

氏名	瀬崎 彩也子
学位の種類	博士 (栄養科学)
学位番号	第18号
学位授与年月日	令和5年3月20日
学位論文名	国際機関データベースを用いた地中海食スコアに関する国際比較研究
論文審査委員	主査 教授 北川 元二 副査 藤原 奈佳子 副査 教授 塚原 丘美 副査 教授 下方 浩史

論文内容の要旨

以前は先進国における栄養過多、発展途上国における栄養不足と二極化していたが、近年では1つの国の中で栄養過多と栄養不足が同時に起こる「栄養の二重負荷」が起きており、適切な食事を簡便に知ることのできる食事スコアの発展は急務である。本研究は国際データベースを用いて、世界無形文化遺産にも登録されており健康的な食事パターンであるとされる地中海食と、非感染性疾患のうち世界で最も死亡率の高い虚血性心疾患（IHD）や、健康寿命延伸との関連を明らかにするため以下3つの地球規模の国際比較研究を行った。

研究1は地中海食スコアとIHD発症率との横断的な関連について明らかにすることを目的とした。食品供給量データは国連食糧農業機関の食糧需給データベース（FAOSTAT）から入手時点で最新のデータを用いた。地中海食スコアは0-9点で地中海食への遵守度を表し、スコアの算出はTrichopoulouらの方法を一部改変し行った（N Engl J Med, 2003）。FAOSTATより1000kcal当たりの野菜類、豆類、果物・種実類、穀類、魚類、オリーブオイルの国別供給量の計算を行い、中央値以上は1点、それ以下を0点とし、肉類と乳製品は逆転項目として中央値未満を1点とした。ワインは50g以上を1点とした。各国の人口10万人当たりの年齢標準化IHD発症率・死亡率はGlobal Burden of Disease（GBD）2015データベースから入手した。データの揃った人口100万人以上の132カ国を解析対象とした。世界で地中海食スコアは1点から8点に分布しており、必ずしも地中海沿岸地域で高い点数ではなかった。地中海食スコアは全ての調整項目を加えた後もIHD発症率と有意な負の関連を示した（ $\beta = -26.371 \pm 8.627$, $p < 0.01$ ）。

研究2として、地中海食スコアとIHDとの関連について縦断的な検討を行った。スコアの算出は研究1と同様の方法を用いた年齢標準化IHD発症率・死亡率はGBD2017データベースから入手した。全てのデータの揃った人口100万人以上の137カ国を対象に、1990年から2017年までの縦断データについてIHD発症率・死亡率を目的変数に解析を行った。地中海食スコアとIHD発症率・死亡率のGBD地域分類および世界全体の分布を示したグラフでは、近年世界全体でのスコアは上昇していることが明らかになった。また、IHD発症率と死亡率はアジア諸国、オセアニア、サ

ハラ以南諸国以外において世界的に減少傾向があった。地中海食スコアと IHD 発症率の関連をみた解析では、調整因子を全て加えたモデルにおいて有意に関連していた ($-1.01 \pm 0.27, p < 0.001$)。同様に、調整因子を全て加えたモデルにおいて地中海食スコアと IHD 死亡率との間には有意な関連があった ($-0.73 \pm 0.34, p < 0.05$)。結果より、地中海食が IHD リスク低下に関連することが、横断解析と同様に縦断解析においても国際比較研究で確認された。

近年になり、生活環境や所得、教育、医療技術の向上により、平均寿命が伸び続ける一方で 2000 年以降、健康寿命の増加は平均寿命の増加に追いついていないと報告されていることから、研究 3 として国際機関のオープンデータベースを用いて地中海食スコアと健康寿命との関連について検討を行った。地中海食スコアは研究 1、2 と同様に算出した。各国の食品供給量データは FAOSTAT から、各国の健康寿命は GBD2019 データベースから入手した。全てのデータの揃った人口 100 万人以上の 130 カ国を対象とし、2009 年をベースラインとした 2019 年と、線形混合モデルを用いて解析した。横断解析において、全ての共変量で調整した後もスコアは健康寿命と有意に正の関連を示した ($\beta = 1.106 \pm 0.347, p < 0.01$)。縦断的解析でも、すべての共変量で調整した後もスコアと健康寿命の間に有意な正の関連が見られた ($0.829 \pm 0.239, p < 0.001$)。10 年間の国際的なデータを用いた解析に基づく本研究の結果は、地中海食の遵守が健康寿命の延伸と関連することを示唆している。

以上 3 つの研究から、GBD や FAOSTAT 等の国際機関データベースを用いた比較研究により、非感染性疾患のうち世界で最も死亡率が高い虚血性心疾患と、生涯のうち健康な期間と定義される健康寿命について、地中海沿岸地域の食事への遵守度を表す地中海食スコアとの関連を明らかにした。横断的および縦断的な解析結果より、地中海食スコアは虚血性心疾患発症率、死亡率ともに負の関連があり、健康寿命とは正の関連がみられたことから、肉類や乳製品の摂取を控え、野菜・果物類、魚類や穀類を中心とする食事である地中海食パターンが虚血性心疾患のような非感染性疾患罹患・死亡を抑制し、健康寿命を延伸する可能性があることが推察された。

論文審査の結果の要旨

栄養学の研究において栄養素や食品成分の有用性についての研究は多いが、食事パターンの健康や疾病予防における知見は重要である。食事パターンは、食品や料理の組み合わせを評価する方法であり、食品群同士の摂取頻度や量の関連をみている。単一の栄養素として考えるのではなく、複数の栄養素や他の成分との組み合わせからなる食事の効果として捉えることができる。食事に関する疫学研究においても単一の食品や栄養素ではなく、食事全体を評価する「食事スコア」を用いての研究が近年目覚ましい。食事パターンに関する研究の代表としては、地中海沿岸地域の人々が他地域よりも循環器疾患の罹患・死亡率が低いことに着目し、ギリシャの研究者を中心に定義された「地中海食スコア」がある。食事パターンにはその他、アメリカの食事指針を反映した Healthy Eating Index (HEI) や高血圧予防を目的として作られた Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) スコアなどがある。さらに和食、Okinawa 食が平均寿命の延伸につな

がることから日本食パターン・和食スコアについても研究が進められている。そして、いくつかの食事パターンにより全死亡、がん死亡、循環器疾患死亡等のリスクが低下することが報告されている。

このなかで、地中海食は、地中海沿岸の国では高脂肪食を食べているにもかかわらず、血中コレステロール値が低く、動脈硬化による狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患や脳血管障害が少ないことが報告され、注目されるようになった。地中海食で豊富に使用するオリーブオイルは、不飽和脂肪酸を多く含んでいること、飽和脂肪酸を多く含む肉の摂取量が少ないこと、野菜や果物などの植物性の食品を多く摂取するために抗酸化作用が強いことなどが、健康に良い理由であると考えられている。伝統的な地中海式食生活は、オリーブオイル、果物、ナッツ類、野菜、穀物を多く摂取し、乳製品、赤身肉、加工肉、菓子類の少ない摂取、そして適度にワインを食事と一緒に摂取することを特徴としている。これまでに多施設・多国間共同研究として観察研究や2次予防を評価するための研究で、地中海式食生活は心血管イベントに関して有益であることが示されている。しかしながら、全世界を対象とした国際比較研究は実施困難であり実施されてこなかった。近年、国際的な健康や生活習慣に関する情報データベースの構築が進み、一定の限界はあるが食事パターンの国際比較が可能になってきた。今回の研究では、地中海食パターンにどの程度一致した食事パターンをとっているかを表す地中海食スコアを用いて地中海食スコアと虚血性心疾患との関係について横断研究と縦断研究、さらに健康寿命との関連について検討している。本博士論文では、以下の3つの研究について述べられている。

(研究1)各国・地域の地中海食スコアの算出のため、国連食糧農業機関のデータベース(FAO STAT)の食品供給量と総エネルギー摂取量のデータを用いた。また、虚血性心疾患の発症率はGlobal Burden of Diseases (GBD)データベースから求めた。地中海食スコアはアジア、アフリカ諸国において高く、地中海沿岸地域国では必ずしも高くなかった。種々の潜在的交絡因子を調整したモデルでも地中海食スコアが高いほど虚血性心疾患のリスクが低くなった(スコア1あがることで虚血性心疾患のリスクが6.5%さがる)。また、地中海食スコアの方が喫煙や肥満等の因子よりも虚血性心疾患の発症率に対する関連が強かった。その一方、地中海食スコアの高い国においてワインやオリーブオイル、穀類の供給量が少なく、地域による宗教的な影響も含めた食習慣の影響があることを述べている。地中海食を構成する食品群の中で虚血性心疾患の発症により強い影響を及ぼす食品群が地域あるいは食習慣により異なることを考慮する必要性がある。

(研究2)では、研究1の結果を発展させ、地中海食スコアと虚血性心疾患の発症率について1990年から2017年までの27年間の縦断解析を行っている。地中海食スコアは全世界的に2005年以降漸増傾向にあり、虚血性心疾患の発症率・死亡率は、1990年以降に減少傾向がみられていた。社会経済的指標や生活習慣指標を調整した後でも地中海食スコアは虚血性心疾患の発症率・死亡率と有意の負の関連を示した。また、年度による交互作用は認められず、地中海食スコアが虚血性心疾患に与える影響は1990年以降一定であることが示唆された。地域によっては、地中海食スコアが相対的に高いのに虚血性心疾患の発症率・死亡率の高い地域が認められたが、身体活動量、教育歴、宗教(特にイスラム教)の影響が関係していると考察している。研究の限界としては、研究1とも共通するが、個人データではなく国別データを用いているために、年齢、性、人種な

どの解析は不可能である点、食品のデータは食品摂取量ではなく食品供給量を用いているため個人の摂取量を反映できていない点、地中海食スコアの算定方法が摂取量の中央値に基づいており、他の集団との単純比較に問題点があることを挙げている。今後、地中海食スコアをはじめとする健康食パターンあるいは特定の疾患の予防に有効な食事パターンを検討する際には、国際的にある程度統一された基準でデータ収集を行い、食品群の選定も含めて新たな研究が期待される場所である。さらに、食事パターンの検討と特定の食品、栄養素の有用性データをどのように評価していくかも今後の課題かと考える。また、どのような食事パターンが、どのような性別、年齢別等のどのような層の疾病予防、健康寿命の延伸につながるかの解析も今後の課題と考える。

(研究3)では、地中海食スコアと平均寿命と健康寿命との関係についての国際比較を行っている。地中海食スコアと平均寿命および健康寿命の間には有意の正の関連がみられた。さらに、肥満率、喫煙率、身体活動などの生活習慣指標や教育年数、微小粒子状物質濃度、GDP、高齢化率などの社会経済的指標および食事パターンに大きな影響を及ぼすと考えられるイスラム教人口の割合を調整した後も地中海食スコアと平均寿命および健康寿命の間には有意の正の関連がみられた。また、10年間変化を用いた縦断的分析では地中海スコアと年との間には有意の交互作用は認められなかったとしている。地中海食が長寿に良い影響を与えている理由として、地中海食が非感染性疾患の予防、身体機能や認知機能の維持に有用な食事パターンであることが関係していると考察している。さらに、地中海食を国際的に様々な地域に導入するにあたっては、食品へのアクセシビリティ、持続可能性、食文化、宗教的な制約を考慮する必要があることを述べている。実際に、地域別の地中海食の導入状況を検討する場合に、その地域の実情に応じて地中海食スコアを構成する食品群の一部を除外して行う必要性についても述べている。今後の課題として地中海食の国際的研究を基盤に、地域の特性を考慮した疾患別食事パターンスコアの開発が必要であると思われた。

以上の研究から地中海食に代表される、肉類や乳製品を減らし、野菜・果物類、魚類や穀類を中心とする食事パターンは虚血性心疾患に代表される非感染性疾患の発症率、死亡率を低減させ、健康寿命の延伸に寄与することが明らかになった。本研究は国際専門誌に掲載され、国際的にも重要な成果と言える。本研究では、世界の国々の食文化の保護や持続可能性と健康維持・増進を両立させていく過程で、それぞれの地域で最適な食事を目指すことが重要であることを述べており、世界が直面している食に関する諸問題に関する学識が十分備わっていることを示している。

本論文中の研究手法、統計学的手法は適切であり、その解釈も論理的である。また、論文の文章表現、体裁、論旨、図表、要旨、引用した論文の解釈なども適切である。また、多くの英語論文の筆頭著者になっており、十分な語学力を有していると判断できる。当該分野の先行研究については十分に考察し、独自の視点から問題点を指摘し、その解決につながる考察を行っている。以上のように、本研究は、博士(栄養科学)の学位を授与するに十分な内容であると同時に、当該研究者は、栄養疫学分野の研究を实践できる管理栄養士として今後の活躍が期待される。