

〔 大 学 院 博 士 論 文 要 旨 〕

課 程 栄 養 学 専 攻

1. 健康経営戦略に基づく職場の食環境整備による「減塩」効果に関する研究

坂 口 景 子

食塩の過剰摂取は、高血圧を始め、日本人の主要死因である循環器疾患の危険因子である。日本人の食塩摂取量は、WHOのガイドライン（2013年）における目標値および日本人の食事摂取基準（2020年版）の目標量と比較して多く、減塩対策の必要性は依然高い。

社会保障給付費抑制のためには、人口の多い第二次ベビーブーム世代が生活時間の多くを過ごす職場での対策が重要である。職域では、従来から従業員の安全対策に主眼が置かれてきたが、近年は、健康経営へと転換している。健康経営とは、「従業員の健康保持・増進の取組が、将来的に収益性等を高める投資であるとの考えの下、健康管理を経営的視点から考え、戦略的に実践すること」とされる。健康経営は、労働者の疾病予防対策として有効と示唆されているが、食生活面の対策を健康経営に位置付け、効果を検討した報告は見当たらない。また、職場の食環境整備による減塩効果の報告は限られている。それらはいずれも食塩摂取量の評価に食事調査を用いており、24時間蓄尿との妥当性が検証されている複数回随時尿を用いた報告はない。

本研究の目的は、健康経営戦略に基づく職場の食環境整備による「減塩」効果を複数回の随時尿を用いて検討することとした。なお、本研究では、食塩摂取量の低減、尿中ナトリウム／カリウム (Na/K) 比の低下を「減塩」とする。

第I章では、第II章の食環境介入のうち、情報のアクセス整備として実施する「減塩」に関する教育内容を検討するために、Na/K比、Na、Kと関連する食行動を検討した。対象は、埼玉県北部地域のN社男性社員240人に対し、集団健診時に調査を実施した。解析は、従属変数を随時尿中Na/K比又はNa又はK排泄量、独立変数を食行動とし、BMI、学歴を調整した共分散分析により傾向性の検定を行った。

結果、「魚加工品」の摂取頻度が増加するほどNa/K比が高く (P for trend=0.003)、Na排泄量も多かった (P for trend=0.002)。「野菜 (漬物除く)」、「1日2回以上、主食・主菜・副菜を揃えて食べる」は、摂取頻度が増加するほどK排泄量が多かった (P for trend<0.001, P for trend<0.001) が、Na排泄量も多かった (P for trend=0.001, P for trend=0.009)。「牛乳・乳製品」は、摂取頻度が増加するほどK排泄量が多かった (P for trend<0.001)。以上よ

り、「減塩」に関する教育内容としてこれらの食行動を扱う重要性が明らかになった。

第II章では、職場の健康経営戦略に基づく食環境介入を実施し、「減塩」効果を検討した。「埼玉県健康経営実践事業所」として認定されている事業所のうち、承諾の得られた2社を対象に、施設単位の非無作為割付比較試験を行った。介入群A社（東部地域、従業員数86人の精密機器製造業）、対照群B社（南部地域、従業員数74人の建設業）はいずれも平均年齢が40歳前後で男性が7割前後であった。介入群は健康経営戦略として、トップによる宣言と医療保険者との連携強化を実施した。食環境介入（食物のアクセス整備（スマートミール弁当の提供と費用の経済的補助等）と情報のアクセス整備（ミニ講話等））は、健康経営の一環として実施した。食塩摂取量とNa/K比の評価は、複数（3～5）回随時尿を用いた。解析は、ベースライン時の対象者をすべて解析対象者とするIntention-to-treat (ITT) 解析とした。ベースラインから1年後の変化は、平均値（95%信頼区間:95%CI）で検討した。群間の変化の比較は、学歴、交代勤務等を調整した共分散分析を用いた。

結果、介入群 ($n=69$) の食塩摂取量は平均10.7gから9.3gに減少（変化量-1.4g; 95%CI: -2.4, -0.5）したのに対し、対照群 ($n=68$) の食塩摂取量は平均13.0gから13.1g（変化量0.1g; 95%CI: -1.3, 1.6）であり、変化量の差は、有意であった ($P<0.001$)。介入群のNa/K比は平均3.37から3.08（変化量-0.29; 95%CI: -0.59, 0.01）だったのに対し、対照群のNa/K比は平均3.57から3.64（変化量0.07; 95%CI: -0.36, 0.50）であり、変化量の差は、有意であった ($P=0.007$)。以上より、健康経営戦略に基づく「減塩」を目的とした食環境介入による効果が認められた。

第III章では、第II章の食環境介入のうち、スマートミール弁当喫食の有無別に食塩摂取量等の変化を検討した。介入1年後調査時に、スマートミール弁当を「利用している（毎日、週3～4回、週1～2回）」者（「喫食群」 ($n=18$)）と、「利用していない（週1回未満、利用しない）」者（「非喫食群」 ($n=40$)）を比較検討した。ベースラインから1年後の変化は、平均値（95%信頼区間:95%CI）で検討した。群間の変化の比較は、各変数のベースライン値、役職を調整した共分散分析を用いた。

結果、喫食群の食塩摂取量は平均14.2gから9.6gに減少（変化量-4.6g; 95%CI: -7.1, -2.1）したのに対し、非喫食群の食塩摂取量は平均9.3gから9.2g（変化量-0.1g; 95%CI: -1.2, 0.9）に留まった。しかし、変化量の差は有意ではなかった ($P=0.152$)。喫食群のNa/K比は平均4.17から3.13に減少（変化量-1.04; 95%CI: -1.82, -0.27）したのに対し、非喫食群のNa/K比は平均3.09から3.05

(変化量 -0.04 ; 95%CI: $-0.39, 0.31$)であった。以上より、スマートミール弁当の喫食群において食塩摂取量、Na/K比の低減が示された。

結論: 本研究は、健康経営戦略に基づく「減塩」を目的とした食環境介入による効果を初めて明らかにした。健康経営の一環として、会社が健康的な食事の選択機会を提供し、経済的な補助をすることの意義が示唆された。本研究は、日本の中小企業における高血圧予防のための「減塩」対策推進の一方法論を提示するものである。

2. 日本人妊娠女性における葉酸摂取と血清ワンカーボン代謝関連物質の動態

久保佳範

【序論】

妊娠中や出生後の早期における環境要因が、非感染性疾患の発症リスクに関連することが指摘され、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 説が新しい研究課題として注目されている。DOHaD説のプロセスにおいて、DNAのメチル化修飾は重要な役割を果たしており、その際に使用されるメチル基は、One carbon metabolism (OCM) を通じて供給される。そこで、本研究では妊娠中のOCM動態に着目した。葉酸はOCMを構成する主要な物質の一つであり、これには多くの分子種が存在する。サプリメントに含まれるプテロイルモノグルタミン酸 (Folic acid: FA) は、神経管閉鎖障害予防のために妊娠初期まで摂取が推奨されている。生体内において、FAは5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-MTHF) に変換され、5-MTHFのメチル基は、メチオニン、S-アデノシルメチオニン (SAM)、さらには、DNAへと供給される。一方、FAの過剰摂取では、未代謝FAが血中に増え、胎児に悪影響をおよぼす可能性が懸念されている。しかしながら、母体血及び臍帯血の5-MTHF、FAを含むOCM動態を、妊娠期ごとに調査した先行研究は存在しない。

第1章

【目的】

血清中OCM関連物質を一斉同時分析する方法を開発し、その方法の再現性の確認と妥当性の検証を行なう。

【方法】

8種類の血清中OCM関連物質 [5-MTHF、ベタイン、コリン、シスタチオニン、総システイン (tCys)、ジメチルグリシン (DMG)、FA、グリシン、ホモシステイン酸、総ホモシステイン (tHcy)、メチオニン、ピリドキサミン、ピリドキシン、リボフラビン、S-アデノシルホモシステイン、SAM、セリン、タウリン] について、先行研究の方法を組み合わせて、LC-MS/MSを用いて分析を行った。

【結果・考察】

本研究で確立した方法は、すべての測定物に対して、

引用文献の再現性が取れ、推奨される合格基準に達する妥当性が示された。

第2章

【目的】

①各妊娠段階の採血時期における、母体血血清中OCM関連物質の縦断的な分布の変化を調査する、②OCM関連物質の母体血と臍帯血の関係性を調査する、③母体血及び臍帯血中のOCM関連物質同士の関連性を、横断的に検証する。

【方法】

出生コホート研究のサブ集団の妊娠女性146名を対象に、妊娠初期、後期および分娩時母体血および臍帯血の4時点で採取した血清サンプルについて、第1章で開発した方法でOCM関連物質の測定を行った。

【結果・考察】

母体血5-MTHFは妊娠初期・後期・分娩時と段階的に低値となり、一方、FAは妊娠初期と比較して分娩時にわずかに低値であった。総葉酸濃度は妊娠週数が進むにつれて低下するとされており、この変化は5-MTHFが関係していると考えられた。5-MTHFとFAは、母児間においてそれぞれ正相関を示した。臍帯血5-MTHFは分娩時母体血と比較して有意に高く、FAは母児間で血中濃度に差はなかった。このことから、FAと比べて5-MTHFは胎児に移行されやすい葉酸分子種であると考えられた。すべての採血時期において、5-MTHFおよびベタイン/DMG比とtHcyはそれぞれ負相関、5-MTHFとSAM、ベタインとSAMはそれぞれ正相関であった。5-MTHFにおけるこれらの関連は、FAでは認められなかった。以上より、5-MTHFとベタインはHcyの再メチル化に働き、SAMを供給するメチル基供与経路に促進的に関連していると考えられた。5-MTHFはFAよりもOCM動態により強く関連しており、メチル基代謝を評価する有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

第3章

【目的】

妊娠女性のFA製品の使用が、血中OCM動態にどのように影響するか解析する。

【方法】

第2章の対象者の、妊娠初期および後期の質問票から得られたFAの含まれるサプリメントやFA強化食品の採血前4週間の使用の有無によって、FA使用群とFA不使用群に層別化して、OCM動態を比較した。

【結果・考察】

FA使用群はFA不使用群と比較して、妊娠初期、後期、分娩期母体血および臍帯血5-MTHFは有意に高値を、tHcy濃度は有意に低値を、さらに、SAMは妊娠後期では有意に高値を、妊娠初期では高値傾向を示した。FA使用群はFA不使用群と比較して、FAを5-MTHFに代謝する酵素活性指標であるセリン (前駆体)/グリシン (生成物) 比が低値であった。これらより、摂取されたFAが5-MTHFに変化し、5-MTHFとtHcyのメチル基供与反応

が亢進し、妊娠初期から後期にSAMの供給が高まったと考えられた。コリン代謝経路において、FA不使用群に対してFA使用群では、ベタインが高値を、DMGが低値傾向を示した。FA使用時には、5-MTHFからHcyへのメチル基の供給量がより多い状態にあると考えられ、このことが、ベタインからDMGによるHcyへのメチル化反応（副経路）の必要性を減少させたと推察した。さらに、FA使用群では、tCysが高値であり、トランススルフ

レーション経路とも密接なつながりをもつことが認められた。

以上より、各妊娠期において、OCM関連物質濃度に差が認められ、また、OCM関連物質同士も強く関わっていた。FA使用による葉酸サイクルの変化が、コリン代謝経路やトランススルフレーション経路とも密接に関連していることが明らかとなった。