

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10517

研究課題名（和文）認知症予防栄養バイオマーカーの24時間尿による探索

研究課題名（英文）In search for nutritional biomarkers of 24-hour urine to prevent dementia

研究代表者

家森 幸男（YAMORI, Yukio）

武庫川女子大学・国際健康開発研究所・教授

研究者番号：80025600

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）：大豆と魚の栄養が脳卒中易発症ラットの脳卒中を予防した実験成果をヒトで検証する為、WHOの協力を得て世界61地域で24時間尿の栄養のバイオマーカーを調べ、大豆イソフラボン(Is)と魚のタウリン(T)は心筋梗塞死亡と逆相関し長寿に寄与するが、食塩過剰摂取を伴い適塩での摂取が健康寿命の延伸に勧められる。

IsとTの摂取は葉酸(F)値を上昇させるので、長浜市の1万人以上のコホート研究と、佐賀県脊振町の高齢者の健診でFの増加が認知症のリスクを低減する機序の解明と栄養による予防法を開発する為、血液と尿のホモシステイン(HC)の相関を証明し、尿による認知機能低減リスク検出による認知症予防への道を拓く。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中モデルの開発に始まる大豆・魚の栄養の脳卒中の実験的予防栄養がヒトの疫学研究でもHDLを増加させ、動脈硬化の予防が可能で米国では葉酸(F)の法的添加後に認知症が低減し、英国ではFやビタミンB6、B12のサプリメントで高齢者の脳萎縮が抑えられたことから、Fを増加させる和食が勧められる。Fはホモシステイン(HC)を減少させるが、高齢者の健診で血中Hと尿中Hの相関を証明し、24時間採尿で尿中HをモニターしてFを増加させる適塩で大豆・魚を摂り、野菜からのカリウム摂取を勧めれば、食生活によって認知機能の低減を予防し得ると期待される。本研究は尿のモニターによる認知症の先制医療の進展に貢献しうる。

研究成果の概要（英文）：We could demonstrate the inverse association of soy isoflavones (Is) and fish taurine(T) in 24-hour urine samples with coronary heart diseases by WHO CARDIAC study to conclude, optimum salted soy and fish intakes were indispensable to extending healthy life expectancy. Is and T intakes in Japanese were epidemiologically associated with serum folate(F) elevation, and the epidemiological data of the reduction of dementia after the legal fortification of wheat powder by F in USA and the effective reduction of the brain atrophy in the elderly by the supplement intervention of F in England supported the potential effects of serum F elevation on dementia prevention.

We investigated the mechanisms of F elevation for reducing the risk of cognitive impairment, in Nagahama Cohort and particularly focused on the investigation of homocysteine association of the blood and urine in Seburi Study for detecting dementia risk by urinalysis for the prevention.

研究分野：予防栄養学

キーワード：長浜コホート研究 脊振研究 24時間尿中栄養バイオマーカー 葉酸 ホモシステイン 認知機能 脳画像解析 予知・予防医学（先制医療）

1. 研究開始当初の背景

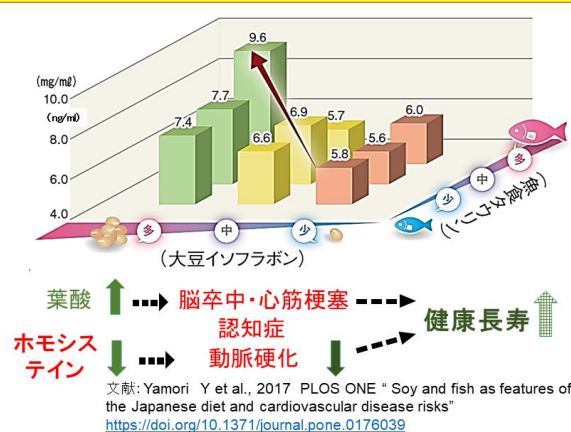
WHOの協力を得て世界の60以上に地域で24時間尿を分析した「循環器疾患と栄養」国際共同研究から認知症と栄養の関係に注目した。この研究で分かった和食の特性は、大豆、魚の常食で、これが心臓死が先進国中最低で世界一の日本人の平均寿命に寄与しており、認知症予防が期待される血液葉酸値(F)が高かったが、大豆、魚の常食者は食塩過剰摂取のため脳卒中、“寝たきり”が多く、健康寿命が平均寿命より10年も短くなる。申請者らが健診したハワイ島在住の沖縄県人は、日本在住の日本人よりも大豆、魚の摂取が多く、食塩摂取が一日6gと低く、認知機能が有意に高かった(UNESCO会議:「世界の長寿食文化」,2005)。

検証する作業仮説

WHO世界研究では、魚食と大豆食のバイオマーカー、タウリン(T)とイソフラボン(Is)の排泄量をそれぞれの5分位で分割したところ、共に両者の多い25分の1の群に日本人は90%近くを占め、最も少ない群に日本人は0で、和食の特色は、魚、大豆の摂取が多い事と分かった。(Yamori, Y. 他 PLoS One. 2017, 12) T、Isは寿命を決定する心筋梗塞の年齢調整死亡率と逆相関することから魚、大豆の摂取が心臓死を最低に抑え、日本人の平均寿命が世界のトップであり、さらに魚、大豆は共にマグネシウム(Mg)も多い事から和食の特色はMgも多く、世界中の24時間尿のT、Mgを5分割すると、Tと[Mg]の最も少ない第1分位は多い第5分位と比べると相対リスクでは肥満は2.84[2.49]倍、高脂血症は2.20[2.39]倍、高血圧は1.22[1.49]倍であった。肥満、高血圧は認知症のリスクであるので(Lancet 2022) T、Mgの摂取が認知症予防に寄与する可能性がある。申請者らの兵庫県の健診データでは大豆、魚の摂取が共に多いと血液のFが高い。F値の上昇は、米国で1998年に穀類葉酸添加の導入以来、21世紀になり脳卒中、心臓死、認知症も低下(JAMA, 2017, 177,51)し、さらに高齢者にF、B₆、B₁₂を2年間投与した介入研究では、脳の萎縮の範囲が画像解析で減少し、Fが認知症のリスクの低下に寄与する可能性が示された(PNAS 2013, 110, 2523)。

長浜コホートの予備研究で認知機能との関連性を確かめてきたホモシステイン(HC)は尿で分析し、既に申請者兵庫県の健診で示した

(図1) 大豆+魚食の葉酸への影響(30-70歳代)



ように大豆、魚の摂取はFを増加し、HDL上昇を伴い、動脈硬化を抑制する。しかし、魚、大豆の摂取が多いと食塩摂取量も増加するので、適塩での和食の摂取(適塩和食)が重要で、認知症リスクに対する栄養の評価には、種々のバイオマーカーの総合的な評価が必要不可欠である。食塩摂取やそれに影響するカリウム(K)、Mgなどの評価が可能な24時間尿分析により栄養と認知症との関連性を検証するのが本研究の作業仮説である。

既に申請者兵庫県の健診で示したように大豆、魚の摂取はFを増加し、HDL上昇を伴い、動脈硬化を抑制する。しかし、魚、大豆の摂取が多いと食塩摂取量も増加するので、適塩での和食の摂取(適塩和食)が重要で、認知症リスクに対する栄養の評価には、種々のバイオマーカーの総合的な評価が必要不可欠である。食塩摂取やそれに影響するカリウム(K)、Mgなどの評価が可能な24時間尿分析により栄養と認知症との関連性を検証するのが本研究の作業仮説である。

2. 研究の目的

(1) 2000人の大規模地域住民で24時間尿を採取し、(2) 栄養摂取の実態をバイオマーカーで検証し、(3) 特に葉酸値と逆に変動するHCを尿で測定し、(4) 認知症のリスクとされる高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満との関連性を調べ、栄養による認知症リスクの軽減策を検討し健康寿命の延伸に貢献する。

3. 研究の方法

(1) 滋賀県長浜市民約 1.2 万人を対象とする「ながはまコホート」(34~80 歳)で実施する。申請研究では、コホート登録者のうち 60 歳以上を対象とする。

(2) このコホートは、京都大学医学研究科が主体で実施する多目的コホートで、申請者らは 24 時間採尿法による栄養学的研究を第 3 期事業(2017 年から 5 年計画)から分担しており、第 3 期の健診データが開示されるのが 2023 年 6 月になるため、栄養データとの関連の解析はそれ以降となる。

(3) そこで今回の報告は佐賀県脊振町男性 71 人、女性 123 人からの 24 時間尿でナトリウム(Na)、K、Mg、クレアチニン、尿素窒素を分析して食塩摂取量、Na/K 比、Mg、蛋白摂取量を算出し、認知機能との関連性が想定される HC を血液と 24 時間尿で分析した。

(4) Is と T の 24 時間尿排泄量を測定し、それぞれ大豆、魚介類由来の栄養摂取量の指標とし、葉酸ならびに HC 排泄量との関係から、更に認知機能との関連性を分析する。

4. 研究成果

今回は COVID-19 感染症のため、長浜健診のデータ解析は 2023 年 6 月の全体データの開示以後となるため、佐賀県脊振町住民健診で 60 歳以上の方を分析した。すでに脳機能検査をした後者の集団・475 名中 296 例につき 24 時間尿の Na、K、Mg、T、Is、尿素窒素を分析し、健診時の身体計測、血圧、採血での糖代謝、脂質代謝を検査し、既往症、飲酒、喫煙、食事、運動などとの関係の分析を進めてきた。特に脊振健診参加者の血液の F を測定すると共に、これまでの様々な疫学研究で、F のレベルと関係する動脈硬化の促進に働く HC を血中で分析すると共に、特に高齢者で非侵襲的な尿検査での測定が可能な 24 時間尿中での HC の測定を進めた。

2017 年以来実施して来た脊振健診での 24 時間尿サンプルの 60 歳以上の方で脳 MRI 健診参加者の尿の栄養のバイオマーカーと健診成績の相関関係の分析を進めて、計画以上の成果が得られつつある。日本食の特色である、大豆、魚の両方の摂取者の最大の欠点である食塩過剰摂取は、平均値が一日 9.3 g で男女の摂取目標 7.5 と 6.5 g 未満を越える者の割合が多く、Na/K 比も平均が 3.7 で世界研究で脳卒中の抑制効果が期待される 3 未満を越えていた。Na、Na/K 比は、体重、BMI、腹囲、収縮期、拡張期の血圧の両方、又は片方との有意の相関を示した。Is は平均値が兵庫県民では最も多かった第 3 分位の平均値を越えており、一方 T は日本の 6 地域の平均値のいずれよりも少ないが、Is の高値を反映し、F は平均値が兵庫県民で最も多かった第 3 分位の平均に近く、大豆摂取の多い事が明らかになった。日本人では Is は Mg と相関するが、脊振町の Mg の平均は 5 分割した世界データの第 4 分位の平均に近く、この Mg の高値と F の高値が HC に影響することが今回新たに発見され、栄養による認知症予防法の開発には今後の分析に期待されるところが大きい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yamagata Kazuo, Yamori Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 Potential Effects of Soy Isoflavones on the Prevention of Metabolic Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5863 ~ 5883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26195863	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 -
1. 著者名 Bajerska Joanna, Lagowska Karolina, Mori Mari, Regula Julita, Skoczek-Rubińska Aleksandra, Toda Toshiya, Mizuno Naho, Yamori Yukio	4. 巻 152
2. 論文標題 A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of the Effects of Soy Intake on Inflammatory Markers in Postmenopausal Women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 5 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jn/nxab325	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 Yamori Yukio, Sagara Miki, Mori Hideki, Mori Mari	4. 巻 10
2. 論文標題 Stroke-Prone SHR as Experimental Models for Cardiovascular Disease Risk Reduction in Humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2974~2985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10112974	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 -
1. 著者名 Takemoto Nozomi, Millman Jasmine, Uema Tsugumi, Yamakawa Fusae, Okamoto Shiki, Mori Mari, Mori Hideki, Nakamura Koshi, Yamori Yukio, Masuzaki Hiroaki	4. 巻 181
2. 論文標題 Analysis of spot urine biomarkers and association with body weight in Japanese elementary schoolchildren	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 3879 ~ 3888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00431-022-04604-7	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 -

1. 著者名 Ohishi Tomokazu, Miyoshi Noriyuki, Mori Mari, Sagara Miki, Yamori Yukio	4. 巻 27
2. 論文標題 Health Effects of Soy Isoflavones and Green Tea Catechins on Cancer and Cardiovascular Diseases Based on Urinary Biomarker Levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 8899 ~ 8899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27248899	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 -

1. 著者名 Mori Mari, Sagara Miki, Mori Hideki, Yamori Yukio	4. 巻 1370
2. 論文標題 Grading of Japanese Diet Intakes by 24-Hour Urine Analysis of Taurine and Soy Isoflavones in Relation to Cardiovascular Risks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol Taurine12	6. 最初と最後の頁 173 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-93337-1_17	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 -

1. 著者名 Yamagata Kazuo, Yamori Yukio	4. 巻 75
2. 論文標題 Inhibition of Endothelial Dysfunction by Dietary Flavonoids and Preventive Effects Against Cardiovascular Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000000757	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12件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yukio Yamori, Miki Sagara, Hideki Mori, Mari Mori
2. 発表標題 Magnesium and Taurine, first Proven to Be Preventive Nutrients in Stroke-prone Rat Models, Were 24-hour Urinary Bio-Markers Associated with Lower Cardiovascular Risks World-Widely and Also in Japanese and Mediterranean Populations.
3. 学会等名 International Society of Hypertension 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 家森 幸男
2. 発表標題 日本食と地中海食、どちらが世界一の長寿食か？
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 家森 幸男
2. 発表標題 24時間尿のマグネシウムとタウリンは心血管代謝リスクと和食摂取の評価指標となり得るか
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森真理、相良未木、荒井喜美、森英樹、家森幸男
2. 発表標題 世界的規模で採取した24時間尿中タウリンとマグネシウム増加と循環器疾患リスク低減との関係
3. 学会等名 第7回国際タウリン研究会 日本部会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 家森幸男
2. 発表標題 "先制栄養" で薬剤師が拓く未来一測って伸ばせる健康寿命
3. 学会等名 第59回日本薬剤師会中国四国支部大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 家森幸男
2. 発表標題 「動脈硬化予防食としての日本食－地中海食との共通の長所と短所
3. 学会等名 日本循環器学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukio Yamori
2. 発表標題 Urinary Biomarker Analyses on Japanese, Mediterranean and Euro-Western Populations: Which is Better for Post-pandemic Longevity?
3. 学会等名 Hypertension Kyoto 2022 (ISH 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukio Yamori
2. 発表標題 How to Eat Wisely Our Asian Diet for Living Healthy Long Life with Less Cardiovascular Risks (CVR)
3. 学会等名 Hypertension Seoul 2022 (KSH2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukio Yamori
2. 発表標題 SHRSP Research For Cardiovascular Disease Prevention
3. 学会等名 Society for Hypertension Related Disease Model Research: Cardiovascular Diseases Model Satellite 2022. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 家森幸男
2. 発表標題 世界の24時間尿バイオマーカーの分析で分かった主要血管病の予防と健康長寿
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 家森幸男
2. 発表標題 “令和食” 美しいバランス食を世界の長寿食に
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 家森幸男
2. 発表標題 世界の長寿地域とコロナ禍から学ぶ“賢食”術
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 家森 幸男 監修、森 真理	4. 発行年 2021年
2. 出版社 集英社インターナショナル	5. 総ページ数 216
3. 書名 遺伝子が喜ぶ「奇跡の令和食」	

1. 著者名 家森 幸男	4. 発行年 2021年
2. 出版社 NHK出版	5. 総ページ数 184
3. 書名 ころをよむ 健康長寿の“賢食”術 冒険病理学者、世界で健診する	

1. 著者名 家森 幸男	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文藝春秋	5. 総ページ数 240
3. 書名 80代現役医師夫婦の賢食術	

〔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	森 真理 (MORI Mari) (70399343)	東海大学・健康学部・特任准教授 (32644)	

	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 協力者	田原 康玄 (TABARA Yasuharu) (00268749)	静岡社会健康医学大学院大学・社会健康医学研究科・教授 (23806)	
研究 協力者	戸田 登志也 (TODA Toshiya) (80576223)	武庫川女子大学・食物栄養科学部・教授 (34517)	

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			
ポーランド	Poznan University of Life Sciences			