

## 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 1日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790598

研究課題名（和文） 葉酸の摂取及び血清濃度と抑うつに関する職域疫学研究

研究課題名（英文） Dietary folate intake and serum folate concentrations and depressive symptoms in a Japanese working population

研究代表者

南里 明子（NANRI AKIKO）

国立国際医療研究センター・臨床研究センター・疫学予防研究部・室長

研究者番号：80523646

研究成果の概要（和文）：

職域における疫学調査より、血中葉酸濃度の高値、ホモシステイン低値、ビタミンB6高値と抑うつ症状低下との関連を認めた。また、ベースライン時の葉酸およびビタミンB6の高濃度と3年後の抑うつ症状低下との縦断的関連を認めた。食パターン分析を用いた検討では、野菜や果物、大豆製品、きのこなどの摂取により特徴付けられる健康日本食パターンと抑うつ症状低下との関連を認めた。

研究成果の概要（英文）：

In a Japanese working population, higher serum concentrations of folate and vitamin B6 and lower homocysteine concentrations were associated with decreased prevalence of depressive symptoms. In addition, a prospective association between higher serum concentrations of folate and vitamin B6 at baseline and decreased incidence of depressive symptoms at the three-year follow-up survey was observed. For dietary pattern analysis, a healthy Japanese dietary pattern characterized by high intakes of vegetables, fruit, soy products, and mushrooms was associated with decreased prevalence 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	500,000	150,000	650,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：栄養疫学

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：保健栄養、葉酸、抑うつ

## 1. 研究開始当初の背景

我が国における自殺者は増加しており、年間3万人を超えている。特に、男性40～60歳代において自殺者の増加は顕著である。また、自殺の危険因子であるうつ病の患者数も増加しており、自殺予防のためにうつ病の早期発見が自殺予防の十箇条のひとつに挙げられている。早期発見のほか、うつ病を予防

するための対策が急務である。

私たちは毎日食事を摂るため、日々の食生活が健康に大きく影響していると考えられる。葉酸不足は、脳内の神経伝達物質であるモノアミンの合成低下や神経毒性作用のあるホモシステインの蓄積によりうつ症状を引き起こすことが示唆されている。葉酸とうつとの関連については、一般集団を対象とし

た疫学研究において、葉酸の高摂取および血中の高濃度がうつ症状の低下と関連していることが報告されているが、その数は少なく一致した結果は得られていない。また、これらの多くは断面研究であるため、因果関係の推定には前向き研究を行い検証する必要がある。これまでに、葉酸の摂取量及び血中濃度とうつ症状との縦断的関連を検討した研究は、各々1つのみであり、葉酸の高摂取および血中の高濃度がうつのリスク低下と関連していることが報告されている。しかし、これらの研究は、韓国の65歳以上（平均73歳）の高齢者、他方はフィンランドでの研究であるため、日本の自殺死亡率の増加している中高年にはこれらの結果は適用できない。

うつ症状に関連する食要因の1つに葉酸が挙げられるが、食事による葉酸の効果は、葉酸単一の効果によるものなのか、葉酸と関連した他の栄養素や食品によるものなのか、あるいはそれらが複合的に組み合わせることによる効果なのかは明らかではない。単一の栄養素や食品に関する研究では、相関の高い栄養素の効果は区別して検討しにくいこと、特定の栄養素の摂取は他の栄養素や食品の摂取と関連していること、また実際に私たちは様々な食品を組み合わせた食事を摂っていることから、近年栄養疫学において、これらを考慮した食パターン分析が注目されている。これまでに、食パターン分析を用いてうつ症状との関連を検討した研究は1つもない。

## 2. 研究の目的

(1) 葉酸の摂取量および血中濃度と抑うつ症状との縦断的関連を明らかにする。また、ベースラインから追跡調査までの血中の葉酸濃度の変化と抑うつ症状との関連を明らかにする。

(2) 葉酸不足とともに血中ホモシステイン高濃度も抑うつ症状の危険因子であることが報告されていることから、血中ホモシステイン濃度と抑うつ症状との関連を明らかにする。

(3) ホモシステインの代謝には、葉酸のほか、ビタミンB12およびビタミンB6も関連していることから、ビタミンB12およびビタミンB6の摂取量および血中濃度と抑うつ症状との関連を明らかにする。

(4) 食パターン分析を用いて、抑うつ症状と関連する食パターンを明らかにし、うつ病の予防につながる食要因を見出す。

## 3. 研究の方法

「食事及び血清脂質の脂肪酸組成と抑うつに関する職域疫学研究（主任：国立国際医療研究センター溝上哲也部長）」の2006年7月

および11月に北部九州の2地域の公務員を対象に実施した疫学調査をベースラインとし、その3年後の2009年に同職場において2006年時の調査とほぼ同様の調査を行った。調査では、抑うつ度や睡眠、運動、ストレスに関する健康調査票、食事調査票、採血、採尿を行った。

(1) 抑うつ症状の評価：国際的に用いられているCenter for Epidemiologic Studies Depression (CES-D)スケールの日本語版を用い、CES-Dスケールが16点以上（国際基準）または19点以上を抑うつ症状ありとした。

(2) 食事摂取量の評価：日本人において妥当性が検証されている簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を用いた。

(3) 血中のバイオマーカーの測定：業者に外注し、血清葉酸濃度はCLIA法（化学発光-競合的結合測定法）、血清ホモシステイン濃度およびビタミンB6濃度はHPLC法（高速液体クロマトグラフィー）により測定した。

(4) 食パターンの抽出：(2)のBDHQにより回答を得た食品や飲料52項目の摂取量（密度法によりエネルギー調整）を用いて主成分分析を行い、バリマックス回転後、固有値や解釈のしやすさ、screeプロットにより3つの因子（食パターン）を抽出した。さらに、各食パターンの個人ごとのスコアを、各食品の因子負荷量と個人の摂取量を用いて算出した。

## 4. 研究成果

(1) 血中の葉酸およびホモシステインと抑うつ症状との関連（2006年調査）

2006年の調査に参加した547名（21～67歳）のうち、抑うつ症状の評価を含む健康調査票に回答し、かつ血清中の葉酸およびホモシステイン濃度を測定した530名（男性313名、女性217名）を解析対象とした。血中葉酸およびホモシステイン濃度により対象者を4群に分け、多重ロジスティック回帰分析により最小四分位群に対する他群の抑うつ症状ありのオッズ比を男女別に求めた。

解析対象者のうち、CES-D16点以上（国際基準）は36%であった。男性では、葉酸濃度が高いほど、抑うつ症状ありのオッズ比が低下する傾向を認め（傾向性  $p$  値=0.03）、多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は最小四分位群から順に、1.00（基準群）、0.53（0.27-1.03）、0.33（0.16-0.68）、0.51（0.25-1.03）であった（図1）。

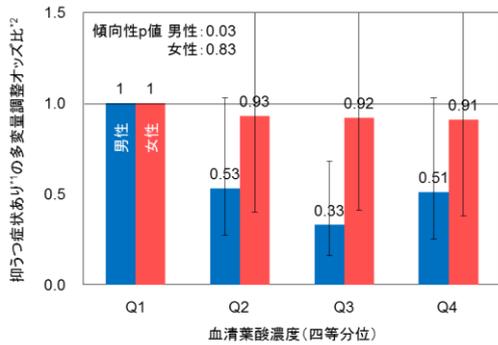


図1 血清葉酸濃度と抑うつ症状との関連

\*1 抑うつ症状あり(CES-D16点以上)

\*2 年齢、職場、職位、婚姻状況、仕事での身体活動、仕事以外での身体活動、喫煙状況、飲酒状況を調整

また、男性において、ホモシステイン濃度が高いほど、抑うつ症状ありのオッズ比が上昇する傾向を認めた(傾向性 p 値=0.06)(図2)。女性では、葉酸およびホモシステインともに抑うつ症状との関連を認めなかった。

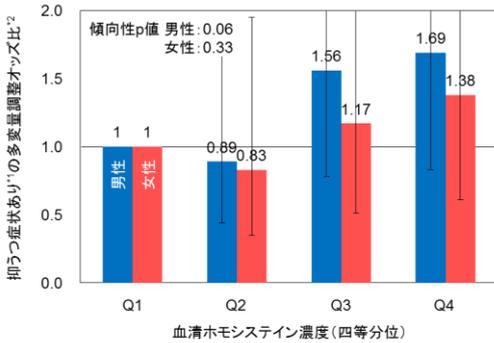


図2 血清ホモシステイン濃度と抑うつ症状との関連

\*1 抑うつ症状あり(CES-D16点以上)

\*2 年齢、職場、職位、婚姻状況、仕事での身体活動、仕事以外での身体活動、喫煙状況、飲酒状況を調整

男性勤労者において、抑うつ症状は血中葉酸濃度と負の関連、ホモシステイン濃度と正の関連を示した。本結果は、欧米における先行研究と一致しており、日本人における最初の研究である。メカニズムとして、葉酸欠乏により脳内のモノアミンが減少することや、ホモシステインにより血管や神経細胞が障害されることが考えられている。ホモシステインの代謝には、葉酸の他ビタミンB12やB6も関与しているため、これらも含めた検討が必要である。(Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 289-296)

## (2) 食パターンと抑うつ症状との関連

2006年の調査に参加した547名のうち、がんや循環器疾患などの既往がなく食事データの得られた525名(男性310名、女性215名)について食パターンを調べた。52の食項目の摂取量にもとづき、主成分分析により3つの食パターンを抽出した。食パターンと抑

うつ症状との分析に必要なデータが揃っている521名を各食パターンのスコアにより3群に分け、多重ロジスティック回帰分析により最小三分位群に対する他群の抑うつ症状ありの調整オッズ比を求めた。

食パターンは、1)野菜や果物、きのこ類、大豆製品、海藻、緑茶などの摂取により特徴付けられる「健康日本食パターン」、2)肉類や魚介類の摂取により特徴付けられる「動物性食品パターン」、3)パンや牛乳・乳製品、果物、菓子類などの高摂取およびご飯や魚介類、アルコールの低摂取により特徴付けられる「洋風朝食パターン」の3つが抽出された(表)。

表 各食パターンに関連する食品

健康日本食パターン	動物性食品パターン	洋風朝食パターン
にんじん・かぼちゃ きのこ、緑の葉野菜 キャベツ・白菜 大根・かぶ その他根菜 豆腐・厚揚げ、納豆 海藻、いも、果物 緑茶、小魚	いか・たこ・えび・貝 ツナ缶、脂少ない魚 豚肉・牛肉、加工肉 魚干物・塩蔵魚 鶏肉、脂多い魚 レバー、卵 ご飯*	パン、菓子 牛乳・ヨーグルト せんべい・もち アイスクリーム、果物 マヨネーズ・ドレッシング ビール*、焼酎* レバー、卵 ご飯*、脂多い魚* 魚干物・塩蔵魚* 漬物*

\*負の要因

健康日本食パターンでは、そのスコアが高いほど(その傾向が強いほど)、抑うつ症状ありのオッズ比が有意に低下し(傾向性 p 値=0.006)、最もスコアの高い群では低い群に比べ、抑うつ症状が56%低下した(図3)。動物性食品パターンおよび洋風朝食パターンと抑うつ症状との関連は認めなかった。

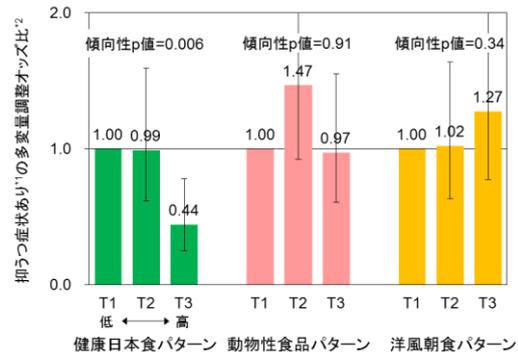


図3 食パターンと抑うつ症状との関連

\*1 抑うつ症状あり(CES-D16点以上)

\*2 性、年齢、職場、職位、婚姻状況、仕事での身体活動、仕事以外での身体活動、BMI、喫煙状況、高血圧・糖尿病の既往、総エネルギー摂取量を調整

健康日本食パターンのスコアが高い群では、うつ症状低下との関連が報告されている葉酸やビタミンC、ビタミンEなどのビタミン類の摂取が多くなっていた。葉酸は、上述した通り、脳内の神経伝達物質の合成やホモシステインの低下によりうつ症状低下との関連が示唆されている。また、活性酸素種や抗酸化防衛障害による酸化ストレスは、精神神経疾患の病態生理に関与することが報告

されており、ビタミンCやビタミンEのような抗酸化ビタミンは、このような疾病のリスク低下に働く可能性がある。本結果の健康日本食パターンでの抑うつ症状低下は、これらの栄養素の複合効果によると考えられる。しかしながら、本研究は断面研究であることや職域集団を対象としていることから、さらに検討が必要である。(Eur J Clin Nutr. 2010; 64(8): 832-839)

### (3) 血中の葉酸濃度と抑うつ症状との関連 (2006年および2009年調査)

#### ① 断面的関連について

2009年の調査に参加した567名(20~68歳)のうち、抑うつ症状の評価を含む健康調査票に回答し、かつ血清中の葉酸濃度を測定した545名(男性319名、女性226名)を解析対象とした。血中葉酸濃度により対象者を3群に分け、多重ロジスティック回帰分析により最小三分位群に対する他群の抑うつ症状ありのオッズ比を求めた。

CES-D16点以上は29%であった。男女合わせた分析では、葉酸濃度が高いほど、抑うつ症状ありのオッズ比が有意に低下し(傾向性 p 値=0.001)、多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は最小三分位群から順に、1.00(基準群)、0.58(0.36-0.92)、0.44(0.27-0.72)であった。また、抑うつ症状ありをCES-D19点以上とした場合、葉酸濃度と抑うつ症状との負の関連は顕著であり、同オッズ比(95%信頼区間)は順に、1.00(基準群)、0.58(0.34-0.97)、0.36(0.20-0.63)であった(傾向性 p 値<0.001)。さらに、男女で分けた分析では、男女ともに血中葉酸の高濃度と抑うつ症状低下との関連を認めた(図4)。

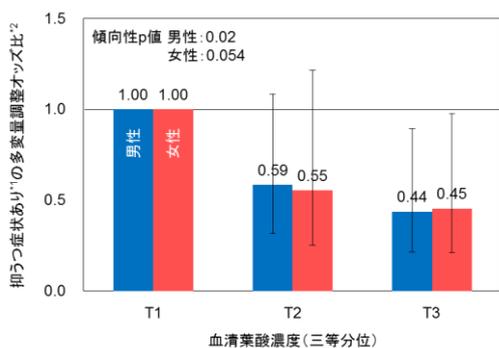


図4 血清葉酸濃度と抑うつ症状との関連 (2009年調査)

\*1 抑うつ症状あり(CES-D16点以上)

\*2 年齢、性別、職場、職位、婚姻状況、仕事での身体活動、仕事以外での身体活動、喫煙状況、飲酒状況を調整

#### ② 縦断的関連について

2006年(ベースライン)の調査に参加した547名のうち、445名(81%)が2009年の追跡調査に参加した。このうち、ベースライン時にCES-D16点未満であり、かつデータ欠損のない272名(男性164名、女性108名)を

解析対象とした。ベースライン時の血中葉酸濃度により対象者を3群に分け、多重ロジスティック回帰分析により最小三分位群に対する他群の追跡調査時の抑うつ症状ありのオッズ比を求めた。

CES-D16点以上は16.5%であった。2006年調査時の葉酸濃度が高いほど、3年後のCES-D16点以上のオッズ比は有意に低下し(傾向性 p 値=0.047)、多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は最小三分位群から順に、1.00(基準群)、0.66(0.29-1.52)、0.40(0.16-0.99)であった(図5)。また、抑うつ症状ありをCES-D19点以上とした場合、葉酸濃度が最も低い群に対する最も高い群のオッズ比は、0.27(95%信頼区間0.08-0.86)であった(傾向性 p 値=0.02)。

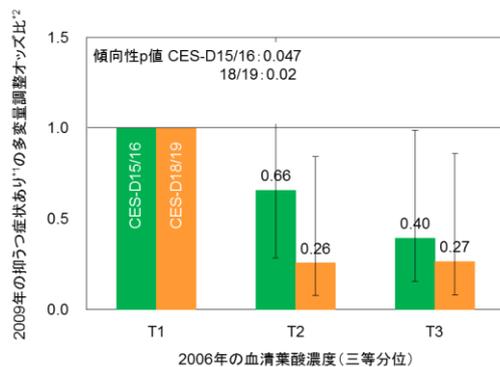


図5 血清葉酸濃度と抑うつ症状との縦断的関連

\*1 抑うつ症状あり(CES-D16点以上または19点以上)

\*2 年齢、性別、職場、職位、婚姻状況、仕事での身体活動、仕事以外での身体活動、喫煙状況、飲酒状況を調整

さらに、ベースライン時と追跡調査時の血中葉酸濃度の平均値と追跡調査時の抑うつ症状との関連を分析したところ、これらは有意に関連していた。対象者を葉酸濃度の平均値の三分位により3群に分けた場合、多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は最小三分位群から順に、1.00(基準群)、0.61(0.26-1.45)、0.27(0.10-0.72)であった(傾向性 p 値=0.008)。

日本人勤労者において、血中葉酸濃度高値はその後の抑うつ症状低下に関連していた。本結果は、多くの断面研究で報告されている負の関連を支持するものである。血中の葉酸濃度を高めることで抑うつ発症を抑えられるかどうかについては、介入研究による検証が必要である。(Psychiatry Res. in press)

### (4) 血中のビタミンB6濃度と抑うつ症状との関連 (2006年および2009年調査)

#### ① 断面的関連について

2006年の調査に参加した547名のうち、抑うつ症状の評価を含む健康調査票に回答し、かつ血清中のビタミンB6濃度を測定した425名(男性247名、女性178名)を解析対象とした。血中ビタミンB6(ピリドキサー

ル) 濃度により対象者を3群に分け、多重ロジスティック回帰分析により最小三分位群に対する他群の抑うつ症状ありのオッズ比を求めた。

CES-D16 点以上は 37%であった。男女合わせた分析では、ビタミン B 6 濃度が高いほど、抑うつ症状ありのオッズ比が低下する傾向を認めた(傾向性 p 値=0.21) (図 6)。また、抑うつ症状ありを CES-D19 点以上とした場合、ビタミン B 6 濃度と抑うつ症状との負の関連は有意であった(傾向性 p 値=0.03)。ビタミン B 6 濃度が最も低い群に対する最も高い群のオッズ比は 0.54 (95%信頼区間 0.30-0.96) であった。

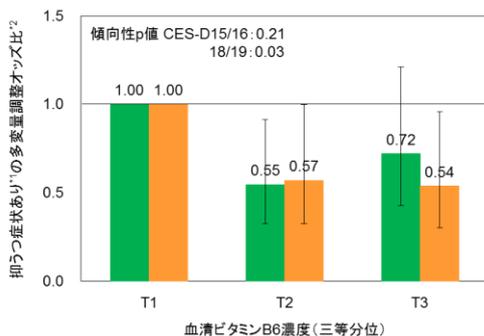


図6 血清ビタミンB6濃度と抑うつ症状との関連

\*1 抑うつ症状あり (CES-D16点以上または19点以上)  
\*2 年齢、性、職場、職位、婚姻状況、仕事での身体活動、仕事以外の身体活動、喫煙状況、飲酒状況、がん・循環器疾患・精神疾患の既往、血清葉酸濃度、血清ホモシステイン濃度を調整

さらに、男女で分けた分析では、男女ともにビタミン B 6 濃度が高い群で抑うつ症状あり (CES-D19 点以上) のオッズ比が低下する傾向を認めた(傾向性 p 値: 男性 0.28; 女性 0.075)。抑うつ症状ありの多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) は最小三分位群から順に、男性 1.00 (基準群)、0.64 (0.30-1.36)、0.66 (0.31-1.42)、女性 1.00 (基準群)、0.37 (0.15-0.93)、0.46 (0.18-1.17) であった。

## ② 縦断的関連について

2006 年 (ベースライン) の調査に参加した 547 名のうち、445 名 (81%) が 2009 年の追跡調査に参加した。このうち、ベースライン時に CES-D16 点未満であり、かつデータ欠損のない 212 名 (男性 126 名、女性 86 名) を解析対象とした。ベースライン時の血中ビタミン B 6 濃度により対象者を 3 群に分け、多重ロジスティック回帰分析により最小三分位群に対する他群の追跡調査時の抑うつ症状ありのオッズ比を求めた。

CES-D16 点以上は 16%であった。2006 年調査時のビタミン B 6 濃度が高いほど、抑うつ症状ありのオッズ比が低下する傾向を認めた (図 7)。統計学的に有意ではなかったが、サンプル数が少ないためと考えられる。

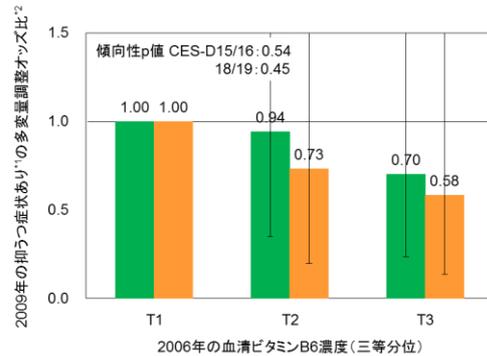


図7 血清ビタミンB6濃度と抑うつ症状との縦断的関連

\*1 抑うつ症状あり (CES-D16点以上または19点以上)  
\*2 年齢、性、職場、職位、婚姻状況、仕事での身体活動、仕事以外の身体活動、喫煙状況、飲酒状況、がん・循環器疾患・精神疾患の既往、血清葉酸濃度、血清ホモシステイン濃度、ベースライン時のCES-Dスコアを調整

日本人勤労者において、血中ビタミン B 6 濃度は抑うつ症状低下と関連していた。これまでに、血中のビタミン B 6 濃度と抑うつ症状との関連を検討した研究は 2 つしかなく、本研究は日本人における最初の研究である。(本結果については、現在論文作成中である。)

## 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 3 件)

① Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Mishima N. Serum folate and homocysteine and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr.* 査読有 2010; 64(3): 289-296. DOI: 10.1038/ejcn.2009.143

② Nanri A, Kimura Y, Matsushita Y, Ohta M, Sato M, Mishima N, Sasaki S, Mizoue T. Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr.* 査読有 2010; 64(8): 832-839. DOI:10.1038/ejcn.2010.86

③ Nanri A, Hayabuchi H, Ohta M, Sato M, Mishima N, Mizoue T. Serum folate and depressive symptoms among Japanese men and women: a cross-sectional and prospective study. *Psychiatry Res.* 査読有 (印刷中)

[学会発表] (計 3 件)

① 南里明子、木村安美、食事パターンと抑うつ症状との関連、第 56 回日本栄養改善学会、2009 年 9 月 2 日、札幌市

② 南里明子、木村安美、松下由実、太田雅規、佐藤匡央、三島徳雄、佐々木敏、溝上哲也、日本人の食生活パターンと抑うつ症状と

の関連、第107回日本精神神経学会、2011年10月26日、東京（招待講演）

③ Nanri A. Dietary patterns and depression in Japan. International Society for Affective Disorders. 2012年4月18日、ロンドン（招待講演）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

① 共同通信社、新聞各社2010年5月「食事パターンとうつとの関連」

② 日経ヘルス2010年11月号 効くニュース「ヘルシーな和食はうつ症状のリスクを下げる」（日経ウーマンオンライン：<http://wol.nikkeibp.co.jp/article/column/20101013/108873/>）

③ 食べもの通信2011年12月号 No.490「健康日本食でうつ症状低下 3つの食事パターンで調査」

④ ヘルスアップ21 2012年1月号 No.327「抑うつリスクが低い食事パターンがあった！」

⑤ 日本経済新聞2012年5月6日「うつの予防策 食の改善も一手」

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

南里 明子 (NANRI AKIKO)

国立国際医療研究センター・臨床研究センター・疫学予防研究部・室長

研究者番号：80523646

### (2) 研究協力者

溝上 哲也 (MIZOUE TETSUYA)

国立国際医療研究センター・臨床研究センター・疫学予防研究部・部長

早渕 仁美 (HAYABUCHI HITOMI)

福岡女子大学大学院・人間環境学研究科・教授

松下 由実 (MATSUSHITA YUMI)

国立国際医療研究センター・臨床研究センター・臨床研究支援部・室長

太田 雅規 (OHTA MASANORI)

産業医科大学・産業生態化学研究所・健康

開発科学・講師

佐藤 匡央 (SATO MASAO)

九州大学大学院・農学研究院・栄養化学分野・准教授

佐々木 敏 (SASAKI SATOSHI)

東京大学大学院・医学系研究科・公共健康医学専攻・社会予防疫学・教授

木村 安美 (KIMURA YASUMI)

福山大学・生命工学部・生命栄養科学科・教授

三島 徳雄 (MISHIMA NORIO)

池見記念診療内科クリニック・院長