

# ポリフェノールで生活習慣病は予防できるか？～疫学研究からの知見～

昨今、抗酸化物として注目されるポリフェノール。人への有効性、とくに生活習慣病との関連については、どこまで研究が進んでいるのでしょうか。最新の栄養疫学研究から読み解いていきます。

●東京大学大学院医学系研究所公共健康医学専攻社会疫学分野 佐々木敏人

## はじめに

野菜と果物の積極的な摂取が、がんや循環疾患などのいわゆる生活習慣病を予防するという報告は多い。その理由のひとつとして、これらに含まれる抗酸化物の一種であるポリフェノール類の存在が考えられている。

われわれは人の健康に興味がある。したがって、ある一定の種類の野菜や果物のなかにどのようなポリフェ

ノール類が含まれているかといった情報にどまらず、人によって異なるポリフェノール類の摂取量の多少が、その人の疾患の発症にどのような影響を与えているのだろうか。しかも、がんも循環疾患もその例にもれないが、生活習慣病は何十年にもわたって徐々に悪化する。そのためには、毎期間の大量摂取ではなく、長期間にわたる習慣的な摂取量と疾患の関連を知りたいところである。

人（人集団）の食べ方（摂取量など）と疾患との関連を調べる科学が、栄養疫学である。したがって、「ポリフェノールで生活習慣病は予防できるか？」に答えるには、栄養疫学の研究成果をみるのが最も役に立つであろう。そこで、ここでは、最近までに行なわれた質の高い栄養疫学研究のなかから、ポリフェノール摂取量と生活習慣病との関連を検討したものを探出し、その結果を循環器疾患と

がんに限って簡単にみてみるとしたい。

ポリフェノールはその構造式により細かく分類されるが、ここでは、フラボノイド、フラボン、カテキンの3種類について、それぞれと生活習慣病との関連を整理する。また、疫学の研究手法はさまざまであるが、今回は、長期間の生活習慣が疾病の発症やそれによる死亡に与える影響を観察しやすい研究手法であるコホート研究による結果に限つた。なお、生活習慣病との関連が示唆されるポリフェノールにリグナンがあるが、リグナンは摂取量の把握が困難であるため、今回の検討から除外した。また、インフラボンは摂取量が日本人を含む東アジア人と欧米人との間で大きく異なるため、欧米での研究結果は日本人には参考にしていくことを、集計から除外した。

本稿は、類似の目的で世界中の研究成果をArtsらがまとめ、2005年に発表した論文<sup>1)</sup>に最近の知見を加えてまとめたものである。



## 循環器疾患

フラボノイド摂取量と循環器疾患（冠動脈性疾患と脳卒中）との関連を検討したコホート研究のまとめを表1（P28）に示す。ここでいうところの冠動脈性疾患は、心筋梗塞とはほぼ同義である。冠動脈性疾患については15の報告がある。サブ解析も含めると合計で20の結果が示されており、そのうち7つの解析で有意なリスクの低下が観察されている。逆に有意なリスクの上昇を観察した結果はなかった。脳卒中については7つの報告があり、そのうち、2つの解析で有意なリスクの低下が観察され

ているが、有意なリスクの上昇を観察した結果はなかった。多くの研究の結果が有意ではなかったものの、リスクの低下を報告していることから推測されるように、これらのデータを数量的に統合したメタ解析によると、相対リスクは0・80であり、有意なリスク低下であったと報告している<sup>2)</sup>。

以上より、フラボノイドの積極的な摂取が冠動脈性疾患（心筋梗塞）への予防効果を有する可能性は高いものと思われる。一方、脳卒中にについての結果はあまり安定しておらず、研究数も少ないため、結論を下すのは困難だと思われる。

しかしながら、ポリフェノールのなかのどの物質がとくに強い予防効果を有するのかに答えるには、研究数がまだ乏しく、今後の研究成果が待たれるところである。

表2 フラボノイド摂取量と発症との関連を検討したコホート研究のまとめ

性別 年齢 部位 不 同	被験者 (発表年) Knekt(2002)## Arts(2001) Knekt(1997)## Hirvonen(1993)	国 フィンランド	対象者数 男女 9,865人	追跡期間 (年) 30	疾病名 全がん(部位不問)	フラボノイドの 種類 Cn	摂取量(mg/日)* 最高群 <4.3	相対危険** >26.9	冠動脈疾患(全薬剤群を含む)							
									冠動脈疾患	国	対象者数	追跡期間 (年)	疾病名	フラボノイドの 種類 最高峰 CVD	摂取量(mg/日)* 最高群 9.5	相対危険** 0.71
全 がん	Knekt(2002)## Arts(2001) Knekt(1997)## Hirvonen(1993)	フィンランド	男女 9,865人	30	全がん(部位不問)	Cn	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	39.5	3.6	75.1	0.97	435.0	0.71	
部 位 不 同			女 34,651人	13	全がん(部位不問)	Cn	25.2	123.7	最高群 <2.1	0.94	3.6	75.1	0.97	41.8	1.05	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,953人	10	扁平上皮がん	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.87	3.6	75.1	0.94	0.81	0.94	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	全がん(部位不問)	F1, Fan	<2.4	>5.5	最高群 <2.1	1.21	4.2	19.0	29.9	40.0	16.8	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 738人	5	全がん(部位不問)	F1, Fan	19.0	29.9	最高群 <1.02	1.21	4.2	19.0	29.9	40.0	16.8	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 34,651人	30	消化管+呼吸器	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <4.3	0.64	3.6	75.1	0.94	>26.9	0.93	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 728人	13	消化管+呼吸器	Cn	25.2	123.7	最高群 <2.1	0.92	4.2	16.3	0.56#	3.6	74.8	0.85
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	10	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 27,110人	6.1	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 3,798人	4.3	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 2,380人	6.1	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 3,306人	4.3	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,953人	24	消化管+呼吸器	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.53#	4.2	12.7	0.59	4.2	12.0	0.49#
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 34,651人	13	上部消化管	Cn	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.71	3.6	75.1	0.71	28.6	0.62#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,865人	30	上部消化管	F1, Fan, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 34,651人	30	上部消化管	Cn	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 27,110人	6.1	上部消化管	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	4.3	上部消化管	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 3,798人	4.3	上部消化管	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	上部消化管	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 2,380人	6.1	上部消化管	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 3,306人	4.3	上部消化管	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,953人	24	上部消化管	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <3.5	0.87	3.6	75.1	0.71	41.6	0.47#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 34,651人	—	—	F1	<4.3	>26.9	最高群 <9.6	1.28	3.6	31.1	1.13	435.0	1.25	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,865人	13	結腸 直腸	Cn	3.6	75.1	最高群 <8.5	0.55#	3.6	75.1	1.10	95.8	0.94	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,865人	30	結腸 直腸	F1, Fan, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 27,110人	6.1	結腸 直腸	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	4.3	結腸 直腸	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 3,798人	4.3	結腸 直腸	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	結腸 直腸	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 2,380人	6.1	結腸 直腸	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 3,306人	4.3	結腸 直腸	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,953人	24	結腸 直腸	F1, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.84	4.2	16.3	0.56#	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 34,651人	13	腎臓	Cn	3.6	75.1	最高群 <9.6	1.28	3.6	31.1	1.13	435.0	1.25	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,865人	30	腎臓	F1, Fan, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.69	4.2	16.3	1.20	95.8	0.94	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 27,110人	6.1	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	4.3	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 3,798人	4.3	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 2,380人	6.1	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 3,306人	4.3	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,953人	24	腎臓	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 34,651人	8	膀胱	Cn	3.6	75.1	最高群 <9.6	1.28	3.6	31.1	1.13	435.0	1.25	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,865人	30	膀胱	F1, Fan, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.69	4.2	16.3	1.20	95.8	0.94	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 27,110人	6.1	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	4.3	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 3,798人	4.3	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 2,380人	6.1	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 3,306人	4.3	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,953人	24	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 34,651人	8	膀胱	Cn	3.6	75.1	最高群 <9.6	1.28	3.6	31.1	1.13	435.0	1.25	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 9,865人	30	膀胱	F1, Fan, Fan	<4.3	>26.9	最高群 <8.5	0.69	4.2	16.3	1.20	95.8	0.94	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	24	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			男 27,110人	6.1	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 皮 膚			女 9,953人	4.3	膀胱	F1, Fan	<2.1	>4.8	最高群 <2.4	0.84	4.2	16.3	1.20	>26.9	0.79#	
筋 肉 筋 膜 																

肺がんについては、大規模な症例对照研究の結果が報告されており、フラボノイドの総摂取量は肺がんリスクと有意な関連を認めなかつたものの、フラボノイドを詳細に分類し、さらに喫煙習慣別に解析すると、喫煙者群でのみ、カテキン、ケルセチン、ケンフェロールで予防効果が認められた。<sup>3)</sup>この種の詳細な解析を行なった報告はまだ乏しいため、結論を急いでいけないが、喫煙者と非喫煙者でフラボノイドの効果が異なる可能性を示したこと、また、フラボノイドの詳細分類によつて結果が異なる可能性を示唆した点は興味深い。

ところで、乳がんについては、そのエストロゲン様作用によってインフルーツが予防効果を有する可能性が強く示唆されてきた。最近報告されたメタ分析によると、世界中で7つのコホート研究による報告があり

(そのうち1つは日本)、それらの結果を数量的に統合すると有意なリスクの低下を示したとしている。<sup>4)</sup>日本人と欧米の集団ではインフルーツ摂取量が大きく異なるため、この結果をそのまま日本人に適用することは難しいが、かなり有望と考えてもよいように思われる。

### 結果を解釈するうえでの問題点

表1および表2が示すように、研究間で摂取量の分布が大きく異なっている。そのため、それぞれの結果を単純に比較することはできないであろう。現在の日本人がポリフェノール摂取量を増やした場合、減らした場合に、それぞれの疾患の発症がどのように増減するかを知りたいわけであつて、その目的のために、現在の日本人のポリフェノール摂取量に近い集

団から得られた結果をどこに尊重したいところである。ところが、現在の日本人のポリフェノール摂取量の分布に関する信頼できる報告は乏しく、その詳細は未知である。

たとえば、フィンランド人2007人のポリフェノール摂取量を調べた研究によると、平均摂取量は男女合計で863mg/日であり、そのうちの63%がコーヒーに、12%が穀類に、9%が紅茶に由来しており、果物は6%に過ぎず、野菜にいたってはわずか2%でしかなかった。<sup>5)</sup>ポリフェノールに含まれる物質の健康効果は必ずしも同じでないと考えられるため、ここで行なつたような重量を用いた単純な食品摂取源の比較は必ずしも正しくないかもしれないが、この結果は表1ならびに表2の結果をみてお、どの食品を食べればよいかについての情報を直接に与えてくれるもので

はないことを示してくる。

ところで、日本人のポリフェノール摂取量を調べた報告では、平均摂取量は17mg/日となつてゐる。<sup>6)</sup>これはインフルーツが別に集計されており、それを含めると67mg/日となるが、それでもフィンランドの報告に比べると著しく低い。アメリカ人の平均摂取量は190mg/日、オーストラリア人は454mg/日<sup>7)</sup>との報告があり、日本人の摂取量はこれらすべてよりも著しく低い。<sup>8)</sup>問題は、日本人の摂取量は世界のなかで著しく低いのだといふ解釈だけでなく、ポリフェノール含有量に関する食品成分表の開発が日本で遅れており、そのために実際よりも極端に過小に評価されてしまつたのだといふ解釈も成立つことである。

このような状態では、たとえ、ポリフェノールまたは、その中の一部の物質に生活習慣病を予防する可能性

が示されたとしても、日本人において、その摂取量を増やしたときの効果を見積もれず、実際の予防対策に用ひるうことは困難であろう。

\* \* \*

「ポリフェノールで生活習慣病は予防できるか」に科学的に回答するためには、世界各国の研究成果を集めるだけでは不十分なばかりでなく、その前に、日本人におけるポリフェノール摂取量の実態を詳細に調べることから始めねばならない。<sup>9)</sup>ののような基礎研究なくして、ポリフェノールの健康効果を、人間のレベルで、そして、より実際的にはわれわれ日本人の食生活への適用というレベルで議論しちつとするのは困難であろう。

#### 参考文献

- Arts ICW, Hollman PCH. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* (2005); 81(suppl): 317S-23S
- Huxley RR, Neil HAW. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort stud-

ies. *Eur J Clin Nutr* (2003); 57: 904-8

3) Cui Y, Morgenstern H, Greenland S, et al. Dietary flavonoid intake and lung cancer-a population-based case-control study. *Cancer* (2008); 112: 2241-8

4) Qin LQ, Xi JY, Wang PY, et al. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol* (2006); 52: 428-36

5) Ovaskainen ML, Torronen R, Koponen JM, et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *J Nutr* (2008); 138: 562-66

6) Arai Y, Watanabe S, Kimura M, et al. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr* (2000); 130: 2243-50

7) Chun OK, Chung SJ, Song WO. Estimated Dietary Flavonoid Intake and Major Food Sources of US Adults. *J Nutr* (2007); 137: 1244-52

8) Johannet L, Somerset SM. Age-related variations in flavonoid intake and sources in the Australian population. *Public Health Nutr* (2006); 9: 1045-54

#### ● 佐々木敏（ささき・タツシ）

1981年京都大学工学部卒業後、89年大阪大学医学部卒業。94年同大学医学部大学院博士課程修了、ルーベン大学（ベルギー）医学部大学院博士課程修了、95年名古屋市立大学医学部公衆衛生学教室助手、国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部疫学研究室長、（現）国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラムリーダーを経て、2007年より現職。著書に「わかりやすいEBNと栄養疫学」（同文書院）など。