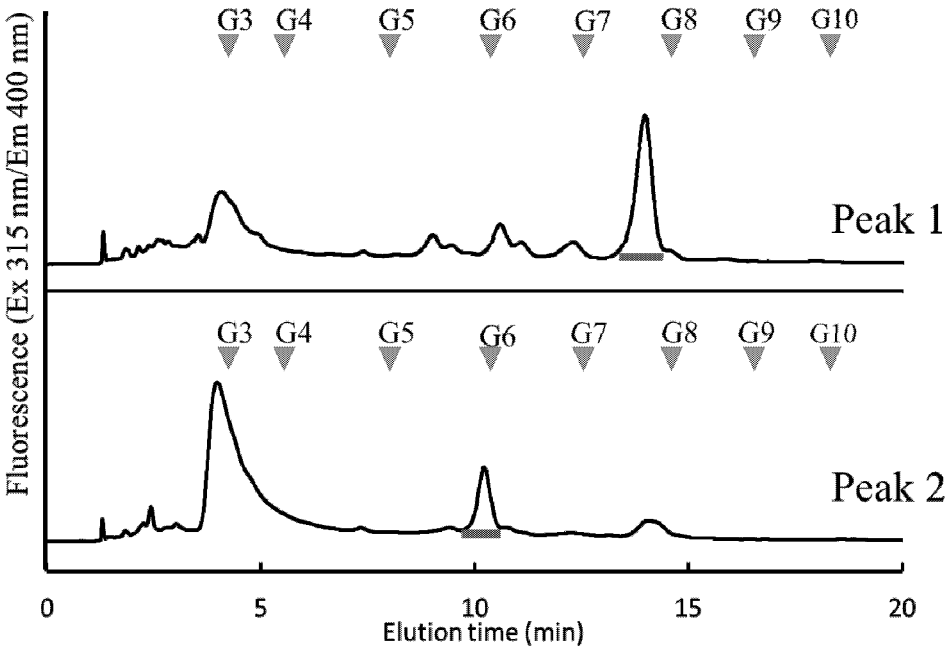


図２　Peak 1 および Peak 2 の逆相 HPLC

逆相 HPLC の結果、Peak 1 および Peak 2 は単糖 1 分子の有無の違いがあり、各々はブランチングアイソマーではない事が予測された。これらの 2 種類の HPLC の結果を用いて、本研究室の二次元糖鎖マッピングデータ情報から各糖鎖は Peak 1 が M3X 構造、Peak 2 が M3FX 構造である事が予測され

た。M3X と M3FX の詳細構造は図３に示した。

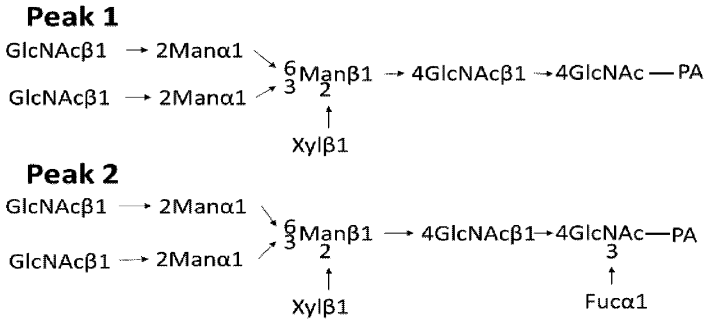


図３　Peak 1 および Peak 2 の予測構造

（Peak 1: M3X, Peak 2: M3FX, M = Mannose、F = Fucose、X = Xylose、GlcNac = N-Acetylglucosamine）

次にこれらの予測された特徴的な糖鎖構造について酵素法を用いて構造決定を試みた。Peak 1 および Peak 2 をそれぞれ GlcNAcase にて酵素消化後、サイズ分画 HPLC に供した。この結果、両方の Peak とも２グルコースユニット分ピークがシフトしたことから、両方のピークとも非還元末端側に GlcNAc が２分子ずつ結合している事が明らかとなった。続いて、Peak 1 と Peak 2 がコアフコース付加の有無によるアイソマーの関係であるかを解析するために、Peak 1 および Peak 2 をそれぞれ Fucosidase にて酵素消化後、逆相 HPLC に供した。得られた結果を図４および図５に示す。

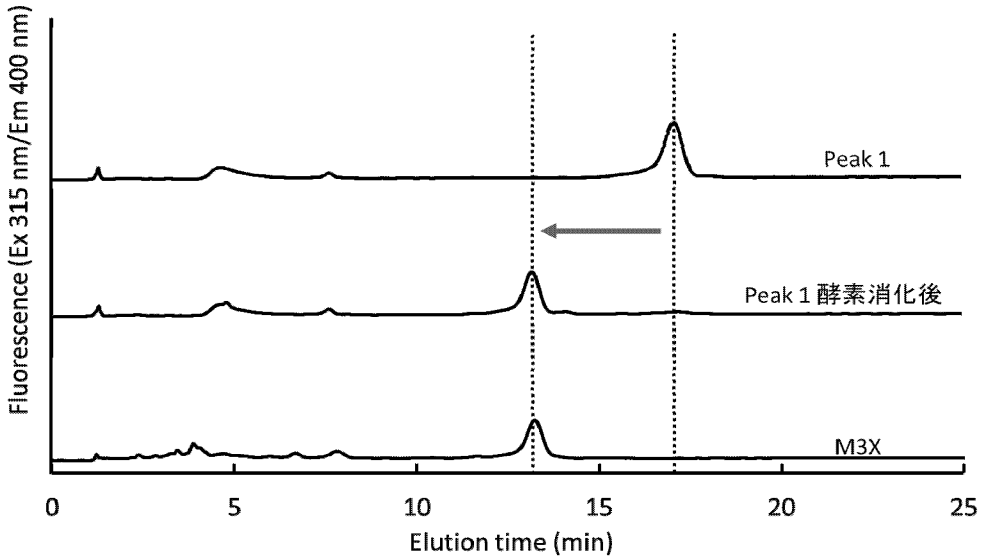


図４　Peak 1 の Fucosidase 消化後の逆相 HPLC

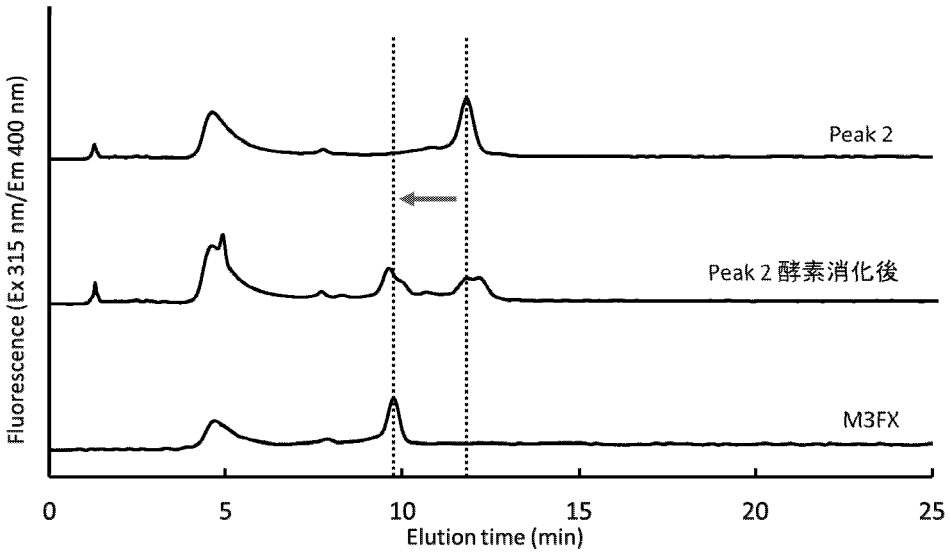


図５　Peak 2 の Fucosidase 消化後の逆相 HPLC

Peak 1 および Peak 2 をそれぞれ Fucosidase による酵素消化を行ったところ、両ピークともフコース分子が脱離したことによるピークのシフトが確認された。また、酵素消化後にシフトした両ピークの溶出位置について、本研究室で構造決定した PA 糖鎖標準品と比較したところ、Peak 1 は M3X 構造の PA 糖鎖標準品の溶出位置と一致し、Peak 2 は M3FX 構造の PA 糖鎖標準品の溶出位置と一致した。これらの結果より、Peak 1 および Peak 2 はそれぞれ M3X と M3FX 構造であることが明らかとなった。

今回明らかにされた 2 種類の主要糖鎖は、高等植物に広く見受けられる構造であり、高等動物の生体内には存在しない植物に特化した N 結合型糖鎖構造である。つまり、これらの植物特異的な主要糖鎖に焦点をあて、発現量や両構造の発現比率、さらには他の植物特異的糖鎖の相対発現量との関連性などを穀物の育種の初期段階においてモニタリングすることで、穀物の早期品質評価・管理が可能である事が強く示唆された。

３．今後の研究における課題または問題点

本研究では、農作物の代表的な穀物であるイネを用いた初期発生段階における糖鎖構造解析を試み、これらの結果を利用した品質管理の可能性について検討した。今後は、今回明らかにした植物特異的な構造で主要な糖鎖構造の挙動とイネの生育環境との相関関係の詳細を明らかにし、さらにはイネを起点とする種々の穀物糖鎖の構造変化に付随する広域環境変化との関連性を深く解析していく事が課題である。

文献

1）糖鎖 Ⅰ －糖鎖と生命－　永井克孝　株式会社東京化学同人

がん幹細胞を標的とした新たな前立腺がん予防法の構築の可能性

矢野　友啓（食環境科学部食環境科学科）

１．研究の背景

がんは日本において昭和 56 年より死因の第 1 位であり、現在では年間 30 万人以上の国民ががんで亡くなっている。生涯のうちにがんにかかる可能性は男性では 2 人に 1 人、女性では 3 人に 1 人と推測されている。がん発症の多くは予防可能な生活習慣や環境要因を原因とする生活習慣病であり年齢とともにリスクが増加することが知られている[1)]。また、がん発症や再発の原因の 1 つとしてがん幹細胞の存在があげられる[2)-4)]。

がん幹細胞はがん組織や細胞株中に微量存在、自己複製能や多分化能の保有、腫瘍形成能の保有、抗がん剤や放射線への耐性といった特長がある。特に抗がん剤に対する耐性は抗がん治療上重大な問題となる。がん細胞株中に抗がん剤を投与するとがん細胞に対しては効果を示す。しかし、抗がん剤に耐性を持つがん幹細胞は生存し、増殖することでがんの再発が起こるとされている。また、生体内の組織幹細胞は前駆細胞を供給する能力と自分自身を生産する自己複製機能の 2 つの能力を兼ね備えており、そのバランスを保ちながら組織の恒常性を維持している。さらに、このバランスは幹細胞を支える生体内微小環境により制御されている。腫瘍組織の不均一性を説明する仮説の 1 つとして正常組織幹細胞と類似した自己複製能と分化能をもつ少数の腫瘍組織が起源となり、腫瘍組織全体を構成するという「がん幹細胞仮説」が提唱されている。これはがん幹細胞を頂点として階層的に分化細胞が作り出され腫瘍細胞が構成されるという説である[5),6)]。したがって、根本的ながん予防や再発を防ぐには、このがん幹細胞を標的にした新たな予防法を構築する必要がある。

そこで私たちは、食品の欧米化等により最近日本で発症率、死亡数が急激に増加している前立腺がんに着目し、前立腺がん幹細胞を標的にした新たな有効な予防法の可能性を探ることにした。本年度は前立腺がん幹細胞を標的とした予防機能性素材をスクリーニングする系を構築するために、前立腺がん幹細胞の分離法とその培養系の構築を目的とした。

２．調査報告および研究報告

1) Spheroid 形成による前立腺がん幹細胞の分離とその培養の検討

B27 等を含有した幹細胞分離用培地でヒト前立腺がん細胞(PC3)を 3 次元培養することにより、各クローンの spheroid 形成能（幹細胞の代表的な形質）を指標に、幹細胞を多く含むクローンをいくつか選択し、いくつかの前立腺がん幹細胞マーカー（CD24, SOX2 等）の発現レベルが高いクローンを選んだ。このクローンを以後、前立腺がん幹細胞様細胞として実験に供した。　次に、このクローンを使って二次元培養を行い、各継代数の spheroid 形成能を検討し、何継代までが幹細胞様形質を維持しているか検討したところ、3 継代目まで spheroid 形成した。また、3 継代目以降 spheroid 形成能は有意に減少した(図 1)。そのため、以降の実験は 3 継代目までのクローンを用いて検討を行った。

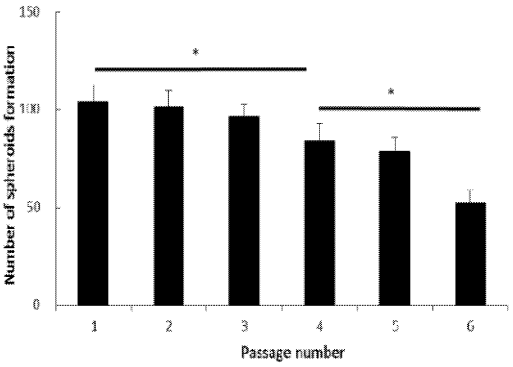


図 1 各継代における Spheroid 形成数

2) がん幹細胞性の検討

分離したがん幹細胞を多く含むクローンのがん幹細胞性を確認するために、１）低酸素分圧条件における抗がん剤（Docetaxel）に対する耐性、２）ヌードマウス移植モデルにおける腫瘍形成能を検討した。その結果、複数のがん幹細胞マーカーが高発現したクローンで、抗がん剤（Docetaxel）に対する耐性が認められると同時に、ヌードマウス移植モデルにおける腫瘍形成能が有意に上昇していることが示された(図 2)。したがって、今回樹立した方法で前立腺がん幹細胞が濃縮され、その形質を保持した状態で培養できることが確認された。

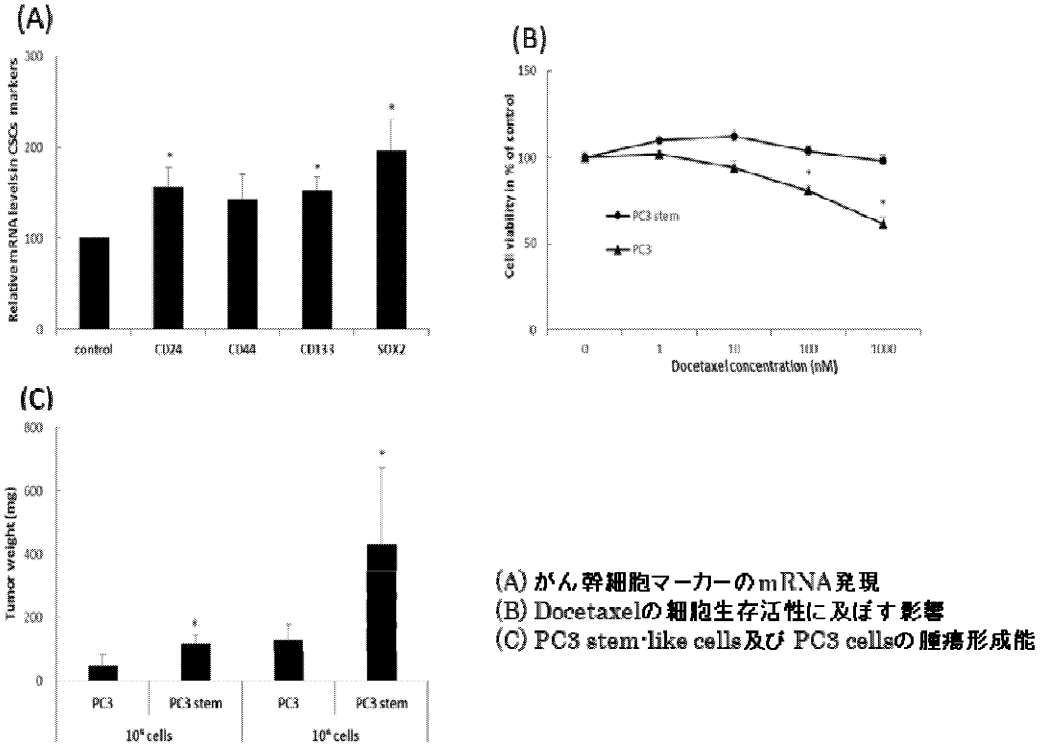


図 2 がん幹細胞性の検討

３．今後の研究における課題または問題点

私たちはすでに前立腺がんの抑制効果がある機能性素材として、代表的なファイトケミカルとしてトコトリエノール [7]等を報告しているので、今後は、今回構築した前立腺がん幹細胞培養法を使って、前立腺がん幹細胞の抑制に効果的なファイトケミカルの特定とその抑制機構を明らかにしてい

く。その上で、スクリーニングされたファイトケミカルを *in vivo* でがん幹細胞の増殖を副作用がない用量で抑制できるか検証し、実用化の可能性を探る。

文献

1) Inoue M, Sawada N, et al: Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan, Ann Oncol 2012;23(5):1362-1369.

2) Li Y, Wicha MS, et al:. Implications of cancer stem cell theory for cancer chemoprevention by natural dietary compounds. J Nutr Biochem 2011;22(9):799-806.

3) Wang K, Wu X, et al: Cancer stem cell theory: therapeutic implications for nanomedicine. Int J Nanomedicine 2013;8:899-908.

4) Li K, Dan Z, Nie YQ: Gastric cancer stem cells in gastric carcinogenesis, progression, prevention and treatment. World J Gastroenterol 2014;20(18):5420-6.

5) John E Dick: Looking ahead in cancer stem cell research, Nat Biotechnol 2009;27(1):44-46.

6) 山中伸弥, 中内啓光: 幹細胞, 朝倉書店, 2012:111-112.

7) Sugahara R, Sato A, et al: AnnattoTocotrienol Induces a Cytotoxic Effect on Human Prostate Cancer PC3 Cells via the Simultaneous Inhibition of Src and Stat3. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2015;61(6):497-501.

動脈硬化予防におけるポリフェノールの役割

近藤　和雄（食環境科学部健康栄養学科）

１．研究の背景

動脈硬化は日本人の死因の約四分の一を占める心疾患、脳血管疾患の起因とされ、その発症には食生活が大きく関わっている。我々は、食生活の中に抗酸化能を有する食品因子を効果的に取り入れることが、動脈硬化予防において重要であると考え、主にポリフェノールについて検討を重ねてきた。

ポリフェノールとは、フェノール性の水酸基を複数もつ化合物のことで、そのため、ポリフェノールは植物性の食品に広く含まれている。特にコーヒーや茶類、野菜、果実等に多い。ポリフェノールは構造上の特徴から、いくつかのサブクラスに分けられるが、最も多いものがフラボノイド類で、その他には、フェノール酸類、リグナン類、スチルベン類などがある。ポリフェノールの生理活性としては、フェノール性水酸基による電子供与性、いわゆる抗酸化作用を中心に論じられてきた。

ポリフェノールと動脈硬化との関連が議論され始めたのは、フランスでは脂肪摂取量が多いにも関わらず冠動脈疾患の死亡率が少ないという事象が、フレンチパラドックスとして話題となり、赤ワインに注目が集まったことに端を発する。本格的な研究は、オランダの Zutphen elderly study が先駆けであり、フラボノイドの摂取量が多い群で冠動脈疾患での死亡率が有意に低いことが示された [1)]。その後、Seven countries study では、フラボノイドの摂取量と冠動脈疾患死亡率の間に負の相関が認められ、地中海式食事が注目される端緒となり [2)]、フィンランドの研究においても、フラボノイドの摂取が動脈硬化に予防的に働くことを示す結果が報告された [3)]。このような 1990 年代の疫学研究の成果を受け、ポリフェノールの機能性に関する研究が急速に進むこととなった。

動脈硬化進展において、LDL コレステロール濃度が高いことだけでなく、LDL の酸化変性が鍵であることが提唱され [4)]、抗酸化物質の効果が注目されて久しい。LDL が増加し、血中での滞留時間が長くなると、LDL は血管壁の内皮下に進入し、フリーラジカルなど酸化ストレスにより酸化変性を受ける。酸化 LDL は LDL レセプターでは処理できないため、単球をマクロファージ化し、スカベンジャーレセプターを介して処理されるが、やがて泡沫細胞となり動脈壁内に堆積し、動脈硬化巣を形成する。ポリフェノールの抗動脈硬化作用は、この LDL の酸化を抑制することに起因するのではないかとの考えから、研究が行われてきた。

２．調査報告および研究報告

今年度は、ポリフェノールを含むことが期待されるいくつかの食品の抗酸化作用について検討したので、その成果の一部を概説する。

（１）食品に含まれるポリフェノール量と抗酸化作用の検討

緑茶について抽出回数、温度の抽出条件を変えて比較検討を行った。抽出回数に関しては結果を比較すると 1 煎目に多くのポリフェノールが含まれており、ラジカル補足能に関しても 1 煎目が最も高い値を示した。抽出温度に関しては一般的に抽出されると考えられる 80℃以上については大きな差は見られなかったが、40℃、60℃と低めの温度で抽出した場合はポリフェノール量、ラジカル捕捉能ともに低い値となった。

コーヒーや紅茶、ルイボスティーなどの飲料について、種類、産地等に着目した研究を行った。

また、アルコール類や食酢、豆乳等についても、日本食品標準成分表 2015 年版に収載されたものを中心に、ポリフェノール量の測定と、抗酸化作用の検討を行った。

（2）尿中ポリフェノール値の測定法の検討

ポリフェノール摂取量のバイオマーカーとして有用と考えられる尿中ポリフェノール濃度について、測定方法の構築を目指した。本研究では健常人 29 名から早朝尿と 24 時間蓄尿の 2 種類の尿を回収し、カラム処理後、Folin-Ciocalteu 法によりポリフェノール濃度を測定した。24 時間蓄尿と早朝尿におけるポリフェノール濃度は正の相関を示した。尿中ポリフェノール排泄量から食事からのポリフェノール摂取量を推測するには、早朝尿よりも 24 時間蓄尿を使用したほうが適当である可能性が示された。

３．今後の研究における課題または問題点

抗酸化作用から注目を集めたポリフェノールであるが、研究が発展し、最も注目される食品の機能性成分の一つとなっている。日本人は伝統的に緑茶や大豆、野菜などを中心とした食生活を送っており、これらはポリフェノールを豊富に含んでいる。世界の最長寿国であり、先進諸国の中でも動脈硬化性疾患の少ないわが国の食生活について、研究を進めていく必要がある。今後、さらに食品のポリフェノール量、抗酸化作用の測定を行うとともに、抗炎症作用の検討や、ポリフェノール摂取量の調査、バイオマーカーとの関連検討等を行い、動脈硬化予防におけるポリフェノールの役割を明らかにしたい。

文献

1）Hertog, M.G.; Feskens, E.J.; Kromhout, D. (1997) Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. ***Lancet*** 349, p. 699

2）Hertog, M.G.; Kromhout, D.; Aravanis, C.; Blackburn, H.; Buzina, R.; Fidanza, F.; Giampaoli, S.; Jansen, A.; Menotti, A.; Nedeljkovic, S., et al. (1995) Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. ***Arch Intern Med*** 155, p. 381-386

3）Knekt, P.; Jarvinen, R.; Reunanen, A.; Maatela, J. (1996) Flavonoid intake and coronary mortality in finland: A cohort study. ***BMJ*** 312, p. 478-481

4）Steinberg, D.; Parthasarathy, S.; Carew, T.E.; Khoo, J.C.; Witztum, J.L. (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. ***N Engl J Med*** 320, p. 915-924

「生活習慣病発症リスク評価法の研究」グループ紹介

ライフイノベーション研究所　研究員
グループ責任者　宮越　雄一

【概要】

健康寿命の延伸のためには、生活習慣病の発症の予防（第 1 次予防）、早期発見（第 2 次予防）および悪化防止・再発防止（第 3 次予防）が重要である。そこで、本研究グループでは、生活習慣病の発症の予防および早期発見を目的として、「生活習慣病発症リスク評価法の研究」を行うこととした。

【研究報告】

① 食と健康におけるユビキタス・バイオセンシング技術の開発　（大熊 廣一）

汗や呼気などの低濃度の乳酸を計測できる高感度な乳酸センサーの開発を行った。銅基板上にカーボンナノチューブ共存下でニッケルを電解メッキし、この表面に金メッキを施した修飾電極（Ni/MWCNT/Au 修飾電極）を作製し、これと乳酸オキシダーゼを組み合わせた乳酸センサーを試作し評価した。乳酸濃度によって電流に差異が見られ、濃度による応答値の違いが検出でき、また、再現性についても充分な結果が見られた。

② 臨床検査用酵素の開発（道久　則之）

臨床検査で効率的に使用できる酵素の開発を目的として、コレステロール値を測定する際に使用できる安定な COX の開発を行った。*R. equi* COX のループ構造を除去することで熱および pH に対する安定性が向上することが明らかになった。

③ 酸化ストレスマーカーを用いた活性酸素による健康影響評価（宮越　雄一）

活性酸素による DNA 損傷マーカーの 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)を指標として、尿中の 8-OHdG の測定を検討した。8-OHdG 前処理キットにて、尿を処理した後、8-OHdG の測定を行ったが、夾雑物のため 8-OHdG の測定は出来なかった。

【今後の活動計画】

① 食と健康におけるユビキタス・バイオセンシング技術の開発

今後、乳酸センサーとしての最適条件、検出限界等を詳細に検討する予定である。

② 臨床検査用酵素の開発

酵素生産条件、精製方法、酵素の安定などについてさらに詳細に調べていく予定である。

③ 酸化ストレスマーカーを用いた活性酸素による健康影響評価

尿中の 8-OHdG を測定するために、移動相、カラムなどを検討する。

「生活習慣病発症リスク評価法の研究」

研究報告

食と健康におけるユビキタス・バイオセンシング技術の開発

大熊　廣一（食環境科学部食環境科学科）

１．研究の背景

我が国は世界に類をみない速度で超高齢社会に突入し、生活習慣病などの慢性疾患予防と健康増進、介護予防などにより健康寿命の延伸を図り、高齢者の生活の質の低下を防ぐことが重要となる。本研究では、健康状態を簡単に計測するセンシング技術の開発を行っている。本研究ではウエアラブル化が期待でき、前処理なしに体液を簡便に計測するバイオセンサーの高感度化を電極表面の改質の視点から研究するとともに、健康医療における乳酸センサーへの応用を検討した。

２．研究報告

人間は激しい運動を行うことによって糖代謝が起きる。それにより生成されるピルビン酸の代謝が追い付かなくなると、ピルビン酸が還元されて乳酸が蓄積する。蓄積すると「疲労」という形で人体に影響を与える。このことから乳酸の計測は運動能力の評価、運動の強度の設定などに用いられ、スポーツの観点から利用・応用されることが多くなっている。

一般に用いられる乳酸センサーは、採血などの方法によって測定を行っている。しかし、スポーツ選手など利用者のパフォーマンスを向上させるためには継続的な乳酸の計測が求められるため、採血という侵襲的な手法では簡便とは言えない。そのことから、最近では汗や呼気などから乳酸を計測する研究が進められている。汗や呼気など非侵襲的に測定が可能になれば継続的な乳酸の計測や測定効率の向上が見込まれる。だが、汗や呼気などに含まれる乳酸は血液に比べ微量または低濃度である。また、使用後の装置からの感染症を予防するために使い捨ての出来るセンサーが望ましいと考えられる。

本研究では汗や呼気などの低濃度の乳酸を計測できる高感度な乳酸センサーの開発を目的とした。

【測定原理】

検体中の乳酸は溶存酸素かラクテートオキシダーゼ(LOD)と反応し過酸化水素を発生させる。発生した過酸化水素は乳酸濃度に比例する。

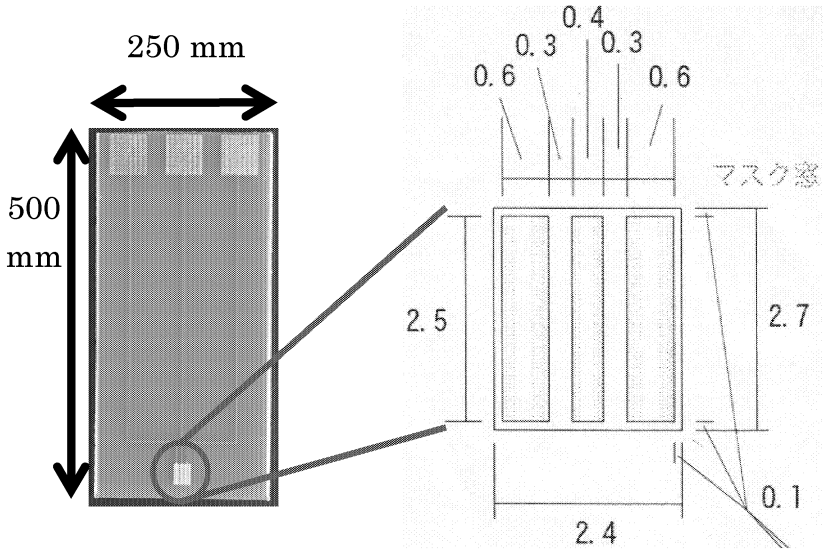


図１　ニッケル/カーボンナノチューブ/金電極

本研究では図 1 に示した電極に基質と LOD を展開し、これに電圧を印加して、その時発生した過酸化水素を測定し、乳酸の量を計測した。

$$\text{Lactate} + O_2 \rightarrow \text{Pyruvate} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 \rightarrow 2H^+ + O_2 + 2e^-$$

電極上に存在する目的物質を検出するには、電極に電圧を印加し、電極表面上で目的物質を酸化あるいは還元して目的物質と電極上で電子授受を行い、その際で流れる電流値から計測する。この際、電極の表面積が大きければ流れる電流値は増大する。また、電極上にナノオーダーの突起構造体を構築し、この部分と酵素の活性部位がコンタクトすれば、直接電子移動による第 3 世代型バイオセンサーが構築できる。これまで本研究室では電解ミセル法によるナノ粒子を電極上に構築しグルコースセンサー等の高感度化を検討[1]しきた。今回は図 1 の銅基板上にカーボンナノチューブ共存下でニッケルを電解メッキし、この表面に金メッキを施した修飾電極（Ni/MWCNT/Au 修飾電極）を作製し、これと乳酸オキシダーゼを組み合わせた乳酸センサーを試作し評価した。

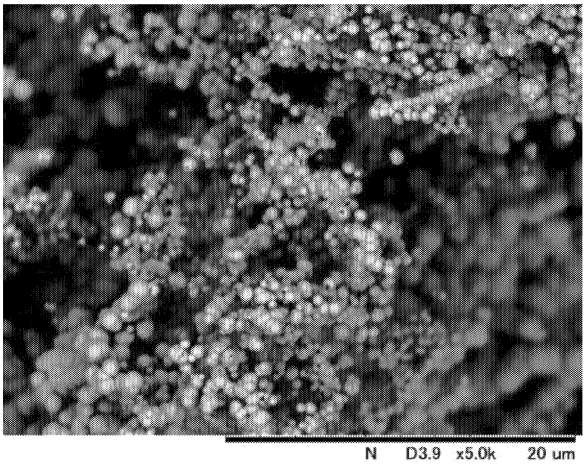


図 2 Au メッキ厚（2μm）における Ni/MWCNT/Au 修飾電極の SEM 画像（×5000）

【結果】

試作した Ni/MWCNT/Au 修飾電極を図 2 に示す。この修飾電極を作用極、対極、参照極として Ag/AgCl 電極を用いた 3 電極でセンサーを構成した。この電極は銅基板上に順次、ニッケル、金メッキを施しており、電極表面がすべて金メッキで覆われていれば金電極としての特性を示す。一方電極上にピンホールが存在した場合には、下地のニッケルあるいは銅電極の特性が現れる。これをサイクリックボルタンメトリー法を使って確認したところ、金電極の特性を示し、問題ないことが明らかとなった。

次に、この電極上に乳酸オキシダーゼを塗布し、各種濃度の乳酸を滴下し、酵素反応が進行する一定時間（3 分）放置後、対極に 600mV のパルス電圧を印加し、酵素反応によって生成する過酸化水素を検出できるか検討した。この結果、乳酸濃度によって電流に差異が見られ、濃度による応答値の違いが検出でき、また、再現性についても充分な結果が見られた。今後、乳酸センサーとしての最適条件、検出限界等を詳細に検討する予定である。

文献

1）Hirokazu Okuma； Direct electron transfer at a flavin enzyme electrode prepared by the micelle disruption method. Material Technology, 32, 5, 129-136 (2014)

臨床検査用酵素の開発

道久　則之（生命科学部応用生物科学科）

１．研究の背景

厚生労働省の循環器疾患基礎調査によると、約 2,200 万人の日本人が「脂質異常症」と疑われている。コレステロール値が高いと動脈硬化が起き、心筋梗塞や脳卒中のリスクが高まることが知られている。微生物由来のコレステロールオキシダーゼ（以下、COX と略す）は、このような疾患の臨床検査のため、血中の総コレステロールの定量に広く使用されている。メタボリック症候群検診が 2008 年 4 月から医療保険者全員にその実施が義務化されたことから、その検査項目の 1 つであるコレステロール値の検査数も急激に増加している。COX の基質となるコレステロールは非水溶性であるため、臨床検査の測定液にはコレステロールを溶解するために界面活性剤が添加される。近年、「脂質異常症」の診断基準において、LDL（低比重リポタンパク質）と HDL（高比重リポタンパク質）に含まれるコレステロールの値を別々に評価する必要があり、LDL-と HDL-コレステロールの効率的な分離測定技術の開発が期待されている。このような技術には、酵素変性作用の強い界面活性剤が使用されるため、界面活性剤耐性の COX が必要とされている。この他にも、コレステロール以外のステロイド化合物の変換反応やコレステロールに類似した構造のアルコールの光学分割に COX を応用する研究が報告されており、医薬品原料等の生産への応用が注目されている。このような反応には、基質を溶解するため反応液に有機溶媒が添加されており、有機溶媒耐性の COX が望まれている[1-5]。本研究では、臨床検査で効率的に使用できる酵素の開発を目的として、コレステロール値を測定する際に使用できる安定な COX の開発を行った。

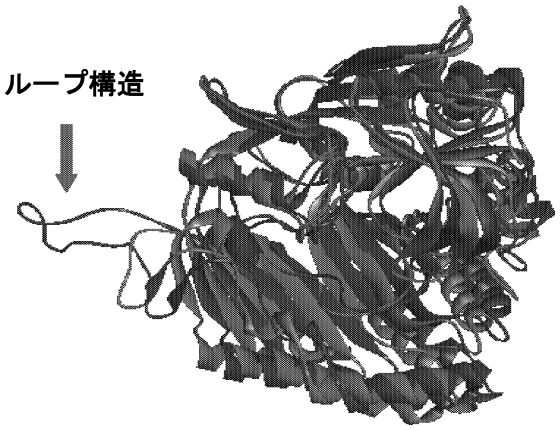


図 1　*R. equi* COX と DS-1 COX の構造比較
赤：DS-1 COX、緑：*R. equi* COX

２．調査報告および研究報告

Rhodococcus equi 由来の COX（*R. equi* COX）の立体構造は、安定性が高いことで知られる *Chromobacterium* sp. DS-1 由来の COX（DS-1 COX）と類似しているが、*R. equi* COX には比較的大きなループ構造が存在する点が大きく異なる（図 1）。本研究では *R. equi* COX のループ構造を取り除いた改変酵素を作製し、その性質を明らかにすることにした。既に構築していた *R. equi* COX 発現用プラスミド、pETCOX (*R. equi*)を鋳型とし、ループ領域を取り除くように Inverse PCR を行い、ループ構造の欠損した *R. equi* COX（COX L⁻）発現用プラスミド pET-COX L⁻を構築した。pET-COX L⁻を大腸菌 Rosetta 株に導入し、得られた形質転換体を TB 液体培地で培養した。その後、IPTG を添加して培養した後、菌体を回収し、超音波破砕した。遠心分離で未破砕菌体を除き、ニッケルカラムや陰イオン交換カラムを用いて精製した。発現させた酵素 COX L-は DEAE-カラムで単一バンドになるまで精製した

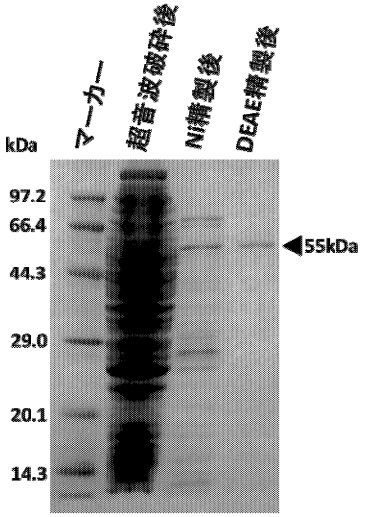


図 2　SDS-PAGE の結果

（図 2）。最終的に、359 倍まで精製され、比活性は 15.7 mg/ml であった。また、収率は 46.6%であった（表 1）。

表 1　COX L⁻ 精製結果

	体積 (ml)	総タンパク量 (mg)	総活性 (U)	比活性 (U/mg)	精製度 (fold)	収率 (%)
超音波破砕	10.0	426	18.6	0.0436	1.00	100
Ni-カラム	12.5	4.46	14.2	3.19	73.1	76.4
DEAEカラム	9.60	0.553	8.66	15.7	359	46.6

酵素の至適温度、温度安定性、至適 pH、pH 安定性などについても調べた。温度安定性を調べた結果、野生型 *R. equi* COX は 50℃まで安定であるのに対して、COX L⁻は 55℃まで安定であることが分かった。また、pH 安定性を調べた結果、*R. equi* COX は pH 6.0 から pH 10.0 で安定であったが、COX L⁻は、pH 5.5 から pH 11.0 で安定であった。以上の結果から、ループ構造を除去することで熱および pH に対する安定性が向上することが明らかになった。

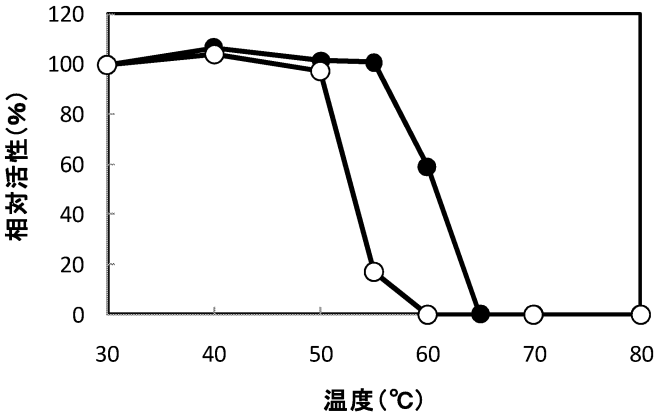


図 3　温度安定性の比較
黒：COXL-、白：野生型 COX

３．今後の研究における課題または問題点

本酵素の生産性は他の COX に比べてやや低いため、酵素生産効率化のため、さらに、酵素生産条件の検討を行い、酵素の生産性を高める。また、同時に精製方法についても検討し、酵素の回収率の向上を図る予定である。また、CD スペクトル測定を用いた解析等により、酵素の安定などについてさらに詳細に調べていく予定である。

文献

1）道久則之（2008）『熱・界面活性剤・有機溶媒耐性のコレステロールオキシダーゼ』p. 667-670，バイオサイエンスとインダストリー

2）Doukyu, N., Shibata, K., Ogino, H., Sagermann, M. (2008)『Purification and characterization of *Chromobacterium* sp. DS-1 cholesterol oxidase with thermal, organic solvent, and detergent tolerance.』80, 59-70, Appl. Microbiol. Biotechnol.

3）Doukyu, N. (2009)『Characteristics and biotechnological applications of microbial cholesterol oxidases』83, 825-837, Appl. Microbiol. Biotechnol.

4）Doukyu, N., Shibata, K., Ogino, H., Sagermann, M. (2009)『Cloning, sequence analysis, and expression of a gene encoding Chromobacterium sp. DS-1 cholesterol oxidase.』82, 479-490, Appl. Microbiol. Biotechnol.

5）Sagermann, M., Ohtaki, A., Newton, K., Doukyu, N. (2010)『Structural characterization of the organic solvent-stable cholesterol oxidase from *Chromobacterium* sp. DS-1.』170, 32-40, J. Struct. Biol.

6）Doukyu N, Nihei S. (2015)『Cholesterol oxidase with high catalytic activity from *Pseudomonas aeruginosa*: Screening, molecular genetic analysis, expression and characterization.』120, 24-30, J Biosci Bioeng.

酸化ストレスマーカーを用いた活性酸素による健康影響評価

宮越　雄一（食環境科学部健康栄養学科）

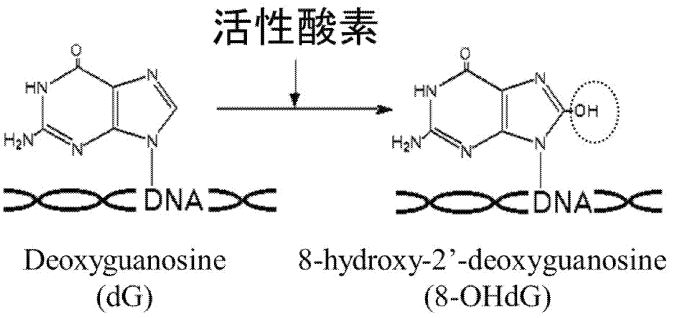
１．研究の背景

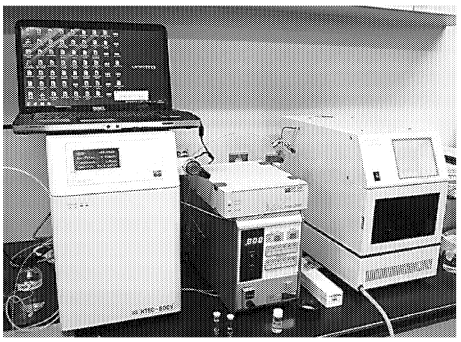
わが国の平成 27 年の死因を粗死亡率で見てみると、第 1 位は悪性新生物（がん）、第 2 位は心疾患、第 3 位は肺炎、第 4 位は脳血管疾患であり、生活習慣病のがん、心疾患、脳血管疾患の死亡数を合計すると、全死亡数の半数を超える 62.0%を占めている。また平成 25 年の平均寿命は男性 80.21 歳・女性 86.61 歳、健康寿命は男性 71.19 歳・女性 74.21 歳であり、平均寿命と健康寿命の差は、男性 9.02 年、女性 12.40 年である。平成 25 年の国民生活基礎調査によると介護が必要となった原因は、第 1 位が生活習慣病である脳血管疾患、第 2 位が認知症となっている。健康日本 21（第二次）では、平成 34 年度までに平均寿命の増加分を上回る健康寿命の増加を目標としており、都道府県の格差の縮小も目標としている。

一方、生活習慣病の原因の一つとして、活性酸素の関与が考えられている。生体内で過剰に活性酸素が生成された場合には、様々な生体分子を攻撃し、細胞を傷害するが、それに対して活性酸素による酸化ストレスに対する抗酸化酵素（カタラーゼ・superoxide dismutase SOD など）や抗酸化物質（ビタミン C・ビタミン E など）により生体は制御されている。この活性酸素と抗酸化酵素・抗酸化物質のバランスが崩れ、酸化ストレスの方に傾くと、核酸、たんぱく質、脂質などの生体内の重要な構成成分を傷害し、がん、心疾患、脳血管疾患、糖尿病、動脈硬化などの生活習慣病や老化促進、神経変性疾患などを引き起こすことが報告されている。

このような様々な病態に活性酸素が密接に関与することから、活性酸素による酸化ストレス状態を早期に把握するバイオマーカーを用いることが病態把握のためにも重要である。その中でも、発がんや老化に関する酸化ストレスマーカーとして、活性酸素による DNA 損傷（酸化的 DNA 損傷）の 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)が広く利用されている。

そこで酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2’-deoxyguanosine (8-OHdG)を用いて活性酸素による健康影響を評価することにより、生活習慣病の予防・悪化防止さらに健康寿命の延伸に寄与することが期待できる。





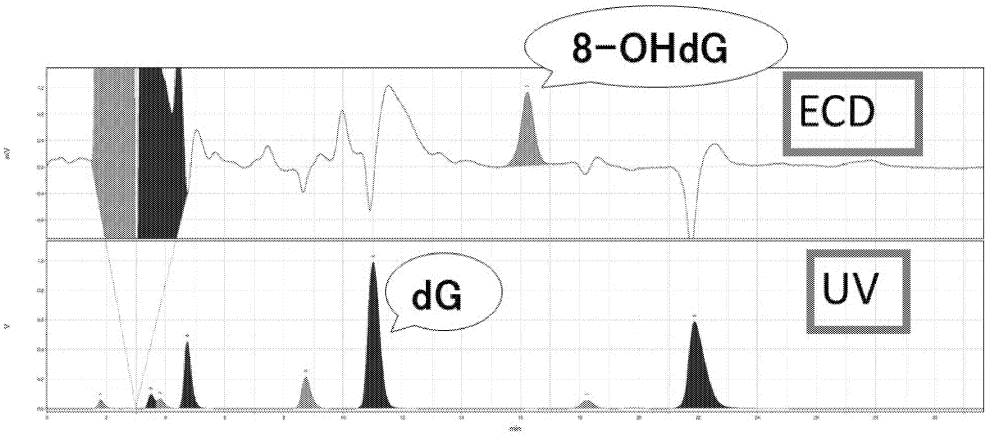
２．調査報告および研究報告

8-OHdG は、活性酸素により DNA のグアニン塩基の 8 位に水酸基（-OH）が付加され生じる。8-OHdG の測定には、高速液体クロマトグラフィー（HPLC)、電気化学的検出器（ECD)、紫外線分光検出器（UV）を用いた測定や ELISA 法（enzyme-linked immunosorbent assay 酵素免疫測定法）が広く利用されているが、本研究では HPLC-ECD-UV 法を用いた。

尿中や血清中の 8-OHdG を測定する場合は、ECD にて 8-OHdG を測定し、8-OHdG 生成量を評価する。また細胞から DNA を抽出して 8-OHdG を測定する場合は、ECD にて 8-OHdG を測定し、同時に UV にて deoxyguanosine (dG)を測定し、8-OHdG／dG の比を用いて、8-OHdG 生成量を評価する。

尿中には尿素などの様々な物質が混在しているため、尿中 8-OHdG を測定するためには、尿中の物質の分離などが必要となってくる。本研究では、尿中 8-OHdG を HPLC で測定するための前処理として、タニタ社の「8-OHdG 前処理キット」を使用し、ヒト尿中およびラット尿中の 8-OHdG の測定を試みた。8-OHdG 測定機器として、エイコム社の ECD を用いた。移動相として、6% MeOH／100mM phospate buffer (pH6.0) (5mg EDTA-2Na／L)、分離カラムとして SC-5 ODS（3.0×150mm）を用いた。

ヒト尿およびラット尿を前処理キットにて処理を行った後、HPLC-ECD にて 8-OHdG を測定したが、8-OHdG のピークの前に夾雑物が出現するため、測定することが出来なかった。



Area　面積

8-OHdG / dG　×10^6　モル比

（ dG 10^6個当りの8-OHdG）

３．今後の研究における課題または問題点

今後は、尿中の 8-OHdG を測定するために、移動相の溶媒、カラムなどの条件を再検討する予定である。合わせて血清中の 8-OHdG の測定条件も検討する。

文献

1) Kasai H. et al. (1984) 『Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives.』12 (4), p.2127-2136, Nuclei Acids Res.

2) Kasai H. et al. (2001) 『Analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of oxidative stress.』194, p.10-16, Foods Food Ingredients J.

3) Saito S. et al. (2000) 『Quantative determination of urinary 8-hydroxyguanosine (8-OHdG) by using ELISA』107, p.39-44, Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.

「生活習慣病予防のヒト応用研究」研究グループ紹介

ライフイノベーション研究所　研究員
グループ責任者　西牟田　守

ヒトを対象とした健康寿命延伸に対する取り組みは、健康の増進因子の活用と、阻害因子の排除を中心的な目的とし、科学的な測定技術を評価手段とし、心、身体、環境への介入を具体的手段として進められている。

本研究グループでは、人全体を対象とした研究から、それぞれの器官、遺伝情報、摂取する食品を対象とし研究まで、様々な研究が進められている。

失われた機能をとりもどすための再生医療に用いられる細胞移植に関する研究では、実用化に向けて研究がおこなわれ、移植される未分化細胞が移植後ホストの影響で分化の方向が変化する可能性を明らかにした。（川口）

食等を通して体内に侵入する有害物質の種類と量を調べ、生活習慣病のリスクを最小化する研究も進められている。天然の有害成分である、無機ヒ素やメチル水銀、カドミウムの摂取量を見積もり、それに由来する健康リスクを障害調整生存年（Disability Adjusted Life Year, DALY）として求めたところ、無機ヒ素摂取による発がんのリスクが最も大きく、そのなかでも肺がんがもっとも大きな DALY を持つことが判明し、無機ヒ素摂取量を低減することが必要かもしれないという結論に至った。（吉永）

様々な健康増進効果が期待されている豆類に注目し、その貯蔵後の乾物を有効利用するために、食べやすさを追求し、調理法による硬化が起きる条件を検討した。その結果、乾物の豆類を硬化しないで美味しく食べられる調理方法を開発した。今後、硬化しない調理条件の普及が期待される。（飯島）

食品の苦味感受性には個人差があることが知られている。嗜好性に個人差があるアブラナ科野菜を用いて苦味感受性について検討した。その結果、苦味感受性は、ナトリウム摂取量が関連していると示唆された。また、ほかの食品に対する嗜好性も異なっている可能性も示唆される。生活習慣病に対する予防効果が期待される野菜類への嗜好を改善する方策の開発が望まれる。（井上）

糖尿病は健康寿命の延伸にとってリスクファクターである。血清 DPP4 活性調節を介した糖尿病食事療法につなげる目的で、食事等各種生活因子と血清 DPP4 活性との関連を求めた。関連が示唆された因子は、血糖コントロール指標には該当しなかった。糖尿病が食事と強く関連することから、今後食事調査と、血清 DPP4 活性との関係を調べて、より有効な食事療法を確立してゆく。（角田）

質の良い睡眠は、健康寿命の延伸に役立つと考えられる。客観的な指標を用いて日常生活下における睡眠覚醒リズムの位相が遅い人の睡眠状況や食生活状況を明らかにすることを目的とした。解析では睡眠覚醒リズムの頂点位相の中央値を求め、中央値より早い者を朝型傾向群(n=14)、遅い者を夜型傾向群(n=15)として、睡眠および食生活状況を 2 群比較した。夜型傾向群のたんぱく質エネルギー比は朝型傾向群と比較して有意に低値を示した。食品群別摂取量については、夜型傾向群の豆類、卵類および乳類摂取量が朝型傾向群に比べて有意に低値を示した。栄養状態が質の良い睡眠と関連すると示唆される。（吉崎）

酸化ストレスは健康寿命延伸のリスクファクターとなる。酸化ストレスを評価するために用いられる酸化ストレスマーカーの１つに、DNA の酸化的損傷の指標とされている 8-OHdG がある。運動教室前後にこれを指標として、酸化ストレスを評価したところ、運動習慣のない対象者では、酸化ストレスが高くなった。運動教室が酸化ストレスを軽減させるとの仮説は証明できなかった。（高橋）

疲労骨折は健康寿命延伸のリスクファクターとなる。血漿ホモシステインが高いほど疲労骨折を生じやすいので、血漿ホモシステインを指標として、高強度運動を継続的に行っている 20 代女性 65 名を対象とし、疲労骨折のリスクを検討し、ホモシステイン代謝に関与する酵素として MTHFR（メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素）の一塩基多型との関係も調べた。疲労骨折は下半身に多く発生していたが、多型別の変化は得られなかった。（太田）

運動は健康寿命延伸因子である。継続的な運動刺激が健康寿命延伸因子と考えられる静脈血管伸展性を増加させるか否かを検討するために、低強度と高強度の負荷を繰り返し行う間欠負荷運動を 1 回 40 分間、週 3 回、8 週間、実施した。その結果、下腿部静脈血管伸展性は変化しなかったが、静脈容量に有意な増大が、静脈還流量に増大傾向が認められた。（大上）

ライフステージにおける若年期からの早期対応とした生活習慣病予防対策が重要課題となっている。そこで、東京都内の 3-6 年生の児童を対象に介入群（朝食に関する 45 分の食育教育を受ける群）を設け、対照群と比較した。その結果、朝食に関する教育を受けた介入群において、1 週間後の朝食に主食・主菜・副菜のバランスが良くなり、皿数も増加した。対照群に変化はなく、介入群に、教育効果と考えられる朝食内容の改善が確認できた。しかし、3 ヶ月後には、この変化は確認できなかった。また、朝食の役割に関する知識で、朝食と排便の関係は、介入群に正答者の増加がみられた。（佐藤）

健康長寿の延伸を図る方法の一つとして、異文化に接し、新しい刺激を受け、その文化を理解するプロセスが、脳の活性化や知的好奇心の発揚に役立つと考えられる。この仮説を検証する目的で、英語を学習している大学生を対象に、世界のお祭り（フェスティバル）の映像ビデオを鑑賞させ、その内容や、各地域の文化について学生の意見を求めた。その結果、異文化に興味を持ち、様々な好奇心の発揚が見られた。同じ効果が高齢者にも起きるかどうか検討する予定である。（ウマ）

生理的条件下では細胞に蓄積する元素や骨に蓄積する元素が老化により、細胞や骨から失われることが老化の本体と考え研究を実施している。同じく糖代謝異常は老化と関係あると考え、糖代謝異常時に細胞や骨の元素分析を解析することとして計画を立案した。しかし、糖代謝異常時の生体内ミネラル分布を推定する実験条件の設定は難しく、本年度は予備的に実験条件の改善を試みた。（西牟田）

「生活習慣病予防のヒト応用研究①」

研究報告

細胞の成熟に関する検討

川口　英夫(生命科学部生命科学科)

１．はじめに

人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell:iPS細胞)は2006年にマウス繊維芽細胞にOct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc の 4 つの遺伝子を組み込むことで樹立された、様々な種類の細胞に分化できる多分化能を有する細胞であり、神経変性疾患や脊髄損傷などの新規治療法として注目されている。再生医療に iPS 細胞を適用する際、損傷組織の代替品として生体外で作製した組織を生体内に移植する方法と、損傷組織を補修する役割として移植する方法が考えられるが、いずれの場合も移植細胞は生体内に既に存在する組織からの影響を受ける。特に iPS 細胞を生体内に移植する際はある程度まで分化誘導した細胞を移植し、生体内で周囲の組織と相互作用しながら生着させるため、生体内における iPS 細胞の分化成熟過程への周囲の細胞の影響を調べる必要がある。また、従来の iPS 細胞の神経細胞への分化方法では長期の作製期間が必要で、機能的に不十分な場合が多いという問題がある。共培養はこれらの問題を打破する方法となる可能性があると考える。

そこで我々は、初代培養細胞と iPS 細胞を共培養することで生体内の環境を再現し、iPS 細胞を生体内に移植した際にどのように分化成熟するか検討した。初代培養細胞は生後 3 日目のマウスから摘出した脊髄後根神経節（dorsal root ganglia：DRG）を用いた。我々は先行研究で、ニワトリ胚の脊髄後根神経節培養上清液（dorsal root ganglia-conditioned medium：DRG-CM）を iPS 細胞の分化培養時に添加することにより、神経細胞への分化誘導が促進されることを確認している。そこで、共培養時に DRG が産生する物質の影響により、DRG-CM と同様あるいはそれ以上の効果があるのではないかと考えた。共培養時には培養インサートを使用し、半透膜を介して DRG が産生・供給する液性因子よる iPS 細胞の神経細胞への分化成熟過程への影響について検討した。iPS 細胞の分化成熟の評価として、神経細胞マーカー、筋肉細胞マーカー、未分化マーカー等の遺伝子発現及びタンパク質発現で物質的成熟の経時変化を調べ、さらに分化神経細胞の電気活動をホールセルクランプ法で計測し、機能的成熟過程を検討した。

２．方 法

生後 3 日目のマウスから DRG を摘出し、コラーゲンコートした 24well 培養プレート用培養インサート上に 1 個播種し、37℃、5% CO_2条件下で 3 日間培養した。同時に浮遊培養により形成した直径 200μm の iPS 細胞コロニーを 24well 培養プレートに播種し、3 日間培養した。3 日後、培養インサートを 24well 培養プレートに設置し、共培養を開始した。6 日、12 日、18 日、24 日、30 日間の分化培養後、分化 iPS 細胞における βⅢ-tubulin（神経細胞マーカー）、NeuN（成熟神経細胞マーカー）、α-actin（骨格筋マーカー）、SMα-actin（平滑筋マーカー）、cTnⅠ（心筋マーカー）および Oct-4（未分化マーカー）の遺伝子発現及びタンパク質発現の経時変化を解析した。

生後 3 日目のマウスから DRG を摘出し、コラーゲンコートを施したカバースリップに 2 個播種し、37℃、5% CO_2条件下で 3 日間培養した。同時に浮遊培養によって形成した直径 200μm の iPS 細胞コロニーを 35mmφ シャーレに播種し、3 日間培養した。3 日後、35mmφ シャーレに培養インサートを設置し、半透膜上にカバースリップを置いて共培養を開始した。各培養日数における分化 iPS 細胞についてホールセルクランプ法を用いて電気生理計測した。計測した細胞は固定後、蛍光免疫染色して βⅢ-tubulin タ

ンパク質の発現を確認した。

３．結果と考察

マウス DRG との共培養により、培養初期において分化 iPS 細胞の βⅢ-tubulin の遺伝子発現及びタンパク質発現が減少した（図 1、図 2 参照）。また、NeuN の遺伝子発現及びタンパク質発現も同様に減少した。さらに、α-actin、SMα-actin、cTnⅠおよび Oct-4 の遺伝子発現量は、DRG と共培養した iPS 細胞とコントロールの iPS 細胞との間で有意差は無かった。以上の結果より、マウス DRG はマウス iPS 細胞の分化培養初期の段階に神経細胞への分化を抑制する効果を有することが示唆された。

分化培養した iPS 細胞の膜電位を計測した結果、DRG と共培養した iPS 細胞の静止膜電位とコントロールの iPS 細胞の静止膜電位との間に大きな差は生じなかった。また、培養日数が長くなるにしたがって分化神経細胞の静止膜電位が-25mV～-40mV の間で徐々に深くなることが確認できた。しかしながら、これは通常の神経細胞の静止膜電位である-60mV に比べて浅いものであった。以上の結果より、1 ヶ月程度の培養において、DRG との共培養は分化神経細胞の電気生理的機能に影響しないことが判明した。すなわち、iPS 細胞由来の分化神経細胞は、十分な電気的特性を有しておらず、神経細胞として幼若であることが示唆された。

４．まとめ

本研究の結果から、iPS 細胞はその分化成熟過程で、周囲の生体細胞から受ける因子で目的細胞への分化誘導が制限される可能性が示唆された。これは移植する iPS 細胞の分化段階を精査する必要性や、各移植部位において移植細胞が受ける影響を予め調査する必要があることを示す。これは再生医療の臨床応用において重要な知見であると考える。

５．参 考 文 献

1) Yuki Yashiro and Hideo Kawaguchi : Effect on differentiation and maturation of iPS cells by co-culturing with primary cultured neurons derived from mice, the 7th EMBO meeting, The Rosengarten Conference Centre, Mannheim, Germany, September , 2016

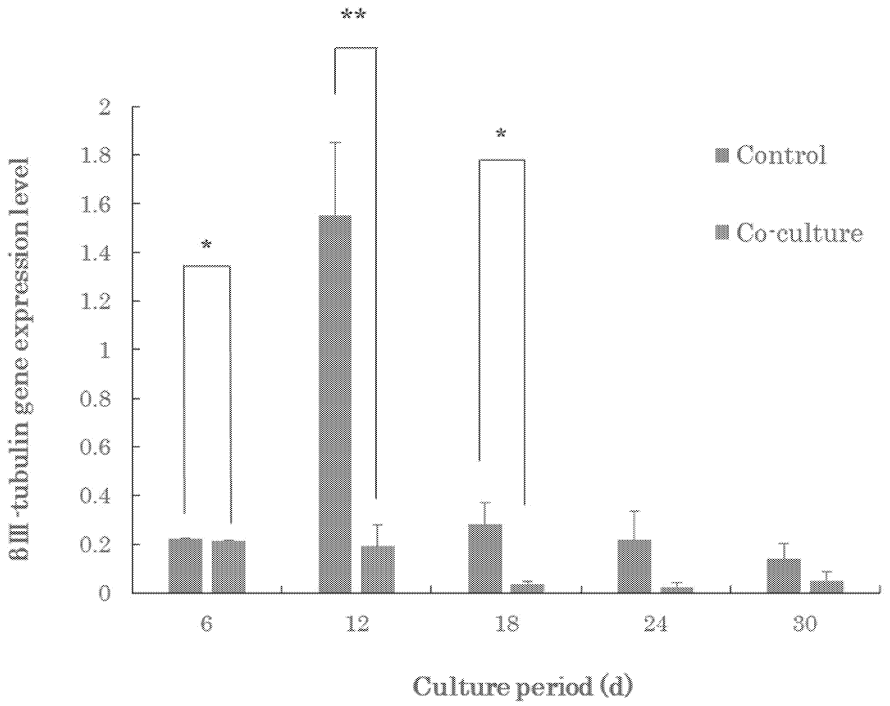


図１　βⅢ-tubulin 遺伝子の発現の経時変化

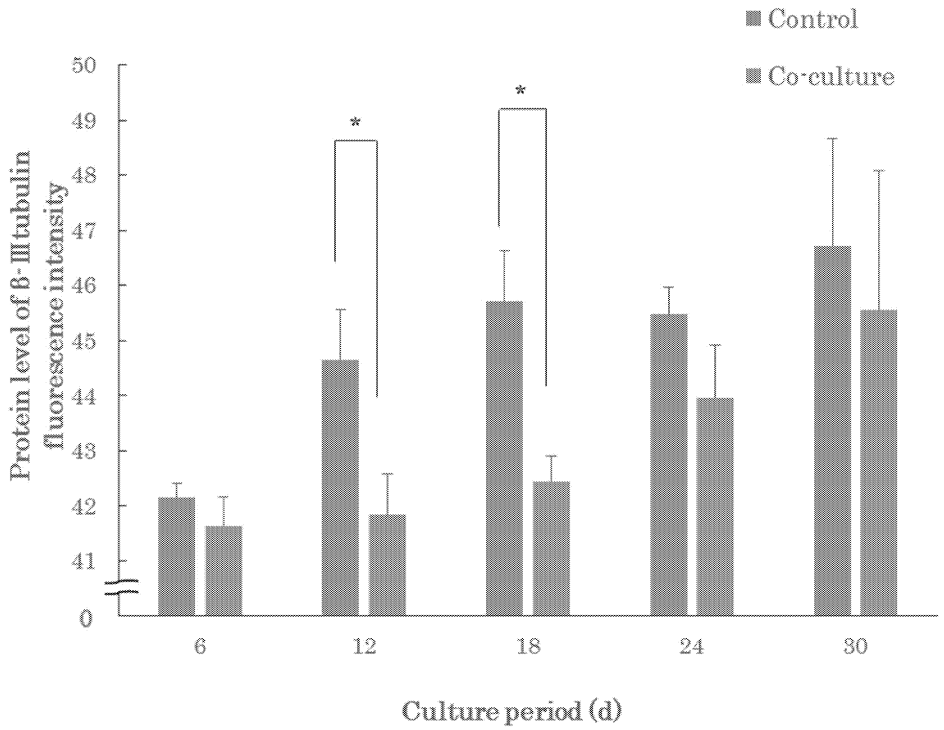


図２　βⅢ-tubulin タンパク質の発現の経時変化

食を通じた有害成分摂取の生活習慣病リスク評価

吉永　淳（生命科学部応用生物科学科）

１．研究の背景

われわれが毎日の食生活とは、種々の栄養素の供給源でありまた食を通じた人々との交流等さまざまな益をもたらすものである。一方で、食を通じて天然・人為起源の有害成分も不可避的に摂取することになる。そうした有害成分量の把握と、それによる生活習慣病のリスクの見積もりをすることで、食によるベネフィットを最大化し、リスクを最小化するためのヒントを得ることを目的とした。

２．調査報告および研究報告

日本人の日常食に含まれる天然の有害成分である無機ヒ素やメチル水銀、カドミウムの摂取量を、実測・文献調査によって見積もり、それに由来する健康リスクを障害調整生存年（Disability Adjusted Life Year, DALY）として求めた。その結果、無機ヒ素摂取による発がんのリスクが最も大きく、そのなかでも肺がんがもっとも大きな DALY を持つことが判明した（表 1）。無機ヒ素摂取量を低減することが必要かもしれないという結論に至った。

表 1 日本における皮膚・肝臓・肺がんの年間罹患者数および DALY と無機ヒ素関連の患者・DALY との比較

部位	年間罹患者数 [1]	無機ヒ素による発がん推定数 [2]	DALY/100,000[3]	無機ヒ素による DALY/100,000
皮膚	8,624	810	4	0.38
肝臓	41,515	160	106	0.41
肺	80,106	1,200	162	2.4
計	130,245	2,170	262	3.2

[1] 人口動態統計（2004）　[2] 本研究より　[3] WHO（2009）による 2004 年時点の DALY

３．今後の研究における課題または問題点

無機ヒ素の摂取源が何であるか、どの程度の低減化が現実的か、無機ヒ素含有食品の摂取量を低減化することによってもたらされる健康リスクとの risk-benefit 分析が必要となる。

豆の硬化に関する研究

飯島　久美子（食環境科学部健康栄養学科）

１．研究の背景

豆類は、良質なたんぱく質やでんぷん、ミネラルなどの供給源として有用な食品であり、成分組織の違いによりデンプン性と非デンプン性に大別される。豆は乾物であるため、保存性が高い食品であるが、長期間の高温高湿による貯蔵では栄養成分の損失や硬化が生じ、消化吸収を妨げるという問題点が知られている。

硬化は野菜や果物など植物性食品に共通にみられる現象で、加熱，貯蔵などさまざまな条件で起こる。加熱による硬化では、野菜を 50℃～80℃の間、特に 60℃付近で予備加熱すると、その後の沸騰水加熱において予備加熱なしよりも軟化が抑制される。また、貯蔵による硬化では、でんぷん性の豆を、高温高湿で貯蔵すると、調理しても軟化しにくくなるということが報告されている。

しかし、豆の硬化については、高温高湿貯蔵によるデンプン性の豆についての研究が多く [1), 2), 3)]、貯蔵以外の要因や非デンプン性の豆の硬化についての報告はほとんどない。

そこで本研究では、豆の硬化について、成分組織の異なる 3 種の豆を用いて、温水浸漬による硬化について検討し、豆の硬化が起きる条件を把握することを目的とした。

２．研究報告

試料豆は大豆、手亡豆、八升豆の 3 種を用いた。以下に成分の特徴を示す。

	手亡豆 [5)]	八升豆 [6)]	大豆 [5)]
エネルギー（kcal）	333	351	417
たんぱく質（g）	19.9	24.6	35.3
脂質（g）	2.2	3.8	19.0
炭水化物（g）	57.8	54.8	28.2

豆は、炭水化物量の違いから、手亡豆と八升豆はでんぷん性、大豆は非でんぷん性と分けられる。八升豆はでんぷん性だが、たんぱく質もやや多く含まれる。

一般に硬化現象は、貯蔵や温水浸漬後に、沸騰水加熱を行うことで、明瞭に把握することができるため、硬さの測定は、各温度で浸漬後に沸騰水加熱した豆について行った。

浸漬・加熱条件は、20℃をコントロールとし、50、60、70、80℃にて 1 時間～24 時間浸漬し、その後、大豆と八升豆は 40 分間、手亡豆は 20 分間の沸騰水加熱を行った。豆の表面部および全体の硬さはテクスチャーアナライザー（TA XT. Plus, Stable Micro System Ltd.）にて測定した。測定条件はロードセル 30kg、プローブ *f*3mm，圧縮率 80%である。

豆の硬さは、同一浸漬時間で比較し 20℃よりも硬いとき、温水浸漬により硬化したといえる。

手亡豆の表面の硬さは、50℃から 70℃で 12 時間以上浸漬し沸騰水加熱した豆がコントロールの 20 ℃浸漬より硬くなり、硬化していることが分かった。全体の硬さは 24 時間浸漬では 50℃と 60℃で硬化が起こった。しかし、80℃では軟化が進み、20 時間以上浸漬すると、全て煮崩れてしまった。

八升豆は 20℃浸漬の場合、全く吸水されない豆が存在したため、20℃24h 浸漬し沸騰水加熱した値をコントロールとした。八升豆も手亡豆と同様に 50℃と 60℃では硬化が起こり、特に 60℃では顕著に硬化した。さらに 70℃でも硬化がみられ、豆全体の硬さは 16 時間浸漬以降、コントロールと比較すると 50~70℃で硬化していた。

大豆は 50℃～70℃で 24 時間浸漬後沸騰水加熱した場合、表面の硬さ、豆全体の硬さともにコントロールの 20℃浸漬より硬化していた。

豆の種類ごとに豆表面の硬さと豆全体の硬化から硬化の度合いを比較すると、手亡豆では硬化の度合いは 50℃と 60℃で豆の表面より豆全体の方が大きかった。八升豆では手亡豆と同様に表面より豆全体の方が大きかった。しかし大豆の硬化の度合いは表面の方が豆全体より硬化の程度が大きくなった。

3 種の豆の硬さの相対比を下記の表に示した。50℃～70℃で 24 時間浸漬後に沸騰水加熱した豆全体の硬さを 20℃の硬さに対する割合で表し、相対比とした。次式により算出した。

$$\text{相対比} = \frac{\text{（各温度で浸漬＋沸騰水加熱）後の豆の硬さ}}{\text{（20℃24 時間浸漬＋沸騰水加熱）後の豆の硬さ}}$$

	20℃	50℃	60℃	70℃
手亡豆	1	8.4	3.7	1.3
八升豆	1	2.5	3.8	2.8
大豆	1	2.7	2.8	2.2

50℃と 60℃での浸漬では、大豆が約 3 倍、手亡豆は約 8 倍、八升豆は約 4 倍 硬くなっており、でんぷん性の豆では，硬化現象が顕著に表れていた。

豆は温水浸漬後の沸騰水加熱では野菜と同様 60℃付近での硬化が確認され、豆の調理時の温水浸漬では 50℃~70℃を避ける必要があること、デンプン性の手亡豆と八升豆は豆全体が硬化し、非デンプン性の大豆は豆の表面が硬化することが示された。

３．今後の研究における課題または問題点

以上の研究成果より、豆が硬化する調理条件が明らかになり、豆の調理条件の注意を喚起し、硬化しない調理条件の普及が期待される。しかし、ここまでの研究では、調理条件と硬化のメカニズムの関係については十分な検討ができなかったため、今後の研究の課題である。

文献著者名（発行年＜西暦＞）『タイトル』掲載ページ数 p.○-○，出版社

1） Daniel M. Njoroge, Peter K. Kinyanjui, Claire M. Chigwedere, Stefanie Christiaens, Anselimo O. Makokha, Daniel N. Sila, Marc E. Hendrickx, （2016），『Mechanistic insight into common bean pectic polysaccharide changes during storage, soaking and thermal treatment in relation to the hard-to-cook defect』，p.39-49，Food Research International, Vol.81,

2）Daniel M. Njoroge, Peter K. Kinyanjui, Anselimo O. Makokha, Stefanie Christiaens, Avi Shpigelman, Daniel N. Sila, Marc E. Hendrickx,（2014）,『Extraction and characterization of pectic polysaccharides from easy- and hard-to-cook common beans (Phaseolus vulgaris)』，p.314-322，Food Research International, Vol.64

3) Daniel M. Njoroge, Peter K. Kinyanjui, Stefanie Christiaens, Avi Shpigelman, Anselimo. O. Makokha, Daniel

N. Sila, Marc E. Hendrickx, （2015），『Effect of storage conditions on pectic polysaccharides in common beans (Phaseolus vulgaris) in relation to the hard-to-cook defect』, p.105-113, Food Research International, Volume 76
4）Johanita Kruger, Roya Minnis-Ndimba, Christopher Mtshali, Amanda Minnaar, (2015),『Novel in situ evaluation of the role minerals play in the development of the hard-to-cook (HTC) defect of cowpeas and its effect on the in vitro mineral bioaccessibility』 p.365-371, Food Chemistry, Vol. 174,
5）医歯薬出版編，『食品成分表 2015 年版（七訂）』，(2016)，p.22-25，医歯薬出版（株）
6）飯島久美子，川杉まい，藤井義晴，香西みどり（2012），『調理によるムクナ属マメの一般成分および L-DOPA の変化』，p.438-445，日本調理科学会誌，45

味覚感受性と食嗜好・食生活状況との関連

井上　広子（食環境科学部健康栄養学科）

１．研究の背景

現在、日本人のナトリウム摂取量は、健康に悪影響を及ぼすといわれる値を超過している現状にある[1)]。その一方、ヒトの味覚感受性は、食行動や食態度を決定づける要因になる可能性が考えられている。これらの背景を受け、研究代表者は、苦味感受性遺伝子である TAS2R38 遺伝子多型や苦味物質 PROP (6-n-propylthiouracil) に焦点を当て、体型、食物摂取状況調査との関連について研究を進めている[2)]。

そこで本研究では、青年期の者を対象に 6-n-propylthiouracil (PROP) に対する苦味感受性の個人差とナトリウム摂取量と関連について検討を行った (Study 1)。

また、苦味物質 PROP の感受性は、野菜、特にアブラナ科野菜の摂取量と関連があることが報告されている[3-6)]。そこでアブラナ科の代表野菜として、生の小松菜を用いた官能評価試験を行い、食嗜好や食行動等との関連についても検討を行った (Study 2)。

２．調査報告および研究報告

Study 1：研究倫理委員会の承認後、詳細な研究についての説明を行った後、同意が得られた青年期女性 50 名を対象者とした。その後、各対象者において、NaCl、PROP における官能評価試験を行った。さらに、秤量法よる食物摂取状況調査を実施した。

その結果、PROP の苦味をより強く感じた参加者は、食物摂取状況調査結果より推定されるナトリウム摂取量がより多かった。これに対し、NaCl の塩味感受性の強さは、ナトリウム摂取量と相関が見られなかった。

Study 2：研究倫理委員会の承認後、詳細な研究についての説明を行った後、同意が得られた青年期男女 69 名を対象者とした。その後、小松菜ジュース（小松菜＋水）の苦味感受性に対する官能評価試験を行った後、評価値を 50%ile 未満と 50%ile 以上の 2 群に分類し、各調査項目との関連について解析を行った。

その結果、小松菜ジュースの苦味を強く感じやすい群（50%ile 以上群）は、「菓子類をあまり摂取しない」「牛乳・乳製品を意欲的に摂取する」と回答した者が有意に多かった。また、「普段の食事の味付けが薄味である」「調理済み食品の利用頻度が少ない」と回答した者も多い傾向にあった。

本研究対象者においては、Study 1、Study 2 ともに食嗜好や食行動は TAS2R38 遺伝子多型よりも食環境や生活習慣等の環境因子が起因していることが示唆された。また、PROP や小松菜に対する苦味感受性試験結果より、苦味感受性は、将来の生活習慣病への予測因子に繋がる可能性も示唆された。

３．今後の研究における課題または問題点

今後は、塩味、苦味だけでなく、その他の味覚感受性にも焦点を当て、身体状況や食物摂取状況調査、血液生化学検査等を実施し、健康状態との関連について追及をしていく予定である。

文献

1) Takachi R, Inoue M, Shimazu T, Sasazuki S, Ishihara J, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Iso H, Tsubono Y, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*, 2010, **91**, 456-464.

2) Inoue H, Yamakawa-Kobayashi K, Suzuki Y, Nakano T, Hayashi H, Kuwano T. A case study on the association of variation of bitter-taste receptor gene TAS2R38 with the height, weight and energy intake in Japanese female college students. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2013, **59**, 16-21.

3) Kaminski LC[1], Henderson SA, Drewnowski A. Young women's food preferences and taste responsiveness to 6-n-propylthiouracil (PROP). *Physiol Behav*, 2000, **68**, 691-7.

4) Yackinous CA, Guinard JX. Relation between PROP (6-n-propylthiouracil) taster status, taste anatomy and dietary intake measures for young men and women. *Appetite*, 2002, **38**, 201-9.

5) Ullrich NV[1], Touger-Decker R, O'sullivan-Maillet J, Tepper BJ. PROP taster status and self-perceived food adventurousness influence food preferences. *J Am Diet Assoc*, 2004, **104**, 543-9.

6) Tepper BJ, White EA, Koelliker Y, Lanzara C, d'Adamo P, Gasparini P. Genetic variation in taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil and its relationship to taste perception and food selection. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, **1170**, 126-39.

実践で利用可能な食事療法に関する研究

角田　伸代（食環境科学部健康栄養学科）

１．研究の背景

我が国の平均寿命は男性 80.50 歳、女性 86.83 歳である一方、健康寿命は男性 71.19 歳、女性 74.21 歳である [1,2]。世界的に長寿の我が国ではあるが、「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」と定義される健康寿命は、男性で 9 年、女性で 13 年平均寿命より短いという現状がある。

厚生労働省は、健康寿命の延び幅が平均寿命の延び幅を上回ることができるよう「健康日本 21（第 2 次）」を推進している。その中で、がん、循環器疾患、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患といった生活習慣病の発症予防および重症化予防への対策は、国民の健康寿命の延伸を図る上で重要な課題であるとして具体的目標値が設けられている。糖尿病は患者数が増加傾向にあり重大な合併症を引き起こすおそれのある生活習慣病とされており、3 大合併症である腎症、網膜症、神経障害に加え、動脈硬化による心疾患リスクも増大することが知られる。よって血糖コントロールによって糖尿病の合併症を予防することは、健康寿命を延伸するための重要なアプローチのひとつである。

糖尿病は、全世界的に問題となっている生活習慣病である。そのため、糖尿病の予防・治療に関する研究は数多く行われている。2009 年に新しい糖尿病治療薬である Dipeptidyl Peptidase 4（DPP4）阻害薬が日常診療可能となった。この薬剤は、食事中グルコースを感知して腸管から分泌されるインクレチン（Glucagon-like peptide-1; GLP-1 および glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIP）の分解酵素である DPP4 を阻害することによって、インクレチンの持つインスリン分泌促進作用等を期待するものである。インクレチンは血中での分解速度が速いため、DPP4 阻害が血糖コントロールに大きく寄与する。実際、糖尿病患者や肥満者では血清 DPP4 量や活性が高いことが報告されており [3,4]、このことが血糖コントロール不良の原因のひとつであると考えられる。

DPP4 阻害薬によるインスリン分泌は、食事中グルコースに依存的であるため低血糖を起こしにくいという利点を有している。一方で DPP4 阻害薬の効果が食事に依存するということは、糖尿病食事療法との相互作用の検討を欠かすことができないということを意味している。DPP4 阻害薬と食事との関連について少しずつ研究が進んできてはいるが、食事とインクレチン分泌との関連を検討している研究が多く [5,6]、血清 DPP4 活性に着目した研究は少ない。近年では、DPP4 をワクチンによって阻害し、食事誘導性糖尿病マウスの血糖値を低下させ、数ヶ月にわたって維持することができたとの報告もなされている [7]。この結果は、インクレチン分泌が食事によって変化したとしても、インクレチン分解を担う DPP4 活性を調節できれば血糖改善を導けることを示しており、インクレチン作用に占める DPP4 寄与度の高さが明示されたと捉えられる。よって、食事療法においても、インクレチン分泌変化に着目する以上に、DPP4 活性調節に着眼点を置く必要性は大きい。

２．調査報告および研究報告

このような背景を受け、本研究では、最終的に血清DPP4活性調節を介した糖尿病食事療法につなげる目的で、DPP4阻害薬の効果を左右する血清DPP4活性と身体計測値（BMI、筋肉量、脂肪量など）、食物摂取状況（食品群別摂取量、栄養素摂取量など）、血糖コントロール指標（血糖、HbA1c、インスリン、C-ペプチドなど）との関連について検討を行った。

愛知県および東京都の 2 つの病院にて調査を実施した。対象者は、病院外来に通院中の 2 型糖尿病および 2 型糖尿病予備軍患者とした。研究目的、研究内容、個人情報の守秘、参加の拒否等について記載された研究説明書に基づいて患者への説明を実施した後、同意書への記名等を依頼し、承諾の得られた者のみを対象とした。DPP4 阻害薬および DPP4 阻害活性の報告されているビグアナイド薬、チアゾリジン薬の服用者は除外とした。また、顕性腎症以上に悪化した腎症患者も除外した。研究は、倫理審査委員会の承認を得た後に実施した。

対象者は男性23名、女性25名の計48名。平均年齢は男性66.7±10.7歳、女性66.0±11.2歳であった。平均BMIは男性25.2±4.4、女性22.3±4.4であり、男性ではやせ4%、肥満57%、女性ではやせ19%、肥満22%と男性で肥満者が多かった。HbA1cは男性6.6±0.7%、女性6.7±1.0%と比較的軽度の糖尿病であり、エネルギー摂取量は男性1977±571 kcal/日（32.1±10.1 kcal/kg標準体重）、女性1575±384 kcal/日（30.6±8.2 kcal/kg標準体重）であった。炭水化物エネルギー比は男性50.0±6.8%、女性49.2±8.0%と少なめだったが、脂肪エネルギー比は男性30.5±5.3%、女性34.5±6.1%と多かった。野菜摂取量は男性251.3±122 g、女性246.8±97.4 gと少なく、食塩摂取量は、男性10.1±4.5 g、女性8.7±2.2 gと多かった。

血清 DPP4 活性と有意および有意傾向のある相関がみられたのは、身体組成では体重（相関係数 0.258、P=0.077）体脂肪量（相関係数 0.308、P=0.044）、体脂肪率（相関係数 0.287、P=0.062）、BMI（相関係数 0.292、P=0.044）であったが、血糖コントロール指標ではなかった。現在、血清 DPP4 活性と食物摂取状況との関連を検討している。

３．今後の研究における課題または問題点

血清 DPP4 活性と食物摂取状況との関連を検討した後、血清 DPP4 活性を左右する食品・栄養素を考察予定である。本研究結果より、見出された血清 DPP4 活性低下食品の摂取あるいは摂取を勧める栄養指導に研究を発展させ、糖尿病食事療法の確立につなげていく予定である。

文献

1）厚生労働省（2013）平成 25 年簡易生命表の概況

2）厚生労働科学研究費補助金（2013）健康寿命における将来予測と生活習慣病対策の費用対効果に関する研究

3）Lamers D et al (2011) Dipeptidyl Peptidase 4 is a novel adipokine potentiallylinking obesity to the metabolic syndrome, Diabetes, 60:1917-1925

4）Fadini GP (2012) The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin-treated patients, Diabetes Obes Metab, 14:518-522

5）Paniagua JA (2007) A MUFA-rich diet improves posprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects, J Am Coll Nutr, 26:434-444

6）Kuwata H (2016) Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial, Diabetologia, 59:453-461

7）Pang Z et al (2014) Therapeutic vaccine against DPP4 improves glucose metabolism in mice, Proc Natl Acad Sci USA, 111:E1256-1263

睡眠–覚醒リズムの位相と睡眠および食生活状況との関連

吉﨑　貴大（食環境科学部助教）

1. 研究の背景

社会生活の 24 時間化にともない、日勤と夜勤を繰り返す交代制勤務者をはじめ、夜型の生活リズム（睡眠や食生活）を持つ者が増加している。日常生活の夜型化はバランスの悪い食生活だけでなく(Sato-Mito, Sasaki et al., 2011; Sato-Mito, Shibata et al., 2011; Yoshizaki, Kawano et al., 2016)、うつ症状といった心身の健康と関連することも報告されている(Hasler, Buysse et al., 2010; Levandovski, Dantas et al., 2011; Togo, Yoshizaki et al., 2017)。さらに、概日リズムの位相後退を伴う夜型指向性は肥満要因の一つである。

一方、急性的な社会環境的制約（e.g., 授業や勤務時間帯）で睡眠–覚醒リズムの位相が変化し、それに伴って睡眠–覚醒リズムの位相と概日リズムの位相とのずれ（i.e., 社会的ジェットラグ）が生じる。このことは、週末と平日の睡眠–覚醒リズムの位相差が一つの例とされ、近年では肥満や心血管系疾患のリスクと関連することが示唆されている(Wong, Hasler et al., 2015)。そこで、本研究は週末と平日の睡眠–覚醒リズムと食生活状況との関連を明らかにすることを目的とした。

1-1【方法】

対象は関東近郊の大学に属する健康な成人 29 名とし、睡眠相後退症候群といった睡眠障害を持たないことを適格条件とする。参加者の募集には学内の掲示板を用いた。なお、研究実施にあたって倫理面や個人情報保護への配慮を記載した計画書を作成し、東洋大学倫理審査委員会による承認を得た。また、参加者にインフォームドコンセントを実施し、予め研究の目的と手順について十分な説明を行った上で書面による同意を得た。

1-2【研究デザイン】

研究デザインは断面研究とする。対象者には 1 週間にわたって非侵襲的かつ連続的に測定できる腕時計型のアクチグラフ（マイクロ・モーションロガー時計型, Ambulatory Monitors Inc., 米国）を非利き腕に装着すること、小型センサーを内蔵した温度ロガー（iButton DS1921H, maxim integrated, 米国）を足首に装着することを依頼した。さらに、加速度体動計（Active style Pro HJA-350IT, オムロン株式会社, 日本）を腰のベルト付近に装着するよう依頼した。アクチグラフは 2～3Hz の周波数帯において 0.01G の加速度を基準にし、睡眠と覚醒のデータを得ることが可能である。また、Cole や Sadeh らの式に従い(Cole, Kripke et al., 1992; Sadeh, Sharkey et al., 1994)、現在の時間を中心として 4 分前から 2 分後の加速度をもとに睡眠あるいは覚醒状態を分類し、測定期間中の就寝・起床時刻、睡眠時間、睡眠–覚醒リズム、睡眠潜時および睡眠効率を算出した。

自記式質問票のうち、総合健康調査票では性、年齢、身長、体重、食事、飲酒、喫煙、居住状況、アルバイト、現病歴、既往歴、健康状態に関する自覚症状（25 項目）、普段の屋外での活動時間に関する一般的特性を含む調査票を作成し、全参加者から回答を得た。Body mass index は、自己申告によって得られた身長と体重の値から算出（体重(kg)/身長$(m)^2$）した。食生活状況の把握には食事歴法質問票(DHQL)を用いた(Okubo, Sasaki et al., 2008)。この質問票は、多くの者が日常生活で摂取していると思われる 110 食品の摂取頻度と 1 回あたりの摂取量、ごはん・パン・麺といった

主食の摂取頻度と 1 回あたりの摂取量、さらには上記以外の食品の摂取頻度と 1 回あたり摂取量に関する質問から成り、回答時間は約 40 分程度である。生活習慣に関する調査項目では、抑うつ、睡眠の質、朝型夜型指向性について評価した。

1-3【データ処理・解析】

睡眠–覚醒リズムの評価にはコサイナー法を用い、24 時間周期の余弦曲線による最適化を行い、最大値を示す時刻（位相）を求めた。さらに、 週末のうち位相が遅い日と平日のうち位相が早い日をもとに、最も大きい週末と平日の位相差を算出した。

週末の睡眠–覚醒リズムの位相を 3 分位に分け、 食品群別摂取量との関連を検討した。検定手法は傾向性の検定あるいはヨンクヒール・タプストラ検定を用いた。さらに、有意な関連がみられた食品群別摂取量について、週末と平日の睡眠–覚醒リズムの位相差で説明できるか否か、階層的重回帰分析を用いて性および年齢を調整したモデルによって検証した。なお、解析には SPSS ver 23.0 を用い、統計的有意水準は 5%（両側検定）とした。

2. 調査報告および研究報告

本研究における対象者特性を Table 1 に示した。週末の睡眠–覚醒リズムの位相と年齢、性、BMI との間に有意な関連はみられなかった。一方、週末の睡眠–覚醒リズムの位相が遅い者ほど、朝型夜型指向性を示す MEQ スコアは有意に低値を示し、夜型傾向を示した。さらに、PSQI が有意に高値を示し、睡眠の質が悪い傾向がみられた。

Table 1. Demographic characteristics

		Phase of sleep-wake cycle on the weekend			
		(840-1016 min) n=10	(1026-1138 min) n=10	(1144-1298 min) n=9	p for trend
Age‡	(year)	20.7 ± 0.9	21.2 ± 1.6	20.7 ± 0.9	0.983
Sex¶	Male	7 (70)	7 (70)	3 (33)	0.179
Resident status¶	Living alone	6 (60)	3 (30)	7 (78)	0.105
BMI‡	(kg/m^2)	20.1 ± 1.5	23.2 ± 7.3	21.6 ± 1.7	0.101
Body fat†	(%)	18.5 ± 8.9	22.9 ± 11.2	24.5 ± 9.0	0.184
Subjective health‡	(points)	2.3 ± 0.8	2.2 ± 0.8	2.6 ± 1.0	0.589
MEQ score†	(points)	54.0 ± 9.0	47.6 ± 7.0	44.1 ± 7.0	**0.009**
CES-D‡	(points)	13.1 ± 7.8	10.7 ± 5.6	16.4 ± 5.9	0.245
PSQI score‡	(points)	6.1 ± 3.0	5.7 ± 1.9	8.3 ± 2.3	**0.039**

Values are expressed as mean ± standard deviation or frequency (%).
†Trend test, ‡Jonckheere-Terpstra test, ¶χ^2 test
BMI: body mass index, MEQ score: morningness–eveningness questionnaire score, CES-D: The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, PSQI score: The Pittsburgh Sleep Quality Index score.

週末の睡眠–覚醒リズムと食品群別摂取量との関連について Table 2 に示した。エネルギー摂取量と週末の睡眠–覚醒リズムとの間に有意な関連はみられなかった。一方、菓子類摂取量は週末の睡眠–覚醒リズムの位相が遅いほど、有意に高値を示した。

Table 2. Association of the phase of sleep-wake cycle on the weekend with food group intakes

		Phase of sleep-wake cycle on the weekend (840-1016 min) n=10	(1026-1138 min) n=10	(1144-1298 min) n=9	p for trend
Total energy intake†	(kcal)	1904 ± 430	1848 ± 631	1769 ± 370	0.557
Cereals†	(g)	498.8 ± 182.0	437.0 ± 136.0	430.5 ± 128.3	0.328
Potatoes‡	(g)	17.9 ± 15.0	29.2 ± 20.1	17.4 ± 4.8	0.575
Pulses‡	(g)	55.7 ± 50.7	40.0 ± 33.1	34.8 ± 27.0	0.245
Nuts and seeds‡	(g)	0.9 ± 1.2	0.8 ± 0.9	1.2 ± 1.3	0.502
Green/yellow vegetables‡	(g)	43.8 ± 47.6	50.1 ± 26.3	49.3 ± 23.9	0.174
White (other) vegetables‡	(g)	55.5 ± 25.2	99.1 ± 63.4	85.4 ± 38.4	**0.055**
Fruits†	(g)	82.9 ± 93.7	71.6 ± 49.0	106.0 ± 95.0	0.484
Algae‡	(g)	4.9 ± 5.0	8.5 ± 7.2	6.8 ± 4.6	0.308
Fish and shellfish†	(g)	31.2 ± 20.4	51.5 ± 28.4	34.5 ± 24.4	0.936
Meats‡	(g)	68.8 ± 25.1	77.5 ± 35.1	81.9 ± 55.3	0.479
Eggs†	(g)	37.3 ± 22.0	32.5 ± 22.9	29.3 ± 12.0	0.392
Dairy products†	(g)	129.7 ± 145.5	128.2 ± 133.9	105.5 ± 130.2	0.709
Fats and oils (animal)‡	(g)	0.8 ± 1.7	0.6 ± 0.8	0.5 ± 0.4	0.434
Fats and oils(vegetal)‡	(g)	30.0 ± 25.2	27.8 ± 24.5	26.8 ± 10.3	0.857
Confectioneries†	(g)	47.1 ± 27.4	81.3 ± 49.6	81.8 ± 24.5	0.016
Alcoholic beverages‡	(g)	27.7 ± 34.9	66.6 ± 85.6	39.7 ± 45.2	0.634
Sugar-sweetened beverages†	(g)	562.6 ± 493.2	720.2 ± 402.0	545.4 ± 611.1	0.962

Values are expressed as mean ± standard deviation.
Food group intakes were adjusted for total energy intake using the residual method.
†Trend test, ‡Jonckheere-Terpstra test

週末の睡眠–覚醒リズムの位相と有意な関連がみられた菓子類摂取量について、階層的重回帰分析を用い、性および年齢を調整したモデルによって週末と平日の睡眠–覚醒リズムの位相差で説明できるか否かを検討した（Table 3）。その結果、菓子類摂取量を従属変数とした重回帰分析では、週末と平日の睡眠–覚醒リズムの位相差による有意な影響がみられたが、週末の睡眠–覚醒リズムの位相による影響は有意ではなかった。

Table 3. Associations of the phase difference of sleep-wake cycle between weekday and weekend with intake of confectioneries in multivariate linear regression models

Independent variables		Unstandardized coefficients B	SE	Standardized coefficients β	p values
Confectioneries					
Crude	Phase on the weekend	0.140	0.064	0.389	**0.037**
	Phase difference‡	0.195	0.069	0.477	**0.009**
Model 1	Phase on the weekend	0.085	0.065	0.237	0.204
	Phase difference‡	0.156	0.074	0.383	**0.045**
Model 2†	Phase on the weekend	0.086	0.066	0.238	0.209
	Phase difference‡	0.167	0.078	0.407	**0.042**
White (other) vegetables					
Crude	Phase on the weekend	0.081	0.074	0.207	0.282
	Phase difference‡	0.142	0.093	0.281	0.140

†Adjusted by age and sex.
‡Phase difference was calculated by subtracting the lowest phase of sleep-wake cycle on the weekdays from the highest phase on the weekend.

3. 今後の研究における課題または問題点

本研究では、週末の睡眠–覚醒リズムの位相と菓子類摂取量との関連は、平日と週末の社会的な時間制約の有無によって生じる睡眠–覚醒リズムの位相差で説明できることが示唆された。菓子摂取量の減少には、睡眠–覚醒リズムと概日時計との位相のずれに焦点を当てることが有効な手法の一つかもしれない。将来的に、生活リズムの不規則さの改善が心身の健康に及ぼす影響を検討し、時間栄養学の視点から一次予防策の検討へと展開していく。

文献

Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. (1992). Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep*. 15:461-469.

Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A. (2010). Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Psychiatry Res*. 178:205-207.

Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, Hidalgo MP, Allebrandt KV. (2011). Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int*. 28:771-778.

Okubo H, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Ishikawa-Takata K, Okazaki H, Tabata I. (2008). Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults. *European journal of clinical nutrition*. 62:1343-1350.

Sadeh A, Sharkey KM, Carskadon MA. (1994). Activity-based sleep-wake identification: an empirical test of methodological issues. *Sleep*. 17:201-207.

Sato-Mito N, Sasaki S, Murakami K, Okubo H, Takahashi Y, Shibata S, Yamada K, Sato K. (2011). The midpoint of sleep is associated with dietary intake and dietary behavior among young Japanese women. *Sleep Med*. 12:289-294.

Sato-Mito N, Shibata S, Sasaki S, Sato K. (2011). Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by both morningness-eveningness score and preferred midpoint of sleep in young Japanese women. *Int J Food Sci Nutr*. 62:525-532.

Togo F, Yoshizaki T, Komatsu T. (2017). Association between depressive symptoms and morningness-eveningness, sleep duration, and rotating shift work in Japanese nurses. *Chronobiol Int*. (In press).

Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. (2015). Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 100:4612-4620.

Yoshizaki T, Kawano Y, Noguchi O, Onishi J, Teramoto R, Sunami A, Yokoyama Y, Tada Y, Hida A, Togo F. (2016). Association of eating behaviours with diurnal preference and rotating shift work in Japanese female nurses: a cross-sectional study. *BMJ open*. 6:e011987.

閉経後の女性を対象とした尿中 8-OHdG 濃度に関する研究

8 週間の運動教室が尿中 8-OHdG 濃度に与える影響について

高橋　珠実（食環境科学部食環境学科）

１．研究の背景

活性酸素は、日常生活における呼吸だけでなく、放射線、喫煙、ストレス、運動などの環境要因で産生が高まることが知られている。活性酸素が過剰に存在している状態、酸化ストレスは活性酸素の生成とその消去系とのバランスにより厳密に制御されていると考えられ、酸化ストレスによる酸化物の増加や抗酸化能力の低下により生じた状態は、老化現象の亢進だけでなく、糖尿病、高血圧、動脈硬化などの生活習慣病を はじめとする様々な疾患の発症に深く関わっていることが 明らかにされつつある。

酸化ストレスを評価するために用いられる酸化ストレスマーカーの１つに、活性酸素によって生じた生体内産物で、DNA の酸化的損傷の指標とされている 8-OHdG がある。葛西ら [1]によって報告された 8-OHdG は、比較的安定な物質で、生体内で代謝や分解されることなく尿中に速やかに排泄されることから、活性酸素による生体損傷を反映するバイオマーカーとされてきた [2]。

高橋ら [3] が男女 137 名（3 歳～73 歳）を対象として行った尿中 8-OHdG 濃度に関する研究結果を図 1 に示した。この研究から、10 代の尿中 8-OHdG 濃度は、10 歳未満の子どもおよび 60 歳以上の値よりも低いこと、また、10 代以降、加齢とともに尿中 8-OHdG 濃度は高くなる傾向にあることが明らかにされた。また、女性のみの結果を用いて、年代間の比較を行った結果、60 歳以上の尿中 8-OHdG 濃度は、10 代および 20 代よりも有意に高い値であることが報告された [4]。

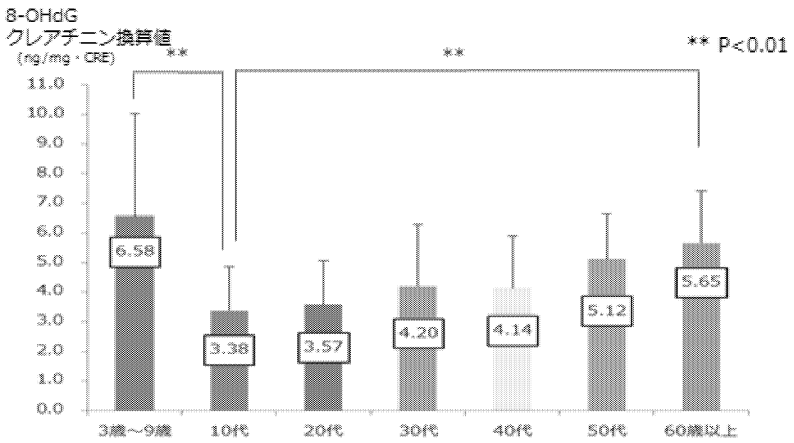


図 1．尿中 8-OHdG クレアチニン換算値の年代別比較

また、Nakano ら [5]が行った尿中 8-OHdG 濃度に関する研究によると、20 代から 80 代の男性の年代間比較において差はみられないが、女性では女性の閉経年齢の平均とされている 50 歳を境に、女性の尿中 8-OHdG 濃度に変化がみられ、女性は閉経年齢後に尿中 8-OHdG 濃度が高くなることが報告された。

これらの先行研究から、女性は閉経後に尿中 8-OHdG 濃度に大きな変化がみられることが明らかになり、閉経後の女性のみを対象とした研究の必要性が考えられた。本研究は前年度同様、閉経後の女性のみを対象とし、尿中 8-OHdG 濃度に関する研究を行った。今年度は、8 週間の運動教室が

閉経後の女性の尿中 8-OHdG 濃度に与える影響について検討を行った。

２．調査報告および研究報告

研究方法

１）対象者

対象者は、2015 年 9 月から 12 月に東洋大学板倉キャンパスで行われた「今からコツコツ骨粗鬆症予防　運動教室」に参加し、研究の趣旨を説明後、インフォームドコンセントが得られた 50 代から 70 代の女性を対象とした。

２）運動教室の内容

運動教室は 2015 年 9 月から 12 月までに計 8 回行われ、その運動教室前後で様々な測定および調査を行った。運動教室で行った 1 日の運動メニューは、①準備運動、②ウォーキング、③軽運動・ニュースポーツ、④バランスボールを用いての筋力トレーニング、⑤整理運動であった。運動メニューの③軽運動・ニュースポーツのみが日替わりで行われた。

３）測定項目

今回の研究で行った測定・調査項目を表 1 に示した。

表 1. 測定・調査項目

測定・調査項目		測定機器名（メーカー）
形態測定	身長、体重、体脂肪率、BMI、筋肉率、基礎代謝量等	身長計、体組成計 HJA-750C（TANITA社製）
血圧・脈拍	最高血圧、最低血圧、脈拍	上腕式血圧計 UA-631D（A&D社製）
骨量評価測定	音響的骨評価値（osteo sono- assessment index : OSI）	超音波骨評価装置（アロカ社製）
尿中8-OHdG測定	尿中8-OHdG、クレアチニン換算値	高速液体クロマトグラフィー（HPLC）測定をエスアールエルに外注
生活習慣調査	運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣等の生活習慣調査	独自で作成
生活習慣等の変化 および教室の感想	体調、生活習慣、精神面等の変化について 運動教室に参加しての感想	独自で作成

運動教室前および運動教室後に尿中 8-OHdG 濃度測定、形態測定、血圧測定、および骨量評価測定を行った。尿中 8-OHdG 濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC 法）を用いて行った（株式会社エスアールエルに外注）。また、尿中 8-OHdG 濃度の評価にあたっては、尿中クレアチニン濃度補正を行い、結果の解析にはクレアチニン補正値を使用した。生活習慣調査は運動教室開始時のみ行った。運動教室の感想と生活習慣等の変化についての調査は、運動教室終了時に行った。また、閉経の有無は運動教室開始時に調査を行った。

４）データ解析

統計解析は、 Mann-Whitney U 検定、ウィルコクソンの符号順位和検定を用いて行った。なお、データの集計および解析はエクセル統計 2012 を用い、有意水準は $p<0.05$ とした。

研究結果

「今からコツコツ骨粗鬆症予防　運動教室」に参加した 50 代～70 代の女性 30 名を対象に測定・調査を行い、すべての測定・調査結果が得られた 23 名（平均年齢　66.2±4.4 歳）のデータをもとに解析を行った。対象者のプロフィールは表 2 に示した。

表 2. 対象者プロフィール　　N=23

	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI	体脂肪率（%）	筋肉量（kg）	基礎代謝（kcal/日）	音響的骨評価値（OSI）	最高血圧（mmHg）	最低血圧（mmHg）	脈拍（拍/分）
mean	66.2	153.82	52.78	22.31	28.48	35.41	1073.0	2.3801	140.5	82.7	71.9
SD	4.4	5.94	5.78	2.32	6.74	3.48	103.1	0.1976	20.5	8.9	9.2

対象者 23 名の尿中 8-OHdG 濃度の結果は、運動教室前が 6.67±2.59 ng/mg･CRE、運動教室後が 7.63±2.51 ng/mg･CRE であった。運動教室前後の尿中 8-OHdG 濃度の比較において、有意差は認められなかった。運動教室前後の尿中 8-OHdG 濃度の変化については、個人差がみられた（図 2）。

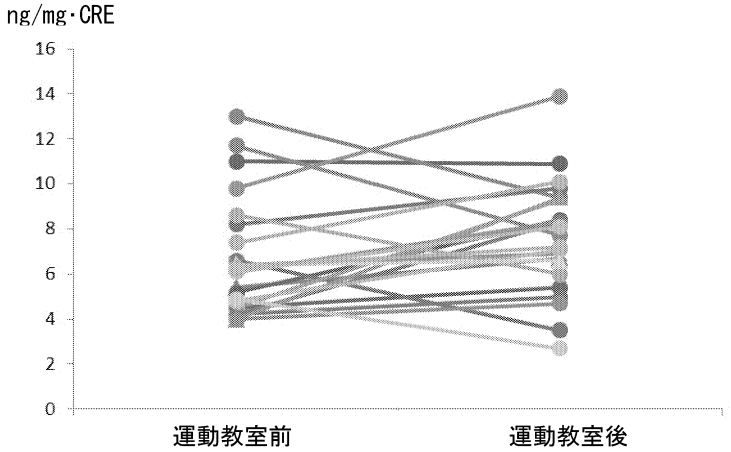


図 2. 運動教室前後の尿中 8-OHdG 濃度

運動教室前後の尿中 8-OHdG 濃度の変化について生活習慣別に検討したところ、運動習慣の有無別の結果で差が認められた（図 3）。運動習慣なし群の尿中 8-OHdG 濃度の変化に有意差が認められ、運動教室後の値が有意に増加していた（$p<0.01$）。運動教室終了時に行った運動教室の感想より、運動習慣なし群 9 名の全員が運動教室について、「楽しかった」、「有意義だった」、「気持ちよかった」、「大変良かった」という感想を書いていることから、今回行われた運動教室の運動強度が高すぎたとは考えにくい。今後はさらに長期にわたる尿中 8-OHdG 濃度の変化について検討していく必要性が考えられた。

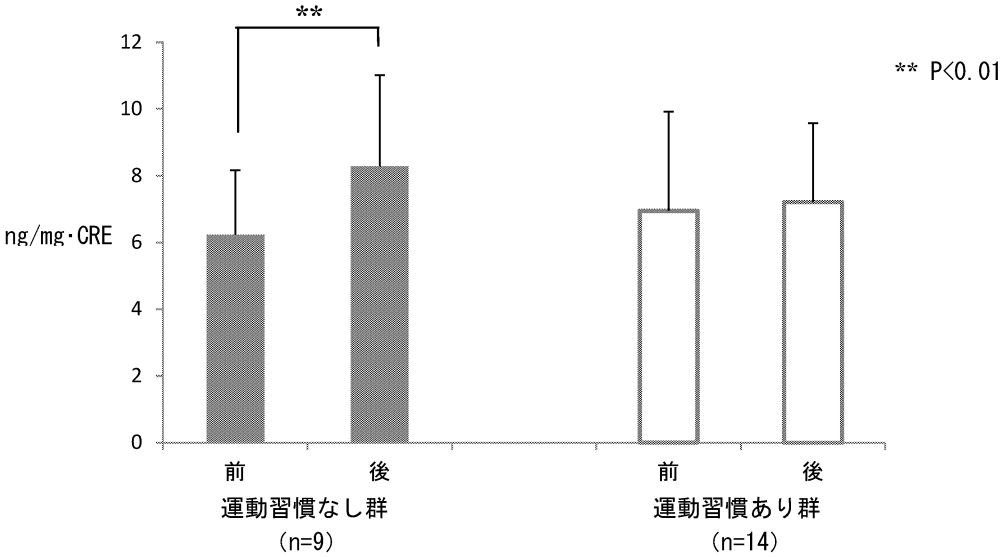


図 3. 運動習慣の有無と尿中 8-OHdG 濃度の変化

３．今後の研究における課題または問題点

さらに運動が尿中 8-OHdG 濃度に与える影響について検討するため、長期的な尿中 8-OHdG 濃度の変化について検討していく必要性が考えられる。また昨年度同様になるが、食事習慣の他、さまざまな生活習慣、精神的なストレス、疲労感等が閉経後の女性の尿中 8-OHdG 濃度に影響を与えることが考えられることから、今後はさらにサンプル数を増やし、また新たな調査項目も増やしながら検討を行っていく必要があると考えている。

文献

1) Kasai H, Hayami H, Yamaizumi Z, Saito H, Nishimura S. (1984). 『Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives』pp. 2127-2136, Nucleic Acids Res.; 12(4).

2) Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. (1989). 『Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage』pp. 9697–9701, Proc Natl Acad Sci USA; 86.

3) 高橋　珠実, 新井 淑弘 (2014). 『運動が尿中 8-OHdG 濃度に与える影響』. 日本衛生学会第 85 回大会 口頭発表資料.

4) 高橋　珠実, 新井 淑弘 (2014). 『尿中 8-OHdG に関する研究　　女性の生活習慣および食習慣との関連』. 北関東体育学会第 2 回大会 口頭発表資料.

5) Nakano M et al. (2003). 『Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: A study on 2507 healthy people』pp. 826–832, Free Radical Biology & Medicine; 35 (7).

高強度運動下における血漿ホモシステイン濃度と疲労骨折との関連

太田　昌子（食環境科学部食環境科学科）
峰松　亜也子（食環境科学研究科食環境科学専攻博士前期課程）

［背景・目的］

疲労骨折に関連するリスク因子の一つとして、ホモシステインが注目されており、血漿ホモシステインが高いほど疲労骨折を生じやすいという結果がある。血漿ホモシステインの上昇要因として、葉酸、ビタミン不足、代謝に関与する酵素の欠損や活性低下などが挙げられる。ホモシステイン代謝に関与する酵素として MTHFR（メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素）が重要であり、それをコードする遺伝子の SNP（一塩基多型）が酵素活性に関連している。以上のことから SNP 保有者は MTHFR 酵素活性が低下し、血漿ホモシステインが上昇しやすいと考えられる。そのため、SNP 保有者に対し血漿ホモシステインの上昇を防ぐ、もしくは低下させる対策が必要である。

本調査では対象者の MTHFR の SNP の型を判定し、日本人の SNP の割合と比較を行い、高強度運動下における疲労骨折の部位について調査した。

［方法］

対象者は高強度運動を継続的に行っている 20 代女性 65 名を対象とした。DNA 採取キット Oragene･DNA を使用し唾液の採取を行った。唾液から DNA を抽出し、PCR で DNA の増幅を行った。そして、制限酵素反応を行い電気泳動にかけた。最後に紫外線によりバンドの可視化を行い SNP の判定を行った。過去の疲労骨折歴に関しては、自記式質問票にて調査した。

［結果］

MTHFR をコードする遺伝子の一塩基多型 C677T があげられる。この点変異は、MTHFR の 226 番目のアミノ酸がバリンへ変換され、MTHFR は熱不安定となり活性が低下することが in　vivo 発現系を用いた実験により明らかにされている。この変異においては、日本人の場合、T 変異アレル頻度が 0.33 であることや、TT 型の人ではほかに比べて血漿ホモシステイン濃度が高いことが知られている。

本調査研究対象者の SNP の型は、野生型 34%、ヘテロ型 48%、ホモ型 18%となり、これまでの報告と一致する結果となった。

しかし、疲労骨折歴を調査したところ、多型別の変化は得られなかったが、疲労骨折発症部位は全て下半身であった。中でも脛（脛骨または腓骨）の疲労骨折が最も多く、次いで中足骨が多かった。先行研究においても疲労骨折の好発部位は下肢、とりわけ脛骨や中足骨の発生が多いと報告されている。

これらの疲労骨折の一次予防を考える場合、栄養素摂取の面からは、葉酸・ビタミン B12 およびビタミン B2 の適量摂取が有効であると考えられるが、高強度運動下の一般的な推奨量は報告されていない。今後、疲労骨折予防のための栄養素摂取方法の確立とその他の栄養素摂取の有効性と多方面からのアプローチの可能性を探る必要があることが考えられた。

参考文献：
橋本隆男、篠原佳彦、長谷川弘：ホモシステインの代謝、薬学雑誌,127,10,1579-1592,2007.

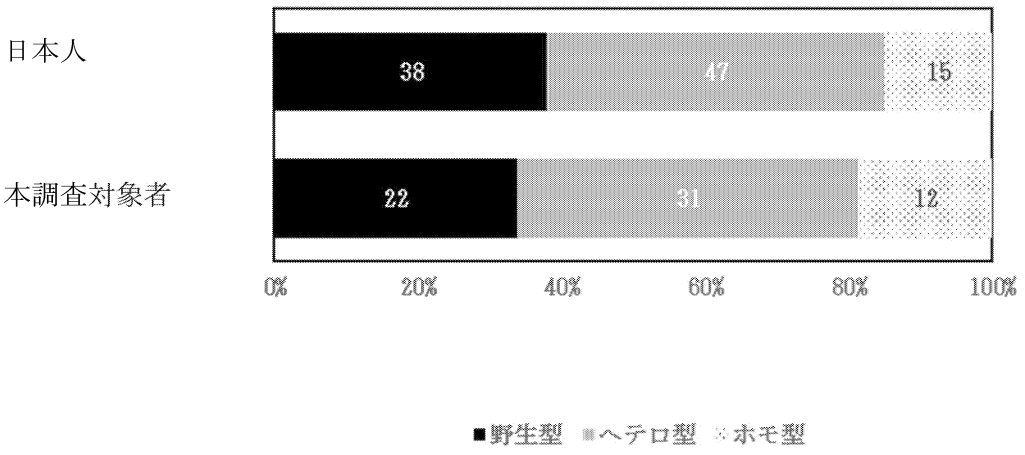


図 1　MTHFR 遺伝子多型の割合

継続的な持久性運動が静脈血管伸展性に及ぼす影響

大上　安奈（食環境科学部食環境科学科）

１．研究の背景

加齢に伴う安静時血圧の上昇は，様々な要因によって生じることが示されており，そのうちのひとつとして静脈血管の硬化（静脈血管伸展性の低下）が挙げられる[1)-4)]．このような加齢に伴う静脈血管伸展性の低下は，持久的な運動を継続することで抑えられることが，いくつかの先行研究で明らかとなっている[5)6)]．また，血管の硬化が生じていない若年者においても，運動トレーニングにより静脈血管伸展性が高まることも示されている[5)6)]．しかし，これらは運動習慣を有している人と有していない人を比較した横断研究からの知見であり，持久性運動を継続的に行った際に，どのような順序・機序で静脈血管伸展性が高まるのかは充分に明らかにされていない．そこで本研究では，若年者における間欠負荷運動を用いた持久性トレーニングが静脈血管伸展性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした．

２．調査報告および研究報告

被験者は健康な若年男女 19 名であった．このうち，9 名が間欠負荷運動トレーニングを行い（Interval training group : ITR），残りの 10 名は特別な運動を行わず通常の生活を送った（Control group : CON）．ITR 群のトレーニング内容は，40%HRreserve および 80%HRreserve に相当する自転車運動を 2 分ずつ交互に 10 セット行う間欠負荷運動を，1 回 40 分，週 3 回，8 週間実施した．トレーニング前後で下腿部の静脈血管伸展性を評価した．下腿部静脈血管伸展性の評価には，Halliwill ら[7)]が開発した脱気法を利用した．被験者の大腿部にカフを，下腿部にマーキュリーストレンゲージを装着した状態で，下肢を心臓より高い位置に保ち，カフに 60mmHg の圧を 8 分間加えた後，1mmHg/s の割合で 0mmHg まで 1 分間かけて脱気した．プロトコール中の下腿部容積をプレチスモグラフィー法を用いて測定した．カフ圧脱気時におけるカフ圧と下腿部容積変化を，二次回帰式［Δ下腿部容積変化＝$\beta_0+\beta_1\times$(カフ圧)＋$\beta_2\times$(カフ圧)^2］に当てはめた．血管伸展性は［Δ体肢容積変化/Δ圧］として定義されるため，得られた二次回帰式を微分し，静脈血管伸展性を算出した［静脈血管伸展性＝$\beta_1+2\times\beta_2\times$(カフ圧)］．さらに，下腿部静脈容積変化から，静脈容積および最大静脈還流量を算出した．

下腿部静脈血管伸展性は，トレーニング後に増加傾向が認められた（$P = 0.086$，図 1-A）．また，静脈容量に有意な増加が（$P < 0.05$，図 1-B），最大静脈還流量に増加傾向がみられた（$P = 0.086$，図 1-C）．我々が行った先行研究（未発表データ）において，8 週間の一定負荷運動トレーニングでは，下腿部静脈血管伸展性は変化しなかった．本研究と先行研究から，静脈血管伸展性を高めるためには，一定負荷運動よりも間欠負荷運動を用いた身体トレーニングの方が効果的である可能性が示唆された．

３．今後の研究における課題または問題点

本研究において，8 週間の間欠負荷運動トレーニングにより，下腿部静脈血管伸展性が増加する傾向にあることが明らかとなった．今後，静脈血管伸展性が有意に増大するために必要なトレーニ

ング期間，血管伸展性が静脈容量や最大静脈還流量に及ぼす影響，さらに，動脈血管適応との関連性を検討していく必要がある．

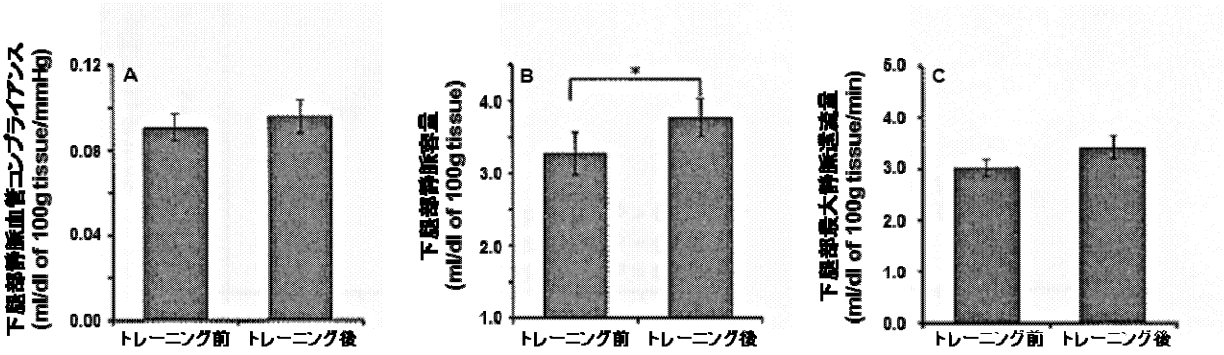


図１　トレーニング前後における下腿部の静脈コンプライアンス，静脈容量および最大静脈還流量の変化
*: P < 0.05，トレーニング前 vs. トレーニング後

文献

1）Fink GD, Johnson RJ, Galligan JJ. (2000) Mechanisms of increased venous smooth muscle tone in desoxycorticosterone acetate-salt hypertension. Hypertension 35: 464–469.

2）London GM, Safar ME, Simon AC, Alexandre JM, Levenson JA, Weiss YA. (1978) Total effective compliance, cardiac output and fluid volumes in essential hypertension. Circulation 57: 995–1000.

3）Takeshita A, Mark AL. (1979) Decreased venous distensibility in borderline hypertension. Hypertension 1: 202–206.

4）Xu H, Fink GD, Galligan JJ. (2007) Increased sympathetic venoconstriction and reactivity to norepinephrine in mesenteric veins in anesthetized DOCA-salt hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293: H160–H168.

5）Hernandez JP, Franke WD. (2004) Age- and fitness-related differences in limb venous compliance do not affect tolerance to maximal lower body negative pressure in men and women. J Appl Physiol 97: 925–929.

6）Monahan KD, Dinenno FA, Seals DR, Halliwill JR. (2001) Smaller age-associated reductions in leg venous compliance in endurance exercise-trained men. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281: H1267–H1273.

7）Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ. (1999) Measurement of limb venous compliance in humans: technical considerations and physiological findings. J Appl Physiol 87: 1555–1563.

特定地域における学童の健康、食生活・生活環境に関する公衆栄養学的研究（第２報）
―栄養教諭による健康･栄養教育の効果、および持続性に関する研究―

佐藤　加代子（食環境科学部健康栄養学科）

１．研究の背景

今日の少子高齢化に伴う社会保障軽減の為、医療費抑制の為にも健康寿命の延伸を図る事が重要であり、健康づくりの重要な政策課題として取り上げられている。同時に昨今では、日本の将来を担う子どもの心身の健康問題、また生活環境の変化に伴う生活リズム・生活習慣・食習慣の乱れなどの問題点が指摘されている。ライフステージにおける若年期からの早期対応とした生活習慣病予防対策が重要課題となっている。

特定地域における学童5年生の全数を対象に、我々が行った先行研究において、児童の健康状態、生活リズムや生活習慣などに関して、子ども、家庭、学校の地域の視点から実態調査を行い、その結果、頭痛、やる気が出ない、眠いなどの体調不快感を訴えるものが約半数と数多く、複数の体調不快感を訴えるものも少なくなかった。

体調不快感の要因として①朝食の欠食②間食、特に夕食後の間食③食事の時間が楽しくないことであることが明らかにした。栄養教諭等による望ましい食事に関する栄養教育の必要性、重要性を強く感じた。

２．調査・研究報告

1）目的

児童の体調不快感の要因の1つが間食であり、特に夕食後の間食の影響が大きい結果を踏まえ、昨年栄養教諭等による望ましい間食の摂り方などについての45分の授業を通じて栄養教育を行い、その効果および効果の持続性について報告した。

今回は児童を対象に2つ目の要因である朝食に関する栄養教育を行う介入群と対象群（比較試験終了後に教育を行う）を比較しながら、教育の効果および効果の持続性について量的・質的の両面から検証することを目的とした。

2）　方法

東京都内の3-6年生の児童を対象に介入群（朝食に関する45分の教育を受ける群）、対照群（比較試験終了後に教育を受ける群）に分けた（表１）。この2群間で教育効果と持続性について、教育前と教育後（1週間後、3ヶ月後）に朝食日記による朝食の具体的な内容の変化、またアンケート内容の変化の差異について検証する。アンケート項目は体調、生活習慣、朝食に関する知識などである。朝食の内容は、主食、主菜、副菜、乳製品、果物の5つで分類した。

主要評価項目として、主な教育内容の一つである主食、主菜、副菜の3つが取れているかどうかであり、副次的評価項目は朝食に関する知識、欠食率などである。アンケートの回収率は100%であった。

3）　結果・考察

朝食に関する教育を受けた介入群において、1週間後の朝食に主食・主菜・副菜のバランス状態が良

くなり、皿数も増加した。対照群に変化はなく、介入群に朝食内容の改善が確認できたことから、教育効果と考えられる。しかし、3ヶ月後には、この変化は確認できなかった（図1、図2）

介入群の学童に「健康、体と食べ物」に関する栄養教育を行い、評価として朝食の役割に関する知識の質問による「朝食と排便との関係」では、介入群に正答者の増加がみられた。教育前は、比較的に正確な知識をもっておらず、教育効果が確認できた（図3）。反面、朝食と体調、朝食と肥満の関係等は、ほとんどの児童が教育前の時点ですでに正確な知識をもっており、統計的に有意な教育効果は確認できなかった。また教育を受けた介入群に家族との食事に関する会話の増加が確認できた（図4）。

児童が朝食を作ることは少ないと思われるが、児童への教育を介して家庭での会話、また保護者の感想文記述によって間接的に保護者に波及し、朝食内容の改善につながったと考えられる。「朝食と排便」の関連については、さらなる知識の普及が必要であると考えられる。間食に関する教育の効果は3ヶ月まで持続したが、今回の朝食に関する教育の効果は、3ヶ月後までは持続しなかった。朝食は感触に比較して、保護の影響、かかわりの大きいことが考えられる。

表1　介入群と対象群の内訳

	介入（n）		計	対照（n）		計	総計
	女	男		女	男		
3年生	19	21	40	20	17	37	77
4年生	14	20	34	11	21	32	66
5年生	15	18	33	16	15	31	64
6年生	15	11	25	29	23	52	78
総計	63	70	133	76	76	152	285

図1　主食・主菜・副菜のバランス

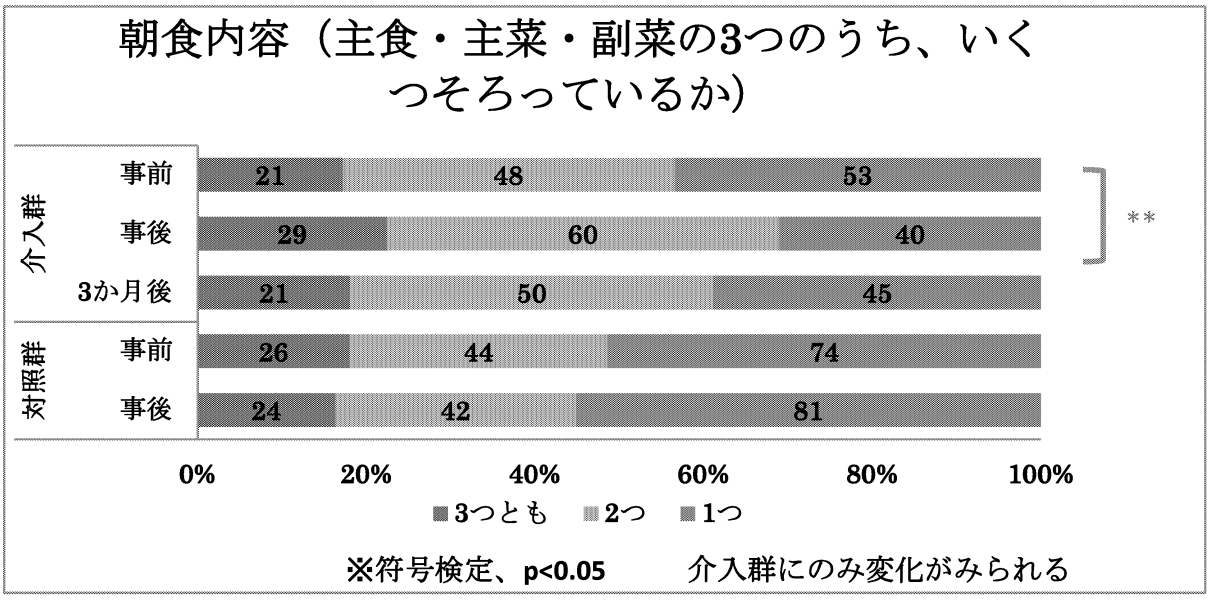


図１　朝食の皿数

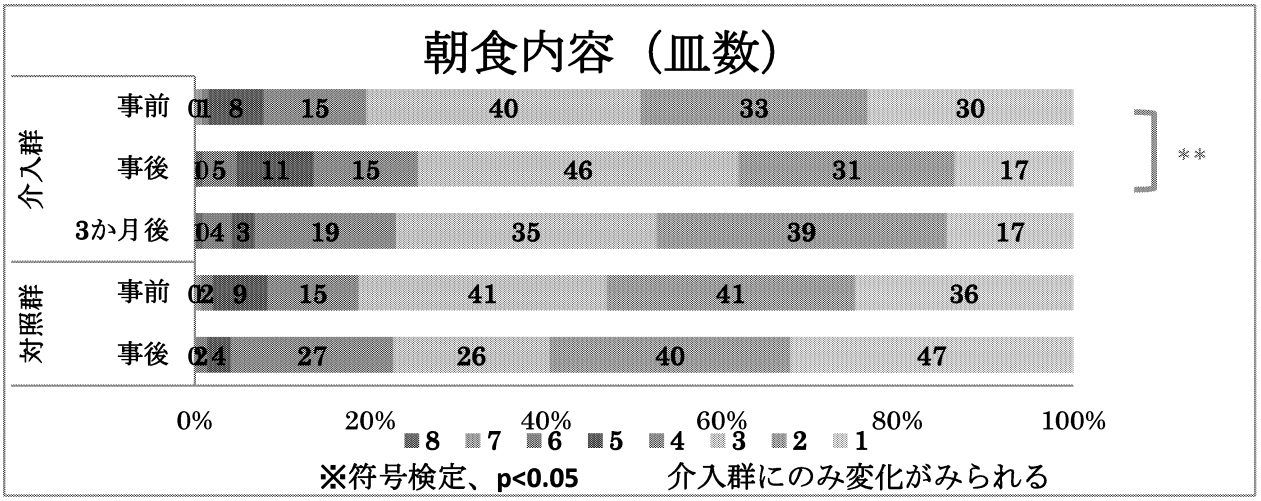


図３　朝食と排便との関連性

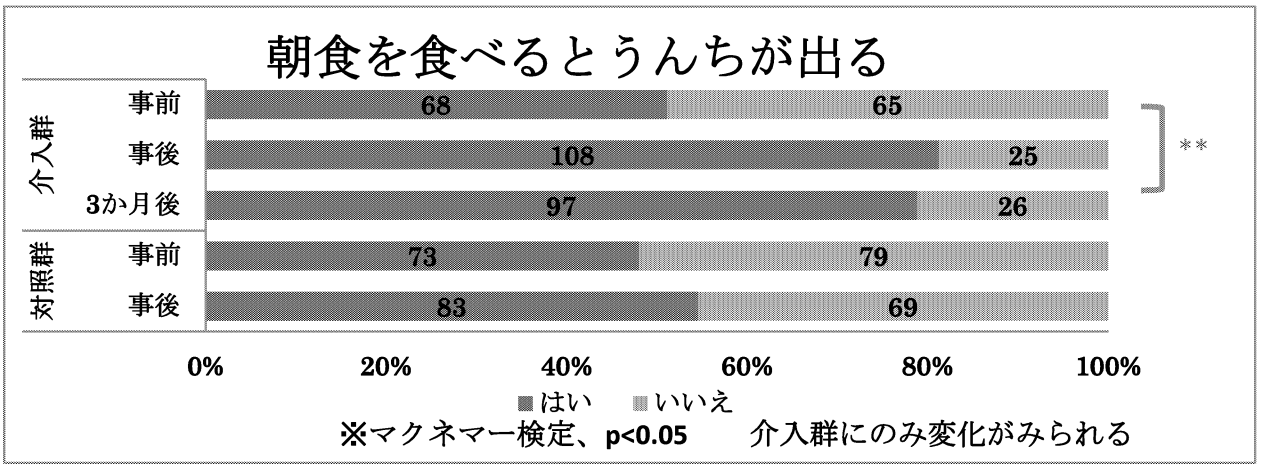
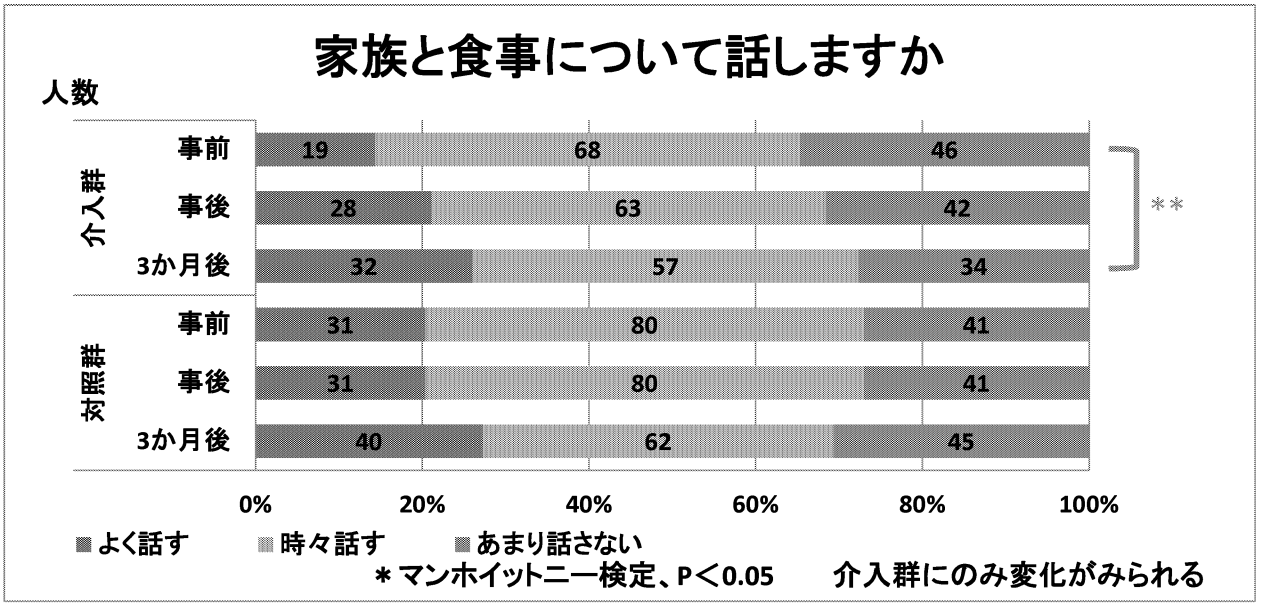


図４　家族と食事についての会話



３．今後の研究における課題

本研究は、平成 20 年に児童の健康状態、生活リズムや生活習慣などについて子ども、家庭、学校、地域の視点からの実態調査からスタートし、問題点の要因分析からみえた課題について、栄養教育を行い、栄養教育の効果、その持続性について量的・質的研究を重ねてきた。

今までの研究成果に基づいて、地域や学校現場で効果的、効率的な栄養教育に活用できる「学童のおやつに関する教材」開発、「学童の健康指標」開発は現在検討中であるが、加えて今回の朝食に関する教材の開発も行う予定である。

４．謝辞

本研究は、研究班メンバー山口洋子氏、鈴木道代氏、蓮見美代子氏 、並木英巳子氏、木島康氏 、阿部宏美氏 、藤井仁氏との共同研究である。

文献

1) Kumi Eto, Etsu Kishida, Makiko Kitabayashi, Noriko Mitani.
Recent trends of school-based nutrition interventions for children and adolescents in foreign countries: a systematic review, Japanese Society of Health Education and Promotion, 2011; 19(3): pp183-203.
2) De Vault N, Kennedy T, Hermann J et al. It’s all about kids: preventing overweight in elementary school children in Tulsa, OK. J Am Diet Assoc 2009; 109: 680-687
3) Matvienko O. Impact of a nutrition education curriculum on snack choices of children anges six and seven years. J Nutr Educ Behave 2007; 39: 281-285.
4) Friel S, Kelleher C, Campbell P et al. Evaluation of the Nutrition Education at Primary School (NEAPS) programme. Public Health Nutr 1999; 2: pp549-555.
5) Lubans DR, Morgan PJ, Callister R et al. Effects of integrating pedometers, parental materials, and E-mail support within an extracurricular school sport intervention. J Adolesc Health 2009; 44: 176-183.
6) Lo E, Coles R, Humbert ML et al. Beverage intake improvement by high school students in Saskatchewan, Canada. Nutr Res 2008; 28: 144-150.

7) Fahlman MM, Dake JA, McCaughtry N et al. A pilot study to examine the effects of a nutrition intervention on nutrition knowledge, behaviors, and efficacy expectations in middle school children. J Sch Health 2008; 78: 216-222.
8) Frenn M, Malin S, Brown RL et al. Changing the tide: an Internet/video exercise and low-fat diet intervention with middle school students. Appl Nurs Res 2005; 18: 13-21.
9) French SA, Story M, Fulkerson JA et al. An environmental intervention to promote lower-fat food choices in secondary schools: outcome of the TA-COS Study. Am J Public Health 2004; 94: 1507-1512.
10) Van Lippevelde W, van Stralen M, Verloigne M, De Bourdeaudhuij I, Deforche B, Brug J, Maes L, Haerens L. Mediating effects of home-related factors on fat intake from snacks in a school-based nutrition intervention among adolescents. Health Educ Res. 2012 Feb;27(1):36-45.

Community wellbeing through Lifelong Learning - a small scale preliminary video based study on world festivals

Uma Maheswari Rajagopalan（食環境科学部食環境科学科）

1. Introduction

In the world, most of the countries are going through a period of increasing growth in their aging population. Japan has 31% of their population 60 years and older in 2011, and is expected by the year 2050 to reach 42%. With increasing aging population and declining group of younger generation, there is an increasing disparity in age, income, gender, culture and so on, of a community. Therefore, community wellbeing and the health of community become an issue and thus it becomes a complex idea.

At the same time, there are different misconceptions about aged such as aged people are in developed countries; they are frail; they have nothing to do but a burden to the society. Further, the older adulthood has variations in living conditions or lifestyle and such vary because of health, economic status, age, level of activity and social integration.

In fact, the activity level and social integration are linked to the quality of life and community wellbeing. More active, social, healthy and educated old are the less drain on resources of the community and services (Bjorklund, 2011). There is positive correlation between physical and mental health of older generation adults and productive, social, helping, informal learning, and leisure activities. (Herzog, Ofstedal, & Wheeler, 2002, p. 595). Several frameworks have been proposed for capturing the links between ageing, learning, quality of life, and community wellbeing.

In one framework called *successful ageing,* linking ageing to the quality of life and learning consists of avoidance of disease and disability, maintenance of high physical and cognitive functioning and sustained engagement in social activities (Rowe & Kahn, 1997). There are also other frameworks, for example, *active ageing* which legitimized the way for innovative education programs such as, lifelong learning Institute (LLIs), Elderhostel and Universities of the Third Age (U3As) (Withnall, 2012 p.652) and *productive ageing* related to continuing employment through second careers, part-time, volunteering and caregiving that include new learning (Withnall, 2012). In all of the frameworks, there is ample evidence that 'learning promotes wellbeing' (Field, 2009). Lifelong learning could be formal such as sponsored by education institutes, non-formal as offered by civic communities, library or informal, studied on own such as gardening, computer literacy etc.

As one possible way of lifelong learning, I suggest the cross-cultural interaction that is basically exposing the elderly to different cultures. From the existing Gerontology study, elderly people of today are known to be more positive toward new environments, and have stronger learning enthusiasm (Bjorklund, 2011). An informal atmosphere is supposed to provide a learning and interaction chance with different people, with families, friends, and colleagues. Recently, there has been an emergent field of cultural neuroscience which is an interdisciplinary field that investigates interrelations among culture, mind and the brain (Kitayama & Tompson, 2010) and

suggests for differences involved in neural correlates because of cultural differences, for example difference in brain activation areas between European and Chinese while performing simple arithmetic tasks and so on.

In this context, I would like to address the question whether community wellbeing can be advanced by promoting lifelong learning through multicultural interaction with different cultures among older adults. Here, an "older" adult is defined as someone age 60 and older (Kalache & Blewitt 2012). In this preliminary study, videos on world festivals have been used as a way to simulate multicultural virtual interactions. Before implementing the study to elderly people, second year undergraduate students as part of the teaching language curriculum have been introduced to video of world festivals including Indian and then made to discuss about the similarities with festivals from their regions. Students' interests and motivations in participations were investigated through survey and comprehension quiz.

2. Methodology

A total of 30 students belonging to food and nutrition sciences participated in the study. As part of developing the academic writing skills in English, Students were asked to write about a festival. Students at first were first introduced a festival followed by writing on their own based on a writing frame (Appendix 1). Students were asked to describe a festival of their choice and their favorite activity during the festival. Students checked their own as well as their peers' writings with a checklist (Appendix 2).

Next students were shown a festival from a different country[1]. Students were shown a video of a festival for example, from Gautemala honoring St.Tomas held in December, a blend of Christian and Mayan traditions in *Chichicastenango, Gautemala*. The length of the video was selected to be around 5 to 7 min and was in Japanese In the festival there is palanquin or dashi very similar to Japan's parade of dashi and also there are fireworks and unique banji jump like event.

A survey was done to understand the students' understanding of the film and its correlation to their own chosen festival. Also the survey has open end questions that enquire to develop the students' critical thinking skills. The questionnaire was in English. Students were asked to give answers in English with the option of choosing Japanese in case they cannot. The questionnaire was meant to test the understanding by enquiring the kind of festival and if they could find any connection with the festival they wrote about.

3. Results and Discussion

As part of curriculum of the academic writing class in English, students were shown festival in Japanese and were asked to write in English. The students were given the liberty of writing opinion about the festival in Japanese or English apart from writing similarities and differences. While most of the students reported that the festival was fun, only some students could

[1] World festivals, NHK enterprises

find similarities. Overall they enjoyed watching festival followed by an activity that critically questioned them on why we have festivals. Largely students' opinion viewed festival as a tradition or a form of prayer. A few selected opinions are given below.

1. (jap)To offer prayers; (Jap) To have a sacred place God; Festival is the time when God and human can have a chance to where interact and be in harmony.; Because we worship and gratitude for God.
2. Important to local people
3. To make the sins forgiven
4. To protect the tradition; It is necessary to tell it to the next generation such as my son or daughter.; Because I think in order to inherit the tradition.
5. Festivals are very important to make friendships with people.
6. It's a lively festival. Because a mikoshi is colourful.

4. Summary and future plans

As a way to implement cross-cultural communication to life-long learning, a pilot study was conducted at first with university students. The students were asked to passively view festivals from different cultures and to do questionnaire that tested the students' comprehension skills and also their critical thoughts on the festival. Students were found to be showing considerable interest in video based teaching despite the effects on learning remains to be understood requiring further investigation. As a next move, I plan to implement a similar study with elderly after light physical exercise to involve in cross-cultural activity.

References

1) Bjorklund, B. R. (2011). The journey of adulthood (7th ed.). Boston, MA: Prentice Hall.
2) Field, J. (2009). Well-being and happiness: Inquiry into the future of lifelong learning (Thematic paper. Leicester, UK: National Institute of Adult Continuing Education. Retrieved November 16, 2013, from http://www.academia.edu/2550251/Well-being_and_happiness
3) Herzog, A. R., Ofstedal, M. B., & Wheeler, L. M. (2002). Social engagement and its relation- ship to health. Clinics in Geriatric Medicine, 18, 595–609.
4) Kalache, A., & Blewitt, R. (2012). Human rights in older age. In World Economic Forum, Global Population Ageing: Peril or Promise? (pp. 89–92). Retrieved November 16, 2013, from http://www3.weforum.org/docs/WEF_GAC_GlobalPopulationAgeing_Report_2012.pdf
5) Kitayama, S., & Tompson, S. (2010). Envisioning the future of cultural neuroscience. Asian Journal of Social Psychology, 13, 92-101
6) Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. The Gerontologist, 37(4), 433–440.)
7) Withnall, A. (2010). Improving Learning in Later Life. Routledge. p. 53.

Appendix 1: An outline for writing on a festival

Write a description of a festival from your place based on the outline below.

What is the name of the festival?

What does the name mean?

When is it celebrated and how long?

How do you celebrate?

What do you do on each day?

What do you eat during the festival?

Add some pictures to show how the festival is celebrated.

Appendix 2: A checklist for reviewing students writing on festival

Draft belongs to-

Name: **ID:** **Your/Reviewer:** **ID:**

Peer review of writing on Festival

No.	Description	O/X
1	Is the name of the festival written clearly?	
2	Is there a mention of the place where the festival is celebrated?	
3	Is there a description about the meaning of the festival?	
4	Is there any mention of significance of the festival or why the festival is held?	
5	Is there a mention of the time when the festival would be celebrated?	
6	Is there a mention of period of celebration?	
7	Is there a description of the activities that is done during the festival?	
8	Is there a description of what is done on each day?	
9	Is there a description of special food items or delicacies eaten during the festival?	
10	Would you like to participate in the festival because it seems interesting?	

Specific Comments: (Japanese also ok)

糖代謝の元素栄養学的研究

西牟田　守（食環境科学部健康栄養学科学科）

１．研究の背景

血糖の持続的高値維持は、血糖の低下ホルモンであるインスリンの絶対的または相対的作用不足による高血糖の持続とされ、インスリンの作用に注目が払われている。しかし、元素栄養学的見地からは、細胞が糖を取り込めない状態であると考えられる。また、生活習慣病に分類されるII型糖尿病の多くは青年期以降に発症する特徴がある。そこで、II型糖尿病の発症に細胞（特に筋肉細胞）の栄養状態が関係し、これがII型糖尿病の本態であるとの仮説を立て研究を実施した。本年度は、研究実施計画の策定を検討した。

なお、細胞で不足していると想定した元素は、細胞が取り込むことによって細胞の活性を上昇させるカリウム（K)、マグネシウム（Mg)、リン（P)、亜鉛（Zn）の４元素と、細胞が排除することによって活性を上昇させるナトリウム（Na)、カルシウム（Ca）である。

２．研究方法および研究結果

実験方法を考案するために、過去に出版されたエネルギー負荷実験の実験結果を解析した。Lindeman1）は糖負荷試験時の尿中2価イオン排泄量変化を検討した。その結果、糖負荷によりCaとMgの尿中排泄が増加することを明らかにした。この反応はDose　responseがあり、さらに、空腹時には弱まることが明らかになった。しかし、この反応はグルコースに特異的であり、脂質の負荷では起こらないとされ、エネルギー摂取そのものがCaとMgの尿中排泄促進因子ではないとされた。

一方、バターと鶏卵（バター60g、鶏卵300ｇ、エネルギーとして約1000kcal：コレステロール摂取量 1g 以上）を一週間摂取させて血中コレステロールの推移を観察した実験の前後で、それらを早朝空腹時に負荷し尿中ミネラル排泄を検討した結果、負荷前では負荷後4時間以降に著明な尿中Mg排泄の亢進を観察し、負荷後では負荷直後から負荷後6時間まで、同じく尿中Mg排泄の亢進を観察した2)。

Lindemanの脂質負荷の場合、尿中ミネラル排泄に影響がないという結果であり、バターと鶏卵負荷の場合と異なる結果であるが、後者の場合では摂取前の負荷によりMgの排泄量が増加したのが負荷後4時間以降であり、前者の観察期間後であったと推察した。また、後者の場合のバターと鶏卵一週間摂取後の負荷では負荷直後からCaとMgの尿中排泄量が亢進している。したがって、脂質の負荷によっても尿中 Mg 排泄が亢進する、すなわち、エネルギー源の負荷により、尿中の CaとMgは増加すると示唆される。

そこで、エネルギー制限を伴う出納実験の前後で、バターと鶏卵の負荷試験を実施し、尿中ミネラル排泄を検討した結果、出納実験前の負荷実験で起きた尿中 Ca と Mg の排泄亢進は出納実験後では観察されなかった3)。

したがって、エネルギー源を摂取した後に観察される Ca と Mg の尿中排泄増加はエネルギーの摂取状況で異なると考えられる。

３．今後の研究における課題または問題点

インスリンの絶対的相対的作用不足が糖尿病の本態と考えられているが、その作用機序として、細胞の栄養状態が関連しているとの考え方は新しい考え方である。本研究で標的としている元素の特徴は、血液（細胞外液）の濃度が制御されており、ほぼ一定の値を示す点であり、採血によって細胞内の栄養状態を把握することが難しい点である。そのために、血液では細胞内の元素濃度を制御する液性因子の解明が急がれる。また、細胞内元素濃度の過不足の指標としてそれら元素の尿中排泄量が有望であるが、今後実証実験を実施し、検討したい。

文献

1）Lindeman　RD (1969): Influence of various nutrients and hormons on urinary divalent cation excretion. Anals NY Acad Sci 162: Art 2, 802-809 .

2）西牟田守、辻悦子、小野桂子、小林修平(1986). バターおよび鶏卵の経口負荷による血中および尿中ミネラルレベルの変動　－新しい尿中マグネシウム排泄亢進因子－. JJSM g R（マグネシウム）5: 53-60.

3）西牟田守、児玉直子、吉武裕（2005）. バターと鶏卵摂取後のカルシウム、マグネシウム尿中排泄増加と摂取前の栄養状態. Trace Nutrient Research 22: 67-71.

生活習慣病予防ヒト応用研究「健康を維持するために」
朝霞・川越グループ紹介

ライフイノベーション研究所　研究員
グループ責任者　岩本　紗由美

生活習慣病予防ヒト応用研究「健康を維持するために」朝霞・川越研究グループの平成 28 年度は 3 つのテーマに焦点を絞り活動している。研究タイトルおよび研究メンバー、概要は以下のとおりである。

１）研究タイトル：糖尿病臨界者の継続的運動が酸素摂取量、心拍数、筋組織酸素動態および血液成分に及ぼす影響―事例研究―

研究メンバー：鈴木哲郎、杉田記代子（朝霞校舎：ライフデザイン学部健康スポーツ学科）

研究概要：糖尿病の予防研究として、糖尿病臨界者が自転車エルゴメータで、最大酸素摂取量の６０％の運動強度で、毎日１時間の運動を実施している者の身体変動を 3 年間に渡って観察している。本年は症例研究として、3 年目の生理学的パラメータとして運動時の酸素摂取量、呼吸商、筋組織酸素動態、および血清酵素活性、血糖、蛋白、アルブミン、コレステロール、トリグリセライドについて検討した。

２）研究タイトル：手遊び、指遊び体操による地域高齢者の社会交流促進策の検討

研究メンバー：神野宏司、岩本紗由美、坂口正治（朝霞校舎：ライフデザイン学部健康スポーツ学科）

研究概要：健康の維持に社会的な交流の多少が影響していることが報告されている．そこで研究グループにより考案した手遊び、指遊び体操を介入手段にすることで対人的な交流の度合い、身体活動量をウエアラブル測定機器を用いて定量評価を試みた。

３）研究タイトル：健康寿命をのばそうプロジェクト–就労期に「適度な運動」を生活習慣に組み込むための方法検討–

研究メンバー：岩本紗由美、杉田記代子、神野宏司、大迫正文（朝霞校舎：ライフデザイン学部　健康スポーツ学科）、寺田信幸（川越校舎：理工学部　生体医工学科）

研究概要：本研究は「適度な運動」に着目し、就労期の年齢層を対象に「適度な運動」を生活習慣に組み込むための方法を検討することを目的としている。人生の就労期において「運動」を生活習慣として取り入れるのが難しい。そこで、就労期の年齢層を対象に「適度な運動」を生活習慣に組み込むための方法を検討するに際し、就労期の人々に対しての「運動」実践調査を行い、現状把握を試みた。

朝霞・川越研究グループの特徴は、実際に運動を実践する方々に研究を依頼し、協力いただいている実践研究である。

「生活習慣病予防ヒト応用研究②
－健康を維持するために－」

研究報告

糖尿病臨界者の継続的運動が酸素摂取量、心拍数、筋組織酸素動態および血液成分に及ぼす影響―事例研究―

鈴木　哲郎(ライフデザイン学部健康スポーツ学科)
杉田　記代子(ライフデザイン学部健康スポーツ学科)

１．研究の背景

糖尿病の患者数（HbA1c が 6.5%か治療を受けているもの）は平成２６年で 316 万 6,000 人である。長い臨床経過の間に各種の合併症を起し、日常生活を制限し、致命的な障害をおこすことが少なくない。糖尿病は初期の血糖値の管理で合併症を防ぎ、さらに致命的な障害を防ぐことが重要である。

Ⅱ型糖尿病の発病の要因に運動不足が挙げられる。特に糖尿病臨界者は血糖のコントロールが極て重要なことが指摘されている。そのコントロールに関して食事によってエネルギー摂取量を減少させ、薬によって血糖値を下げることが一般的になされるが、「対処療法」が主である。運動は糖代謝能（インスリン感受性の亢進）を向上させ血糖値を低下させる。そのことより、運動により、血糖値を低下させることが行われている。しかしながら、糖尿病による合併症の有無より運動を行うことできない場合もある。初期の糖尿病や糖尿病臨界者では運動が効果的であることが指摘されている。これまでの、研究では最大酸素摂取量の 40～60%で４０分以上の持続時間と週に４回を推奨している。

Zierath J. R.らが糖尿病患者の運動療法をまとめた研究によればトレーニング期間は最大で３８週で多くは３週間～６週間での研究結果である。運動の効果についての研究は数週間の短期間運動の結果を血糖値、インシュリンクランプ法によるインシュリン感受性、HbA1c の変化で判定している。また、運動だけでなく食事による調整をしている場合が多く、必ずしも運動の効果だけではない。

糖尿病に限らず、運動トレーニングと身体機能の研究において、短期間の結果に基づいたものが多い。あるいは疫学的研究として年代別に運動群と非運動群に分けて、いわゆる「横断的研究」で結論を出していることが多い。最大酸素摂取量（呼吸循環器能の指標）について、Horvath S.M らは一例であるが日常的に有酸素運動を実施している被験者の３５歳から９５歳に至るまでの最大酸素摂取量の変化を示している。横断的研究によればトレーニング群も非トレーニング群も加齢に伴う変化は直線的な機能低下を示すが、６５歳から急激にその能力が低下している。日本の石河は自身の６５歳から８０歳までのデータを示し７０歳から急激に能力の低下が生じることを示している。このように身体機能は直線的に変化するのではなく、ある年代から急激に低下することがあり、短期間の運動による変化で運動の効果を論ずることに問題が生じると思われる。

そこで、運動習慣が糖尿病あるいは糖尿病臨界者に与える影響を縦断的研究によって検討することが重要なことと考えられる。横断的研究に縦断的研究を重ね合わせることにより、糖尿病予防のための運動の処方箋が正しく行えると考えられる。本研究は１例であるが縦断的研究として現在、自転車エルゴメータを使用した運動を最大の 55%～60%の強度で週に６日間の頻度で実施している６６歳の男性の血液成分、体重、酸素摂取量、近赤外線分光法による筋酸素動態への影響を３年間検討してきた。その３年目のデータから運動がどの様な影響を与えるかを検討した。

２．調査報告および研究報告

被験者として３年前（平成２５年１１月）に受診した人間ドック健康診断で HbA1c：11,血糖値：223mg/dl、であり、糖尿病指摘された。本人は結果が通知された日から食制限は行わず自転車エルゴメータを使用して心拍数１２０拍/分の強度で２０分間の運動を毎日行い１ヶ月後に運動時間を６０分に延長し、平成２６年４月に（４ヶ月間の運動後）医師の診療を受診した。そのときの HbA1c：8.3%,血糖値：132mg/dl に低下しており、投薬や食事制限することなく運動のみで経過観察を行うことになった。平成２６年の１１月では HbA1c：6.4%、血糖値：130mg/dl で２７年１１月の検査では HbA1c：6.5%、血糖値：129mg/dl と基準よりは高い値を示しているが HbA1c、血糖値ともに低下した状況を維持している。運動時の酸素摂取量から１時間の消費エネルギー量は平均して 468kcal で心拍数は 125 拍/分で最大の 55%～60%である。酸素動態は運動初期では oxHb dxHb、toHb は変化するが５分程で定常状態を保ち、その後定常状態を運動終了まで維持している。また、運動時呼吸商は 0.98～0.93 を維持しており、糖質が有意なエネルギー源となっていると考えられる。その他、血清成分の血糖値、アルブミン、総蛋白、コレステロール、トリグリセライド、酵素（LHD, CPK,GOT,GPT,CPK-M、）炎症性Ｃ蛋白の運動前後の分析を行っている。酵素、炎症性Ｃ蛋白に運動後に異常値は見られなかった。総蛋白、アルブミン、コレステロール、トリグリセライドでは運動前後に有意な差は見られないが、血糖値は低下を示している。したがって、現在行っている運動は身体の過剰な負荷をかけているとは考えられず至適負荷と考えられる。運動によって劇的に血糖値、HbA1c の低下は見られないが、運動強度 55～60%で週に６日間１時間の自転車漕ぎ運動は糖尿病臨界者が血糖値をコントロールするための方法としては推奨できると考える。尚、さらにデータを分析してその効果を見たいと思っている。また、縦断的研究のひとつとして今後さらに継続したいと思っている。

３．今後の研究における課題または問題点

これまでの、データを詳しく分析して、知見を得ることおよびこの研究を継続して運動による影響を縦断的に研究したいと考えている。また、被験者を増やしたいが、糖尿病臨界者で運動を継続的に実施し、かつ、定期的に運動時の機能を測定できる被験者を得ることは難しい。現状維持で現在の被験者の運動による影響を継続して調査する予定である。

文献

1）M. Paternostro-Bayles ,et.al :Effect of life-style activity of varying duration on glycemic control in type Ⅱ diabetic women. Diabetes Care 12(1), 34-37, 1989.

2）V. Koivisto, et.al :Influence of physical training on the fuel-hormone response to prolonged low intensity exercise. Metabolism 31(2), 192-197, 1982.

3）D.H. Wasserman, N.N. Abumrad: Physiological bases for treatment of the physically active individual with diabetes. Sports Medicine 7, 376-392, 1989.

4）N. Totsuka, et.al. :Break point of serum creatine kinase release after endurance exercise. J.Appl.Physiol 93,1280-1286,2002.

5）R .Ross, et.al. :Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults.　Ann. Intern. Med. 162, 325-334, 2015.

6）村瀬　訓生、他：閉塞性動脈硬化患者に対する自転車エルゴメータによる通院型運動療法の効果. J. Jpn. Coll. Angiol. 43, 339-344, 2003.

7）佐藤　祐造：中高年者の糖代謝機能に及ぼす運動の効果．　栄養学雑誌　53(4), 239-246, 1995.

8）劉　殿玉、他：高血圧合併２型糖尿病患者における局所運動筋酸素動態に関する検討．　広島大学保健学ジャーナル　3(1), 69-74, 2003.

9）野村　昌弘、他：長時間運動後のエネルギー代謝に及ぼす影響．心臓 29(4), 19-21, 1997.

10）K.F. Eriksson and F. Lindgarde：Prevention of type 2(non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise-The 6-year Malmo feasibility study-. Diabetologia 34, 891-898, 1991.

11)Horvath S.M. and Borgia J.F. :Cardiorespiratory gas transport and Am. Rev. Respir. Dis. 129 Supple:68-71,1984.

12)Zierath J. R. and Wallberg-Henriksson H. :Exercise training in obese diabetic patients. Sports Med. 14,171-189, 1992.

13)Ishiko T. :My physical fitness and physical conditioning. Adv. Exerc. Sport Physiol., 5(3), 55-59, 1999.

手遊び、指遊び体操による地域高齢者の社会交流促進策の検討

神野　宏司（ライフデザイン学部健康スポーツ学科）
岩本　紗由美（ライフデザイン学部健康スポーツ学科）
坂口　正治（ライフデザイン学部健康スポーツ学科）

１．研究の背景

男女ともに平均寿命が80歳を超える我が国は世界が今後迎える超高齢社会の先頭に立っており、今後迎える様々な問題に対する解決策が世界に対する有用な情報となるといえる。高齢者の健康問題としてフレイル、認知症は重要な問題といえる。厚生労働省は2011年の推計値として65歳以上の高齢者のうち、認知症患者が462万人、予備軍に位置する軽度認知障害者を約400万人と推計しており、この数値は今後高齢化率の高まりと共に増加することが懸念されている[1)]。

また、一人暮らし高齢者の増加も懸念される。高齢社会白書（2015年）によると2010年の一人暮らし高齢者は男性18.1%、女性20.4%であり、この数値もまた増加することが確実とみられている。一人暮らしの高齢者では会話する機会が減り、それが認知機能への悪影響に繋がることが懸念される。高齢者の健康に対する社会的関係の効果について研究が蓄積されており、社会的サポートは都市部在住者の方が農村部よりも低い、情緒的サポートの得やすさ、社会参加が多いことが弾性の早期死亡に予防効果があったとする前向きコホート研究も発表されている[2)]。さらに、参加するスポーツや趣味の会など参加する数が多いほど要介護になりにくいという報告[3)]や社会参加の機会単に社会参加するにとどまらず、役割を担って参加している男性ではうつ傾向になる確率が7分の1にまで低下することが報告されている[4)]。

このように社会とのつながりが健康に関連するとの報告に呼応するように地域では認知症カフェなど交流を促す場作りも行われているが、「認知症（予防）のため」では参加しづらい高齢者も多いものと考えられる[5)]。

J.デュマズディエ[6)] は、その著『余暇文明へ向って』東京創元社（1972)の中でレクリエーションには「休息」、「気晴らし」、「自己啓発」の要素があり、気分を変え、より良い人間関係を作ることに関連し、さらに新しい人間関係作りにも影響をもつといえる。そこで本研究では一人でも行え、さらに対人交流を促す左右非対称の動作を用いた手遊び、指遊び、上肢の運動をさらに歌を歌いながら行うことで無意識に脳活動を活性化することを目的としたプログラムを開発した。これは初めて体験するものの大半が上手に出来ないため、上手い、下手を気にせず実施可能であり、コミュニケーションの手段となることを期待して作成した。

以上のことから、本研究は地域在宅高齢者を対象に作成した手遊び、指遊び体操が参加者間の会話時間及び活動量の促進に影響するかを検討することとした。

２．調査報告および研究報告

【方法】

A. 対象者

A 市に在宅し、定期的に交流している高齢者グループに対して研究の主旨を説明し、調査協力に同意の得られた７名（男性：３名、平均年齢 76±2 歳、女性：４名、平均年齢 78±3 歳）を研究参加者とした。

B. 測定・調査

測定にはリストバンド型活動量計　SilmeeW-10（東芝（株））を用い、歩数、および会話時間を計測した。本器は 3 次元の加速度計、およびマイクを内蔵することで歩数および会話時間を計測している。解析アルゴリズムが公開されていないが、擬似的な条件を作り確認したところ、誤差は約 5%程度であったため、計測結果をそのまま採用した。また、終了後に感想をインタビュー形式で聴取した。

C. 体操

我々の研究グループが予め作成した手指、上肢を左右非対称に音楽に合わせて動かす 5 種類の手遊び、指遊びプログラムを用い、一時間の交流会においてプログラムを指導した場合と指導しない場合の各 1 回、対象者の活動量、会話量を計測した。指導の後には交流会の参加者間で相互に披露し合う時間を設けた。最後に参加者に対して有用感および実施容易性についてのインタビューを行った。

D. 統計解析

プログラムを用いた介入の有無による差の検討に ManWhitney-U 検定を用いた。危険確率として V%と設定し、５%未満を有意さありと判定した。なお、解析には IBM 社製 SPSS ver. 24 を用いた。

【結果】

A．会話量

交流会時間中の平均会話時間を図 1 に示した。プログラムの有無により平均１５分の会話時間が約２５分へと増加することが確認された。ただし、会話時間は個人差が大きく、統計上の有意さは確認できなかった。会話時間はプログラムがない状態でも活動時間の約５０%近くで会話している参加者もいたものの、大半は 10 分未満しか見られなかった。それに対してプログラムを導入した場合、10 分未満の参加者はなくなり、積極的な会話が交わされたことがうかがわれた。これにはプログラムとともに相互の交流形式を導入したことが貢献した要因と考えられる。とはいえ、プログラムがきっかけとなったことはアンケートからも示唆される結果と考えられる。

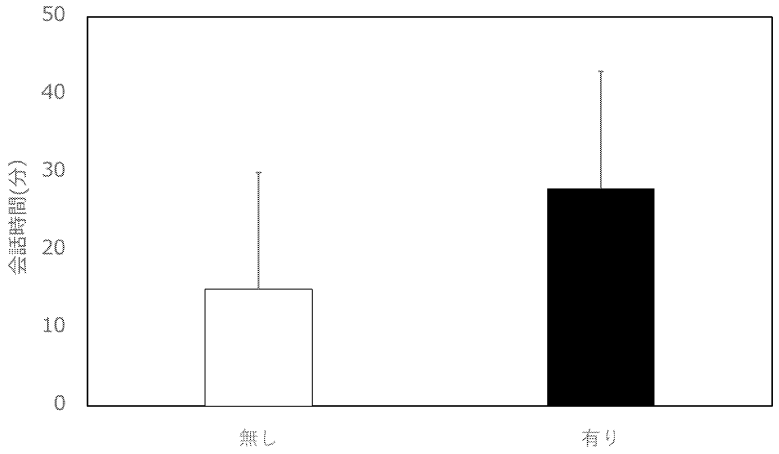


図1　プログラムの有無と会話時間

B．歩数

交流会時間中の歩数もプログラムのない時の平均785歩から平均1256歩へと上昇傾向を示した。しかしながら、歩数も会話時間と同様個人差が大きく、有意さの確認には至らなかった。

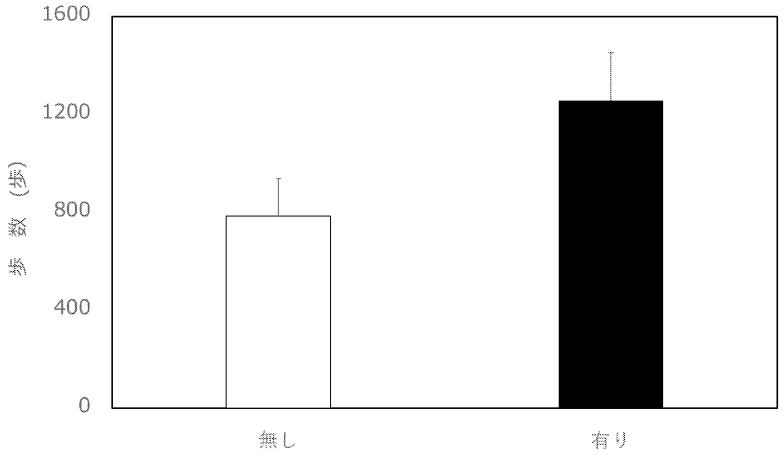


図2　プログラムの有無と活動時間中の歩数

C．インタビュー

プログラム実行後のアンケート結果を表１に整理した。概ね好評な感想が得られたものの、左右の手、指で異なる動作を音楽に合わせて実施するのは容易ではなく、指導者の見本がなくては溺愛という感想は７命中６名に共通する感想であった。

表1　インタビュー結果の要約

●良い点
▫ 声を出すと気持ちよい
▫ 難しいが、頭を使っている気がする
▫ 体操がきっかけになり話が弾んだ
●要検討
▫ 一人でする自信は無い
▫ 指導者がいないと高齢者だけでは継続できないと思う

３．今後の研究における課題または問題点

本研究結果より考案した手遊び、指遊びのプログラムにより、高齢者の身体活動量（歩数）のみならず、会話時間にも増加を期待できる傾向が得られたことから、高齢者の対人交流を促進する可能性があることが伺われた。しかしながら、本研究結果は明確な有意さを示したものではないことからまず、内的妥当性に関する整理、追加研究が必要と考えられる。さらに外的妥当性については施設入所高齢者や在宅であっても初対面同士の高齢者が円滑にコミュニティを構成するために有用であるかを確かめるなどの研究が必要である。また、会話時間に増加が期待されるもののコミュニケーションとしての深さなど質の評価は明らかではない。最近の研究ではウエアラブル機器が進化し、労働現場での生産性など今まで定量化が難しかった分野でも研究が進んでいることからそれらの知見により会話の質的評価なども可能となることが期待できる。

いずれにせよ本研究で用いた手遊び、指遊びのプログラムは高齢者同士だけではなく、多世代での対人交流手段となることも期待できることから、さらなる研究が期待される。

文献

1）厚生労働省（2014）認知症施策の現状について　社保審－介護給付費分科会 第 115 回（H26.11.19）参考資料１.

2）岸 玲 子,築 島 恵 理（1999）農村 における高齢者の健康状態 と社会的支援およびネットワークの現状 と保健福祉の課題. 日農医誌 47, 819～827.

3）Satoru Kanamori , Yuko Kai, Jun Aida, Katsunori Kondo, Ichiro Kawachi, Hiroshi Hirai, Kokoro Shirai, Yoshiki Ishikawa, Kayo Suzuki, The JAGES Group（2014）Social Participation and the Prevention of Functional Disability in Older Japanese: The JAGES Cohort Study. PlosONE.9. e99638.

4）Takagi, D., Kondo, K., & Kawachi, I. (2013). Social participation and mental health: moderating effects of gender, social role and rurality. BMC Public Health, 13:701. doi: 10.1186/1471-2458-13-701.

5）内閣府(2014）平成 26 年版高齢社会白書（全体版）.

6）J.デュマズディエ （1972） 『余暇文明へ向って』 東京創元社

健康寿命をのばそうプロジェクト

岩本　紗由美（ライフデザイン学部健康スポーツ学科）
杉田　記代子（ライフデザイン学部健康スポーツ学科）
神野　宏司（ライフデザイン学部健康スポーツ学科）
大迫　正文（ライフデザイン学部健康スポーツ学科）
寺田　信幸（理工学部生体医工学科）

１．研究の背景

超高齢社会であるわが国において「健康寿命の延伸」は、健康日本21（第二次）の主題であり、平均寿命と健康寿命（日常生活に制限のない期間）との差の縮小が課題となっている[1)]。既に、身体活動や運動を多く行っている人は、身体活動や運動が少ない人と比較して循環器疾患[2)]やがん[3)]などの発症リスクが低いことが実証されており、厚生労働省からも健康寿命の延伸と健康格差縮小のための具体的な目標として、身体活動・運動の改善に関する目標を具体的に掲げている（表1）[1)]。表1は健康日本21（第二次）の開始年度である2010年の現状の数値を取り上げ、2022年までに日常生活における歩数と運動習慣者の割合の増加を目指すということを示している。

表1. 身体活動・運動の改善に関する目標

項目	現状	目標
①日常生活における歩数の増加	20歳～64歳	
	男性 7,841歩	男性 9,000歩
	女性 6,883歩	女性 8,500歩
	65歳以上	
	男性 5,628歩	男性 7,000歩
	女性 4,584歩	女性 6,000歩
	（2010年）	（2022年度）
②運動習慣者の割合の増加	20歳～64歳	
	男性 26.3%	男性 36%
	女性 22.9%	女性 33%
	65歳以上	
	男性 47.6%	男性 58%
	女性 37.6%	女性 48%
	（2010年）	（2022年度）

文献1）図表3-1-16改変

現在の日本は健康日本21（第二次）を受けて、各自治体を中心とした「健康寿命の延伸」のために「高齢者の健康」に着目し、65歳以上の高齢者への身体活動や運動の推進は積極的におこなっているものの、就労期の年代に対しての国家的方策は具体的に展開されていない。しかし、表１からもわかるとおり65歳以上の高齢者より就労期年齢の運動習慣の割合が低いことが明らかとなっている。

健康寿命延伸のためには高齢者の身体活動や運動の習慣化はもとより、就労期からの身体活動・運動習慣が重要となるが、就労のために身体活動や運動のための時間を確保することが難しい現状もある[4)]。そこで、本研究は就労期にある人を対象に生活習慣、身体活動や運動習慣について現状調査を行い、就労期間身体活動や運動の習慣化についての方策を検討することを目的としている。

２．調査報告および研究報告

【方法】

A. 対象者：事務作業が基本的な業務となる小規模事務所に勤務している 25 歳から 65 歳までの就労者 19 名（男性：8 名、女性：11 名）を対象とし、研究の主旨について紙面して説明し、調査協

力を依頼した。調査期間は平成 28 年 10 月 11 日～11 月 23 日であった。尚、本研究は東洋大学ライフデザイン学部倫理委員会により承認を得た後に実施した。

B. 調査内容：調査の内容は１．生活スタイル（起床時間、就寝時間、睡眠時間、食事の有無と時間、喫煙および飲酒習慣）と２．運動習慣の実態（運動習慣の有無、強度、頻度、10 分以上の歩行の有無、1 日の座位時間と運動習慣についての自由記載）[5] についてアンケート調査を行った。アンケートの配布方法は事業所長からの配布とし、回収は回収ボックスに自由に投函できる形式とした。

【結果】

アンケートの回収率は 47.4%（9 名/19 名）であり、有効回答率は 100%（無記入は無回答扱いとした）であった。

A. 回答者の基礎データ

9 名の回答者の内訳は男性 4 名、女性 5 名であった。9 名の年齢構成は表 2 に示す。

表2. 回答者の年齢構成

年齢	（歳）	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～60
	（人）	1	0	1	4	2	0	1

B. 生活スタイル

起床時間は「5:00～5:30：3 名」、「5:31～6:00：1 名」、「6:01～6:30：9 名」であり、就寝時間は「22:00～22:59：1 名」、「23:00～23:59：6 名」、「0:00～0:59：2 名」、睡眠時間については「5 時間台：3 名」、「6 時間台：5 名」、「7 時間台：1 名」であった。

食事については、回答者全員が朝食（「6:00：2 名」、「6:30：2 名」、「7:00：5 名」）、昼食（13:00：9 名）、夕食（「18:00：1 名」、「19:00：5 名」、「20:00：１名」、「無回答：2 名」）を取っており、それぞれの食事に野菜をとるなど気をつけていることがある回答者もいた。好き嫌いに関しては 3 名があり、6 名はなしと回答している。間食については 4 名がとる、4 名が時々とる、1 名がとらないと回答した。喫煙習慣は 9 名がなしと回答し、飲酒習慣（週 1 回：2 名、無回答：1 名）について 3 名がある、6 名がなしと回答した。

C. 運動習慣の実態

運動習慣の実態として、「１．私は現在運動をしていない。またこれから先もするつもりはない。」「２．私は現在運動をしていない。しかし近い将来（6 ヶ月以内）に始めようと思っている。」「３．私は現在運動をしている。しかし定期的（1 回 30 分以上の運動を、週 2 回以上）ではない。」

「４．私は現在定期的（1 回 30 分以上の運動を、週 2 回以上）に運動している。しかし始めて 6 ヶ月以内である。」

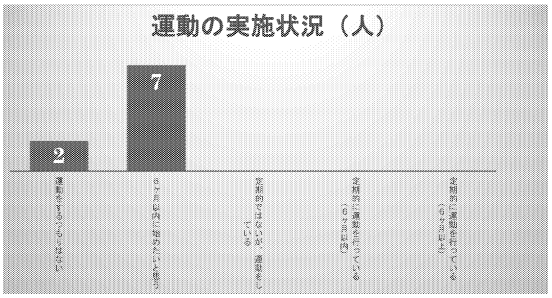


図 1. 運動の実施状況

「５．は現在定期的（1回30分以上の運動を、週2回以上）に運動している。また6ヶ月以上継続している」の5項目から選択してもらった結果を図1に示す。9名中7名は「私は現在運動をしていない。しかし近い将来（6ヶ月以内）に始めようと思っている。」を選択し、2名は「１．私は現在運動をしていない。またこれから先もするつもりはない。」を選択している。

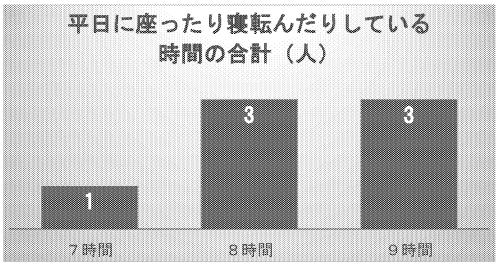


図 2. 平日に座ったり寝転んだりしている時間の合計

「強い身体活動を行う日は1週間のうち何日ありますか」の質問に対して「ある：1名（2回/週）」「なし：7名」、「無回答：1名」であった。「中程度の身体活動を行う日は1週間のうち何日ありますか」の質問に対して「ある：1名（1回/週）」、「なし：7名」、「無回答：1名」であった。「10分間以上続けて歩くことは1週間のうち何日ありますか」の質問に対して「ある：7名（7回/週：1名、6回/週：2名、5回/週：3名）」「なし：1名」、「無回答：1」）であった。

「平日に座ったり寝転んだりして過ごしている時間（睡眠時間除く）は何時間ですか」の質問に対しての回答を図2に示す。「7時間：1名」「8時間：3名」「9時間：3名」であった。

３．今後の研究における課題または問題点

本研究結果より今回の調査に参加した回答者について、数名の回答者は睡眠時間の確保が少ない[6]傾向にあるが、食事に関してはほとんど全員が欠食や極端に遅い時間の夕食もなく、加えて、喫煙、飲酒習慣もないことから生活スタイルにおいては健康に気をつけた生活をしていることが示唆された。

運動習慣の実態について、回答者の半数以上が「現在運動をしていないが近い将来に始めようと思っている」と回答しており、運動に取り組む姿勢を表明している。回答者全員が現在運動習慣はないものの、「10分間以上続けて歩くこと」については回答者の半数以上が取り組んでいる。今回の回答者は生活スタイルの結果からもわかるように健康に気をつけた生活をしている回答者であるため時間のない中で身体活動量を確保するための自主的に取り組んでいると示唆される。

勤務形態が事務業務であることから1日の座位時間が多くなる傾向になることは否めないが、今回の調査においても最も短い回答者でも7時間と回答している。座位時間が長いことは健康への大きなリスクであるとの研究報告が世界でも多く発表されており[7]、現在ではいかに座位時間を減らすことができるかの介入研究がなされている[8]。

勤務形態が事務業務である人々の身体活動や運動の習慣化についてのどのような方策であれば無理なく継続的に身体活動量を上げ運動の習慣化につなげられるかについて具体案を提示することが今後の課題である。

文献

1)厚生労働省　平成26年版厚生労働白書　健康長寿社会の実現に向けて～健康・予防元年～（本文）
http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/14/　2016年12月26日

2）福島教照 井上 茂（2015）「身体活動・運動と循環器疾患」心臓（47）1　p.9-16,

3）Manami Inoue et al.,(2008) 「Daily Total Physical Activity Level and Total Cancer Risk in Men and Women: Results from a Large-scale Population-based Cohort Study in Japan 」*American Journal of Epidemiology* 168(4) p.391–403

4）富士通総研　河野 敏鑑（2009）「労働拘束時間が運動習慣に与える影響について -「健康会計」に向けた企業と社会にとっての新たな視点」http://www.fujitsu.com/jp/group/fri/report/research/2009/report-335.html

2016 年 12 月 26 日

5）村瀬訓生 勝村俊仁 上田千穂子 井上茂 下光輝一（2002） 身体活動量の国際標準化－IPAQ 日本語版の信頼性, 妥当性の評価－ 厚生の指標 49(11), p.1-9

6）厚生労働省　「健康づくりのための睡眠指針 2014」
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf

2016 年 12 月 26 日

7）Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW.（2011）「Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011」*American Journal* of *Preventive Medicine　41(2)* p.207-215

8）柴田愛　石井香織　井上茂　岡浩一郎（2014）成人を対象にした座位時間を減らすための介入研究のシステマティックレビュー　運動疫学研究 16（1）p.9-23

「高齢期におけるケアプラン」グループ紹介

ライフイノベーション研究所　研究員
グループ責任者　金子　光一

「高齢期におけるケアプラン」グループは、朝霞キャンパスのライフデザイン学部生活支援学科と白山キャンパスの社会学部社会福祉学科に所属する研究員が、それぞれの専門領域の知識を基盤として研究に参画している。ここでは、本グループが 2016（平成 28）年度中に取り組んだ「高齢者の暮らしとそれを支えるシステム」に関する研究成果の一部を紹介する。

朝霞キャンパスに属する山本美香研究員と早坂聡久研究員は、主に「高齢者の暮らし」に焦点を当て調査に基づく研究を行った。

まず、山本研究員は、高齢化と団地の問題が不可避な課題となっている東京都北区を調査対象として、北区 UR の豊島 5 丁目団地で行われた自治会調査（「豊島団地における 70 歳以上高齢自治会員に対する実態調査」）のまとめと、ライフデザイン学部の山本ゼミの学生による訪問聞き取り調査の結果の一部を掲載している。

また、早坂研究員は、特別養護老人ホーム（以下、「特養」）の待機者問題に焦点を当て、今般の特養利用の厳格化が与えた影響とともに在宅生活を継続する阻害要因の分析を行った。具体的には、首都圏以外で特養待機者の多い宮城県を対象とし、県内の市町村別の特養入所申込者の経年変化を検証し、同時に仙台圏以外の町村部の二つの施設で行った調査に基づく分析を通して、在宅生活を継続する阻害要因と特養利用の厳格化の課題を明らかにしている。

次に、朝霞キャンパスの高野龍昭研究員と白山キャンパスに属する三人の研究員は、「支えるシステム」に力点を置いて研究を進めた。

まず、高野研究員は、介護および介護保険をめぐる社会状況を踏まえて、介護保険制度における給付費の効率化のための保険者およびケアマネジメント機関の支援策とその課題を探究した。特に、岩手県釜石市（在宅医療介護連携推進事業）と宮崎県新富町（地域ケア会議）での調査に基づく考察を行い、今後検討しなければならない課題を提示している。

また、白山キャンパスの加山弾研究員は、昨年度に引き続き、都市において孤立化する高齢者に焦点を当て、文京区富坂地区をフィールドとした調査結果を分析している。具体的には、在宅高齢者に対する地域見守り・支援の媒体としての ICT システム「TRITRUS」に着目し、その活用可能性や効果について住民が開設したコミュニティ・カフェを拠点とした見守りの実践を通して検証している。

さらに、伊奈川秀和研究員は、インセンティブの弱い制度として出発した介護保険制度が、介護予防などの面でインセンティブ重視の流れが強まっている近年の傾向を踏まえて、医療保険制度と比較検証しながら、介護保険におけるインセンティブのあり方と今後の課題を明らかにしている。

最後に、本グループの取りまとめ役の金子が、「つなぐ社会」を構築するために必要な公的部門の役割と責任について論じている。まず、2016（平成 28）年 7 月 15 日に厚生労働省から出された「『我が事・丸ごと』地域共生社会実現本部について」において、公的責任の範囲がどのように設定されているかを検証し、次に「つなぐ社会」を構築するためのシステムの構造化と共に公的責任の範囲を検討した。

2017（平成 29）年度は、健康寿命の延伸という点からは、人々の暮らしを支える居住環境に焦点を当てた研究が展開できればと考えている。

「高齢期におけるケアプラン」

研究報告

団地に居住する高齢者の健康と生活に関する調査研究
～東京都北区ＵＲ豊島５丁目団地の調査から～

山本　美香（ライフデザイン学部生活支援学科）

Ⅰ．研究の背景

現在、日本は急速に超高齢社会を迎えているが、団地（集合住宅）における高齢化は、全国平均と比較しても速いスピードで高齢化が進んでいる。「限界集落」とは、以前であれば中山間地を指したが、今では都心部の団地の様相を指すようにもなっている。

都心部の集合団地における「限界集落」化は、中山間地のそれとはまた別の問題を呈する。地域の紐帯が希薄であり、住民間の共同意識・共同作業が少ないことから、互助による援助活動が望めないのだ。こうした「特殊性」について、都心部の団地（集合住宅）の高齢者に関する実態や今後の課題を明らかにする必要がある。

今回の調査研究の対象は、東京都北区である。北区は東京都下で最も高齢化率が高く、また都営住宅やUR都市機構の大規模団地が多い。北区にとっても高齢化と団地の問題は不可避な課題となっている。

東京都北区URの豊島５丁目団地（以下、豊島団地とする）において、東洋大学ライフデザイン学部生活支援学科生活支援学専攻の山本ゼミに所属する3年生１０名が、訪問聞き取り調査を実施した。

Ⅱ．調査研究報告

１．　調査対象

2014年に自治会が実施した「豊島団地における７０歳以上高齢自治会員に対する実態調査」（以下、学生が行った調査と区別するために「自治会調査」とする）において、「今後、自治会役員の声かけ・見守りを希望する」と回答した住民（自治会会員）で、６号棟居住者に訪問調査を実施した。「訪問調査」を行う学生は、この「自治会調査」を事前に勉強し、豊島団地における高齢者の特性を理解してから調査に臨んだ。

（＊自治会調査には、大学側は関与しておらず、自治会がまとめた集計結果を分析した。）

２．　調査方法

調査票を用いた半構造化面接を実施。学生が２人～３人組になって、自治会役員と一緒に、高齢者の自宅を訪問し、聞き取り調査を行う。一戸あたりの調査時間は３０分～１時間。ヒアリングの内容は、調査員が詳細にメモをとるようにして、調査後、すぐにまとめを行うようにした。

３．　調査時期

2016年8月～2016年12月

４．　調査項目

対象者の属性（生別、年齢、家族形態、子どもの有無と居住場所、経済状況）、日常生活の過ごし方、イベントへの参加状況、交流の場と機会への参加希望、生活上の課題、将来、介護が必要になった際の対応について

５．　調査結果

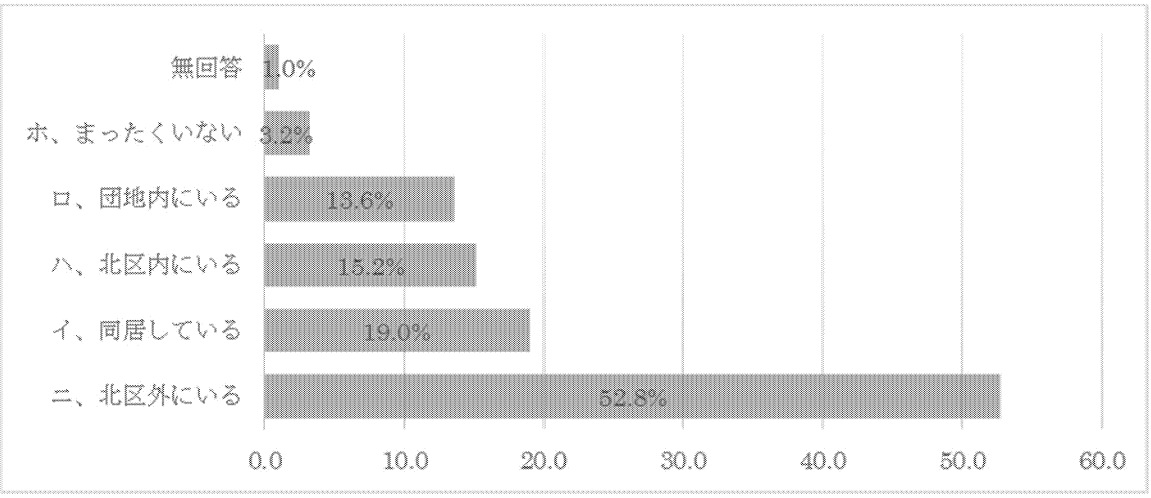
（１）「自治会調査」にみる豊島団地居住の高齢者の属性

「自治会調査」は、2014年2月に、豊島団地に居住する７０歳以上の自治会会員3,400世帯に対して実施した。ここではまず豊島団地の高齢者の概要を把握するために、「自治会調査」の分析結果をまとめておく。

①　基本的属性は次の通りである。「男性」258 人（37.7%）、「女性」425 人（62.2%）で、「女性」のほうが多い。年齢は、「70 歳～75 歳」が最も多く 247 人（36.1%）、次いで、「76 歳～80 歳」215 人（31.4%）、「81 歳～85 歳」124 人（18.1%）、「86 歳以上」74 人（10.8%）の順となっている。「同居者の有無」では、「同居者はいない」が 307 人（44.9%）と最も多く、半数近くが単身世帯であることがわかる。次いで、「70 歳以上の方と同居」234 人（34.2%）、「70 歳以下の方と同居」109 人（15.9%）、「70 歳以上の方と 70 歳以下の方と同居」30 人（4.3%）となっている。この結果からは、3 世代同居は少なく、高齢夫婦世帯が約半数いることがわかる。

②　緊急連絡できる親族の有無

【表１】緊急連絡できる親族の有無と所在地



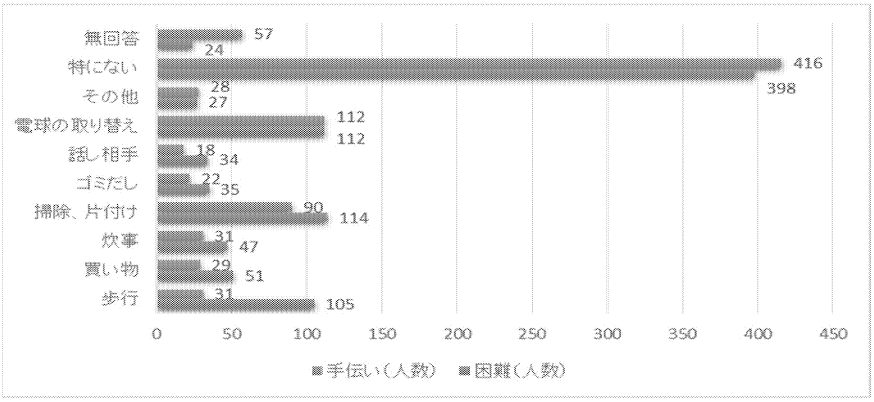
「北区外にいる」と答えた方が361人（52.8%）で最も多い。緊急の内容によっては、近隣の援助を必要とする事例があると考えられる。

③　健康状態

「まあまあ良い」443人（64.8%）が圧倒的に多数を占めた。「良い」131人（19.1%）、「悪い」67人（9.8%）となっており、多くがある程度の健康状態を保っている。しかし、「とても悪い」7人（1.0%）、「訪問介護を受けている」29人（4.2%）とした者もおり、今後、年齢があがってくるにしたがって、健康状態が悪い者や介護保険を受けている者も増えていくことが推測される。

④ 日常生活で抱えている困難および手伝ってほしいと思うこと

【表２】日常生活で抱えている困難および手伝ってほしいと思うこと



「日常生活で困っていること」「手伝ってほしいこと」ともに、「特にない」が多い。これは健康状態が「良い」と回答したものが８割以上いることからも予測される結果である。

だが、「困っていること」に注目すると、「掃除、片付け」や「電球の取り換え」、「歩行」などがあげられる。「手伝ってほしいこと」も同様に、「電球の取り換え」「掃除・片付け」が多くなっている。

⑤ 外出状況

「１週間に一度以上は外出するか」の問いに対して、「はい」が642人（93.9%）とほとんど人が外出している結果となった。ただ、「いいえ」とした者も34人（4.9%）おり、その理由や外出頻度なども配慮する必要がある。

バスや電車といった交通機関を使用しての外出状況に関する設問に対しては、「週に１度以上」477人（69.8%）、「月に１度以上」142人（20.7%）と９割以上が交通機関を利用して外出している。このことは、交通機関を利用できる程度の心身の健康状態が保持されていることを表している。

⑥ 交流状況

設問としては、「一日に一度は誰かと会話しているか」という内容である（複数回答）。最も多かったのは「友達や知り合いと話している」375人（54.9%）で、次いで、「同居人と話している」327人（47.8%）、「電話で話している」271人（39.6%）、「店の人と話している」157人（22.9%）となっている。「だれとも話さない日がある」も108人（15.8%）おり、少なからず孤立化している者が存在する。先述した外出状況では９割の者が外出していたが、外出先ではだれとも話すことなく自宅に戻る者もいるという状況がある。

⑦ 「支え合い活動」および「支え合い学習会」「映画会」への参加について

自治会が行っている「支え合い活動」の認知度を聞いているが、「はい」250人（36.6%）、「なんとなく知っている」208人（30.4%）となっており、ある程度認知されている。一方、「いいえ」も214人（31.3%）おり、約３分の１はこうした活動があることを認識していない。

「学習会」への参加については、「参加したことがない」が620人（90.7%）と圧倒的に多かった。その理由としては、「知らなかったから」212人（31.0%）、「都合がつかなかったから」141人（20.6%）が半数を占める。

「映画会」への参加についても「ない」が588人（86.0%）と大部分が参加していない。理由は「知らなかったから」143人（20.9%）、「都合がつかなかったから」134人（19.6%）となっている。「興味がなかったから」が124人（18.1%）と２割弱おり、映画会の内容の再検討も必要である。

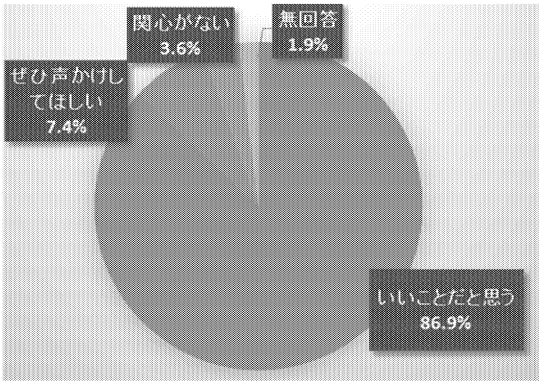
自治会主催の「学習会」や「映画会」の参加が非常に少ないことについては、一面では、こうした会がなくても住民は自分たちで楽しみや集まりを持っており、必要性を感じていないともいえよう。しかし、一方で、住民同士の交流という点からみると、交流が非常に希薄であるともいえる。

⑧ 「声かけ運動」について

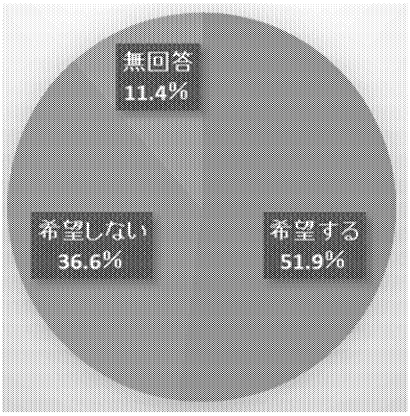
隣近所や同一フロアでの「声かけ運動」の是非を聞くと、約９割の者が「いいことだと思う」と回答した。

しかし、自分が「声かけ」を希望するかという設問には、「希望する」355人（51.9%）、「希望しない」250人（36.6%）となっており、希望者は半数程度となる。

【表3】「声かけ」をどう思うか



【表４】「声かけ」を希望するか



⑨ 地域包括支援センターによる相談の認知度

本団地における地域包括支援センターの出張相談窓口に関する認知度では、「知っている」400人（58.5%）、「知らなかった」235人（34.4%）となっている。「すでに行ったことがある」は33人（4.8%）と少ない。

⑩ 「自治会調査」のまとめ

80歳代よりも70歳代が多く、健康状態も比較的良い人が多いことから、T団地では現時点では、多くの支援が必要な人は少ないといえよう。しかし、「歩行」に不安がある者、「掃除、片付け」「電球の取り換え」といった家事援助が必要な者も少なからずおり、日常生活援助が今後いっそう必要になってくることが予測される。話し相手がいなかったり、緊急時でも連絡できる親族が全くいないとする者もおり、孤立化が懸念される。

（２）訪問調査にみるT団地の高齢者の実態

全体で　34人に訪問調査を実施した。今回は、まとめがすべて終了していないため、まとめが終わっている２２人について分析した。

【表５】訪問調査の対象者一覧

事例	性別	年齢	家族形態	経済状況	日常生活	子どもの有無と交流	イベント	生活の課題
A	女性	70	独居	夫の遺族基礎年金	ヘルパー週1利用。包括訪問月1. 外出時々あり。通院月1	子は死亡。他都市に住むいとこと交流	昔は参加していたが、体調が悪くなってからは人と会いたくない	医師から外出を勧められている。
B	女性	72	夫婦世帯	夫仕事あり。	週1で買い物。趣味はフラダンス月に3回	娘二人（都内在住）と年に数回会う。	お祭りや映画会に参加。交流は楽しい。	肥満気味が困る。気軽に集まる場所がほしい
C	女性	74	夫婦世帯	夫仕事あり	友人と交流。川柳と俳句が趣味	子ども3人、夫の連れ子3人。他県に在住。	不参加。年寄り仲間は好まない。もっと年齢がいったら参加する	困っていることはない。見守り訪問も不要
D	女性	75	夫婦世帯	不明	2週間に1回往診。外出は買い物程度。夫は介護サービス利用	子どもは3人。他都市に在住	部屋から見学する。参加はしない	体の痛み
E	男性	75	独居	年金(厚生年金？)	外出は散歩程度。食事は自炊。	子ども2人。孫もいるが3年前にあったきり。	不参加。	訪問調査後に、故郷の姉と同居する予定
F	女性	77	孫と同居	不明	週4回の勤務。友人と美術館に行く	子どもは一人。他都市に在住。昨年より孫と同居	不参加。	家賃が高い。孫は収入を入れてくれない。部屋は二つもいらない
G	男性	77	夫婦世帯	金銭的余裕がない	外出は少なめ。「老人クラブ」の責任者をしている。	なし	よく声をかけられる	家賃が高い。別の号棟に移動したいが空き部屋がない
H	女性	77	子と同居	苦しい。子はお金を入れてくれない	団地内でボランティア活動。月1回通院。	同居の息子とはあまり顔を合わせない。	目が悪いので参加しない。今後、交流会があっても参加しない。	息子と交流がないこと。障害のため消極的
I	女性	78	夫婦世帯	夫の厚生年金と退職金	夫の介護で忙しい。週3回通院。	子どもは一人。同一区に在住。たまに食事に行く	以前はフロア長も務めた。新年会に参加。	介護で精一杯。自分も弱ってきている。遠方の墓に通えない
J	男性	79	独居	貯金(基礎年金も？)	週に数回介護サービスで入浴。外出あり。大体はベッドで生活。	なし。妻は50年前に他界。	自治会役員、友人などが自宅にきてくれる。	腰痛で歩行困難。誰かい食事を作ってほしい
K	女性	70代	夫、子	夫婦ともにパート	外出は毎日。友人や家族と旅行に行く	子ども2人。	軽い見学のみ	血圧が上昇気味。めまい。
L	女性	70代	夫婦世帯	夫仕事あり。	外出は毎日。電車も使う。スナックやカラオケも行く。	子ども一人、同一区に在住。	不参加。土日に開催されるので都合が合わない。今後も行かない	血圧、コレステロールが高い。
M	男性	80	夫婦世帯	不明	通院。デパートなどにも行く。テレビをみるのが趣味	子ども2人。他都市在住	不参加。集まりが苦手	通院、緊急時に助けがほしい。
N	男性	81	夫婦世帯	不明	週に2～3回外出。競馬や友人との交流など。	子ども2人。一人はT団地。一人は他都市在住	あまり参加しない。最近出不精。	最も気になるのは金銭面。夫婦とも手術したことから不安。
O	男性	81	夫婦世帯	厚生年金	通院。最近まで体調を崩していた。散歩は毎日。	子ども1人。他都市在住。	ラジオ体操には参加するが、他のイベントは不参加。	腰痛。そのほか。服薬。
P	男性	81	夫婦世帯	厚生年金	毎日散歩。巣鴨にも行く。旅行好き。	子ども1人。他都市在住	団地内に友人はいる。	服薬。腰痛
Q	男性	86	独居	厚生年金	ほぼ毎日買い物に行く	きょうだいが二人いる	祭りが好き。新しく集まる場所は不要。	特にない
R	男性	87	夫婦世帯	年金(厚生年金？)	現在も仕事をしている。月15回、午前中就労。カラオケに行く	子ども2人。	よく参加する	特にない
S	女性	90代	独居	遺族年金	自転車に乗って外出。バスもよく利用する。隣人と話す。	子ども3人。他都市在住。	ラジオ体操に参加。イベントにも参加するようにしている。	特にないが、「認知症ぼけよ」という。
T	男性	91	独居	不明	毎日散歩。遠方にも外出する。小説を書くことが趣味。	子ども4人。他都市在住。	参加している。祭りも見学し楽しんでいる。近隣の人とよく話す。	喘息など。時々ひどくなる
U	男性	不明	夫婦世帯	年金	週5～6日外出(買い物やパチンコ)。旅行好き	子ども1人。	祭りが好き。老人会にも参加している。集まれる場所がほしい	腰痛
V	男性	不明	夫婦世帯	不明	妻と買い物。車も運転している	実子はいないが、姪たちと交流がある	参加している。元自治会責任者。つながりが大切と思う。	特にない

① 対象者の基本属性

「男性」が12人、「女性」が10人である。調査対象は、70歳代が12人、80歳代が７人、90歳代が１人、不明（回答せず）が２人である。家族形態としては、「夫婦世帯」13人、「独居」６人、「夫と子どもと同居」1人、「孫と同居」1人となっている。

介護保険の利用の有無については、本人が利用している者は２事例あった（事例A・事例J）。

② 経済状況

「経済状況」については、年金の有無や種類などがすべて聞き取りができていないため、十分な比

較ができなかった。７０歳代では、本人自身が就労している事例もあり（事例K、事例R）、また、本人の配偶者である夫が仕事をしている例もある（事例B、事例C、事例K、事例L）。就労の理由は年金だけでは不足という側面もあるかもしれないが、可能な限り働くという意思の表れとみることもできよう。

相対的にみて厚生年金の受給者が多く、生活にそれほど困窮している様子はうかがえなかったが、「金銭的に余裕がない」が3人（事例G, 事例H、事例N）、また「家賃が高い」と回答した者も２名いる（事例F, 事例H）。子どもや孫と同居していても、彼らからは金銭的な援助がなく生活が困窮している。

③ 日常生活

外出頻度は比較的高く、「毎日」とする者も多い。電車やバスを使っての外出も行われており、趣味の会や友人との交流などもある。全体的な傾向としては、引きこもりなどの問題を抱えている者は少ないといえる。

しかし、「外出」と健康状態は関連が見られた。体調が悪かったり、障害がある者などは、「外出が時々」や「あまり外出しない」と答えている。しかし「外出が毎日」と回答しても、健康状態が良いとはいえず、食品を買うために外出せざるをえない者もいる（事例J）。

④ イベントへの参加

今回の訪問調査の主たる目的の一つは、団地内で主催されているイベントに参加しているか、また、今後、新しく交流の場や機会を設定した場合に参加するか　という意向を把握することにある。

７０歳代では、「不参加」の者が多く、80歳代以上では「参加する」とした者が多い傾向が見られる。不参加の理由は、「体調が悪い」「目が悪い」などの身体的理由のほか、「集まりが苦手」「年寄りだけの集まりは好まない」など交流すること自体に拒否感がある者もいる。

また、全員から回答が得られていないが、「今後、交流の場や機会ができれば参加するか」との問いには、「参加しない」とする者も複数いる。また「交流する場がほしいと思わない」との意見もあり、近隣同士での交流については消極的な者もある。

他方、「気軽に集まれる場所がほしい」「つながりが大切」とする意見もあった。地域で開催されるイベントの方法や内容、交流の機会や場については、新しいアプローチが必要なのではないか。

⑤ 生活の課題

健康面や金銭的な面での課題が多い。「家賃が高い」と回答した者のうち、事例Ｆは、「部屋は二つもいらない」とした。孫が同居しているが、お金を入れていないという。事例Gも「家賃が高い」ことが悩みだとする。「６号棟は高いので、別の棟に移りたいが空き部屋がない」とのことである。２事例とも年金の種類などは不明であるが、年金額が少ない場合、家賃の占める割合は高いものとなるだろう。

健康に関しては、「体調が悪い」「体の痛み」「腰痛で歩行困難」「血圧が高い。めまいがある」「喘息」などが疾病として挙げられている。本人以外にも「夫が要介護者」のため「介護で精一杯」とする事例もある（事例I）。事例Jは、日中はほとんどベッドで横になっている生活で、入浴も訪問介護員が来たときに行っている身体状況であるが、食事は自分で買いにいっており、「誰かに作ってもらいたい」と言う。

６．「訪問調査」のまとめ

今回の訪問調査の対象者は、比較的元気で、外出も遠方まで行けるなどの体力や気力がある者が多かった。遠方まで趣味の会や友人との交流、ショッピングのために出かけることも可能である。80歳代でも旅行が趣味の者や就労している者もいる。就労の理由は経済的な理由もあろうが、就労を可能にするだけの身体的・精神的健康が保持されているということはいえよう。「自治会調査」でも健康を保持している者のほうが多く、「訪問調査」のサンプリングはその傾向を表した結果となった。

もちろんこれは、自治会役員との接触がある人を対象としていたこともあり、引きこもりがちな人や、そもそも人と関わらないような人が最初から排除されていたのではないかという調査対象抽出上の限界もあることは考慮すべき点である。

一方で、先述したように、疾病や障害が理由で外出が難しくなり、引きこもりがちな者も見られている。彼らがまったく孤立化しないための見守りや声かけがいま以上に求められることになる。

今回、「将来介護が必要になったらどうするか」という質問も行っているが、「身内に介護してもらいたくない」や「介護が必要になったときのことは考えてない」といった回答が多く、将来のことは「棚上げ」とする答えが多かった。高齢夫婦世帯や独居などで、本人あるいは配偶者が要介護などになった場合、どのように対応していくのか、といったことは今後５年、１０年経過する中で地域の大きな課題になることが予測される。

地域包括ケアシステムでは、地域内での互助が推奨されるが、多くの住民の関心事は地域には向いていない。

今の健康状態を少しでも長くするためにはどうしたらよいのか、虚弱、要支援、そして要介護になった場合に地域で何ができるか、本当に交流の場は不要なのか、といった点について自治体を含め議論する必要がある。

特別養護老人ホーム待機者にみる在宅生活継続阻害要因について

早坂　聡久（ライフデザイン学部生活支援学科）

１．　研究の背景

（１）　特別養護老人ホーム待機者問題

高齢社会に対応した介護システムとして産声を上げた介護保険制度の創設以降、居宅サービス分野を中心に介護市場が急速に拡大したにも関わらず、これまで、特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）への入所待機者問題は解消されず、常に、入所者数とほぼ同じ数の待機者がいる異常な事態が恒常的に続いてきた。

2003（平成15）年には、可能な限り自宅での生活継続を支援する政策理念とは裏腹に特養待機者が増加する状況等、介護保険法施行後に顕在化した課題に対応しその克服を目的として、高齢者介護研究会が「2015年の高齢者介護」（2003）を発出した。そこでは「早めの住み替え」「要介護になってからの住み替え」といった概念を提示し、その住み替えの選択肢として民間活力を用いて供給する居住系サービスを位置づけた。そして、その提言に沿う形で2005年（2006年4月全面施行）の介護保険法改正が導かれた。

居住系サービスの拡充は、ケアサービスを付加し得る高齢期の賃貸住宅市場の形成を意図していることから、2005（平成17）年3月に閣議決定した規制改革・民間開放推進３か年計画では、「措置制度時代の残滓とも言える「施設と在宅」という二元的なサービス体系を改め、介護保険３施設のホテルコスト等は基本的に利用者負担とすることで、これらの施設をいわば「介護ケア付き賃貸住宅」とみなし、介護保険の対象をケアサービスに限定する」との方向性が示され、で同年の介護保険法改正にて、特別養護老人ホームを含む介護保険施設の居住費や食費を自己負担とし「ケア付き賃貸住宅」に近い仕組みへと転換され今日に至っている。

（２）社会保障国民会議報告後の住み分け

2008（平成20）年には2025（平成37）年の医療・介護費用の試算をまとめた「社会保障国民会議 最終報告」が社会保障国民会議より提出された。

同報告書では、2025 年までに必要なサービス強化と効率化を同時に実現し必要な医療・介護を効率的に確保するためには「大胆な改革」が必要性だと指摘し、日常生活圏域レベル（中学校区以下)、市町村レベル（一次医療圏)、人口３０万レベル（２次医療圏)、都道府県レベル（２次～３次医療圏）までの機能分化と重層的に住民を支える医療・介護サービスネットワーク構築の必要性を示した。特徴的なことは、その区分において一般病床、療養病床、介護老人保健施設や特別養護老人ホーム、居住系施設、在宅というサービスを提供される「場所」の位置づけまでも提言した点にある。

そこで示された「大胆な改革」となるケースでは、一般病床を高度急性期、一般急性期と亜急性期・回復期等に機能分化し、医療資源の投入により在院日数は行動急性期で20.1日から16日に、一般急性期で13.4日から9日に、亜急性期・回復期等で75日から60日に減少させることを提案し、その受け皿として介護保険施設のみならず居住系サービスの役割強化を求めている。

この方向性は、2012（平成24）年2月に閣議決定した社会保障・税一体改革大綱でも踏襲され、病診連携、医療・介護連携等により必要なサービスを確保しつつ、一般病棟における長期入院の適正化を

推進し在宅医療を充実させることで、できる限り住み慣れた地域で在宅を基本とした生活の継続を目指す地域包括ケアシステム（医療、介護、予防、住まい、生活支援サービスが連携した要介護者等への包括的な支援）構築の方向性が示された。

そして、地域包括ケアシステムにおいては、在宅サービス・居住系サービスの強化として「サービス付き高齢者向け住宅」の充実が名指しで明記され、2012（平成24）年から新たに設けられた定期巡回・随時対応訪問介護看護がサービス付き高齢者向け住宅とセットとなるビジネスモデルが例示されている。

（３）2015(平成27)年の特養入所要件厳格化

居住系サービスが急速に整備されつつある中で、2014（平成26）年3月に厚生労働省は「特別養護老人ホームの入所申込者の状況」（平成26年3月）を公表した。そこでは、平成25年10月末時点で全国で特養入所申込者が約52.4万人となっており、そのうち入所の必要性が高い要介護4・5で在宅の入所申込者が約8.7万人もいることが明らかとなった。

■表１ 【特別養護老人ホームの入所申込者の概況】

単位:万人

	要介護1～2	要介護3	要介護4～5	計
全体	17.8 (34.1%)	12.6 (24.1%)	21.9 (41.8%)	52.4 (100%)
うち在宅の方	10.7 (20.4%)	6.6 (12.7%)	8.7 (16.5%)	26.0 (49.6%)
うち在宅でない方	7.1 (13.6%)	6.0 (11.4%)	13.2 (25.3%)	26.4 (50.4%)

出典:厚生労働省 特別養護老人ホームの入所者の概況(平成26年3月25日)

また、介護老人福祉施設の入所者に占める重度の要介護者（要介護３以上）の割合は、介護保険制度創設時の2000(平成12)年では72.6%であり、以降、2003(平成15)年の79.0%、2006(平成18)年の84.6%、2012(平成24)年の88.2%と上昇してきた。また、介護報酬の費用別でみるならば、実に９割を要介護3以上の重度の要介護者が占めていることが公表され、社会保障審議会介護給付費分科会における検討を経て、2015(平成27)年4月1日より、介護老人福祉施設(地域密着型介護老人福祉施設を含む)については、「限られた資源の中で、より入所の必要性の高い方々が入所しやすくなるよう、居宅での生活が困難な中重度の要介護高齢者を支える施設としての機能に重点化を図る」ことを目的として、入所要件を原則要介護３以上に限定することとなった。

２． 調査報告及び研究報告

（１） 目的

2015（平成27)年度より医療・介護制度を持続的に維持することを目的とする「地域における医療及び介護の総合的な確保を推進するための関係法律の整備等に関する法律」（地域医療・介護総合確保法）の成立に伴い、特別養護老人ホームの利用を要介護３以上とする厳格化が実施された。そして

、この制度改正により特別養護老人ホームを利用しようと考えている高齢者の動向に変化があらわれていると話題になっている。具体的には、多くの特養関係者との懇談において「利用者の確保に困っている」という話題がのぼるようになっているのである。

特養入所者を要介護３以上に限定するという利用者サイドの締め付けとともに、介護報酬の実質的マイナス改定によって介護サービスの経営においては、実質的に要介護4・５の利用者確保が、事業経営の観点からも求められるようになり、「重度者の取り合い」が起こっているという。

既に、東京都青梅市や八王子市等のかつて都市部の特養待機者の受け皿としていわゆる「ベット買い」という形で建設補助を与えることで当該自治体分のベッドを確保してきた地域においては、特養の空床が目立つようになっている。

このような状況を踏まえ、本研究においては、今般の特養利用の厳格化が与えた影響とともに、特養入所待機者の在宅生活継続を阻害する要因を検討することを通して、今後の地域包括ケアシステム構築における課題の整理を行うことを目的とする。

（２） 方法

前述の「特別養護老人ホームの入所申込者の状況」（2014(平成26)年3月）の都道府県別数値では、東京都が最多で約4万3000人、次いで宮城県3万9000人、神奈川県2万9000人だった。

そのうち、首都圏の高齢者の増加については、国立社会保障・人口問題研究所の推計においても、首都圏の増加率が著しく、2013(平成25)年の「首都圏高齢化危機回避戦略」（日本創生会議）においても深刻と指摘される特異な様相であることから、首都圏以外で特養待機者の多い宮城県を対象とし、以下の方法で分析を試みる。

① 宮城県長寿社会政策課が公表している老人福祉施設等入所状況をもとに、市町村別の特養入所申込者の経年変化を、介護報酬改定の2012(平成24)年改訂（+1.2%）の翌年である2013(平成25)年と2015(平成27)年改訂（-2.27%）の翌年である2016(平成28)年の2点で比較する。とりわけ、2015(平成27)年改訂においては、同時に特養入所要件の厳格化が導かれていることから、その影響をみること意図した。

② 都市化の進む仙台圏以外の町村部において、調査協力を得られた特養Ａ園（定員50名及び同サテライト定員29名）における2016(平成28)年12月15日時点での入所待機者の状況を把握することを目的とした調査を行った。

調査方法は、同施設において保管される入所申込書を基本資料として個人名、住所、連絡先を除く、当該申込者の要介護度、性別、認知症状等の状況、家族介護の支障状況、利用サービス、待機場所についてデータ化した。調査期間は2016(平成28)年11月25日～12月15日の4日間、当該施設において入力作業を行い、あわせて生活相談員へのヒアリングを行った。

なお、本調査については、東洋大学研究倫理規程を遵守し個人を特定しない形で分析すること、データ公表においては当該調査協力施設名も伏せることとすることとした。

（３） 宮城県老人福祉施設等入所状況

宮城県長寿社会政策課が公表している老人福祉施設等入所状況によると、登米地区及び気仙沼地区の２地区を除く５地区で特養待機者が減少しており、県内総数においては３年間で11,519名の減少となっている（表2）。

■表2 宮城県の特養待機者の経年変化

	特養待機者数		待機者増減数	増減率
	2013年10月	2016年10月		
仙台地域	24264	14626	−9638	−39.7%
仙南地域	3044	2008	−1036	−34.0%
大崎地域	4278	3868	−410	−9.6%
栗原地域	1853	1522	−331	−17.9%
石巻地域	3217	2541	−676	−21.0%
登米地域	1331	1583	252	18.9%
気仙沼地域	1625	1945	320	19.7%
合計	39612	28093	−11519	−29.1%

出典：宮城県長寿社会政策課「老人福祉施設等入所状況」より作成

市町村別では、待機者が増えた10市町村で、待機者が減ったのは25市町村となっており、特に減少人数が多い仙台地域においては、仙台市の7,708名減（△47.3%）で、減少率では仙南地区の柴田町が668名減（△69.9%）が最も高くなっていた。

次に、各地域における特養、老健、サ高住、GHの増減についてみてみると（表3）、仙台地域では特養待機者9638人減に対して4種の施設の定員が1632増、仙南地域では特養待機者1036人減に対して定員385増、大崎地域では特養待機者410人減に対して定員318増、栗原地域では特養待機者331人減に対して定員174増、石巻地域では特養待機者676人減に対して定員80増となっている。

いずれも入居型施設の定員増加を超過する待機者の減少であり、特養入所要件の厳格化の影響が伺える。勿論、サ高住やGHには要介護1・2での利用は可能であるが、介護報酬の実質的減額改定や加算の算定条件により、各事業所・施設が要介護4・5の重度者の利用を望むことで経営の安定化を図っていることから、より厳しい競争が導かれていることが推測される。

■表3 宮城県の特養待機者と各施設定員数

	高齢者人口 H28年3月末	特養待機者数	高齢者人口比	各施設の定員増加数（2013-2016年）				4施設定員計増定員（率）
				特養定員数増床数(率)	老健定員数増床数（率）	サ高住定員数増戸数（率）	GH定員数増定員（率）	
仙台地域	342445	14626	4.3%	5373	4414	2014	2194	13995
				438（8.9%）	192（4.5%）	619（44.4%）	383(21.1%)	1632(13.2%)
仙南地域	53904	2008	3.7%	1172	905	141	359	2577
				242(26.0%)	4（0.4%）	85（151.8%）	54(17.7%)	385(17.6%)
大崎地域	60094	3868	6.4%	1148	786	404	435	2773
				135(13.3%)	0（0.0%）	111(37.9%)	72(19.8%)	318(13.0%)
栗原地域	25478	1522	6.0%	544	400	104	285	1333
				98(22.0%)	0（0.0%）	40(62.5%)	36(14.5%)	174(15.0%)
石巻地域	58215	2541	4.4%	916	957	389	400	2662
				59（6.9%）	0（0.0%）	27(7.5%)	-6(-1.5%)	80(3.1%)
登米地域	25621	1583	6.2%	608	325	70	185	1188
				15（2.5%）	0（0.0%）	63(900.0%)	-9(-4.6%)	69(6.2%)
気仙沼地域	27873	1945	7.0%	469	499	15	162	1145
				-4(-0.8%)	0（0.0%）	0(0.0%)	-14(-8.0%)	-18(-1.5%)
合計	593630	28093	4.7%	10230	8286	3137	4020	25673
				983（10.6%）	196（2.4%）	945(43.1%)	521(14.9%)	2645(11.5%)

出典：宮城県長寿社会政策課「老人福祉施設等入所状況」及び「宮城県高齢者人口調査」、「県内のサービス付き高齢者向け住宅一覧」より作成

地域別の待機者で増加を維持していた登米地域では、特養待機者252人増に対して4種の施設定員69増、同じく待機者増加であった気仙沼地域では、特養待機者320人に対して定員18減となっており、居住型施設の増加が少なかった（気仙沼地域は減少）ことが待機者増を堅持している原因の一つと推測される。

また、特養待機者増を維持していた2地域3市町村のうち、気仙沼市と南三陸町は、東日本大震災で甚大な被害を被った被災地であり、登米市は気仙沼市及び南三陸町に隣接する市となっていることから、東日本大震災との関連が推測される。

（３）特別養護老人ホームＡ園における入所待機者の状況

次に、特養入所者が要介護3以上へと厳格化された影響について、宮城県S町にある特別養護老人ホームA園の入所待機者の状況についてみてみる。

特別養護老人ホームA園は、山間部のS町にある特養であり、50床の多床室と従来型個室の特養と、サテライト型地域密着型特養29名定員（ユニット型）となっている。

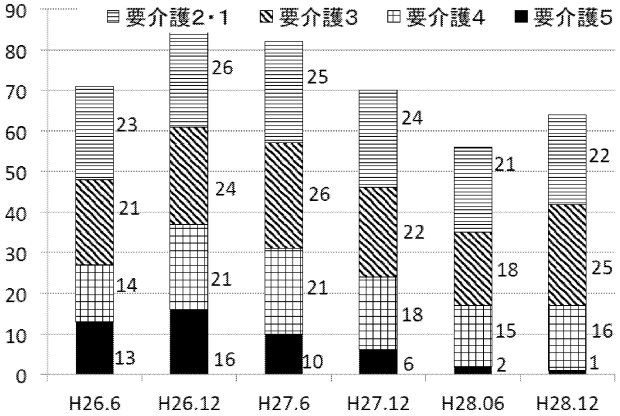
同施設においては毎年6月と12月に入所待機者に対して入所申し込み継続の意思と心身状況の変化を伺う調査票を郵送しており、入所待機者の状況を正確に把握していた。また、同町における唯一の特養であることから、待機者の多くが同一法人の実施する通所介護や短期入所を利用しており、心身状況の変化や家族介護者の様子等、細かな点まで生活相談員が把握していた。

特養入所要件の厳格化がなされた2015（平成27）年度を挟む3ヵ年の入所待機者の状況は、表4となっており、待機者総数は2014（平成26）年12月の133人をピークに減少し、2016（平成28）年12月の時点で93となっている。待機者総数では、要介護1・2での申込者は、この2年間で大きな変動はないものの、要介護4・5での入所待機者については、2015（平成27）年度より大きく減少していることがわかる。

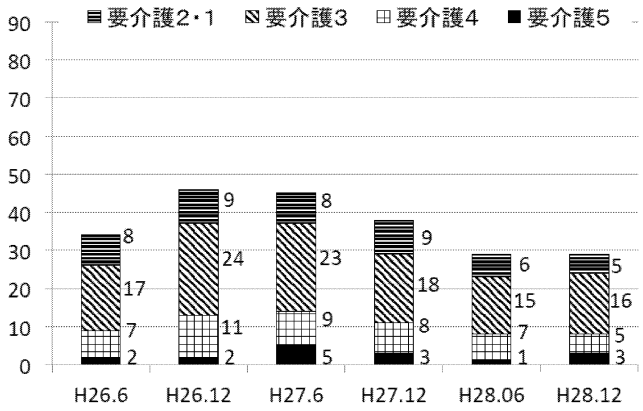
■表４　特養A園の入所待機者（平成26年～28年）

	H26.6	H26.12	H27.6	H27.12	H28.06	H28.12
要介護5	15	18	15	9	3	4
要介護4	21	32	30	26	22	21
要介護3	38	48	49	40	33	41
要介護2・1	31	35	33	31	27	27
	105	133	127	106	85	93

■図１　特養A園の女性入所待機者（平成26年～平成28年）



■図２　特養A園の男性入所待機者（平成26年～平成28年）



男女別で見てみると、女性申込者の要介護5が顕著に少なくなっていた。なお、A園は多床室が中心となる従来型特養であることから、男性利用者の入居については、個室を除き男性部屋の空き状況により入所順番に差が生まれていた（図1・2）。

（４）　入所待機者の在宅生活継続阻害要因について

介護保険制度における介護老人福祉施設（特別養護老人ホーム）の利用は、当該施設へ入所申請を

しなければならない。つまり、在宅生活継続の断念は常に高齢者本人及び家族の決断によってなされるため、最終的には「高齢者本人の在宅生活継続意欲」及び「介護者の在宅介護継続意欲」が極めて大きな要因になっていると理解できる。

しかしながら、この種の心理的主観的要因に関しては、介護者の「主観的困難」としての負担感やバーンアウト研究として、介護支障要件との組み合わせによる客観的スケールの開発は試みられているもの 、高齢者本人と介護者（家族員）との人間関係やそれら心理的主観的要因がどの程度介護生活上に影響しているかを計ることは、調査技法上の制約のため定かではない。

そのため、本稿では介護支障要件の客観的把握ができる部分においての分析を操作的に試みる。具体的には、先行研究を手がかりに介護者（家族員）の状況に帰属する要因を簡略に分類した 。項目は「介護者がいない」、「介護者が病弱か障害を有している」、「家族員に他の要援護者（要介護者・乳児・複数の幼児・妊婦等）がいる」である。なお介護者が仕事を有していることに関しては、主な介護者の有職（常勤）がバーンアウトに対して負の有意な相関関係があるとの研究結果が出ているが、「介護者就業による日中独居」と「介護者の別居」のみ介護の時間的制約を与えるものとして支障要件として入れた 。

まず、「常時介護を得られる介護者がいるか」を「不可」（介護者がいない）、「部分的に欠ける」（日中独居、介護者別居）、「可能」（常時介護を行える介護者がいる）に区分した。②次に、「介護者の健康状況」を「健康」（介護に支障のある疾病がない）・「障病」（病気や障害を有している）に区分した。③そして、他の家族員に障害者、妊婦、乳幼児、要介護高齢者等の要援護者を「有り」「無し」で区分し、A型からE型までの10つ類型に分類し、2016（平成28)年12月時点での特養A園の入所待機者93名について、本人の要介護度や認知症の有無と家族介護者側の要因について整理した（表5）

■表5 在宅生活継続阻害要因の類型

類型	常時介護	介護者健康	他要援護者	内容	A園待機者N93
A型	―	―	―	住める住宅が無い(住むには適さない)	2名（※1）
B型	不可	―	―	介護者がいない	21名（※1を含む）
C1型	部分	病障	有り	常時介護が得られず、介護者は病気や障害を有していて家族員に他にも要援護者がいる	0名
C2型	部分	健康	有り	常時介護を得られず、介護者は健康であるが、家族員に他にも要援護者がいる	8名
C3型	部分	病障	無し	常時介護が得られず、介護者は病気や障害を有している	2名
C4型	部分	健康	無し	常時介護を得られる介護者がいない(内介護者高齢者)	37名（9名）
D1型	可能	病障	有り	常時介護ができる介護者はいるが、介護者は病気や障害を有していて家族員に他にも要援護者がいる	2名
D2型	可能	健康	有り	常時介護ができる介護者がいて、介護者は健康であるが家族員に他にも要援護者がいる(内介護者高齢者)	5名（1名）
D3型	可能	病障	無し	常時介護できる介護者はいるが、介護者は病気や障害を有している	7名
E型	可能	健康	無し	常時介護できる健康な介護者がいる(内介護者高齢者)	11名（6名）

要介護高齢者にとって最も在宅生活継続を難しくするのは、物理的には住む住宅がない（A型）であり、介護場面においては、家族介護者がいないことに他ならない。本調査では、B型（介護者がいない）に21名が該当していた（内2名は住む住宅が無い（A型））。

最も多かったのは、C4型（日中独居等常時介護を得られる介護者がいない）であり、37名が該当しており、要介護高齢者を介護する家族介護者の多くが就労との両立に悩でいる様子がみられた。B型とC4型を合わせれば、A園待機者の半数以上（58名）で家族介護者がいないか、常時介護に欠ける状況にて特養入所申し込みとなっていることがわかる。

また、家族介護者が病気や障害を有しているケーは（C3型・D3型）は9名、他家族員に要援護者がいるケース（C2型・D２型）は13名となっており、複数の要援護者の同時介護・世話が在宅生活継続を断念させる様相となっていた。

常時介護できる健康な家族介護者がおり、他の支障要件に該当しないE型は11名であり、その概要は表6となる。 このうち、A-1、B-21、B-20、A-31の4ケースがGH・老健・病院からの入所希望となっており、A-1を除く3ケースは家族介護者が高齢であることから在宅生活を断念していることがわかる。また、 A-1を含む8ケースが認知症状を有しており、6ケースで家族介護者が高齢であることから入所希望に至っている状況がうかがえる。

（５） 行き場を失う要介護１・２ケースの様相

■表6 E型に該当する11ケースの概要

番号	性別	年齢	要介護	認知症	特記事項
B-23	男	89	2	有	介護者高齢。認知症進行にて入所申し込み。介護抵抗あり。
B-25	男	96	2	無	家族介護者高齢にて介護負担大。
A-31	女	90	3	有	軽費に姉妹で入居。転倒骨折にて入院中、常時見守り必要であるも介護者高齢。
B-20	男	74	3	有	脳梗塞入院を経て老健入所中。以後入退院繰り返している。介護者高齢。
B-21	男	81	3	無	転倒・大腿骨骨折にて入院中。高齢の配偶者では在宅介護難しい。
A-22	女	84	3	有	認知症のため家族介護者の負担増。
A-27	女	91	3	無	介護者死亡にて義息子が介護をするも、人間関係悪化と介護負担大で入所希望。
A-34	女	87	3	有	在宅。認知症状悪化、転倒頻回となり目が離せない。
A-9	女	89	4	有	認知症状悪化（おむつを外す、裸になるなど）にて、常時見守り必要。介護負担大。
A-11	女	86	4	有	認知症状悪化にて介護者就労断念。這ってい移動。パーキンソン。
A-1	女	78	5	有	GH入所中、料金が高いので入所希望。全介助、妄想、幻聴、異食。

特養入所要件の厳格化では、特例入所の要件を満たすことで、要介護1 や 2 であっても入所できるとされており、具体的には、①「認知症で、日常生活に支障を来すような症状等が頻繁に見られること」、②「知的障害・精神障害等を伴い、日常生活に支障を来すような症状等が頻繁に見られること」、③「深刻な虐待が疑われること等により、心身の安全・安心の確保が困難な状態であること」、④「単身世帯等家族等の支援が期待できず、地域での介護サービス等の供給が不十分であること」等の要件に該当する場合に特例入所を満たすものとされる。

その一方で、介護報酬の実質的なマイナス改定や加算の算定条件に伴い施設経営面においては要介護4・5を優先的に入所させなければいけない状況もあることから、要介護１や２の方々の特養利用の門は狭いものとなっている。

そこで、実際に特養A園の入所待機者のうち、要介護1・2に該当するケースの概要をまとめたのが表7である。

家族介護者無（B型）が9ケースとなっており全てで認知症状を有していることから、認知症症状を有する要介護1・2の単身高齢者の生活支援が大きな課題となっていることが伺える。また、家族介護者はいるものの就労で日中独居など常時介護が可能な状況にない（C4型）の全て（8ケース）も認知症状を有しており、在宅生活継続が難しい様相が理解できる。

また、家族員に他の要援護者がいる（C2型・D2型）が6ケース、家族介護者が病気や障害を有している（D3型）が2ケースであり、介護支障要件がないとしたE型の2ケースも介護者が高齢者であった。

■表7　特養待機者（要介護1・2）の状況（A園）

番号	性別	年齢	要介護	認知症	類型	特記事項
A-55	女	86	1	有	B型	配偶者死後単身。脳出血後遺症にて物忘れ激しい。経済的負担大で特養希望。
A-63	女	86	1	有	B型	独居。認知症進行にて在宅生活厳しい。
B-29	男	86	1	有	B型	軽費入所中。独居で入浴中に意識不明で入院。以後、ADL低下認知症にて在宅困難。
A-53	女	88	2	有	B型	独居で家族介護者なし。他県在住の子が泊まり込みで介護するも常時介護は不可。
A-41	女	87	2	有	B型	GH入所中。独居で認知症進み在宅生活不可。成年後見利用、GHの支払い厳しい。
A-42	女	85	2	有	B型	老健入所中。認知症で独居のため在宅不可（昼夜逆転）。
A-43	女	87	2	有	B型	自宅老朽雨漏り酷い。独居。認知症のため見守り必要。
A-44	女	90	2	有	B型	GH入所中。ADL低下や体調変化に対応できるよう特養希望。別居する息子は介護不可。
A-52	女	86	2	有	B型	独居にて認知症悪化で在宅生活難しい。
A-59	女	84	1	無	C2型	誤嚥性肺炎を繰り返し入院中。介護者は常勤就労で日中独居。統合失調症の家族員もいる。
A-48	女	88	2	有	C2型	認知症悪化にて夜間徘徊騒ぐ。家族員に他に障害者がいる。介護者は就労にて常時見守り不可。
B-24	男	91	2	無	C2型	介護者常勤で常時介護不可。家族には他要援護者あり。
A-60	女	75	1	有	C4型	統合失調症で妄想幻聴・記憶障害・攻撃言動・作話あり。介護者高齢で就労のため日中独居。
A-57	女	80	1	有	C4型	小規模多機能利用。子と2人暮らしで日中独居。火の始末等常時見守りが必要。
A-58	女	85	1	有	C4型	独居。子が通いで介護するも作話、介護拒否、攻撃言動等。
A-50	女	88	2	有	C4型	杖歩行、自力排泄。認知症の進行で家族に対し攻撃的言動で家族疲弊。
A-51	女	83	2	有	C4型	老健入所中。介護者常勤就労にて日中独居。
A-61	女	80	2	有	C4型	火の不始末・攻撃行動・介護拒否にて介護者別棟に住む。
B-26	男	92	2	有	C4型	くも膜下出血にて入院中。高齢によりADL低下。介護者就労にて常時介護不可。
A-49	女	82	2	有	C4型	高齢夫婦世帯。認知進行で子が往復数時間かけて通うが毎日は不可能。
A-56	女	88	1	無	D2型	老健入所中。弟世帯と同居。家族員に他の要援護者がおり介護者の負担大。
A-40	女	90	2	有	D2型	認知症進み、常時見守り必要。家族員に他の要援護者あり。
A-46	女	83	2	有	D2型	認知症にて介護者へ暴言暴力・徘徊・作話。他に要介護者がおり介護者は精神的に参っている。
A-45	女	84	2	有	D3型	入院中。認知症状あり。癌を患っており、介護者である夫も要介護状態で在宅介護不可。
A-47	女	93	2	有	D3型	高齢夫婦世帯。子が通いで支えている。
B-23	男	89	2	有	E型	介護者高齢。認知症進行にて介護抵抗あり。
B-25	男	96	2	無	E型	家族介護者高齢にて介護負担大。

（６）特養入所要件の厳格化からみる課題

「介護保険制度の持続可能性の確保」という名目の制度改正が続いている。かつて、21世紀の高齢社会を担うためにとの名目で導入された介護保険制度は、制度創設以来、度重なる改正を重ね、創設時からは想像できないほど巨大かつ歪んだ形になっているように思われる。

こと、地域包括ケアシステム創設時に議論の的となった介護が必要な状態でも住み慣れた地域において生活継続する仕組が、住み慣れた自宅での生活継続ではなく、地域における居住系サービスを含むケア付き賃貸住宅体系への転居を前提とし、費用負担を含む自己責任が強調される状況にある。

今般の制度改正を換言するならば、特養待機者問題を入所要件の厳格化をもって削減するという荒療治を行い、それまでの「つなぎ」として、サ高住宅の利用者層を行政誘導で作ったともいえよう。これにより、都市部においては、実施的に介護市場のキープレーヤーはサ高住へ移行することが予測される。

しかしながら、本調査の対象とした特養A園がある山間地域を含む地方の介護問題は、もはや都市部と切り離して議論しなければいけないように思われる。事実、表7で提示したとおり、特養入所対象とならない要介護1・2の待機者の多くが単身であったり、家族介護者がいないか家族介護者就労等により日中独居状態であるなど、実質的に在宅生活継続が困難な方が多くいることがわかった。また、家族介護者が疾病や障害を有している状況は、家族介護力減退を顕著に示しており、要介護状態区分だけで入所要件を定めることの限界を示している。同様に「介護離職ゼロ」という政策目標が介護現場のリアリティから乖離している状態であるといえよう。

介護保険制度における介護給付費効率化施策と保険者およびケアマネジメントの課題

高野　龍昭（ライフデザイン学部生活支援学科）

１．研究の背景

（１）介護に関する財政問題

わが国の財政問題を考えるとき、一般会計の歳出で最大の費目となっている社会保障費のあり方が大きな課題となっている。そのなかで介護に係る一般財源の費用額をみると、2012年度では8.4兆円となっているが、2025年度には19.8兆円に達すると推計されている。これを伸び率でみると2.34倍となり、その間のGDPの伸び（推計）の1.27倍を大きく上回る[1)]。

この意味で、わが国における財政問題の大きな論点のひとつとして、「介護」に係る費用の伸びをいかに抑えるかということに焦点があたっている。

（２）2015年度の介護保険制度改正（地域支援事業）

こうした状況下で、近年の介護保険制度は「地域包括ケアシステムの構築・深化」[2)]をキーワードとして矢継ぎ早の改革が繰り返されている。

2015年度の介護保険制度改正においては、そのひとつの施策として地域支援事業の拡充（４事業の追加・法定化）が行われた。

拡充された事業のうち、特に①「在宅医療介護連携推進事業」と②「地域ケア会議（包括的継続的ケアマネジメント推進事業の拡充）」は、介護保険における保険者（市町村）とケアマネジメント機関（居宅介護支援事業者等）の支援策として制度化され[3)]、地域包括ケアシステム構築の一助として期待されている。それとともに、保険者のマネジメント機能とケアマネジメント機関の支援を行うことで、前述した介護に関する財政の効率化（抑制）も目論んでいるものとして注目される。

（３）本研究の問題意識

本研究は、昨年度における筆者の研究[4)]を踏まえ、上記（１）（２）のような社会的な背景を問題意識のベースとして、介護保険制度における給付費の効率化のための保険者およびケアマネジメント機関の支援策とその課題を探るものである。

本年（2016年）度においては、前述の「在宅医療介護連携推進事業」と「地域ケア会議」の事例（地域）に関するヒアリング調査を行い、その概要を把握して、保険者・ケアマネジメント機関の介護給付費効率化施策における課題を検討することとした。

２．本年度における研究報告（中間報告）

（１）在宅医療介護連携推進事業～岩手県釜石市の事例～

《在宅医療介護連携推進事業の制度創設》

在宅医療介護連携推進事業は介護保険法第115条の45第2項第4号に規定され、医療機関から在宅への円滑な移行が困難な事例について医療・介護の関係者に対して調整支援などを行う等、医療

機関の介護サービス事業者の連携を進めるための諸事業が盛り込まれている。

しかしながら、こうした保健医療・福祉（介護）の連携は、そもそも別建ての制度となっていること、それぞれの制度が複雑で目的も異なること、分野の違う専門職間の連携の難しさなどから長年の課題となってきた。そうしたなか、厚生労働省は在宅医療介護連携の支援策・先行事例をまとめた調査研究を行って、保険者（市町村）支援のツールを作成しようと企図している[5)]

その報告のなかでも取り上げられている岩手県釜石市について、在宅医療介護連携の実際に関して以下のとおりヒアリング調査を行ったので、概要を報告する。なお、調査日時は2016年8月26日13:00-15:30、対象者は釜石市役所保健福祉部健康推進課の担当者（一般行政職）である。

《調査の結果》

＊釜石市の概要

・人口 36,594人　・面積 441.32km^2　・高齢化率 36.5%　（いずれも2016年4月末現在）

＊在宅医療介護連携推進事業の実際

・経緯

2012年度に当時の厚労省モデル事業である「在宅医療介護連携拠点事業」の採択を受け、釜石市保健福祉部と一般社団法人釜石医師会との連携により『在宅医療連携拠点チームかまいし』（以下「チームかまいし」）を設置した。これは、地域在宅医療介護連携の専門部局として市保健福祉部健康推進課地域医療連携推進室のなかに設置され、スタッフとして、医師会から派遣のアドバイザー（医師：兼務）を配置し、連携コーディネーター（市役所の一般行政職：専任）を配置したものである。このモデル事業を３カ年実施し、それを2015年度から介護保険制度による在宅医療介護連携推進事業に移行した。

この背景となったのは、釜石市内にある２つの病院（県立釜石病院と釜石市民病院）が2007年に統合され、行政・市民に医療に対する危機感が大きくなったことにある。 そこから、統合された県立釜石病院を行政・市民一体となって守ろうという機運が高まり、2008年に市役所で地域医療連携推進室を設けるに至った。その推進室において、急性期医療から在宅医療・介護、行政による保健事業などの連携をスムーズにする諸事業が行われてきた。

これに呼応するように、釜石医師会においても2007年に「釜石・大槌地域在宅医療連携体制検討会」が立ち上がり、それ以降、市役所と医師会がともに「地域の医療と介護」に取り組んできていた。それが「チームかまいし」の下地となったと言える。

・厚労省モデル事業から在宅医療介護連携推進事業へ

モデル事業を受託した2012年度から、「チームかまいし」では連携の土壌づくりとして以下のような取り組みを行った。

１）医療介護資源の把握

地域内の医療介護資源のリストとマップを作成し、連携のための情報収集を行う

２）在宅医療・介護連携の課題の抽出と解決策の検討

「チームかまいし」と各種職能団体（１職種ずつ）との打ち合わせ会の開催【１次連携】

３）医療介護関係者の研修

専門職を対象とした在宅医療の推進・多職種連携に関する意識啓発

これらの初年度での取り組みをもとにして、2013年度以降は【２次連携】【３次連携】のための取り組みを戦略的に実施した。「チームかまいし」での【１次連携】【２次連携】【３次連携】とは以下のようなものである。

【１次連携】：「チームかまいし」と１職種による連携

・職種内（１職種ごとの単位）の気づきと課題を「チームかまいし」が共有し、課題解決のための取り組みを支援するものである。

・１職種に絞ることで、他の職種の目を憚らずに発言・提言ができる。また、職能団体自らが課題に気づき、解決策を検討・実施することにつながる。

【２次連携】：「チームかまいし」が仲介する複数職種の連携

・１次連携における課題を、複数職種間をマッチングすることで連携を実践するものである。

例）医科歯科同行訪問研修・ケアマネジャーと薬剤師の合同研修会・多職種合同事例検討会など

・マッチングにより職種間連携が深まり新たな課題への気づきと更なる連携実践へと繋がる。

【３次連携】：地域全体のコンセンサス形成の場

・行政や事業者団体、職能団体の責任者の組織（釜石市在宅医療連携拠点事業推進協議会や釜石大槌地域在宅医療連携体制検討会など）を立ち上げ、１次連携と２次連携で解決しない問題点を検討する。

・その組織で、新たな施策などについて計画する。

こうした構造による連携体制を構築することで、医療機関からの円滑な退院、退院時からの医療介連携による在宅サービスの提供、在宅での状態変化に応じた多職種連携による対応などが実現できている。

さらに、波及効果として、「ケアカフェ」（カフェを訪れるように医療介護従事者が気軽に集まり、相談や情報交換を行う場）や医療介護に関する「市民公開講座」「生涯学習まちづくり出前講座」（市民向けの医療介護の研修会）など、専門職や市民の自発的な取り組みも生まれている。

《考察》

釜石市での在宅医療介護連携推進事業は、医療機関の統合（病床削減）という行政の危機感から、厚労省モデル事業にアプライし、事業が法定化される数年前からその取り組みを行ってきた。

モデル事業という特性上、手本となるガイドラインもないなか、戦略的な取り組みを行った点に特徴がある。

各地での同様の取り組みでは、医療関係者の動きの鈍さや在宅介護関係専門職種の医療的な知識やスキル不足が指摘されることが多い。しかし、釜石市での取り組みは医師会との連携で事業が推進されていることで、そうした問題が軽減されている。

そこに、「チームかまいし」がその連携拠点の役割を担い、各職種の専門性がしっかり発揮できる「環境」「関係性」を整えることと捉え、各職種から課題を抽出し（【１次連携】）、その解決のための場をマッチングすることで解決する（【２次連携】）といった仕組みを構築している点は、大変ユニークである。そのうえで、管理者・責任者レベルの協議体を形成し、１次連携・２次連携では解決しないような課題を協議・検討する場を設けている（【３次連携】）。こうした構造により、この事業全体が現場実践者だけのものでなく、組織的・包括的なものとなっていったと考えられた。

また、この「チームかまいし」に配置されている一般行政職員は、行政において社会教育分野での地域活動の経験が豊富で、そうした経験や知識の応用から医療介護連携の戦略的な取り組みが行われている。とかくこのような事業は医療介護の専門性に富む者に委ねられることが多いが、釜石市での取り組みは、他の分野の知見を活かしたものであるとも言えよう。

（２）地域ケア会議～宮崎県新富町の事例～

《地域ケア会議の先行事例》

保険者による給付費効率化とケアマネジメント支援の施策として「地域ケア会議」が注目されている。これは、2012年度の改正法施行の際に厚労省の通知により地域支援事業（包括的支援事業）に位置づけられたもので、2015年度改正法施行により介護保険法第115条の45第2項第3号に法定化された。

具体的には、市町村（保険者）には、地域包括支援センター単位での「個別会議」と、市町村単位での「推進会議」の2段階での会議開催が求められている。前者は、個別のケアプランについて多くの専門職によって吟味することでケアマネジャー支援を行うものであり、後者は、その個別事例から把握される地域課題（不足している社会資源や自助・互助のサポートなど）に対応し、地域の施策を検討・立案するものとされている。このふたつの意味で、介護予防・給付費効率化とケアマネジメントの支援を両立させることを意図する施策とも言え、会議の活性化・システム化に注目が集まっている。先行地域・先行事例として成果を上げている市町村として、埼玉県和光市の地域ケア会議があり[6]、昨年度の研究においてはこの和光市の取り組みを調査した。

今回はそうした先行しているものではなく、宮崎県が行うモデル事業（地域ケア会議活性化モデル事業）に2016年度から新たに取り組んでいる宮崎県新富町において、地域ケア会議の実態についてのヒアリング調査を行ったので、以下に報告する。なお、調査日時は2016年12月26日13:00-14:30、対象者は新富町役場福祉課の介護保険・高齢者福祉担当者（保健師）である。

《調査の結果》

＊新富町の概要

・人口　17,077人　　・面積　61.53km^2　　・高齢化率　27.3%　　（いずれも2016年12月1日現在）

＊地域ケア会議の実際

・経緯

新富町においては2014年12月から地域ケア会議を開催し始めた。

この時期の「個別会議」については、町役場福祉課が主催し月１回（２時間程度・３事例程度の検討）として行っていた。町内の地域包括支援センターや居宅介護支援事業者から事例報告を求め、ケアマネジャー支援のための専門職（アドバイザー）としては薬剤師・管理栄養士・理学療法士・作業療法士・言語聴覚士・保健師が出席する。しかしながら、事例報告においてはケアマネジャーのアセスメント不足などが多く、専門職・行政側からは厳しい指摘が多い実態にあった。また、ケアマネジャー側からもアドバイザーに対し「実態を知らない」「利用者の意向を知らない」といった反発も多い実情にあった。

また、この頃の「推進会議」については年１回の開催で、町内の医師・民生委員・介護事業者代表・町社協代表・シルバー人材センター代表・地域ボランティア・役場課長などにより構成されていた。ただ、「個別会議」では事例検討に終始し、地域課題などに関する検討はほとんど行われていないことから、この推進会議も非常に低調で、これといった成果が見られない会議体でもあった。

・宮崎県のモデル事業の受託

宮崎県における前述のモデル事業は2015年度から県内２市で実施されていた。2016年度からはさらに５市町村が対象として指定され、そのなかに新富町も含まれたことから、町役場福祉課で検討を加え、地域ケア会議を新たな形として試行している。

まず、「個別会議」については、隔週１回（２時間・４事例の検討）開催とした。県のモデ

ル事業では「自立支援型の個別会議」（要介護度や心身機能の改善に特化した検討）を求めていることから、それを目的とした会議であることを徹底し、「自立支援の事例」のための会議の日といわゆる「処遇困難事例」のための会議の日を交互に設けることとした。また、アドバイザーのなかにケアマネジメントそのものの知見を有するものがいなかったことから、ケアマネジメントのアドバイザー（民間のコンサルタント）を委嘱して、地域ケア会議のコーディネートを委ねた。

こうした取り組みにより、事例検討が比較的効果的に進むようになり、自立支援の深化・困難事例への対応のヒントが得られる場として、次第に機能するようになってきた。ただ、ケアマネジャー側には負担が大きく、実際には前向きにこの会議に臨むといった雰囲気にはなっていない実情もある。

一方、「推進会議」については、出席者には変更なく、これまで同様に年１回の開催としている。ただ、介護保険事業に関する町役場の方向性（自立支援・給付費効率化など）を明確に示し、それに関する意見交換の場となりつつある。

さらに、新富町ではこれに加え「事業者全体会」を設け、年に２回の開催をしている。これは、各介護サービス事業所の現場管理者に出席を求め、地域ケア会議での事例の問題点の共有、町内の介護保険事業の状況と町役場の方針を伝達し、意見交換の場としているものである。このねらいは、介護保険事業での「プレーヤー」として、町役場・介護サービス事業者相互の意思統一（規範的統合：価値観や理念の共有）を行おうとするものである。これにより、現場と町役場の意思疎通が容易になり、好影響が散見されるようになった。

《考察》

新富町の地域ケア会議の取り組みは、緒に就いたばかりと考えられる。本年（2016年）度から県のモデル事業受託を契機にそれまでの取り組みを見直し、「個別会議」での議論の焦点化を図った。

そこで大きな役割を果たしているのが、外部から招いたケアマネジメントのアドバイザー（コンサルタント）であると考えられた。行政と現場（ケアマネジメント機関）の摩擦が生じやすいこの会議において、その仲介役となって会議の効果を高めている存在となっているようである。

ただし、未だにケアマネジメント機関側の負担感（抵抗感）は拭えず、今後はケアマネジメント機関と町役場（保険者）の規範的統合が求められていくだろう。

一方、「推進会議」については問題が残されたままであるものの、「事業者全体会」を組織することで現場レベルでの自立支援の重要性・給付費効率化の必要性については意思統一が進みつつあるように考えられた。新富町には住宅型有料老人ホームが多く開設され、給付費が押し上げられやすい温床がある。そういった地域にいてのこの類の対応は、地域ケア会議に関する厚労省のガイドライン[7)]等には示されておらず、新富町独自の有意な試みであると考えられた。

３．まとめと今後の課題

今回の調査を通じて、釜石市の在宅医療介護連携推進事業からは、行政が主導しながらも医師会や地域の職能団体が協働して連携体制を築いていくことが重要であり、戦略的（段階的）かつ構造的（１～３次連携といった体系化）な取り組みが効果を高めることが示唆された。

また、新富町の地域ケア会議での取り組みにおいては、個別会議でケアマネジメントの知見に富んだ外部の専門家にコーディネートを委ねることで活性化され、会議の効果・ケアマネジメント機関

の支援の効果を高めることが示唆された。さらに、「推進会議」よりも、事業者の現場管理者と行政の会議体により意思統一を図り、そこで「規範的統合」を進めていくことの重要性も示されたと言える。

しかしながら、今回の研究では、少数の事例のヒアリング調査からの考察であり、これらがそれぞれの事業の効果を高める普遍的・標準的な因子であるか否かは判断できない。今後のさらなる調査研究において、地域支援事業等の効果を高める手法について明らかにしていく必要性がある。

文献

１）財務省（2015）『財政制度分科会（平成27年4月27日開催）資料１』p5,財務省

２）地域包括ケア研究会（2016）『〈地域包括ケア研究会〉地域包括ケアシステムと地域マネジメント』p36,三菱UFJリサーチ&
コンサルティング

３）高野龍昭（2015）『これならわかる〈スッキリ図解〉介護保険第２版』pp78-89,翔泳社

４）東洋大学ライフイノベーション研究所（2016）『東洋大学ライフイノベーション研究所平成27年度報告書』pp116-119

５）野村総合研究所（2015）『平成26年度老人保健事業推進費等補助金老人保健健康増進事業 地域包括ケアシステム構築に向け
た在宅医療・介護連携の推進における、実践的な市町村支援ツールの作成に関する調査研究』pp6-174

６）東内京一（監）・宮下公美子（著）（2015）『埼玉・和光市の高齢者が介護保険を“卒業”できる理由』pp63-75,メディカ出版

７）地域ケア会議マニュアル作成委員会（2013）『地域ケア会議運営マニュアル』長寿社会開発センター

在宅高齢者に対する「見守り・支援」の方法に関する研究

加山　弾（社会学部社会福祉学科）

１．研究の背景

地域包括ケアシステムにおいては、多職種、フォーマル・インフォーマルにおよぶ関係者間で“共通言語”をもつこと、つまり情報・システム運営の一元化、理念・目標・方法の統一、財務・窓口の一元化などが不可欠である。とりわけ、情報とシステム運営の一元化は、千葉県柏市（いわゆる「柏モデル」）においても開発・運用が進み、多職種連携のツールとしての実効性を示している。

一方、無縁社会化、高齢者の社会的孤立の進行により、現時点で医療・介護などのサービス利用にいたらず、在宅生活を維持している場合でも、会話頻度が激減するなど、緊急的なリスクへの対応が困難な高齢者も多く、また支援拒否者も多い。孤立傾向にある高齢者の現代的な見守りの仕組みづくりが急がれる（内閣府『平成24年版　高齢社会白書』）。

本研究は、在宅高齢者に対する地域見守り・支援の媒体としてICTシステムに着目し、その活用可能性や効果について分析するものである。東京都文京区の富坂地区において住民が開設したコミュニティ・カフェを拠点に、「専門的サービスを常時受けているわけではないが、孤立によるリスクと隣りあわせの在宅高齢者」（本研究では「見守り対象者」と称している）に対する見守りを行い、その実践を分析する。

２．調査報告および研究報告

2016年1月から6月を重点実施期間として、ICTシステム「TRITRUS」を用いて見守り対象者8名（60代から90代まで）への日常的な見守りの実践的研究を行った。TRITRUSは多職種による情報発信・共有のためのもので、地域包括ケアシステム向けに開発されたシステムである。電子カルテのような要領で、個々の利用者（患者）の医療・健康・介護情報などのデータベースが随時更新でき、アクセスできる（ライセンスをもつ）多職種間でのメール機能や掲示板などの機能も持っている。

8名は在宅で、独居または高齢夫婦のみの世帯である。在宅福祉サービスなどの利用のある人もいるが、いずれも自立生活を維持しており、健康を自認している。しかし、6カ月の調査期間の中でも、1名を除いて健康悪化（骨折、入退院など）、環境変化（インフォーマルに見守り・支援をしてくれていた隣人の転出など）があり、自他ともに「大丈夫」だと思われている人でも高齢期ゆえのリスクと常に隣り合わせであることが明らかとなった。

具体的には、以下のような研究経過であった。本システムでは、研究者である筆者以外にカフェの代表（このカフェでは民生委員や町会、地域包括支援センターなどからの情報も集まってくる）、地域医療を行う医師、社会福祉協議会で困難ケースなどの支援を行う地域福祉コーディネーターがライセンスをもち、見守り対象者8名の状況変化に対して医学や社会福祉、生活などそれぞれの立場から多面的に情報発信や討議をシステム上で行い、必要な時には関係機関に知らせるなどの対応を行った。その際、見守り対象者の状態を緊急度別に「安定」「注意」「懸念」「緊急」の4段階（**表１**）に分けて記録し、その推移を数値化した（**表２**）。

表1　緊急度のレベルと定義

安定　(1)	以下(2)～(4)に非該当
注意　(2)	体調・表情等の不調,KPの制約,姿が見えない等の不安要因の現出
懸念　(3)	(2)の不安要因の進行・重篤化：通報・連絡を検討
緊急　(4)	怪我・骨折・重篤な体調悪化,入院,KP不在等の重篤・切迫化：通報・連絡が必要

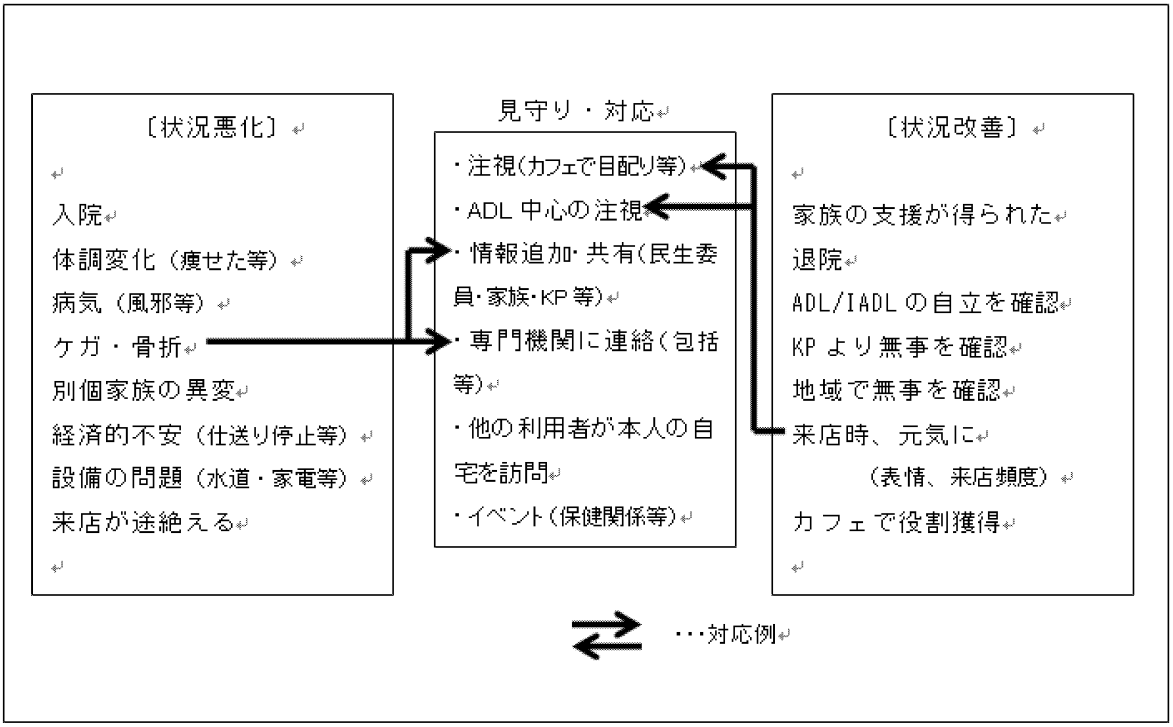
表2　見守り対象者の緊急度(4段階)の推移

		2016/ 1			2			3			4			5			6		
対象者	平均	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
1.0	1.0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2.0	2.6	1	1	2	2	2	2	3	3	2	2	1	3	3	4	4	4	4	4
3.0	1.7	1	3	3	3	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4.0	2.2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5.0	1.3	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
6.0	2.2	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7.0	2.5	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8.0	1.9	2	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2

※対象者は、独居家族を個々に把握する時にも識別を容易にするため、小数点を付している。

なお、「状況悪化／改善」を説明変数、それに対する「見守り・対応」を被説明変数として一般化すると、以下のように図式化できる（**図1**）。

図1　状況変化(悪化・改善)に対する見守り・対応



３．今後の研究における課題または問題点

本研究は、少ないサンプル（1か所のコミュニティ・カフェ、8名の見守り対象者）に対し、短期間（6ヶ月）の調査であったため、その成果は限定的と言わざるを得ない。ただ、多職種による在宅高齢者の見守りの必要性については一定程度示されたと考えられる。TRITRUSシステム上のやりとりは、主にカフェ代表からの発信（対象者の状況変化）に対し、医師からは医学的見地に立った懸念や助言、地域福祉コーディネーターからは生活支援の立場からの提言などが活発に交わされた。このように多角的に問題や改善の見通しなどを予測しながら見守ることは、問題を早期に発見し、重篤な状態に至らせないためにはきわめて重要と考えられる。

当面の課題として、調査地や対象者を増やすなどしながら研究を継続し、より精度の高いデータを収集することが挙げられる。

文献

1）東野定律・藤本健太郎（2015）「地域社会における居場所の実態とそのあり方に関する研究」『経営と情報：静岡県立大学・経営情報学部研究紀要』28(1), p.13-30.

2）柏市保健福祉部福祉政策室「柏市における長寿社会のまちづくり」

3）倉持香苗（2014）『コミュニティカフェと地域社会―支え合う関係を構築するソーシャルワーク実践』明石書店

4）小林良二（2011）「虚弱な高齢者に対する地域住民の『見守り』について」東洋大学福祉社会開発研究センター編『地域におけるつながり・見守りのかたち』p.300-325, 中央法規出版

5）小林重人・山田広明（2015）「サードプレイスにおける経験がもたらす地域愛着と協力意向の形成」『地域活性研究』(6),p.1-10

6）内閣府『平成24年版　高齢社会白書』

7）中村美安子（2016）「これからの地域福祉のあり方報告と安心生活創造事業」『社会福祉学習双書2016　地域福祉論―地域福祉の理論と方法』全社協,p.63-68

8）中村智彦（2015）「コミュニティカフェの経営実態とその課題」『兵庫自治学』(21),　p.89-95

9）野口菜々子・川島和彦（2015）「コミュニティカフェにおける地域交流の促進のための活動に関する研究：埼玉県和光市のアルコイリスカフェを対象にして」『日本建築学会関東支部研究報告集』85(Ⅱ）,p.405-408

10）能勢ほか（2014）「コミュニティカフェの利用実態　地域福祉活動拠点の施設機能及び利用実態に関する研究その２」”Summaries of technical papers od annual meeting 2014（建築計画）” , p.443-444

11）菅原浩信（2014）「商店街組織によるコミュニティ・カフェのマネジメント（地域農業の6次産業化と地域経済の活性化）」『地域活性化学会研究大会論文集』(6),p.196-199

12）東京都福祉保健局（2013）『高齢者等の見守りガイドブック』

13）東京都福祉保健局（2016）『高齢者等の見守りガイドブック（第2版）』

14）筒井孝子（2014）『地域包括ケアシステム構築のためのマネジメント戦略―integrated careの理論とその応用―』中央法規出版

介護保険のインセンティブ制度の在り方について

伊奈川　秀和（社会学部社会福祉学科）

１．研究の背景

2025 年に向けた「地域包括ケアシステム」の構築が喫緊の課題となっている。

このため、政府の骨太 2015 では、「要介護認定率や 1 人あたり給付費の地域差について、高齢化の程度、介護予防活動の状況、サービス利用動向や事業所の状況などを含めて分析し、保険者である市町村による給付費の適正化に向けた取り組みを一層促す観点から､制度的な対応も含めた検討を行う」ことが規定された。また、続く骨太 2016 でも、インセンティブ強化に関連する記述が見られる。

社会保険のうちでも医療保険がインセンティブ制度になじみやすい制度の典型であろう。しかも、この分野でのインセンティブの仕組みは、医療保険制度の長い歴史の中で徐々に醸成されてきた。例えば、健康保険法は制定時から保健事業を規定し，その後拡充が図られるなど、社会保険及び保険者の役割として、元々保健事業が存在していた。また、その後に登場する老人保健制度の場合であれば、各保険者の拠出金は老人１人当たりの医療費で計算され、それを引き下げれば、各保険者の拠出額が抑制される仕組みになっていた。

より最近の例である高齢者医療制度の場合には、制度に組み込まれた医療費適正化計画の源流を辿ると、小泉政権時代の医療費の伸び率管理に行き着くであろう。当時提案された、医療費を高齢化の伸びの範囲に抑制するという機械的抑制は実現しなかったが、ソフトな県単位の計画である医療費適正化計画という形で高齢者医療費の抑制策が導入されている。また、古典的な保健事業が特定健診・保健指導という形でエビデンス志向を高めながら制度に内在化されている。さらに、昨年の医療保険制度改革により、後期高齢者医療拠出金に関する加減算制度がよりインセンティブを高めるべき検討が進められている。

これに対して、介護保険制度の場合には、当初「保険あってサービスなし」が懸念されるなど、制度の定着を重視したためか、事業者の成功報酬の議論を別とすれば、インセンティブの弱い制度として出発した。しかし、その後の給付費の増大を背景として、予防重視に舵が切られるなどインセンティブ重視の流れが強まっている。

今後、2025 年に向けて、年金よりも医療・介護の給費増大圧力が懸念される中で、インセンティブの在り方を真摯に議論する必要性がより高まっていると言えよう。

そこで、本研究は、医療保険制度を参考にしながら、介護保険におけるインセンティブに検討を加えるものである。

２．研究報告

本年度は、以下のとおり制度を分析し、そこに組み込まれたインセンティブの仕組の規範的な検討を行った。

（１）インセンティブの意義

１）概念

社会保険におけるインセンティブの典型例は、労災保険のメリット保険料であるが、このような制度を他の社会保険に拡大することには問題が多い。まず、労災保険のメリット制の意義であるが、その趣旨は、「事業の種類が同一であっても、作業工程、機械設備あるいは作業環境の良否、災害の防

止努力の如何によって、個々の事業ごとの災害率にはかなりの高低が認められる」ことから、「事業主の負担の具体的公平を図るとともに、事業主の災害防止努力を促進する」ことが根底にある。なお、同制度の場合には、１００％事業主拠出であって、労働者の拠出はない。

これに対して、他の社会保険分野の場合には、被保険者個人に着目したインセンティブを設けるとすれば、生存権原理、平等原則等の社会保障の基本原理･原則に照らした検討が必要となる。一例を挙げれば、国民健康保険の保険料未納者に対する資格証明書は、保険料納付意欲を高める狙いがあるが、生存権保障の議論を喚起する。

このようにインセンティブを巡っては、規範的な観点から検討を要する部分が多々ある。このことは、民間生命保険が加入者の健康状態の改善に応じて保険料の割引が受けられる健康増進保険を開発することと同列に論じることはできない。しかし、医療保険や介護保険を通じて、個々人の健康等に関するデータがビックデータとして集積していることは、社会保険において顕著である。つまり、機微情報であるが故の個人情報保護の問題を横に置けば、IT 化と健診･保健指導の実施が相まって技術的には、社会保険におけるインセンティブ制度の実施は容易になっていることになる。

そこで、ここでは、様々な論点を惹起する介護保険を対象に規範面からインセンティブ制度を検討することにする。

２）目的

何のためのインセンティブか、また、誰のためのインセンティブかが問題の出発点であり到達点である。議論に当たっては、そこを押さえておく必要がある。一応、次のように整理することができよう。

①ミクロレベル＝個人　→個人の健康、保険料等の負担

②メゾレベル＝保険者　→加入者の健康、保険財政

③マクロレベル＝国家　→国民の健康、国家財政

かかる整理から分かるように、インセンティブといっても、立場によって目的が変わってくることになる。

（２）医療におけるインセンティブ

１）制度上の基礎

医療制度は、大きく医療保険（ファイナンス）と医療提供体制（デリバリー）に分かれるが、現物給付方式による「療養の給付」を採用する我が国において、医療保険は単に費用償還を行う機能を超える役割を担っている。このことは、「医療保険制度の基本をなす」健康保険法が「国民が受ける医療の向上を総合的に図る」ことを基本的理念とすることからも首肯し得る（健保法２条）。また、「医療保険の運営の効率化、給付の内容及び費用の負担の適正化」（同条）の観点から、インセンティブにより、これら理念の実現を期することが求められる。

２）保険制度内在的なインセンティブ

社会保険制度は、リスクヘッジの集団化の仕組みであると同時に、貢献原則に拠るが故に、負担と給付の牽連性を通じて経済性に関するインセンティブが加入者に働くことが期待されている。つまり、給付の増大は保険料の引上げを招くことから、個人レベルでも適正受診のインセンティブが制度に程度問題は別として内在している。また、一部負担制度は、加入者のコスト意識を喚起する点でインセ

ンティブ制度でもある。

３）高齢者医療制度

上述のように医療費の伸び率管理の議論以降も、高齢者医療費は、時の政権の課題であったことに変わりはない。例えば、老人保健制度に代わる高齢者医療制度の独立型、突き抜け型等の議論も然りである。しかも、医療保険制度の調整メカニズムや手段は、平成 14 年改正を挟んで減少した。つまり、①自己負担に関する３割負担上限、②年金、医療等を合わせて 3 割に迫る中での保険料率の限界により、もはや財政の調整弁を負担に託すことの限界が明らかになってきたのである。

その中で平成 18 年の医療保険制度改正により登場したのが高齢者医療制度であった。同制度は、国家的に皆保険体制を維持する上で桎梏となってきた高齢者医療について、医療保険者からの拠出金によって支えられる独立型の制度創設で議論を収斂させるとともに、個人レベルでは若年期からの予防を重視し、保険者との関係で特定健診･保健指導を制度化するとともに、後期高齢者支援金の加算･減算制度を創設した。ここにおいて、インセンティブが個人・保険者・国家レベルで結節することになった。

４）保険者機能の強化

政府管掌健康保険の協会けんぽへの移行及び国民健康保険の県単位化に象徴されるように、近年、保険者が再編され、保険者論及び保険者機能の議論の重要性が高まっている。保険者機能には、最低限財政の収支均衡を確保することがあるが、そのためにも、更に積極的に加入者利益を健康面から実現するためにも、医療提供体制、健診･保健指導等も含めた取組を通じて加入者のバリュー･フォー･マネーを実現することが期待されている。実際、高齢者医療制度により保険者協議会が制度化され、医療計画策定にも関与することになったほか、都道府県においても医療費適正化計画策定が求められており、保険者等のステイクホルダーは医療提供体制も含めた医療全体の目配りが求められている。その際、保険者レベルでのインセンティブの観点からは、保険者としての組織及び財政の独立性、また、他のステイクホルダーとの間では相互の牽制作用も重要となる。

５）診療報酬及び医療提供体制

医療提供体制は、平成 18 年改正を経て機能分化を強め、平成 26 年の医療介護総合確保法でもって地域医療構想という形で 2025 年を展望する地域包括ケアを中核とする地域づくりアプローチを模索してきたと言える。とはいえ、許認可としては弱い規制制度である医療計画のみで政策を実現することは困難であり、診療報酬（点数表）によるインセンティブがむしろ重要となる。何故なら、診療報酬は、点数を媒介とする医療サービスの価格（公定価格）であると同時に、保険診療の範囲及び内容を画するリスト（品目表）でもあり、保険医療機関の収入源でもあることから、その帰趨は医療行為延いては医療提供体制に影響を及ぼすことになるためである。

かかる指向は平成 28 年改定でも見られ、地域包括ケアシステムと効果的･効率的で質の高い医療提供体制の構築が改定の眼目となっている。さらに、加算の算定要件、施設基準及び特掲診療料等の形で医療提供の在り方にも踏み込んだ仕組みも改定のたびに増える傾向にある。その点では、診療報酬各項目やその評価が程度の差こそあれ医療に関するインセンティブ制度という側面を有することにもなる。

６）小括

以上のインセンティブの機序や仕組みを、マクロ、メゾ及びミクロの３段階で整理する。

［レベル］	［当事者］	［媒介・方法］	［アウトカム］
① ミクロ	＝ 個人 ⇒	保険料負担 一部負担 特定健診･保健指導	⇒ 健康向上 負担減
② メゾ	＝ 保険者 ⇒	保険料設定 拠出金等 診療報酬	⇒ 加入者の健康向上 保険財政改善
③ マクロ	＝ 国家 ⇒	医療保険制度 医療提供体制（医療計画等）	⇒ 生存権保障 国家財政改善

さらに制度に即して整理すると、インセンティブは、次の仕組みを通じて機能する。

① 医療保険：特定健診･保健指導

保険財政（保険料、拠出金等（加減算制度等）、診療報酬（費用効果評価等））

②医療提供体制：地域医療構想、医療計画

また、手法としては、次の 2 つに類型化できる。

① インセンティブ　＝優遇

② ディスインセンティブ　＝ペナルティ

（３）医療保険と比較した介護保険の考察

１）制度体系の比較

介護保険制度も社会保険であることから、保険事故、貢献原則等の面では、医療保険と共通性を有しているが、介護保険「法」に着目すると、以下のような違いも存在する。

①保障範囲の相対性

介護保険は、医療保険のような「療養の給付」ではなく「給付費の支給」という現金給付方式を規定し、その現物給付化を採用している。これにより、医療の混合診療禁止とは違い混合介護を容認していると解される。このため、保険が保障すべき範囲は画一的には決まらない可能性がある。

②計画法と給付法の一体化

医療においては、医療計画の病床規制が過剰病床の保険医療機関の指定拒否処分の事由になることから､医療提供体制と医療保険が接続しているものの、制度上は別体系をなしている。これに対して、介護の場合には、保険制度の中に計画法を内包し、対象は限定的とはいえ総量規制が存在する。

これら特徴に鑑みると、介護保険は一見可塑性の高い制度であるが故に、かつての 37%参酌標準のように統制色の強い規制が組み込まれている面がある。

２）制度内容の比較

高齢者医療確保法の登場により医療保険が健診･保健指導等のヘルスに舵を切ったことと比較すると、介護の場合には、仕組みとしてインセンティブが内在化されている程度は弱い。

例えば、介護保険の介護予防事業は、法的にはそうでないとしても、内容的には第 1 号被保険者を

念頭においており、高齢者医療確保法のような現役時代からの予防対策が弱い。見方を変えると、介護における医療保険者は第 2 号被保険者と代行徴収を通じて当事者関係を形成するものの、保険料拠出者である以上の役割を担っていない。一方、市町村は、第 2 号被保険者との関係で、介護予防等を通じて保険料を抑制するインセンティブを有していない。つまり、介護予防等を通じた財政適正化のインセンティブの当事者関係が第 2 号被保険者に関して分断されていることになる。このことは、第 2 号被保険者から見ると、保険料拠出者としての給付の見返りが少ないことにもつながる。

第 1 号被保険者向けの介護予防ポイント事業は、保険事故に対する給付の範疇を超えているが、保険料財源の投入により給付費抑制又は健康寿命の延伸につながるエビデンスが存在していれば、ぎりぎり首肯できよう。

その一方で、介護保険法の中にも、インセンティブに適合的な規定が存在する。第 4 条（国民の努力及び義務）、第 115 条の 45 第２項（地域支援事業）、第 115 条の 45 の 10（市町村の連絡調整等）等の規定がそれである。条文に即して言えば、市町村は、被保険者が要介護状態等となることを予防するとともに、要介護状態等となった場合においても、可能な限り、地域において自立した日常生活を営むことができるよう支援するため、関係者間の連絡調整を図りながら、地域支援事業を行う一方、国民も、自ら要介護状態となることを予防するため、加齢に伴って生ずる心身の変化を自覚して常に健康の保持増進に努めるとともに、要介護状態となった場合においても、進んでリハビリテーションその他の適切な保健医療サービス及び福祉サービスを利用することにより、その有する能力の維持向上に努めるものとされている。

３）保険財政の比較

財政上の介護保険の特徴は、公費及び交付金の割合が大きいことである。結果的に、保険者の関心は、高齢者からの第 1 号保険料の問題に向かう嫌いがあり、同様に増大する第 2 号保険料及び公費負担の問題は、二次的な問題となる。もちろん、後期高齢者医療の場合も、財政責任が分散される問題は存在するが、拠出金の負担者は医療保険者であることには変わりなく、医療という共通の基盤を有している。

従って、制度創設時から存在した医療保険者による代行徴収問題が、第 2 号被験者の保険料上昇に伴い、より深刻に顕在化する可能性がある。

４）報酬制度の比較

介護保険においては、制度当初から成功報酬の議論が存在したように、医療保険と比べてもインセンティブに対する問題意識がなかったわけではない。ただ、治癒が期待される医療と比べても、介護の状態変化は区々であり、更にサービス以外の要素が介護の結果に影響する。現在、成功報酬問題については、質の改善の前提であるその評価（ストラクチャー、プロセス、アウトカム）の議論の趨勢を見極める必要があり、差し掛け状態にあると言えよう。

ただし、現在でも成功報酬に相当する制度としては、介護予防通所介護及び介護予防通所リハの事業所評価加算、老健施設の在宅復帰・在宅療養支援機能加算、訪問リハ及び通所リハの社会参加支援加算がある。また、岡山市の総合特区デイサービス改善インセンティブ事業のように介護報酬とは別に成功報酬を支払ったり、介護予防教室受講者への保険料軽減を行ったりするような動きもある。

３．今後の研究における課題

以上の考察を踏まえ、介護保険におけるインセンティブの在り方について、次のような課題があることが浮かび上がった。

① 保障範囲の明確化

介護保険が保障すべき中身を再度明確化する必要がある。今後の介護費用の増大を展望したとき、インセンティブを付与してまで実現すべき内容が明確でなければ、単なるばらまきか不適切な給付制限になる危険性がある。また、このことは、成功報酬に関連した質の評価にも関わる問題である。

② 第 1 号被保険者に限定されないインセンティブの必要性

高齢者医療の場合には、若年期からの健診・保健指導を通じて、将来の高齢者医療費を抑制する可能性があり、各医療保険者には、そこにも保険者機能という点で重要な役割がある。これに対して、介護保険の場合には、介護予防を通じて将来の給付費を抑制する可能性があるにもかかわらず、医療保険者及びその加入者である第 2 号被保険者には、インセンティブ制度を通じた拠出金制度抑制の仕組みが欠如している。壮年期からの介護予防という点でも、医療保険者も含めた仕組みが求められる時代に入ったと言えよう。

③介護報酬上のインセンティブ

状態の改善に着目した加算は、その分だけ一部負担も増えることから、利用者にメリットがない。これを回避するためには、保険給付とは別に成功報酬を支給するか、逆に改善が見られないサービスを給付から外し利用者負担を求めるかが考えられる。

④ 医療･介護連携の強化

入退院時における医療・介護連携として、在宅医療と介護の連携に関する８事業が地域支援事業の一環として制度化されたものの、

・退院時における病院から介護支援専門員への連絡による退院調整

・入院時における介護支援専門員から病院への情報提供

が不十分であり、医療･介護を通じたインセンティブは未発達である。かつて医療保険法上入院が保険者の許可制であったことに照らせば、入退院時調整に関するルールを設定し、関係者間の調整（関係者間の連絡、引継ぎ等）を義務化することも検討の余地があろう。

今後は、インセンティブの在り方について、規範という理論面の研究とともに、介護の現場等における実態に即した考察も含め、検討を深める必要がある。

文献

１）（2015）『介護報酬の解釈１単位数表編』社会保険研究所

２）（2015）『介護報酬の解釈２指定基準編』社会保険研究所

３）（2015）『介護報酬の解釈３Q&A･法令編』社会保険研究所

４）（2015）『介護報酬改正点の解説』社会保険研究所

５）（2016）『診療点数早見表』医学通信社

６）（2016）『介護保険六法平成 28 年版』中央法規

「つなぐ社会」を構築するための公的部門の役割と責任

金子　光一（社会学部社会福祉学科）

１．背景

1990年代半ば以降に展開された社会福祉基礎構造改革は、第二次世界大戦直後に確立した制度構造や政策思想の抜本的改革であった。具体的には、GHQが示したSCAPIN775の原則を柱とする施策体系や1951（昭和26）年の社会福祉事業法以降実施されてきた措置制度などの構造の改革であり、福祉国家から条件整備国家（あるいは支援国家）（Enabling State）[1]への転換であったといえる。これまでの措置制度下の構造が、脱産業社会化や少子高齢化などの社会変動によるニーズの多様化、高度化に適切に対処できなくなったことは否定できない。また、この構造改革により、利用者の人権と尊厳が確保され、利用者民主主義の進展に効果があったことも事実である。しかしながらその一方でこの改革は、社会福祉の利用者を経済市場の主体としての市民の立場に近づける施策として設計されていた[2]。そのため、公的責任の概念を、国家の公権力による直接的な対処の問題に収斂させようとする動きや、連帯、協同、共感などを政策合意をとりつけるための説得手段として用いる動きを、一部に生じさせた。地域を基盤とする健康寿命延伸の取り組みや、それを支える主体的な住民参加が、行政ないし国家の役割を回避する方向で論じられることは避けなければならない。

２．「我が事・丸ごと」における公的責任の範囲

まず、2015年9月に厚生労働省が公にした「誰もが支え合う地域の構築に向けた福祉サービスの実現―新たな時代に対応した福祉の提供ビジョン－」から、2016年6月の『ニッポン一億総活躍プラン』を経て、同年7月15日に厚生労働省から出された「『我が事・丸ごと』地域共生社会実現本部について」（以下、「我が事・丸ごと」と略す）において、公的責任の範囲がどのように設定されているかを検証する。

「我が事・丸ごと」の趣旨には次のような一文がある。「我が国の公的な福祉サービスは、高齢者・障害者・子どもといった対象者ごとに、典型的と考えられるニーズに対して専門的なサービスを提供することで、福祉施策の充実・発展に寄与してきた。」（下線部筆者）これは、現在の厚生労働省の認識を示している。次に行政の目標として次のように書かれている。「地域のあらゆる住民が役割を持ち、支え合いながら、自分らしく活動できる地域コミュニティを育成し、公的な福祉サービスと共同して助け合いながら暮らすことのできる「地域共生社会」を実現する必要がある。」（下線部筆者）さらに、行政の方向性として大きく次の二つが示されている。①「市町村においては、地域づくりの取組の支援と、公的な福祉サービスへのつなぎを含めた『丸ごと』の総合相談支援の体制整備を進めていく必要がある。」②「対象者ごとに整備された『縦割り』の公的福祉サービスも『丸ごと』へと転換していくため、サービスや専門人材の養成課程の改革を進めていく必要がある。」

「地域共生社会」実現の全体像イメージ（たたき台）においては、「我が事」として、我が事・丸ごとの地域づくりを公的福祉サービスの総合化・包括化によって達成し、「丸ごと」として、サービス・専門人材の丸ごと化を、専門人材のキャリアパスの複線化で実現するとある。そして、①・②を支える形で「地域共生社会の理念の共有化」と「国、自治体、社会福祉法人、住民の責務と行動」が示されているが、理念を共有化するための方法や、国、自治体、社会福祉法人、住民、それぞれの責務と行動には個別に触れていない。

多機関の協働による包括的支援体制構築事業では、地域の中で複合的な課題を抱える要援護者に対して、市町村等が「民間へ委託」する際、「事業の進捗管理と関係機関の連携体制の構築を支援」するとある。また「地域の企業等」に「寄付等の働きかけ」をして、「自主財源の確保」を目指し、その「自主財源を原資としつつ、ボランティア等と協働し、相談者に必要な支援を創出」するとある。ここでの公的責任の範囲は、主に現在の市民を中核とする諸活動を調整（ファシリテート）することによって、それらを公共性にかなったものにし、新しいサービスを生み出していくところに留まっている。

３．「つなぐ社会」の構造と「公的責任」

これまでの日本の公的部門は、生の個別のニーズが生のまま需要として認識されることはなく、行政供給のメカニズムと符合して行政需要が定義され、分類されてきた。そのため、「あるべき公的責任」原則と「現実の公的責任」実態に乖離が生じてしまった。そこでこれからの国家は、地方自治体の予防やサービス提供を支援すると共に、法的な再分配[3]と併せて「つなぐ社会」の構造を理解し、システムを整える役割と責任がある。

「つなぐ」という言葉を使った場合、何と何をつなぐのかという問題が浮上する。人と人なのか、人とサービスなのか、人と機関なのか、フォーマルサービスとインフォーマルサービスなのか、などである。ここではまず、「つなぐ人」と「つながれる人（人々）」との「つながり」を想定したい。「点」としての人（行為者）がつながり、それが「線」となりネットワークが形成され、さらに「面」としてのセイフティ・ネットとなるための支援が公的部門に求められる。

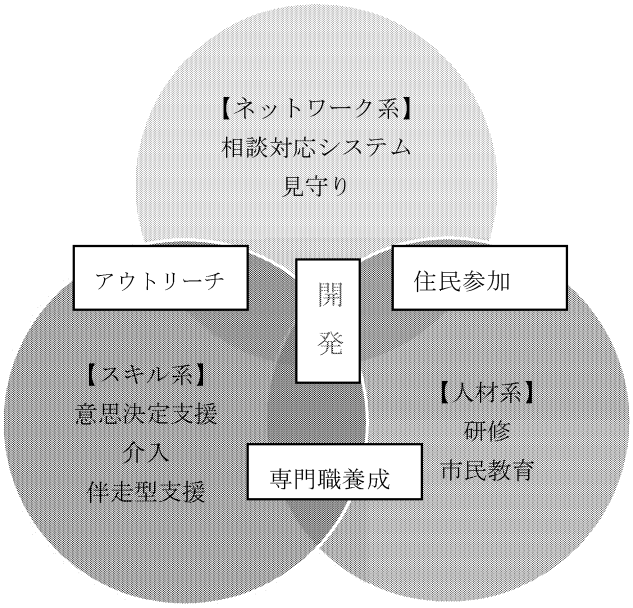
もちろん、すべての人が他者とのつながりを求めている訳ではない。今日、長期の引きこもり、独居高齢者、刑余者などの中に他人とつながりをもたない人がいる。そしてその中には自らの意思でつながりをもとうとしない人、つながりをもつことを避ける（拒絶する）人もいる。しかしながら、公共善の立場から人々の権利を保障するために、寄り添うことが必要な人がいる。あるいは社会的防衛の視点からつながりをもつことが求められる人もいる。さらに、その人の最善の利益を考えた場合、つながりが必要なケースもある。

また、一部の人との交流があるが、そのつながりが脆弱な人もいる。そのような社会的紐帯の弱い人については、そのつながりの程度やつながり方がその人にとって適切か否かを確認し、その人の立場を尊重しながら、その人にとって必要な紐帯を強めていく支援が必要である。

以上のような「つながっていない人」や「つながっていながら社会的紐帯の弱い人」の課題をまず検証し、「つなぐ」ためのシステム整備を行わなければならない。

「つなぐ社会」を構築するためのシステムは、概ね次のような構造になっていると考えられる。「ネットワーク系」「スキル系」「人材系」それぞれに公的部門の役割と責任がある。例えば、ネットワーク系の見守りをどのように組織化するか、どのようなルールを作り制度化すればよいかを考えなければならない。スキル系では自立支援を目指す支援としてどのようなものが望ましいのか、人材系では複合的な課題に対する専門職をどのように養成するかなど、公的部門で考えなければならないことである。

「つなぐ社会」を構築するためのシステムの構造化



（筆者作成）

二つの系が重なる部分については、その条件を整える上で公的部門が重要な役割を担わなければならない。とりわけ、「つながっていない人」に対しては、ネットワーク系とスキル系にまたがる部分のアウトリーチなどが極めて重要である。「つながっていながら社会的紐帯の弱い人」に対しては、住民参加が不可欠であるが、それを地域住民の自主性だけに期待するのではなく、そのための仕組みと制度化が必要である。さらに、専門職を養成し、適切に配置することも公的機関に求められる。それらが相乗的かつ複雑に組み合わさってはじめて中心部分の「開発」が進展すると考えられる。公的部門は、委託した民間部門を管理したり、寄付等の働きかけをしたり、市民の能動的な活動を喚起するばかりではなく、社会福祉の「開発」を実現し、つなぐ社会を構築するために、より一層システムを整備する必要がある。

文献

1）金澤史男編（2008）『公私分担と公共政策』日本経済評論社

2）経済同友会／財政・税制委員会（1997）「戦後日本システムの総決算―いまこそ、わが国財政の新たなグランド・デザインを描き上げよ―」公益社団法人経済同友会

3）Gilbert(2002) *Transformation of the Welfare State* , Oxford University Press

注

[1] ギルバートが用いた用語で、国家が直接福祉サービスを提供することをやめ、その分野で働く意欲をもつ主体に対して、それが可能となる条件を整える機能への転換が進んでいることを意味する。（Gilbert 2002, p.16-17）

【福祉国家から条件整備国家へ主要傾向のシフト】

福祉国家(Welfare State)	条件整備国家（Enabling State）
公的対策（Public Provision） 公的機関による供給 サービスの形態での移転 直接支出中心	民営化（Privatization） 私的機関による供給 現金あるいはバウチャーへの移転 間接的支出の増加
労働の保護（Protecting Labor） 社会的サポート 労働の脱商品化 無条件の給付	就労の促進（Promoting Work） ソーシャルインクルージョン 労働の再商品化 誘因と制裁の活用
普遍的権利付与（Universal Entitlement） スティグマの回避	選択的ターゲティング（Selective Targeting） 社会的平等の回復
シティズンシップの連帯 共通の権利の結合	メンバーシップの連帯 共通の価値と市民的義務の結合

（Gilbert 2002, p.44 Table2.1）

[2] 1997 年経済同友会が「戦後日本システムの総決算」を発表したが、その中で「…グランド・デザインの転換、あえて言えば『戦後日本システム』破棄の決意から始まる。そのためには、わが国を官主導の資本主義国家ではなく、国際社会で通用する民主導の資本主義国家に鍛え上げなければならない。同時に形だけの中産階級、国と企業に依存する中産階級、ときには弱者の顔をする中産階級を『民主導改革の担い手となるべき市民階級』として自立させる必要がある」とし、「…なすべきことは『機会の均等』の実現である。『結果の平等』にこだわり、いたずらに財政に依存する姿勢とは決別しなければならない」としている。（経済同友会／財政・税制委員会 1997, pp.1-2, p.4）

[3] 近年、財政の所得再分配機能が継続的に弱体化していることが指摘されている。これは市場経済に基づく民間部門領域の格差拡大を物語るもので、税と社会保障による再分配後に不平等度が上昇し続けている現状から判断できる。金澤は「実体経済の格差拡大が続くなかで財政赤字が累積し、公共部門の所得再分配機能が劣化しているにもかかわらず、実効性ある財政再建プログラムが提示されず、逆に国際競争力強化を掲げた減税政策が進展していくという状況は、日本の福祉国家システムの基盤を揺るがすものとなっている」と述べている。（金澤 2008、p.25）

「客員研究員・院生研究員」

研究報告

ビタミンE誘導体の新規抗中皮腫成分としての検討

千葉大学大学院医学薬学府(先端創薬科学専攻)
佐藤　綾美（客員研究員）

１．研究の背景

主にアスベスト曝露により発症する悪性中皮腫（Malignant Mesothelioma）は、アスベスト曝露から発症までの潜伏期間が平均40年と長く、近年、中皮腫による死亡者数が増加している[1]。中皮腫は、がんの中でも予後が極めて不良であり、既存の抗がん剤に抵抗性を示すことから新たな実効性のある治療法の構築が求められている。

ビタミン E 同族体であるトコトリエノール（T3）は、抗がん活性をもち、安全性が高いと評価されており、生体内動態がヒトである程度明らかにされている[2]。しかし、T3は強い抗酸化作用や速い代謝消失による生体利用性の低さが問題となる。また、T3 の抗がん作用はその抗酸化作用に依存しないと考えられている[3]。したがって、T3の抗酸化活性をブロックしてレドックス不活性型に誘導体化することで、生体利用性の向上と抗がん活性の強化が可能になると推測される。そこで、我々はT3の中で最も生体利用性が高いαT3を用い、水酸基部分にコハク酸をエーテル結合させることで抗酸化性をブロックした新規αT3 コハク酸エーテル誘導体（T3E：図1）を合成し、これまでにその中皮腫細胞増殖抑制作用が強化されたことを報告した[4,5]。しかし、T3Eによる抗中皮腫作用の詳しい機序、および*in vivo*における薬物動態はまだ明らかになっていない。本研究では、T3E による抗中皮腫作用機序をがんの悪性化と関連付けられているエピジェネティクスの観点（DNA メチル化、ヒストン修飾）から明らかにし（*in vitro*解析）、さらにマウスにおける薬物動態を解析する（*in vivo*解析）ことで、T3の優れた抗がん活性を生かした新たな中皮腫に対する治療法を構築できるか検証することを目的とした。

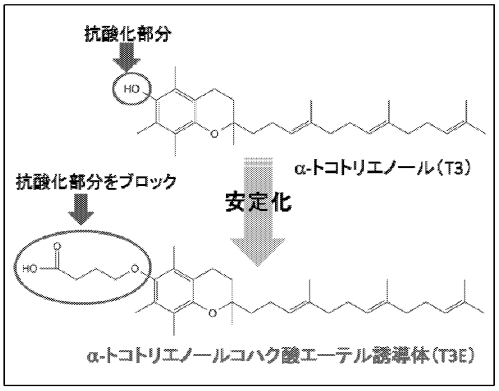


図1. T3Eの構造

２．調査報告および研究報告

[研究結果]

*in vitro*解析

抗中皮腫ターゲット遺伝子として、DNA マイクロアレイ解析による遺伝子発現網羅的解析において中皮腫細胞株 H2452 への T3E 処理（20 μM）により有意に発現が誘導されていた dickkopf-1(DKK1)に着目した。また、リアルタイム PCR 解析により、T3E 処理は DKK1 発現レベルを大きく増加させていることを確認した（図2, n=3, Mean±SD)。がん細胞の増殖に重要な役割を担う Wnt シグナルの阻害タンパク質である DKK1 は、がん抑制遺伝子の一つとされており、がん細胞においてその発現がエピジェネティック修飾による

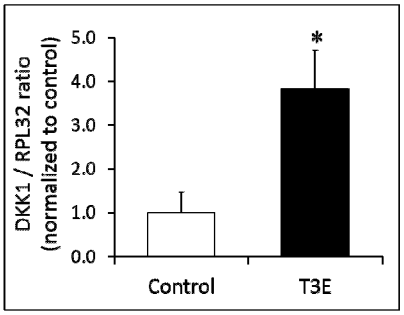


図2. T3EによるDKK1発現抑制

抑制を受けていると報告されている[6]。一方で、その受容体の一つである cytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4)との結合により細胞増殖を促進すると報告されている[7]。本研究結果より、H2452 細胞への DNA メチル化阻害剤（Zebularine）およびヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤（Sodium Butyrate）処理により DKK1 発現が誘導され、細胞生存活性が減少したこと、また siRNA 法による DNA メチル化酵素（DNMT）および HDAC のノックダウン下において、DKK1 発現レベルが増加したことから、中皮腫細胞では DKK1 がエピジェネティック修飾によりその機能が抑制されていることが示唆された。それに対し、T3E 処理は、DNMT および HDAC 発現レベルを抑制し、DKK1 プロモーター領域における DNA メチル化レベルを減少するとともに、ヒストンアセチル化レベルを増加させた。さらに、T3E 処理は遺伝子活性化に関与するヒストン H3K4 のメチル化を増加させた。これについて、DNMT 阻害剤および HDAC 阻害剤は臨床的にも薬剤として使用されている。一方で、T3E は CKAP4 発現を抑制した。

したがって、T3E は DNMT および HDAC（主にクラス 1）活性を抑制し、ヒストン H3K4 メチル化を増加させることで DKK1 発現レベルを上昇させる一方で、DKK1/CKAP4 シグナルを抑制し、中皮腫細胞における Wnt シグナル亢進による異常な細胞増殖に対して、抑制効果を発揮することが考えられた（図 3）。

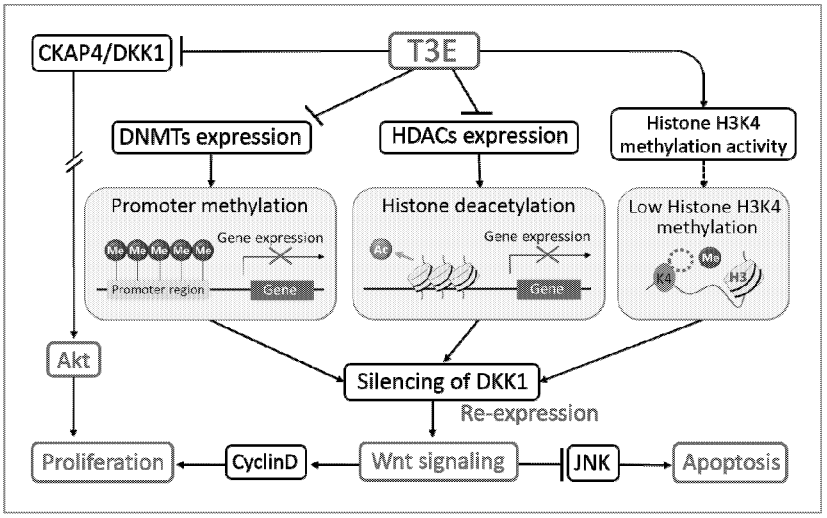


図3. T3Eによる抗中皮腫作用機序

in vivo 解析

ICR マウス（♂, 6wk）を 1 週間馴化飼育後、αT3（100 mg/kg）または T3E（100 mg/kg）を経口投与し、0, 1, 3, 6, 12, 24 時間後に採血して得られた血漿中の各投与物の濃度を HPLC 解析した（図 3, n=4, Mean±SE）。溶媒には、ビタミン E 非含有コーン油を用いた。結果、T3E は αT3 の約 2 倍の AUC（area under the blood concentration-time curve）を示し、誘導体化により生体内安定性が向上したことが示唆された。また、*in vitro* 解析で抗中皮腫作用を示す濃度 10 μM を長時間維持したことから、T3E は新規抗中皮腫成分として有望であり、将来の臨床応用のためにさらなる研究が必要と考えられる。

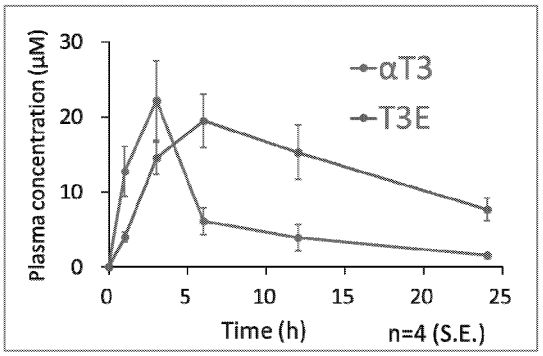


図4. αT3およびT3E経口投与後の血中濃度推移

[研究成果報告]

我々の研究結果としてT3Eの抗中皮腫細胞増殖抑制作用とその機序の一部を論文としてまとめ、Anticancer Research誌に掲載されるとともに、優秀論文賞を受賞した[8]。また、その内容を第19回Vitamin E Update Forumにて講演（招待講演）した。

さらに、これまでの研究成果のまとめとして、T3Eの抗中皮腫成分としての可能性をミニレビューとして考察した論文がJournal of Rare Diseases Research and Treatment誌に受理された[9]。

３．今後の研究における課題または問題点

今後は、*in vivo*解析としては、ヒト中皮腫細胞を同所移植したSCIDマウスに対するT3E投与による抗腫瘍作用を評価する。また、*in vitro*解析において、T3Eの抗中皮腫作用機序としてT3Eと直接相互作用しているタンパク分子を同定することを課題とする。

最終的に、この*in vitro*と*in vivo*の解析結果を統合することで、科学的根拠に基づいた中皮腫の治療法の構築にT3Eが有用か総合的に結論し、「健康寿命延伸」への可能性を考察する。

文献

1） Opitz I (2014)『Management of malignant pleural mesothelioma-The European experience』p.S238-S252, *J Thorac Dis.*

2） Nesaretnam K (2008)『Multitargeted therapy of cancer by tocotrienols』p.388-395, *Cancer Lett.*

3） Azzi A, Stocker A (2000)『 Vitamin E: non-antioxidant roles』p.231-255, *Prog Lipid Res.*

4） Kashiwagi K *et al* (2009)『A redox-silent analogue of tocotrienol acts as a potential cytotoxic agent against human mesothelioma cells』p650-656, *Life Sci.*

5） Sato A *et al* (2014)『A redox-silent analogue of tocotrienol inhibits cobalt(II) chloride-induced VEGF expression via Yes signaling in mesothelioma cells』p.865-870, *Biol Pharm Bull.*

6） Foltz G *et al* (2010)『Epigenetic regulation of wnt pathway antagonists in human glioblastoma multiforme.』p.81-90, *Genes Cancer.*

7） Kimura H *et al* (2016)『CKAP4 is a Dickkopf1 receptor and is involved in tumor progression』p.2689-2705, *J Clin Invest.*

8） Sato A *et al* (2016)『Cytotoxicity induced by a redox-silent analog of tocotrienol in human mesothelioma H2452 cell line via suppression of cap-dependent protein translation』p.1527-1533, *Anticancer Res.*

9） Sato A *et al* (2016)『The evidence to date: A redox-inactive analogue of tocotrienol as a new anti-mesothelioma agent』accepted, *J Rare Dis Res & Treatment.*

骨芽細胞培養系を用いた骨質劣化予防素材の評価系の確立及び トコトリエノールの骨質劣化予防素材としての検討

学校法人自由の森学園食生活部
河野　翔（客員研究員）

１．研究の背景

高齢者人口の増加が続くわが国では，それに伴い要介護者の増加も顕著となっている。その原因の 1 つとして骨粗鬆症に起因する転倒・骨折が言われており [1]，健康寿命を損なう主要因となっている。

骨粗鬆症は，骨密度と骨質によって規定される骨強度の減少によって骨折リスクが増大する骨格疾患とされているが，近年，骨強度の減少は，低骨密度，低骨量だけでは説明できないことが明らかになり，「骨質」の重要性が指摘されている [2]。骨質はその大部分がコラーゲン架橋構造により規定される。コラーゲン架橋構造は，Lysyl oxidase（ LOX ）という酵素の働きを介して形成される「酵素的架橋」と，酸化や糖化ストレスにより増加する「非酵素的架橋」の 2 種類に分けられ，前者は骨に弾力としなやかさを供給し，後者は骨を脆弱化させる。従って，酵素的架橋の減少及び非酵素的架橋の増加は骨質の劣化を招くとされている [3]。

一方，代表的な骨質劣化因子として，ホモシステイン（ HCY ）の蓄積が言われている [3]。血中 HCY レベルの上昇は, 炎症性サイトカインの発現を誘導することが知られているが, それにより，骨芽細胞内において Janus kinase（ JAK ）シグナル系が活性化し，それに伴う LOX 遺伝子の DNA メチル化によって LOX の活性が直接的に抑制されることが近年明らかになった [4]。この LOX の活性低下は酵素的架橋の低形成を招き，コラーゲン架橋構造に十分な強度を供給することができない [5]。このことから我々は，特に血中 HCY レベルの高い対象者において，LOX 遺伝子の DNA メチル化，あるいはその上流のシグナル系の活性化を阻害して LOX の活性を回復，維持させることは，骨質維持のために重要であると考えた。

ビタミン E の一種であるトコトリエノール（ T3 ）は，トコフェロールよりも強力な抗酸化作用を持つことが知られているが，近年，プロテインキナーゼや種々の転写因子の阻害による抗がん作用，血管新生抑制作用といった薬理作用を持つことも明らかになってきており，食品由来の機能性成分としてだけでなく，各種疾病に対する治療素材としても注目されている [6]。しかしながら，骨強度，特に骨質（コラーゲン架橋構造）に対する T3 の効果を検証した研究報告は少ない。

そこで我々は，酵素的架橋の維持に不可欠な LOX に焦点を当て，この LOX の発現に対する T3 の効果を *in vitro* レベルで検証し，骨質劣化を防ぐ新規予防素材としての可能性を検討した。また，それと同時に，LOX 発現をターゲットにした予防素材の評価系の確立も目指した。

２．調査報告および研究報告

T3 は，さらにその中で α-， β-， γ-， δ- の 4 種類に分類され，その構造の違いから γ-T3 及び δ-T3 は特に強力な抗酸化作用及び多様な薬理作用を持つことが知られている [7]。本研究では，この γ-T3，δ-T3 のみを主成分とするアナトー（熱帯アメリカ原産とするベニノキ；*Bixa orellana* L. ）由来の Tocotrienol-Rich Fraction（ TRF；γ-T3：10%，δ-T3：90% ）[8]を使用した。

一方，細胞株には，ヒト骨肉腫由来 MG-63 細胞株を使用した。LOX 遺伝子は腫瘍抑制因子としての機能を持つ遺伝子であることも報告されており，当細胞株を含めた腫瘍細胞においては，その発現が抑制されていると言われている。また，当細胞株は，腫瘍細胞でありながらヒト骨芽細胞のモデルとしてシグナル伝達機構や機能研究に用いられている[9) 10)]。これらのことから，LOX 発現をターゲットにした本研究において有用な細胞株であると推測した。

検証１：MG-63 細胞株における LOX 発現抑制機構の解析

骨質劣化につながる LOX の活性低下は，HCY による JAK シグナル系の活性化及び LOX 遺伝子の DNA メチル化によって引き起こされる。そこで我々は，MG-63 細胞株においても JAK の活性化や LOX 遺伝子の DNA メチル化によって LOX 発現が減少しているという仮説の下，JAK 阻害剤，AG490 及び DNA メチル化阻害剤，Zebularine を MG-63 細胞株に投与し，LOX 発現の変化を mRNA レベルで解析した。その結果，AG490，Zebularine いずれにおいても投与量依存的な LOX 発現の増加が確認できた。この結果から，MG-63 細胞株においては JAK の活性化及び DNA のメチル化によって LOX 発現が抑制されていることが明らかになり，上述の仮設を裏付けるものとなった（図１）。このことから，当培養系が，HCY 存在下における LOX 発現抑制モデル，すなわち LOX 発現をターゲットにした予防素材の評価系モデルとして有用であることが示唆された。また，当培養系における LOX 発現の「増加」は，「回復」を意味することも示唆された。

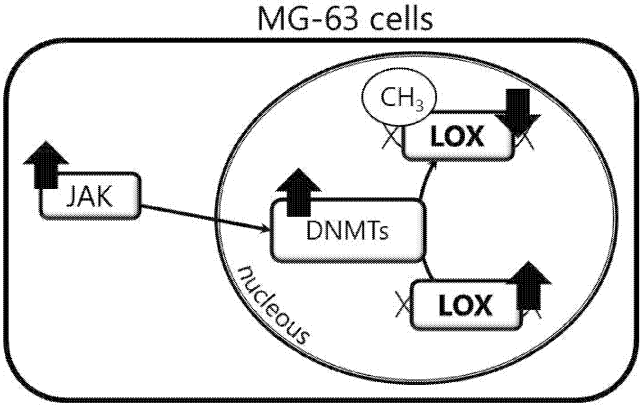


図１．MG-63 細胞株における LOX 発現抑制機構
MG-63 細胞株においては，JAK の活性化，LOX 遺伝子の DNA メチル化によって LOX 発現が抑制されている。

検証２：LOX 発現に対する TRF の影響とその作用機序の解析

MG-63 細胞株の LOX 発現評価系としての有用性が確かめられたため，当培養系を用いて TRF の LOX 発現に対する効果を検証した。

まず，TRF の生理的濃度範囲での LOX 発現に対する効果を検証するため，その条件検討として，MG-63 の細胞生存活性に対する影響を評価した。0，2.5，5，10，20 μg/ml の濃度の TRF を 24 時間及び 48 時間投与し，WST-1 法を用いて細胞生存活性を測定した。その結果，両投与時間において TRF 20 μg/ml 投与群ではコントロール群（ 0 μg/ml 投与群；Co ）と比較して細胞生存活性は有意に減少した。また，48 時間投与群では TRF 10 μg/ml 投与群においても有意な減少が確認された。この結果から，TRF 10 μg/ml 以下，かつ 24 時間以内という条件であれば，細胞毒性の影響を受けずに，すなわち生理的濃度下において LOX 発現を評価できると推察した。

この結果に基づき，TRF 0，5，10 μg/ml の 3 つの濃度別に LOX mRNA 発現及びタンパク発現に対する影響を Real-time qPCR 法及び Western blot 法を用いてそれぞれ検証した。その結果，mRNA 発現，タンパク発現のいずれにおいても，TRF 10 μg/ml 投与群では Co と比較して有意な増加が確認された。このことから，TRF は LOX の遺伝子発現あるいは活性を回復させることが示唆された。

続いて，TRF の LOX 発現回復作用の作用機序を明らかにするために，LOX の発現抑制への関与が示唆された DNA メチル化及び JAK に対する TRF の効果を検証した。DNA メチル化には DNA メチルトランスフェラーゼ（ DNMTs ）の働きが関与しており，中でも DNMT1, DNMT3A, DNMT3B は強いメチル化活性を持つとされていることから，これら 3 つに対する影響を mRNA レベルで検証した。その結果，TRF（ 10 μg/ml ）は DNMT3A，3B に対して抑制効果を示し，DNMT1 に対しては効果を示さなかった。DNMT3A，3B は新規の DNA メチル化酵素として知られているため，TRF は LOX 遺伝子の新規メチル化を阻害することが推察された。一方，JAK に関して，JAK1 及び JAK2 に対する影響を検証したところ，JAK2 のみ，そのタンパク発現は TRF（10 μg/ml ）によって抑制された。また，JAK2 の活性化に対しても TRF は同様の効果を示した。さらに，DNMTs の転写促進因子とされる Friend leukemia virus integration 1（ *Fli1* ）発現への影響も検証したところ，DNMT3A，3B や JAK2 同様に TRF 10 μg/ml 投与群においてその mRNA 発現は有意に減少した。

以上の結果から，TRF は JAK2 の活性化を抑制し，それに伴う *Fli1* 発現の減少及び DNA のメチル化阻害を介して LOX 発現を回復させることが明らかになった（図２）。このことから，TRF は HCY の蓄積を起因とする骨質劣化に対する有効な新規予防素材として有用である可能性が示された。

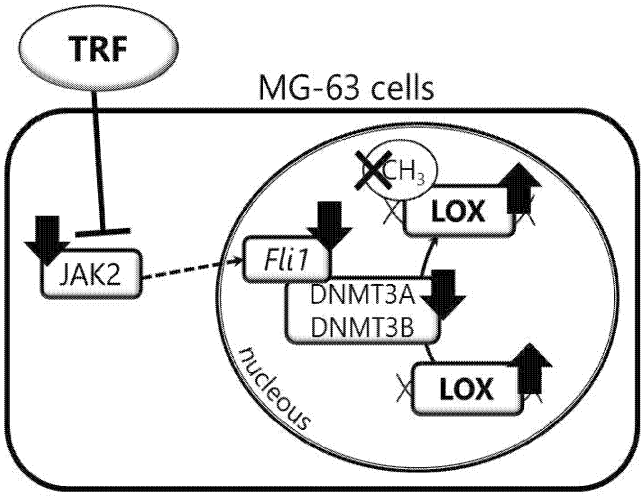


図２．TRF による LOX 発現回復作用のメカニズム

TRF は，JAK2 の活性化を抑制し，それに伴う *Fli1* 発現の減少及び DNA のメチル化阻害を介して，MG-63 細胞株の LOX 発現を回復させる。

３．今後の研究における課題または問題点

本研究で使用した TRF の実用化に向けては，生理的濃度下における効果を確実にする必要性がある。今回，我々は MG-63 細胞株の細胞生存活性を指標に，TRF 10 μg/ml という濃度を生理的濃度範囲の最大濃度と判断し，これによって LOX 発現回復作用を明らかにした。しかしながら，

我々が日常的に摂取する食品中に含まれるビタミン E のほとんどは α-トコフェロールであり, T3 の含有量は少ない。また，T3 は強力な抗酸化作用により生体内での半減期が短く，本来の機能を発揮できないとされている[11) 12)]。従って，今回行った検証だけでは，TRF 10 μg/ml という濃度が生体内で維持されるかどうかは判断できず，*in vivo* でのさらなる検証が必要であると考える。

また，本研究には「HCY の蓄積によって骨質が劣化する」という背景が前提としてあり，本研究の最大の目的は，「血中 HCY レベルが高い環境下においても，TRF が LOX の活性低下を防ぎ, 骨質維持に有効に働くかどうかを検証すること」である。従って, HCY 存在下において（ HCY との共処理によって）TRF の効果を検証することは重要である。今回, 我々が使用した MG-63 の培養系は，LOX 発現を簡便に評価する培養系としては有用であると考えるが，HCY 存在下における影響を検証するためには，当培養系では限界がある。従って，「予め LOX 発現が抑制されている系」ではなく，「HCY によって LOX 発現を抑制させた培養系」を確立させ，その系を用いて TRF の LOX 発現に対する効果を明らかにすることは，TRF の骨質改善作用をより根拠を持って説明するために必要である。

文献

1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（2015）『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版』，ライフサイエンス出版

2) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001)『Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy』p.785-95, JAMA

3) Saito M, Fujii K, Marumo K (2006)『Degree of Mineralization-related Collagen Crosslinking in the Femoral Neck Cancellous Bone in Cases of Hip Fracture and Controls』p.160-8, Calcif Tissue Int

4) Thaler R, Agsten M, Spitzer S, Paschalis EP, Karlic H, Klaushofer K, Varga F (2011)『Homocysteine Suppresses the Expression of the Collagen Cross-linker Lysyl Oxidase Involving IL-6, *Fli1*, and Epigenetic DNA Methylation』p.5578-88, J Biol Chem

5) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K (2006)『Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats』p.1514-23, Osteoporos Int

6) Kannappan R, Gupta SC, Kim JH, Aggarwal BB (2012)『Tocotrienols fight cancer by targeting multiple cell signaling pathways』p.43-52, Gene Nutr

7) Sugahara R, Sato A, Uchida A, Shiozawa S, Sato C, Virgona N, Yano T (2015)『Annatto tocotrienol induces a cytotoxic effect on human prostate cancer PC3 cells via the simultaneous inhibition of Src and Stat3』p.497-501, J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)

8) N. Frega, M. Mozzon, F. Bocci (1998)『Identification and estimation of tocotrienols in the Annatto lipid fraction by gas chromatography-mass spectrometry』p.1723-7, JAOCS

9) Buchinger B, Spitzer S, Karlic H, Klaushofer K, Varga F (2008)『Lysyl oxidase (LOX) mRNA expression and genes of the differentiated osteoblastic phenotype are upregulated in human osteosarcoma cells by suramin』p.45-54, Cancer Lett

10) Billau A, Edy VG, Hermans H, Van Damme J, Desmyter J, Georgiades JA, De Somer P (1977)『Human interferon: mass production in a newly established cell line, MG-63』p.11-5, Antimicrob Agents Chemother

11) Pierpaoli E, Viola V, Barucca A, Orlando F, Galli F, Provinciali M (2013)『Effect of annatto-tocotrienols

supplementation on the development of mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice』 p.1352-60, Carcinogenesis

12) Yano Y, Satoh H, Fukumoto K, Kumadaki I, Ichikawa T, Yamada K, Hagiwara K, Yano T (2005)『Induction of cytotoxicity in human lung adenocarcinoma cells by 6-*O*-carboxypropyl-alpha-tocotrienol, a redox-silent derivative of alpha-tocotrienol』 p.839-46, Int J Cancer

骨の健康を考える　-通電刺激介入の組織学的解析-

福祉社会デザイン研究科ヒューマンデザイン専攻博士後期課程
中井 真悟(院生研究員)

１．研究の背景および目的

我が国では超高齢社会を迎え、加齢にともなう活動量の低下による骨の脆弱化が問題となっている[1)]。そのため、骨粗鬆症やそれに続発する骨折外傷が増加しており、投薬および長期入院、寝たきり状態が医療財政を圧迫する要因となり、これらが大きな社会問題となっている。現在、主に処方されている骨吸収抑制剤(Bisphosphonate、denosumab)の長期にわたる投与は、過度のリモデリング抑制によって骨質劣化を招き[2)]、効果的な処方が求められている。そのような社会的状況をふまえ、健康増進に関わる基礎研究として、実験動物(Wistar 系雄性ラット)を用いた研究をおこなった。

２．研究報告

本報告書では 2016 年に開催された「第 65 回全日本鍼灸学会学術大会(札幌、６月)」、「世界鍼灸学会連合会学術大会(WFAS) Tokyo/Tsukuba2016（つくば、11 月)」において発表した内容および産学連携について述べる。なお、WFAS では Best student poster award を受賞した。

①通電刺激による骨の形成および吸収の機構に及ぼす影響の解析

廃用性による骨萎縮後の鍼通電刺激によって骨量回復が促進することはすでに報告されているが、長期臥床状態を想定した骨萎縮の抑制効果についての報告はない。本研究はラット後肢に加重低減を図り、骨量減少に対して異なる時期の鍼通電刺激が骨構造にどのような影響をもたらすかについて検討することを目的とした。なお、実験２は全日本鍼灸学会より推薦を受けて実験１に追加実験をおこない、前述の国際会議にて報告した。

実験１　ラット尾部懸垂への介入時期による鍼通電刺激の影響

実験２　Effects of Hindlimb Suspension and Electrical Acupuncture Stimulations on Femoral Bone Structures at Different Intervening Periods in Rats.

【材料および方法】材料として５週齢のウィスター系雄性ラット 48 匹を用い､4 週間の実験を行った。それらを実験期間の前半 2 週間のみ後肢懸垂する群(HS-0)、2 週間の後肢懸垂後、2 週間の正常飼育する群(HS-1)および前半の 2 週間は正常飼育し、後半の 2 週間は後肢懸垂する群（HS-2）に分類した。また、HS-1 のうち後半 2 週間に鍼通電を行う群(HS-1･EA)と、HS-2 のうち後半 2 週間に鍼通電を行う群(HS-2・EA)、さらに 5 週齢から 4 週間正常飼育する群(CO)を設けた。【結果】各群の骨幹遠位 1/3 部の非脱灰樹脂包埋研磨標本にトルイジンブルー染色を施すと、加重低減された群(HS-1 および HS-2)の皮質骨前面の骨内膜面側に、この染色で濃染する骨(PA)を認め、特に HS-2 では皮質骨横断面の中に占める割合は 18%と高値を示した。(図１）　その部位を電子顕微鏡で観察すると、他の部位に比べ基質線維が疎であった。HS-1 および HS-2 では TRAP 陽性細胞が皮質骨表面に多く認められたが、HS-1･EA と、特に HS-2･EA では顕著に減少した。一方、テトラサイクリンのラベルで推測された各群の骨形成量を比較

すると CO に次いで HS-1･EA が高く、その他の群は少なかった。（図２）【結論】加重低減によって皮質骨の骨内膜面側に基質線維の乏しい骨が形成されるが、その形成は加重低減後よりも加重低減期間中の鍼通電刺激によって抑制されることが示唆された。

② 低周波治療器を用いた骨量改善における機序の解明と方法論の開発

健康科学分野での産学連携を推進すべく、実験手法の一部を特許出願（特願 2015-209747　出願者：東洋大学）し、この成果を「国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）新技術説明会」で報告した。

３．今後の課題

骨吸収の抑制が期待できる加重低減中の鍼通電刺激に続いて、活発な骨形成が期待される加重低減後に鍼通電刺激を行い、これらの骨構造および骨量への影響について検討することを今後の課題としている。

４．参考文献

1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版.　ライフサイエンス出版, 2015

2) Lydia Gedmintas, Daniel H Solomon, Seoyoung C Kim：Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture a systematic review and meta‐analysis. Journal of Bone and Mineral Research　28：1729-1737, 2013.

【付図】

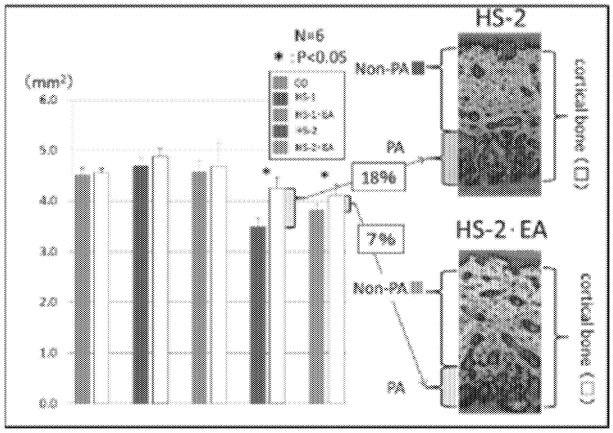


図１．皮質骨内に PA が占める割合

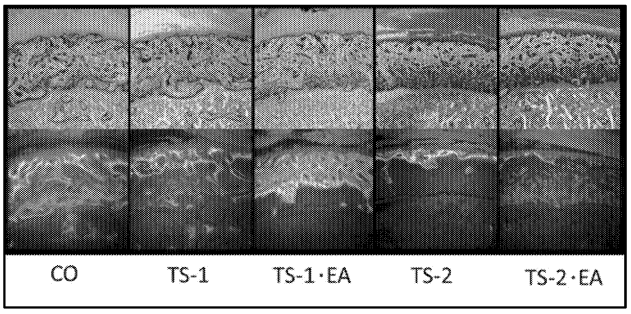


図２．ラベリングによる各群の骨形成量

上段：トルイジンブルー染色

下段：テトラサイクリン

寄稿論文

ライフイノベーション研究所所属研究員の「健康」と「健康寿命」に関する自由記述の差

志村 健一（社会学部社会福祉学科）

１．研究の背景

「健康」に関する研究は、医学的なアプローチも社会学的なアプローチも可能であり、「健康」を中核テーマとして、学際的な研究を遂行することも可能である。東洋大学ライフイノベーション研究所は理系の研究者と社会科学系の研究者が所属する学際的な研究所である。このような研究所で所属研究員が共同研究を遂行する際、研究テーマで用いられる中核的概念を共通理解しておくことが前提要件となる。

しかしながら実際には各研究員の学問的背景により共同研究で用いられる概念に理解、認識の差があり、議論が進行しないといった問題が提起されることとなった。本調査は当該研究所所属の研究員が共同研究を遂行する際に認識せざるを得なかった「健康」また「健康寿命」に関する各研究員の差異を明らかにすることである。

２．調査報告および研究報告

（１）調査方法

①サンプルとデータ収集の方法

本調査は当該研究所に所属する研究員 38 名を対象とし、質問紙法による調査を実施した。調査期間は 2016 年 5 月下旬から 6 月上旬であり、調査票は当該研究所から電子メールを配信し、電子メールに添付する方法で回収した。最終有効回収数は 34 名であった（回収率 89.47%）。調査票の質問は、以下の 2 問であり自由記述で回答を得た。

Q1.「健康」についてあなたが思いつくことを、1,200 字程度で自由にお書きください。

Q2.「健康寿命」についてあなたが思いつくことを、1,200 字程度で自由にお書きください。

②データの概要

6 月 10 日までに回収された調査票は 34 であり、社会学系研究員 5 名、理系研究員 29 名であった。Q1 の「健康」に関する記述は、総抽出語数が 14,934、398 文であり、149 段落であった。また「健康寿命」に関する記述は、総抽出語数が 13,151、319 文であり、99 段落であった。

（２）分析方法

本調査はデータがテキストデータである特質を生かし、計量テキスト分析の手法を用いて分析を進めた。計量テキスト分析は調査手法としては内容分析（content analysis）の潮流に位置づけられる。内容分析の 18 世紀の北欧で讃美歌の歌集の内容が検討されたという歴史があり、その後 20 世紀に入ってからは新聞の量的分析がすすめられ、ジャーナリズムの領域で発展してきた。クリッペンドルフは「内容分析とは、データをもとにそこから（それが組込まれた）文脈に関して再現可能で（replicable）かつ妥当な（valid）推論を行なうための一つの調査技法である」（Krippendorff, 1980 ＝三上ら訳 1989, 21）と定義している。

本分析にあたっては KH Coder を用いた。KH Coder は計量テキスト分析のために樋口耕一氏によって開発されたソフトである。計量テキスト分析は「計量的分析手法を用いてテキスト型データ

を整理または分析し、内容分析（content analysis）を行う方法である」（樋口 2014, 15）とされている。

（3）結果

①健康に関して

Ⅰ．健康に関する記述頻出語について

健康に関する記述総抽出語数が 14,934、398 文であり、149 段落において、頻出語 150 語を確認しておきたい（表 1）。

表1．健康に関する記述頻出150語（その1）

抽出語	出現回数	抽出語	出現回数	抽出語	出現回数
健康	325	環境	12	含む	7
状態	119	研究	12	機関	7
社会	111	疾病	12	経済	7
精神	81	食	12	元気	7
考える	76	人間	12	交流	7
身体	76	生物	12	高い	7
思う	59	完全	11	国	7
人	53	感じる	11	使う	7
生活	49	支援	11	視点	7
病気	45	摂取	11	充実	7
必要	41	年	11	十分	7
定義	40	福祉	11	食べる	7
維持	30	本人	11	食生活	7
重要	25	要因	11	心身	7
関係	24	可能	10	組織	7
肉体	24	憲章	10	体力	7
問題	24	高齢	10	大きい	7
レベル	23	治療	10	知識	7
食事	22	相互	10	物質	7
活動	20	多い	10	目	7
WHO	19	特に	10	要素	7
医療	18	分野	10	改善	6
栄養	18	保健	10	具体	6
自分	18	明らか	10	結果	6
ストレス	17	面	10	言える	6
持つ	17	医学	9	個体	6
機能	16	一般	9	広い	6
言葉	16	解釈	9	高める	6
良い	16	概念	9	次	6
現在	15	弱る	9	質	6
細胞	15	増進	9	主観	6
心	15	的	9	障害	6
個人	14	分子	9	食品	6
人々	14	良好	9	睡眠	6
日本	14	異なる	8	生命	6

表1. 健康に関する記述頻出150語（その2）

抽出語	出現回数	抽出語	出現回数	抽出語	出現回数
満たす	14	関連	8	知る	6
バランス	13	虚弱	8	長い	6
意識	13	見る	8	日々	6
意味	13	言う	8	日常	6
影響	13	孤立	8	能力	6
科学	13	時代	8	分泌	6
習慣	13	疾患	8	保つ	6
場合	13	寿命	8	方法	6
状況	13	世界	8	毎日	6
多く	13	生きる	8	予防	6
地域	13	存在	8	用いる	6
すべて	12	単に	8	歴史	6
運動	12	判断	8	ヒト	5
家族	12	不安	8	安定	5
介護	12	様々	8	医師	5

ここでは健康に関する記述であるので、「健康」（325 回）の出現回数が突出しているが、以下、「状態」（119 回）、「社会」（111 回）、「精神」（81 回）が続き、「身体」（76 回）よりも記述数が多い。しかし「身体」に「肉体」（24 回）を加えると 100 回となり、「社会」に次ぐ出現数となる。「状態」は、「健康状態」「病気でない状態」「よい状態」「栄養状態」等、多様な使われ方をしている。

Ⅱ．健康に関する記述の共起ネットワークについて

健康に関する記述の頻出語 150 から「思う」「考える」を抜いて、上位 40 語の共起ネットワークを示したのが図 1 である。

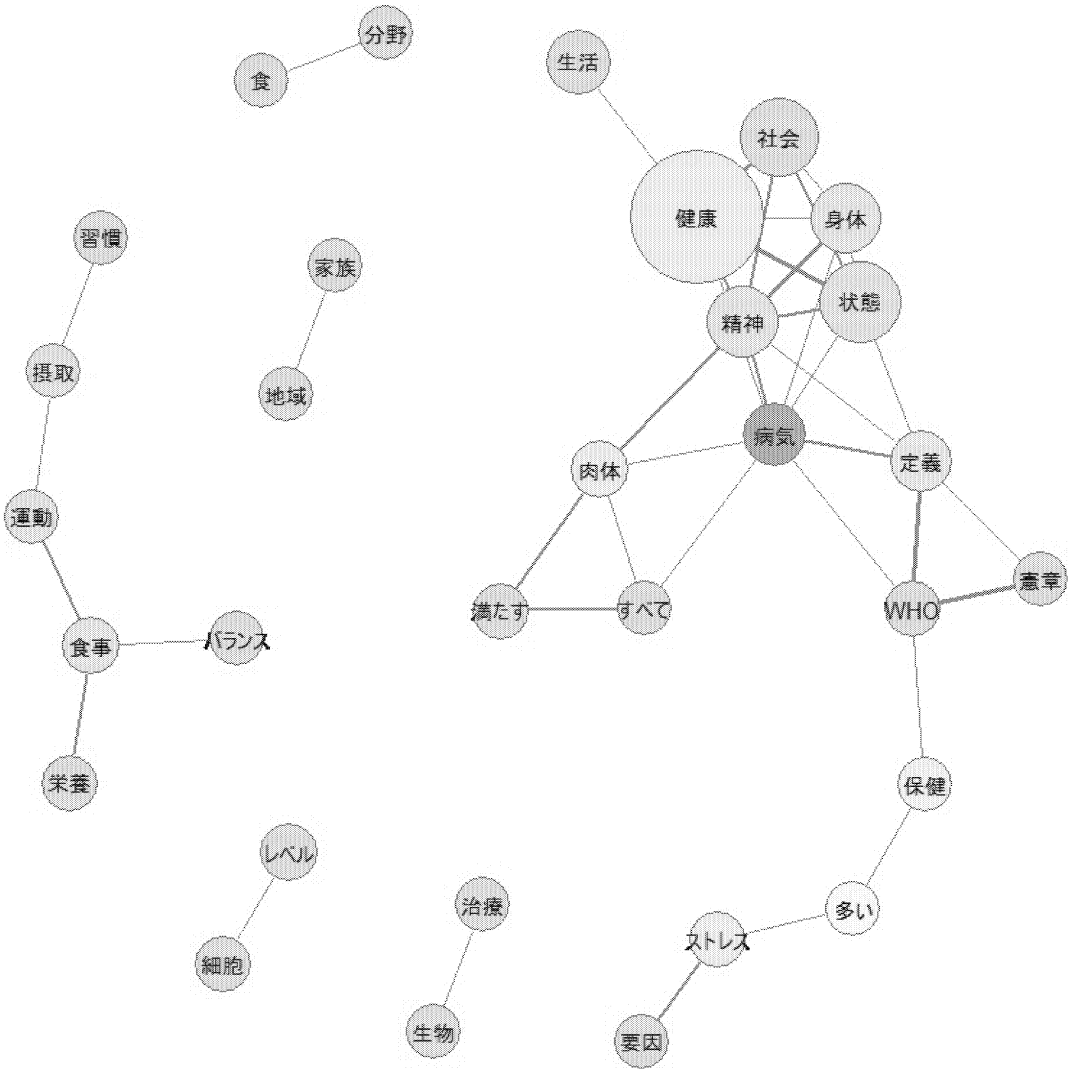


図 1 健康に関する記述の共起ネットワーク

健康が単に身体的な状態のみで記述されるのではなく、頻出語上位にあがっている「社会」「精神」が共起していることがわかる。また WHO による健康の定義を記述した回答が多く、そこで使用されている用語が集まった。さらに「食事」「栄養」「運動」に関連性があり、健康維持の要素が共起している。

Ⅲ．健康に関する記述の専門性による特徴

ここで研究目的にそって社会学系の研究員と理系の研究員がどのような用語を使って健康に関して記述したのか、排他的に確認しておきたい（表 2)。

表2. 健康に関する記述の専門性による特徴

社会学系		理系	
社会	.227	健康	.591
孤立	.222	状態	.376
介護	.222	考える	.331
高齢	.167	精神	.305
家族	.167	思う	.227
必要	.157	病気	.221
支援	.148	人	.188
関係	.143	定義	.165
生活	.135	肉体	.145
地域	.133	維持	.129

ここでも「思う」「考える」を抜いて分析した。数値はジャッカードの類似性測度である。社会学系の研究者の所属学部が社会学部、ライフデザイン学部の所属であり、社会学系の研究者は「社会」「孤立」「介護」が上位三位に挙がっている。また理系の研究者では「健康」「状態」「精神」が上位三位となった。

またそれぞれに特徴的な語を対応分析で示したのが図 2 である。

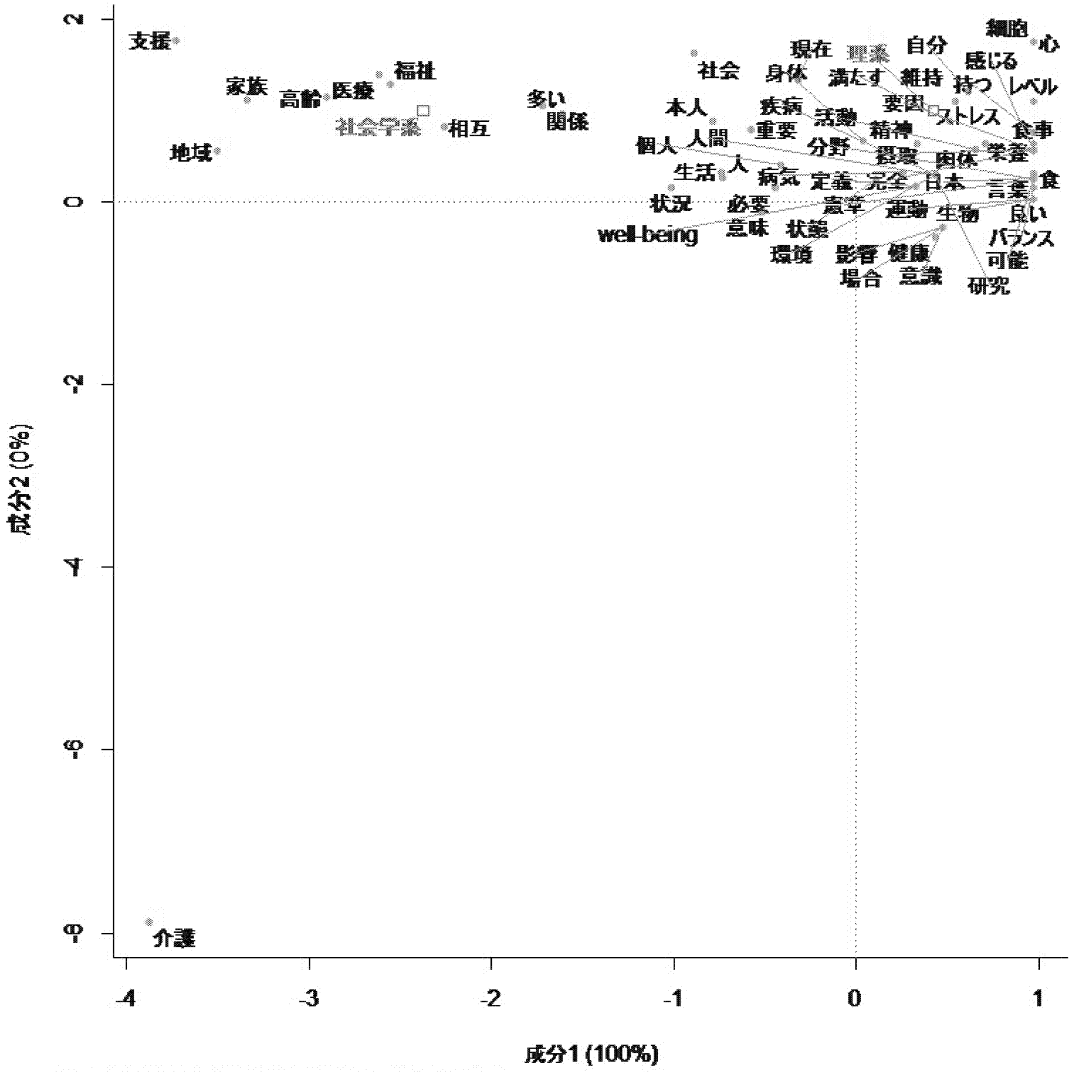


図２健康に関する記述の専門性による対応分析

社会学系の四角と理系の四角から離れているものが特に特徴づけられるものである。「介護」「地域」「家族」「支援」が社会学系の特徴となる。

Ⅳ．健康に関する記述の専門性による差について

健康に関する記述について、以下のコーディング・ルールを用いて専門性による差の検定を試みた。（表 3 ならびに図 3）。「社会」「関係性」（p<.05）「福祉」（p<.01）はカイ 2 乗検定による有意差が認められた。

表3. 健康に関する記述の専門性による差

	＊状態	＊社会	＊精神	＊身体症状	＊関係性	＊医療	＊福祉	＊生活	ケース数
社会学系	10 (38.46%)	16 (61.54%)	5 (19.23%)	5 (19.23%)	16 (61.54%)	5 (19.23%)	9 (34.62%)	9 (34.62%)	26
理系	50 (40.65%)	41 (33.33%)	39 (31.71%)	35 (28.46%)	43 (34.96%)	17 (13.82%)	7 (5.69%)	46 (37.40%)	123
合計	60 (40.27%)	56 (37.58%)	44 (29.53%)	40 (26.85%)	59 (39.60%)	22 (14.77%)	16 (10.74%)	55 (36.91%)	149
カイ2乗値	0	4.440*	1.082	0.52	5.277*	0.162	16.837**	0.002	

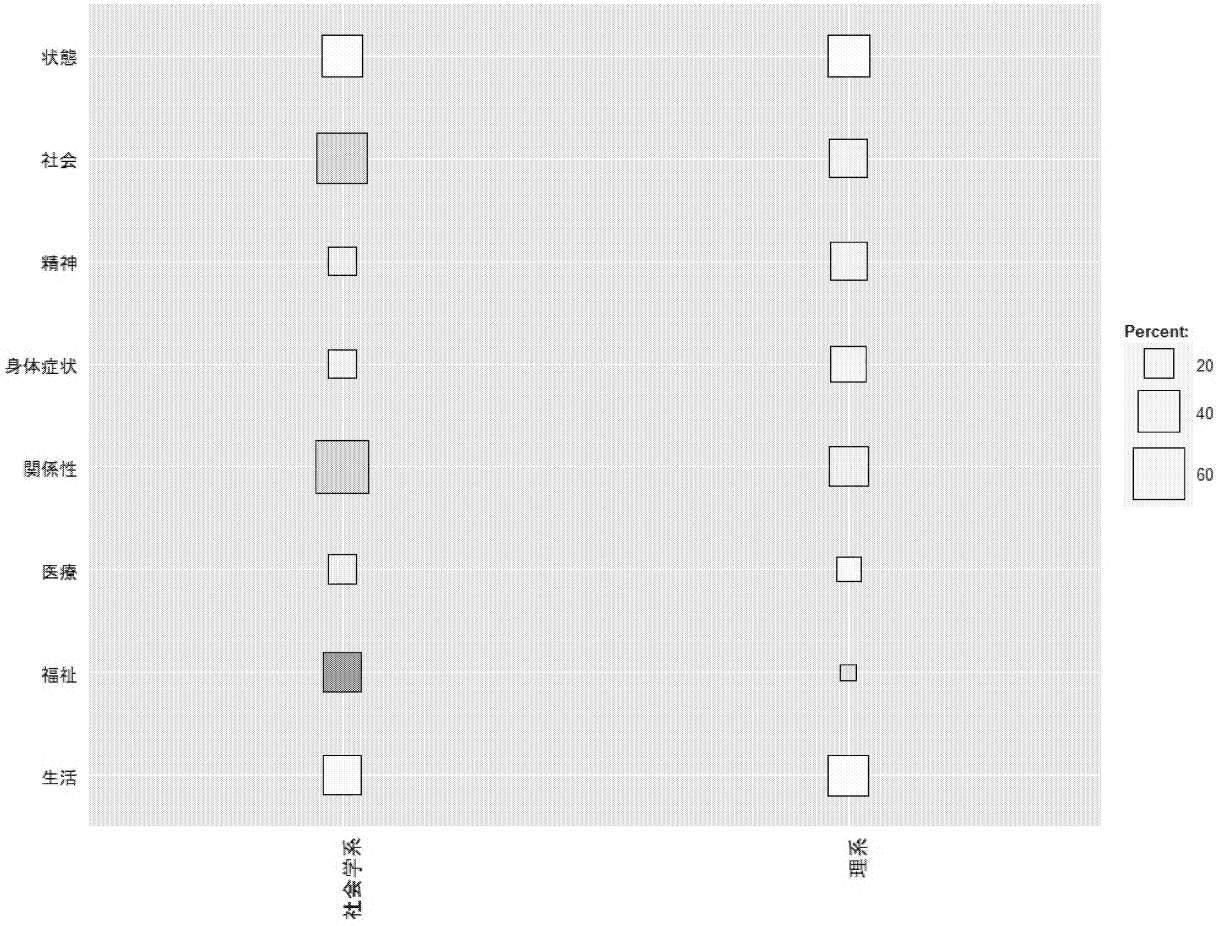


図３健康に関する記述の専門性による差

＜健康に関するコーディング・ルール＞

＊状態

状態

＊社会

社会

＊精神

精神

＊身体症状

病気 or 疾病 or 疾患 or 虚弱 or 身体-障害

＊関係性

家族 or 社会 or 地域 or 交流

＊医療

医療 or 保健 or 医学 or 予防

＊福祉

福祉 or 支援 or 介護

＊生活

生活 or 食事 or 運動 or 活動 or 習慣 or 環境 or 食べる or 食生活 or 睡眠

②健康寿命に関して

Ⅰ．健康寿命に関する記述頻出語について

健康寿命に関する記述総抽出語数は 13,151、319 文であり、ここでも 99 段落における頻出語 150 語を確認しておきたい（表 4）。

表4. 健康寿命に関する記述頻出150語(その1)

抽出語	出現回数	抽出語	出現回数	抽出語	出現回数
健康	284	自分	13	認知	8
寿命	221	疾患	13	不健康	8
生活	106	状況	13	労働省	8
社会	77	食生活	13	科学	7
考える	64	増加	13	期待	7
期間	57	日本	13	使用	7
介護	50	歳	12	質	7
必要	47	時間	12	取り組み	7
思う	45	費用	12	食べる	7
日常	43	変化	12	人々	7
医療	42	意味	11	増進	7
身体	42	課題	11	増大	7
平均	42	概念	11	捉える	7
高齢	39	厚生	11	多い	7
状態	38	細分	11	対策	7
延伸	37	出来る	11	知る	7
自立	36	我が国	10	長い	7
年	35	環境	10	保つ	7
維持	31	継続	10	依存	6
運動	29	国民	10	医学	6
人	29	人生	10	教室	6
問題	27	保障	10	最後	6
重要	25	延びる	9	指す	6
差	24	家族	9	支える	6
予防	23	健康上	9	持つ	6
精神	22	現在	9	治療	6
定義	22	個人	9	疾病	6
年齢	21	指標	9	障害	6
生きる	20	食	9	図る	6
習慣	17	寝たきり	9	世代	6
研究	16	世界	9	制度	6
高い	16	送れる	9	全体	6
活動	15	多く	9	側面	6
場合	15	長生き	9	提唱	6

表4. 健康寿命に関する記述頻出150語(その2)

抽出語	出現回数	抽出語	出現回数	抽出語	出現回数
制限	15	特に	9	福祉	6
病気	15	肉体	9	平成	6
負担	15	分野	9	要因	6
延ばす	14	ヒト	8	労働	6
可能	14	影響	8	老化	6
機能	14	栄養	8	システム	5
行う	14	延長	8	加	5
受ける	14	改善	8	割合	5
女性	14	関係	8	患者	5
男性	14	求める	8	含める	5
地域	14	経済	8	機関	5
低下	14	現代	8	軽減	5
国	13	高める	8	見る	5
今後	13	食事	8	減少	5
支援	13	人口	8	現状	5
自身	13	短縮	8	効果	5

こちらは健康寿命に関する記述のため、「健康」「寿命」の出現回数がそれぞれ 284、221 と突出しているが、「生活」(106)「社会」(77) が続いた。「生活」は「日常生活」として使用されるケースが多く (33)、「社会」は本人の「社会的」側面や、「社会保障」「社会福祉」といった環境面の「社会」として使用された。

Ⅱ．健康寿命に関する記述の共起ネットワークについて

健康寿命に関する記述の頻出語 150 から「思う」「考える」を抜いて、上位 40 語の共起ネットワークを示したのが図 4 である。

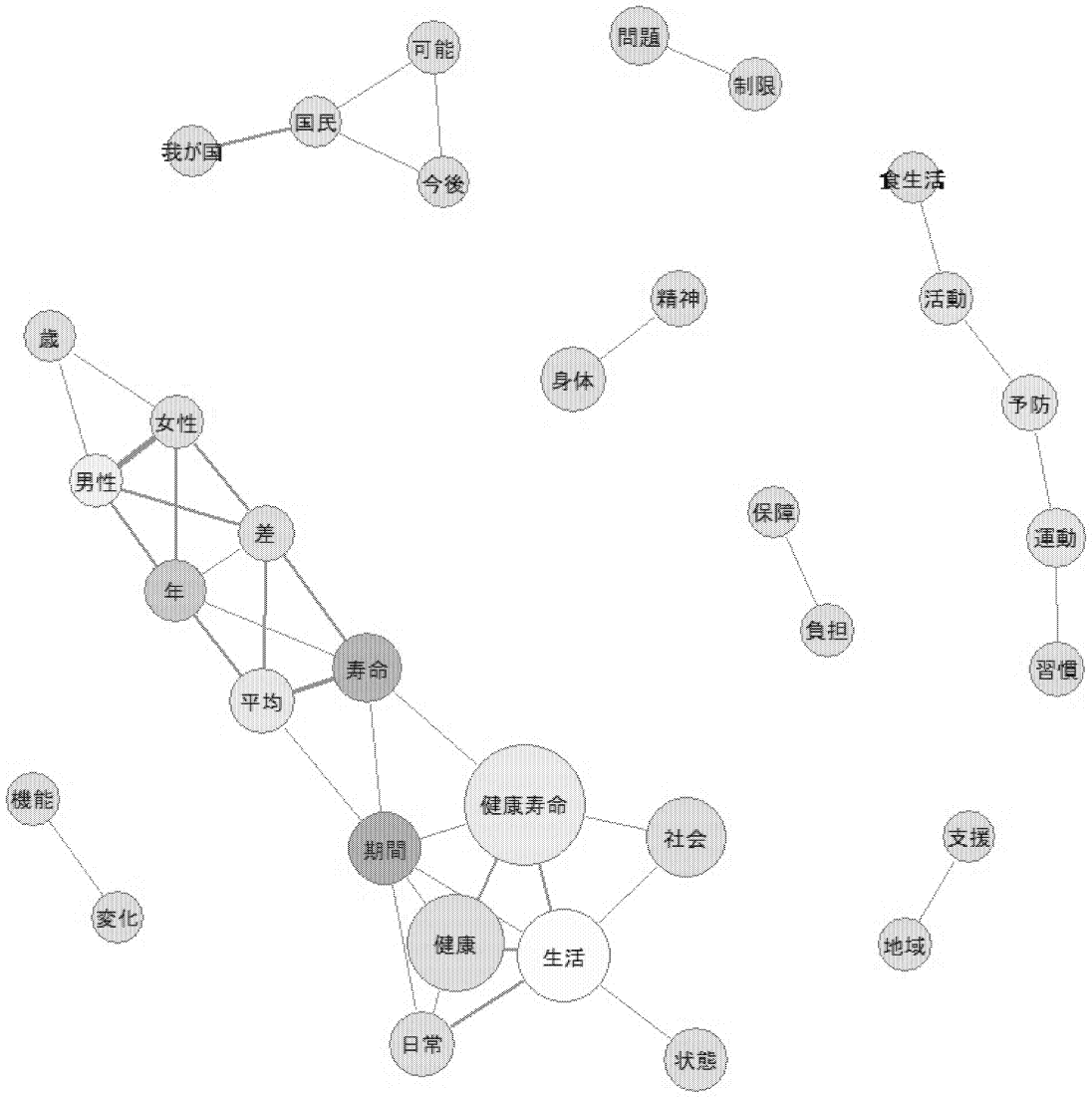


図４健康寿命に関する記述の共起ネットワーク

ここでは「健康寿命」を強制抽出して図示した。健康寿命が「生活」「社会」と共起していることがわかる。また健康に関する記述の共起ネットワークで見られた「食生活」「活動」「予防」「運動」「習慣」の共起が健康寿命の共起では「習慣」「摂取」運動」「食事」「栄養」「バランス」と共起しており、同じような関連性の記述が見られた。

Ⅲ．健康寿命に関する記述の専門性による特徴

健康寿命についても研究目的にそって社会学系の研究員と理系の研究員がどのような用語を使って記述したのか、排他的に確認しておきたい（表 5）。

表5. 健康寿命に関する記述の専門性による特徴

社会学系		理系	
支援	.318	健康	.763
介護	.231	寿命	.730
生活	.197	考える	.434
総合	.191	期間	.345
福祉	.191	必要	.284
日常	.186	平均	.277
予防	.185	状態	.262
医療	.184	維持	.225
社会	.167	差	.200
継続	.167	定義	.198

ここでも「思う」「考える」を抜いて分析した。数値はジャッカードの類似性測度である。理系の研究者の記述では「期間」「状態」「維持」といった用語が使用され、個人を主体とした記述に特徴が見いだせる。それに対して社会学系の研究者は「支援」「介護」「福祉」といった生活を支える用語が使用されており、個人を外側から支える記述に特徴がある。

社会学系研究者、理系研究者の記述の特徴を対応分析で図示したのが図 5 である。社会学系研究者の記述の特徴として「支援」「地域」が見られた。

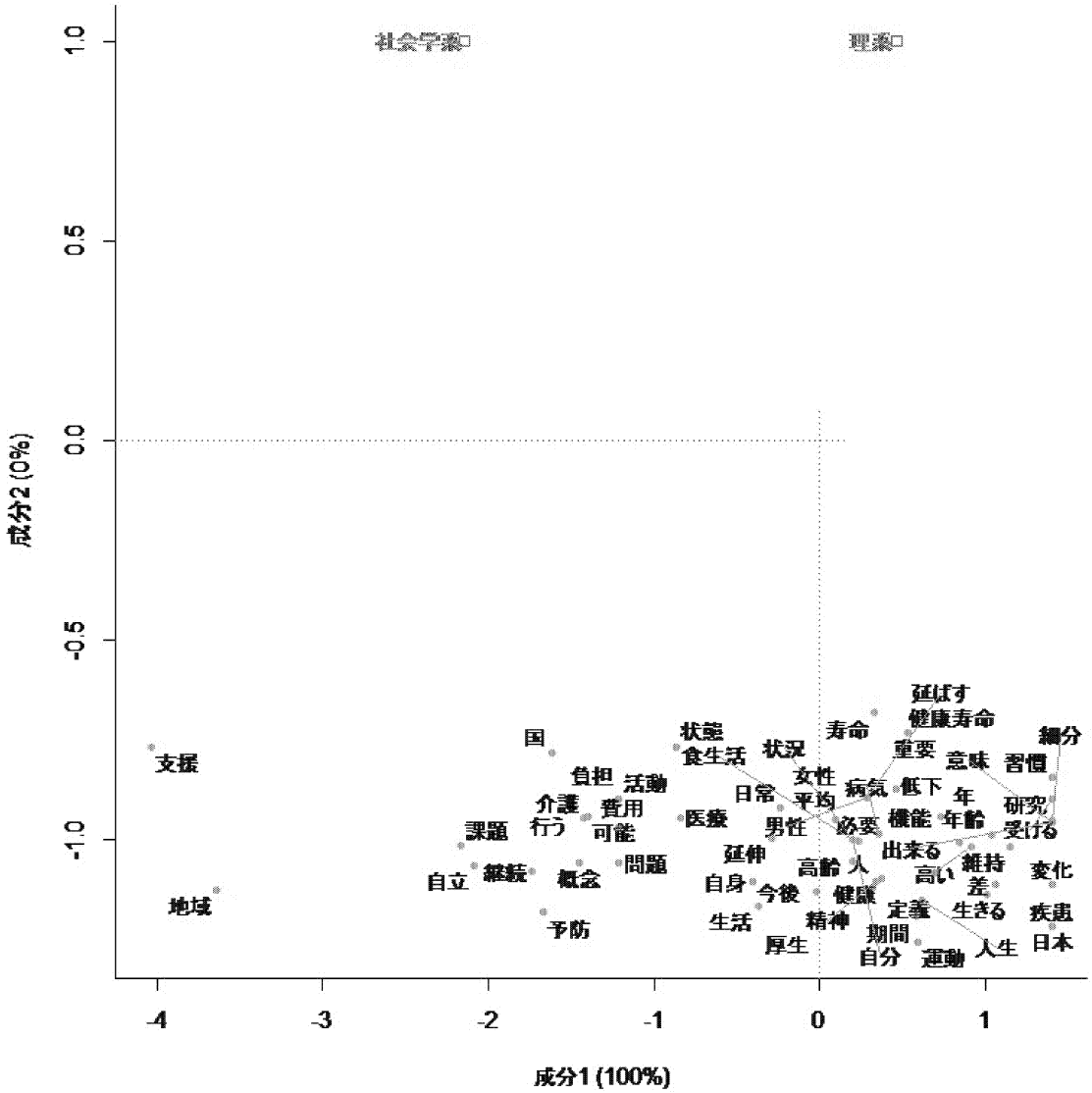


図５健康寿命に関する記述の専門性による対応分析

Ⅳ．健康寿命に関する記述の専門性による差について

健康寿命に関する記述について、以下のコーディング・ルールを用いて専門による差の検定を試みた。（表 6 ならびに図 6）。「医療」（p<.05）はカイ 2 乗検定による有意差が認められた。

表6. 健康寿命に関する記述の専門性による差

	＊状態	＊社会	＊身体症状	＊自立	＊医療	＊福祉	＊生活	ケース数
社会学系	5 (25.00%)	8 (40.00%)	1 (5.00%)	5 (25.00%)	12 (60.00%)	10 (50.00%)	12 (60.00%)	20
理系	22 (27.85%)	28 (35.44%)	22 (27.85%)	13 (16.46%)	24 (30.38%)	21 (26.58%)	51 (64.56%)	79
合計	27 (27.27%)	36 (36.36%)	23 (23.23%)	18 (18.18%)	36 (36.36%)	31 (31.31%)	63 (63.64%)	99
カイ2乗値	0	0.014	3.478	0.314	4.839*	3.053	0.014	

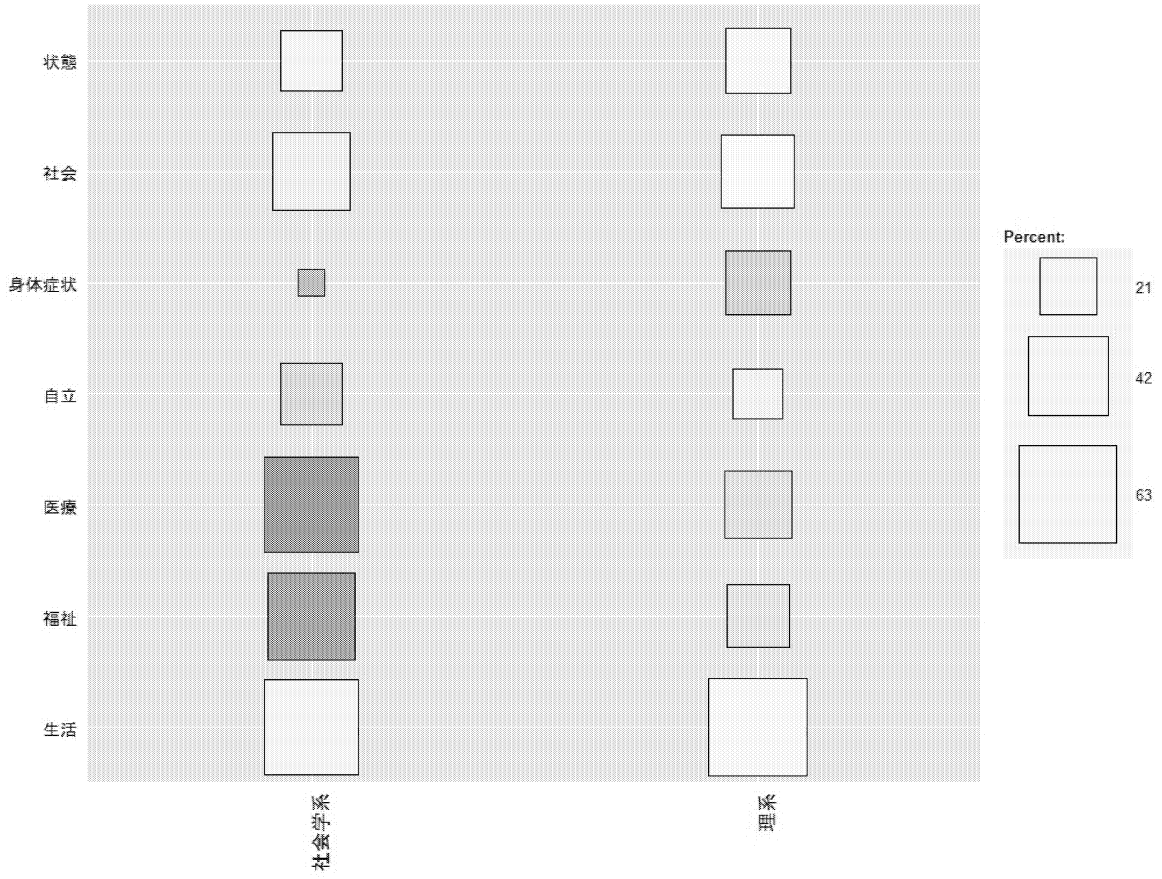


図６健康寿命に関する記述の専門性による差

＜健康寿命に関するコーディング・ルール＞

＊状態

状態

＊社会

社会

＊身体症状

病気 or 疾病 or 疾患 or 虚弱 or 身体-障害

＊自立

自立

＊医療

医療 or 保健 or 医学 or 予防

＊福祉

福祉 or 支援 or 介護

＊生活

生活 or 日常 or 食生活 or 活動 or 習慣 or 環境

３．今後の研究における課題または問題点

これまで検討してきた通り、社会学系、理系の研究者ではその専門性によって健康と健康寿命に関する記述に差があることが確認された。これらの差を両者間の認識の差として捉えるならば、その差を理解しておくことは共同研究を遂行するために有益であろうと考えられる。

計量テキスト分析ではコーディング・ルールを的確に作成することが重要である。しかし本調査では、調査者が第三者的に分析を行ったため、コーディング・ルールで用いたキーワードを十分に検討することができなかった。より熟考されたコーディング・ルールを作成し、社会学系、理系研究者間の差に統計的検討を加えるとより明確な差異が検討できたと考えられる。

文献

1）樋口耕一（2014）『社会調査のための計量テキスト分析』p.15, ナカニシヤ出版

2）Krippendorff, K. (1980) *Content analysis: An introduction to its methodology*. London: Sage. （＝1989, 三上俊治ほか訳『メッセージ分析の技法―「内容分析」への招待』p.21, 勁草書房

平成 28 年度シンポジウム基調講演

なぜ骨粗鬆症で生命予後が悪化するのか？
－ 骨・血管老化の共通性 －

東京慈恵会医科大学 整形外科学講座
斎藤　充

よろしくお願いいたします。慈恵医大の斎藤と申します。過分なるご紹介をいただきましてありがとうございました。また、このような会にお声掛けいただきまして発表するチャンスを頂きました、関係者の先生方に深くお礼を申し上げます。

私は整形外科医でありますので、普段主に変形性関節症の人工関節などの手術を毎週のようにやっているわけであります。うちの教室のポリシーは、臨床で湧き上がった疑問を基礎研究で解決して、それをまた患者さん診療に還元しようということで、臨床をやりながら研究をやっている教室であります。患者さんの手術の際にわれわれは骨や靭帯、軟骨、それから血管、すべてを触りながら手術をしていくわけですが、骨が硬い人もいれば柔らかい人もいる。ボーンソーというのこぎりで人工関節の手術をしていくのですが、骨密度は全く正常なのに骨の硬さ、手応えが全く違う方がいる。また、昔から「骨血管連関」という言葉がありますが、血管動脈硬化が強い方が骨折して、「骨の老化と血管の老化がリンクしているのではないか」ということもいわれております。それを実際に感じておりまして、どうしてそういうことが起きてくるのか、それを基礎的に解明し、それをコホート、疫学研究で検証して、治療の選択に結び付けていこうということでやってきたものであります。

骨粗しょう症といっても、単なる老化現象で病気という捉え方はされていなかったんですが、昨今、毛利衛さんが宣伝に出て「いつのまにか骨折」という言葉を紹介しています。言葉の意味でありますが、圧迫骨折、背骨の骨折、10 人中 6 人は骨折をしたことも痛みも感じません。いつの間にかつぶれています。しかし上腕や下肢、こういった骨の骨折は必ず痛みを感じるわけですけれども、背骨の場合には痛みのない人がこれほどもいるということであります。そして痛くないからといって骨折があったことを放置してしまう、もしくは見つけたとしても 2 カ所ぐらいだからしょうがないよといって放置しますと、1 年以内に 4 人中 1 人が「ドミノ骨折」という骨折の連鎖で、別のところを骨折してまいります。

骨粗しょう症の場合には 1 カ所の骨だけが弱くなるわけではありませんので、いつどこで骨が折れてもおかしくない状態になるわけです。そして「いつのまにか骨折」が起きてきますと、大して痛くもないのにいつの間にか猫背になっている。例えば後頭部が壁にくっつかないとか、それから背中が曲がって身長が 4cm 以上低下しているような場合には、この「いつのまにか骨折」がある可能性があるので、早めに治療してくださいというのが現在のガイドラインの指針であります。

また、背骨の骨折がある方は、背骨の骨折がない方に比べて大腿骨近位部骨折（腿の付け根の骨折）を起こす確率が上昇してしまいます。さらに片方を折ったことがある人は、片方だけ弱いわけではなくて逆側も弱いので、整形外科医が手術をして治療もしないまま帰してしまいますと、逆側を折って帰ってきます。このリスクでありますが、だいたいこの年代で 20 倍近いということで、片方を折ったことがある人を手術だけして満足して帰しただけでは、半ば犯罪に近いということになります。

背骨の骨折や大腿骨近位部の骨折は、ADL、QOL の低下を招くことはよく知られていますが、この骨折がある人は明らかに生命予後が悪いということが分かっています。年齢を問わず一般住民の寿命に比べて、椎体骨折や腿の付け根の骨折がある人は、明らかに生命予後が悪いです。5 年生存率は、椎体

骨折がある人は 70%、大腿骨近位部骨折は 50%であります。寝たきりにならないような背骨の骨折がある人は、折れていない人に比べて死亡のリスクが 7 倍〜8 倍も高まってしまうということで、単に骨の病気は寝たきりになるから死んでしまうわけではない。骨折というイベントを起こすところまで骨が脆弱になっている人は、何らかの生命予後にも影響を及ぼすような因子を併せ持ってしまっている。だからこそ命も短くなる、ということがいわれるようになってきたわけです。

じゃあ、骨の治療をすれば生命予後は良くなるのかというと、すでに欧米からスタディーが出ています。これは来月、日本からも出ますが、年 1 回のビスホスホネート製剤、点滴薬。これは欧米でたくさん使われているんですが、片方で大腿骨近位部骨折を起こした人で反対側の骨折が起きないように、年 1 回投与のゾレドロン酸という点滴をしますと、骨折も減りますが、累積死亡が減ってまいります。すなわち「骨の治療をすると生命予後が良くなる」ということであります。

しかし骨折といっても、自分にそれが降りかかるとは思っていない方もいます。これは日本人、50 歳代の女性、その後の人生でどのぐらいの人が確実に骨が折れるかを試算したものでありますが、大腿骨近位部骨折、椎体骨折はこれほどであります。すなわち 50 代の女性で何もしなければ、10 人中 4 人は背骨を骨折してきます。また、大腿骨近位部骨折も 5 人に 1 人はするということで、決してまれではないということであります。

じゃあ、どのようにして骨が強くなったり弱くなっていくかでありますけれども、骨の基礎から見てみたいと思います。骨はよく鉄筋コンクリートで例えるんでありますが、鉄筋コンクリートの建物が老朽化してひびが入ってくると、業者が入ってそこを修繕するわけです。子どもから大人になって成長して一定の骨の形になっても、そのまま誰も新陳代謝、修繕工事をしなければ、どんどん老朽化してしまいますので、いわゆる骨では新陳代謝（リモデリング）が行われています。海綿骨の場合には年間 40%。皆さんの体は大人なので、形は変わりませんが、中身は常に入れ替わっているわけであります。

この修繕工事に関わっている業者が、有名な「骨芽細胞」と「破骨細胞」であります。例えば骨の老朽化というと、建物でも同じようにいわれるクラック、ひび割れが入ってきます。これが入ると骨芽細胞をつくる業者のほうが老朽化を見つけまして、自ら壊すほうの業者をこの人たちが呼び寄せます。「RANKL」という分子を出して電話をかけるわけです。電話をかけて壊すほうの業者さんを呼んできて、ひび割れの部分を食べてもらって、そのあとに自分たちがそこを埋めていくということになります。

これは海綿骨の部分を拡大したものでありますが、ここは老朽化してきたもので、最近作り替えられた部分であります。ここにマイクロクラック、ひび割れが入りますと壊す業者が入ってきて、そのあとにつくる業者、骨芽細胞が入ってきて、この老朽化した部分を同じ量埋め合わせていくということで、ここでリフレッシュメント工事が終わります。削る量、つくる量が 1：1 であれば骨は減りません。しかしいわゆる性ホルモンの減少に代表されるような異常な状態が起こりますと、骨芽細胞、業者がたくさん電話をかけ過ぎてしまいます。そのせいで破骨細胞がやたらと元気になってしまうということになります。これによって削るほうが強くなって、つくるほうが追いつかずに骨が痩せてくるわけであります。これをもう少し遠くから見ていくと、半年、1 年の単位でどんどんどんどん新陳代謝が行われているわけであります。削ってつくるが 1：1 ですから、全体としての形は変わりません。

しかし骨粗しょう症になりますと、削るほうの勢いが強くなってどんどん穴が開いてくるわけです。さらに逆にどんどんどんどん新陳代謝してしまうせいで、単位面積当たりのカルシウムの沈着量が十分たまっていく前に、どんどんまたそこが食べていかれてしまうということで、構造学的にも穴ぼこが開きますし、単位面積当たりのカルシウムの量も減ってしまうということで、写真上はこのようなかたち

になります。これを骨密度検査、レントゲンで撮れば、低カルシウム、低骨密度という状態になります。

カルシウムの量というのは男女問わず加齢とともに減少してまいります。男性も壮年期以降、アンドロゲンが年間 1%ずつ勢いがなくなりますので、破骨細胞が元気になって骨密度が減ります。だいたい男女問わず腰椎よりも大腿骨近位部の骨密度のほうが低いといわれています。低いほうをもって骨粗しょう症の診断をしていくんですが、男性の場合は下がってはいきますが、いわゆるカルシウム貯金、若いときには 70%を切ったら要注意といわれるところまでは入ってきません。黄色信号部分です。そうなるとやっぱり骨粗しょう症は女性だけの問題かというふうに思われるわけですが、男性の骨粗しょう症というのも大事な問題になっています。

これは日本の調べでありますが、男性は女性よりも高い骨密度であっても骨折することが分かっています。これは腰椎の値ですが、腰椎の骨密度 0.8 という絶対値、YAM が 80%、黄色信号に入るか入らないかの状態で、女性に比べて男性は圧倒的に骨折の有病率が高いということで、私は男だから骨密度が高いから安心だ、ということは思ってはいけない。このおじいさんのように頑固に言い張ってはいけない。実は骨折が隠れている可能性があり、男女に共通した問題であります。

では治療をどうするか。しかしこの病気は単純で、内科系の血管イベントの病気とは違って、「破骨細胞が元気になる。それで骨の量が減るなら、破骨細胞を抑えればいいだろう。骨吸収を抑えればいいんじゃないの」ということで、いわゆる骨吸収が亢進して穴が開いていきますので、破骨細胞を抑える「ビスホスホネート製剤」という薬、これを飲めば半年ぐらいのうちにどんどん骨の新陳代謝が止まっていきます。破骨細胞の勢いがなくなっていきます。これによって単位面積当たりのカルシウムが増えて、構造の穴ぼこも起きにくくなりますので、骨密度測定をすれば高い値が出てくるわけであります。

しかし 1 つの欠点は、吸収も抑えますが、この薬は形成も抑えます。ですので長期間、骨の新陳代謝抑制が過剰にかかると、逆にこのようにマイクロクラックというひび割れが入ってしまう。このためビスホスホネート製剤はあまり長期に、5 年以上とか 10 年以上飲む場合には患者さんと話し合いながら、状態を見ながら別の薬にスイッチングしていくことが推奨されてきているわけであります。いわゆる朝起きて月 1 回飲むお薬とか、1 年に 1 回の点滴などが今後出てくる予定であります。しかし病気としてはこの薬が単純なので、これで治療していけばいいだろうと。確かに骨折の防止効果は強力であります。

これは日本のスタディーですが、片方ですでに大腿骨近位部骨折を起こした人に反対側も折ってもらっては困るということで、薬を飲んでもらったらどれだけ予防できるかということを調査したものです。ビタミン D ぐらいでビスホスホネートという強い薬を飲んでいない人の場合には、だいたい 3 年間でこれだけの頻度で反対側を折ってきます。しかしこの薬を退院と同時に飲んでいただきますと、骨折防止効果は約 70%です。骨折という骨のイベントは薬に対してものすごく反応します。血管イベントを予防するのよりも圧倒的に効果がいいといわれています。その理由は、骨というのは先ほど話したように常に新陳代謝しているからです。海綿骨の場合には年間 40%、皮質骨でも年間 7%中身が入れ替わりますので、薬なり運動なりサプリなりで骨芽細胞が元気になるような状態を入れてあげれば、骨というのはそれに反応して中身がどんどん変わっていくわけです。何歳から治療しても骨はそれだけの比率で良くなることができます。

お薬が効く指標に NNT（Number Needed to Treat）というのがありますが、何人の人にそのお薬を飲んでもらったら 1 つのイベントを予防できるか。スタチンで心血管イベントを予防するために 100～200 人に飲んでもらって、初めて 1 人のイベントが予防できますが、骨は 10 です。これは圧倒的によく効く、薬に対しての効果が出やすい臓器ということになります。後ほど糖尿病の骨の質の異常をお話

ししますが、糖尿病のコントロールが最初悪いと、その後コントロールを良くしても最初の悪いものがメモリーされて「レガシーエフェクト」ということがいわれていますが、骨というのは常に新陳代謝していますので、たとえ最初のコントロールが悪くても、コントロールを良くしてあげれば、糖尿病の骨の中身は必ず良くなりますので、骨にレガシーエフェクトはありません。ということで「骨は本当にラッキーな臓器である」ということがいえるわけであります。

じゃあ、ビスホスホネートを使って骨密度さえ増やしてやれば、すべての人を救えるのかというと、しかし患者さんを診ていると「骨密度がビスホスホネートで上がったのにもかかわらず骨折してくる人がいるな」という印象を受けたわけです。そこで前向きの多施設共同研究を行いました。YAM が 70 を切る、カルシウムが少ないですよという人にビスホスホネートを飲んでもらって、その後の新規骨折発生を追って、それをカプラン・マイヤーでプロットしたものです。骨密度が増えてちゃんと骨折が減ってくるので、すごい薬だなということになりますが、しかしちゃんと骨密度が増えたにもかかわらず、どんどん骨折を起こしてしまう人たちがいるということが分かりました。

これはどうしてなのかというのは後ほどお話ししますが、このデータから言えることは、骨粗しょう症の病気の原因、骨吸収の亢進というのは大事なんですが、これを抑えて骨密度を高めたとしても、骨折してしまう人がいるということが分かりましたので、何か別の機序がないと説明がつかないということになるわけです。またさらにカルシウムを増やしても折れてしまうわけですから「カルシウム以外に骨の強さを否定する因子があるだろう」ということになるわけであります。転倒などの骨折に関係する交絡因子をすべて調整しても、このようなことが浮かび上がってきます。また、患者さんを診ていると、特に治療していない人が初診で外来に来ました。骨密度を測りました。こんなに高いところにある。いいですねと言いたくなるわけですが、実はすでに圧迫骨折がある、「いつのまにか骨折」があるという人は多く経験するわけであります。すなわち骨密度測定は大事なんですが、万能ではないということが分かります。すなわち「骨密度だけで骨粗しょう症を測ってはいけない」ということになります。

どういう人が高い骨密度でも折れてしまうのかということで背景を調べるために、閉経後女性 1,614 名で調査をしてみました。「骨密度は高いんだけれども、折れてしまった人」の背景です。浮かび上がってきたのは BMI が 30 を超えるような過度の肥満がある方は、骨密度値が高くても骨折します。このスタディーでは痩せも駄目でした。太り過ぎも駄目、痩せ、すなわち BMI が 18.5 未満も骨折リスクでした。また、併発症として動脈硬化性の疾患や糖尿病、もしくは脂質異常症、こういうメタボな状態になりますと、「骨密度の値が高くて何だか量もあるんだけれども、質がいいものになっていないな」ということが分かるわけです。すなわち血管の老化を惹起する生活習慣病は、実は骨にも攻撃を与えている。それもカルシウムではない部分で、ということが想像できるわけです。

こうした基礎的、臨床的なエビデンス、または基礎的な機序の解明を、日本は世界に先んじてどんどん打ち上げて、世界が追試をしてきたということで、わが国では学会で「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」というのを正式に発刊しています。整形外科の僕と鳥取大学の萩野先生、あとは内科系、疫学系でチームをつくって学会として正式に出しました。「生活習慣病がある人は血管老化だけではなくて、骨密度が高くても骨折します」というものであります。だいたい骨密度が高くても、これらの生活習慣病は骨折のリスクがだいたい 1.5 倍ぐらいから 2.5 倍ぐらいまで上昇してくるわけであります。「血管が老化している人は何だか骨も弱くなる」ということが言えるわけです。

どうもこの骨吸収の亢進だけで今まで説明して、密度が少なくなるからこそ折れる。単純な病気でよかったねと言って、骨密度だけ測っていればいいでしょと言っていたものが、それでは十分ではない。

特に生活習慣病を患っていると、全く別の機序で骨折リスクが上昇してしまうということが分かりました。さらにこちらとこちらが両方合わさると、とんでもない骨折リスクの上昇になるということも後ほどお示しします。エビデンスが固まってまいりました。さらに今年、WHO が「ネイチャーレビュー」にこういった病態をまとめてレビューを書いているわけであります。1993 年に WHO が「そもそも骨粗しょう症は骨密度が低下するから、骨が弱くなる病気ですよ」と定義したわけですが、その後、世界中で「骨密度を測れば測るほど逆にそれだけでは説明できないじゃないか」ということが皮肉にも分かってきたわけです。そこでアメリカの NIH がコンセンサス会議を 2000 年に開きまして、「量や密度で説明できないので、質が大事なんじゃないですか」ということで定義付けをしました。わが国のガイドラインもこれを採用しているわけであります。

「骨の質とは何ぞや」というと、これは骨の材質、素材のよしあしだということが分かってきました。骨は材質学的には鉄筋コンクリートに例えることができます。棒状のタンパク質のコラーゲン、これが鉄筋に相当する。この周りをコンクリートであるカルシウムが塗り固めていて粘弾性を持たせているわけです。骨の重量当たり、100g 中 20g ぐらいしかコラーゲンはありませんが、強度として大事なのは、工学的には構成成分の量と質ということになりますので、コラーゲンは重量では 100g 中 20 ですが、質量は軽いので、体積で換算すると骨の半分は鉄筋であるコラーゲンで占められています。いわゆる鉄筋がこのように並んでいて、断端を無数に見て取ることができます。これはヒトの皮質骨の電子顕微鏡像です。鉄筋の断端よろしく石灰化したコラーゲン線維の束を、無数に見て取ることができます。上下には横走するコラーゲンが存在します。

しかし日本のように地震が多い国では、ただ鉄筋を建ててコンクリートを流し込んでも強くなれないということで、工夫をしているわけであります。いわゆる梁（はり）、鎹（かすがい）というものを張って、コンクリートを流し込むことによって耐震性を高めています。この鉄筋、鉄筋、コラーゲン、コラーゲンの間に、梁と同じ構造体である「架橋」という翻訳後修飾が誘導されて初めて、フニャフニャだったコラーゲンがしっかりとした強度を持つことができます。組織が成熟していく過程でしっかりとした強度を持たせるのは「善玉架橋」でありまして、一方で老化の過程や生活習慣病などによってさまざまな組織に増える老化産物が、いわゆる「AGEs」というものでありますが、これが悪玉のさびのようなものであります。

いま一度フニャフニャだった、お互い手をつなぎ合っていないコラーゲンに善玉やさびである悪玉が、どのようにできるかを示していきたいと思います。骨の場合には骨芽細胞、業者がコラーゲン、鉄筋をばらまいていくわけですが、このままじゃフニャフニャで石灰化させても強くなれない。コンクリートを流し込めないので、まず最初に組織が成熟していく過程で自らが酵素を分泌して、成熟架橋を設計図どおりの場所につくっていきます。すなわち遺伝的に決まった場所にしかできません。ある程度の隙間を持ってできますので、上から物が落ちてきてもビヨンビヨンと粘る、しなやかな弾力強度を獲得します。いわゆるこれが「善玉架橋」であります。

この酵素活性を最大限高めていくことが重要なんですが、このために頑張っているのが、男女問わず性ホルモンです。また、これら必須の酵素であるビタミン B6、これが欠乏するだけでも酵素活性が落ちて、善玉架橋がうまくできなくなります。これらが枯渇した場合には、女性であればエストロゲン受容体にくっつく SERM というお薬や、PTH というお薬、活性型 D3 やビタミン K2、これらは栄養素としてではなくて核内受容体に作用して、ホルモンとして作用し酵素活性を上げます。こうして初めて梁が渡されてコンクリートが流し込まれて石灰化が起きてきます。

しかし老化の過程になりますとできてくるのが、いわゆる老化架橋であるAGEsと呼ばれるものであります。組織の老化を誘導するのは、やはり活性酸素の上昇による酸化ストレス、もしくは血糖値の上昇による糖化ストレスの亢進であります。この活性酸素や糖化が亢進いたしますと、いわゆるAGEsという終末糖化産物が出てきます。よくご存じのように終末糖化産物は、血糖値が高くなくても活性酸素が高いだけでも誘導されますので、「週末糖化酸化産物」というような言い方もするわけであります。この活性酸素、このアドバルーンが高くなればなるほど、こちらは無秩序に再現なくどんどんできてしまいますので、せっかく隙間がある程度あってしなやかな弾力性を持っていたものが、逆に硬くて脆く、古いものがべちゃべちゃにくっつくような状態になりますので、強度的には脆くしてしまうわけであります。

さらにこのAGEsはあらゆる組織において細胞毒として悪さをしてくるわけです。骨においては骨芽細胞。骨芽細胞に分化する未分化細胞系がこの上に舞い降りてきますと、細胞が石灰化をしなくなって自殺、アポトーシスをしてしまいます。後ほどお示ししますが、糖尿病の骨にはこういったものが多いんですが、糖尿病の人がひとたび骨折をすると、偽関節といって骨折が付きにくくなって整形が困るんですが、その1つの原因が、足場が悪すぎて、骨を付ける基盤が細胞になくなっているということが言えるわけであります。活性酸素は加齢や閉経によって増えていきますし、全身性にこの活性酸素、酸化ストレスや糖化が高まるのは、生活習慣病の罹患です。骨にも悪影響をおよぼしますが、一方で血管にもコラーゲン、エラスチンにもAGEsなどを誘導して、動脈硬化の1つのリスクを招いているわけであります。鉄筋に流すさびのようなものでありますし、こういった架橋異常が起こることによってマイクロクラック、ひび割れが起きてくることが分かりました。

果たして本当に加齢によって、ヒトの骨のコラーゲンにさびであるAGEsが増えるのか、40例のキャダバースタディーで調べてみました。いわゆる生活習慣病罹患のない方々で、骨粗しょう症で骨折しやすいコラーゲン分析をしました。コラーゲン1分子当たり何個のさびがあるかを調べたものです。AGEsの代表であるペントシジン架橋というのも調べました。築50年60年となると、すべての部位において加齢とともにAGEsが増えてくるということが分かったわけであります。血管や皮膚でも同じことが起こっております。AGEsというのはペントシジンのみならず、それ以外にもたくさんの構成体が報告されています。今現在われわれは液クロを使っていましたが、安定同位体を使った質量分析装置で分析を開始して、あらゆる架橋やアミノ酸を測定できるようになってきていますが、ヒトの骨にもペントシジン以外のさまざまなAGEsが存在しているということになります。

これら一個一個を全部測っていくこともいいんですが、過去にはこれ全部を一個一個測らずに、ペントシジンを代表して測っていました。ペントシジン1個が何か悪さをするというよりは、ペントシジンを含むAGEs全体が悪さをしますので、組織のペントシジン代表選手とペントシジンを含むあらゆるAGEsの総量を比較しますと、ペントシジンが多いと、トータルAGEsが多いと正の相関が取れますので、ペントシジンの測定値をもってAGEsトータル量を反映したものと考えられます。

果たして骨のコラーゲンにAGEsが増えただけで、本当にそれだけで骨の強度が弱くなるのか、ということが1つの問題です。一番簡単にそれを示すのがこのインビトロのデータです。ヤングボーンを取り出してきます。コラーゲンにAGEsがまだほとんど起きていないもの、これを糖液注でインキュベーションしますと、いわゆるメイラード反応によってさびのような黄褐色調の色を呈します。AGEsはまさにメイラード反応産物でさびのような色になりますが、ヒトの軟骨も骨も加齢とともに少しずつ黄褐色調になりますが、それはわれわれが目でAGEs化したことを見ているということになります。

この骨とこの骨は出所は同じでありまして、コラーゲンがさびているか、さびていないかだけの差であります。細胞の関与もない系での検討ですし、アパタイトの結晶構造も全く同じで、さびているか、さびていないか、これを同じ大きさに切り出して力学強度試験をしたものがこれで、3 点曲げ試験をしたものがこれです。これは論文に載せるような試験方法です。コラーゲンがさびていないこの骨は約 200 ニュートンに値しますが、先ほどの骨と全く同じ骨密度であっても、コラーゲンに AGEs 化があると先ほど 200 で破断したものが、その半分の 100 で破断してしまいます。しかし骨は先ほどお話ししたように新陳代謝していますので、入れ替えて良くすることができる臓器であります。

じゃあ、本当に体の中でコラーゲンだけの異常が起きて、それだけで骨が折れるのか。周りにはコラーゲンを足場としてだんだんアパタイトがくっついて成長していくわけでありますので、アパタイトの異常も実際には生体の中で起きるんじゃないかという想定の下、インビトロや動物実験で検証した結果を 1 枚のスライドにまとめます。足場としてのコラーゲンの上にアパタイトがくっついています。健常なコラーゲン架橋、それによる線維配列が行われていると、六方晶のアパタイトの結晶構造したものは、きれいにアパタイトが配向していきます。しかし異常なコラーゲン架橋の状態になりますと、アパタイトの個数は同じでありますが、結晶の並びがあちこち変な方向に向き出してしまいます。その結果、鉄筋の足場の異常はアパタイトの結晶の配列の異常を招いて、結果としてマイクロクラックの原因になるということが分かったわけであります。

しかし骨密度検査などをするとアパタイトの個数は同じですので、同じ値で強度は同じですよということになるわけですが、材質の異常はそれだけでは強度の低下につながるという事実であります。阪大の工学部ともさまざまな共同研究をしていますが、すなわち鉄筋がさびると、同じ本数であっても耐震性は低下するということになります。1 つの骨には善玉と悪玉が常に混在しておりますので、AGEs をやっている人はこっちだけ測定したりとか、こっちだけやってる人はこっちだけ測定したりして、過去発表されてきたんですが、うちはやっぱりバランスが重要だろうということで、液クロや質量分析装置で網羅的にこの解析を行ってきたわけであります。これは手術してきたサンプルなどを、勝手にオートサンプルだと測ってくれますので、これを臨床のサンプルだとか使って測定しているわけです。

骨粗しょう症ではまず骨のコラーゲンに異常があるのか、ないのかということが重要であります。骨粗しょう症の場合にはエストロゲンや男性ホルモンがなくなってくると、骨の新陳代謝が活発になるというお話をしました。そうなるとコラーゲンの新陳代謝が活発なので、老化しないで逆に未熟なコラーゲンが多いんじゃないか、と昔は想像されていたわけであります。果たして本当かということで、サルの卵巣摘出・骨粗しょう症モデルで検証しました。サルで 1 年半だと、ヒトでだいたい 4～5 年に相当するものであります。エストロゲン欠乏になりますと破骨細胞が元気になって、マイクロ CT を撮りますと結果として密度が低下しますが、微細構造の劣化、穴ぼこがいっぱい開いてくるわけです。これによって骨強度が低下します。

一方でエストロゲン欠乏は酸化ストレスの亢進を招きます。コラーゲンに異常が起きているのかどうか、コラーゲンを精製して分析してみますと、エストロゲン欠乏によってまずは善玉架橋がうまくつくれなくなってきます。一方で酸化の亢進によってさびである AGEs が一気に増えてきて、この悪玉、善玉の絶対量の変化やバランスの異常が、独立した骨強度の低下因子で、それぞれが骨強度を併せて悪くしているということが分かったわけであります。

今のは椎体、背骨のデータでありますが、こちらは大腿骨、ウサギのモデルであります。ウサギで卵巣を取ったデータでありますが、エストロゲン欠乏になって善玉の低形成が起きます。ウサギで 4 カ月

ですと、この時点ではこのぐらいしか悪玉の AGEs が増えてきませんで密度は全く低下しませんが、骨強度は低下してくるわけであります。

骨コラーゲンの AGEs の蓄積について、性ホルモンの減少がより長期に及ぼす影響を見てみたわけであります。これは大腿骨の海綿骨を見たものでありますが、対照群と卵巣を取った群で見ますと、海綿骨においてはより多くの AGEs が早期から誘導されておりますし、このように時間がたてばたつほど、卵巣を取っていない個体に比べて、明らかに酸化ストレスの亢進によって AGEs が誘導されているということが分かるわけです。

ヒトでこんなことが起こっているのかということで、70 代の大腿骨近位部骨折の手術をした患者さんと、70 代のキャダバーの比較検討を行ってみました。骨折を起こしていない築 70 年ということになります。善玉架橋の数を比べてみますと、骨折群においてまず善玉架橋を何だかうまくつくれていないということが分かりました。さびの AGEs を見ますと、70 歳になりますとそれなりに AGEs は骨にたまってくるわけでありますが、骨折している人の骨を見てみると、逆にさびである AGEs がものすごくたまっていると。過剰に老化したコラーゲンに満たされているということが分かったわけです。骨粗しょう症、こちらは骨代謝回転が亢進して破骨細胞が元気なんです。本来、ヤングコラーゲンがたくさんあるのかという想像がさらに膨らむわけでありますが、実際に骨の現場では新陳代謝していても、そこにコラーゲンを老化させる何らかの因子がどんどんどんどん押し寄せるがために、新陳代謝してもしてもどんどんあっという間にさびていく、という事実が分かったわけであります。

いま一度まとめてみますと、先ほど 40 例のいろんな骨の部位を調べた人、実はあの方々は誰一人として骨折がない人たちであります。骨折がなくても、誰しも加齢とともに皮膚も骨も軟骨も AGEs がたまって、ピチピチだったものがだんだん硬くなっていきます。しかしそれだけで血管がイベントを起こすほど硬化が起きてしまったり、骨がそれだけで折れるわけではない。生理的な老化の範囲内の増加であれば許容できる範囲であります。しかし生活習慣病を罹患してしまいますと、その量が半端ないことになってしまって、さびができ過ぎて、骨では骨折、血管では動脈硬化によるイベント発生ということが起きてくる可能性が高いということになります。この酸化ストレス、活性酸素の上昇こそが、こういった骨、コラーゲンの質の劣化を招くのだろうと想像できるわけです。

じゃあ、果たして本当に生活習慣病でそんな異常が起きてくるのか、であります。先ほど「糖尿病などの生活習慣病は、高い骨密度でも骨折する」ということをお話ししました。72 歳女性、HbA1c7.7 で立派な糖尿病ですが、カルシウム貯金は 80%もあって、まだまだ黄色信号にも入るか入らないかであります。しかし第 5 腰椎にはこのように中等度の値があります。骨質が悪いタイプを骨粗しょう症とわれわれは定義したんですが、「骨質劣化型骨粗しょう症」でありますけれども、この人が「私、骨密度 80 点もあるので治療したくないから、もう来ません」と来なくなったんです。1 年半後やってきました。何だか身長が小さくなって、腰も何だか少し痛くなってきましたということで来ました。糖尿が相変わらずコントロールが悪い。骨密度は腕で測ったようですが、80 が 84 に増えているぐらいでありますが、もともとあった第 4 腰椎の圧壊がさらにべちゃっと進んで、もともと四角かった第 2 腰椎はべっちゃり型の骨折を起こしてしまったんです。すなわち生活習慣病の方が治療せずにどうにかなってしまいますと、こんなことになるということになります。

すでに日本の内科系のチームが「糖尿病の患者さん、生活習慣病のある方を骨密度で骨折予測しようとすると、感度・特異度はともに 50～60%いかない程度で当てになりません」ということをすでに出しているわけです。じゃあどういうふうに骨の質が悪くなっているのかということで、われわれは自然

発症型の糖尿病ラット、WBN/Kob ラットで検証を行いました。この糖尿病ラットは骨の成長が終わる5～6 カ月齢、インスリンの作用不全が軽度起こって耐糖能異常が起きます。初老の一歩手前です。全個体で血糖値が高く、400～500 になります。これはインスリンを投与せずに生きてくれるので、インスリンの骨に対する影響を排除できるモデルです。緩徐に発症して長期間、血糖が悪い状態を続けられますので、骨の状態をよく見ることができるんじゃないかということで、このラットを採用しました。

横軸が年齢、縦軸が骨密度、縦軸が骨強度であります。このラットはヒトの 2 型糖尿病と同じように、大腿骨の骨密度は全然下がってきません。有名な STZ ラットはストレプトゾトシンを投与してしまいますと、あっという間に骨密度が下がってしまいますので、ヒトのモデルにはなり得ない、2 型糖尿病の骨のフェノタイプのモデルにはなり得ないわけでありますので、こういったモデルを採用したわけであります。

しかしコンクリートは十分あるのに耐震強度が悪くなってきたということで、コラーゲン分析をしました。まずコラーゲンの本数そのものを調べるためにアミノ酸分析をしたところ、糖尿病であろうが、鉄筋の数そのものには全然不足はなかったわけであります。それであるにもかかわらず強度が低下するのであれば、梁の状態がおかしいかもしれないということで、梁の分析をしたわけです。そうするとインスリンの作用不全が軽度起こってくる時期から骨芽細胞にインスリンシグナルは伝わらなくなって、善玉架橋をつくっている場合じゃないよということになります。さらに糖尿病になりますと糖新生が亢進しますので、肝臓で架橋をつくるために必須の酵素、ビタミン B6 が肝臓でどんどん消費されるために、末梢組織でビタミン B6 欠乏状態になります。この B6 欠乏にあって架橋をつくる酵素の活性が上がらずに、善玉架橋の低形成に拍車をかけてしまいます。これは B6 の投与によって改善することができます。

しかし糖尿病を発症いたしますと、高血糖、高酸化ストレスによって、さびである AGEs が一気に増えてきてしまうわけです。鉄筋が砂糖漬け、塩漬けになってさびがどんどんできる。悪玉、善玉バランスに破綻が起きることで、それによって強度が下がるんじゃないかということが想像できたわけです。

そこで骨強度試験、4 つのパラメータが出てきますが、この架橋と骨強度の相関を見ますと、やっぱり善玉の架橋は過剰にできることはありませんが、あればあるほど骨に対してはいい強さを持たせてくれます。一方で AGEs はあればあるほど骨強度に対して負の影響をもたらします。さらに悪玉と善玉のバランスはさっきから言っていますが、このバランスを悪玉、善玉比で取ってみますと、このパラメータが悪ければ悪いほど、すなわち「AGEs と善玉の形成に乖離（かいり）が強いほど、密度に関係なく骨強度も低下する」ということが分かったわけです。ヒトのボーンバイオプシーでもすでに同じようなことが起こるということを確認しています。

生活習慣病、糖尿病という特殊な病気だけかというと、そうではありません。活性酸素が高まるような生活習慣病、一般動脈硬化を起こすような病態、すべては血管にも攻撃していますが、骨にも攻撃を与えています。体という 1 つの水槽の中に骨も血管も浸っていますので、血管だけ見ていたら血管しか見えてきませんが、実は同じお部屋で骨も老化しているということになります。

これはヒトの骨のバイオプシーのデータであります。閉経して動脈硬化のリスクであるホモシステインが高い人で、大腿骨頸部骨折をしている人の骨を見てみますと、AGEs が過形成になり、また、透析なんかは動脈硬化が起きて、あらゆる組織の AGEs 化が起きてきますが、骨においてもおびただしい量の AGEs ができてきているということが分かりましたし、透析までいかなくても CKD ステージ 3、いわゆる腎機能、eGFR が 60 を切っている。女性の場合は 60 代～70 代でクレアチニンが 0.8 であれば、

eGFR は 60 に入ってきますので、このぐらいから簡単にさびである AGEs はヒトの骨にたまってきている、ということが言えるわけであります。すでに「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」にも載せていますが、世界中のエビデンスをまとめますと、CKD、eGFR が 60 を切ってくる時点で骨折リスクが上昇してくるということであります。

私どもが特に注目しているのは、糖尿病、CKD 以外には、動脈硬化のリスクファクターである「ホモシステイン」であります。これは遺伝性のホモシスチン尿症の患者さんですが、ホモシステインが高いとこの年齢で動脈硬化で血管もぼろぼろになりますが、多発性の椎体骨折を起こしてきます。しかしこんな人が外来に来ることはありません。ホモシステインは昔、循環器の分野でもてはやされたんですが、1 つのリスクファクターであるけれども、それだけでは説明できないということで、若干ブームは去っております。しかし骨においては重要な悪玉因子だということが分かってきました。これはドイツのグループの報告ですが、生体内に同じ濃度でホモシステインが流れた場合には、心血管系よりも骨においてはホモシステインは基質にべっちゃりくっついて悪さをしてくるということが分かりました。骨に対する影響度がより強く出ている物質であります。

じゃあ、遺伝病じゃない人にもホモシステインが高いということは一般的なのかというと、日本人の場合は特に白人に比べて一般的です。日本人はホモシステインを解毒するための尿酸還元酵素が、やる気のないタイプで生まれてくる方が 5 人に 1 人います。これは白人の 2 倍の頻度でありますので、ベースとして 5 人に 1 人はホモシステインの代謝がうまくいかない人たちであります。動脈硬化のリスクファクターを 1 つ持っているということになります。また、遺伝的な背景が良い酵素で生まれたタイプの人でも、CKD や DM、COPD、リウマチ、こういった疾患においては手軽にホモシステインが上がってきてしまうということでありますので、決してまれなものではありません。

もともとこのホモシステインは血管老化のリスクファクターであったわけですが、2004 年頃から『The New England Journal of Medicine』にアメリカ、オランダの 4,000～5,000 人規模の住民検診から「ホモシステインが少し高いおじいちゃんおばあちゃんは骨密度が十分あっても、背骨も腿の付け根も骨折しますよ」というコホート研究が相次いで出されました。このリスク比は、ニューイングランドでは、男性ではホモシステインが低い人に比べて、高い人は大腿骨頸部骨折のリスクが 2 倍に跳ね上がります。女性は 4 倍に跳ね上がるということで、「質を悪くしているんじゃないですか」ということがいわれるようになりました。本当かいなということで、その後さまざまなコホートが追試をしましたが、メタ解析でまとめとして、やっぱりあらゆるコホートの平均を見ても、「ホモシステインが高い一般住民の方は、密度に関係なく骨折する」というコンセンサスが得られたわけであります。

日本人では 5 人に 1 人もいるならば、この人たちは骨折するのかという事実が重要であります。そこで長野コホートで、縦断研究で調べてみました。「閉経後女性で葉酸還元酵素、やる気のないタイプで生まれてきた人は、ホモシステインがやっぱり少し高くて、高い骨密度でも骨折する」ということが分かったわけであります。骨質劣化が原因かと想像できますが、これは三段論法になりますので、サイエンスとして突き詰めるためには骨の分析を行ったわけです。大腿骨頸部骨折例でホモシステインが高ければ高い人ほど、骨のコラーゲン架橋に AGEs が多くて善玉が少ないということが、遺伝病ではなくて一般に起こっているということが分かったわけです。しかしこれは横断分析ですので、「ホモシステインが高いことは骨のコラーゲン劣化の原因なのか、たまたまなのか」と突っ込みをされたときに答えがありませんから、動物実験を行って検証をしました。

ウサギの高ホモシステイン血症群、これは動脈硬化のモデルとして一般に用いられるものであります

が、これを作出いたしますと、8 カ月間、高ホモシステイン血症が続きますと、全く正常だった骨のコラーゲンにこの人たちと同じことが起きてきます。AGEs が増えて善玉がうまくつくれなくなって、大腿骨の骨密度が低下しないのに骨強度が弱くなるということが分かったわけです。すなわちこのホモシステインの高値というものも、糖尿病などとは違って別の機序で、骨質劣化型の骨粗しょう症を招くということが分かったわけです。

やっぱりホモシステインそのものも細胞毒としてさまざま悪さをするわけですが、その親玉というのが「活性酸素の増大」じゃないかということを考えているわけであります。もう一つ昨今注目しているのが、いわゆる「高コレステロール血症」。脂肪によって起こる NAFLD であります。NAFLD の有病者は日本は 30%もいるといわれていますが、炎症を伴う NASH になりますと、肝がんや肝硬変のみならず、インスリン抵抗性や酸化ストレス増大によって、心血管イベントのリスクになるということがいわれています。これは実は同じように骨にも攻撃をしているということが考えられるわけであります。すでに JCM のコホート研究が出ています。女性では有意差はつきませんが、男性においては NAFLD が、脂肪肝のあること自体が独立した骨折リスクファクターであります。骨折に関係するようなさまざまな交絡因子で調整しても「脂肪肝があるということ自体が独立した骨折のリスクファクターである」ということが分かっているわけです。

じゃあ、本当にこれで骨が弱くなるのか。これはただの想像で三段論法ですので、動物実験を行っています。これはある高脂肪食を食べさせて NASH をつくるモデルでありますが、8 カ月間飼育すると、大動脈にアテローム型の硬化が見事に起きています。そしてこのようにオイルレッドで染めると真っ赤っかになって、さらに炎症細胞浸潤がある NASH が誘発されます。この骨の現場をちゃんと調べるために、マーカーだけでは想像にしかなりませんので、調べてみました。そうすると NASH を誘導しますと、このように腰椎も大腿骨も骨強度が低下してまいります。密度を見てみますと、NASH においては実は破骨細胞も元気になって、カルシウムそのものも減少してきます。さらに骨のコラーゲンのさびの状態を見ますと、鉄筋もさびていて、コンクリートも少ない「密度・質劣化型」、両方悪いタイプだということが分かったわけです。どちらにいたしましても、「生活習慣病によって上がってくる活性酸素の増大こそが、骨のコラーゲンの劣化に特に強い影響があるだろう」ということを考えたわけです。

最終的な機序の確認を取るために、SOD1 ノックアウトマウスで検証を行いました。すなわち活性酸素を下げる SOD がつくれないマウスの骨の分析をいたしますと、活性酸素が増えると善玉架橋が減り、悪玉の AGEs が増えてきたわけであります。これがやはり骨質劣化や血管老化の共通した悪影響因子だということが分かったわけであります。すなわちこういった生活習慣病は、実は全身を巡っている活性酸素は、1 つのお部屋に骨も血管も潜んでいますので、両方ある。「骨血管連関」を起こしてくるということになるわけであります。病態としては骨吸収が亢進して、密度が減って折れる人もいれば、全く別の機序で活性酸素の増大によってコラーゲン、鉄筋がさびて折れる人もいるということになります。

密度の低下は、骨密度測定や破骨細胞の元気度を見るマーカーで評価することができますが、骨のコラーゲンのさびの程度、こちらを見ていても一向に知るよしもないということで、「骨質マーカー」というものが必要なんじゃないかということが言えるわけです。すでに骨粗鬆症以外の病名で保険適用になるホモシステインや、血中や尿中の AGEs の測定、ペントシジンがその候補になるということが分かってきました。体液中のさび、ペントシジンの量は、骨のペントシジンの量とは正の相関がありますので、これをもって骨折リスクを評価できるんじゃないかと考えたわけであります。

こうした密度と質によるダブルスタンダードといいますか、そのメカニズムに関しては OI のレビュ

ーに総説を書きましたが、延べ 6 年間で最も引用されたトップ 5 の文章というのを 2 度受賞させていただいて、ガイドラインにも「骨強度低下のメカニズム」というのを章立て責任者として記載をしております。また、ペントシジンやホモシステインは、適正使用ガイドラインで将来の骨質マーカーとして記載がされたわけであります。すなわちこれまではカルシウムだけを見ていたのですが、「一見同じような骨の強さであっても、材質が違えば強度が変わってくる」ということ、これが明確に分かったわけです。すなわち破骨細胞、骨密度系のパラメータと、コラーゲンの劣化などを評価するパラメータを両方同時に見ていかないと、ちゃんとした評価ができないんじゃないかと考えたわけです。

そこで骨密度と骨質を合わせて、患者さんの骨折リスクを縦断研究で検証してみました。「カルシウムも十分ある、そしてコラーゲンもさびていない人に比べて、何倍骨折しやすいか」を見たものです。コンクリートが少ないと、それだけでも上の人に比べて 3.6 倍、骨折リスクの上昇があります。一方でコンクリートである骨密度が十分あっても、骨質マーカー、カットオフ値はだいたいこのぐらいにしておりますが、質が悪いと、鉄筋がさびるだけで 1.5 倍も骨折リスクの上昇があります。われわれは四肢骨、椎体骨でこれを報告してきましたが、信州大学のグループらが「ペントシジンが高いということが橈骨遠位端の骨折リスクにもなる」ということを報告しています。

では、果たして密度が低くて質も悪い、コンクリも少なくて鉄筋までさびちゃう、最悪な建物になるとどうなるか。左上に比べて 7.2 倍のリスクの上昇です。縦断研究で 7.2 倍となると、この人たちは治療介入を行わないと、ほぼ 100%将来骨折をしてくる集団ということになります。極めてリスクが高いということになります。しかし骨質劣化型は決してまれではありませんで、外来に来る 5 : 3 : 2 で入っているということが分かったわけであります。

これらはまだ骨の保険病名では別病名となるんですが、若干反則技になるので、とにかく生活習慣病のコントロールが悪いと血管もさびるけれども、骨もさびるということを指標に、さまざまな疫学研究で骨折リスクのカットオフ値みたいなのが出ています。糖尿病では HbA1c7.5 以上、CKD では 3。それから大動脈の石灰化の距離、腰椎の側面図を見るものでありますが、この距離が 2 椎体を超えていたら骨質劣化型として、密度に関係なく骨折リスクの上昇がありますということが、10 年ぐらいの縦断研究で諸外国からぼんぼん出てきているわけであります。

さらに骨折する確率も最悪のパターンの人が多いわけですが、ひとたび骨折すると、患者さんを見ていると重症化するというイメージがあったわけです。そこで長野コホート、1,162 名で調べてみますと、コンクリも少なくて鉄筋もさびている人は、ひとたび骨折するとべちゃーっと骨折しますし、たくさん椎体骨折を起こしてくるということが分かったわけであります。こういった人たちにはより強い治療をしていく必要があります。

若干まとめますと、加齢によって鉄筋がさびる、生活習慣病でもっとさびると、それだけでも強度は下がる。骨を取ってこなくてもこういう代用マーカーでいけますよということを動物実験、ヒトのボーンバイオプシー、コホート研究で報告してきました。さらに島根大学の内科のグループが「2 型糖尿病の方は密度測定は当てにならないけれども、血中のさびのペントシジンを測ると、それが骨折リスクになりますよ」という報告を出したわけです。これらわが国のデータに関して、イエール大学の Karl Insogna という内分泌の教授がコメントを出しました。「ペントシジン測定が骨折リスク評価になるかもしれない。同じ方向性のデータが出れば、WHO の骨折リスク評価項目に入れてもいいんじゃないか」というコメントを出したわけです。

その後、UCLA のグループが、10 年間の 2 型糖尿病のコホート研究を出してきました。同じ結果で

す。尿中のペントシジンが高いと骨折します。閉経後女性 9 万人の WHI のコホートでも、UCLA のグループらが「ホモシステインが高いことが骨折リスクになる」と報告し、オフェリンコホートという、ヨーロッパの WHO の下部組織のグループらでも「閉経後女性では尿中のさび成分、ペントシジンが多いということが骨折リスクになる」という追試がされたわけであります。

こういった質の概念は新聞やさまざまな報道でも取り上げられていますが、これが治療につながらないとしょうがないと。「あなたは質が悪いですけれども、治療法がありません」ではしょうがないわけです。これまではひとまずどんなタイプにおいても「こんな病気は単純なんだから、ビスホスホネートという破骨細胞だけを抑える薬、これさえ使っていれば」と考えていたわけですが、「実はそんな単純なわけではない」ということを最初にお話ししました。ビスホスホネートで骨密度が増えて折れなくなった人もいれば、骨密度が増えたのに折れてしまう人もいるということをお話ししました。骨密度が増えて折れなくなる人は低骨密度型の人です。コンクリートが少ない人にはコンクリートを増やしていけば何とかなりますが、コンクリートを増やすだけでは救えないのは、「もともと骨質劣化も併せ持った人はビスホスホネートだけでは不足だ」ということが分かります。

四分位も三分位も同じデータが出ておりますが、ベースライン時、治療開始時にホモシステインとペントシジンの値が高ければ高いほど、密度を増やすのは大事なんだけれども、あなた、それだけじゃちょっと駄目ですよということが分かりました。その代用としてはベースライン、治療開始時にこういった生活習慣病のコントロールが悪いというものがあれば、ビスホでいくらいっていても、投網から逃れてきてしまう、さびが強い集団、骨質劣化型骨粗しょう症になってしまいますよ、ということが分かってきたわけです。そうなると治療のターゲットというと、骨吸収が亢進している人にはそれを抑えなければいけませんし、鉄筋がさびてしまう人には鉄筋のさびを抑える必要があります。

そもそも中身を変えていったり密度を増やすにはどうするかでありますが、まずビスホスホネートから考えてみますと、常に骨は新陳代謝していて、コラーゲンも新陳代謝していますが、ビスホスホネートは先ほどお話ししたように確かに吸収は抑制しますが、コラーゲンが新しく合成されるのも同時に抑えていく。カルシウムは沈着しますが、鉄筋が老朽化したままで抜けていかなくなるので、場合によってはこのようにクラック、ひび割れが起きてくる可能性があるんじゃないのか、ということがいわれていたわけであります。

そこで実際にそんなことが起こるのかということで、ビーグル犬に 3 年間、臨床で使うよりも多い量のビスホスホネートを投与して骨の分析を行いました。ヒトでいうとだいたい 10 年強に相当します。そうしますと、ビスホスホネートを飲めば飲むほど、飲み過ぎるとやはり骨の中にさびである AGEs が増えます。コラーゲンが新陳代謝されなくなりますので、さびである AGEs が自動的に増えてしまいます。骨の組織分析をしますと、骨の新陳代謝が抑制されていればされるほど、さびである AGEs が増えると。生活習慣病なんかなくても、海沿いに鉄筋を置いておけばすぐさびますが、山沿いでも鉄筋を 10 年 20 年置いておけば、いつの間にかさびるのと同じように、新陳代謝は抑制し過ぎるといけない。それによって結果としてマイクロクラックというひび割れが増えていく、ということが分かったわけであります。すなわち過剰に新陳代謝抑制を長い期間かけると、こういったことも起こるということになります。

ビスホスホネートはカルシウムに沈着するキレート剤みたいなものですから、くっついて破骨細胞を食べて死んで、骨芽細胞もやる気をなくしていくというものであります。

一方でもう一つ、全く異なる機序で骨を良くしそうなのは、いわゆるエストロゲン系のお薬でありま

す。もともと性ホルモンが減少して破骨細胞が元気になるのならば、エストロゲン受容体にエストロゲンはありますよと思わせておけばいいんじゃないか、ということになります。「性ホルモン補充療法」という方法もありますし、エストロゲン受容体に作用するお薬というものも開発されています。エストロゲンそのもの、あとはエストロゲン受容体に作用する「SERM」というお薬です。タモキシフェンは乳がん予防薬として使われていますが、ラロキシフェンやバゼドキシフェン、こういった薬剤は閉経後骨粗しょう症で適用が通っているものであります。

しかしエストロゲンそのものは一般に乳がんリスクを上げてしまうので、使いにくい。一方でラロキシフェンやバゼドキシフェン、タモキシフェンはもちろん最たるものですが、基本的に乳がん予防作用もありますので、長期に使うものに対してはいいということになります。これはタモキシフェンではありません。ラロキシフェンという骨粗しょう症治療薬ですが、これを使っているとエストロゲン受容体陽性の方の浸潤性乳がんを高い確率で予防してくれます。アメリカでは一次予防薬としてこれも保険適用になっているわけです。

しかし SERM の弱いところは、ビスホスホネートに比べて破骨細胞を抑えるパワーが弱いんです。弱いということは、骨密度の上昇効果も弱いということになります。これは EVA スタディーというもので、SERM であるラロキシフェンとビスホスホネート、アレンドロネートの head-to-head 試験を行ったものです。やっぱりビスホスホネートのほうが、あらゆる部位において骨密度をものすごく増やしてくれる。SERM はやっぱりそんなに増やしませんねという結果であります。そうなると骨折防止効果については、ビスホスホネートのほうがそれはものすごく予防するんじゃないですか、と思われたわけでありますけれども、SERM は骨密度はそんなに増やしていないのに、骨折防止効果はビスホスホネートと同等であったわけであります。このスタディー以外にも同じような傾向についてはすでに報告されておりまして、「この薬は密度は増やさないけれども、中身の質を良くしているんじゃないですか」ということがいわれるようになりました。

SERM は骨吸収抑制作用をベースに抗酸化作用、ホモシステイン低下作用などを持っています。いわゆるエストロゲンのいい部分を持っているということになります。SERM を閉経後女性に飲んでもらうとホモシステインが低下するということで、すでに 3 つの RCT が報告されておりますし、2 型糖尿病でホモシステインが上昇する人にこれを飲んでもらうと、このように下がったわけです。また、骨においては抗酸化作用もあるということで、骨質劣化要因を改善できるというふうに考えるわけであります。

そこで実際にサルの卵巣摘出モデルに、SERM としてバゼドキシフェンを 1 年半投与してみました。お猿さんで 1 年半卵巣を取ってしまいますと、骨密度がドーンと下がってきますが、SERM であるバゼドキシフェンを臨床用量飲んでもらうと、骨密度は減る分を補うぐらいで、やっぱりそんなに強くないなということが分かりました。ヒトでは 5 年ぐらいでありますけれども、CT を撮りますと、しかしそれでも骨吸収を抑制して構造を良くして、マイクロ CT で見る画像はそこそこ良くしていたわけです。強度試験をしてみますと、3 つのパラメータが出てきますが、やっぱりお薬を投与しているほうが骨強度、骨は強くなっていることが分かりました。

そこでコラーゲンは良くなっているかどうかを調べてみますと、エストロゲン欠乏によって善玉が少なくなっていましたが、その分はエストロゲンを作用させて、この減少はもう完全に食い止められていました。一方で悪玉の AGEs、ペントシジンおよびペントシジンを含むすべての AGEs を計量してみますと、エストロゲン欠乏で増えてしまった AGEs の量は、この薬剤投与群において、抗酸化作用によって AGEs が減っているということが分かったわけです。すなわち SERM はいわゆる骨吸収抑制剤とし

て、構造や骨密度を上げることができるのと同時に、ビスホスホネートにはない作用、エストロゲン様作用で善玉を増やし、抗酸化作用によってAGEsを増やすことによって、骨強度を高めているということが分かったわけです。すなわち「骨密度低下型にはビスホスホネートが有意差がありますが、こういった酸化ストレス増大型にはSERMがいいんじゃないか」ということが分かったわけです。

臨床的にそんなことはすでに報告されていますかというと、されています。これは＝マウス＝スタディーのサブ解析でありますが、SERM製剤を糖尿病のない人に飲んでもらうと、プラセボ群に比べて4割骨折防止効果がありますが、糖尿病のある人にSERMを飲んでもらいますと、糖尿病のない人よりもより多く、効率良く骨折防止効果が出るということが分かっているわけであります。SERMも同じように骨折を予防するだけではなくて、生命予後も改善するということであります。わが国でも大規模試験が行われています。半分にビスホスホネート、半分にラロキシフェン、SERM製剤を飲んでもらって、1,900：1,900のhead-to-head試験です。治療開始時に骨質マーカーを測定して「本当にさびが強い人にSERMが効くのかどうか」ということが世界初の大規模スタディーでありますが、学会主導で今現在行われているわけであります。

それ以外にもさまざまな薬剤が世の中に出ておりますが、今日は詳しいお話はできませんが、SERMがこういう作用、ビスホがこういう作用というお話をしました。それ以外にもこういった活性型ビタミンD3やPTH製剤は質を良くする薬剤で、運動負荷も、これはJAXAとの共同研究で示してきましたが、悪玉を増やさずに善玉を増やすということが分かっておりますので、運動と薬剤、両方の組み合わせが非常に重要であります。

われわれは大型動物を中心にやってきましたが、やはりヒトの骨の状態を見るためには、げっ歯類には限界があるということを報告してきました。マウスの骨というのは基本的に新陳代謝しません。吸収されて成長する、一生成長し続けるものでありますが、ヒトの骨は成長してからいたるところで新陳代謝をして、素材が常に入れ替わりますので、薬剤の効果を見る上ではやはりリモデリングを営む動物で検証を行うということが、材質においては重要であります。さらにげっ歯類はヒトに比べてAGEsが、特に骨はあんまりできないです。ですので、本来の老化の状態を見るにはヒトなり、ヒトに近い動物を使う必要があります。

まとめであります。骨粗しょう性骨折というのは死亡のリスクを高める。痛みのない骨折に注意。コラーゲン、骨強度を規定する骨質因子で、生活習慣病は血管をゴチゴチにしますが、骨もゴチゴチにして脆くします。密度と質の分類でこうも骨折リスクが違いますが、決して骨質劣化がまれではなく、5：3：2で目の前にいるということであります。骨質劣化型を見つけ出すには、生活習慣病のコントロールが悪い人は血管もボロボロですが、骨もボロボロだということが分かりました。特に日本人ではホモシステインが5人に1人と高い頻度でありますので、これについても要注意であります。また、低骨密度型にはビスホやSERM、骨質劣化型にはSERMがより良い効果がありそうだと思いますし、こういったビタミン剤というのも候補であります。密度・質劣化型にはビスホにD3やPTH製剤などということでありまして、当然、運動なども大事なところであります。

うちの教室はこの指導の下、臨床で湧き上がった疑問を基礎で解決して、臨床に必ず還元しようということで、研究と臨床を行っている教室であります。以上であります。ご清聴ありがとうございました。

経サイエンス

骨粗鬆症治療の意外な盲点

骨粗鬆症には，骨の量だけでなく骨の質も大事だ
骨質を担うコラーゲンの健康度を血液検査から評価できることが明らかになった
患者の骨の状態にあわせた治療が可能になる

斎藤 充／丸毛啓史（東京慈恵会医科大学）

骨粗鬆症は，骨がスカスカになって折れやすくなる病気と一般には理解されている。典型的な患者のイメージは，やせ型の高齢女性だろう。やせている人は支えるべき身体が重くないため，太っている人に比べてもともと骨が頑丈になりにくい。さらに女性の場合は閉経を機に，骨を丈夫にする効果のある女性ホルモンの量が急激に下がるため，症状が現れやすい。とはいえ，現在ではよい薬があって，これを飲めば骨密度は高められる。

だが奇妙なことに，太めで骨密度の高そうな人でもレントゲンを撮ったら，骨粗鬆症で骨折していたという例がある。糖尿病や心疾患などの生活習慣病の患者にこのタイプが多い。また，薬で骨密度を増しているのに，骨折を予防できないケースが半分くらいを占め，臨床医の間では「50％の壁」として知られている。

なぜ，こんなことが起きるのか？

従来の骨粗鬆症のとらえ方が，骨密度だけに着目していたからだ。骨折予防を考えるのであれば，骨強度が重要だが，「骨密度＝骨強度」では必ずしもない。「骨の密度（＝量）」だけでなく，「骨の質」も，骨の強さ，ひいては骨折防止に大いに関係しているのだ。

臨床医である私たちが発信したこの概念は，内外の複数のグループによる別々の大規模調査でその正しさが認められた。2001年には米国立衛生研究所（NIH）が統一見解として，骨強度に影響を与える因子に骨密度と骨質を掲げるようになった。

骨の質の重要さは，整形外科の臨床医ならば気がついていたはずだが，質の善し悪しを評価するための物差しがこれまで提唱されてこなかった。2001年のNIHの統一見解以降もこの状況は変わらず，医療現場では従来どおりに骨密度の測定だけに基づいて骨の強さを判断してきた。比較的，簡単に測定できる骨密度と異なり，何を測れば骨の質の善し悪しを判断できるのかがつい最近までわからなかったのだ。しかし，私たちをはじめとする大勢の研究の積み重ねから，骨質の数値化が可能になった。しかも，その検査法はすでに別の疾患のために日本でも行われている方法をそのまま使える。

なお，骨折というと，枝が折れるような様子を連想しがちだが，日本人の骨粗鬆症で多いのは，背骨を構成する椎骨が“つぶれる”パターンだ。高齢者で背中や腰が曲がったり，背が低くなるのは，骨粗鬆症によるこのタイプ

KEY CONCEPTS

生活習慣病の人は骨折に要注意

- 骨粗鬆症は骨の強度が低下する疾患であり，この強度は骨密度と骨質で決まる――10数年前に著者たちの提唱した概念は，今では広く医学界に受け入れられている。
- 臨床医の間では，糖尿病などの生活習慣病の人は骨密度が高くても骨折しやすいことが経験的に知られてはいた。しかし，骨質の指標となるマーカーがなかったため，骨密度だけに注目した治療が続いていた。
- 動物実験や疫学調査，患者の骨のサンプルなどから，ホモシステインやペントシジンという物質が，骨の質の良い指標となることがわかった。これらは既存の技術で，血液や尿の検査から調べることができる。
- 骨の密度と質の両方を調べ，その患者にあった薬を処方するテーラーメード医療が，既存の技術や薬ですぐにでも可能になる。

の骨折が起きているからだ。以下，ここでの「骨折」は，衝突などではなく，ほんの些細なきっかけや本人も知らぬ間に起きた骨折を指すことにする。

鉄筋コンクリートにたとえると

人間の骨を鉄筋コンクリートにたとえてみよう。コンクリートに相当するのがミネラルで，鉄筋はコラーゲンという繊維状のタンパク質だ。

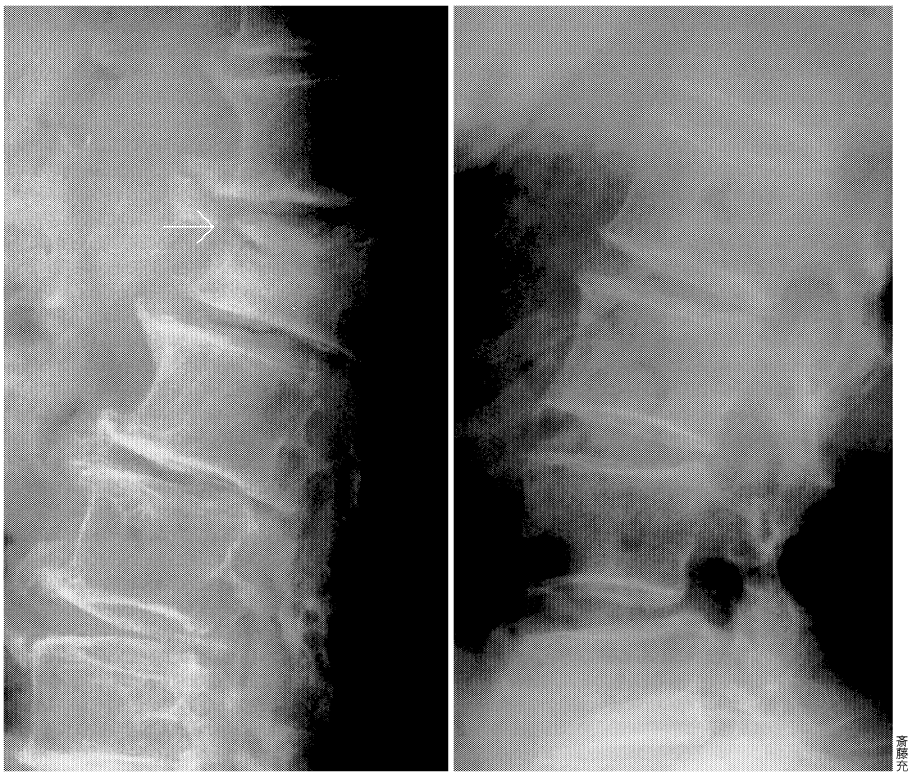
“水増しコンクリート”が強度不足になるように，カルシウムをはじめとするミネラルが不足して骨密度が小さくなると，骨折リスクは大きくなる。骨の強さの指標として，骨密度を求めるのは理にかなっている。

一方，鉄筋に相当するコラーゲンも無視できない。骨に含まれるコラーゲンは重さでは20％程度だが，体積では50％を占めている。強度に大きな影響を与えているのも当然だろう。

鉄筋は数も重要だが，質も大切だ。錆び付いた粗悪な鉄筋では，十分な強度は得られない。私たち慈恵医大のグループは，コラーゲン線維の質の善し悪しが，骨質を決めるきわめて重要な因子であることを世界で最初に明らかにした。

コラーゲン線維はコラーゲン分子が束になってできており，隣り合った分子が「架橋」によって強く結合している。架橋は鉄筋を結びつける梁に相当する。架橋には，秩序正しく分子をつなぎとめ，適度な弾力を保ちながら骨を強くするタイプ（善玉架橋）と，無秩序に分子をつなぎ，骨を過剰に硬くして陶器のようにもろくしてしまうタイプ（悪玉架橋）がある。

善玉架橋は正常な生理作用による架橋で，骨を作り出す骨芽細胞から分泌される酵素の働きによって作られる。この善玉架橋は赤ちゃんが成長するにつれて増えてくるが，やがて頭打ちとなり，中高年のころから年齢とともに減る傾向がある。



斉藤充

骨密度は十分でも　骨粗鬆症で大切なのは骨密度だけではない。骨密度は十分でも椎骨が骨折している例もある〔左，矢印が骨折部分，骨密度は若年骨密度平均値（YAM）との比較で85％以上〕。一方で，右の人は骨密度は低く（同53％），レントゲンでもぼんやりとした印象だが，骨折は見られない。

一方の悪玉架橋の本体は，一般に「後期糖化・酸化生成物（Advanced glycation end products; AGEs）」と総称される物質で，名前からわかるように，酸化ストレスや血糖値の高い状態が続くことで生じてくる。また，加齢に伴って増えてくることも知られている。骨コラーゲンの悪玉架橋の場合，代表的なAGEsはペントシジンという物質だ。

骨の質という点では善玉架橋が多く形成され，悪玉架橋が少ないのが理想的で，その逆が最も懸念すべきパターンとなる。

生活習慣病の人は骨折しやすい

骨密度が低ければ低いほど，骨折のリスクが高くなるのは，旧来からの知識の通りだ。だが，骨密度に関係なく，骨折リスクを高める要因が存在することが最近の疫学調査からわかってきている。動脈硬化や高血圧，糖尿病といったいわゆる生活習慣病の人や，心筋梗塞や脳卒中といった心血管障害を起こしたことのある人では，骨密度が十分に高くても骨折しやすい。

これまでに私たちは，加齢に伴ってコラーゲン含有量が減ったり，悪玉架橋が増えたりすると，骨がもろくなることを報告してきた。また興味深いことに，骨粗鬆症や糖尿病の患者では，ほかに病気を患っていなくても，善玉架橋が少なく，悪玉架橋が多いといった異常が見られ，実際の年齢以上にコラーゲンが老化している状態だった。こういった状態の人は，骨折しやすい。

動物実験や疫学研究，さらには骨折の外科治療の際に切除した骨サンプルなどの研究から，骨コラーゲンの異常架橋をもたらす具体的な要因として，糖尿病（糖の代謝異常）による糖化ストレス，そして酸化ストレスの2つが挙げられることがはっきりしてきた。酸化ストレスには「ホモシステイン」という物質が関係している。ホモシステインは，食事からのタンパク質に含まれるメチオニンというアミノ酸が代謝される過程で生じる中間生成物だ。

一般の方にはあまりなじみがないかもしれないが，日本では30年以上前

大規模研究での追試

ペントシジンやホモシステインの高値と骨折リスクに相関が見られた。

島根大学の研究（2008年）	糖尿病患者151人
	血中ペントシジン
米国のHealth ABC Study（2009年）	糖尿病患者928人
	尿中ペントシジン
米国のWHI Study（2009年）	閉経後女性9万3676人
	血中ホモシステイン
フランスのOFELY Study（2009年）	閉経後女性396人
	尿中ペントシジン

から，生まれてきた赤ちゃんにホモシステインを代謝する能力がちゃんとあるかどうか，つまり，先天的な代謝異常でないかどうかを確認する検査が行われている。ホモシステイン代謝異常があると，血中での濃度が高くなり，動脈硬化や心血管系の発作などを起こしやすくなることが知られている。

このホモシステインが，実は骨粗鬆症にも直接に関係しているようなのだ。たとえば，コラーゲンの異常架橋をもたらす酸化ストレスには，具体的には血中のホモシステイン濃度が高いこと，そして，ホモシステインの代謝に必要なビタミンB_6やB_{12}，葉酸の不足，葉酸に関係する遺伝子の特定タイプを持つことが挙げられる。

ここで強調しておきたいのは，糖化ストレスの指標となる血糖値も，酸化ストレスの指標となるホモシステインやビタミン類なども，現在の技術で血液や尿から測定できる点だ。これは，実際の医療応用を考える上で非常に大切なポイントとなる。

骨粗鬆症を３つに分ける

私たちは，血中や尿中の悪玉架橋物質ペントシジンや血中ホモシステイン濃度が骨質マーカーになることを見いだし，2006年に発表した。これらの物質が骨質マーカー，ひいては骨折予測マーカーになりうるというこの研究は，エール大学のアンソニア（Karl Insogna）教授の目にとまり，2008年に*Nature Clinical Practice*誌のレビュー欄で紹介された。これがきっかけとなり，欧米の3つの大規模研究（2つは閉経後の女性，1つは糖尿病患者を対象）および島根大学の糖尿病患者を対象にした研究による追試が行われ，その正しさが検証された（左の表）。

また，最近になって，私たちは閉経後の日本人女性502人を検討した結果を踏まえて，骨粗鬆症を3つのタイプに分けることを提唱した。

①低骨密度型（骨密度も骨質も良い人に比べて骨折リスク3.6倍）

②骨質劣化型（同1.5倍）

③低骨密度＋骨質劣化型（同7.2倍）

密度と質のダブルパンチになると，骨折リスクは7.2倍になる。これは非常に大きな数字だ〔ここでの骨折リスクは，閉経後も骨密度があまり落ちていない人，つまり骨密度が若い世代の骨密度の平均値（YAM値）と比べて80％以上ある人と比較している〕。

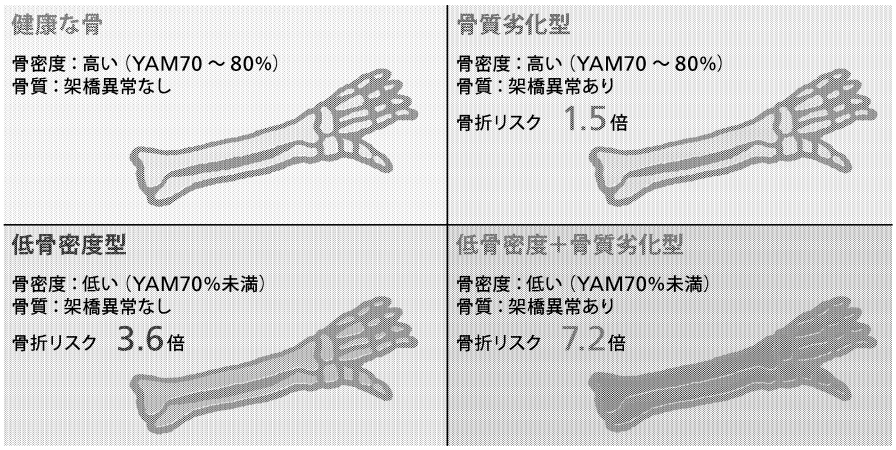
各タイプの人数を見ると，その比率は①：②：③＝5：3：2となり，骨質劣化型が決して珍しいものではないことが明らかになった。

現在，骨粗鬆症の治療には骨密度を高める薬が使われているが，骨密度だけが問題の患者（①タイプ）は全体の半数しかいない点に注意してほしい。冒頭で紹介した「50％の壁」の原因はここにあるのではないだろうか。

タイプに合わせたテーラーメード医療

骨質を本当に知るには，骨を採取して調べるしかないが，それはあまりに非現実的だ。その代用として，血中ホモシステイン値や尿中ペントシジン値がマーカーとなる。これらの検査はすでに医療で使われているが，骨粗鬆症に対しては保険の適用外だ。日本骨粗鬆症学会では「生活習慣病における骨折リスク評価委員会」を立ち上げ，骨質劣化型骨粗鬆症という概念を盛り込み，それを調べるための検査の必要性に言及した診療ガイドの作成に取りかかっている。近い将来，骨質マーカーの測定が一般的になる日が来るだろう。

骨粗鬆症に3タイプあるのだとすれば，それに合わせた治療が必要だ。現



骨粗鬆症の３つのタイプ　骨密度と骨質の組み合わせで，全体を４つに分けることができる。このうち，ともに良好な人（左上）を除く3タイプが，治療の対象となる。なお，骨密度は年齢とともに下がるのが普通だ。治療の目的は骨折予防であるので，同年齢の平均値と比較するのではなく，若年の骨密度平均値（YAM）と比べて評価し，骨密度がYAMの7割未満を「骨密度が低い」と判断する。また，血中ホモシステイン濃度は1ミリリットルあたり13ナノモル以上を「高値」と見なしている。

在，骨粗鬆症の治療薬としてよく使われているのはビスフォスフォネート製剤で，骨が壊れていくのを抑えることで，骨密度を高める働きがある。骨密度を高める効果は大きく，これが現在での標準的な治療法となっている。

しかし，多くの医療機関の症例を追跡調査した結果，ビスフォスフォネート製剤で骨密度を高めても，骨質劣化型の人では新たに骨折をするリスクが，骨質良好型に比べて1.6倍も高かった。骨質劣化型であることがあらかじめ骨質マーカーで判別できれば，骨質を改善する薬での治療，あるいはこうした薬とビスフォスフォネート製剤との併用で，リスクを下げられるだろう。

骨質を改善する薬としては，血中のホモシステインを下げる効果や抗酸化作用のある選択的エストロゲン受容体調節薬（SERM, 塩酸ラロキシフェン）がある。また，古くから使われている活性型ビタミンD_3やビタミンK_2には，骨芽細胞の機能を高めて，善玉架橋を増やす働きがあり，これによって骨強度が高まることも明らかになった。

さらに，この7月末に日本でもついに承認され，秋ごろから使用開始となる副甲状腺ホルモン製剤（ヒトPTH 1-34，テリパラチド）も期待できそうだ。卵巣を除去して閉経状態にしたサル（骨粗鬆症のモデル動物）での実験から，この薬は骨密度を高める効果だけでなく，骨コラーゲン架橋の異常を改善することがわかった。骨の密度と質の両方に効果のある強力な薬なのだ（上の表）。

治療薬は，それぞれ固有の作用を介して骨強度を高めている。なので，患者にあった薬を選ぶことが重要だ。これまでは，骨粗鬆症は骨密度しか指標がなかったので，骨密度を高める薬を処方される患者が多かったが，骨密度と骨質マーカーの両方を調べて，タイプに合わせた薬を選ぶべきだろう。こうした患者本人に合わせた「テーラーメード治療」を確立させれば，「50％の壁」を越えられるかもしれない。

骨の強度		ビスフォスフォネート	ラロキシフェン	活性型ビタミンD_3	ビタミンK_2	PTH製剤（テリパラチド）
骨の密度	ミネラルを増やす効果	きわめて高い	あり	あまりない	あまりない	あり
骨の質	善玉架橋を増やす効果	あまりない	あり	高い	高い	きわめて高い
	悪玉架橋を減らす効果	あまりない	あり	あまりない	あり	高い

治療薬での効果を比較　骨粗鬆症の治療薬の効き目を模式的に示した。どの薬も，骨の密度と質の両方に一定の効果はあるが，それぞれ“得意分野”がある。患者に合わせた薬を選ぶことが重要だろう。

町工場発，世界標準

私たちは，臨床医として日々，患者さんの治療にあたる一方で，動物実験から疫学研究までを一貫して行っている。患者さんに接していると，「動脈硬化のある人は脊椎が骨折している例が多い」とか，「糖尿病では骨密度は低くないのに骨折する人が多い」など，人体をパーツに分けて考えていたのでは決して見えてこない関連性が見えてくる。そして，その重要性を身をもって感じている。

なぜ動脈硬化や高血糖の患者さんは骨折しやすいのか？　こうした疑問を実験動物や患者さんからの組織を使った分子レベルの研究で追究し，さらにそれを臨床データで検証できるのは，臨床医だからこそだ。

私は自分の研究室を「町工場のような研究室」と思っている。有名ラボののれん分けではないといった意味もあるが，独自のアイデアを大切にして，すべてを自分たちで行っているという意味でもある。骨粗鬆症といわゆる生活習慣病との関連は新しいアイデアだったので，それを実証するための手順も確立していなかったし，自分たちで解析装置を考案したりもした。

町工場的な研究室は，すべてを自分たちでするので，時間も手間もかかり，楽ではない。誰しも設備の整った有名ラボで研究をし，超一流誌に論文を載せたいものだ。だが，情熱を注ぎ込めるテーマに出会えた研究者は幸せだ。そしてそれが，患者さんの治療に活かせるのであれば，医師としても研究者としても最高ではないだろうか。　■

著者　斎藤 充（さいとう・みつる）／丸毛啓史（まるも・けいし）
ともに東京慈恵会医科大学整形外科学講座の所属で，斎藤は講師，丸毛は教授。臨床医として日々，患者と向かい合いつつ，同研究室の20年来のモットーである「臨床に還元できる基礎研究で世界と戦う」を実践している。斎藤は，研究室の中でも骨代謝班のメンバーとして，骨粗鬆症をテーマにしている。

もっと知るには…

Collagen Cross-links as a Determinant of Bone Quality: a Possible Explanation for Bone Fragility in Aging, Osteoporosis, and Diabetes Mellitus. Mitsuru Saito and Keishi Marumo in *Osteoporosis International*, (REVIEW) Vol. 21, No. 2, pages 195-214, February 2010.
特集：骨代謝マーカーの新しい応用「骨コラーゲン老化マーカーの骨粗鬆症への応用」斎藤充，*CLINICAL CALCIUM*，2009年8月号，1110～1117ページ，医薬ジャーナル社
特集：糖尿病と骨「糖尿病・動脈硬化における骨質の劣化機構」斎藤充，*CLINICAL CALCIUM*，2009年9月号，1257～1268ページ，医薬ジャーナル社
特集：新時代の骨粗鬆症学「コラーゲン架橋構造」斎藤充，日本臨床，2007年増刊号（通巻925号），209～213ページ，日本臨床社
東京慈恵会医科大学整形外科骨代謝研究班のホームページ
http://www.jikeiseikei.com/04rinsho/0409.html

生涯にわたる骨の健康を目指して

女子栄養大学 栄養生理学研究室
上西　一弘

女子栄養大学の上西です。相変わらず齋藤先生のお話は非常に高度な内容で、しっかり勉強させていただきました。齋藤先生は今、病態のお話、それから薬のお話、最後に運動がいいよというお話をされましたけれども、私はもっと一般的なことで、食事を中心とした話をさせていただこうと思っています。

本日は東洋大学ライフイノベーション研究所のシンポジウムにお招きいただきましてありがとうございます。おそらく私に声を掛けていただいた理由の 1 つがこれかなと思いましたので、本題に入る前に少しご紹介をさせていただきます。

女子栄養大学は東武東上線の若葉という駅にあります。その若葉の 1 つ手前の駅が鶴ヶ島という駅で、そこに東洋大学の川越キャンパスがあって、そちらに陸上部の寮があります。私たちは 2009 年 4 月から、酒井監督が赴任されたタイミングで、（山の神と呼ばれた柏原君が 2 年生のときですけれども、）栄養サポートということを開始させていただいて、現在もサポートをさせていただいています。

こういうようなつながりもあって、今日はおそらくお声掛けいただいたのかなというふうに思っています。

それでは中身をお話しさせていただきますけれども。私がいつも骨と食事、栄養の話をするときに、この漢字(體)は何と読みますかというのでスタートするんですけれども、今日お集まりの皆さま方はいかがでしょうか。女子栄養大学の学生に聞くとほとんど読めません。「はも」と読む子が何人かいますけれども、惜しいですね。はもは魚へんです。私がいろんな学生に聞いて、今まで聞いた中で一番かっこいい答えだなと思ったのは「カルシウム」という答えで、もし本当にこれでカルシウムというふうに読ませるんだったら、なんかちょっとかっこいいなと思うんですけれども、実際はもう先生方はお分かりだと思うんですけれども、「體」(カラダ)という字ですね。体育の体の昔の字で、本来私たちの体というのは骨が豊かなんだということで、この漢字が使われているんだろうと思います。日本体育大学なんかは今でもこの漢字を使いますし、慶應大学の体育会系というのを使うときにも、この漢字を今でも使っていますので、よく見るといろんなところでちらちら見る漢字で、決して使われていない漢字ではありませんので、ぜひ覚えておいていただきたいと思います。

この骨が豊かでない状態が「骨粗しょう症」ということで、先ほど齋藤先生のほうから詳しくお話がありましたけれども、私のほうからも同じような話になりますけれども、少し最初にそのお話をさせていただきます。それから骨といえばカルシウムなので、ちょっと原点に戻っていただいて、カルシウムと骨の働きというのをもう一度お話をさせていただきます。それから今日のメインテーマですけれども、「将来にわたって骨の健康を目指すために」「骨太な人生を目指すためにどうすればいいか」というようなお話をします。

まず骨粗しょう症ですけれども、先ほどもお話がありました。以前は骨密度が高ければいいよということでしたけれども、今は「骨密度の低下を特徴として、骨折のリスクが増大しやすくなる骨

格疾患」ということで、ここに「骨強度」という言葉が出てくる。そして「骨強度というのは骨密度と骨質で表されるだろう」というふうにいわれています。今の大筋の考え方は、おそらくどちらももちろん大事です。齋藤先生が「骨質が非常に大事ですよ」というお話をしてくださいましたけれども、現時点では「おそらく骨密度が 70%ぐらい、骨質が 30%ぐらい寄与しているんじゃないか」というふうにいわれていますので、やはり骨密度を高くするということは骨強度の増加につながりますので、骨粗しょう症の予防にはつながる。ただ、それだけではないよということになります。

「骨粗鬆症」という漢字ですけれども、非常に難しい漢字を書きます。骨が粗くなって、「鬆（しょう）」という漢字のもう一つの読み方が「す」です。この「鬆」というのが、これを見ていただければ分かると思うんですけれども、「大根に鬆が入る」というようなことをいいます。大根を切ってみたときに、ここにパーンと隙間ができているような状態、これが鬆が入った状態というふうにいいますけれども、骨に鬆が入ってしまっているような状態。骨が粗くなって鬆が入っているような状態。ですから骨強度が低下して骨折しやすくなっていますよ、というふうに考えていただければいいのかなと思います。

この「鬆」という字なんですが、普段私たちは使わないですけれども、ここに「松」という漢字が入っています。松の葉っぱを想像してください。松の葉っぱというのは 2 本がシュッシュッとなったような感じで、向こうが透けて見えるんです。ですからこの「骨粗鬆症」というのは骨が粗くなって鬆が入って、向こうが透けて見えているような状態ということで、写真で見るとこういうふうになりますということで、こちらが健康な人の骨、こちらが骨粗しょう症の人の骨ということになります。こちらはここだとぽっかり穴が開いています。鬆が入ったようになっている。スカスカになっている。向こうが透けて見えているような状態です、ということになります。

これはお亡くなりになった方から骨を頂いてきて、その骨を縦に半分に割って中身を見ています。私たちが普段想像している骨というのは、外側の「皮質骨」という硬い部分ですけれども、骨というのは中に「海綿骨」というスポンジ状の骨が入っているということです。これは背骨です。背骨の「椎体」と呼ばれるところですけれども、この椎体の部分がこれだけしっかりと中身が詰まっていれば、上から力が掛かっても体重を支えることができますけれども、こういうふうにスカスカになってきてしまうと、上から力が加わったときにグシャッとつぶれてしまうということで、それが「脊椎の圧迫骨折」ということになります。この辺りも先ほど齋藤先生のほうからたくさん写真が出てきていましたけれども、この方は骨粗しょう症になっていますけれども、最後までしっかりと骨の形は維持できていますけれども、これに体重が掛かるとグシャッとつぶれるということで、それが知らない間にいつの間にかつぶれているということになります。

脊椎が圧迫骨折を起こすとどういうふうになるかというと、身長が縮んでいきます。それから私たちはどうしても少し前かがみになっていますから、つぶれるときに全体が均一につぶれるんじゃなくて、どうしても前のほうがつぶれてくるということで、猫背になってくる、背中が丸くなってくるということが起こります。身長が 4cm が縮むと、もしかするとどこか折れたかもしれない。折れるのは 1 カ所で終わるわけではないので、1 つが折れると次々に折れていくということで、その骨折の連鎖というのを止めないといけないということになります。

私は普段、女子大で授業をしていますけれども、学生にお願いしていることは、学生のお母さんぐらいがちょうど閉経にかかるぐらいの年代になります。ですから学生には「お母さんの身長が縮んでいないかちゃんとチェックしなさい」ということで、母の日には身長計をぜひプレゼントしな

さいと。1年間に1回、お母さんの身長をちゃんと測りましょう。別に身長計がなくても、柱に印を付けるのでもいいですけれども、お母さんの身長が1年間で4cm以上縮んでいないかチェックしましょうと。もし4cm以上縮んでいるようなことがあると、脊椎が圧迫骨折を起こしている可能性がある。ということで調べてもらって何もなければいいですけれども、椎間板のほうが縮んでくることもありますので、骨折が起こっていないケースもあるかもしれませんけれども、もし骨折が起こっているとすれば、それを止めないといけないということになります。

それからこのイラストは、これが健康な人で少し身長が縮んできて、これが高齢者の方で身長が縮んで背中が曲がった状態ということで、骨粗しょう症、骨の病気ということになりますけれども、もう一つ見ていただきたいのがここです。ここは肋骨に囲まれた部分。この中には心臓や肺が入っています。それからおなかの部分には消化管とか肝臓とかいろんな臓器がたくさん入っている。身長が縮んで腰が曲がってくると、この部分の容積がどんどんどんどん圧迫されてきます。従って身長が縮んで腰が曲がっている高齢者の方というのは、下っ腹がポーンと出てきてしまう。ここに臓器がグーッと押し付けられてしまうということになります。そうすると例えば食べたものがすぐに食道に戻ってきてしまうということで、胃の中の内容物が食道のほうに逆流してしまいます。それを「逆流性食道炎」といいますけれども、年中、胸焼けしているような状態になってしまう。ですから横になるとすぐに戻ってしまったりする。

それから下の部分もそうです。小腸、大腸の部分がグーッと押し付けられていますので、運動性が悪くなってしまって、ものすごくひどい便秘になってくるということになります。そうすると食べると食道に戻るし、なんか便秘だしということになると、食べる量が減ってくる。食べるのがおっくうになってきます。そうすると全身の栄養状態が悪くなるということになりますので、決して骨だけのことではなくて、全身の栄養状態を考えたときに骨粗しょう症というのは非常に怖い疾患ということになります。

それからこれも齋藤先生のお話にありましたけれども、脊椎だけが骨粗しょう症になっていくわけではなくて、全身の骨が骨粗しょう症になります。ですから大腿骨の付け根のところが折れたり、それから手をついたときに腕の付け根が折れたり、手首のところが折れたりするということで、もちろん私たちでも、健康な若い人たちでも、事故とか大きなアクシデントがあったときには折れますけれども、こういうような骨折が本当に軽い外力で、ちょっと手をついただけで、あるいはちょっと滑ってお尻をついただけで、足の付け根が折れてしまうというようなことになります。

これは齋藤先生のご専門ですけれども、大腿骨の近位部骨折、ここが折れてしまうと、もう立ち上がれません。立ち上がれなく歩けないということで、これが原因で要介護、要支援になってしまう。あるいは動かないことで認知症になっていくというようなこともありますので、ここが折れた場合には直ちに手術をしないといけない。骨折したときに添え木を当ててギプスを巻いとけばそのうちくっつくでしょう、というような骨折ではないので、この場合には足の付け根を開いて、人工骨頭を入れたり、くぎを入れてつなぐというような、すごく大きな手術になります。ですからお金もかかるし、すごく負担が大きくなるということです。でもこれをしないと寝たきりになってしまうということなので、今はこの大腿骨の頸部の骨折は非常に増えていて、それにかかる医療費もすごく多くなってきています。

ただし、これもお話がありましたけれども、おばあちゃんが折れたとします。手術をします。そのあとリハビリをして、頑張って元通りに歩けるようにしましょうねと。私の知り合いの方も何人もこの骨折を起こしましたけれども、リハビリが結構痛いとかそういうことをおっしゃるんですけ

れども、でも頑張ろうねということで歩けるようにしてあげる。そして無事に退院できて、めでたしめでたしで終わればいいんですけれども、そうではなくて、その中の多くの人たちはもう一度病院に戻ってくると。そして何が起こったかというと、今度は反対側が折れました。ということで片一方が折れたということは、全身の骨がいつどこが折れてもおかしくない状態になっているわけですから、手術をして元に戻って歩けるようになって、それで終わりではなくて、そのあときちんと骨粗しょう症の治療をしていかないと、もう片一方の反対側が折れてしまうということになるわけです。今日はそういうふうにならないようにしましょう、そのためにはどういうふうにすればいいか、というようなお話になります。

まずカルシウムと骨の働きですけれども、カルシウムの99%は骨や歯に存在します。ほとんど骨にあります。成人の場合に男性で約1kgぐらい、女性の場合には700gぐらいのカルシウムがあるといわれていますけれども、そのほとんどは骨にある。じゃあカルシウムは何をしているかというと、骨をつくりますということですけれども、実際のカルシウムの働きというのは骨をつくるよりも、ここにいくつか書きましたけれども、例えば筋収縮の調節、神経細胞機能の調節、分泌の調節、細胞増殖の調節、転写調節というような、体のさまざまな機能を調節するというのがカルシウムの一番の働きです。ですから心臓がドキドキしたり、今、先生方、前のスライドを見ていただいて、それを認識していろいろ考えたりしていますけれども、そういうような生理的なことすべてにカルシウムが関わっているということになりますので、私たちはカルシウムがないと生きていけません。骨が丈夫になる、ならないではなくて、生きるということにはカルシウムがないと駄目ということになります。

私たちの祖先は海の中に住んでいたということなんですけれども、海水中にはカルシウムがたくさん溶けています。ですから海の中の生物というのはカルシウム不足になることはないです。カルシウムが欲しいなと思えば水を飲めばいいということで、今もそうですけれども、魚類というのは体の中にカルシウムがたまり過ぎないようになるシステムがすごく発達しているんですが、私たちは今、陸上で生活しています。周りは空気です。この中にはカルシウムがない。しかもカルシウムは体の中に1kgぐらいありますけれども、毎日一定の割合で尿中に排泄されていきます。ですから何もしないとどんどんどんどんカルシウムが体から出ていってしまうということで、カルシウムがなくなると生理作用がうまくいかなくなりますから、体のカルシウムがいつも保てるようにしとかないといけない。何かあったときにすぐにカルシウムを補えるような場所をつくっておかないといけない。ということで骨がそのカルシウムの貯蔵庫というふうになっています。

骨は体を支える、筋肉とともに体を動かす、重要な臓器を保護する、造血、いろんな働きがありますけれども、骨の一番の働きはカルシウムの貯蔵庫であるということですから、「できるだけ若いときにこの貯蔵庫を大きくして、その貯蔵庫の中にできるだけたくさんカルシウムをため込んでおく」ということが将来にわたる骨粗しょう症の予防の一番大切なことになります。私たちは油断していると、その貯蔵庫からどんどんどんどんカルシウムを使っていくわけです。そうすると貯蔵庫自体がスカスカになっていきます。最後はどうなるかというと、中身がなくなってしまって、その貯蔵庫がグシャッとつぶれてしまうと。それが圧迫骨折というふうになりますけれども、そうなってもこちらのほうが大事だということです。

ですので、どんどんどんどんカルシウムを使っていくということになりますから、予防としてはとにかくこのカルシウムの貯蔵庫を大きくしてたくさんため込んでおくこと。それからそのため込む時期が終わったあとというのは、それをできるだけ使わないようにすればいいということになり

ます。よくカルシウムをお金に置き換えて、若いときにできるだけ貯金をしておけば老後も安心ですねということで、カルシウムの貯金を増やしましょうというようなことがいわれています。

いろんなところに同じような図が出てくるんですけれども、この図は横軸が年齢で、縦軸にはカルシウム量が書いてあります。男性で 1kg ぐらい、女性で 700g ぐらいということになりますけれども、骨密度や骨塩量で取ってもほぼ同じようなかたちになります。黒い男性のところを見ていただきますと、下が年齢で、ここは 20 歳になっていますけれども、だいたい今は 18 歳ぐらいがピークだろうというふうにいわれていますので、18 歳までにどこまでこの骨量を増やせるか。人生で一番高い状態を最大骨量といいますけれども、この「最大骨量を高めましょう」というのが一番大事な話になります。

ただ、この話は、今日ここにお集まりの皆さまにしても少し遅かったかなという話になるわけです。じゃあ、私たちはどうすればいいか。この「最大骨量をできるだけキープすればいい」ということになります。何もしなければ少しずつどんどんどんどん減っていきます。これは男性ですけれども、男性はずっと減り始めてあるところから下に来ると、若い人たちの 70%という数字を切ってしまうと、あなたは骨粗しょう症ですよと診断されることになります。ただ、男性の場合には骨粗しょう症と診断される年齢が 80 歳ぐらいということになりますから、ほぼ寿命ぐらいになっているということなので、今までは男性の骨粗しょう症というのはそんなに心配しなくてもいいというふうにもいわれていましたけれども、今は男性の骨粗しょう症、それから骨密度だけでは説明できないということで、男性の骨粗しょう症もすごく注目されています。

一方、女性は男性よりも小柄です。もともとのカルシウム量が少ない。この絵は少しずれていますけれども、女性の場合もほぼ 18 歳がピークです。大学生で測定しますと、1 年生のときに測定して 4 年生の卒業前に測定するんですけれども、平均値では下がっています。ですから何もしなければ 18 歳がピークで、22 歳にかけての 4 年間でも下がると。その中で骨密度が上がる子たち、維持できている子たちというのはこれからご説明しますけれども、やはり運動している子、それから食事にきちんと気を付けている子という子は上がるんですけれども、そうじゃなければ下がってしまうということになります。

それから女性の場合、大きな変化があるのがここです。これが学生のお母さんぐらいの年代というふうに申し上げましたけれども、「閉経」ということが起こるということで、ここではぐっと減ってしまって、そのあと男性と同じように減るということで、60 歳を過ぎたぐらいで骨粗しょう症の領域に入ってしまう。ということは今、女性の寿命が 0 歳児でいくと 86 歳ぐらいですから、骨粗しょう症になってから 25 年とか 30 年、あるいはそれ以上生きないといけない。いつ骨が折れるか分からないような状態でひやひや生きるのは嫌だろうということで、じゃあどうすればいいでしょうかということです。一番いいのは男性になることです。骨に関して男性並みの骨を獲得するということが第一で、実際に小学校、中学校ぐらいですごく運動して、すごくカルシウムを取っている子というのは男性並みの骨密度の子たちもいます。そういう子たちはもしかすると、老後もずっと安心かもしれません。

ただ、今のライフスタイルから考えると、非常に楽なエレベーターがあって、エスカレーターがあって、移動は車で、それからあとで申し上げますけれども、紫外線も避けてというような生活スタイルをしていると、骨密度というのは高くならない。最大骨量が低い状態の子たちがたくさんいます。この間、私の大学の学生 100 人を測ったんですけれども、その中の 3 人は骨粗しょう症に入ってしまうような骨密度の子たちもいるというような状態ですので、そうなると出だしがこの辺り

だということは、すぐにここに入ってくるかもしれない。女性の場合には妊娠出産というのもありますので、そこでもカルシウムが減ることがありますから、そうすると将来が非常に心配だなというのが現状です。

どれぐらい貯金があるかというのは、今は外から調べることができます。これが踵の骨を測るような方法、あるいは全身の骨を測るような方法ということで、40歳になると骨検診を受けましょうというような話になりますけれども、40歳で受けるのはやっぱり少し遅くて、できればもっと若い時期に何らかの方法で、自分の骨密度を測るということを一度やってみるといいかなというふうに思っていて、私たちは小学生、中学生、高校生、大学生など、成長期の子どもたちを中心に骨密度の測定というようなことをやってきています。

ここから「骨密度を高くして、それを維持して、将来にわたって骨折をしない体をつくりましょう。そのためにはどうすればいいか」というようなお話をさせていただきます。それぞれのライフステージに応じてこの取り組みというのは変わってきます。一番大事なことはやはり「成長期にできるだけ骨量を増やす」ということが大切で、小学校、中学校時代、高校生を入れてもいいですけれども、そのときに骨にいい生活をするということ。それから成人期にも頑張れば増えますので、できるだけ増やす。それから減らさない。それから女性の場合には閉経期の骨量減少を少しでも抑える。それから高齢期になってしまうと、骨量減少を抑えるということもすごく大事なんですけれども、もうすでに女性の場合には多くの人たちが骨粗しょう症の領域に入っているケースもありますから、「骨折をしない」ということが大切です。ですから骨粗しょう症であっても、生涯にわたってもし骨折というイベントが起こらなければそれはいいわけなので、骨折を予防するということが大切になってきます。

これは私たちがずっと調査をしているデータなんですけれども、学年別の骨量。子どもたちの場合にはなかなかX線を使って測定するというのは難しいので、これは踵の骨を超音波で測るという方法で調べたものですけれども、上が男子で下が女子です。小学校4年生～高校3年生までのデータですけれども、赤い線が成人の平均値です。これを見ていただくと、男子の場合には小学校4年生～5年生にかけてはほとんど動きませんけれども、一番動くのが中学の3年間ということになります。中1、中2、中3にかけてぐっと骨が増えているということなので、これは身長の伸びとか体格ということも同じように動くと思うんですけれども、「中学時代にどれだけ増やすことができるか」というのがすごく大切になります。

今、子どもたちに指導しているときに、一つ注意が必要なのがスマートフォンです。結局、「成長ホルモンをいかにコンスタントに出すことができるか」ということが身長の伸びとかに関わってきますので、スマートフォンのブルーライトがきちんと睡眠をできなくしているというような話があって、実際に遅くまでずっとスマホを使っている子たちはたくさんいます。私たちが関わっている運動部、特にバレー部とかバスケット部の子たちには「夕食が終わったらスマホは使わないように」というような指導をしていますけれども、やっぱりきちんと睡眠時間ということも大事ですけれども、質の良い睡眠、つまり「成長ホルモンがきちんと出る睡眠を取る」ということが大切になります。

この世代の子たちに対する指導として「骨密度が高くなりますよ」という話をしても、なかなか本人たちは実感を持ってくれないので、特に男の子はそうですけれども、「身長が伸びるよ」と言うとすごく聞いてくれるんです。「身長が伸びるからこうしましょう」「身長が伸びるからこうするといいよ」という話はすごく興味を持ってくれますので、「身長を伸ばしたいんだったらこうしよ

うね」という指導をするといいかもしれません。とにかく中学の3年間がすごく大切だということになります。

それから女子ですけれども、女子の場合は小学校4年生～中学校2年生ぐらいまでを一直線に上がっていきます。ですから男子よりも早いということになります。小学校高学年から中学の2年生ぐらいにかけて、中学の2年生、3年生で大人の値になります。ですからこのところがすごく大切だということになります。女子の場合にこの時期に何が起こるかというと、生理が始まる、初経が発来してくるということで、女性の場合には女性ホルモンが出て、最後、閉経で女性ホルモンが出なくなるわけですけれども、その「女性ホルモンというのがすごく骨を守ってくれる」ということになりますので、この時期にしっかりと骨密度を高めるようなことをしていかないといけない。にもかかわらず、最近は非常に低学年の子たちでダイエットに走る子たちもいるので、それは良くないよという話をするんですけれども、なかなかこの子たちに「おばあちゃんになって骨が折れるよ」という話は通用しないので、その辺りでどういうふうに興味を持ってもらえるかというところが、指導としてはすごく難しいところです。

骨量を高めて維持するためには3つのことが大切になります。「カルシウムを取ればいいでしょ」というふうにおっしゃる方はたくさんいます。もちろんカルシウムも大切なんですけれども、まずは全身の栄養状態を良くしないといけませんので、一番はカルシウムではないということになります。一番は、私たち栄養に関わっている者が使う非常に都合のいい言葉ですけれども、「バランスの良い食事を取りましょう」ということになります。この「バランスが良い食事」というのは「エネルギーも適切で、つまり痩せ過ぎていない、太り過ぎていない、適切な体重が維持できていて、しかもタンパク質もちゃんと取れていて、カルシウムを含むミネラル、それからビタミンなんかもきちんと取れている」というような食事になります。ですからできるだけたくさんの食品を摂取する。単品ではなくて定食スタイルを心掛けるということが大切です。

というようなことで最近私たちが指導するときには、先ほど出てきましたスマホがありますので、1週間分、スマホで自分の食事の写真を撮ってみてくださいと。その1週間分の写真を並べたときに、その人の特徴というのがすごく出てきます。例えばこの人は納豆は食べないんだなとか、乳製品の摂取がほとんどないなとか、野菜は特定の野菜しか食べていないな、果物が少ないな、なんかやたら茶色いなとかいろいろなことが分かりますので、そういうような指導でいいのかなと思います。1週間単位ぐらいでいろいろなものが出てきているような食事をしていればいいかなと。それから戻りますけれども、体重が適切に維持できていればいい。その上で骨に関していうと、カルシウムとビタミンDということが重要になります。

「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン」。これも先ほど齋藤先生のほうからもご紹介がありましたけれども、そこの中の食事に関する部分は「カルシウムとビタミンDとビタミンK、これらが骨密度を上げるためには重要ですよ」というふうに書かれていますけれども、今日、先ほどお話がありました「骨質」という点からいくと「ビタミンC、それからB群のビタミン、ビタミンB6、B12、葉酸、これらの摂取も重要である」というふうになっていますので、今日、齋藤先生がどういう話をされるか事前に分かっていれば骨質を良くするものとしてもう一つ、B群ビタミンとビタミンCとかを書いたかもしれないんですけれども、そういうものも大事になってくる。ただ、バランスの良い食事ということを心掛ければ、B群ビタミンも葉酸もビタミンCも摂取できるはずですので、いろいろなものを食べてください。いろいろなものを食べてもらった上で、やっぱりカルシウムとビタミンDというのはそれでも足りないということになりますから、少し意識してください

ということです。

これで材料は入手できました。じゃあそれを食べていればそれで骨は強くなりますかというと、決してそうではなくて、最後に骨に「刺激」を与えないといけないということで、「運動する」というふうに書きましたけれども、これは運動ではなくて、要するに「身体活動してください」ということです。ただ食べて寝ているだけでは骨は決して強くならないということです。飛んだり跳ねたりすると一番いいですけれども、なかなかそこまでいかない。ですから、今よりも歩数を 1,000 歩増やしましょう。あるいは階段を使う。エスカレーター、エレベーターをできるだけ使わないようにしましょうとか、そういうようなことを心掛けるということになります。くれぐれも何もしないで材料だけ入れておけば骨が強くなるというわけではありません。骨というのは「刺激」がすごく重要になります。

一番大切な栄養素の 1 つがカルシウムです。カルシウムというのは牛乳、乳製品、それから骨まで食べることのできる小魚、緑黄色野菜、大豆、大豆製品なんかに多いわけですけれども、カルシウムを取りましょうという話はよくします。牛乳、乳製品はカルシウムが多いですよということで、成分表を見るとこういう数字が載っていて、これを見ると脱脂粉乳はすごいなと。スキムミルクって 1,100mg も摂れるというふうに思われるかもしれませんけれども、成分表は 100g 当たりで書いてありますので、実際に脱脂粉乳 100g を 1 回で摂取することはないので、1 回使用量当たりで見ないといけない。そうするとだいたい 200mg ぐらいになってくるので、牛乳を 1 本飲むと 200mg ぐらいのカルシウムが取れるんだということになります。

少し宣伝させていただきます。これは女子栄養大学の「生活習慣病研究センター」という建物で、ここに私の研究室があるんですけれども。この建物は骨密度を測る機械「DEXA」を入れてもらっているんですけれども、2 階が厨房と食堂で、3 階が宿泊室になっています。ここで何をするかというと、人体実験をする施設です。こちらがつくった食事を食べてもらって、そのときの状態を見ているということで、一番よくやっているのが「出納試験」というものです。これは栄養学のすごく基本的な試験なんですけれども、食べたものが体の中でどれだけ利用されるかということで、出納ですから出入りを調べるということで、食べる食事の中のカルシウムの量を測って、体から出ていくカルシウムの量も測る。

出るということは便と尿を全部集めるわけです。1 週間程度生活をしていただいて、そのときの出入りを調べて、この人は今カルシウムがどういう状態なのかを調べるということで、この中では便とか尿も集める。出納試験の場合には一部の尿だけを集めるのではなくて、24 時間、全部の尿を集めて、便も全部集めます。すべての便を集めるという試験なので、1 回試験をすると、この建物の中が便と尿でいっぱいになるんですけれども、この 3 階の隅の部屋でこっそりと分析をしているということになります。

そこでこれは私たちが行った試験の 1 つです。いろいろなところでよく使われるんですけれども、牛乳と小魚と野菜を取ってきて「その中のカルシウムの吸収率がどれぐらいなのか」というのを試験にするということで、少し特殊な条件で試験をします。私たちは牛乳だけで生活をしているわけではないですから、少し実験的になるんですけれども、これはその結果です。牛乳の中のカルシウムは約 40%吸収される。それに対して小魚だと 33%ぐらい。野菜だと 19%ということで、このデータだけを見ると「牛乳のカルシウムの吸収率は非常に高くて、野菜は悪いよ」ということになります。このデータを発表したときに、野菜をやっている先生から非常に叱られました。なぜか。「野菜と書くな」ということです。

このとき私たちが使った野菜は、小松菜とモロヘイヤとオカヒジキです。小松菜もモロヘイヤもオカヒジキもカルシウムが多いというふうな野菜なんですけれども、共通点としてはシュウ酸が多いんです。野菜のカルシウムの吸収率が悪い原因の 1 つはシュウ酸です。あくです。そのシュウ酸がカルシウムと結合してしまうとシュウ酸カルシウムになって、消化管から吸収されないので、シュウ酸やフィチン酸というようなものが入っているとカルシウムの吸収が阻害される。逆に牛乳の場合にはアミノ酸の組成がいいとか、その中に含まれているカルシウムの形態が非常に吸収にいいとか、ビタミン D も一部影響しているかもしれませんということで、吸収を促進するようなものがたくさん入っているのでいいと。小魚は普通の状態かなというような感じになります。

一昨年ですかね、ある県の学校給食で「牛乳をやめる」というような話があって、一時的に、試験的にやめたわけですけれども、そのときに「学校給食で牛乳を外しても、ほかのものでカルシウムを取ればいいんだよ」という話がありましたけれども、実際はそうはいかないと思います。やはり牛乳のカルシウムというのは吸収率が高いということもあります。

それからもう一ついうと、これはきちんと試験をしないといけないんですけれども、「牛乳と野菜を足したときにどうなるか」です。牛乳が 40%、野菜が 19%だと、足すとそれの平均になるかというと決してそうではなくて、おそらく平均よりも高くなる。それは牛乳中のカルシウムの吸収を促進する成分が、野菜のカルシウムにも作用するということで、私たちは牛乳も小魚も野菜も一緒に食べますので、いろいろなものを一遍に食べている状態になります。そうすると全体としての吸収率は 25%ぐらいになりますから、学校給食で牛乳が出る意義というのは、単にカルシウムの数字合わせだけではなくて、「食事全体のカルシウムの吸収率に関与している可能性がある」というふうに私たちは考えています。これはきちんと実験で、数値で示さないといけないなというふうには考えています。

実際に牛乳を飲んでいる子たちは骨量が高いんですかということですが、これは高校生の男子のデータです。高校生の男の子たちは牛乳を飲みません。学校給食で牛乳がなくなってしまうので、飲んでいる子たちはすごく減るんですけれども、1 日に 2 本は飲んでいるよという子たちから、ほとんど飲まないという子たちを並べていますけれども、やっぱり飲んでいる子たちの骨量は高いということになります。

それからこれは少し古い 10 年以上前のデータになりますけれども、今は国民健康・栄養調査がこういう形式で発表されないので、今もこのデータを使うんですけれども、横軸がカルシウムの摂取量です。縦軸が年齢階級です。これを見ていただくと、私たちの年代でどの年代がカルシウムを一番たくさん取っているか。一番上が総数ですけれども、7 歳～14 歳の人たちが一番カルシウムを取っている。これは男子も女子も同じです。女性もそうです。7 歳～14 歳が一番取っている。これが 15 歳～19 歳になった途端にガクンと減ります。男子も女子も一緒ですけれども、ガクンと減ってしまう。この原因は先ほど申し上げましたので分かっていただけると思うんですけれども、どこが減ったか。日本人のカルシウム摂取量は少ないです。少ないんだけれども、1 ついいことがあって、それはいろいろな色が出てくるんです。つまり「いろいろな食品からカルシウムを摂取している」ということはすごくいいです。アメリカなんかだと 70%が牛乳、乳製品からの摂取。非常に偏っているんですけれども、いろいろな食品からカルシウムを取るということは、カルシウム以外のビタミンやミネラルなんかも取れるということになりますから、バランスの良い食事にもつながってくる。でも一番たくさん寄与しているのはここの部分で、乳類です。この乳類が 7 歳～14 歳までは多いんですけれども、15 歳～19 歳になった途端にガクッと減ると。よく見るとそれ以外の部

分はほとんど変わっていません。

つまり私たちのカルシウム摂取量というのは「牛乳・乳製品をどれだけ取るか」ということがすごく寄与しているということになって、15 歳になるとガクッと減るのは学校給食の牛乳がなくなるからということで、ちょうど 1 本分減ります。先ほども申し上げましたけれども、18 歳ぐらいまではまだ骨を増やしたい、増える時期なので、高校生でも「牛乳 1 本飲む習慣」というのをずっと続けてほしいなというふうに思っています。

これは国民健康・栄養調査の結果をずっと見たものですけれども、カルシウムの摂取量というのは昔、戦後は 250mg ぐらいだったわけですけれども、これが牛乳・乳製品を食べるようになってぐーっと増えました。ずっと 600mg というのを目標にしてきたんですけれども、一時近づいたんですけれども、このまま超えるかなと思ったら、そこからどんどんどんどん下がってきて、最近のデータでは 500mg を下回っているような状態です。カルシウムが重要なのは皆さんご存じなんですけれども、よっぽど気を付けて摂取しないと、なかなか日本人のカルシウム摂取量は増えない。この数字は 1970 年ぐらいと同じです。今から 40 年前、45 年前とカルシウムの摂取水準というのは変わっていないということになります。

カルシウムをたくさん取っている人たちの特徴は「牛乳・乳製品の摂取が多いこと、緑黄色野菜の摂取が多いこと、豆類、こういうようなものからのカルシウムの摂取が多いこと」ということになりますので、牛乳・乳製品の摂取を増やしていただくことプラス、このようなさまざまな食品からカルシウムを取るというふうにするといい。魚介類、小魚をもっと増やせば 1,000mg という値も決して不可能ではないというふうに思っています。

これは私たちが関わって作成している、厚生労働省から発表されている「日本人の食事摂取基準」ですけれども、今どれだけカルシウムを取ればいいかというと、成人女性は 1 日 650mg です。この 650mg に対して今は 500 ぐらいしか取れていないというのが現状ですから、もし皆さんが仮に牛乳 1 本を毎日飲めば、この値は十分クリアできるというような状態になります。それからここに注目していただきたいんですけれども、「12 歳～14 歳の男の子の場合は 1,000mg 取りましょう」ということです。これが一番骨が大きくなる時期ですから、ここでしっかりカルシウムを取っておきましょうということで、中学生の男の子なんかは 1,000mg という数字が示されています。

カルシウムを摂りましょう、摂りましょうという話はするんですけれども、じゃあどれぐらい摂っているかを調べましょうということで、今日のこのプリントに関しては少し大きく印刷をしてくださっていると思います。最後のページにあると思いますので、今日ご参加の先生方に。簡単にチェックできますのでやってみましょう。「昨日は何を食べたか」ではなくて、習慣的な摂取を考えてください。最近の食事を思い出していただいて、普段、牛乳を毎日どれぐらい飲んでいますか。1 回に飲む量はコップ 1 杯程度を想像してください。2 番、ヨーグルト。1 カップ程度で、小さいカップ 1 個ぐらいをイメージしていただいて、それをどれぐらいの頻度で食べていますか。それから 3 番はチーズやスキムミルク。最近、若い子にスキムミルクと言っても分かってくれないんですけれども。普段の食生活の中でチーズやスキムミルクがどれぐらい登場するか。

4 番、大豆、納豆などの豆類です。食事に豆類はどれぐらい出てきますか。それから 5 番は豆腐、がんも、厚揚げなどの大豆製品、大豆を原料にした製品はどれぐらいの頻度で召し上がっていますか。6 番、ホウレンソウ、小松菜、チンゲンサイなどの緑の葉っぱの野菜。7 番は海藻、わかめ、昆布、ひじきなど。8 番、シシャモ、丸干しイワシ、ワカサギなんかの骨まで食べられるお魚、それはどれぐらい出ますか。9 番はそれよりもちょっと小さなしらす干し、干しエビなどの小魚。そ

して最後が少し分かりにくいかもしれません。朝・昼・夕食と1日3食ちゃんと食べていますかということで、ちゃんと食べているよという人はきちんと3食。土日とか休みの日は朝ご飯を食べないとか、そういうことがあれば少し厳しく「欠食が多い」に丸をしていただいて、そもそも朝は食べない、夜は食べないということがあれば、1日1〜2食で丸をつけていただいて、一番上に点数がありますから、その点数を書き出していただいて合計してみてください。合計点数は何点になりましたでしょうか。

これは非常に簡単に短時間でできると思うんですけれども、比較的正確に習慣的なカルシウムの摂取量を把握することができます。例えばお医者さんが患者さんに「この人はどれぐらいカルシウムを取っているのか、どのぐらいのレベルの人なのか」というのをチェックするときに聞き取って、これでこの人はカルシウムは摂れているんだな、あるいは摂れていないんだなということで指導する。もちろん管理栄養士が使うときもあります。いかがでしょうか。この中で20点以上の方はいらっしゃいますか。合計点数が20点以上。1人いらっしゃいますね。素晴らしい。2人いらっしゃいますね。素晴らしいですね。3人。すごい。

これはどういうふうに評価するかというと、さっきここに点数が、これはカルシウムのmgですけれども、650mgとか800mgとか書いてあるわけですけれども、今、合計していただいた点数を40倍してください。合計点数を40倍していただくとこの数字と一緒になります。つまり20点以上という方は1日に800mgのカルシウムが取れているということなので、今、「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン」では「700〜800 mg摂りましょうね」ということが勧められています。アスリートなんかだと1,000mgというのが目標になりますから、25点というのがハードルになります。今日お集まりの女性の方の目標は16点です。16点で640mgですから、650mgなので、16点取れていればいいということです。

いつも私はこの話題のときに必ず宿題を出すんですけれども、点数は取れているよという方は今の食生活を続けてください。でもおそらく多くの方が足りないと思います。例えば10点の方があしたから20点にできるかというと、食生活というのはそんなに急には変えられません。ですので今日からどれか1つ、どの項目でもいいですから選んで、1個右に動かしてください。どれからだったらできますか。最終的にはいろんな項目で全部右に行きたいんだけれども、例えば今まで牛乳は取っていたけれども、ヨーグルトもそこそこ食べていたけれども、チーズはほとんど食べていないなという人は、このチーズを週に1〜2回食べるようにするだけで、1項目が右に行きます。そういうような感じで、これからは飲み会のときは必ずシシャモを入れようとかそういうことで、例えば月に1〜2回飲み会に行くのであれば、そのときに必ずシシャモを入れれば点数を増やすことができます。というような感じで、少しずつ右に動かしてください。

これは点数が高くなればなるほどカルシウムの摂取量が増えますし、かつ食事全体のバランスも良くなります。ここに出てくる食品というのは私たちが普段から取りにくい食品なので、こういうものの点数が高くなればなるほどいいということなので、ぜひご活用いただければいいかなというふうに思います。カルシウムを取らないといけないということは皆さんご存じなんですけれども、自分がどれぐらいのカルシウムを取っているかというのはなかなか把握できないので、そのためのツールということになります。

あと残りの話をさせていただきます。これは「カルシウムだけでは駄目で運動も大事ですよ」という話です。高校生のデータなんですけれども、運動なしと運動ありを比べると、運動ありのほうが高い。しかもそれにカルシウムが加わってくるとよりいいよということになります。結局子ども

たちの部分で大切なことは「しっかり食べて、しっかり遊んで、ちゃんと寝ましょう」ということになります。この遊びが決してコンピューターゲームではなくて、体を動かしましょうということになります。成人期の場合は今 650mg という数字がありましたけれども、積極的に骨粗しょう症を予防するということを考えれば 800mg。さっきの点数でいくと 20 点を目標にしていただくといいと思います。それからできるだけ体を動かすように心掛けるということ。それから妊娠期、授乳期というのはいったんお母さんの骨からカルシウムは減るんですけれども、そのあとグッと元に戻っていきますので、特に授乳期、その時期にお母さんのカルシウム量、骨密度を増やすという大切な時期になりますので、そこを上手に利用していただくといいと思います。

これは先ほど見ていただいたのと同じデータで、女子大生で見てもやっぱり牛乳を飲んでいる子たちのほうが骨量は高くなります。それから運動が入ってくると明らかに運動の影響が大きいということで、一番いいのはここなんですけれども、実はご想像どおりで、今の女子大生は牛乳はほとんど飲まない、運動しないということで、人数的にいうとここが一番多いわけです。ですからこの子たちが将来どうなっていくかということは非常に不安です。

それから高齢者に関しては、骨だけではなくて筋肉も重要になってくるということで、骨が減ることは「オステオペニア」というふうにいいます。このあと「オステオポローシス」という骨粗しょう症になるわけですけれども、骨量減少があります。それと同じような言葉で筋肉が減っていく、これが「サルコペニア」というので、今非常に話題になっています。結局は骨折するかしないかは転倒なので、「転倒しない、ひっくり返らない」ということです。そのためにはもちろん骨も重要ですけれども、筋肉も重要になってくるということなので、骨と筋肉というのは一緒に考えていかないといけない。今までは骨は骨、筋肉は筋肉という話でしたけれども、サルコペニアやロコモということを考えると、骨と筋肉を一緒に考えていくのがこれからは重要かなと思います。

そのときにすごく重要になってくる栄養素が「ビタミン D」です。これが骨を強くするだけではなくて、筋肉の維持、筋力の維持にも関わっている。「ビタミン D の栄養状態のいい人は転倒しにくい」というようなデータも発表されてきています。このビタミン D は食べ物、主に魚です。魚を食べるかどうか。それから紫外線に当たるかどうかということで、全身の栄養状態が決まるんですけれども、今は魚離れ、それから女性の場合は過度な紫外線対策ということがありますので、魚も食べていただいて、適度に日光に当たっていただくということが重要で、今の若い女性のビタミン D の栄養状態は本当に危機的な状態にあります。ほとんどのものが不足状態というふうになりますので、そうならないようにしないといけないということです。ビタミン D は骨だけではなくて「筋力の維持、そして転倒予防効果がある」ということが分かっています。

それから最後に納豆です。これはビタミン K なんですけれども、面白いデータがあるのでご紹介します。横軸が 1 世帯当たりの納豆の消費金額、縦軸が骨折発生率ということで、この丸一つ一つが都道府県です。これを見ていただくと右下がりです。つまり 1 世帯当たりの納豆消費金額が多い県は骨折が少ないということで、この原因がビタミン K にあるということが分かってきました。これは全国の納豆消費量を並べたものですけれども、トップ 3 ぐらいになるんですけれども、全国で一番納豆を食べる県は栃木、茨城、福島のこういったところです。それに対して一番食べないのは大阪とか和歌山ということで、これは北海道から沖縄まで北から順番に並んでいるんですけれども、きれいな東高西低というグラフをつくります。

つまり北関東はたくさん食べて、関西は食べないというような状態なんですけれども、骨折はちょうどこれの反対になるということで、ビタミン K が重要で、ビタミン K というのはカルシウム

が骨に付くのを助けてくれる。あるいは骨質というところでも重要かもしれない。疲労骨折の予防なんかにもいいということで、運動選手なんかもしっかり納豆は取るようにしています。

ということで最後のまとめになります。骨の健康を目指すためにはまずはバランスの良い食事で、いろいろなものを召し上がっていただく。それからいろいろなものを食べれば、そこにカルシウムも入ってくるということです。それから適度な運動をしてくださいということです。過度である必要はないです。それから太陽の光を浴びるということ。そして子どもたちの場合には十分な睡眠を取るということになりますので、最も大切なのは成長期ということになりますけれども、私たちは私たちなりの骨の健康を目指す方法があると思いますので、今日の話を聞いていただいて、少しでも皆さま方の骨の健康につながることができればなというふうに思っています。以上で私の話を終わりにさせていただきます。どうもご清聴ありがとうございました。

2016年11月9日
東洋大学　ライフイノベーション研究所　シンポジウム
「骨の健康を通じた健康寿命延伸への貢献」

生涯にわたる骨の健康を目指して

女子栄養大学
栄養生理学研究室
上西一弘

骨粗鬆症を知っていますか？

カルシウムと骨の働き

骨太人生を目指そう

骨粗鬆症とは

「骨強度の低下を特徴とし、
骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」
（2000年）

骨強度＝骨密度＋骨質

カルシウムと骨の働き

体内のカルシウムの99%は骨や歯に存在する。

カルシウムの働き
- **骨を作る**
- **筋収縮の調節、神経細胞機能の調節、分泌の調節**
- **細胞増殖の調節、転写調節**

骨の働き
- **体を支える、筋肉とともに体を動かす**
- **重要な臓器を保護する**
- **造血**
- **カルシウムの貯蔵庫**

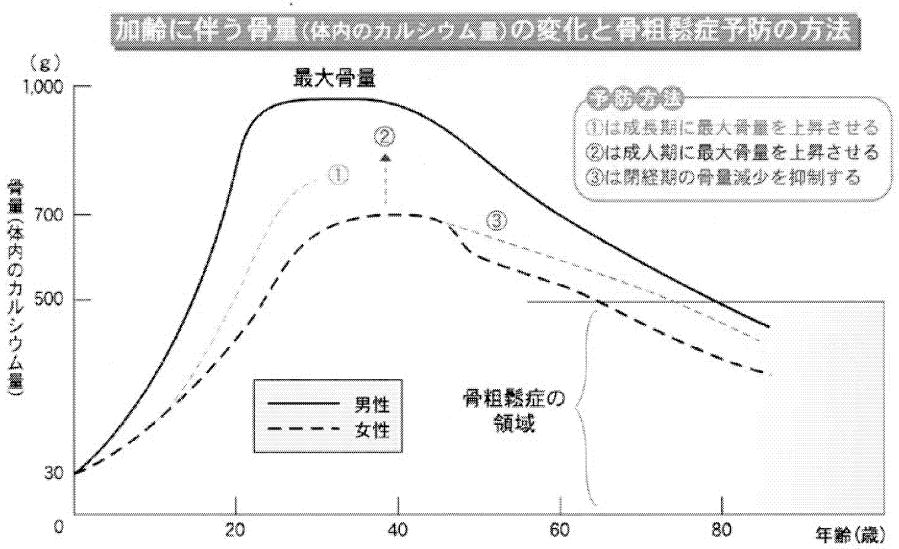
ライフステージ別の骨粗鬆症の予防

成長期にできるだけ骨量を増やす

成人期にも骨量を増やす、減らさない

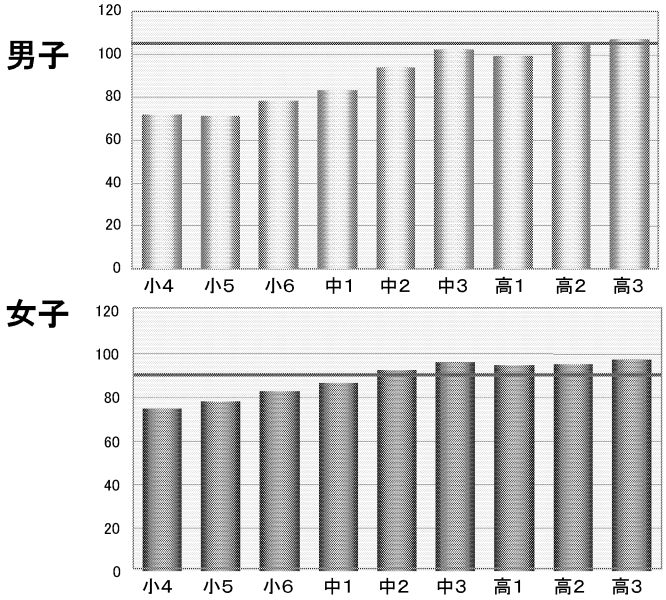
女性の場合には閉経期の骨量減少を少しでも抑える

高齢期の骨量減少を少しでも抑える
⇒骨折を予防する



参考資料:東京都老人医療センター院長 林 恭史 先生

学年別 骨量(ステフネス)



骨量を高め、維持するためには

全身の栄養状態を良くする
　バランスの良い食事

骨の材料をしっかり摂取する
　カルシウム、ビタミンDを充分に摂取する

骨に刺激を与える
　運動する

乳・乳製品のカルシウム含量

食品	カルシウム含量（mg）	
	100gあたり	1回使用量あたり
普通牛乳	110	220
加工乳・低脂肪	130	260
脱脂粉乳	1100	220
ヨーグルト・全脂無糖	120	120
プロセスチーズ	630	126

日本食品標準成分表2015より

カルシウムを多く含む食品

牛乳・乳製品

骨まで食べることのできる小魚

緑黄色野菜

大豆・大豆製品

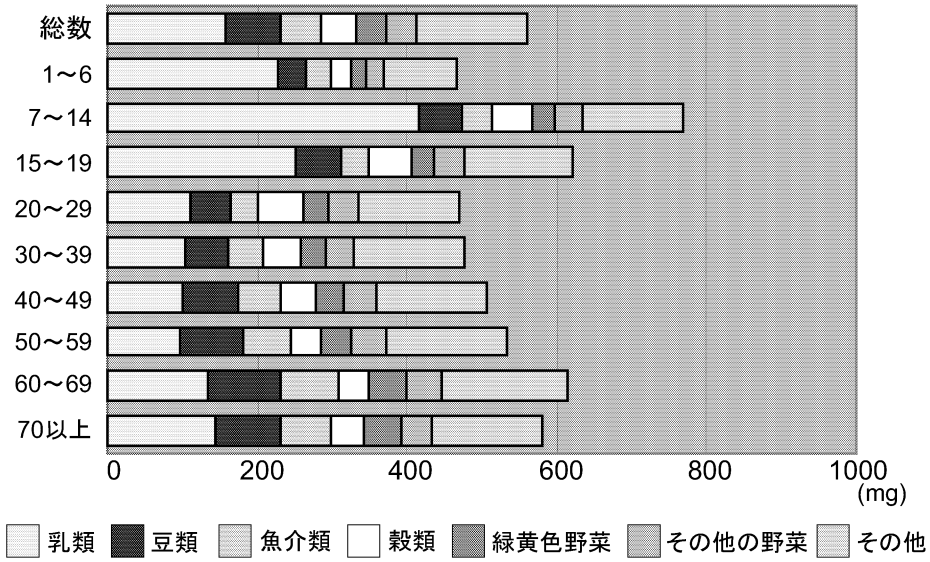
食品および食品群別のカルシウムのみかけの吸収率

	牛乳	小魚	野菜
平均	39.8	32.9	19.2
標準偏差	7.7	8.4	10.8

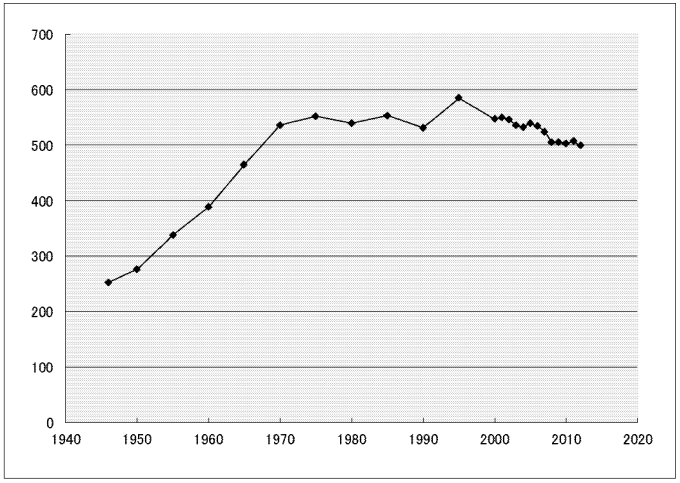
（上西、江澤他　日本栄養・食糧学会誌　51:259-266 1998）

カルシウムの食品群別摂取構成比【男性】

平成14年国民健康栄養調査成績より



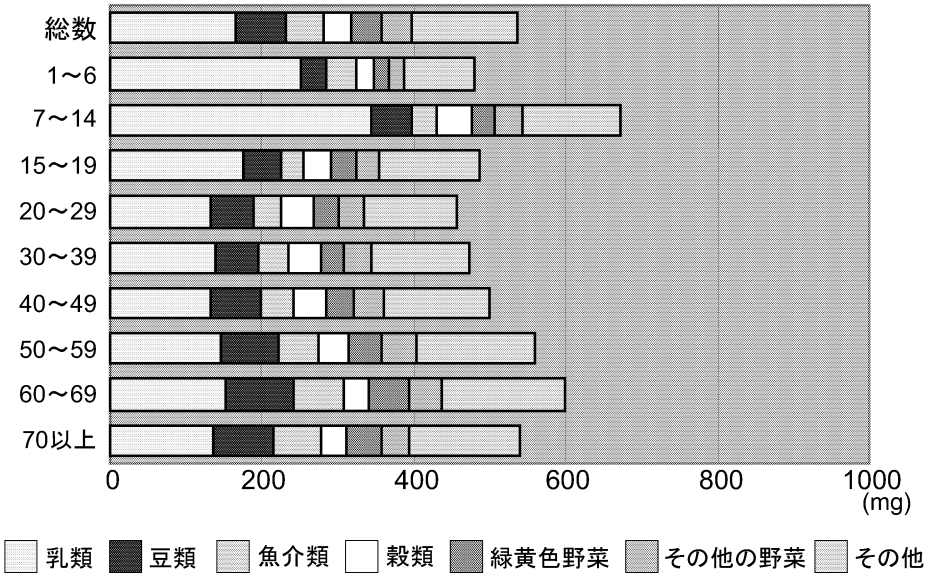
カルシウム摂取量の年次推移（国民1人1日当たり）



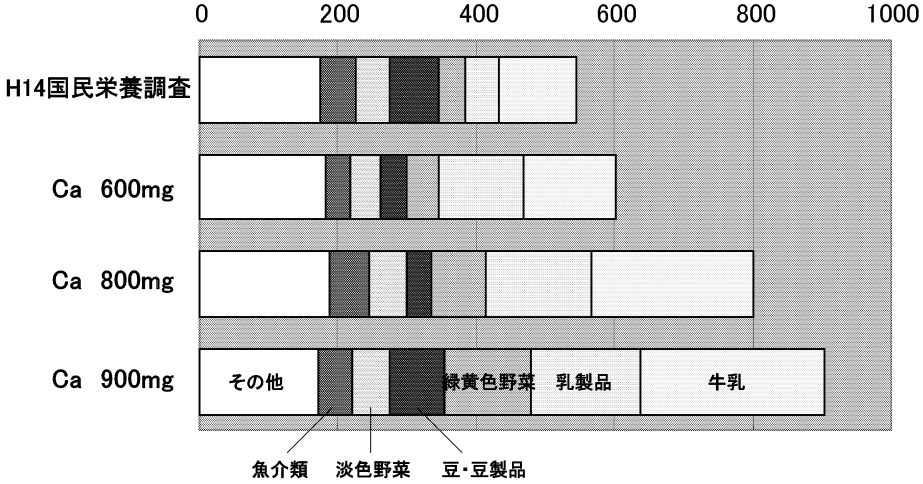
国民健康・栄養調査結果より

カルシウムの食品群別摂取構成比【女性】

平成14年国民健康栄養調査成績より



カルシウム摂取量800mgの食品構成



Ⓟ

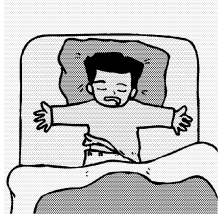
カルシウムの食事摂取基準　2015版

性別	男性				女性			
年齢	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量
0～ 5（月）			200				200	
6～11（月）			250				250	
1～ 2（歳）	350	450			350	400		
3～ 5（歳）	500	600			450	550		
6～ 7（歳）	500	600			450	550		
8～ 9（歳）	550	650			600	750		
10～11（歳）	600	700			600	750		
12～14（歳）	850	1,000			700	800		
15～17（歳）	650	800			550	650		
18～29（歳）	650	800		2,500	550	650		2,500
30～49（歳）	550	650		2,500	550	650		2,500
50～69（歳）	600	700		2,500	550	650		2,500
70以上（歳）	600	700		2,500	550	650		2,500
妊　婦（付加量）					+0	+0		
授乳婦（付加量）					+0	+0		

日本人の食事摂取基準2015年版

骨の鍛え方のまとめ

よく食べて、よく遊び、よく寝る



カルシウム自己チェック表

		0点	0.5点	1点	2点	4点	点数
1	牛乳を毎日どのくらい飲みますか？	ほとんど飲まない	月1-2回	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	
2	ヨーグルトをよく食べますか？	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	ほとんど毎日2個	
3	チーズ等の乳製品やスキムミルクをよく食べますか？	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
4	大豆、納豆など豆類をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
5	豆腐、がんも、厚揚げなど大豆製品をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
6	ほうれん草、小松菜、チンゲン菜などの青菜をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
7	海藻類をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日		
8	シシャモ、丸干しいわしなど骨ごと食べられる魚を食べますか？	ほとんど食べない	月1-2回	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	
9	しらす干し、干し海老など小魚類を食べますか？	ほとんど食べない	週1-2回	週3-4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
10	朝食、昼食、夕食と１日に３食を食べますか？		１日1-2食		欠食が多い	きちんと３食	

石井他　Osteoporosis Japan 2005; 13: 497-502

成人期

バランスの良い食事と積極的なカルシウム摂取
１日800mgを目標に

運動、できるだけ身体を動かすように心がける

妊娠・授乳期はカルシウムを増やすチャンス

高齢者の骨折の予防

骨と筋肉、運動神経が重要

骨量減少：オステオペニア
筋肉減少：サルコペニア

転倒を予防する

ビタミンDの働き

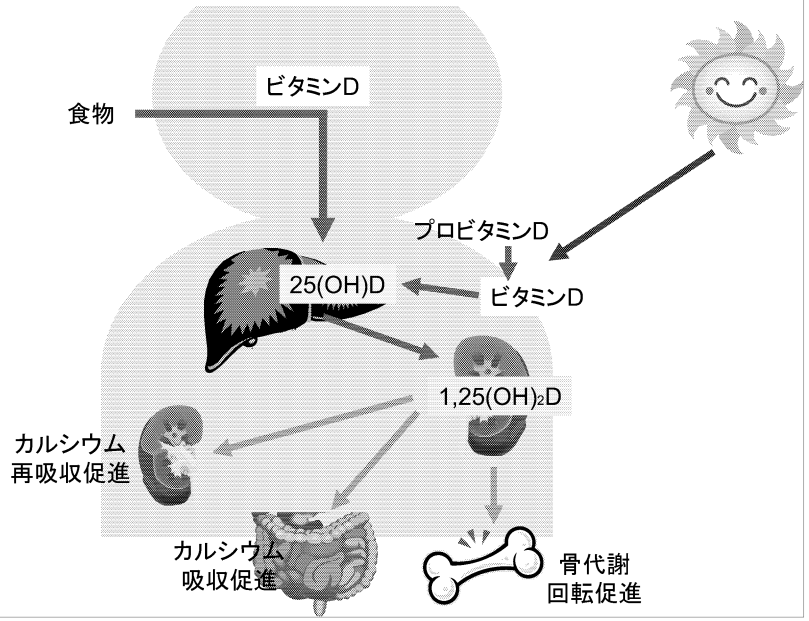
カルシウムの吸収促進
骨代謝回転促進

筋力の維持

転倒予防効果

ホルモンの役割　　追加

活性型ビタミンD



生涯にわたる骨の健康を目指して

1. バランスの良い食事
   いろいろな食品を摂取することにより、カルシウムはもちろん他のミネラルやビタミンを摂取することができます。
2. 適度な運動をしましょう
   骨を丈夫にするため、また骨からカルシウムが溶け出すのを防ぐためには、適度な運動が必要です。できるだけこまめに身体を動かすようにしましょう。
3. 太陽の光を浴びましょう
   ビタミンDをつくるために適度に日光にあたりましょう。1日30分くらい屋外を散歩するのも良いでしょう。少し汗ばむ程度で歩けば運動にもなります。
4. 十分な睡眠をとりましょう