

本田財団レポート No.108

第25回本田賞授与式 記念講演(2004年11月17日)

## 「研究進捗レポート：最良の食生活を求めて」

ハーバード大学パブリックヘルス校

栄養部門主任教授

ウォルター C. ウィレット

### **The Search for Optimal Diets: A Progress Report**

Commemorative Lecture at the Twenty-Fifth Honda Prize  
Awarding Ceremony on the 17th November 2004 in Tokyo

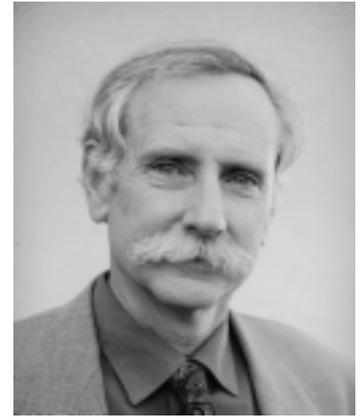
### **Walter C. Willett**

Professor of Epidemiology and Nutrition,  
Harvard School of Public Health

財団法人 本田財団

# ウォルター・C・ウィレット

ハーバード大学パブリックヘルス校  
栄養部門主任教授



**Professor of Epidemiology and Nutrition,  
Harvard School of Public Health**

## 略歴

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| 1945年    | 米国ミシガン州ハートで生まれる                 |
| 1970年    | ミシガン大学医学部で医学博士号                 |
| 1973年    | ハーバード大学公衆衛生大学院で修士号<br>(公衆衛生)    |
| 1980年    | ハーバード大学公衆衛生大学院疫学科で博士号<br>(公衆衛生) |
| 1980~84年 | ハーバード大学公衆衛生大学院衛生学科<br>助教授       |
| 1984~87年 | ハーバード大学公衆衛生大学院衛生学科<br>準教授       |
| 1986~92年 | ハーバード大学医学部 講師                   |
| 1987年~   | ハーバード大学公衆衛生大学院疫学<br>栄養学教授       |
| 1991年~   | ハーバード大学公衆衛生大学院栄養学<br>学科長        |
| 1992年~   | ハーバード大学医学部 教授                   |

## 受賞歴 (1990年以降)

|       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| 1994年 | 全米ガン協会よりガン予防賞                       |
| 1996年 | 米国予防腫瘍学協会より功労賞                      |
| 1997年 | 近代栄養学国際賞                            |
| 2001年 | ゼネラル・モーターズ・ガン研究基金よりチャールズ・<br>S・モット賞 |
| 2003年 | 国民薬学賞優秀賞 (公衆衛生研究・交流)                |

## 執筆活動:

|       |                                 |
|-------|---------------------------------|
| 1998年 | 「食事調査のすべて 栄養疫学 [第2版]」<br>(第一出版) |
| 2001年 | 「太らない、病気になる、おいしいダイエット」<br>(光文社) |

他に 900 以上の論文が出版されている

## Personal History

|         |  |
|---------|--|
| 1945    | Born in Hart, Michigan, USA  |
| 1970    | M.D. University of Michigan Medical School   |
| 1973    | M.P.H. Harvard School of Public Health   |
| 1980    | Dr. P.H. Harvard School of Public Health,<br>Epidemiology  |
| 1980-84 | Assistant Professor of Epidemiology, Department of<br>Epidemiology,<br>Harvard School of Public Health |
| 1984-87 | Associate Professor of Epidemiology, Department of<br>Epidemiology,<br>Harvard School of Public Health |
| 1986-92 | Lecturer in Medicine, Harvard Medical School   |
| 1987-   | Professor of Epidemiology and Nutrition, Harvard<br>School of Public Health                            |
| 1991-   | Chairman, Department of Nutrition, Harvard<br>School of Public Health                                  |
| 1992-   | Professor of Medicine, Harvard Medical School  |

## Awards (from 1990 onward)

|      |  |
|------|--|
| 1994 | American Cancer Society Cancer Prevention Award  |
| 1996 | Distinguished Achievement Award, American Society<br>for Preventive Oncology   |
| 1996 | John Snow Award, APHA  |
| 1997 | International Award for Modern Nutrition   |
| 2001 | The Charles S. Mott Prize for most outstanding recent<br>contribution related to the cause or prevention of<br>cancer. General Motors Cancer Research Foundation |
| 2003 | People's Pharmacy Award for Excellence in Research<br>and Communications for the public Health   |

## Publications:

|      |                              |
|------|------------------------------|
| 1998 | "Nutritional Epidemiology"   |
| 2001 | "Eat, Drink, and Be Healthy" |

other over 900 articles has published.

# 研究進捗レポート： 最良の食生活を求めて

2004年11月17日

ウォルター・C・ウィレット  
医学博士、公衆衛生学博士

みなさん、こんばんは。

今晚ここで本田賞を受賞できたことは大変な名誉でありまして、関係各位に深く御礼申し上げます。とりわけ、栄養疫学を通じて環境改善に取り組んできた人々の功労をお認めくださった本田財団の方々、今回の訪日に際して暖かいおもてなしをいただいた財団の伴さんと石原さんに謝意を表します。また本日は、私の日本の研究仲間の方々にも多数ご来席いただき大変嬉しく思っております。

講演に先立ちまして、食事と健康の関係について研究を重ねられている私の共同研究者諸兄に謝辞を捧げたいと思います。はじめにフランク・スピーザー博士です。博士は1976年、私の後年の研究の基礎となる女性看護師保健研究を開始されました。NHS研究の中心メンバーには、マイアー・スタンファー博士、グラハム・コールディッツ博士、デビッド・ハンター博士、ジョアン・マンソン博士、スー・ハンキンソン博士、エリック・リム博士、フランク・フー博士ら多くの研究者がおられます。この他にも、NHSは多くの研究者、博士研究員、学生の協力を得ておりますが、そのうち数名の方々のお名前は後ほど挙げさせていただきます。また、本田賞の既受賞者でこのたび私を推薦してくださったブルース・エイムス博士にも感謝いたします。エイムス博士は、私のみならず多くの研究者にとって知的インスピレーションの源泉であります。

本日は我々の研究成果をご紹介しながら栄養疫学の発展について述べたいと思います。個人と個人の知的交流から進歩がもたらされる点で、栄養疫学も他の科学分野と同じです。とくに食習慣の大規模研究を構想された故・平山雄博士の貢献は多大です。ここに故人の功績を称揚しておきたいと思います。

## 栄養疫学の進展

人類の疾病の原因解明を目的とする現代疫学の基礎は、イギリスのリチャード・ドール卿とその同僚たちによって築かれました。半世紀前、ドール卿は喫煙と肺ガンの関係に明瞭な因果関係のあることを立証した論文を発表されました。この論文が疾病原因の特定とその除去への試みという新しい研究パラダイムを開いたのです。

栄養疫学では疫学的方法を使って、疾病の発生と予防に関わる栄養素の役割を研究します。栄養疫学の発展を促したのは、国ごとの疾病罹患率の相違に関する研究です。ここで重要な事実は、主要な疾病のほとんどの罹患率が国によって大きく異なる点です。たとえば乳ガン为例にとりますと、アジア、南米、アフリカのほとんどの国では北欧に比べて5分の1未満の罹患率しかありません。これは国民1人当たりの脂肪摂取量と密接に関係しています。1960年代の日本では脂肪摂取が少なく、カロリー摂取量全体の10%程度だったため、乳ガン罹患率は極めて小さなものでした(図1)。

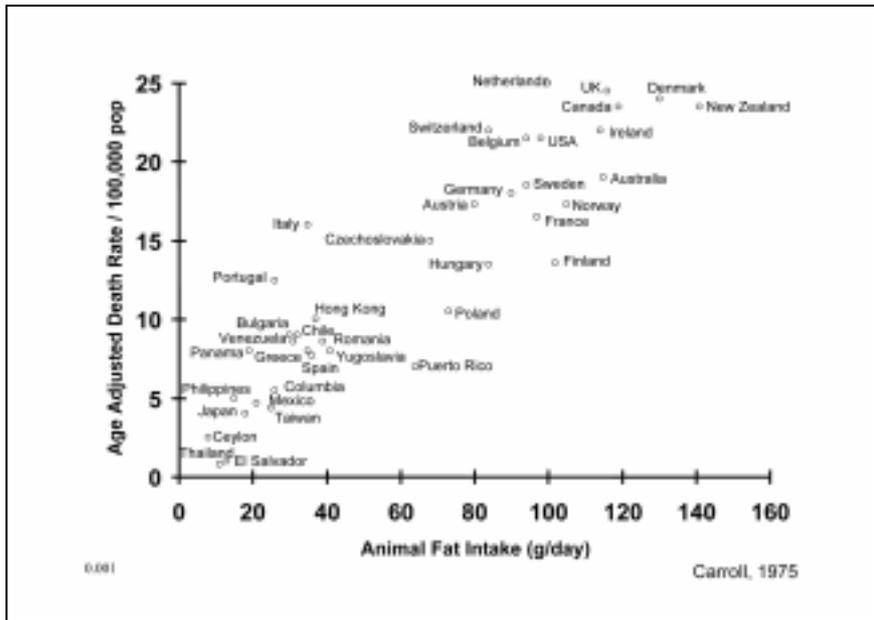


図1.

大腸ガン罹患率となれば各国間の差はさらに顕著です。この病気には動物性の肉の摂取が影響していますが、50年前の日本は世界でも最低レベルの大腸ガン罹患率でした(図2)。

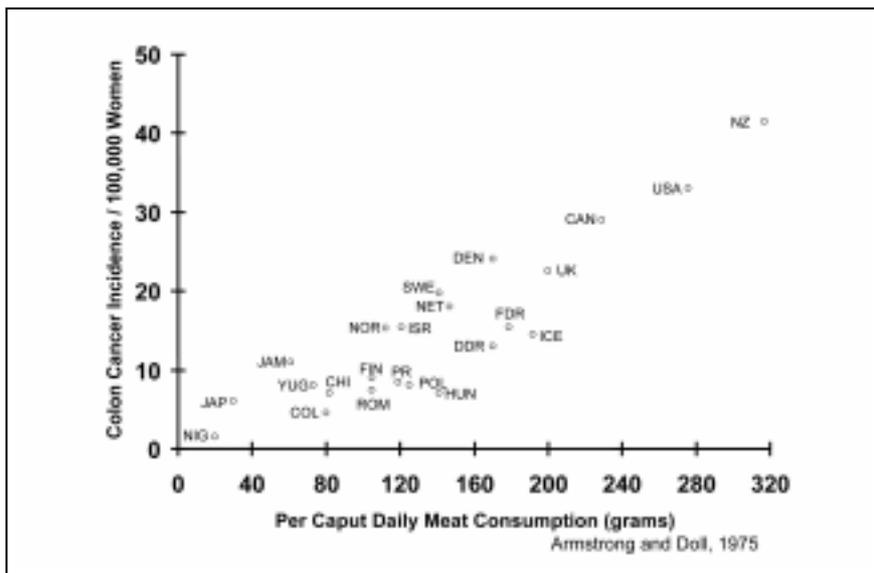


図2.

また、アンセル・キース博士の国際調査によれば、冠状動脈性心臓病(CHD)による死亡率は各国間で10倍以上もの開きがあります。CHDによる死亡率は日本やギリシャのクレタ島など地中海地域で低く、北欧やアメリカのおよそ10分の1です(図3)。

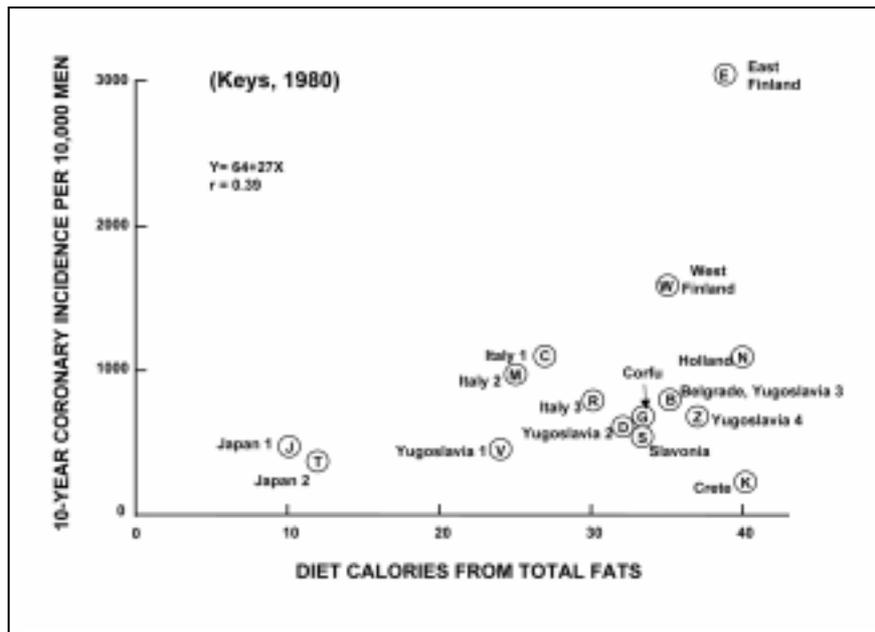


図 3 .

興味深いことに、最低死亡率のクレタ島でも、最高死亡率のフィンランド北部でも脂肪摂取量全体は高いのです。問題はその中味で、クレタ島の脂肪源はオリーブオイルであり、フィンランドの脂肪源はバターなのです。

各国間で食事と疾病発生率の相関性を考察する場合には、国民の身体的活動量や生殖パターンといった食生活やライフスタイルの違いを考慮に入れなければなりません。アジア、アフリカ、地中海諸国の伝統文化と欧米の伝統文化を一律に扱うことはできないからです。

疾病発生率の国際的な相違を説明するひとつの方法に遺伝学的要素の相違の研究があります。この方面の研究の代表は、疾病発病率の小さな国から大きな国へ移住した人の追跡調査です。調査事例のほぼすべてにおいて、ガンと心疾患の発病率は移民先の国の発病率に近づきます。たとえば、ハワイに移住した日本人の場合、移住後 2 世代経過した人々の乳ガン発生率は、アメリカのコーカソイド（白人）のそれに近くなります（図 4）。もちろん、すべてが移民の健康に悪いわけではなく、日本で極めて高い胃ガンの発病率はハワイ移住後、劇的に低下しています。こうした移民調査の重要な帰結は、ある集団に顕著な種類のガンや心疾患の発生が天与のものではなく、予防可能だという事実にあります。つまり、病因を取り除けば発病は避けられるのです。この事実が病因を特定しようという疫学者の研究意欲を高めたのです。

疾病発生率は、同じ国の中でも時間経過とともに大きく変化することもわかっています。たとえば、日本の大腸ガン発生率は急激に上昇し、現在ではアメリカのそれをも上回っています。疾病パターン急変動には目をみはらせるものがあります。逆に過去 80 年間でアメリカの胃ガン発生率は急激に低下し、死因として取るに足らないものとなっています。日本でもこれと同じ傾向が見られます。このからも、病気の発生が遺伝的要素よりも、環境やライフスタイルなどの要素に大きく左右されていることがわかつていくと思います。

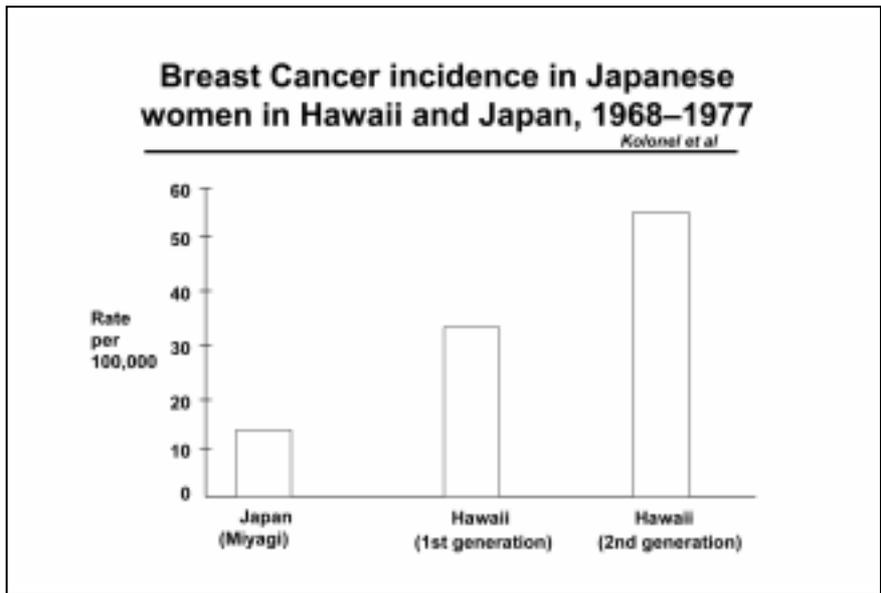


図 4 .

以上のような研究成果に基づき、栄養疫学者は重要な慢性疾患の原因の特定に力を注いできました。私の研究グループでは 3 つの大規模な前向き研究を行っています（図 5）。女性看護師保健研究（NHS）は 1976 年、フランク・スピーザー博士の指導の下、12 万 1 千人の女性を対象として経口避妊薬の長期的影響を調べることから始まりました。1989 年には 5 万 2 千人の男性と新たに 11 万 6 千人の若い女性を登録して、成人期早期におけるリスク因子の研究を開始しました。いずれの調査においても、2~4 年ごとに病歴、喫煙、身体活動量、食事に関するデータを収集し、主要疾病の発生について追跡調査しています。追跡調査により、食事の内容の変化、長期にわたる食生活の変化、喫煙の影響などを詳しく調べることができます。以上のデータのほか、足指の爪の切片と血液サンプルも採取します。前者は微量元素と重金属の摂取量を計測するために使用し、後者はホルモン分析や栄養分析、DNA による遺伝的危険因子の特定に使用します。

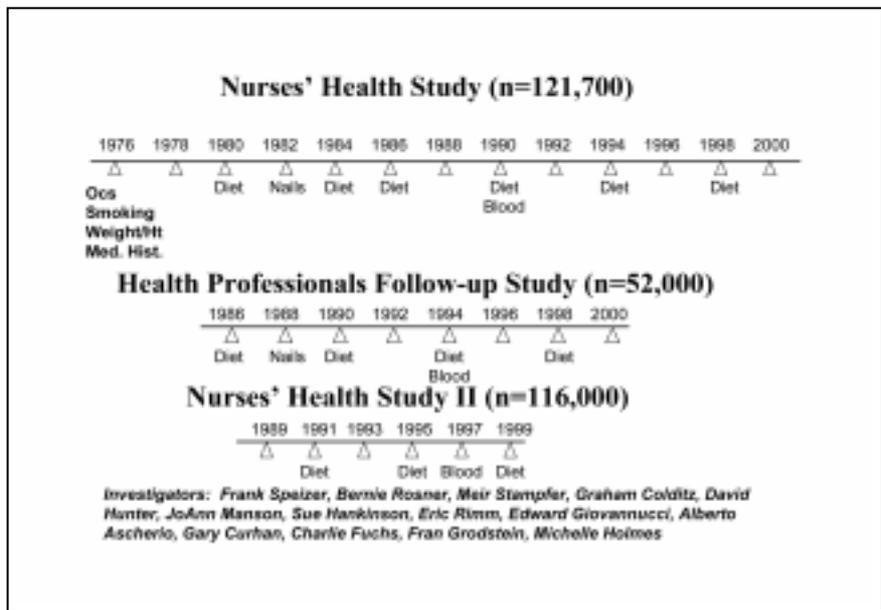


図 5 .

ガンや心疾患の研究には、大規模な人口集団を対象に、食事における栄養摂取行動を個人単位で計測することが不可欠です。しかも、調査方法は財政的に安価で、長期間継続可能でなくてはなりません。そのような方法の実現は至難の業です。多くの栄養疫学者は途方にくれていました。そして試行錯誤の末、食物摂取頻度調査票（FFQ）の改良版という活路を見出したのです（図6）。

For each food listed, fill in the circle indicating how often on average you have used the amount specified during the last year.

| DAIRY FOODS   | AVERAGE USE LAST YEAR              |                       |                                  |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |
|---|------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | Never, or less than once per month | 1-2 per mo.           | 3-4 per week                     | 5-6 per week          | 7-8 per day           | 9-10 per day          | 11-12 per day         | 13-14 per day         | 15-16 per day         | 17-18 per day         | 19-20 per day         |
| Skim or low fat milk (2 oz. glass)  | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Whole milk (2 oz. glass)  | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Cream, e.g. coffee, whipped (1 tsp)   | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Sour cream (1 tsp)  | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Non-dairy coffee whitener (1 tsp)   | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Sherbet or ice milk (1/2 cup)   | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Ice cream (1/2 cup)   | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Yogurt (1 cup)  | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Cottage or ricotta cheese (1/2 cup)   | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Cream cheese (1 oz.)  | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Other cheese, e.g. American, cheddar, etc., slice or as part of a dish (1 slice or 1 oz. serving) | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Margarine (pat), added to food or bread; exclude use in cooking                                   | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Butter (pat), added to food or bread; exclude use in cooking                                      | <input type="radio"/>              | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |

図6.

我々は一連のパイロット研究を通してアメリカ人の食生活に最も重要な食べ物を 130 品目選定し、調査票に記載しました。そして各品目に関して（ここ数日ではなく）過去 1 年にわたる平均摂取量を質問したのです。ガンと心疾患の発生に関係するのは食物の長期的な摂取傾向だからです。調査票には健康補助食品の摂取に関する詳細な質問も付け加えました。コンピュータによる処理時間や処理コストを節約するため、光学スキャンが可能なフォーマットを考案しました。調査票から得られた被験者の食物摂取データは大規模な食品成分データベースに取り込まれ、栄養素の摂取に関する分析情報へと変換されます。

FFQ に対しては、自由に生活している個人の食生活が計測可能かという懐疑が持たれていました。そこで我々は栄養摂取情報の妥当性を様々な方法で検証してきました。たとえば、年間 4 回 1 週間にわたり、数千人の標準調査票に対する回答者と、食事ごとに細大漏らさず食べたものを記録した回答者について、測定尺度として有意な数の回答を抽出して詳しく分析を行いました。その結果、前者の FFQ から算出された栄養摂取量と後者の食事記録から算出された栄養摂取量の間には、明らかな相関性が認められました。この詳細調査で得られたデータに補正を施すことにより、標準調査票をもとに算出された栄養摂取量を、より精密な栄養摂取に関する定量的測度に変換することも可能です（図7）。私の研究グループでは食事による栄養摂取と疾病リスクの関係を評価する際、調査データの測定誤差を修正するための統計手法をいくつか開発したのですが、ここで詳細に立ち入ることは控えたいと思います。

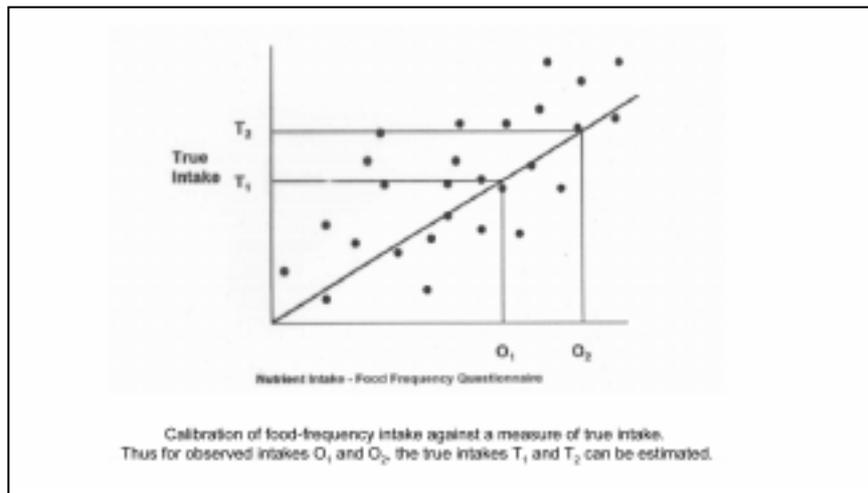


図 7 .

我々は食事による栄養摂取と、食事との関連が認められている血中要素の関係についても研究しています。たとえば、心疾患の危険因子となるホモシステインの血中濃度と、食事からの葉酸の摂取の間には予測可能な関係が存在します（図 8）。以上から予想されるように食事調査は長期にわたって繰り返し実施すればするほど、栄養摂取に関する測定精度は高まります。このようにして我々は、我々の開発した長期的な食事調査手法が有益な情報を提供し、人類の食事に関する様々な仮説の検定に利用できることを確信していきました。この確信こそが栄養疫学の進展に最も重要なステップとなったわけです。

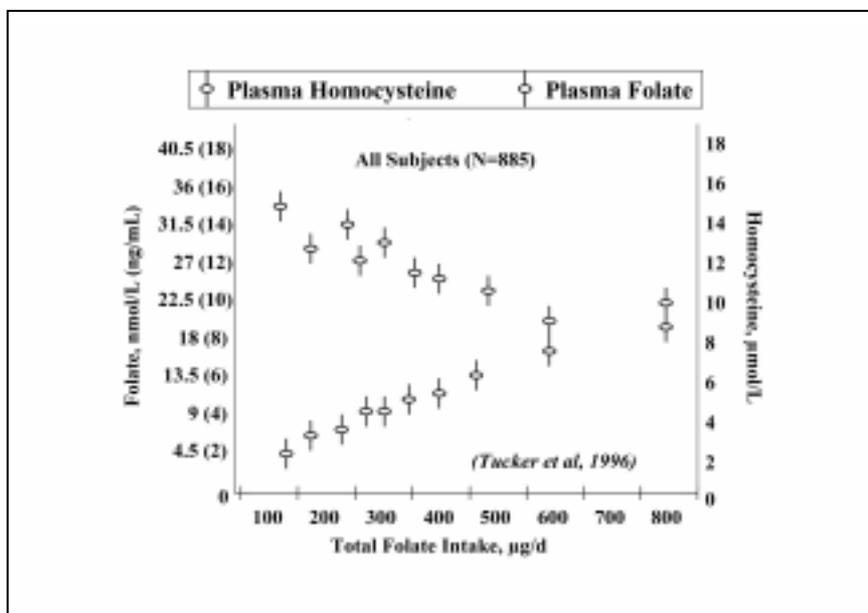


図 8 .

## 食事と疾病に関する研究成果

大規模な食事調査においては、心臓病、脳梗塞、糖尿病、ガン、腎臓結石、胆石、神経系の変性疾患（認知機能障害など）など様々な疾病の発症リスクと食事の関連について、様々な側面から研究しています。いくつかの例でご説明しようと思います。

### 心疾患

ファーストフードの普及に伴い、世界中の食べ物に普通に含まれるようになったのがトランス脂肪酸（トランス脂肪）です。トランス脂肪は、天然の液体植物油へ部分的に水素を添加して固体脂肪を作り出す過程で生成されます（図9）。



図9.

たとえば、アメリカのファーストフード会社は部分的水素添加を利用してフライドポテトを作り、世界中の店で販売しています。自然状態の不飽和脂肪酸の分子は湾曲していますが、部分的に水素を添加すると直線形に引き伸ばされ、生物学的機能が変化してしまいます（図10）。

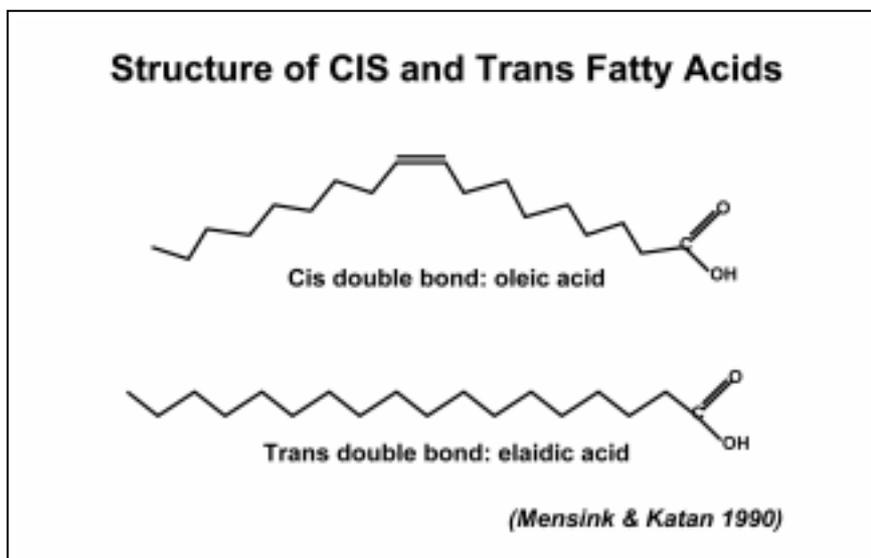


図10.

天然の不飽和脂肪には血中のコレステロール濃度を下げ、冠動脈の血栓や致命的な心拍異常の発生を抑える働きがあり、これが心疾患リスクを低減する効果を持っています。

私はこのように人工的な脂肪を食物に埋め込む部分的な水素添加の害悪が心配になり、70年代後半、トランス脂肪の研究を開始しました。女性看護師保健研究(NHS)で14年間にわたって追跡調査を行った結果、約千人の被験者が心臓病に罹りました。図11に示すように、トランス脂肪が心臓病を引き起こすリスクは非常に高くなります。炭水化物から同一のカロリーを摂取した場合、天然の一価および多価不飽和脂肪が心臓病を引き起こす確率は、予想どおり低いのです。したがって、食事に含まれるトランス脂肪を天然の不飽和脂肪に変えれば心臓病リスクは小さくなります。なお、お断りしておきますが、これ以降の図に示されている発病リスクはすべて相対的なものです。発病リスクは年齢、喫煙の有無、身体活動量など様々な因子によって異なるからです。

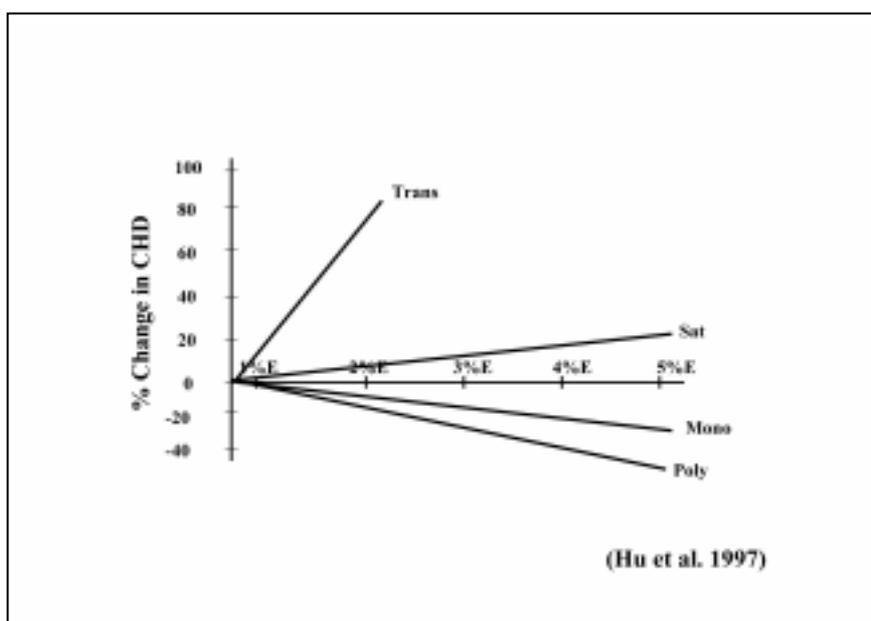


図 11.

心臓病が死因の第一位を占める西洋に比べ、日本では出血性脳卒中による死亡が多くなっています。日本人研究者の何人は、その主な理由は1950年代の日本の食生活を特徴付ける動物性タンパクと飽和脂肪の欠乏であると考えました。そのような研究者のひとりが磯博士です。博士は我々のコホート研究に参加して、この分野に関する研究を行われ、この仮説の正しさを証明されたのです(図12)。ここで別の見方をしますと、出血性脳卒中のリスクは、白米などに含まれる精製でんぷん質の高摂取によって高まり、逆に全粒小麦や玄米などの無精白穀物の食物繊維をたくさん摂れば低減します。魚類の摂取も脳卒中のリスクを和らげるのです(図13)。

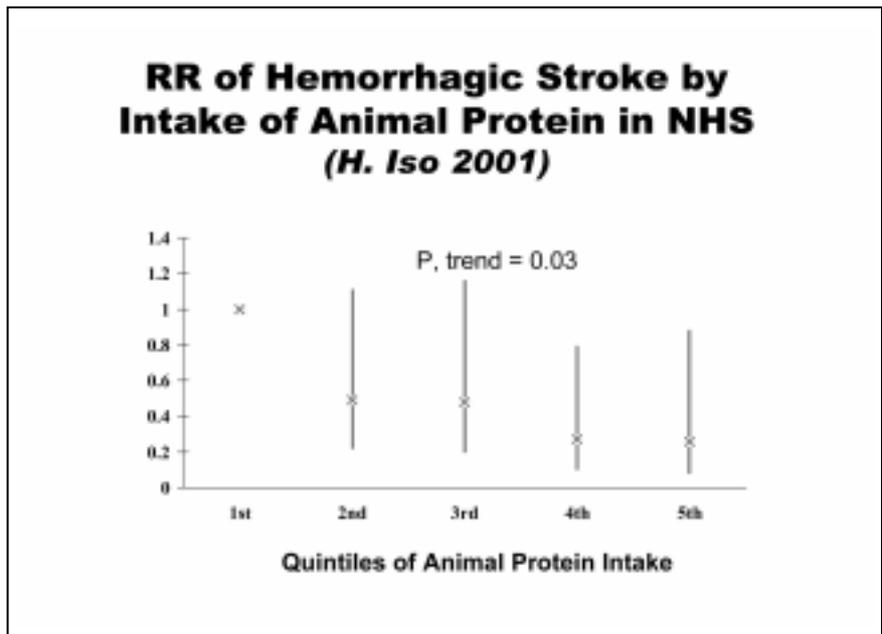


図 12.

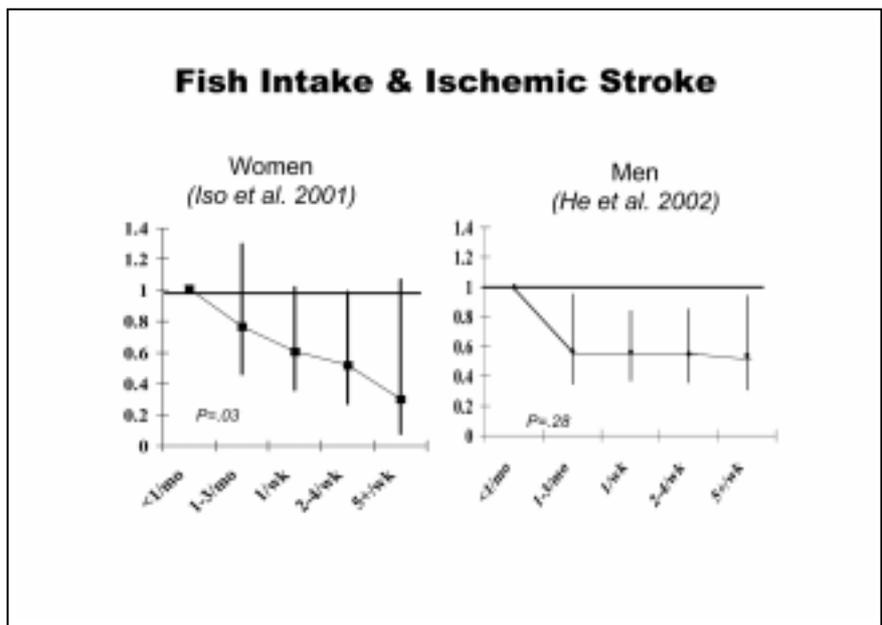


図 13.

## 2 型糖尿病

2 型糖尿病は成人、とくに肥満した人の罹りやすいタイプの糖尿病です。いま日米両国を含め世界中で急速に 2 型糖尿病の罹患率が増えています。近年まで罹患率の低かったアジア諸国ではこの病気がとくに深刻な健康問題になりつつあるため、ここで扱うことにしました。

2 型糖尿病の最大の原因は肥満です。図 1 4 の BMI (肥満度) 指数をご覧ください。アメリカでは最近、日系人の糖尿病罹患率が白人の罹患率を超えました。日系人の平均体重のほうが軽いにもかかわらず、そうなのです。日本でも糖尿病患者が増えていると聞いています。

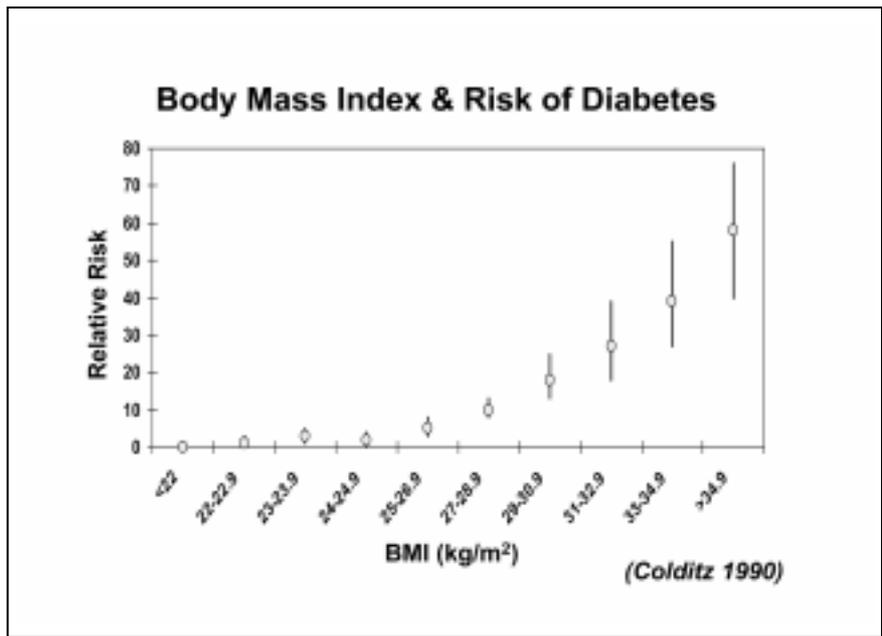


図 14.

この現象には、長年「俟約遺伝子」と呼ばれてきた遺伝的な変異が関与している有力な証拠が見つかっています。私のオーストラリアの研究仲間が、異なる人種グループから同じ体重で健康な成人男子を選んで詳しい調査を行ったところ、全員が完全に健康であるにもかかわらず、アジア系の被験者は欧州系、アラブ系の被験者の 2 倍のインスリン抵抗性（糖尿病の前兆反応）を持つことがわかりました（図 15）。

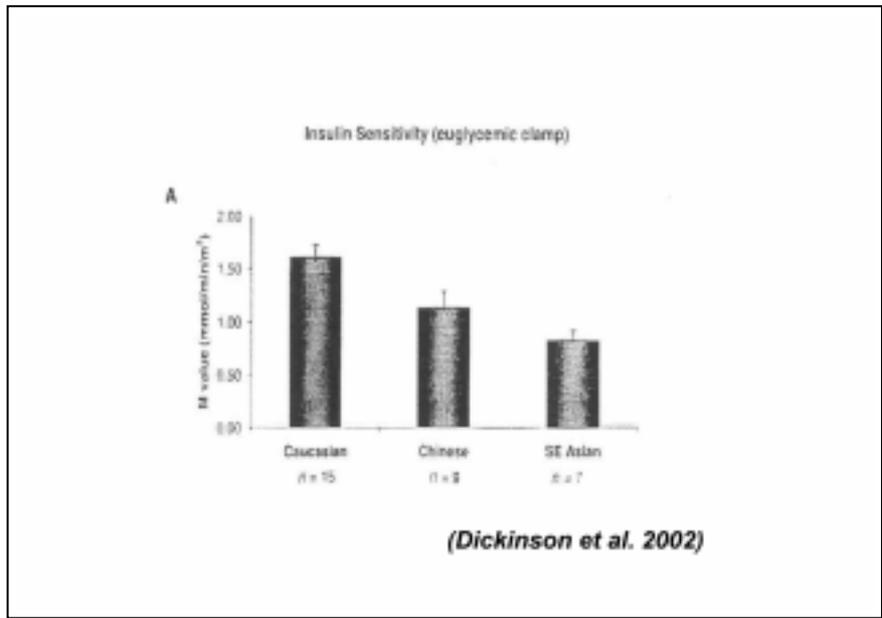


図 15.

同様に、アメリカのコホート研究でも、体重、食事、運動などのライフスタイルに関わる条件を同一にした場合、アジア系、ヒスパニック系の女性が 2 型糖尿病に罹る確率は 2 倍に高まることわかりました（図 16）。

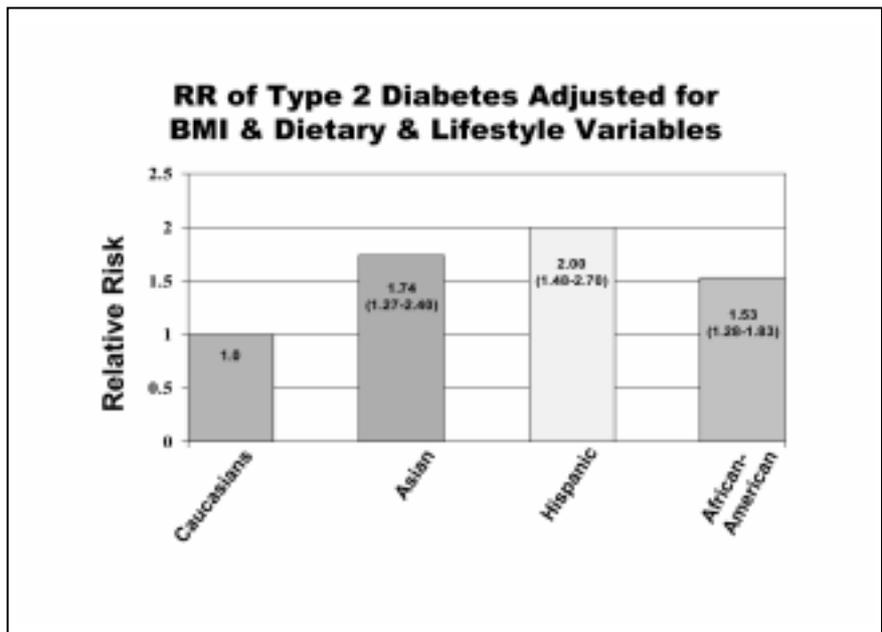


図 16.

数年前のアジア系人口の糖尿病罹患率は低く、糖尿病が予防不可能な病気でないことは確かです。我々はいま非遺伝的な因子の解明を進めています。食事面では先ほど挙げたトランス脂肪の摂取が原因のひとつです（図 17）。

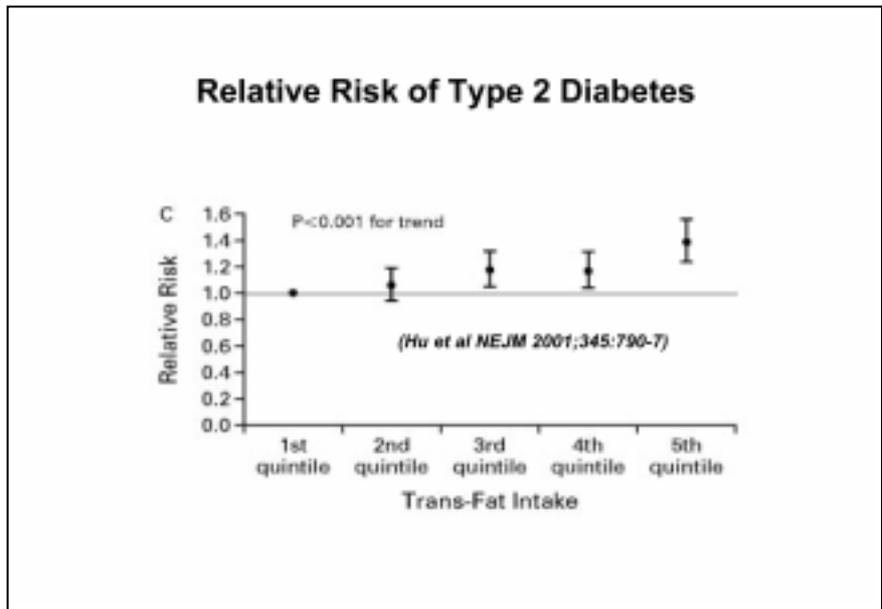
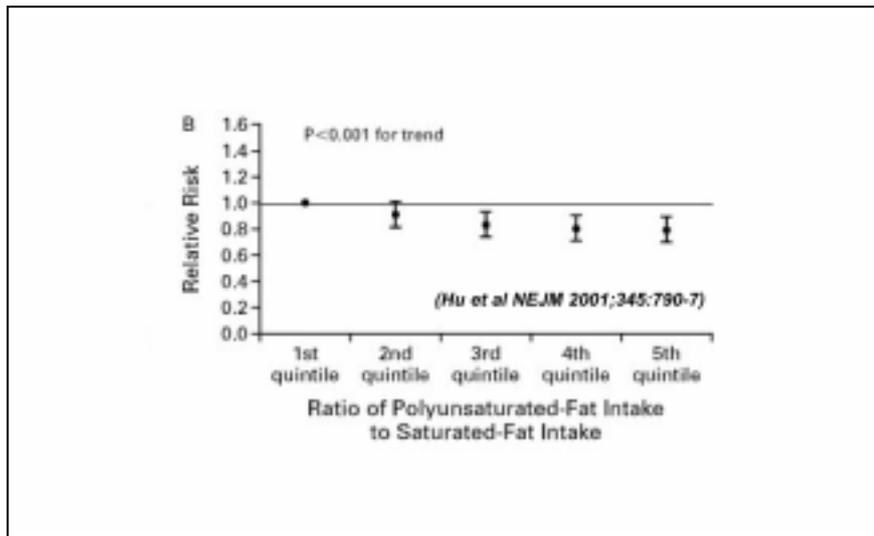
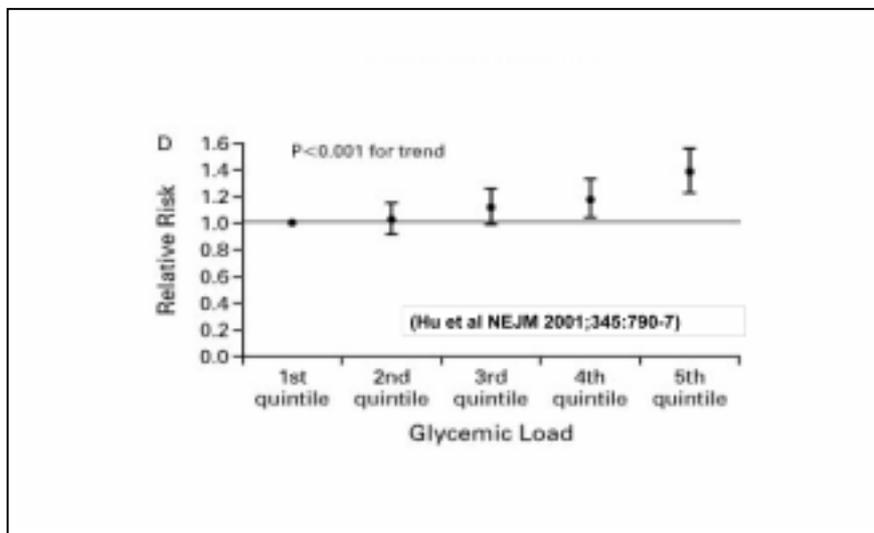


図 17.

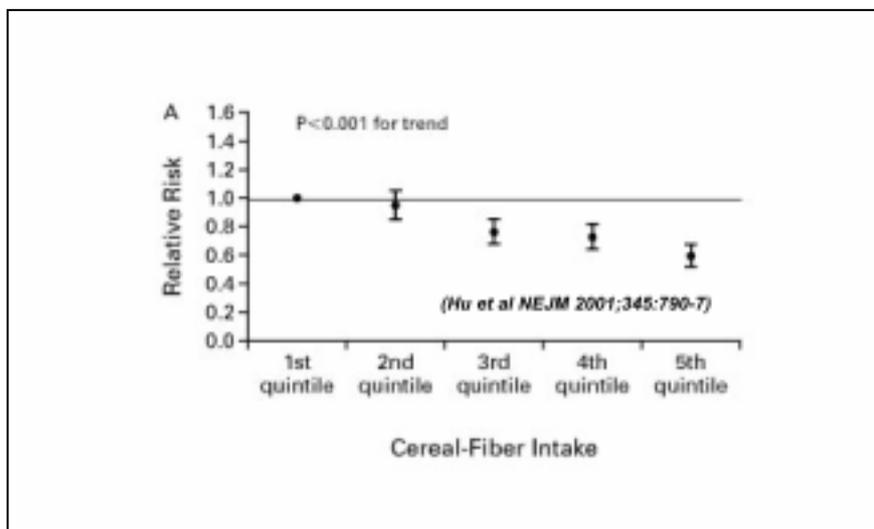
多価の不飽和脂肪が罹患率を低下させるのも、心疾患の場合と同様です（図 18）。食事による血糖負荷の上昇、すなわち精製でんぷん質と精糖の高摂取もまた、糖尿病の罹患リスクを高めます（図 19）。逆にシリアル食品に含まれる繊維は罹患リスクを低下させます（図 20）。



☒ 18.



☒ 19.



☒ 20.

シリアル繊維と血糖負荷の摂取を同時に調べると、白パンや白米を大量に食べる人のように、血糖負荷が高くシリアル繊維の摂取が足りない女性は、血糖負荷が低くシリアル繊維の摂取が多い女性に比べ、糖尿病の罹患リスクが 2.5 倍に上ります（図 2 1）。また、多くの人にとってコーラなどの砂糖入り炭酸飲料が主な砂糖摂取源になっていますが、これらの飲料を毎日飲む女性の 2 型糖尿病罹患リスクはそうでない人の 2 倍近くになります（図 2 2）。

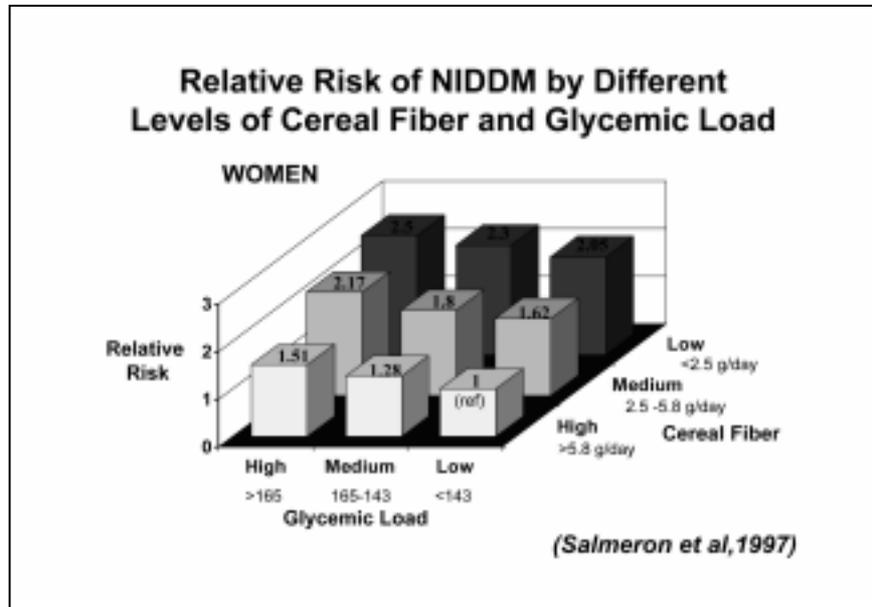


図 21.

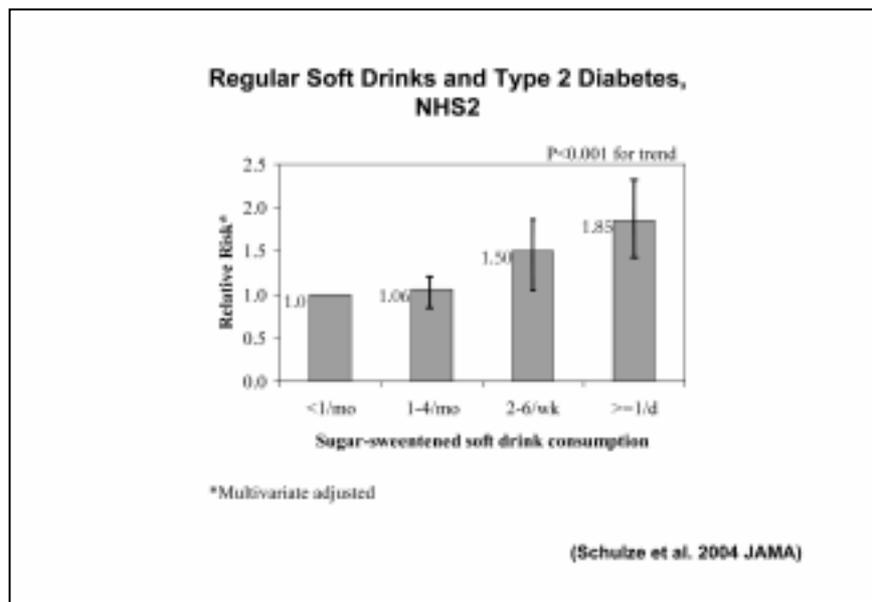


図 22.

この 10 年で最も重要な発見は、ある人のインスリン抵抗性が強ければ強いほど、血糖負荷の上昇がその人の代謝効果に悪影響を及ぼす事実です。精製でんぷん質や砂糖の高摂取により血糖値が急騰すると、インスリン抵抗性がブドウ糖の効率的な細胞への移動を妨げ、血中脂質に害が及びやすいのです。我々の行った大規模調査では、被験者のインスリン抵抗性を直接測定することはできないため、代わりに BMI（肥満度）指数を使って、インスリン抵抗性の原因と

して最も確率の高い肥満度を測ります。たとえば、血糖負荷が上昇すると、トリグリセリド（中性脂肪）の血中濃度の上昇率、上昇速度がともに高まります。トリグリセリド濃度の上昇は、強いインスリン抵抗性と 2 型糖尿病が代謝効果を弱めていることを知る上で最も精度の高い指標です。トリグリセリド濃度の上昇は BMI が 25 未満の女性で見られますが、肥満でインスリン抵抗力の強くなった女性の上昇率はそうでない女性の 4 倍になっています（図 23）。同様に、血糖負荷の上昇は冠状動脈性心臓病（CHD）の罹患リスクも 2 倍程度に高めますが、最も痩せた女性の場合、リスクはほとんど増えませんが（図 24）。

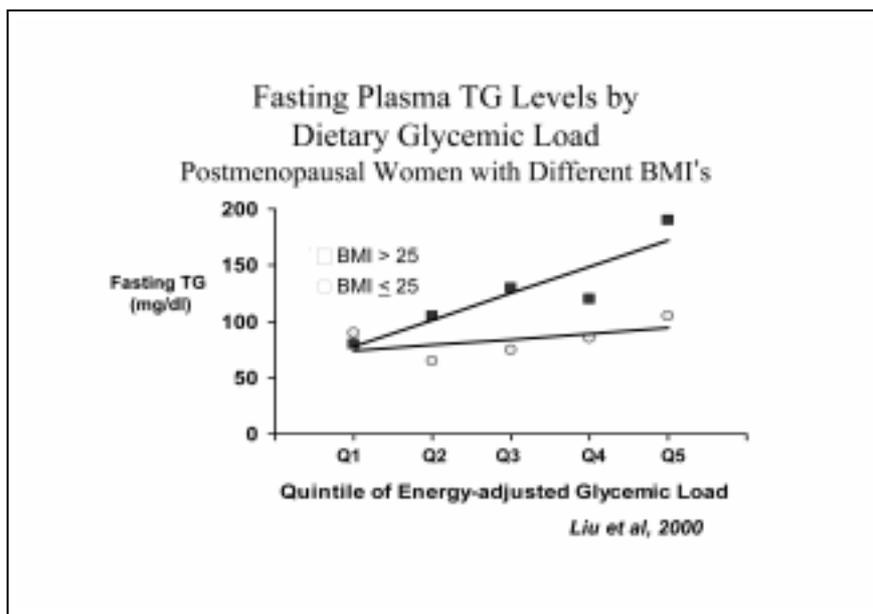


図 23.

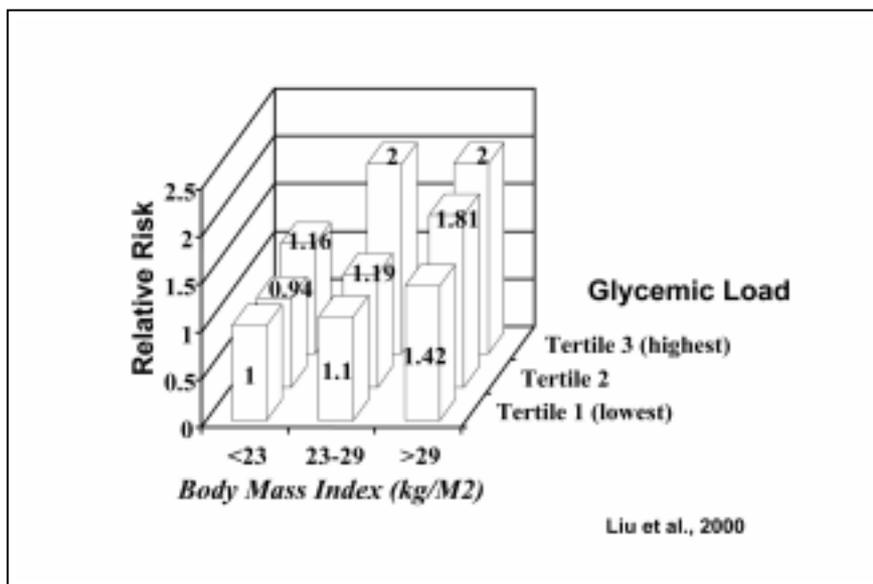


図 24.

これらの知見はすべての人種に意味を持ちますが、遺伝的傾向としてインスリン抵抗性が高く、血糖負荷の高い白米を多く摂る食伝統を持つアジア人には、とくに重大な意味を持っています。ライフスタイルの変化で運動量が減り、体重が少しでも増えるとインスリン抵抗性は強

まります。この変化により、従来なら糖尿病を起こす可能性の低かった食事をしていても、糖尿病に罹るリスクは増しているのです。この事実は、栄養というものが環境やライフスタイルと深く関係し、人間の健康と福利に影響を与えているかの良い証左と言えます。

### アルコールと葉酸

アルコール消費と葉酸の間にも興味深い関係があります。世界各国の研究結果から、アルコール飲料を適量（多量ではありません）飲む人が心臓病に罹りにくいことがわかっています。我々のコホート研究でも同様の結論を得ています。有力な証拠があるのですが、中にはアルコールそのものの効果を疑問視し、アルコール飲料に含まれる別の要素に効果があるではないかと言う研究者もありました。そこで我々は、これまでに採取・保存してきた DNA サンプルを使って、アルコール脱水素酵素 3 型（ADH3、アルコール分解酵素）遺伝子のありふれた多型が、アルコールの摂取量に応じて、HDL コレステロール（善玉コレステロール）の血中濃度および心臓病の発症リスクの増減に関与していることを証明しました（図 25）。

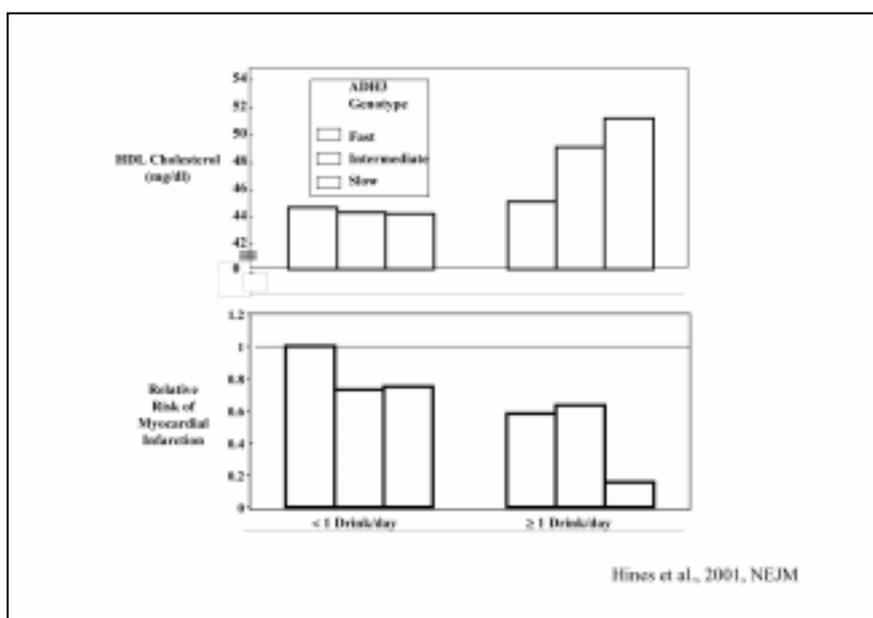


図 25.

この遺伝子多型はアルコールの分解速度を鈍らせるため、アルコールの体内循環に多くの時間がかかります。この作用が適量飲酒者の HDL を増やす効果があるのです。非飲酒者の場合、この効果は認められません。同様に、この遺伝子多型はアルコールをゆっくり分解するため、飲酒者の心臓病リスクを和らげます。しかし非飲酒者の場合はそうではありません。子どもが親から ADH3 遺伝子のどの多型を受け継ぐかに法則性はなく、また ADH3 遺伝子はアルコール代謝専門の遺伝子であることから、ここに述べた因果関係は、アルコールそのものに心臓病リスクを抑える効果があること的有力な証拠と断定できます。

また我々はアルコールの消費と葉酸の摂取を同時に分析し、葉酸が非飲酒者には一定の効果しかもたらさないことを発見しました（図 26）。しかし、飲酒者が葉酸を多く摂取すれば、確実に心臓病リスクは低下するのです。この違いが生まれる理由は、葉酸にホモシステインの

血中濃度を抑える働きがあるためと考えられます。これはアルコールの消費が葉酸を不活性化するため、このビタミンの必要摂取量が増えるという、他のデータが示す事実とも一致しています。もっとも大量の葉酸を摂取している人は、総合ビタミン剤を常用している人のようです。

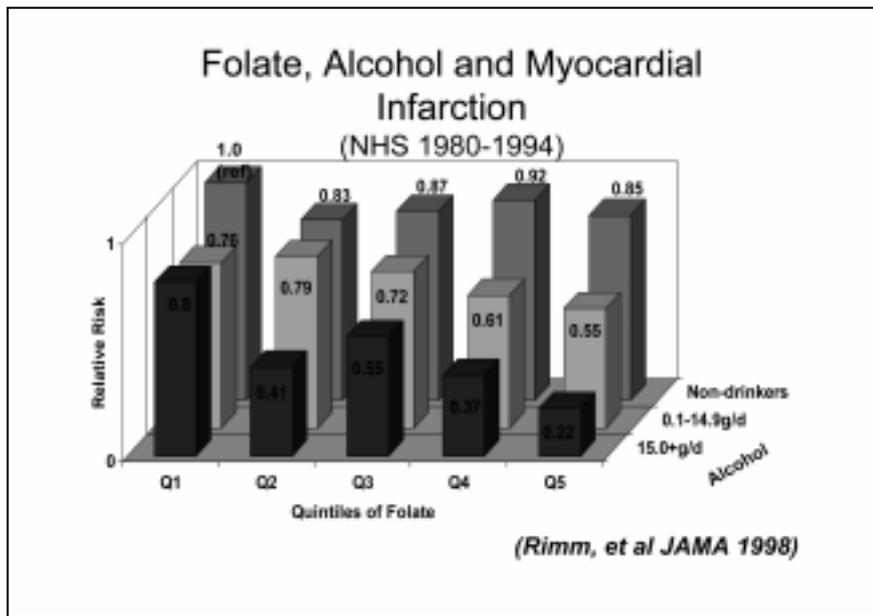


図 26.

アルコール消費は心臓病の罹患リスクを抑えますが、乳ガンと大腸ガンの罹患リスクは高めます(図27)。毎日コップ1杯の酒を飲むだけで、乳ガンの発症確率が約10%高まる恐れがありますが、幸いなことに、葉酸を適量摂取している被験者の罹患リスクはそれほど高くありません(図28)。

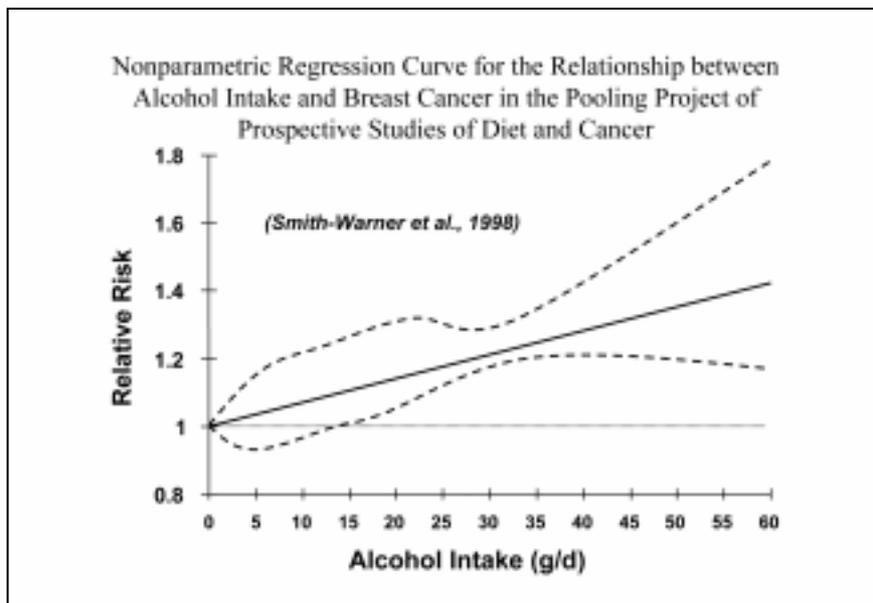


図 27.

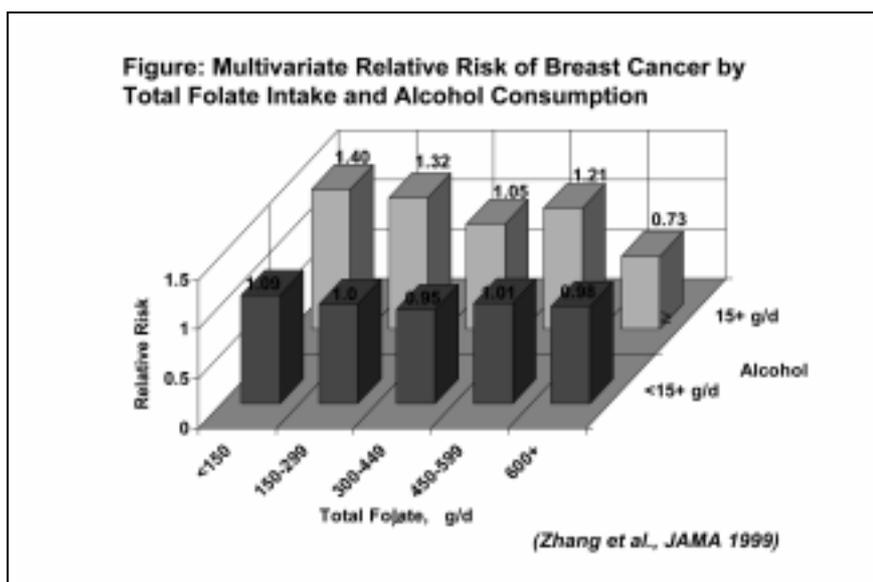


図 28.

葉酸を適量摂取している被験者の場合、飲酒する人でも乳ガンの罹患リスクは高くありません。ジョバヌッチ博士の分析によれば、大腸ガンの場合も同様の結論が得られています。一般論として言えば、大腸ガンの罹患リスクはアルコール消費が増えると高まりますが、葉酸を適量摂取していれば高まりません。したがって葉酸の適量摂取は誰にとっても、とくに日頃 1 杯でもアルコールをたしなむ人にとって重要です。野菜や果物を多く摂ると葉酸の摂取も増え、他にも健康上のメリットがたくさんあります。しかし最も確実に葉酸を適量摂取する方法は、葉酸含有の総合ビタミン剤の服用です。

## 乳ガン

乳ガンの発生率は国民 1 人当たりの脂肪の摂取量と関連すると多くの国で指摘されてきました。そのため、我々の女性看護師保健研究 (NHS) でもこの関連性について詳しく調べ、6 年間の追跡調査の後、「乳ガンと脂肪摂取の間に関連性は認められない」というレポートを公表しました。多くの人はこの関連性について自明のように信じていたため、このレポートは議論を呼びました。我々はレポート公開後も追跡調査を続けました。その間にも乳ガンの罹患件数は急増しましたが、依然として中高年の脂肪摂取と乳ガンの間に有意の関連性は見出せませんでした。この点について我々と同じ指摘をしている研究も少なくありません。たとえば、14 年間の追跡調査で NHS 被験者のうち約 3 千人が乳ガンに罹りましたが、脂肪摂取との関連は認められませんでした (図 29)。強いて関連を求めるなら、脂肪摂取の最も少ない女性の発ガン率がわずかに高いという程度です。現在は追跡調査を始めて 20 年が経過します。依然として有意の関連性は認められていません。

とはいえ、日米女性間で乳ガン発生率に大きな差があることは事実であり、脂肪摂取との関連が認められないだけでは何の説明にもなりません。乳ガン発生率の違いは閉経後の女性の間でさらに顕著となります。我々の結論では、この発生率の違いには 2 つの要因があります。ひとつは成人後の体重増加、もうひとつはアメリカ女性の間で一般的な閉経後のホルモン使用です (図 30)。

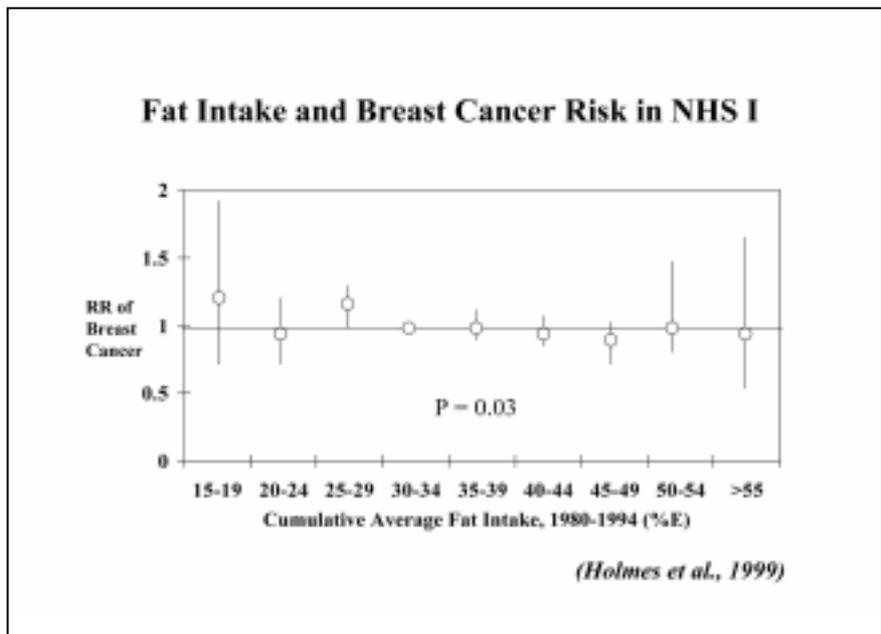


図 29.

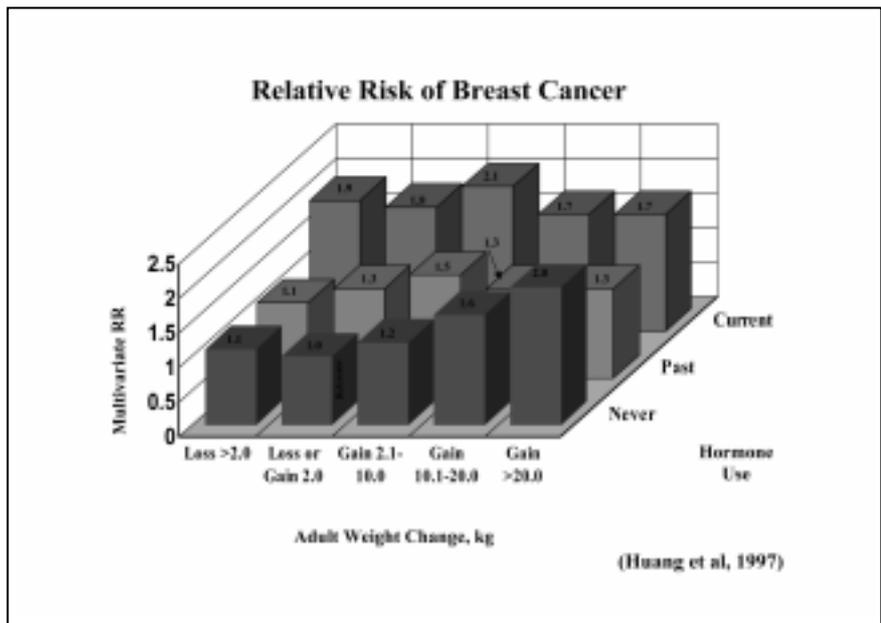


図 30.

ご覧のように、閉経後にホルモン補充を受けた女性全員で乳ガンリスクが高まっています。また、ホルモン不使用の女性間でも、18歳以降に体重の増えた女性の乳ガンリスクは着実に高まっています。つまり、乳ガン罹患リスクが低いのは、閉経後もホルモン補充を受けず、成人後に体重増加のない女性なのです。アメリカでこの条件に当てはまる女性は約5%しか存在しませんが、少なくとも近年までの日本女性はその大半がこの条件に当てはまっています。乳ガンで死亡したアメリカ人女性のうち、半数は成人後に体重が増加した後、ホルモン補充療法を受けていました。これが日米間に大きな乳ガン発生率の相違が生まれた理由です。

我々は近年の NHS II コホート研究で、成人初期の食生活と更年期前の乳ガンリスクに関する調査を行っています。調査対象は 1989 年の登録時 25～42 歳の女性です。比較的年長の女性を対象とした NHS I の場合と同じく、脂肪総摂取量と乳ガンリスクの間に相関性は認められませんでした。しかし、脂肪を動物性と植物性に分類すると、前者の高摂取が乳ガンリスクを高め、後者の高摂取はそうでないことがわかりました（図 31）。

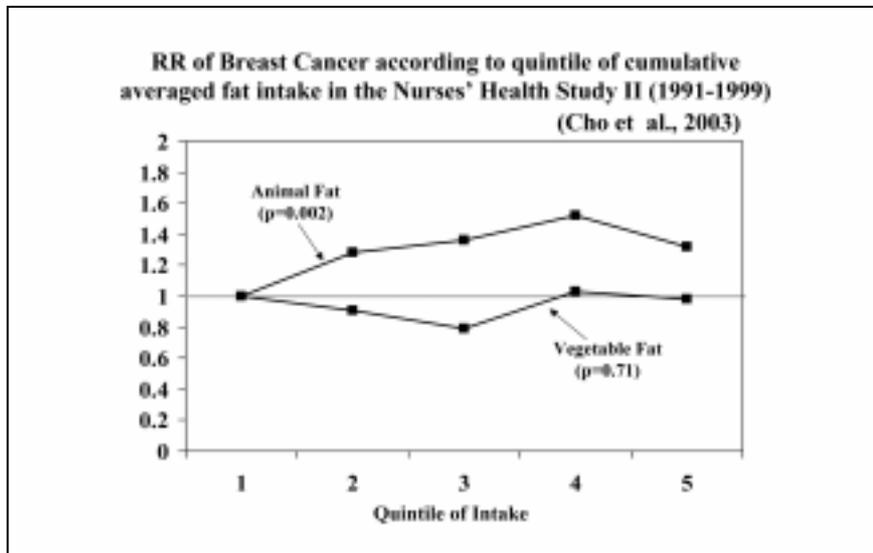


図 31.

この動物性脂肪と乳ガンリスクの相関性は、エストロゲン受容体を持つ乳ガンで観察されたため、ホルモンの乳ガン発生への関与が疑われます。そこで動物性脂肪の供給源となる食品を調べたところ、高脂肪の乳製品が主因として浮上してきました。現在は牛乳製品に含まれるホルモンの乳ガン関与について研究を進めています。

この研究は、いくつかの点で大変興味深いものです。まず、ここ数十年の間に牛乳の製造方法が大きく変わり、牛乳のホルモン組成も大きく変化した事実があります。アメリカでは、そしておそらく日本でも、生産効率を上げるため、乳牛は採乳中であっても妊娠しているのが普通です。これは哺乳類の自然な生態ではありません。エストロゲン、プロゲステロン、IGF-1 などの主要ホルモンは妊娠期間中に大量に生成され、牛乳内へ分泌されます。したがって今後は、牛乳に含まれるこれら大量のホルモンに生理学的な影響はないのか確かめる必要があります。

横断的な分析を行った結果、牛乳消費は IGF-1 の血中濃度を高めることがわかっています。これが問題なのは、IGF-1 の血中濃度の上昇は更年期前の乳ガンのみならず、大腸ガンや前立腺ガンの罹患リスクをも高めるからです。牛乳が IGF-1 の血中濃度に与える影響については、数度の無作為化試験でも確認されています。IGF-1 は長く子どもの成長を促す本源的ホルモンと考えられてきましたが、身長と乳ガン罹患リスクの間にも相関が認められています。国際比較（図 32）でも、国内調査（図 33）でも同様の結果が出ています。したがって、牛乳消費量の増大は、ここ数十年間の日本人の高身長化と乳ガン罹患率の上昇の原因のひとつと見なすことができます。

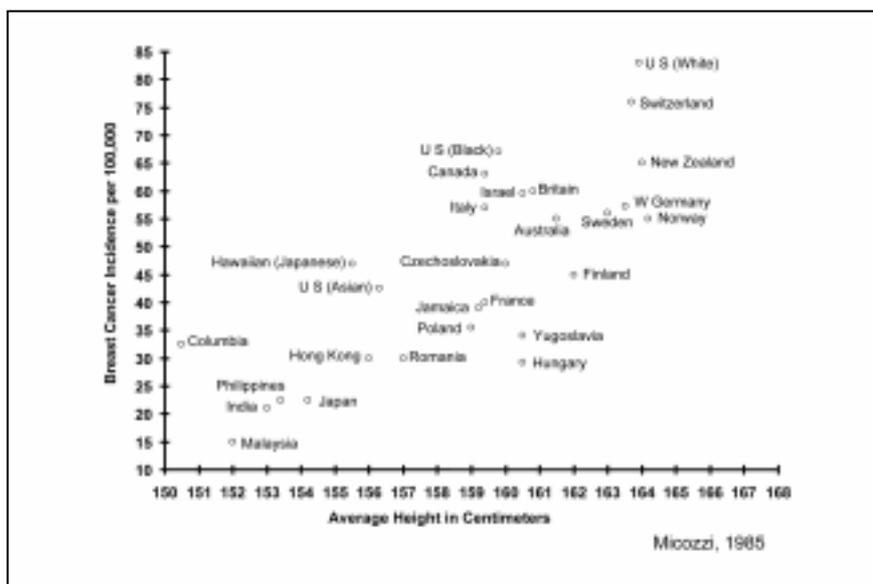


図 32.

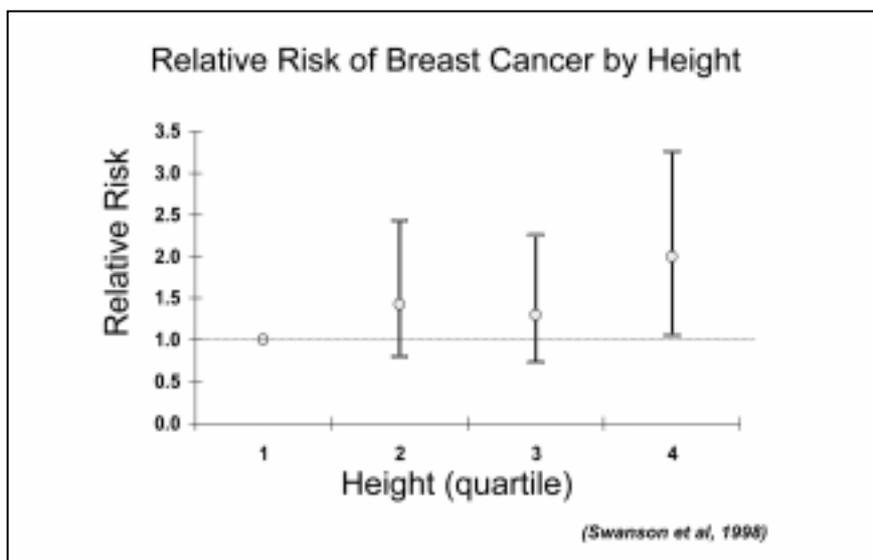


図 33.

また、最近の調査で判明したのですが、低脂肪であっても牛乳を多く飲んでいる 10 代人口にニキビが出やすくなります。このことも、牛乳に含まれるホルモンが疾病の原因となっている可能性をサポートする材料です。

### 前立腺ガン

前立腺ガンは西洋人男性の主要死因のひとつですが、他の「西洋型」のガンと同じく日本で急速に罹患率が上昇しています。食事と前立腺ガンに関する前向き研究の例は、初期コホート研究の大半が女性のみを対象としてきたため、あまり多くありません。そのため、この分野の研究もあまり進んでいないのが実状です。さらに前立腺ガンそのものの研究が難しいのも事実です。というのも、60 代、70 代に差しかかった男性の大半は良性の前立腺ガンを持っており、それが悪性に転化して拡大し、死に至らしめる確率は低いからです。

現時点でわかっているのは、潜在的にいくつかの栄養素がこのガンの発生に関与しているらしいことです。疫学的に一貫して問題視されているのは、牛乳の消費と悪性の（致命的な）前立腺ガンリスクの相関です。たとえば、カリフォルニア州の研究仲間が以前行った研究では、牛乳を大量に飲む男性が前立腺ガンで死亡する確率は、ほとんど牛乳を飲まない男性に比べて3倍程度高くなります（図34）。

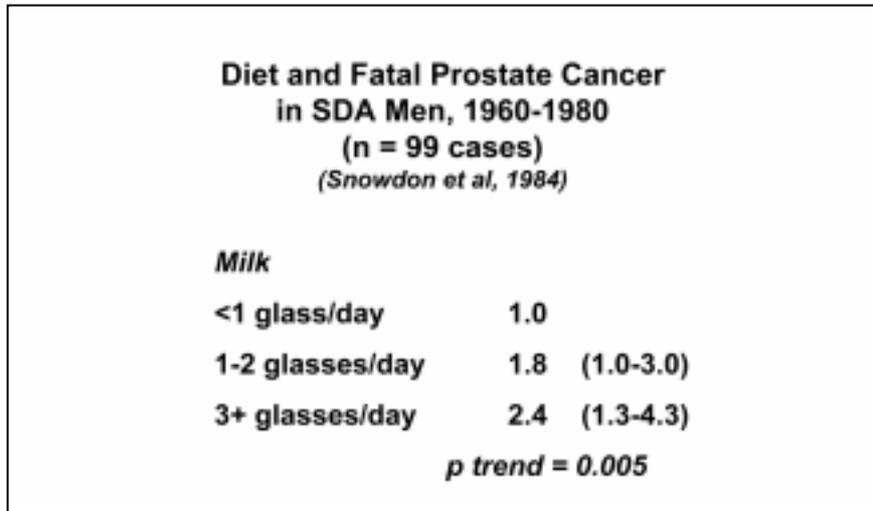


図 34.

当初、牛乳の脂肪分が原因と考えられていましたが、その後詳しく調査しても有力な支援材料は得られませんでした。上述のように牛乳は IGF-1 の血中濃度を高めるので、これが前立腺ガンとの相関を部分的に証しているかもしれません。しかし我々の分析によれば、牛乳の高摂取と同様、カルシウム補給食品の高摂取も前立腺ガンの罹患リスクを高めることから、牛乳に含まれる大量のカルシウムが犯人の可能性が高いようです（図35）。

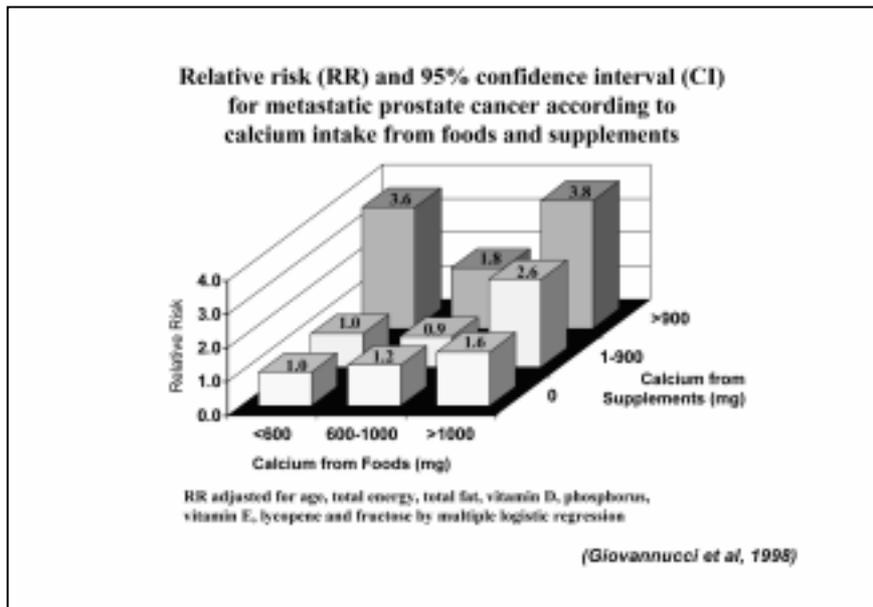


図 35.

なお、トマトを赤くするリコピンという色素が前立腺ガンを予防する可能性があります。トマト食品（とくにトマトソース）の高摂取がリコピンの血中濃度を高め、前立腺ガンの罹患リスクの低下に関与していることが確認されているからです（図36）。

| Plasma Lycopene Levels & Future Risk of Prostate Cancer (Gann et al., Cancer Research, 1999) |                   |             |                          |             |
|--|-------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| Quintile   | All Cases (n=578) |             | Aggressive cases (n=259) |             |
|  | RR                | (CI)        | RR                       | (CI)        |
| 1  | 1.0               |             | 1.0                      |             |
| 2  | 0.89              | (0.64-1.23) | 0.64                     | (0.40-1.03) |
| 3  | 0.90              | (0.65-1.24) | 0.71                     | (0.44-1.15) |
| 4  | 0.87              | (0.63-1.19) | 0.70                     | (0.44-1.10) |
| 5  | 0.75              | (0.54-1.06) | 0.56                     | (0.34-0.92) |

図 36.

### ビタミン D に関する研究動向

現在、我々の研究で最もホットなテーマがビタミン D です。ビタミン D の他の栄養素と異なる特徴は、食物から採取するだけでは不十分で、太陽光線によって皮膚内で活性化されなければ効果を発揮しない点にあります。地上にはビタミン D の自然源となる食品が少なく、唯一脂肪の多い魚があるくらいです。多くの現代人は強化食品やサプリメントなどの人工食品のかたちで摂取しています。

ビタミン D に子どものくる病を予防する効果があることは昔から知られていました。現在、世界のほとんどの地域で成人も子どももビタミン D が欠乏していることを示す証拠が集まっています。ビタミン D の血中濃度が低下した原因のひとつは、おそらく人類が温暖で日照のよい気候の下で進化し、その後日照の弱い地方へ移住し、現在も住み続けていることにあります。日本もアメリカもその大半が属する緯度 40°以南または以北の地域では、冬の太陽がビタミン D を活性化させるに十分な高度に昇らず、多くの住民の体内でビタミン D の血中濃度が欠乏状態になります。ビタミン D の欠乏は、メラニン色素の多い有色人種でとくに顕著となります。メラニンは紫外線をブロックするので皮膚ガンの罹患リスクは下げますが、同時にビタミン D の合成を妨げるからです。

現代人の生活様式もビタミン D の血中濃度の低下を助長します。かつてのように日中、猟や農作業、散歩で外に出る代わりに、我々は昼間の大半の時間を屋内や自動車や電車の中で過ごし、皮膚に太陽光線が届かない状態で生活しています。近年では、肌荒れや皮膚ガンの予防と称して故意に太陽光線を避ける習慣も見られます。

最近の知見を総合すると、ビタミン D 不足がもたらす対価は大きいと言えます。たとえば、NHS 研究でビタミン D をあまり摂取していない女性は骨折しやすいことがわかっています（図 37）。無作為化試験の結果、現在アメリカで推奨されているビタミン D 必要摂取量（400 国際単位）は骨折予防には不十分で、およそその倍の量が必要です。

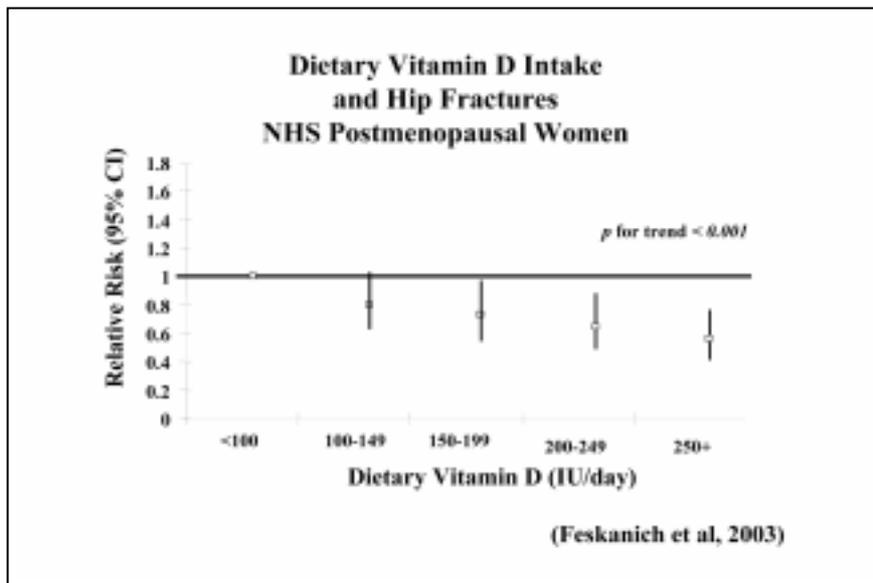


図 37.

ビタミン D 不足の対価は骨折リスクに限りません。ガン、中高年期の筋衰弱、多発性硬化、その他の疾患の発症リスクが高まるのです。最近我々は 1989 年の NHS で採取した血液サンプルの分析から、ビタミン D の血中濃度の低い女性は、血中濃度の高い女性に比べ 2 倍程度の確率で将来大腸ガンに罹りやすいとレポートしたところです（図 38）。このレポートで「ビタミン D の血中濃度の低い」とした女性は現在の推奨基準から言えば標準的な血中濃度を持っていた女性ですので、早急に推奨値の見直しが求められます。

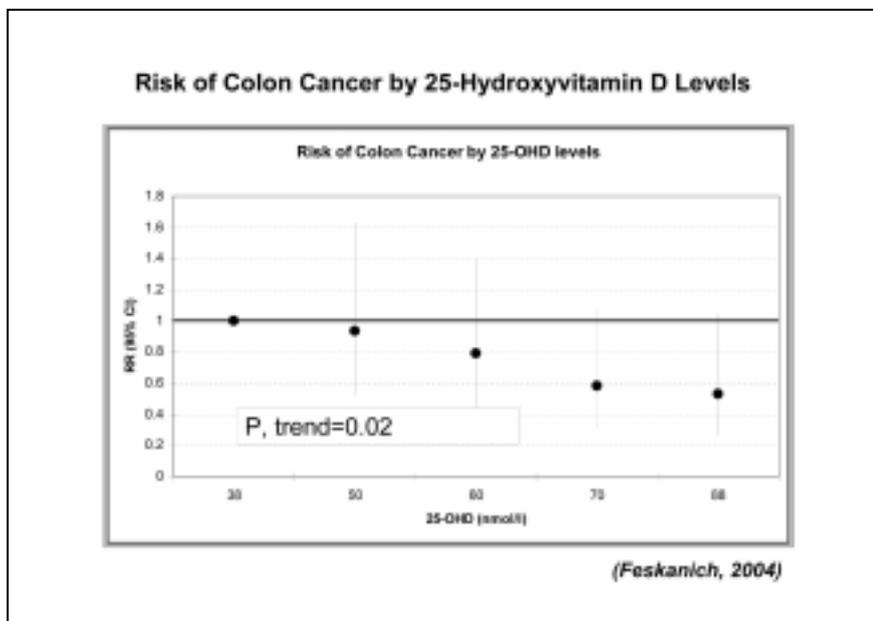


図 38.

現在進行中の研究では、男女を問わず、強化食品やサプリメントから多くのビタミン D を摂取している人の方が、大腸ガン、乳ガン、前立腺ガン、肺ガンなどに罹りにくいことがわかってきました。適量の（現在の推奨基準より多くの）ビタミン D 摂取には大きな健康効果があるのです。現実的に多くの人にとってその摂取源はサプリメントということになると思います。

これに関連して、ビタミン A をレチノールのかたちで過剰に摂取すると、ビタミン D の効果が相殺されてしまうこともわかっています。自然素材を食べている場合、ビタミン A は主に緑黄色野菜や葉もの野菜から、ベータカロチンのかたちで体に取り込まれます。天然素材がレチノールのかたちでビタミン A を含んでいるケースは稀です。

しかし現代では、牛乳や朝食用シリアル栄養強化やサプリメントの製剤にレチノール型のビタミン A が使われており、多くの人はこのかたちでビタミン A を摂取しています。我々の NHS 研究では、現在の推奨基準値を含め、レチノールを多く摂取している女性は、そうでない女性に比べ股関節骨折になりやすいことがわかっています（図 39）。他の研究グループの後続調査でも、レチノールが細胞内のビタミン D レセプターを妨害し、ビタミン D 摂取を邪魔することが示されました。したがってビタミン A サプリメントは、基本的にレチノールではなくベータカロチンのかたちで販売されるべきです。

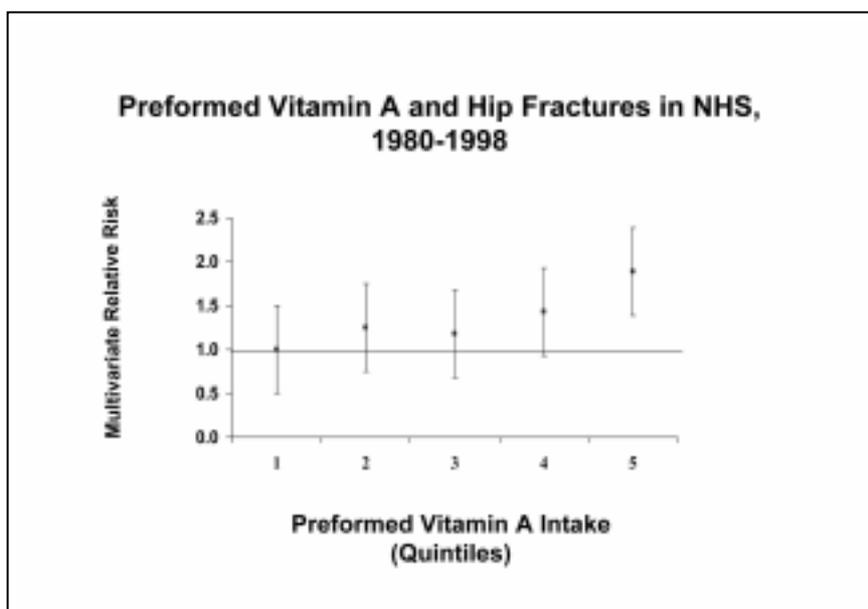


図 39.

## 健康な食生活とライフスタイルの総合効果

以上いくつかの例をご紹介してきましたが、食事の様々な側面が人間の健康に影響を与えていることがわかりただけだと思います。最近我々は、健康な食生活とライフスタイルがもたらす総合的な健康効果を評価するために、複数の罹患リスクグループを設けて分析を行いました（図 40）。

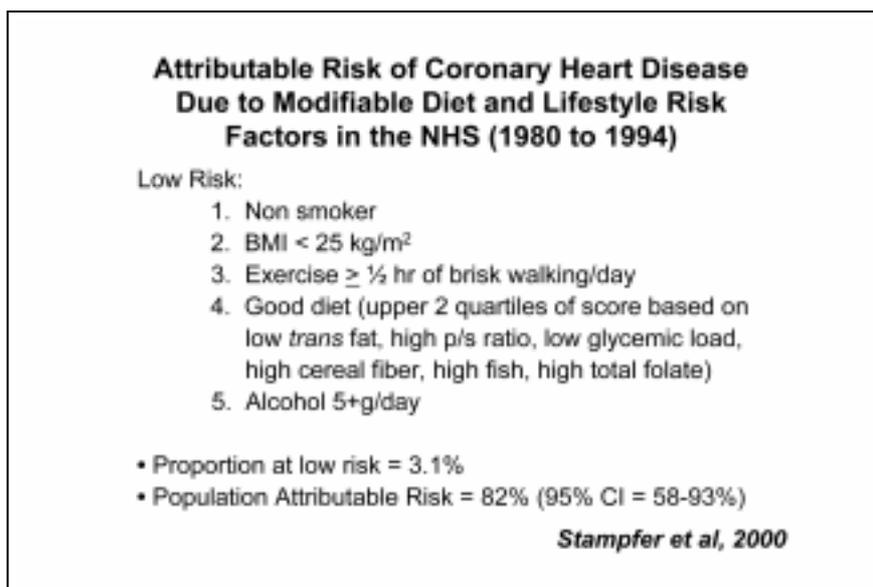


図 40.

この研究はそもそも心筋梗塞や冠状動脈性心臓病の予防を考えて構想されたもので、我々の定義した低リスクグループとは以下の条件を満たす人を指します。タバコを吸わない、BMI（肥満度）が 25 未満、適度の運動をする、健康な食事を摂っている、そしてオプションとして適量のアルコールをたしなむ。このうち「健康な食事」とは、トランス脂肪の低摂取、多価不飽和脂肪または飽和脂肪の高摂取、低血糖負荷、食物繊維の高摂取、週 2 回以上の魚摂取、適度の葉酸摂取を条件とします。驚くべきことに、NHS 研究の被験者で低リスクグループに分類された女性は全体の 3%しかいませんでした。しかし、14 年の追跡調査を踏まえると、低リスクグループに分類されるような食事とライフスタイルで過ごせば、冠状動脈性心臓病の 80%は予防できていたことがわかりました。

また、葉酸と魚の摂取を例外とすれば、この低リスクの食事とライフスタイルで 2 型糖尿病の罹患リスクも下げられます。同様の分析でも、2 型糖尿病の 90%以上は健康な食事とライフスタイルで予防できていたものとわかりました。この例でも、多少の遺伝的傾向性こそあれ、病気は天与のものではなく予防できるものだという我々の結論が裏付けられたわけです（図 41）。この低リスクの食事とライフスタイルは多くの部分でガン予防にも役立ちます。たとえば、タバコを吸わず、規則正しい運動を行い、肥満せず、赤身の肉の摂取を減らし、葉酸を適量摂取している人は、確実に大腸ガンに罹るリスクを減らせます（図 42）。アメリカの場合ですが、大腸ガンの 70%以上はこれらの工夫で予防できていたことがわかっているからです。これに最近のビタミン D に関する知見を総合すれば、毎日 800~1000 国際単位のビタミン D をサプリメントで補給すれば、大腸ガン予防率をさらに伸ばすことができます。

さて、これまでご紹介してきたいくつかの事例は、我々の四半世紀に及ぶ研究成果のごく一部に過ぎません。しかし我々の研究成果は健康に関心のある人にいますぐ役立つものです。私は同僚の助けを借りて一般向けの啓蒙書『Eat, Drink, and Be Healthy: The Harvard Medical School Guide to Healthy Eating』（邦訳名『太らない、病気にならない、おいしいダイエット』）を刊行しました。

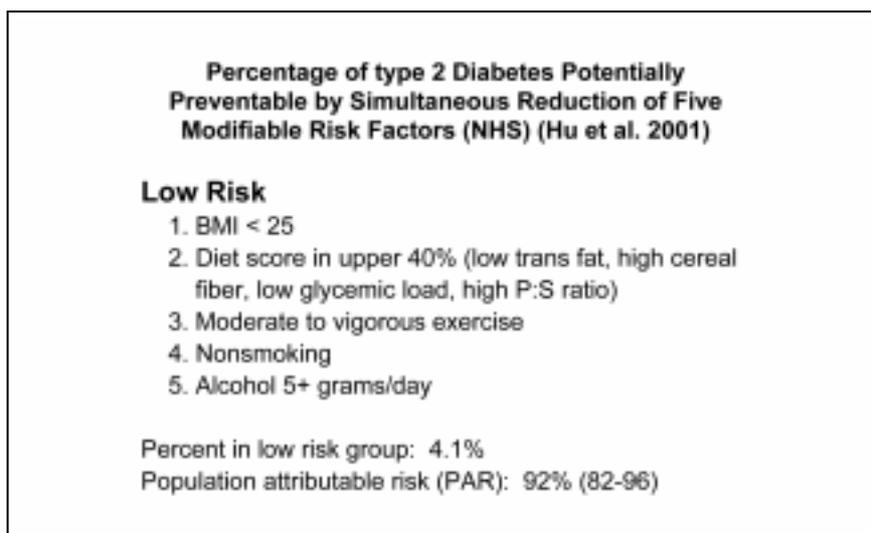


図 41.

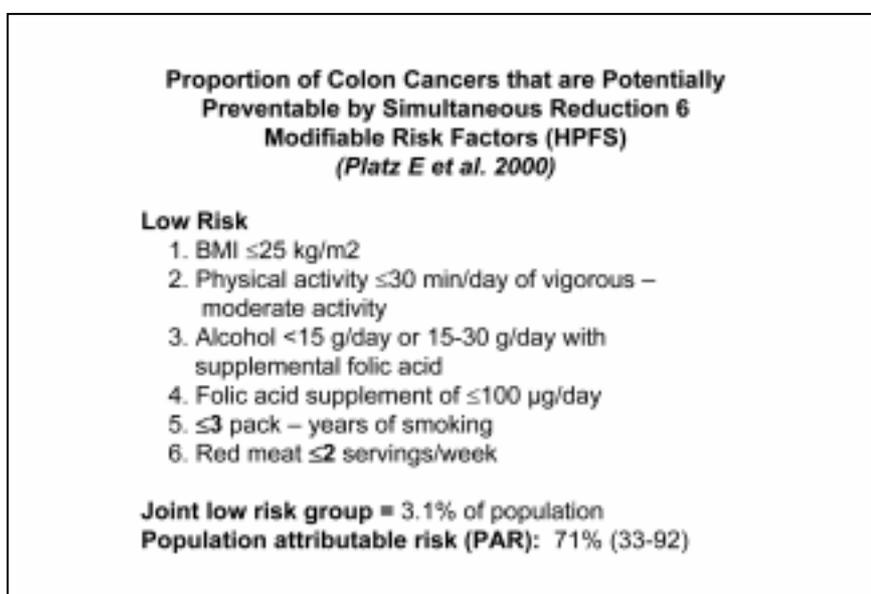


図 42.

これとは別に、専門の研究を志す人に向けた教科書や研究成果の専門的議論をまとめた専門書も執筆しています。そのひとつが『Nutritional Epidemiology』（邦訳名『食事調査のすべて—栄養疫学』）です（図 43）。この本を日本人読者のために翻訳していただいたのは、ご自身指導的な科学者であられる田中博士と前田博士です。これは大変光栄なことでお二方には深く感謝しております（図 44）。日本は世界一の長寿国であり、食事と健康への関心が深いことはよく理解できます。おそらく基礎データの大半がアメリカのものである私の本が読まれているのも、そのおかげだと思います。実際、我々の西洋の学者は、目と舌で質の高い料理を楽しむことを含めて、日本の食文化の研究（とくにその栄養と健康のバランス）から多大な恩恵を受けています。とはいえ、大勢の日本人が食事の中心に西洋食を取り入れていることも事実です。なかにはヘルシーでおいしい食品もありますが、健康を害する食品もあることを忘れていただきたいと思います。



図 43.

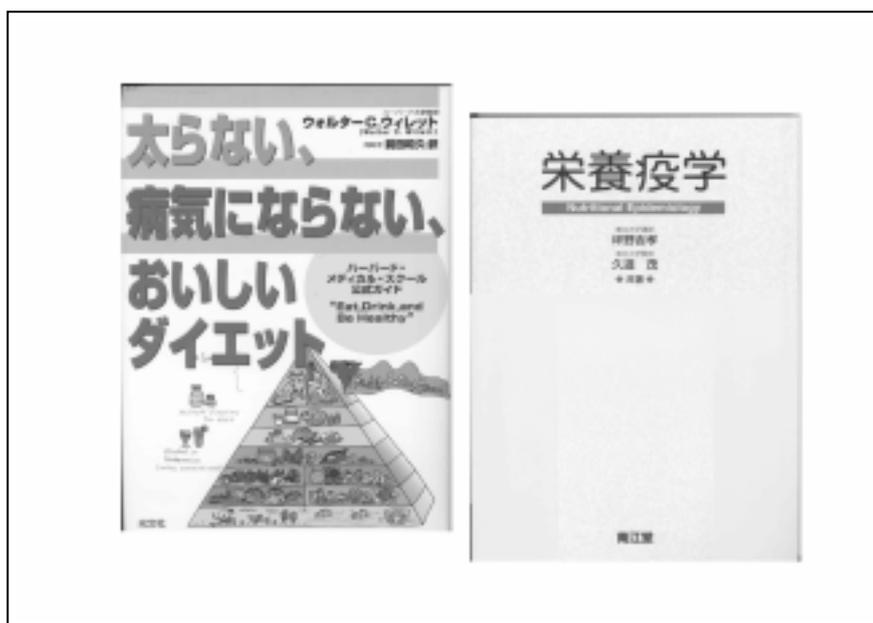


図 44.

## 栄養疫学とエコテクノロジー

最初に本田賞受賞の知らせを受けたとき、私は大変驚きました。自分の仕事のエコテクノロジーに関わるものとは考えていなかったからです。しかし故本田宗一郎氏の世界ビジョンに接するうち、氏の技術というものに対する深い理解と高邁な理想がわかってきました。まことに人類の厚生福利こそ本田氏の目的であり、私の研究もまた、そこへ到達するために諸種のテクノロジーを利用してきたことに思いを致して感銘を受けました。食品成分の定義と計測に関する生化学的方法ばかり、現代的な遺伝学的解析手法ばかり、今晚ご紹介してきた研究成果はど

れも技術なくして成立しえなかったものばかりです。そもそも研究開始当初から、我々の研究基盤は強力なコンピュータハードウェアとソフトウェアの上に築かれました。研究の進展とともに扱うデータ量も増え、我々の処理要求も増えていきました。利用する統計手法もまた高度化し、コンピュータの存在抜きで語れません。我々は非常に直接的なかたちで現代技術の成果を利用しながら、食の嗜好などの研究を通じて、食事という人間の基本行動のもたらす帰結を理解せんとしてきたわけです。

我々の研究は、主に食物を中心に、人間の健康と病気に占める環境の重要性を強調してきました。つい最近まで人間は地のものを食べるしかなく、それが当たり前でした。だから北欧では乳製品中心の食事で寒冷地の過酷な環境に対応し、海に囲まれた日本では魚や海藻が食卓の中心となり、岩地の多い乾燥した地中海地方ではオリーブオイルが安定的なエネルギー源として料理の要を占めてきたのです。これらのすべてがすべて等しく長期的な健康に貢献するものではありませんが、我々は多くのことを自然実験から学んできました。今日では輸送手段と保存技術の発達により、我々は先祖が知らなかった食べ物を選び、口にすることができます。私の願いは、このような食品選択の自由がもたらす帰結について正しい情報が行き渡り、個人も食品業界も十分な情報を得たうえで、人類の健康に資する食品の選択を行えるようになることです。

健康な食べ物は健康な環境からしか生まれません。その意味で本田宗一郎・弁次郎ご兄弟の地球環境保全に対するたゆまぬご努力は、つまるところ私が本日述べた諸問題と密接に関係しています。この地球をよりよい人間の住処とすべく尽力されておられる本田財団ならびに関係各位にいま一度感謝申し上げて、私の結びの言葉といたします。ご清聴ありがとうございました。