

## 「100年時代を迎えた人生戦略」 第5回 益崎 裕章 先生

世界に長寿地域としてその名を知られた沖縄であるが、2017年にはその平均寿命は、日本国内で男性が第36位、女性が第7位という数字になっている。

今回、お話を伺ったのは、この危機的な状況を「沖縄クライシス」と名付け、その実態解明と啓発に取り組んでこられた琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）教授の益崎裕章先生。対談は、益崎先生の研究のお話から、生活習慣と世代を超えたエピジェネティクスの話まで尽きることなく続いた。



# 沖縄クライシスから 健康リテラシーを考える！

### 沖縄クライシスの現状 二極分化した疾病構造の背景を探る

**内藤** 益崎先生、今日はよろしくお願いいたします。先生は京都大学から教授として琉球大学に赴任されましたが、現在で何年目になられましたか？

**益崎** 2009年からですので、今年で早10年目になりました。

**内藤** 先生が赴任された当時は、健康長寿の沖縄というイメージがまだあったのでしょうか？

**益崎** 私自身、沖縄は健康長寿のシンボリックな場所と思っていましたが、その先入観とは大きく異なり、赴任した当時、働き盛り世代の糖尿病や肥満症のあまりの多さに仰天した記憶があります。実際、

2005年度の厚生労働省統計によると、定年前（65歳以前）に亡くなる割合は、沖縄の男性が全国第1位で、糖尿病が死因となる割合も男女ともに全国第1位という状況でした。「沖縄クライシス」という言葉も私たち琉球大学第二内科が作りました。

**内藤** 食文化の変化などが要因としてよくいわれますが、その理由をいくつかあげるとすれば何でしょう？

**益崎** 一つは、アメリカ統治の影響で、幼少期からアメリカ型の食生活に急激に暴露されたことですね。高カロリーで安いものが大量に供給されるようになったことは大きな変化でしょう。第二次世界大戦前は、35歳以上の沖縄成人の大半は、幼少期より1日3食ともに煮イモを主食としており、繊維成

分に富んだ、極めて低カロリー・低脂肪で質素な食事を摂っていたことが記録されています。

もう一つは、一家に3台という自動車生活の浸透や運動不足による肥満化も、糖尿病の急増に拍車をかけていると考えられます。歩かない、走らない、そこに見えているコンビニエンスストアにも自動車で行くような生活です。生活環境の急激な変化によって、1世代の間に疾病構造が劇的に変わってきています。

**内藤** 世代間での違いには、どんなものがあるのでしょうか？

**益崎** 現在の沖縄には、80歳代後半から90歳代の真に健康長寿な世代と、不健康な中年世代が同じ地域に共存しており、二極分化の構造を呈しています。90歳代でも頭がしっかりしていて、外来にもご自身で自動車を運転して病院に来る糖尿病や関節リウマチの患者さんがいる一方で、40代で心筋梗塞や脳血管障害を引き起こされる方も多くいます。

**内藤** 病気の疾病構造について考えてみると、たとえば、血管イベントで亡くなる人が多いなど、死因が日本の平均と違うなどのデータはありますか？

**益崎** 死因としては、男女ともに肝臓疾患がトップですね。アルコールによる肝硬変や肝臓がんです。その他、塩分摂取が少ないせいか胃がんは少ないのですが、肥満と関連して大腸がんは大変多い印象です。

**内藤** それは驚きです。

**益崎** 厚生労働省の2015年都道府県別年齢調整死亡率によると、アルコールや生活習慣による脂肪肝などが要因の肝臓疾患の死亡率が、沖縄では男女ともに全国第1位になっています。糖尿病による死亡率も女性が全国第1位で、男性は第6位となっています。さらに、血液透析は成人の人口比当たりで、沖縄では日本の平均の約2倍の方が受けています。高血圧症、メタボ、糖尿病を長年放置して重症化した結果です。

**内藤** その他、タバコや肺がんなどはいかがですか？



たくさんの写真と書籍に囲まれた益崎先生の教授室

**益崎** 肺がんに関しては特に多いわけではないですが、10代からの喫煙率が非常に高いです。家庭教育、学校教育の問題でもあります。さらに、十分な管理を受けずに、10代の方がコントロール不良で出産に至ることが多いです。妊娠中のコントロールを受けずに生まれてきた世代（低出生体重児、早産児）が背負う、成人後の生活習慣病リスク（エピゲノムによる）も高まります。沖縄では、健康に関するリテラシーが不十分で、正しい健康知識が不足していることが問題だと思います。糖尿病で、目が見えない、足を切断するような状態になってから、ようやく病院を訪れる方もまだまだ多いのです。

### 沖縄食の原点と 玄米のγオリザノールのチカラ

**内藤** 先生が沖縄に来られて10年目と伺いましたが、食物因子に関わる面白い研究を発表されていますね。

**益崎** 内科学が専門ですので、私は食べ物の成分に注目しました。そして、沖縄が健康長寿だった時代に食べていたものと現在を比較し、その相違点を考えてみると、大きな違いが浮かび上がったのです。

1960年頃から、沖縄県民の動物性脂肪の摂取

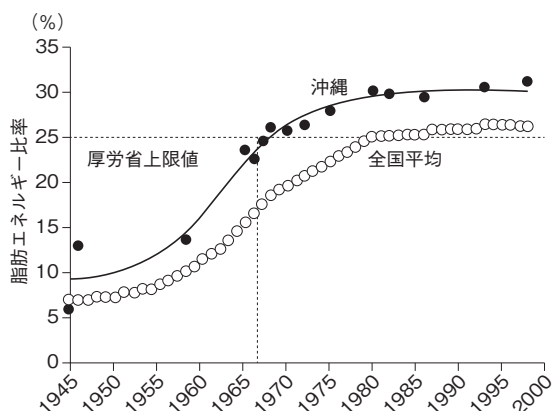


図1. 沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率の推移  
(厚生労働省「国民健康・栄養調査」, 沖縄県「県民健康・影響の現状」より作成)

量は、日本の平均より常に5~8%多い状態が続いています(図1)。もう一つの興味深い点として、先ほども述べましたように、戦前の沖縄では白いお米を食べる習慣がなく、芋や玄米を食べていたことが記録されていたことです<sup>1)</sup>。特に沖縄では、現在90~100歳になっている人と若者では全く違うものを食べているのです。多くの読者がイメージされる“沖縄料理”は、実際は、かつての宮廷料理のようなもので、お祭りなどのときに王侯貴族だけが口にしたもので、庶民は本当に質素なものを食べていたようです。

**内藤** 先生は、玄米に含まれるγオリザノールの研究をされましたよね。これについて教えていただけますか？

**益崎** γオリザノールという名前が象徴的ですが、米ぬかの中にも、特別に高濃度に含まれている油のことです。「オリザ」はコメの学名で、「ノール」は油という意味ですね。他の五穀、麦やあわ、ひえなどには含まれておらず、玄米は日本の象徴的な食糧だと思います。γオリザノールが脳に対してさまざまな働きをすることが我々の研究で解明され、動物性の脂(あぶら)に対する依存(アディクション)を解除することが明らかになりました<sup>2)3)</sup>。

**内藤** 慢性的に高脂肪食を食べると、脳の食欲コン

トロールが効かなくなり、中毒症状のようになってしまうという話がありますね。

**益崎** そうですね。脳がハッキングされたような状態になるのです。食べることによる喜びを受け取る脳の報酬系が健全に働いていれば、適度に食べると喜びを感じ、満足し、食事を終える、というシステムが働きます。しかし、動物性脂肪の摂りすぎは、このシステムを強力にハッキングして、シャットダウンさせてしまう。口にすると、もっと脂が欲しい、というように際限のない悪循環、やめられない、止まらない、の状態に陥ります。このシステム異常を玄米由来のγオリザノールが是正できるのです。

**内藤** なるほど。では、玄米を食べたほうがよい、となると思いますが、それを啓発するようなコメディカルとの取り組みはされていますか？

**益崎** はい。最も身近な例では、私が勤めております琉球大学医学部附属病院では、成人の入院患者には、基本的に病院食のごはんを玄米で提供しています。腎機能が悪く血液透析直前というような方以外は、基本的に玄米です。精神科でも整形外科でも、科を問わず、です。

**内藤** いやいや本当ですか(笑)。足を折って入院しても玄米ですか？

**益崎** 足を骨折して入院した方でも、糖尿病やメタボという方が多くいます。そういった方が入院している間に糖代謝のデータが改善するので、結構、好評をいただいています。くさい、まずい、硬い、などといわれますが、きちんと調理すればとても美味しく食べられます。

**内藤** 病院の栄養士さんたちと工夫して、調理されているんですね。

**益崎** 私が部長を務めている栄養管理部で玄米を炊く釜を整備し、大学病院に入院されている方に玄米を共有できる体制を独自に整えました。入院中に玄米を食べることで、面白いくらいに糖尿病や肥満症のデータが改善するのです。それまで玄米の食習慣がなかった方ほど、はっきりと差が出ます。そして、退院後は、その食体験と学びを自宅にお土産として

持ち帰ってもらいます。自宅では1日1回でもよいので、白いお米の代わりに玄米、もしくは、用量依存的な効果が期待できますから、白米と玄米のミックスでもよい、と伝えていきます。沖縄がかつて健康長寿だった頃に食べていたものを思い出して、もう一度、健康長寿の復活につなげたいという思いで取り組んでおります。さらに、我々の研究をベースにして、大学病院で働いているスタッフの皆さんにも玄米のよさを知ってもらって、職員自身にも健康長寿を目指してもらおう、ということで、院内に“玄米カフェ”というレストランがオープンしました。是非、立ち寄ってみてください(図2)。

**内藤** 玄米カフェですか！ インタビューの後、是非訪ねてみます！ 面白いですね。

ところで、糖尿病の人の腸内フローラについてはどうでしょうか？ 私も糖尿病内科の先生と食の調査をしており、腸内フローラなどの解析をすると、糖尿病の人の腸内フローラは健康な人と違います。やはり食べ物の影響が違うのでは？ と思います。糖尿病の人に比べて、砂糖の摂取量が多かったりします。沖縄の人の砂糖の摂取量はどうですか？

**益崎** サトウキビの産地ですし、砂糖の摂取量は決して少なくないと思います(笑)。実際、ジャンクフードやファストフードにはスクロース、異性化糖

が非常に多く入っていて、その消費量は沖縄で非常に多いのが現状です。玄米は腸内フローラにも好影響を与えていて、2ヵ月程度の一定期間、玄米を食べた前後で比較をすると、腸内フローラのバランスが非常によくなります。最近の研究では、高血糖自体が消化管粘膜バリアを障害してリーキーガットを出し、それによってリポ多糖などの毒素や炎症性物質が全身循環に混入し、慢性炎症やインスリン抵抗性を生み出すことがわかっています。沖縄の成人は総じて動物性脂肪、ジャンクフード、ファストフードの摂取量が多く、腸内フローラのバランスもよくない。だからこそ、玄米食を取り入れると、腸内フローラの改善が大きく期待できるわけです。

**内藤** それはγオリザノールの改善効果か、食物繊維の改善効果かという比較はありますか？

**益崎** ディスバイオーシス(腸内フローラのバランス異常)を起こした遺伝性肥満・糖尿病マウスや動物性脂肪による後天的な肥満・糖尿病マウスに、ピュアにγオリザノールだけを与えて実験したところ、やはり劇的に改善しました<sup>4)</sup>。γオリザノール自身も腸内フローラのバランス改善に大きな役割を果たしているのではないかと私たちは考えています<sup>5)</sup>。

**内藤** 昨年 Science 誌に、糖尿病の人に食物繊維を与えたら HbA1c が下がって、腸内フローラが



図2. 玄米カフェの日替わりランチ

変わったという論文<sup>6)</sup>が載っていましたが、γオリザノールも面白いですね。

## よくない生活習慣は世代を越える！ エピジェネティクスと食文化への提言

**内藤** 沖縄が健康長寿を再び取り戻せるか、というトピックが県内ではあると聞きました。

**益崎** そうですね。しかし、食べているものの影響や腸内フローラのバランスは世代を越えて引き継がれるので、短期間で劇的に改善するというようなことは、おそらく無理だと思います。最近の研究では、父親マウスをしっかりと運動させた上で、生まれたマウスに高脂肪食を与えても、父親が運動してきたマウスたちは、おとなになってからも糖尿病になりにくい、という面白いデータが発表されています<sup>7)</sup>。母親は普通のマウスなのですが、この研究からわかることは、世代を超える精子遺伝子群のエピゲノム変容が鍵を握っているということです。卵子遺伝子群のエピゲノムも最近、おおいに注目されてきました。今、日本では少子化、不妊症が大きな問題になっていますが、メタボな男性は精子遺伝子群のエピゲノムが起きて不妊につながっている場合もあり、生活習慣が乱れた父親世代男性の精子遺伝子群に起きる悪影響は甚大と考えられます。

**内藤** 生活習慣病は本人だけの話ではない、世代を超えた問題である、ということですよ。卵子の研究はありますが、精子のエピゲノムもあるんですね。世代を超えて生活習慣が刻まれるということですね。

**益崎** そうですね。沖縄の長寿地域でも、同一家系の3世代を調べたら、確実にデータが悪くなっています。道ができ、コンビニエンスストアができて、便利になる。利便性に反比例して健康関連データは悪くなるのです。

**内藤** 沖縄の人は動物性脂肪の摂取量が増えたというデータがありますが、最近、一般的にも低タンパク質やフレイルなどで、お肉を食べないといけなく、と考える人も多いです。個人的には、日本人に肉は



研究に関する話題も尽きないインタビューでした

必要であろうかと疑問をもっているのですが。

**益崎** たとえば比叡山のお坊さんたちは、動物性脂肪を全然摂っていないけれど、元気に過ごされていますね。運動をして、肉を摂らず精進料理を食べ、精神的にも落ち着いて過ごしていますよね。

**内藤** お坊さんは70代で一人前ということで、長生きしてこそ活動の場があると聞いたことがあります。

**益崎** 獣肉を過剰に摂ることでフレイルが改善するというデータはありませんし、日本人は元来、農耕民族ですので動物性脂肪が過剰に必要な、という科学的なデータもないと思います。ここでいうお肉というのは、四つ足動物由来、牛や豚のことで、鳥などはタンパク質源としてはさほど悪くないのでは、と思います。食が脳に影響を与え、エピゲノムにも影響を与える、ということを考えながら食事の指導をしないといけないですし、最新の科学的根拠に基づいた健康リテラシーの啓発が重要と考えています。

**内藤** 健康リテラシーといっても、カロリー計算だけに基づくのではなく、体の生体システムを考えた提案ができないといけませんよね。食の脳への影響やエピゲノムもそうですし、腸内細菌への影響など、本当に幅広いのですが、そういったことへの影響を踏まえた食文化を考えることが、沖縄クライシ

スへの提言になるのかもしれませんが。

お話は尽きないですが、これから何か一緒に研究ができればと思います。今日はありがとうございました。

#### REFERENCES

- 1) 岩政輝男, 津波古京子, 金城貴夫, 他. 長寿の要因—沖縄社会のライフスタイルと疾病—. 福岡:九州大学出版会; 2000. p.374-90.
- 2) Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, et al. Brown rice and its components,  $\gamma$ -oryzanol, attenuate the preference for high fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes*. 2012 ; **61** : 3084-93.
- 3) Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, et al. Impact of brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia*. 2017 ; **60** : 1502-11.
- 4) Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, et al. Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically-beneficial impact of  $\gamma$ -oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic ob/ob mice. *Drug Deliv*. 2017 ; **24** : 558-68.
- 5) 益崎裕章, 與那嶺正人, Millman JF, 他. 腸脳連関と生活習慣病. *アンチ・エイジング医学*. 2018 ; **14** : 821-31.
- 6) Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018 ; **359** : 1151-6.
- 7) Stanford KI, Rasmussen M, Baer LA, et al. Paternal exercise improves glucose metabolism in adult offspring. *Diabetes*. 2018 ; **67** : 2530-40.