

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号： 83903

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790599

研究課題名（和文）

中高年者のアミノ酸摂取と抑うつに及ぼす影響に関する大規模長期縦断疫学研究

研究課題名（英文）A large-scale longitudinal study of amino acid intake and its effects on depression in the community-dwelling middle-aged and elderly.

研究代表者

加藤 友紀 (KATO YUKI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・予防開発部・研究員

研究者番号：20329650

研究成果の概要（和文）：

アミノ酸の摂取が抑うつ（うつ状態）へどのような影響を及ぼすかについて、地域在住中高年者を対象とした長期縦断疫学研究(NILS-LSA)のデータを用いて検討した。最初に、食品中の18種のアミノ酸含量を推定するためのデータベースを整備した。これを用いて解析した結果、中高年男性でアルギニン、アスパラギン酸などの摂取により2年後の抑うつリスクが有意に低下することが分かった。女性では抑うつに対して有意な関連を示したアミノ酸はなかった。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to investigate the association between amino acid intake and depressive symptoms in community-dwelling middle-aged and elderly people. Data from NILS-LSA (National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging) was analyzed cross-sectionally and longitudinally.

We developed a database of 18 amino acid content in foods and estimated amino acid intake using this database. In men, arginine and aspartic acid intake significantly decreased depressive symptoms in two years. However, in women, amino acid intake did not reduce risk of depressive symptoms.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学、アミノ酸摂取量、抑うつ、長期縦断疫学研究

1. 研究開始当初の背景

抑うつは、日常生活における関心や活力の低下を引き起こし、QOLや社会参加を妨げ、自殺、孤独死の増加につながるといわれている。特に中高年者では「加齢」という避けら

れない生理現象の中で感じるストレスの影響も大きく、中高年の自殺者は自殺者全体の73.3%をも占める。中高年者における心身の健康を維持することは、現代日本において重要な課題である。

近年、経口摂取した必須アミノ酸やその代謝物とストレスや抑うつとの関連性が報告されている。

しかし、一般地域住民が日常的に摂取するアミノ酸量との関わりを調べた研究はほとんどない。また、本研究の計画当初、アミノ酸摂取量を推定するための「日本食品アミノ酸組成表」は、昭和 61 年の発表より改訂されておらず、掲載食品数も 295 種と摂取量を推定するには不十分であった。そのため、日本人の食生活や食習慣を反映したアミノ酸摂取量は把握されていなかった。

抑うつと日常的なアミノ酸摂取量との関連を見出し、「食事」という誰もが毎日必然的に行っている行為の改善を通して、中高年者の抑うつを一次的に予防することができれば、その社会的意義はきわめて大きい。

2. 研究の目的

本研究では、食品からのアミノ酸摂取量を正確に算出できるようデータベースの整備を行い、無作為抽出された地域住民の大規模集団を対象とした老化の長期縦断疫学研究の 10 年以上にわたる網羅的データを活かして、個々のアミノ酸摂取量やそのバランスが抑うつにどのような影響を及ぼすか明らかにすることを目的に以下のような検討を行った。

- (1) NILS食品アミノ酸成分表の構築
- (2) 一般地域住民のたんぱく質、アミノ酸摂取量の性差、年代差の検討
- (3) アミノ酸摂取量が抑うつに及ぼす影響についての検討

3. 研究の方法

(1) 調査方法

① 対象

対象は、「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA）」に参加した地域在住中高年者である。

NILS-LSA は、年齢および性で層化無作為抽出された地域住民を対象としたコホート調査であり、国立長寿医療研究センター倫理委員会の了承のもとにインフォームドコンセントの得られた者を対象として行われている。1997 年に第 1 次調査を開始し、以後 2 年ごとに追跡調査を行っている（図 1）。追跡中のドロップアウトは、性別・年齢層ごとに新たな補充を行うことで約 2,400 名（観察開始年齢 40-79 歳）のコホートを保っている。施設内に設けた調査センターにて、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの 1,000 項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細

な検査・調査を行っている。

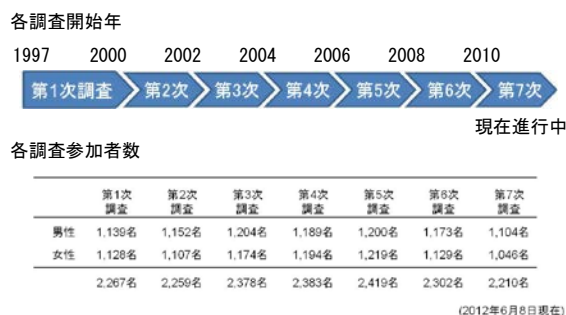


図 1. NILS-LSA の調査時期及び対象者数

② 食事記録調査

アミノ酸摂取量や総摂取エネルギーなどを算出するための食事調査は、3 日間の秤量式食事記録調査（3DR）を用いた。

3DR は、連続する平日 2 日と休日 1 日の 3 日間の食事内容を、グラム単位で秤量し、同時に使い捨てカメラで食前、食後の写真を撮影し、記録してもらう方法である。その記録と写真を訓練された管理栄養士が確認し、一つ一つの食品に分解して、食品成分表の食品番号を付した。それを後述する「NILS 食品アミノ酸成分表（3. 研究の方法（2）」）を用いて 18 種類のアミノ酸および総摂取エネルギー、たんぱく質の一日あたりの平均摂取量を推定した。食品アミノ酸として記載されていたのは 18 種類であり、必須アミノ酸としてイソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、ヒスチジン、その他のアミノ酸としてチロシン、シスチン、アルギニン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、プロリン、セリンである。

③ 抑うつ

疫学調査で抑うつのスクリーニング検査として頻用される Center for Epidemiologic Studies Depression Scale（CES-D：20 項目、4 尺度、得点範囲 0-60 点）を用い、16 点以上を「抑うつ有群」とし、16 点未満を「抑うつ無群」とした。

④ その他の調査項目

身長、体重、認知症既往歴、使用薬物調査、認知機能障害スクリーニング検査（Mini-Mental State Examination；MMSE）、その他生活調査（喫煙、飲酒、教育年数、結婚歴、経済状況など）などを各解析の調整変数や除外する基準として用いた。

(2) NILS 食品アミノ酸成分表の構築

本研究開始当初、食事調査より栄養素の一日平均摂取量を推定するためのデータベースは「五訂増補版食品成分表（以下、五訂増

補)」と「改訂日本食品アミノ酸組成表（昭和 61 年発表）」であった。しかし、アミノ酸摂取量を推定するための「改訂日本食品アミノ酸組成表」は、データが古いうえ、五訂増補の収載食品 1,878 種のうち、1,583 種のアミノ酸組成が欠損しており、摂取量を評価するには不十分であった。そこへ、文科省より「五訂増補日本食品成分表準拠アミノ酸組成表（案）」が平成 19 年に公表されたため、これを基に独自に食品アミノ酸（18 種類）のデータベースの構築を計画した。

まず、平成 19 年度文科省発表の「五訂増補日本食品成分表準拠アミノ酸組成表（案）」402 種とアメリカの農務省（USDA）が無料公表している食品成分値、様々な文献値などを用いて、等々力らの置き換え法を参考に、食品のたんぱく質含有量で補正し、同種同属を中心にアミノ酸含有量の置き換えを行った。菓子類や調理済加工品は、レシピよりアミノ酸含有量を計算し、それでも補填できなかったものは、食品アミノ酸分析を株式会社 SRL へ依頼した。これにより、1,685 種のアミノ酸含有量を収載した「NILS 食品アミノ酸成分表」を構築した。

後述の「3. 研究の方法（3）および（4）-①~②」は、このデータベースを用いて、摂取量を推定し、解析に用いた。

また、研究遂行中に「日本食品標準成分表 2010（以下、成分表 2010）」と「アミノ酸成分表 2010」が公表された。しかし、「アミノ酸成分表 2010」の収載食品数は 337 種であり、やはり摂取量を評価するには不十分であったため、「NILS 食品アミノ酸成分表」と同様の置き換え法で「NILS 食品アミノ酸成分表 2010」を構築した。

後述の「3. 研究の方法（4）-③」はこのデータベースを用いて、摂取量を推定し、解析に用いた。

（3）一般地域住民のたんぱく質、アミノ酸摂取量の性、年代差の検討

対象者は、NILS-LSA の第 5 次調査に参加し、3 日間の食事記録調査（3DR）を完了した 2,221 名（男性 1,104 名、女性 1,117 名、40~88 歳）である。

たんぱく質、アミノ酸および総摂取エネルギーの一日平均摂取量は、3DR より「五訂増補版食品成分表」と独自に構築した「NILS 食品アミノ酸成分表」を用いて推定した。解析は、SAS 9.1.3 の一般線形モデル（GLM）で行い、総摂取エネルギーの調整前後における、性差、年代差（40 歳代から 80 歳代の 5 群間）について検討した。

（5）アミノ酸摂取量が抑うつに及ぼす影響についての検討

① 横断的解析

対象者は、NILS-LSA の第 5 次調査への参加者で、向精神薬使用者および認知症の疑いのある者を除いた 1,915 名（男性 974 名、女性 941 名、40~88 歳）である。

たんぱく質、アミノ酸および総摂取エネルギーの一日平均摂取量は、3DR より「五訂増補版食品成分表」と独自に構築した「NILS 食品アミノ酸成分表」を用いて推定した。

各アミノ酸の一日平均摂取量を 3 分位（少量摂取群、中等量摂取群、多量摂取群）に分け、CES-D を用いて判定した抑うつの有無（抑うつ有群（CES-D \geq 16）、抑うつ無群（CES-D \leq 15））との関係を年齢と総摂取エネルギーを調整した多重ロジスティック回帰分析を用いて性別に検討した。解析には、SAS 9.1.3 を用いた。

② アミノ酸摂取量が 2 年後の抑うつに及ぼす影響の縦断的検討

対象者は、NILS-LSA の第 4 次調査と第 5 次調査の両調査への参加者である。第 4 次調査時において食事調査、抑うつ検査を完了した者で、抑うつ有群（CES-D \geq 16）、認知症である可能性の高い群（MMSE \leq 23）と判定された者は除外し、その後、第 5 次調査での抑うつ検査を完了した 1,620 名（男性 825 名、女性 795 名 40~88 歳）で解析を行った。

第 4 次調査時のアミノ酸および総摂取エネルギーの一日平均摂取量は、3DR より「五訂増補版食品成分表」と独自に構築した「NILS 食品アミノ酸成分表」を用いて推定した。

4 次調査のアミノ酸摂取量 3 分位（少量摂取群、中等量摂取群、多量摂取群）による多寡が、第 5 次調査時の抑うつの有無に及ぼす影響を、年齢、総摂取エネルギーを調整した多重ロジスティック回帰分析を用いて性別に検討した。解析には、SAS 9.1.3 を用いた。

③ 8 年間の縦断データを用いたアミノ酸摂取量が抑うつに及ぼす影響の検討

前述の②の解析よりも長期的な変化を捉えるため、8 年間の縦断データを用いた一般化推定方程式（GEE）を用いて解析した。

対象者は、NILS-LSA の第 2 次調査に参加し、その後、第 3 次調査から第 6 次調査に 1 回以上参加したことがある 2,009 名（男性 1,037 名、女性 972 名、第 2 次調査時年齢 40~82 歳、のべ人数 8,120 名、平均参加回数 4.04 回、追跡年数平均 6.5 年）を対象とした。

アミノ酸および総摂取エネルギーの一日平均摂取量は、3DR より「日本食品標準成分表 2010」と独自に構築した「NILS 食品アミノ酸成分表 2010」を用いて推定した。

第 2 次調査をベースラインとして、第 6 次調査までの各調査時期に繰り返し測定された CES-D による抑うつの有無を目的変数とし、ベースライン時のアミノ酸摂取量、アミ

ノ酸摂取量および追跡年数との交互作用の影響をベースライン時の年齢、総摂取エネルギー、BMI、年収、教育年数、追跡年数を調整した一般化推定方程式 (GEE) を用いて推定した。解析には、SAS 9.1.3 を用いた。

4. 研究成果

(1) NILS 食品アミノ酸成分表の構築

本研究開始当初において、食事調査から栄養素の一日平均摂取量を推定するためのデータベースであった「五訂増補版食品成分表」に準拠した「NILS 食品アミノ酸成分表」を構築した。五訂増補食品成分表の収載食品数 1,878 種の内、1,685 種のアミノ酸含有量を補填した。これにより、たんぱく質摂取量の 92.8% をアミノ酸摂取量で置き換えることが可能となった。

また、研究遂行中の 2010 年 11 月に公表された「日本食品標準成分表 2010」に準拠した「NILS 食品アミノ酸成分表 2010」も同様の方法で構築した。日本食品標準成分表 2010 の収載食品数 1,878 食品の内、1,696 種のアミノ酸含有量を補填した。置き換えしなかった 182 種の内訳は、たんぱく質量が 0 g/食品 100 g のもの、出現頻度が 12 年間で 170 回以下のもの、使用量の少ないものであった。これにより、たんぱく質摂取量の 95.3% をアミノ酸摂取量に置き換えることが可能となった。図 2 に NILS 食品アミノ酸成分表 2010 の置き換え方法別の割合を示す。

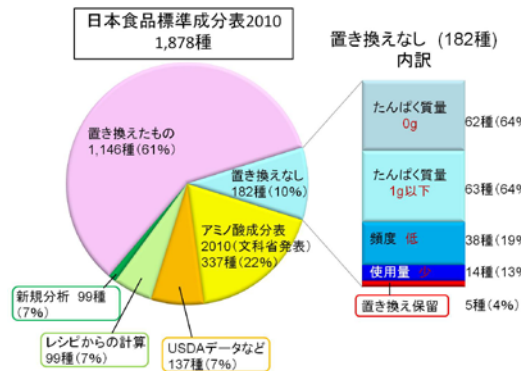


図 2. NILS 食品アミノ酸組成表 2010 の置き換え方法別の割合

(2) 一般地域住民のたんぱく質、アミノ酸摂取量の性、年代差の検討

たんぱく質および 18 種のアミノ酸の一日平均摂取量の性差は、総摂取エネルギーの調整前ではたんぱく質および 18 種のアミノ酸摂取量すべてにおいて男性は女性に比べて有意に多かった。総摂取エネルギーで調整した後は、ヒスチジン、アルギニン、アラニン、グリシンの摂取量が男性で有意に多く、グルタミン酸、プロリン摂取量は女性で有意に多かった。

年代差は、総摂取エネルギーでの調整前では、男女共に傾向性は認められなかったが、総摂取エネルギーで調整した後は、男性ではグルタミン酸とプロリンを除いて年代と共に摂取量の増加傾向が見られた ($p \text{ trend} < 0.001$)。女性では、グルタミン酸とプロリンを除いたすべてのアミノ酸で 70 歳代までは摂取量の増加傾向 ($p \text{ trend} < 0.001$) がみられたが、80 歳以上の群では、摂取量の有意な減少が見られた。女性のプロリン摂取量のみ年代とともに有意に減少した ($p < 0.01$)。

図 3 にアミノ酸摂取量の結果の一例として、アスパラギン酸の総摂取エネルギー調整前後の摂取量のグラフを示した。グルタミン酸とプロリンを除いた他のアミノ酸摂取量も同様な結果を示した。

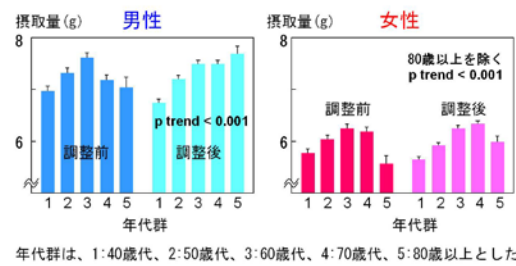


図 3. 総摂取エネルギーで調整前後のアスパラギン酸摂取量 (平均値 ± SE)

この地域の中高齢者では、年齢が高くなっても食事から摂取するアミノ酸量のエネルギー比に大きな変化はなく、摂取バランスを維持していることが示唆された。しかし、80 歳以上の女性では食事のアミノ酸摂取量の割合が減少し、栄養バランスを維持できなくなっている可能性があった。

(3) アミノ酸摂取量が抑うつに及ぼす影響についての検討

① 横断的解析

NILS-LSA の第 5 次調査で、抑うつ有り群と判定されたのは、全体で 210 名 (10.8%)、男性で 90 名 (10.1%)、女性で 120 名 (14.5%) であった。

抑うつと有意な関連を示したアミノ酸摂取量は、男性ではトレオニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、女性ではバリンであった。

少量摂取群に対する多量摂取群のオッズ比 (95% 信頼区間) はそれぞれ 0.50 (0.25-0.99)、0.47 (0.23-0.94)、0.38 (0.19-0.76)、0.51 (0.27-0.96) であり、多量摂取群で抑うつのリスクが低くなることが明らかとなった (図 4)。

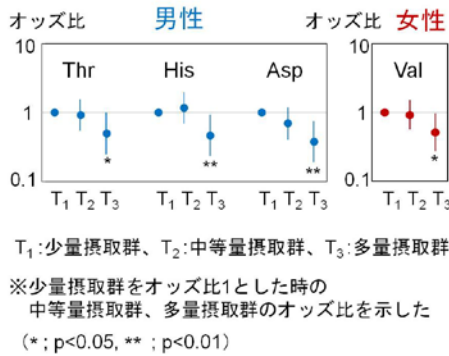


図4. アミノ酸摂取量3分位による抑うつのおッズ比(横断的解析)

② アミノ酸摂取量が2年後の抑うつに及ぼす影響の縦断的検討

第4次調査参加時、抑うつ有り群ではなかった人が、第5次調査で「抑うつ有」と判定されたのは全体で119名(7.3%)、男性では51名(6.2%)、女性では68名(8.6%)であった。

男性において、抑うつ発症に有意な関連を示したのは、トレオニン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン酸、グリシンであった。女性では、有意な関連を示したアミノ酸はみられなかった。

少量摂取群に対する多量摂取群のおッズ比(95%信頼区間)は、それぞれ0.42(0.18-0.96)、0.34(0.15-0.80)、0.42(0.18-0.95)、0.43(0.19-0.98)、0.41(0.18-0.91)であり、多量摂取群で抑うつのリスクが低くなることが明らかとなった(図5)。

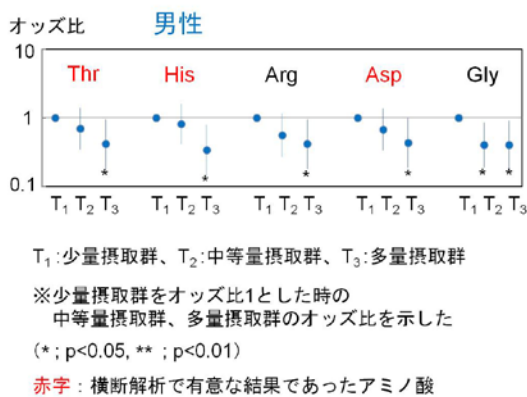


図5. アミノ酸摂取量の多寡が2年後の抑うつに及ぼす影響

③ 8年間の縦断データを用いたアミノ酸摂取量が抑うつに及ぼす影響の検討

各調査時期の抑うつ有り群の人数と割合は第2次調査から第6次調査の各時期で、231名(11.5%)、197名(11.5%)、216名(13.7%)、193名(13.1%)、177名(13.1%)であった。

またのべ人数8,120名でのCES-D得点±標準偏差は、男性では7.1±6.9、女性で7.8±7.1であった。男性では、アスパラギン酸、アルギニン、フェニルアラニン、トリプトファンの摂取量が抑うつと有意な関連を示した。しかし、これらの摂取量と追跡年数との交互作用は有意な関連は見られなかった。これらの摂取量が1標準偏差分増加することにより、8年後に抑うつ有りとなるオッズ比は、それぞれ0.69(0.54-0.88)、0.70(0.55-0.88)、0.73(0.57-0.94)、0.73(0.56-0.94)であり、抑うつのリスクが有意に低下した。女性では抑うつに対して有意な関連を示したアミノ酸はなかった。

横断的解析や追跡期間を変えた縦断的解析により、女性ではアミノ酸摂取による抑うつ予防は期待が出来ないが、男性では食事からのアミノ酸の摂取が抑うつの一次予防に有効である可能性が示唆された。

これまでに抑うつとの関連が報告されている芳香族アミノ酸よりも強い関連を示したアミノ酸は、非必須アミノ酸であるアスパラギン酸やアルギニンであった。これらの非必須アミノ酸と抑うつに関する報告は我々の知る限りない。

アスパラギン酸は脳内神経回路の形成や発達に重要な脳由来神経栄養因子(BDNF)やN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)の構成要素であり、今後摂取アミノ酸と脳内代謝との関連も含めて検討する必要がある。

(4) 成果の国内外における位置づけ、インパクト

本研究により、五訂増補食品成分表および日本食品標準成分表2010に準拠したそれぞれのアミノ酸組成表を構築した。研究遂行中にデータベースが切り替わることは不測の事態であったが、それぞれ、たんぱく質摂取量の92.8%および95.3%のアミノ酸組成を示す事が可能な食品アミノ酸成分表を国内で初めて完成した。これは、今後のアミノ酸の栄養疫学研究の基礎データとして有用なものとなると期待される。

また、一般地域住民の食生活を反映したデータから、中高年男性の抑うつと有意な関連のあるアミノ酸が見出せたこと、さらに、関連が強かったのは従来報告のある芳香族アミノ酸との関連ではなく、非必須アミノ酸のアスパラギン酸やアルギニンであったことは、重要な知見である可能性がある。

(5) 今後の展望

本研究で見出されたアミノ酸摂取量が抑うつへ及ぼす影響の性差が何によるものかは明らかになっていない。さらなる背景要因の影響の検討を行う必要があると考える。

また、食事を摂れないことにより、抑うつが発症するのか、抑うつが発症したから食べないのかなどの因果関係を検討する必要があると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

加藤友紀、大塚 礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史、地域在住中高年者のアミノ酸摂取量が抑うつに及ぼす影響に関する縦断的研究、日本未病システム学会雑誌、査読無、Vol.16、No.2、2011、pp.341-344、<http://www.mibyouty.gr.jp/kikanshi.html>

[学会発表] (計4件)

- ① 加藤友紀、大塚 礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史、地域在住中高年者のアミノ酸摂取量が抑うつに及ぼす影響に関する縦断的研究、第17回日本未病システム学会学術総会、2010年11月14日、那覇。
- ② 加藤友紀、大塚 礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史、地域在住中高年者のアミノ酸摂取量と抑うつとの関連・年代差の検討、第57回日本栄養改善学会学術総会、2010年9月10日、埼玉。
- ③ 加藤友紀、大塚 礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史、地域在住中高年者のアミノ酸摂取量と抑うつとの関連、第32回日本臨床栄養学会、2010年8月29日、名古屋。
- ④ 加藤友紀、大塚 礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史、地域在住中高年者のアミノ酸摂取量の実態、第56回日本栄養改善学会学術総会、2009年9月4日、札幌。

[その他]

ホームページ等

<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilsls.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 友紀 (KATO YUKI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・
予防開発部・研究員

研究者番号：20329650

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

下方 浩史 (SHIMOKATA HIROSHI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・
予防開発部・部長

研究者番号：10226269

安藤 富士子 (ANDO FUJIKO)

愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授

研究者番号：90333393

今井 具子 (IMAI TOMOKO)

同志社女子大学・生活科学部・教授

研究者番号：20329650

大塚 礼 (OTSUKA REI)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・
予防開発部・室長

研究者番号：00532243