

【総説】

## 食事による栄養制御と代謝健康

近藤 嘉高

東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 分子老化制御

### 要約

食事による栄養制御の方法論として、古くからカロリー制限の抗老化作用が研究されてきたが、近年、食事の質やタイミングに関する介入方法が注目を集めている。摂取カロリーは変えずに三大栄養素（タンパク質、脂質、炭水化物）の摂取カロリー比率、とりわけタンパク質の摂取比率を減らすタンパク質制限は、metabolic health（代謝健康）に対する良い効果および寿命延長作用が報告されている。一方で、タンパク質制限の悪影響もわかってきた。筆者らは、高齢期にむけて代謝健康の維持に適したタンパク質摂取比率を検討した結果、若齢および中齢マウスでは5%と45%は極端な結果であり25~35%が健康的であることを報告した。

キーワード：アミノ酸、三大栄養素、寿命、代謝健康、タンパク質

### 1. はじめに

はるか昔から人類は、不老不死を夢見て、長寿の方法や秘薬を追い求めてきた。一方、超高齢化社会を迎えた現代日本では、平均寿命が伸びているものの、健康寿命（日常生活に制限のない期間の平均）との差は依然として大きいことから、健康寿命の延伸に国をあげて取り組んでいる。その実現のためには、若い頃から健康を維持して、がんや認知症、サルコペニア・フレイル、糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、心血管疾患などの加齢関連疾患を予防、治療する新たな老化制御方法を開発する必要がある。私たちに身近な食事による介入方法として、カロリー制限の効果が良く知られているが、近年、食事の量（カロリー）だけではなく質やタイミングに関する介入方法が注目を集めている。本稿では、カロリー制限や三大栄養素（タンパク質、脂質、炭水化物）の摂取比率による栄養制御がmetabolic health（代謝健康；血糖値や血中の中性脂肪、HDL コレステロール、血圧などの値が正常な状態）に及ぼす効果について概説した後、各ライフステージにおける代謝健康に適したタンパク質摂取比率について、筆者らの研究成果を中心に紹介したい。

### 2. カロリー制限の健康増進効果

カロリー制限とは、栄養不足にならないように摂取カロリーを自由摂食時から30-40%減らす食事の介入方法である<sup>[1]</sup>。1935年にカロリー制限の効果が報告されて以来、カロリー制限は、酵母から線虫、ショウジョウバエ、マウスなどのモデル生物において老化の進行を遅らせて、最大寿命や平均寿命を延長することが報告されてきた。ただし、生物種や飼育環境、カロリー制限の程度や期間、給餌方法、遺伝型、性別によって効果は異なることから、カロリー制限の効果には慎重な解釈が必要である<sup>[2, 3]</sup>。

例えば、1980年代の後半から米国国立老化研究所とウィスコンシン大学において、ヒトの3分の1程度の寿命をもつアカゲザルを用いたカロリー制限の研究が独立に行われたが、両グループで異なる実験結果となった<sup>[4, 5]</sup>。ウィスコンシン大学の研究ではカロリー制限による寿命延長効果が認められたが、米国国立研究所の研究では寿命延長効果は認められなかった。そこで、両方の実験結果を統合して再解析した結果、実験条件の違い（アカゲザルの由来や飼料組成の違い、カロリー制限の開始年齢、対照群の条件など）に起因することがわかった<sup>[6]</sup>。一方、両研究に共通した実験結果として、カロリーを制限したアカゲザルは、ガンや糖尿病、心血管疾患といった加齢関連疾患の発症が対照群に比べて遅延した。したがって、カロリー制限の健康増進効果は、アカゲザルにおいても保存されていることが明らかとなった。

ヒトを対象にして一生涯のカロリー制限を行うことは難しいが、米国ルイジアナ州のPennington Biomedical

連絡先：近藤 嘉高

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

TEL：03-3964-3241（内線 4304）

E-mail：kondo@tmig.or.jp

Research Center など3つの臨床施設において、2年間のカロリー制限試験 (CALERIE; Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy) が実施された。本試験は、非肥満者 (BMI 22.0-27.9kg/m<sup>2</sup>) の健康な男女 (21-50歳) を被験者とした、フェーズ2のランダム化比較試験 (25%カロリー制限群143名、自由摂食群75名) である<sup>[7]</sup>。カロリー制限群の実際のカロリー摂取量は、開始時に比べて平均11.9%の減少であり目標には及ばなかったものの、体重は平均7.5kg (うち71%は脂肪) の減少が維持された。カロリー制限群は、開始時から2年間、心血管代謝の危険因子 (LDLコレステロールの減少スコア、総コレステロールのHDLコレステロールに対する割合、収縮期血圧、拡張期血圧) が持続的に有意に減少した。また、カロリー制限群は、C反応性タンパク質やインスリン感受性インデックス、メタボリックシンドロームスコアが有意に改善した。以上の結果から、若中年者におけるカロリー制限は、心血管系の健康を増進することが明らかとなった。また、2年間にわたりカロリーを15%制限した同様の研究においても、体重が平均8.7kg減少した<sup>[8]</sup>。しかしながら、カロリー制限は長期間の空腹に耐えることが難しく、過度な制限は必要な栄養素の不足や骨や骨格筋に対する悪影響が懸念されるため、ヒトにおいてはその実行性に難点がある。

### 3. 三大栄養素の摂取比率が代謝健康に及ぼす影響

近年、カロリー制限に代わり、食事の質 [三大栄養素の摂取比率、タンパク質/アミノ酸制限、ケトジェニックダイエット] やタイミング [断食、時間制限食] に着目した介入方法が世界的な注目を集めている<sup>[9]</sup>。食物の三大栄養素あるいはエネルギー産生栄養素とは、タンパク質 (4kcal/g)、脂質 (9kcal/g)、炭水化物 (4kcal/g) をさす。カロリー制限は三大栄養素の消費を大きく減らすことから、特定の三大栄養素の摂取量低下がカロリー

制限の効果をもたらしているのではないかという仮説が古くから考えられてきた。シドニー大学のSimpsonらの研究グループは、セルロースで希釈して調整したカロリー量 (低:8kJ/g, 中:13kJ/g, 高:17kJ/g) や三大栄養素のカロリー比率 (タンパク質:5-60%, 脂質:20-75%, 炭水化物:20-75%の組み合わせ) が異なる25種類の飼料をC57BL/6Jマウスに4週齢から一生涯自由摂食させて、摂食量や代謝健康、生存曲線などを調べた<sup>[10]</sup>。タンパク質および炭水化物の摂取比率が低い群では代償的に摂食量が増加したが、脂質ではその作用が認められなかった。また、摂取カロリーにかかわらず、飼料のタンパク質/炭水化物の比が低い群は、最も寿命が長く、死亡リスクが低いことがわかった。その理由として彼らは、タンパク質摂取量が多いほど血中の分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 濃度が高くグルコース濃度は低いことから、肝臓mTOR活性化の亢進が寿命を短縮したのではないかと述べている。また、15ヶ月齢において飼料のタンパク質/炭水化物の比が低い群は、他群に比べて血圧が低い、血中の中性脂肪が低い、HDLが高い、LDLが低い、耐糖能が亢進するなど、代謝健康に対する良い効果が認められた。さらに、セルロースによる希釈によりカロリー摂取量を低下させても寿命延長効果は認められなかったことから、カロリー制限による寿命延長効果は、タンパク質摂取量の抑制による効果が寄与している可能性が示唆された。しかし、Speakmanらは、カロリー制限はタンパク質制限の有無にかかわらず寿命延長効果を示すこと、タンパク質制限のタンパク質摂取量は典型的なカロリー制限研究とは範囲が異なり、寿命延長の程度も異なることから、タンパク質制限は別の現象であると述べている<sup>[11]</sup>。結論を出すためには、カロリー制限とタンパク質制限のメカニズムを解き明かして比較するなど、今後のさらなる研究が期待される。

このようにタンパク質制限は代謝健康に対する優れた食事介入として期待されているが、はたして万能なのだ

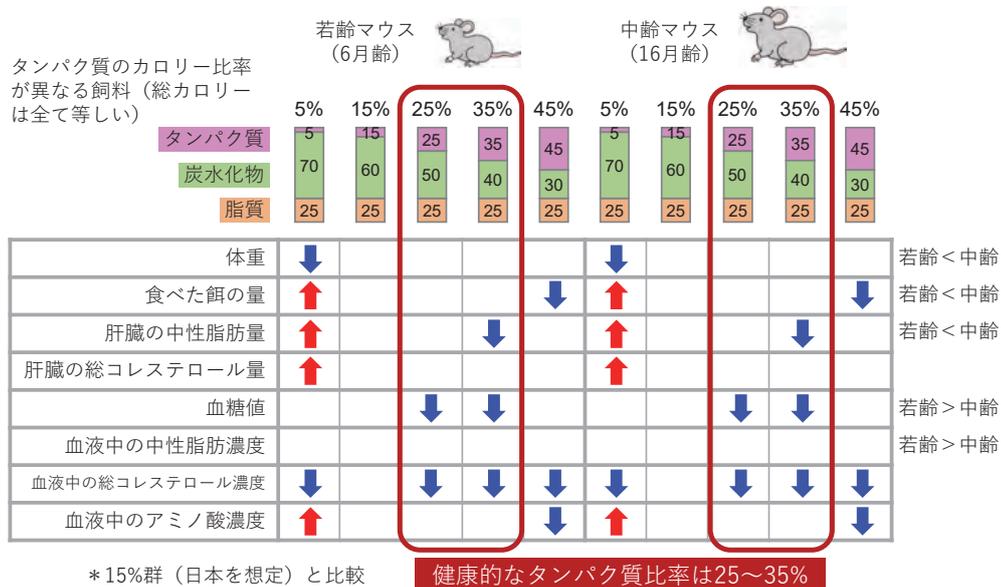


図1 若齢および中齢マウスにおける代謝健康に適したタンパク質摂取比率

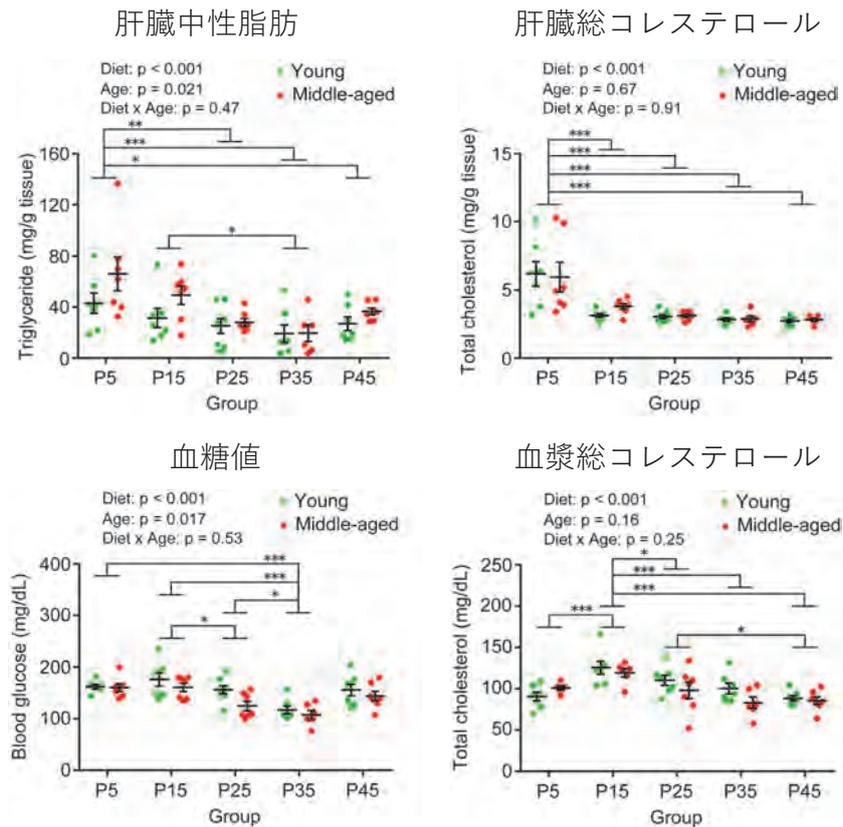


図2 若齢および中齢マウスにおける肝臓中性脂肪量および総コレステロール量、血糖値、血漿総コレステロール濃度 (文献 18 より改変)

ろうか。Lamming らの研究グループは、10 週齢のマウス (C57BL/6J, DBA/2J, HET3) に異なるタンパク質比率の飼料 (7%, 14%, 21%) を 13 週間投与して代謝健康の各指標について系統差および性差を検討した結果、タンパク質制限は総じて C57BL/6J およびオスで高い効果が認められたが、指標によって系統や性の影響が異なることを示した<sup>[12]</sup>。また、高齢期 (21-23ヶ月齢) からのタンパク質制限は、代謝健康に対して一定の効果が認められたものの、除脂肪体重が若齢よりも効果が低いことから、サルコペニア・フレイルへとつながる可能性が懸念される<sup>[12]</sup>。さらに、Simpson らの研究グループは、前述の研究においてタンパク質 / 炭水化物の比が低い群は、体脂肪が多く脂肪肝であること<sup>[10, 13]</sup>、中齢以降は死亡リスクがかえって高いこと<sup>[14]</sup>、糸球体濾過率および腎臓重量の低下、免疫細胞の浸潤、構造傷害をきたすこと<sup>[15]</sup>、オスの生殖能力は低いこと<sup>[16]</sup>を報告している。これらの知見を考えあわせると、成長期から一生のタンパク質制限は、寿命を延ばすものの、健康寿命に対する効果は注意深く判断する必要がある。

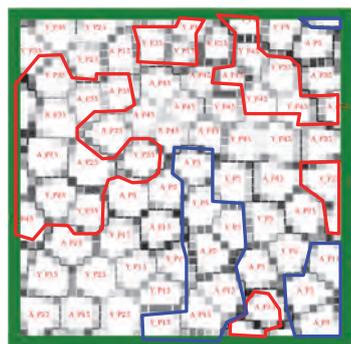
#### 4. 中齢期における代謝健康に適したタンパク質の摂取比率

高齢者では低栄養などによるサルコペニアやフレイルが問題となっており、その予防あるいは改善するためにも、十分な量のタンパク質を摂取することが推奨されている。したがって、健康長寿に最適な食事の三大栄養素の摂取比率は、成長期、若齢期、中齢期、高齢期といった

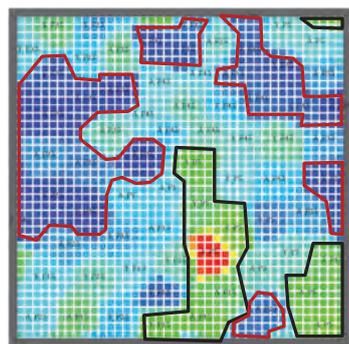
各ライフステージで異なると考えられるが、具体的な数値はわかっていない。農林水産省の令和 3 年度食料需給表(概算)によると、日本における 1 人・1 日あたり供給熱量は 2271kcal であり、カロリー比率の内訳はタンパク質 13.8%、脂質 32.5%、炭水化物 53.7% である<sup>[17]</sup>。そこで私たちは、高齢期にむけて健康維持に適したタンパク質の摂取比率を明らかにするため、若齢 (6ヶ月齢) と中齢 (16ヶ月齢) のオス C57BL/6N マウスにタンパク質のカロリー比率が異なる 5 種類の飼料 (5%, 15%, 25%, 35%, 45%) を与えて飼育し、タンパク質の摂取比率や月齢が代謝健康に及ぼす影響を詳しく検討した (図 1)<sup>[18]</sup>。各飼料は、カロリーが 4.2kcal/g と等しく、脂質の比率は日本を想定した 25% に固定して、炭水化物の比率を変えた。すなわち、タンパク質 5% 炭水化物 70% 脂質 25%、タンパク質 15% 炭水化物 60% 脂質 25%、タンパク質 25% 炭水化物 50% 脂質 25%、タンパク質 35% 炭水化物 40% 脂質 25%、タンパク質 45% 炭水化物 30% 脂質 25% の 5 群を用意した。タンパク質 15% の飼料は、現在の日本における三大栄養素バランスに最も近い。飼育 2 ヶ月後、中齢マウスの体重は若齢よりも高値であり、タンパク質 5% 群は他群よりも低値であった<sup>[18]</sup>。また、中齢マウスが食べた食餌量は若齢よりも多く、5% 群の摂食量は他群よりも多かったものの、45% 群では少なかった。摂取タンパク質量が不足すると摂食量が増える、もしくは摂取タンパク質量が充分だと摂食量が減るという現象は、「protein leverage (タンパク質のてこ)」と呼ばれる体内のタンパク質量を制御

血中アミノ酸濃度プロファイルのSOM

肝臓中性脂肪量のヒートマップ



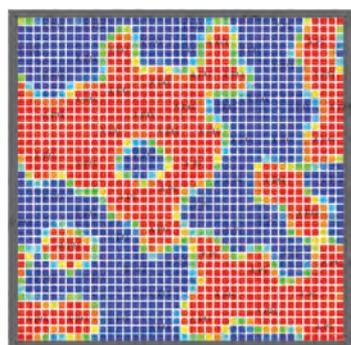
Y: 若齢  
A: 中齢



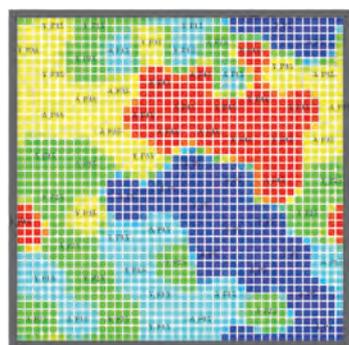
多  
少

月齢による分類

飼料による分類



若齢  
中齢



P5  
P15  
P25  
P35  
P45

図3 若齢および中齢マウスにおける血中アミノ酸濃度の自己組織化マップ (SOM) 解析、肝臓中性脂肪量との相関 (文献 18 より改変)

するための食欲調節機構によるものである。

タンパク質5%群では、肝臓に多くの脂肪滴が認められ、中性脂肪量と総コレステロール量が多かった(図2)<sup>[18]</sup>。また、中齢の5%群および15%群の肝臓中性脂肪量は、若齢よりも高値であった。肝臓に脂肪が蓄積する現象は、タンパク質の摂取不足による栄養失調(クワシオルコル)に特徴的な症状である。低タンパク質摂取による脂肪肝は、脂質合成系の亢進によるものと考えられている<sup>[19]</sup>。一方、35%群は、若齢、中齢ともに肝臓の中性脂肪量が少ないことがわかった。血糖値は、若齢、中齢ともに25%群、35%群が低かったが、45%群は高値を示した(図2)。45%群は、飼料の炭水化物比率が30%と低いことから、体内でタンパク質のアミノ酸を分解して糖新生している可能性が考えられる。また、血中の中性脂肪濃度は飼料による違いが認められなかったが、総コレステロール値は15%群が最も高く、5%、35%、45%群は低かった(図2)。

次に、タンパク質比率の異なる飼料や月齢の違いにより、体内のアミノ酸レベルは異なるのではないかと考え、血中のアミノ酸濃度(20種類)を測定した。体内で生合成できない9種類の必須アミノ酸の血中濃度は、飼料や月齢による違いが認められなかった<sup>[18]</sup>。一方、体内で生合成できる11種類の非必須アミノ酸の血中濃度は、若齢、中齢ともに5%群が最も高値を示し、45%群で最も低値を示した。5%群では、タンパク質の摂取量が不足したため、体内で非必須アミノ酸が合成された可能性が考えられる。一方、45%群は、炭水化物の摂取

量が不足した結果、体内で非必須アミノ酸を分解することにより、エネルギー源として利用した可能性が考えられる。また、血中の分岐鎖アミノ酸濃度(BCAA)は、35%群と45%群で最も高値を示した。分岐鎖アミノ酸は、筋肉においても重要なアミノ酸であることから、タンパク質摂取比率を高めることはサルコペニア・フレイル予防にとって有益であるといえよう。

機械学習である自己組織化マップ(SOM: self-organizing map)解析は、高次元のデータセットに対して、似ているデータを二次元マップ上で近くに配置することにより、塊(クラスター)として分類する手法である。共同研究者である東京大学の高橋らは、各アミノ酸の欠乏飼料を与えたラットの血中アミノ酸濃度(20種類)のデータセットに対してSOM解析を行なった結果、分類されたクラスターが肝臓中性脂肪量と良く相関すること、さらに多層パーセプトロン(MLP: multi-layer perceptron)解析により血中アミノ酸濃度から肝臓中性脂肪量を高い精度で予測できることを見出した<sup>[20]</sup>。そこで、本研究で得られた血中アミノ酸濃度(20種類)のデータセットに対してSOM解析を行なったところ、似たアミノ酸濃度プロファイルをもつマウスで構成される複数のクラスターが形成された(図3)<sup>[18]</sup>。また、血中アミノ酸濃度のプロファイルは、月齢やタンパク質比率が異なる飼料の条件だけで決定されることがわかった(図3)。さらに、得られた自己組織化マップに肝臓中性脂肪量のヒートマップを重ね合わせた結果、肝臓中性脂肪量が多いクラスターや少ないクラスターが認められた

ことから、血中アミノ酸濃度プロファイルと肝臓中性脂肪量は良く相関することが明らかになった (図3)。以上の結果を総合的に考えると、若齢、中齢ともにタンパク質比率 25~35% が最も健康的であるといえる (図1)。

## 5. おわりに

食事の三大栄養素とりわけタンパク質の摂取比率は、代謝健康に大きな影響を与えることがわかってきた。しかし、最適なタンパク質摂取比率は、どの評価項目を重視するかによっても異なること、また各ライフステージで異なりうることに留意する必要がある。食事の三大栄養素バランスを変えるという栄養制御方法はヒトで実践しやすいことから、健康長寿を実現する新しい老化制御方法論の確立にむけて今後のさらなる研究が期待される。

## 引用文献

1. Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23(1): 56-73, 2022.
2. Swindle WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev* 11(2): 254-270, 2012.
3. Baloni P, Sangar V, Yurkovich JT, et al. Genome-scale metabolic model of the rat liver predicts effects of diet restriction. *Sci Rep* 9(1): 9807, 2019.
4. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 489(7415): 318-321, 2012.
5. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz, JW, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* 5: 3557, 2014.
6. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun* 8: 14063, 2017.
7. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(9): 673-683, 2019.
8. Redman LM, Smith SR, Burton JH, et al. Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab* 27: 805-815, 2018.
9. Mihaylova M, Chaix A, Delibegovic M, et al. When a calorie is not just a calorie: Diet quality and timing as mediators of metabolism and healthy aging. *Cell Metab* 35(7): 1114-1131, 2023.
10. Solon-Biet S, McMahon AC, Ballard JWO, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab* 19(3): 418-430, 2014.
11. Speakman JR, Mitchell SE, Mazidi M. Calories or protein? The effect of dietary restriction on lifespan in rodents is explained by calories alone. *Exp Gerontol* 86: 28-38, 2016.
12. Green CL, Pak HH, Richardson NE, et al. Sex and genetic background define the metabolic, physiologic, and molecular response to protein restriction. *Cell Metab* 34(2): 209-226, 2022.
13. Simpson SJ, Raubenheimer D, Cogger VC, et al. The nutritional geometry of liver disease including non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 68(2): 316-325, 2018.
14. Senior AM, Solon-Biet SM, Cogger VC, et al. Dietary macronutrient content, age-specific mortality and lifespan. *Proc Biol Sci* 286(1902): 20190393, 2019.
15. Fotheringham AK, Solon-Biet SM, Bielefeldt-Ohmann H, et al. Kidney disease risk factors do not explain impacts of low dietary protein on kidney function and structure. *iScience* 24(11): 103308, 2021.
16. Solon-Biet SM, Walters KA, Simanainen UK, et al. Macronutrient balance, reproductive function, and lifespan in aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(11): 3481-3486, 2015.
17. 農林水産省. 令和3年度食料需給表(概算).
18. Kondo Y, Aoki H, Masuda M, et al. Moderate protein intake percentage in mice for maintaining metabolic health during approach to old age. *GeroScience* 45(4): 2707-2726, 2023.
19. Otani L, Nishi H, Koyama A, et al. Low-arginine and low-protein diets induce hepatic lipid accumulation through different mechanisms in growing rats. *Nutr Metab* 17: 60, 2020.
20. Nishi H, Yamanaka D, Kamei H, et al. Importance of Serum Amino Acid Profile for Induction of Hepatic Steatosis under Protein Malnutrition. *Sci Rep* 8(1): 5461, 2018.

# Dietary intervention and metabolic health

Yoshitaka Kondo

Molecular Regulation of Aging

Tokyo Metropolitan Institute of Geriatrics and Gerontology

## Abstract

Although the anti-aging effects of caloric restriction have long been studied as a method of nutritional control through diet, interventions related to diet quality and timing have recently received more attention. Protein restriction, which reduces the ratio of calories among macronutrients (protein, fat, and carbohydrate) , especially protein, without changing caloric intake, has been reported to have positive effects on metabolic health and extend life spans. However, the adverse effects of protein restriction have also been reported. The authors examined the optimal ratio of protein intake for maintaining metabolic health during the approach to old age and reported that 5% and 45% are extreme and 25-35% are healthy in young and middle-aged mice.

**Keywords** : Amino acids, Lifespan, Macronutrients, Metabolic health, Protein