

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21443

研究課題名(和文)人類が直面する「健康転換」の知られざる背景：ファイトケミカルと腸内細菌叢

研究課題名(英文) Roles of phytochemicals and gut microbiota in "health transition" of contemporary humans

研究代表者

梅崎 昌裕 (Umezaki, Masahiro)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：30292725

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：東南アジア山岳部をはじめとする野生植物を多く食べていた集団では、エネルギーの過剰摂取と身体活動の低下が観察されないにもかかわらず「栄養転換」のみられる事例が報告されている。本研究では、そのような集団では野生植物およびそこに含まれるファイトケミカルの摂取量が減少したことと、腸内細菌叢の変化が原因となって非感染性疾患が増加しているという仮説を検証した。調査はラオス北部山岳部にある3村落を対象におこない、食生活と身体活動にかかわる質問紙調査に加えて、酸化ストレス/炎症を評価するためのバイオマーカー測定、腸内細菌叢の評価をおこなった。成果は5本の論文にまとめ国際誌に発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラオスの農村部で非感染性疾患が増加する背景として、ファイトケミカル(抗酸化物質のひとつ)を多く含む野生植物の摂取量が減少していること、食生活の変容にともなう腸内細菌叢の変化に加えて、重金属暴露、酸化ストレスがかかわっている可能性を示した。現代社会では甘く柔らかい野菜が好まれるが、非感染性疾患のリスク低減のためには、可食野生植物を活用することも考えるべきだろう。

研究成果の概要(英文)：In mountainous regions of Southeast Asia, the people have consumed substantial amount of wild plants, which probably have contributed to suppress oxidative stress/inflammation due to the effect of phytochemicals. We hypothesized that 'nutritional transition' in the regions is partly attributable to the longitudinal reduction in phytochemicals consumption and the change in the gut microbiota. The survey was conducted in three villages in the northern mountainous region of Laos. In addition to questionnaire surveys for dietary habits and physical activity, fecal, urine, scalp hair and DBS samples were collected. Biomarkers of oxidative stress/inflammation and gut microbiota were evaluated. The major findings were reported in five papers that were published in international journals.

研究分野：人類生態学

キーワード：ファイトケミカル 非感染性疾患 健康転換

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

東南アジアの中国との国境沿いにある山岳地帯には、さまざまな少数民族が暮らしている。この地域は東南アジア平野部から見ると辺境であり、その健康状態、食生活、生業システムなどについての学術情報が相対的に少ない地域である。現在でも、森林での狩猟採集と焼畑が重要な生業となっている。

この地域においては、近年になって、肥満・高血圧・糖尿病など 20 年ほど前にはほとんど観察されなかった非感染性疾患が増加してきた。一般的には、この現象は「健康転換 / 疾病転換」とよばれ、エネルギー密度の高い食品の過剰摂取と身体活動の不足が主たる要因であると理解される。しかしながら、ラオス北部山岳地帯の村落では、必ずしも外部由来のエネルギー密度の高い食品が多く摂取されている痕跡はなく、また水田耕作や畑作など中程度以上の身体活動をとまなう生業が維持されている。東南アジア山岳部をはじめとするいわゆる「辺境地帯」で、肥満など非感染性の疾患が急増しているメカニズムを理解するためには、先進国、あるいは途上国のなかでも都市化された地域とは異なる視点が必要ではないかという考えが、研究グループのなかで共有されるようになった。

医療人類学の領域では、ポリフェノール類などの抗炎症 / 抗酸化作用を有する化学物質 (ファイトケミカル) が豊富に含まれている野生植物には、非感染性疾患を予防する効果があるという仮説が注目されている。一方、基礎医学領域においても、近年、慢性炎症が糖尿病や高血圧、心血管疾患の発症と進行にかかわっているという証拠が集積されつつある。

東南アジア山岳部では、ファイトケミカルを豊富に含む食品の特徴である「苦いもの」「酸っぱいもの」を森林から採集して摂取するという食生活が一般的であったが、それらの食べものは、近代化のプロセスで外部からもたらされた安価な動物性食品と置き換わりつつある。この状況から「近代化によって抗炎症 / 抗酸化作用を有する化学物質の摂取量が減少し、個人の酸化ストレス / 慢性炎症が亢進している。その結果として、非感染性疾患発症のリスクが増加している」という仮説を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、ラオス北部のウドムサイ県 / ナモー県において、近代化の程度の異なる 3 つの村落に居住する住民を対象に、現地調査と生体試料の収集をおこない、「近代化によって抗炎症 / 抗酸化作用を有する化学物質の摂取量が減少し、個人の酸化ストレス / 慢性炎症が亢進している。その結果として、非感染性疾患発症のリスクが増加している」という仮説を検証することである。酸化ストレス / 慢性炎症には、さまざま要因が影響するため、生業の変容、食生活、重金属暴露、腸内細菌叢などの指標を評価した。

3. 研究の方法

対象地域は、ラオス北部ウドムサイ県ナモー郡およびサイ郡の3つの村落である。近代化の程度を因子とした解析を可能にするために、1) 焼畑および森林における狩猟採集に強く依存した村落(ナムヨン村)、2) 水田耕作に強く依存した村落(ナーサワン村)、3) 都市部にあり大部分の住民が農業以外の職業に従事する村落(ナーレー村)を対象とした。それぞれの村落で、20-69歳の男女に対して調査への参加を依頼した。

調査への参加に同意した全員に対して、世帯構成、身体活動と食物摂取にかかわる項目を含む質問紙調査、生体計測調査、血圧測定を実施した上で、生体試料(尿、糞便、濾紙血)のサンプリングをおこなった。慢性炎症/酸化ストレスマーカーとして尿中8-OHdG、尿中イソプラスタン、白血球テロメア長、血清hs-CRPを測定した。腸内細菌叢は、16S-rRNA系統解析によって評価した。市場経済化による重金属暴露の影響を評価するために、尿中重金属濃度を測定した。そのうえで、ファイトケミカルの摂取、腸内細菌叢、炎症/酸化ストレスマーカー、心血管疾患リスクマーカーの相互関連について解析を実施した。本研究は、日本側とラオス側の研究者との共同研究として実施した。日本側からは、対象地域で長期間の調査実績のある富田晋介(名古屋大学)、主にナムヨン村で住み込み調査を実施した木部未帆子(東京大学)、尿中元素および酸化ストレス指標の測定を担当した水野佑紀(東京大学)ほか、栄養転換理論を専門とする夏原和美(東邦大学)、腸内細菌叢評価を担当する増岡和晃(理化学研究所)、植物分類学を専門とする宮崎卓などが研究に参加した。

4. 研究成果

(1) 市場経済化と生業・食生活の変容

木部未帆子は、ナムヨン村で現地調査をおこない、焼畑・狩猟採集を中心とした生業が、水田・換金作物を中心とした生業に変容しつつあり、そのような生業変容にともない人々の食生活にも変化がみられることを明らかにした(Kibe et al. 2022)。世帯ごとの焼畑面積、水田面積、作物の販売による収入、非木材林産物の販売による収入、家畜の販売による収入を変数としてクラスター分析を実施したところ、対象とした14世帯は、焼畑耕作に依存する「伝統的な」7世帯と、水田耕作をおこなう「市場経済化した」7世帯に分類することができた。「市場経済化した」世帯は「伝統的な」世帯に比較して、野生植物、イノシシ、食物繊維、ビタミンCの摂取量が少なく、水棲の小動物、食塩、ナイアシン、ビタミンB12の摂取量が多かった。身体活動量には差がみられなかったものの、「市場経済化した」世帯は「伝統的な」世帯に比較して歩行時間が短かった。対象地域における市場経済化が健康転換におよぼす影響は多面的であることが明らかになった。

(2) 市場経済化と重金属暴露

水野佑紀は、市場経済化が地域住民の重金属暴露に与える影響を検討した (Mizuno et al., 2021)。341人から収集した尿サンプルを対象に、ICP-MSを用いてヒ素、カドミウム、鉛、セレンウム濃度を測定した。その結果、人為的な汚染/欠乏の想定されない地域で実施された先行研究と比較して、対象集団の尿中ヒ素とカドミウムは高い濃度であり、鉛とセレンウムは想定的に低い濃度であることが明らかになった。市場経済化の程度の異なる3村落で比較したところ、尿中の鉛濃度は、市場経済化した村において高い傾向がみられた一方、尿中カドミウム濃度は市場経済化していない村において高かった。尿中ヒ素濃度には村落間差がみられなかった。尿中セレンウム濃度は、市場経済化した村において高い傾向がみられた。対象地域における市場経済化は、鉛暴露のリスクをあげる一方、カドミウム暴露のリスクを下げる可能性が示唆された。これらの重金属による毒性を緩和する作用をもつセレンウムの摂取量が市場経済化によって増加していたことは興味深い。

(3) 市場経済化と酸化ストレス

水野佑紀は、市場経済化が酸化ストレスに与える影響を検討した (Mizuno et al. 2023; in press)。酸化ストレスは、DNA損傷の指標である urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) および脂質酸化の指標である 8-isoprostane concentrations を用いて評価した。いずれの指標も liquid chromatography-tandem mass spectrometry を用いて測定した。蓄積的な酸化ストレスの指標として、白血球テロメア長を qPCR で測定した。尿中 8-OHdG と 8-isoprostane の加重平均はそれぞれ 2.92、0.700 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンであった。市場経済化のすすんだ村落において尿中 8-OHdG 濃度は高く、テロメア長は短いという傾向がみられた。これらの結果は、対象地域における市場経済化は、酸化ストレスによる DNA 損傷のリスクを高めた可能性を示唆している。一方、尿中 8-isoprostane 濃度には、市場経済化の影響はみられなかったものの、先行研究に比べてその濃度は高いレベルにあり、対象地域における伝統的な生活には脂質の酸化ストレスを高める何らかの要因が内在している可能性がある。

(4) 野生可食植物の種同定

ナムニョン村とナーサワン村において、野生可食植物の収集をおこない、植物分類学者である宮崎卓により、学名の同定がおこなわれた。対象とする村落で食用とされている野生植物の種数は膨大であり、興味深いことに、その中には日本では「毒草」と分類されるものが多く含まれていた。現在、野生可食植物の摂取と酸化ストレスの関係、腸内細菌による野生植物が含有するファイトケミカルの解毒などの検討をすすめている。

(5) 進行中の解析

張主人（東京大学）は慢性炎症のマーカーである hs-CRP の測定を担当した。李子陽（東京大学）は、市場経済化が食生活に与えた影響を検討するために、毛髪中の窒素炭素同位体比の測定をおこなった。木部未帆子（東京大学）は、市場経済化が心理ストレスに与える影響を評価するために、尿中のコルチゾール濃度の測定をおこなった。増岡弘晃（理化学研究所）は、糞便サンプルを用いて腸内細菌叢の評価をおこなった。いずれも、成果を論文として発表する準備をすすめている段階である。

（6）今後の展望

本研究では、ラオス北部の少数民族地域における市場経済化によって、1）食物繊維、ビタミンCの摂取量が減少し、食塩、ナイアシン、ビタミンB12の摂取量が増加したこと、2）鉛暴露のリスクは増加し、カドミウム暴露のリスクが減少したこと、3）セレンウムの摂取量が増加したこと、4）酸化ストレスによるDNA損傷のリスクが増加したことなどを示唆するデータが得られた。その他、論文としては未発表の段階ではあるが、市場経済化による腸内細菌叢の変化、ファイトケミカル摂取量の減少、慢性炎症指標の変動を示唆するデータも得られている。これらの結果は、「健康転換」というグランドセオリーには、地域ごとのコンテキストに合ったさまざまなケースがあることを示しており、今後の追跡研究が重要であると考えられる。

<参考文献>

- Mizuno Y, Inaba Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M (in press) Impact of modernization on oxidative stress among indigenous populations in Northern Laos. *American Journal of Biological Anthropology*.
- Mizuno Y, Inaba Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M. (2023) Determinants of oxidative stress among indigenous populations in Northern Laos: trace element exposures and dietary patterns. *Science of the Total Environment*.
- Kibe M, Tomita S, Umezaki M. (2022) Divergence in Nutritional Intake and Physical Activity Patterns Among Households in a Village of Ethnic Minorities in Northern Laos at the Initial Stage of Health Transition. *Human Ecology*, 50: 287-305.
- Mizuno Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M. (2021) Impact of modernization on urinary concentrations of arsenic, cadmium, lead, and selenium in rural residents of Northern Laos. *American Journal of Human Biology* . doi.org/10.1002/ajhb.23685
- Mizuno Y, Shimuzu-Furusawa H, Konishi S, Inaoka T, Ahmad SA, Sekiyama M, Abdoellar OS, Gunawan B, Parajuli RP, Ikemoto Y, Lam TD, Watanabe C, Umezaki M. (2021) Associations between urinary heavy metal concentrations and blood pressure in residents of Asian countries. *Environmental Health and Preventive Medicine* doi: 10.1186/s12199-021-01027-y.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mizuno Yuki, Masuoka Hiroaki, Kibe Mihoko, Kosaka Satoko, Natsuhara Kazumi, Hirayama Kazuhiro, Inthavong Nouhak, Kounnavong Sengchanh, Tomita Shinsuke, Umezaki Masahiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Impact of modernization on urinary concentrations of arsenic, cadmium, lead, and selenium in rural residents of Northern Laos	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Human Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajhb.23685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kibe Mihoko, Tomita Shinsuke, Umezaki Masahiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Divergence in Nutritional Intake and Physical Activity Patterns Among Households in a Village of Ethnic Minorities in Northern Laos at the Initial Stage of Health Transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Ecology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10745-022-00310-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Mizuno Yuki, Inaba Yohei, Masuoka Hiroaki, Kibe Mihoko, Kosaka Satoko, Natsuhara Kazumi, Hirayama Kazuhiro, Inthavong Nouhak, Kounnavong Sengchanh, Tomita Shinsuke, Umezaki Masahiro	4. 巻 868
2. 論文標題 Determinants of oxidative stress among indigenous populations in Northern Laos: Trace element exposures and dietary patterns	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 161516 ~ 161516
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.scitotenv.2023.161516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Mizuno Yuki, Shimizu-Furusawa Hana, Konishi Shoko, Inaoka Tsukasa, Ahmad Sk Akhtar, Sekiyama Makiko, Abdoellah Oekan S., Gunawan Budhi, Parajuli Rajendra Prasad, Ikemoto Yukio, Lam Tran Dinh, Watanabe Chiho, Umezaki Masahiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Associations between urinary heavy metal concentrations and blood pressure in residents of Asian countries	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-021-01027-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizuno Yuki, Inaba Yohei, Masuoka Hiroaki, Kibe Mihoko, Kosaka Satoko, Natsuhara Kazumi, Hirayama Kazuhiro, Inthavong Nouhak, Kounnavong Sengchanh, Tomita Shinsuke, Umezaki Masahiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Impact of modernization on oxidative stress among indigenous populations in northern Laos	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Biological Anthropology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajpa.24722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 水野佑紀, 増岡弘晃, 木部未帆子, 小坂理子, 稲葉洋平, 夏原和美, 平山和宏, Sengchanh Kounnavong, 富田晋介, 梅崎昌裕
2. 発表標題 ラオス北部住民の重金属曝露と酸化ストレスとの関連
3. 学会等名 第91回日本衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水野佑紀, 増岡弘晃, 木部未帆子, 小坂理子, 夏原和美, 平山和宏, Nouhak Inthavong, Sengchanh Kounnavong, 富田晋介, 梅崎昌裕
2. 発表標題 ラオス北部住民の重金属類曝露と血圧との関連
3. 学会等名 第31回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井原 泰雄, 梅崎 昌裕, 米田 穰	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京大学出版会	5. 総ページ数 296
3. 書名 人間の本质にせまる科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
ラオス	Tropical and Public Health Institute	NAFRI	