

## 【別紙 1】

### 論文の内容の要旨

論文題目     Amino acid intake in Japanese population and its health effect  
                  (日本人におけるアミノ酸摂取量と健康への影響)

氏 名     須賀 ひとみ

#### 背景および目的

アミノ酸はたんぱく質の構成要素であるとともに、各種ホルモンの前駆物質であるなど、多様な生体作用を持つ。たんぱく質を構成する 20 種類のアミノ酸のうち、10 種類はヒトの体内で合成できない必須アミノ酸であり、食事から摂取する必要があることから、これまで必須アミノ酸の摂取量と数々の健康状態との関連が検証されてきた。しかし、それらの研究のほとんどはアミノ酸サプリメントやアミノ酸制限食を使用した介入研究であり、習慣的なアミノ酸摂取量と健康状態との関連を検証した研究は少ない。その原因として、アミノ酸摂取量を推定するために必要な妥当性の高い測定法が少ないことがある。そこで本研究は

目的 1 : 習慣的なアミノ酸摂取量を推定するために必要なアミノ酸データベースを開発する (第 2 章)

目的 2 : 開発したアミノ酸データベースと自記式食事歴法質問票を用いて推定したアミノ酸摂取量の妥当性を検証する (第 3 章)

目的 3 : 若年期および中年期女性を対象にして習慣的トリプトファン摂取量がうつ病の発症に及ぼす影響を検討する (第 4 章)

ことを目的とした。

#### アミノ酸データベースの開発 (目的 1 ; 第 2 章)

日本人における習慣的なアミノ酸摂取量の推定を行うため、「日本食品標準成分表 2010」をもとにしてアミノ酸データベースを開発した。

「日本食品標準成分表 2010」に記載されている 1878 食品のうち、アミノ酸含有量が欠損しているのは 1541 食品である。そのうち、100 g 当たりたんぱく質含有量が 0 である 70 食品を除外した 1471 食品を対象に、Rand の strategy による置き換え法を用いてアミノ酸含有量を推定した。まず、食品中に含まれるアミノ酸含有量を測定している研究の文献を PubMed 等で検索し、同一の食品の値を当てはめた (Step 1)。文献が存在しない食品については、the United States' Department of Agriculture (USDA) food composition tables から同一の食品の値を当てはめ (Step 2)、同一の食品が存在しない場合は、生物学的に類似した食品の値を当てはめた (Step 3)。加工食品に対しては原材料の割合からアミノ酸含有量を計算した (Step 4)。以上の方法においても当てはめることができない場合は欠損値とした。

上記の方法において 1100 食品のアミノ酸含有量を推定することができた。当てはめができなかった 371 食品のうち、54 食品 (14.6%) は 100g 当たりのたんぱく質含有量が 1g 未満であること、また 173 食品 (46.6%) については国内 3 地域の男女各 92 名を対象に 16 日間の食事記録を行った研究において摂取されていないことから、総アミノ酸摂取量推定における欠損の影響は少ないものと思われた。加工食品、調味料において当てはめができる食品が見つからない傾向を認めた。

以上により、日本において摂取されている主な食品のアミノ酸含有量に関するデータベースが完成し、日本人における習慣的アミノ酸摂取量の推定が可能となった。

### 自記式食事歴法質問票 (DHQ) で推定したアミノ酸摂取量の妥当性の検証 (目的 2 ; 第 3 章)

日本人の食品および栄養素摂取量を推定可能な自記式食事歴法質問票 (self-administered diet history questionnaire: DHQ) を用いた習慣的アミノ酸摂取量の推定を可能とするため、2 章で開発したデータベースを DHQ の栄養素摂取量推定プログラムに取り込むとともに、DHQ で推定されたアミノ酸摂取量の妥当性を国内 3 地域の男女各 92 名を対象に行った 16 日間食事記録 (dietary record: DR) を習慣的摂取量の基準として検証した。

DHQ では 150 食品の摂取量を推定することができるが、その摂取量推定のために 219 の個別食品の食品成分値が使用されており、第 2 章で開発したデータベースのアミノ酸含有量を組み入れることで、DHQ においてアミノ酸摂取量の推定が可能となった。

DHQ で推定されたアミノ酸摂取量の妥当性は、国内 3 地域 (長野、鳥取、大阪) に居住する 31 ~69 歳の女性 92 名と 32~76 歳の男性 92 名を対象として、各季節に非連続 4 日間 (計 16 日間) にわたって実施された DR と各季節に 1 回実施された DHQ のデータを使用して検討した。アミノ酸摂取量と疾病発症等との関連を検証した先行研究において、アミノ酸摂取量は粗値、エネルギー調整値、または総蛋白摂取量に占める割合 (%たんぱく値) で表現されることが多いため、ここでは粗値、残差法によるエネルギー調整値、%たんぱく値での妥当性を検証することとした。

DHQ、16 日間 DR におけるエネルギー、たんぱく質、18 種類のアミノ酸および芳香族、含硫アミノ酸摂取量は DHQ、DR で算出した食品摂取量と日本食品標準成分表 2010 および第 2 章で開発したアミノ酸データベースを用いて推定した。妥当性の検証は 16 日間 DR の平均値を対照として、1 回目の DHQ (DHQ1) と 4 回の DHQ の平均値 (mDHQ) で算出した摂取量との比較を、集団平均値 (集団としての摂取量代表値の推定能力の指標)、Pearson 相関係数 (集団内の個人の順位付け能力の指標)、また個人レベルでの妥当性を評価するために級内相関係数、Bland-Altman plot を用いて行い、集団平均値の差については対応のある t 検定で有意差の有無を検証した。

DHQ1 で推定された集団の平均値は、エネルギー調整値においては、男性ではほとんどのアミノ酸で DR による推定値との間で有意な差を認めたが、女性では一部のアミノ酸を除いて有意な差を認めなかった。mDHQ で推定した平均値は男女ともほとんどのアミノ酸において DR による推定値との間で有意な差を認め、DHQ を繰り返すことによる集団摂取量推定能の改善は認めなかった。また、%たんぱく質値においては、男女ともに、ほとんどのアミノ酸で有意な差を認めたが、各方法で推定した摂取量平均の点推定値の差はごくわずか (0.03~0.39%) であり、%たんぱく質値を用いて集団の摂取量平均を推定することはおおむね可能であると思われた。mDHQ においても摂取量平均は DR に比較して有意な差を認めたものの、点推定値は DHQ1 より縮小した。DHQ1 における Pearson 相関係数については、男性においては%たんぱく質値で推定した場合の相関係数(中

中央値 0.43)がエネルギー調整値で推定した場合(中央値 0.32)より高い傾向を認めたが、女性の結果はその逆であった(%たんぱく値の中央値 0.32 に対し、エネルギー調整値の中央値は 0.42)。mDHQ による Pearson 相関係数は DHQ1 によるものより改善傾向を認めたが、有意な改善を認めたのは男性のエネルギー調整値のみであった。Bland-Altman plot では、男性において顕著な加算誤差を認めるとともに男女の粗値および女性の%たんぱく値において比例誤差を認めたこと、また DHQ1 および mDHQ を用いて算出した級内相関係数はほとんどのアミノ酸において低い値を示したことから、DHQ は個人レベルでの摂取量の推計は困難であるが、DHQ が目的とする集団内での個人の順位付けに関しては有用であると考えられた。

以上の結果から、DHQ によるアミノ酸摂取量推定値は、1 回の実施において集団内における個人の習慣的アミノ酸摂取量のランク付けを行うのに有効であるが、対象者の性別、推定を行うアミノ酸の種類によってはエネルギー調整値を使用する、%たんぱく値を使用するなど、摂取量の計算法に配慮する必要があると考えられた。

### 若年期および中年期日本人女性における習慣的トリプトファン摂取量とうつ発症との関連の検証 (目的 3 ; 第 4 章)

うつ病は国内における罹患者が増加傾向にあり、自殺のリスクファクターでもあることから、その予防、対策が強く求められている。近年うつ病の原因として、栄養摂取状況が注目されており、その中の 1 つに神経伝達物質のセロトニンの前駆物質である必須アミノ酸・トリプトファンが挙げられている。トリプトファン摂取制限食を用いた介入研究において、トリプトファン摂取量の制限によって気分の低下が引き起こされる可能性が示唆されたこと、またトリプトファンを含むサプリメントを使用した介入研究において、うつ病患者において気分の改善傾向を認めたことから、トリプトファンの摂取がうつ病の発症に関連していることが示唆されているが、先行研究はすべて通常の摂取量と異なる状況での介入研究であり、通常摂取される範囲においてのうつ病発症との関連は明らかにされていない。そのため、4 章では、若年期および中年期女性を対象に習慣的トリプトファン摂取量とうつ症状の発症の関連を明らかにすることを目的とした。

解析対象者は、日本国内 35 都道府県の栄養関連教育施設 85 施設に通う女子大生(平均年齢 18.1 歳、4278 名) およびその母(平均年齢 47.8 歳、3655 名)とした。トリプトファンおよび栄養素摂取量は DHQ の回答から推定した。うつ症状の有無については The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) 日本語版を用いて一般的に使用される 16 点以上と日本人の特性を考慮したカットオフ値である 19 点以上の 2 つのカットオフ値を使用して検証した。トリプトファンの摂取量に基づいて対象者を五分位に分け、ロジスティック回帰分析を用いてトリプトファン摂取量が最も少ない群を基準とし、各群のうつ症状ありの対象者のオッズ比を検討した。

CES-D スコアが 16 点以上の対象者は学生の 50%、母の 26.4%であった。うつ症状を認めた学生においては、認めない学生に対し、喫煙者、自覚的健康状態が悪い者、強いストレスを自覚しているものが多い傾向を認め、母においてはそれに加え、年齢が若く、身体活動量が少なく、夫と離婚または死別経験がある者が多い傾向を認めた。栄養素摂取量についてはうつ症状をもつ対象者においてエネルギー摂取量が多く、たんぱく質、トリプトファン、葉酸の摂取量が少ない傾

向を認めた。ロジスティック回帰分析において若年および中年期女性ともに、トリプトファン摂取量の最も多い群においては少ない群に比し、オッズ比がそれぞれ 0.62 ( $p < .0001$ )、0.67 ( $p < .0001$ )と有意に低下しており、この傾向は他のうつ症状発症に影響を与える因子（年齢、身体活動レベル、喫煙の有無、同居家族の有無、自覚的健康状態、ストレスレベル、既往歴の有無、葉酸、n-3系脂肪酸、エネルギー摂取量）で調整した後も同様（学生：オッズ比 0.64 ( $p = 0.0006$ )、母：0.73 ( $p = 0.02$ ))であった。CES-D スコア 19 点以上のカットオフ値で検証した場合もうつ症状あり、なし群における対象者の特性は 16 点以上の場合と同様であり、ロジスティック回帰分析においても若年及び中年期女性ともに、トリプトファン摂取量の最も多い群においては少ない群に比し、オッズ比の低下を認めた。

以上より、習慣的トリプトファン摂取量は日本人若年期および中年期女性においてうつ症状の発症と関連がある可能性が示唆された。今後、男性および高齢女性についての関連も検証する必要がある。

## **結論**

本研究では、日本人における習慣的アミノ酸摂取量を推定するための食品アミノ酸含有量データベースの開発を行ったうえで、DHQ で習慣的アミノ酸摂取量を推定できる仕組みを構築し、その妥当性の検証を行った。また、これらの仕組みを用いて、若年期および中年期女性において、少ないトリプトファン摂取量はうつ症状の発症と関連している可能性が示唆された。本研究で開発した習慣的アミノ酸摂取量の推定法は、食事からのアミノ酸摂取量と健康状態との関連を検証するために有用なツールであり、今後の活用が期待される。