

博士學位論文審査要旨

2012年 1月 16日

論文題目：歩行中心の運動プログラム後の高濃度緑茶カテキン飲料摂取追加が中高齢者の脂質代謝指標に及ぼす影響

学位申請者：宮崎 亮

審査委員

主査：同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 米井 嘉一

副査：同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 市川 寛

副査：同志社大学大学院スポーツ健康科学研究科 教授 石井 好二郎

要 旨：

本論文は、研究1「歩数計を用いた運動プログラムが中高齢者の身体計測値・血液生化学検査項目に及ぼす影響」と研究2「歩行運動プログラム後の高濃度緑茶カテキン(GTC)飲料追加が中高齢者の身体計測値・脂質代謝指標に及ぼす影響(ランダム化比較試験)」から構成される。

研究1は、公衆衛生の観点から京都市下京区在住の中高年齢者43名を対象にアンチエイジング検診を行った上で、歩数計を用いた健康増進プログラムを21週間施行し、身体機能がどのように変動するかを調査した観察研究である。その結果、1日15分歩行数増加といった身体活動量の増加を認め、体重・腹囲・糖脂質代謝に好影響をもたらした。

アンチエイジング検診により機能年齢が提示されると、いつまでも若く健康でいたいという健康志向が高まり、動機づけにつながる。また、歩数計情報を毎月被検者に提示することで、誰かに見守られているという意識が高まり、行動変容につながったと考えられる。今回の手法が費用対効果の優れた健康増進法であることが示されたことの社会的意義は大きい。

研究2では、研究1の継続として身体活動量が増加した状態の同地域在住中高年齢者(試験群26名、対照群26名)を対象に、歩数計を用いた健康増進プログラムと並行してGTCを14週間摂取した時の身体への影響を検証した二重盲検ランダム化比較試験である。その結果、GTC摂取によりnon-HDLコレステロールが有意に低下し、脂質代謝が改善することが示された。

本研究では学位申請者が倫理委員会における審議に加わり、試験プロトコルの作成、試験品の管理や発送手続きにおいて中心的役割を果たした。また脂質代謝や酸化ストレスマーカーの測定に関して、Lipoprint™ LDL subfraction systemなど最新技術を習得し実験に臨んだことが、新知見の獲得につながっている。

今回はGTCが脂質代謝を改善した理由を明らかにしえなかった。しかし、これを契機に抗加齢医学研究室のテーマとしてカテキンを取り上げ、抗酸化作用ならびに抗糖化作用の観点から、作用機序の解明に向けて研究に取り組んでいる。

また学位申請者は3年間継続して月2回以上、各被検者と面談し情報収集とコンプライアンス確認を行うなどの努力を惜しまなかったことが、研究精度の向上につながっている。新知見が得られたのみならず、研究に参加した地域住民の健康増進に大きく貢献したことは賞賛に値する。

よって、本論文は、博士(理学)(同志社大学)の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2012年 1月 16日

論文題目：歩行中心の運動プログラム後の高濃度緑茶カテキン飲料摂取追加が中高齢者の脂質代謝指標に及ぼす影響

学位申請者：宮崎 亮

審査委員

主査：同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 米井 嘉一

副査：同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 市川 寛

副査：同志社大学大学院スポーツ健康科学研究科 教授 石井 好二郎

要 旨：

上記審査委員は、宮崎亮君に対する総合試験を2012年1月7日午後3時より約2時間30分実施した。時間構成は口頭発表70分、質疑応答40分、口頭試問30分であった。

総合試験において学位申請者は、提出された論文の内容に関する口頭試問に適切に回答し、研究内容と意義、研究方法、解析法について深い理解を示すとともに、研究の背景について広範な専門知識を有していることを示した。

研究内容は、研究室内での実験に加え地域住民を対象とした実地調査から構成され、思いやりの精神など人間性、接遇態度および渉外能力が問われるものであったが、学位申請者はこの点においても優れた成果を収めた。本研究により単に研究成果が得られただけでなく、実際に地域住民の健康増進に貢献した。また、研究成果を日本の公衆衛生の向上のために将来どのように活かすことができるかについても、明確な指針を持っていた。

語学試験「英語」においても学位申請者が研究遂行上必要な読解能力と作文能力を有することが確認された。

よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目： 歩行中心の運動プログラム後の高濃度緑茶カテキン飲料摂取追加が
中高齢者の脂質代謝指標に及ぼす影響

氏名： 宮崎 亮

要旨：

第1章 序論

身体活動(運動)は、心血管疾患(CVD)予防に効果的であることが示されており(Blair, 1995), 安全かつ簡便であることから、中高齢者に対して歩行運動が推奨されている(Morris, 1997). 欧米の公衆衛生的勧告によると、中高齢者の中～高等強度の運動を最低でも週に150分以上実施するよう推奨されている(Paterson and Warburton, 2010). これは日常生活下における歩行運動に換算すると1日あたり約7,000-10,000歩に相当する(Tudor-Locke et al, 2011). その他、中高齢者を対象とした横断研究でも、8,000-10,000歩以上の身体活動量を保つ者において、メタボリックシンドローム有病率が低い(Park et al, 2008)こと、8,000-11,000歩以上歩いている者のBMIは歩数が少ない者より低い(Tudor-Locke et al, 2008)ことが報告されている. 歩数と脂質代謝指標との関係では、中性脂肪(TG)やHDLコレステロール(HDL-C)は歩数増加に従って改善する(Koba et al, 2011). 一方、総コレステロール(TC)やLDLコレステロール(LDL-C)は歩数との関連が不明である. 日常的な歩数が10,000歩を超えるような活動的な中高齢者に対しては、身体活動量のさらなる増加による健康増進が可能かは明らかではなく、すなわちすでに活動的な中高齢者に対して、運動以外の健康増進アプローチが求められている.

緑茶は我が国で広く親しまれている飲料である. 我が国における疫学研究では、緑茶摂取量が増加するにつれてCVD有病率が低下することが報告されている(Kuriyama, 2008). 緑茶は緑茶カテキン(Green Tea Catechins; GTCs)などのポリフェノールを多く含み(Nagle et al, 2006), GTCsが抗肥満効果、コレステロール低下効果を持つことから、生活習慣病の予防に役立つと考えられている(Dullo et al, 1999; Thielecke et al, 2004; Bursill et al, 2007). その機序として、GTCsによるエネルギー消費量増加(Dullo et al, 1999), 脂質利用亢進(Thielecke et al, 2004), コレステロール合成減少(Bursill et al, 2007), 肝LDL受容体のアップレギュレート(Bursill et al, 2007)などが報告されている.

我々は過去に、長期間のGTCs摂取と歩行運動を併用した介入研究を行った(宮崎ら, 2010). その結果、群間差は見られなかったものの、GTC群において、歩数増加が多くなるにつれ減量効果も拡大することを報告した. この結果は、GTCsと歩行運動併用の意義を示唆するものである. さらに、興味深いことに、両群の歩数増加量が同程度であったのにも関わらず、GTC群においてHDL-C増加傾向も示していた. このことは、GTCsにより歩行運動の脂質代謝改善効果が拡大することを意味しているのかもしれない.

先行研究において、GTCsの長期摂取により、安静時ならびに低等強度運動(歩行運動とほぼ同じ強度)時における脂質利用量が増加することが報告されている(Ota et al, 2005). この知見は、GTCsと歩行運動併用により健康効果が拡大することを示唆している. ところが、GTCsと運動を併用した報告は、今までのところ、健常若年男性(Venables et al, 2008; Ota et al, 2005), 肥満者(Hill et al, 2007; Maki et al, 2009; Smith et al, 2010)に限られており、活動的な中高齢者における報告はない. 前述のように、活動的な中高齢者において、運動単独でTC, LDL-Cなどを低下させるのは困難である. TC, LDL-Cなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白は中年以降で増加す

る(Egusa et al, 2002). 歩行運動, 緑茶はいずれも中高齢者の日常生活に取り入れやすく, そのため GTCs の持つ健康効果を, 活動的な中高齢者に対するアプローチとして検討することは, 活動的な中高齢者の健康増進に貢献すると思われる。

そこで本研究では, GTCs 摂取が活動的な中高齢者に対して身体計測値・脂質代謝指標改善効果を有するとの仮説を検証することを目的とした。そのために, まず研究 1 として, 中高齢者に対し歩数計を用いた長期間の運動プログラムを実施し, 中高齢者の身体活動レベルを増加させ, 続いて研究 2 として, 14 週間の GTCs 摂取をランダム化比較試験デザインにて実施することとした。

第 2 章 (研究 1) 歩数計を用いた運動プログラムが中高齢者の身体計測値・血液生化学検査項目に及ぼす影響

【目的】地域中高齢者を対象とした長期間の歩行を中心とした運動プログラムを実施し, 身体活動量を増加させ, 身体計測値・血液生化学項目に及ぼす効果を評価した。

【方法】京都市下京区の中高齢者 43 名 (平均 69.0±5.9 歳, BMI22.9±3.0, 男性 17 名, 女性 26 名) を対象とした。研究期間中は歩数計を貸与し, 目標歩数を設定した上で歩行を指示した。0 週目と 20 週目に, 身体計測値の測定と採血を実施した。さらに運動への動機づけとして研究前後に機能年齢の評価(Yonei et al, 2005)を行い, さらに期間中の毎月, 印刷物を配布した。

【結果】研究期間中の平均歩数は開始時と比べ有意な増加を示し($p<0.01$), 5 ヶ月後には平均で約 9,500 歩に達していた。体重, BMI, ウエスト周囲長, 空腹時血糖値, インスリンは低下していた。TC, HDL-C は有意に上昇していた (すべて $p<0.05$)。

【結論】地域中高齢者に対し, 長期間の歩行運動指導を行った結果, 歩数が増加し, ほぼ 1 万歩に達した。また, 身体計測値, 血糖コントロール指標, HDL-C に改善が見られた。しかしながら, その他の脂質代謝指標には改善が見られなかった。

第 3 章 (研究 2) 高濃度緑茶カテキン飲料追加が活動的な中高齢者の身体計測値・脂質代謝指標に及ぼす影響 (ランダム化比較試験)

【目的】活動的な中高齢者に対し, 高濃度緑茶カテキン飲料摂取試験を実施し, 身体計測値ならびに脂質代謝指標に及ぼす影響を検討した。

【対象と方法】対象者の募集方法は, 研究 1 と同様とした。その結果, 9 カ月間以上, 運動プログラムに参加している活動的な中高齢者 52 名 (男性 20 名, 女性 32 名, 57-82 歳, 平均 68.7±6.2 歳, BMI22.6±3.0 kg/m²) がこのランダム化比較試験に参加した。対象者は無作為に对照群 26 名または GTC 群 (GTC) 26 名 (GTCs 630.8mg/日) に分けられ, 試験飲料 (1 日あたり 1 本; 350mL) を 14 週間毎日飲用した。対象者に対する指示は, 目標歩数ならびに試験飲料の摂取 (1 日 1 本) のみであり, 歩行運動や飲用タイミングは各自の生活スタイルに任せた。

【結果】歩数は期間中維持され, 平均歩数に群間差はなかった。对照群においてヒップ周囲長の低下のみが見られたのに対し, GTC 群では non-HDL-C が对照群と比べ有意に低下していた ($p<0.05$)。GTC 群では 7 項目 (体重, ウエスト周囲長, ヒップ周囲長, TC, LDL-C, LDL-C/HDL-C, non-HDL-C) が有意に低下していたのに対し, 对照群ではわずかに 1 項目 (ヒップ周囲長) のみ低下していた (すべて $p<0.05$)。non-HDL-C は GTC 群で对照群と比べ, 有意に低下していた。

【結論】活動的な中高齢者に対する GTCs 摂取は動脈硬化惹起リポ蛋白を低下させることが示唆された。今後は, 運動と GTCs の効果的な組み合わせを検討すべきである。

第4章 総合討論

我々の知る限り、本研究は、活動的な中高齢者を対象として、日常生活下における GTCs 長期摂取が身体計測値・脂質代謝指標へ及ぼす影響を検討した初めての報告である。このランダム化比較試験において、GTC 群では non-HDL-C が対照群と比べ有意に低下していた。したがって、活動的な中高齢者に対する GTCs 摂取は動脈硬化惹起リポ蛋白を低下させることが示唆された。

本研究における結果は、本研究における試験飲料とほぼ同量の GTCs を用いた先行研究(Nagao et al, 2005 and 2007)と比較できよう。Nagao ら(2005 and 2007)と比べると、本研究における TC(-12.2 mg/dL)ならびに LDL-C 低下量は大きく(-7.5 mg/dL)、減量効果は小さかった(-0.4 kg; -0.7%)。

本研究の GTC 群における減量効果は(-0.4 kg; -0.7%)は、Nagao らの先行研究と比べ、少ないものであった(-1.1 kg and -1.6 kg; Nagao et al, 2005 and 2007)。これらの先行研究と一致した結果が得られなかった理由として、本研究における対象者の BMI レベルが考えられる。Nagao ら(2005, 2007)の対象者が過体重または肥満者 (BMI 24.9-26.8)であったのに対し、本研究の対象者は概して適正 BMI であった (平均 BMI 22.7)。すなわち本研究の結果は、痩せ型の者に対しては、GTCs によるエネルギー消費量増加効果は乏しいことを示唆している。さらに、極端な食事制限をせずに GTCs を長期摂取させた先行研究において、減量効果に群間差を認めたのはわずか 2 研究に過ぎない(Kajimoto et al, 2006; Nagao et al, 2007)ことは留意すべきであり、本研究の結果は先行研究に支持されていると考えられる。

次に脂質代謝指標であるが、本研究では GTC 群では non-HDL-C が対照群と比べ有意に低下していた。GTCs と non-HDL-C との関係性を述べた報告はない。コレステロール値に関しては、Nagao ら(2005)は、健常成人男性を対象に 690mg/日を摂取させ、有意な LDL-C 低下(-8.5 mg/dL)を報告しているが、変化量に群間差は認めていない。Nagao ら(2007)は、次に腹部肥満成人男女を対象にした研究で、583mg/日の GTCs を摂取させ、5.0mg/dL の有意な LDL-C 低下を報告しており、この変化量は対照群と比べ有意に大きかった。HDL-C はこの 2 研究のいずれにおいても変化していなかった。これらの結果は本研究の結果と酷似している。本研究では、LDL-C (-7.5 mg/dL)が有意に低下し、HDL-C は変わらないことを報告した。Zheng らは、メタアナリシスの中で、GTCs は TC, LDL-C を低下させ、HDL-C は変化させないと述べている (Zheng et al, 2011)。non-HDL-C に対する GTCs の効果は報告がないが、本研究では、GTC 群において有意ではないが sdLDL の低下傾向を認めている(p=0.06)ことから、GTCs 摂取は動脈硬化惹起リポ蛋白を減少させることが考えられる。

以上より、本研究の GTC 群における non-HDL-C の低下は、メタアナリシスを含む先行研究によって支持されるものであり、活動的な中高齢者に対する GTCs 摂取は動脈硬化惹起リポ蛋白を減少させることが示唆された。

以上をまとめると、活動的な中高齢者に GTCs を長期摂取させた本ランダム化比較試験において、GTCs 摂取による non-HDL-C 低下が見られた。まず研究 1 において、歩行運動は中高齢者の身体活動量を増加させ、身体計測値、HDL-C を改善させた。研究 2 より、GTCs 摂取は活動的な中高齢者の non-HDL-C を低下させた。GTCs が運動では効果の出づらいいりポ蛋白改善を改善させたことから、GTCs 摂取は歩行運動による動脈硬化予防効果を促進したことが示唆された。