

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10617

研究課題名（和文）抗酸化栄養素とうつ及び認知機能との関連：三ヶ日町アクティブエイジング研究

研究課題名（英文）Association between antioxidant nutrients, depression, and cognitive function:
The Mikkabi Active Aging Study

研究代表者

中村 美詠子（Nakamura, Mieko）

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30236012

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：抗酸化カロテノイドと生活習慣病の関連等を明らかにするために、2003～2013年にコホート研究（三ヶ日町研究）を実施した。本研究は三ヶ日町研究の追跡期間を延長、アウトカムを拡張して、高齢期のアウトカムについて明らかにすることを目的とした。本研究により、応用的な日常生活動作（Frenchay Activities Index日本語版：蜂須賀ら）得点と主観的健康感、S-WHO-5-J日本語版の関連は性により異なること、血清総カロテノイド、緑黄色野菜摂取量と全死亡は負に関連すること、非喫煙者において血清ルテイン、ゼアキサンチンと炎症指標は負に関連することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食事から摂取されるカロテノイドは生体内で酸化ストレスに防御的に働き、酸化ストレスを基盤とする疾患予防に有用と考えられる。しかし、日本食品標準成分表に一部のカロテノイドは収載されておらず、摂取量の評価は困難である。血清カロテノイドは摂取量を反映するが、これを評価するコホート研究は特に日本では少ない。本研究は三ヶ日町研究を拡張することでカロテノイドの健康影響に関わる知見の創出に有用と考えられる。

研究成果の概要（英文）：A cohort study (The Mikkabi Study) was conducted from 2003 to 2013 to clarify the relationship between antioxidant carotenoids and lifestyle-related diseases. This study aimed to extend the follow-up period and the outcomes of the Mikkabi Study to clarify the outcomes in older age. This study revealed sex differences in the association between applied activities of daily living scores (Frenchay Activities Index Japanese version, Hachisuka et al.) and self-rated health, S-WHO-5-J Japanese version; serum total carotenoids and green-yellow vegetable intake negatively associated with all-cause mortality, and serum lutein and zeaxanthin negatively associated with inflammation indices in nonsmokers.

研究分野：疫学

キーワード：カロテノイド 高感度CRP 炎症 野菜 日常生活動作

1. 研究開始当初の背景

(1) 食事から摂取されるカロテノイド等の抗酸化物質は、酸化ストレスと関連する疾患、加齢に伴う退行性変化、慢性炎症等の予防に有用であると推定される。特に脳は酸素需要が多く、酸化ストレスを受けやすい臓器であるため、脳における酸化ストレスの亢進がうつや認知症等の精神神経疾患と関連する可能性もある。しかし、これらの病態等と抗酸化物質に関する疫学研究は少ない。

(2) 三ヶ日町研究は、日本におけるうんしゅうみかんの代表的産地である静岡県引佐郡三ヶ日町（現浜松市浜名区三ヶ日町）の住民を対象として実施したコホート研究で、2003年に研究を開始し、2013年まで追跡調査を行ってきた。三ヶ日町研究では、6種のカロテノイド及び抗酸化ビタミン等と酸化ストレスの関与が推定される病態等との関連を検討し、うんしゅうみかんに多く含まれる β -クリプトキサンチン等と糖尿病、動脈硬化、肝機能異常、骨粗鬆症等との予防的関連を報告してきた。

2. 研究の目的

本研究では、三ヶ日町研究の協力者を対象として、追跡期間を延長し、アウトカムを高齢期に関わる病態等に拡張することにより、 β -クリプトキサンチン等とうつや認知機能等との関連および高齢期の病態等を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 意向調査の実施とインフォームドコンセントの取得

三ヶ日町研究の共同実施者である浜松市と研究計画の調整を行い、浜松医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を受ける（オプトアウトを含む）。三ヶ日町研究参加者（1073人）を対象として、意向調査（郵送調査）を実施する。意向調査には、アンケート調査の実施および公的データ（特定健康診査、後期高齢者健康診査、介護保険、死亡票・死亡小票）の使用許可を含める。また意向調査により、調査時点での死亡、転居、入院・入所等に関する情報を得る。インフォームドコンセントが得られた者を対象として、アンケート調査（郵送調査）を実施する。

(2) 公的データとのリンケージの実施

a. 浜松市（健康増進課、介護保険課、国保年金課）および静岡県後期高齢者医療広域連合（浜松市経由）と調整し、研究の実施について浜松市民に公表する。インフォームドコンセントが得られた者を対象として、特定健康診査データ（浜松市）、後期高齢者健康診査データ（静岡県後期高齢者医療広域連合）、介護保険データ（浜松市）を取得する。取得したデータと三ヶ日町研究データのリンケージを行う。

b. 厚生労働省に人口動態調査死亡票、死亡個票の使用申請を行い、死亡および死因に関するデータを取得する。

(3) 統計解析

a. 慢性炎症に関する分析

慢性炎症は生活習慣病や加齢と関連する疾患の基盤病態として注目されている。そこで高感度 C-reactive protein (CRP) と血清カロテノイドの関連について検討した。高感度 CRP は高値 (≥ 2.0 mg/L)、低値 (< 2.0 mg/L) と定義し (The Jupiter study, Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2009, 3, 309-315)、高感度 CRP 高値に対する血清カロテノイド (3 分位 [低位を基準]、および連続変数) のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) をロジスティック回帰モデルを用いて求めた。モデル 1 は年齢と性別を調整し、モデル 2 はモデル 1 の項目に加えて body mass index (BMI)、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、総エネルギー摂取量を調整した。また、性、生活習慣、BMI 区分別の層別解析も実施した。

b. 日常生活活動に関する分析

日常生活に関連する 15 種の応用的な活動 (Holbrook M., et al. Frenchay Activities Index Score 日本語版 蜂須賀研二ら: 改訂版 Frenchay 活動指標自己評価表) について、性・年齢階級別に比較し、主観的健康感 (4 段階)、主観的幸福感 (0~10 点で評価)、S-WHO-5-J 日本語版 (4 件法、Simplified Japanese version of WHO-Five well-being index. 稲垣宏樹ら) との関連をロジスティック回帰分析、重回帰分析を用いて検討した。

c. 死亡等をアウトカムとした分析

死亡 (全死因) をアウトカムとして、血清カロテノイドや食物摂取頻度調査による食品群別摂取量、食品摂取頻度等との関連について Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比 (HR) と

95% CI を求めた。血清カロテノイドと食品群別摂取量は対数変換後連続変数として、8段階で尋ねた食品摂取頻度は週1回未満(基準)、週1~2回、週3回以上のカテゴリー変数として投入した。

なお、特定健康診査データ、後期高齢者健康診査データについてはリンクージ数が想定より少なかったため分析には至らなかった。

4. 研究成果

a. 慢性炎症に関する分析

合計 882 人のデータが分析され、11.7%が高感度 CRP 高値 (2.0mg/dL 以上) であった。高感度 CRP によって層別化した参加者の人口統計学的特徴、生活習慣、身体所見および血液検査所見を表 1 に示した。高感度 CRP 高値は、男性に多く、BMI が高く、トリグリセリドとヘモグロビン A1c が高く、白血球数が多く、HDL コレステロールが低かった。また高感度 CRP 高値で、ルテイン、ゼアキサンチン、 α -カロテン、リコピンが低かった。

Table 1. Summary of participant demographic characteristics, lifestyle factors, and physical and blood examination findings stratified according to high-sensitivity C-reactive protein level.

Characteristics	hs-CRP < 2.0 mg/L n = 779		hs-CRP \geq 2.0 mg/L n = 103		p-Value ¹
Age, years, mean (SD)	55.4	(9.8)	56.3	(10.8)	0.36
Men, n (%)	255	(85.3)	44	(14.7)	0.04
Women, n (%)	524	(89.9)	59	(10.1)	
Current smoking: no, n (%)	690	(88.5)	90	(11.5)	0.72
Current smoking: yes, n (%)	89	(87.3)	13	(12.7)	
Regular alcohol intake: no, n (%)	586	(88.9)	73	(11.1)	0.34
Regular alcohol intake: yes, n (%)	193	(86.5)	30	(13.5)	
Habitual exercise: no, n (%)	591	(88.1)	80	(11.9)	0.75
Habitual exercise: yes, n (%)	184	(88.9)	23	(11.1)	
Body mass index, kg/m ² , mean (SD)	22.7	(2.8)	24.8	(4.2)	<0.01
Systolic blood pressure, mmHg, mean (SD)	130	(20)	134	(18)	0.10
Diastolic blood pressure, mmHg, mean (SD)	77	(12)	79	(11)	0.09
Total cholesterol, mg/dL, mean (SD)	212	(34)	213	(36)	0.63
LDL cholesterol, mg/dL, mean (SD)	126	(31)	130	(31)	0.21
HDL cholesterol, mg/dL, mean (SD)	65	(17)	60	(16)	<0.01
Triglycerides, mg/dL, mean ²	90		102		0.04
Hemoglobin A1c, %, mean ²	5.1		5.4		<0.01
White blood cell count, mean ²	5287		6064		<0.01
Total energy intake, kcal, mean (SD)	2079	(589)	2109	(543)	0.62
Total serum carotenoids, μ mol/L, mean ²	3.48		3.11		0.03
Oxygenated carotenoids, μ mol/L, mean ²	2.36		2.12		0.08
Lutein, μ mol/L, mean ²	0.57		0.52		0.01
Zeaxanthin, μ mol/L, mean ²	0.24		0.22		0.01
β -Cryptoxanthin, μ mol/L, mean ²	1.37		1.23		0.23
Hydrocarbon carotenoids, μ mol/L, mean ²	1.03		0.89		0.01
α -Carotene, μ mol/L, mean ²	0.13		0.12		0.07
β -Carotene, μ mol/L, mean ²	0.59		0.51		0.02
Lycopene, μ mol/L, mean ²	0.26		0.22		0.04

hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; SD: standard deviation; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein. ¹ p-value for differences were obtained using t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical variables. ² Means were calculated using log-transformed values and shown as the original scale.

表 2 に、血清カロテノイドの 3 分位低位を基準とした、高感度 CRP 高値の OR と 95% CI を示した。ルテイン (OR: 0.44; 95% CI: 0.25-0.76)、ゼアキサンチン (OR: 0.36; 95% CI: 0.21-0.64)、総カロテノイド (OR: 0.57; 95% CI: 0.32-0.997) および酸化カロテノイド (OR: 0.50; 95% CI: 0.28-0.90) の 3 分位高位は、モデル 2 において高感度 CRP 高値と関連していた。

Table 2. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for a high high-sensitivity C-reactive protein level according to tertiles of serum carotenoid concentration with the lowest tertile of each carotenoid as a reference using logistic regression analysis.

Serum Carotenoids	Model	Tertiles of Serum Carotenoid Concentration ¹				
		T1 (Low) OR	T2 OR	95% CI	T3 (High) OR	95% CI
Total serum carotenoids	Model 1 ²	1.00	0.56	(0.33-0.93)	0.53	(0.30-0.91)
	Model 2 ³	1.00	0.52	(0.30-0.90)	0.57	(0.32-0.997)
Oxygenated carotenoids	Model 1 ²	1.00	0.58	(0.35-0.98)	0.50	(0.29-0.86)
	Model 2 ³	1.00	0.58	(0.34-0.99)	0.50	(0.28-0.90)
Lutein	Model 1 ²	1.00	0.78	(0.49-1.26)	0.40	(0.23-0.70)
	Model 2 ³	1.00	0.81	(0.50-1.33)	0.44	(0.25-0.76)
Zeaxanthin	Model 1 ²	1.00	0.59	(0.36-0.97)	0.37	(0.21-0.64)
	Model 2 ³	1.00	0.56	(0.34-0.94)	0.36	(0.21-0.64)
β-Cryptoxanthin	Model 1 ²	1.00	1.07	(0.64-1.81)	0.79	(0.45-1.39)
	Model 2 ³	1.00	0.97	(0.56-1.68)	0.74	(0.41-1.34)
Hydrocarbon carotenoids	Model 1 ²	1.00	0.80	(0.49-1.31)	0.53	(0.30-0.95)
	Model 2 ³	1.00	0.87	(0.52-1.44)	0.68	(0.37-1.25)
α-Carotene	Model 1 ²	1.00	0.75	(0.46-1.22)	0.56	(0.31-1.001)
	Model 2 ³	1.00	0.78	(0.47-1.30)	0.64	(0.35-1.18)
β-Carotene	Model 1 ²	1.00	0.72	(0.43-1.20)	0.56	(0.31-1.005)
	Model 2 ³	1.00	0.79	(0.46-1.34)	0.74	(0.40-1.37)
Lycopene	Model 1 ²	1.00	0.64	(0.39-1.06)	0.59	(0.34-0.997)
	Model 2 ³	1.00	0.61	(0.36-1.02)	0.63	(0.36-1.08)

OR: odds ratio; CI: confidence interval. ¹ Tertiles of serum carotenoid concentration (μmol/L): Total carotenoids, ≥4.27, 2.75-4.27, <2.75; Oxygenated carotenoids, ≥2.96, 1.74-2.96, <1.74; Lutein, ≥0.65, 0.47-0.65, <0.47; Zeaxanthin, ≥0.26, 0.19-0.26, <0.19; β-Cryptoxanthin, ≥2.10, 0.94-2.10, <0.94; Hydrocarbon carotenoids, ≥1.38, 0.84-1.38, <0.84; α-Carotene, ≥0.15, 0.11-0.15, <0.11; β-Carotene, ≥0.82, 0.47-0.82, <0.47; Lycopene, ≥0.39, 0.20-0.39, <0.20. ² Adjusted for age and sex. ³ Adjusted for age, sex, body mass index, current smoking, regular alcohol intake, habitual exercise, and total energy intake.

図1に、血清カロテノイドを連続変数として扱った場合の高感度CRP高値に対するORと95%CIを示した。ルテイン(OR: 0.54; 95%CI: 0.31-0.94)およびゼアキサンチン(OR: 0.41; 95%CI: 0.20-0.83)は、高感度CRP高値と有意な負の関連を示した。また、他の4つのカロテノイドは統計学的には有意ではなかったが、ORはすべて1以下であった。

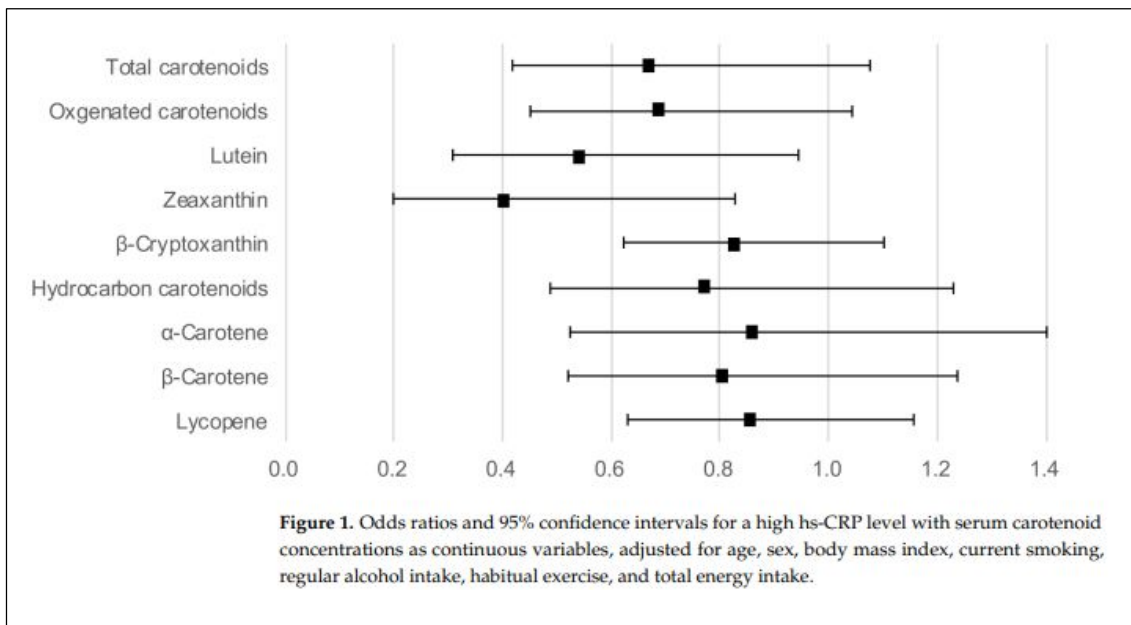
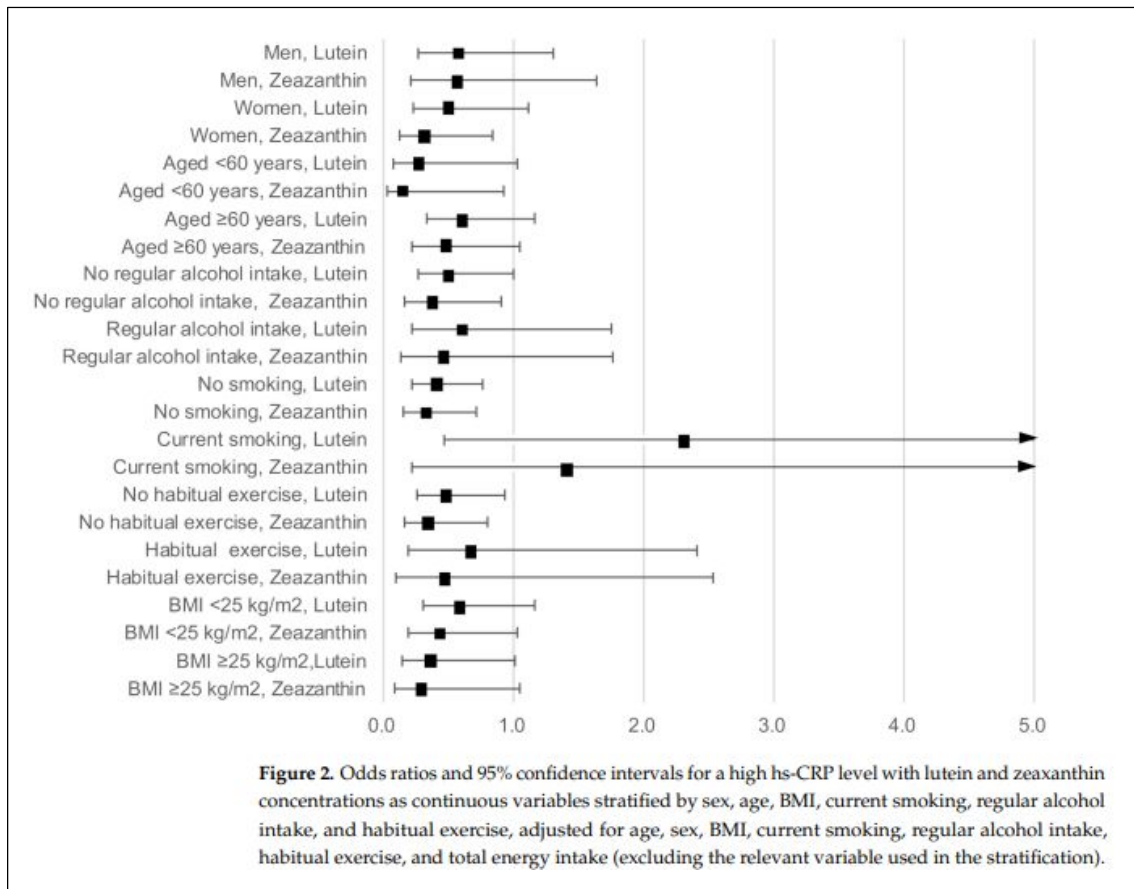


Figure 1. Odds ratios and 95% confidence intervals for a high hs-CRP level with serum carotenoid concentrations as continuous variables, adjusted for age, sex, body mass index, current smoking, regular alcohol intake, habitual exercise, and total energy intake.

図2に、血清ルテインとゼアキサンチンを連続変数とした場合の、高感度CRP高値に対する層別解析の結果を示した。高感度CRP高値とルテインおよびゼアキサンチンの負の関連は、性、年齢階級、飲酒・運動習慣の有無、BMI区分に関わらず共通して観察された。しかし、喫煙習慣の有無とルテインの間には有意な交互作用がみられた($p = 0.02$)。血清ルテインは、非喫煙者では高感度CRP高値と有意な負の関連を示したが(OR: 0.41; 95%CI: 0.22-0.76)、喫煙者では同様の関連は観察されなかった(OR: 2.32; 95%CI: 0.46-11.76)。喫煙とゼアキサンチンの交互作用は有意ではなかったが($p = 0.14$)、非喫煙者(OR: 0.32; 95%CI: 0.15-0.71)で観察された有意な負の関連は、喫煙者では観察されなかった(OR: 1.43; 95%CI: 0.21-9.51)。他のカロテノイドと喫煙習慣との間の交互作用は有意ではなかった(-カロテン、 $p = 0.19$; -カロテン、 $p = 0.64$; -クリプトキサンチン、 $p = 0.67$; およびリコピン、 $p = 0.48$)。



b. 日常生活活動に関する分析

有効回答が得られた男性 123 人，女性 297 人を分析対象とした．改訂版 Frenchay 活動指標自己評価表合計点は，男性では年齢と有意な関連を示さなかったが，女性の 70 歳代以上は 60 歳代以下に比べ有意に低かった．領域別（屋内家事，屋外家事，戸外活動，趣味，仕事）得点は性・年齢階級で異なる傾向を示した．女性では，食事の用意，洗濯，仕事以外の多くの活動と主観的健康感，主観的幸福感，S-WHO-5-J が有意な正の関連を示した．一方，男性では，主観的健康感，主観的幸福感と関連する活動は限定的であったが，S-WHO-5-J と合計点，屋内家事（力仕事），屋外家事（買い物），戸外活動，趣味は有意な正の関連を示した．

c. 死亡等をアウトカムとした分析

長期追跡対象となった 838 人について 10194 人年追跡し，71 人の死亡が確認された．血清β-カロテン (HR 0.41, 95% CI 0.25-0.68)、血清総カロテノイド(HR 0.53, 95% CI 0.31-0.91)が有意なハザード比の低下、緑黄色野菜摂取量 (HR 0.69, 95% CI 0.34-1.01)、野菜・果物摂取量 (HR 0.59, 95% CI 0.34-1.02)が境界域のハザード比の低下を示した．食品摂取頻度についてはトマト、人参、ブロッコリの高頻度摂取で予防的関連が観察された．以上の結果については国際学会にて公表した．また、認知機能の低下等の要介護状態等についてもアウトカムを拡張し、結果を公表していく．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 中村 美詠子	4. 巻 7
2. 論文標題 野菜・果物摂取からみた「健康的な食事」の課題	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 305-309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 M Nakamura, M Sugiura	4. 巻 11
2. 論文標題 Serum Lutein and Zeaxanthin Are Inversely Associated with High-Sensitivity C-Reactive Protein in Non-Smokers: The Mikkabi Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antiox11020259	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 M Nakamura, M Sugiura
2. 発表標題 Alcohol intake, beta-cryptoxanthin and risk of atherosclerosis: The Mikkabi Cohort Study
3. 学会等名 International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村美詠子, 杉浦実
2. 発表標題 日常生活における家事の実施状況と主観的幸福感の関連：三ヶ日町アクティブエイジング研究
3. 学会等名 第68回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村美詠子
2. 発表標題 応用的日常生活動作と精神健康状態の関連：三ヶ日町アクティブエイジング研究
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村美詠子，杉浦実
2. 発表標題 高感度C-反応性蛋白と血清カロテノイドの関連：三ヶ日町研究
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 M Nakamura, M Sugiura
2. 発表標題 Association of Serum Carotenoids and Various Fruit and Vegetable Intakes on All-Cause Mortality: The Mikkabi Study
3. 学会等名 14th Asian Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 中村 美詠子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ことのは社	5. 総ページ数 169
3. 書名 静岡県の食と健康 健康長寿県しずおかの秘密をひも解く	

1. 著者名 日本循環器病予防学会監修（分担執筆 中村美詠子）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 172
3. 書名 循環器予防エビデンスブックVol.1（野菜・果物摂取と循環器病）	

1. 著者名 Mieko Nakamura, Minoru Sugiura, Editors Alexandru Mihai Grumezescu, Alina Maria Holban	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ELSEVIER	5. 総ページ数 26
3. 書名 Chapter 11 - Health Effects of γ -Cryptoxanthin and γ -Cryptoxanthin-Enriched Satsuma Mandarin Juice. Nutrients in Beverages, Volume 12: The Science of Beverages	

〔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
研究 分担者	杉浦 実 (Sugiura Minoru) (10355406)	同志社女子大学・生活科学部・教授 (34311)	

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
---------	---------