

食・栄養・遺伝子・代謝・進化 ～ 人類の食と遺伝子の変化

宮 沢 栄 次

目 次

- I はじめに ～ (健康・長寿の願い)
- II 人類誕生以前(約600万年前以前)
 - II-1) 遺伝的变化
 - ア) アラニン・グリオキシル酸・アミノ転移酵素1 (AGT1) 遺伝子
 - イ) グルコノラクトン酸化酵素 (GLO) 遺伝子
 - ウ) 尿酸酸化酵素遺伝子
 - II-2) 食事内容 ～ (果実と果糖)
- III 初期人類の時代(ホモ属誕生以前)(約600万年前～約240万年前)
 - III-1) 遺伝的变化 ～ (シアル酸代謝の変化)
 - III-2) 食事内容 ～ (地下貯蔵器官の利用)
- IV ホモ属誕生以降農耕開始前まで(約240万年前～約1万年前)
 - IV-1) 遺伝的变化
 - ア) アポE 遺伝子 イ) アミラーゼ遺伝子
 - ウ) SRGAP2 遺伝子 エ) 皮膚薄色化に関連する遺伝子群
 - オ) 脂肪酸不飽和化酵素の遺伝子群
 - カ) カルニチンパルミトイル基転移酵素 (CPT1A) 遺伝子
 - キ) アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子
 - ク) 芳香族炭化水素受容体(AhR)遺伝子
 - IV-2) 食事内容 ～ (肉食の増加(狩猟開始)火, 調理)
- V 農耕開始から20世紀後半まで
 - V-1) 遺伝的变化
 - ア) ラクターゼ遺伝子

- イ) アルコール脱水素酵素 1B (ADH1B) 遺伝子
- ウ) N-アセチル転移酵素 2 (NAT2) 遺伝子
- エ) ヒトヘモクロマトーシスタンパク質 (HFE) 遺伝子
- オ) 造血抑制性制御因子 (SH2B3 または LnK) 遺伝子
- V-2) 食事内容 ~ (食料安定確保, しかし健康状態悪化)
- VI 20世紀後半以降
 - VI-1) 食生活上の課題
 - ア) 加工食品の増加 ~ (終末糖化産物 (AGEs) の増加)
 - イ) ショ糖および果糖摂取の増大
 - ウ) その他の食事成分の摂取量の変化
 - VI-2) メタボリック・シンドロームの蔓延
 - ア) 肥満 ~ (現状, 原因, 影響)
 - イ) 炎症 ~ (主原因は「病原体との闘い」から, 「食事による代謝負荷」へ)
 - ウ) インスリン抵抗性 エ) 身体活動の減少
- VII おわりに ~ (食とメンタルヘルス)

I はじめに ~ (健康・長寿の願い)

健康・長寿は人類すべての願いであろう。近年, 米国をはじめとする先進国では様々な「健康食」が提案されている¹⁾。その中でも最も話題になったのが, パレオダイエットと低炭水化物食であろう。

パレオダイエットは, コーデインによる“The Paleo Diet” (Cordain 2010)²⁾の初版(2002年刊)が出版されてから大ブームとなった。“Paleo”は, 2014年にはグーグルで最も多く検索された食関連用語となっている。これは, 旧石器時代(農耕開始の前)の食習慣(狩猟・採集)こそ人類の遺伝的な特質に合った唯一の理想的な食習慣であるとして, 肉, 海産食品, 卵, ナッツ, 種子, 果実, 野菜, ハーブ, およびスパイスなどの推奨とともに, 穀物, 乳製品, 精製糖, ポテト, 塩, および一切の加工品を禁ずるというものである。公式な標準のようなものはないが, 低炭水化物(ただし繊維は多い)・高タンパク質・高ファイトケミカル食と呼ぶことができよう。パレオダイエットは, 数週間程度の短期的試験では減量やメタボリックシンドローム関連指標の改善などの効果が認められているが, より長期の試験で良好な結果を得てからでないと広く推奨す

ることはできないだろうというところが現在の大方の見解である (Manheimer et al. 2015, Genoni et al. 2016)³⁾。

低炭水化物食は、明確な定義はないようである (Wiley-Rosett et al. 2013) が、「炭水化物（繊維は除く）の多食こそが肥満や糖尿病の元凶である。それをできるだけ避けるべき」というコンセプトに基づくものである。数週間程度の短期的試験では、減量やインスリン感度の上昇などにおいて効果が認められるという報告がある (Gower and Goss 2015, Santos et al. 2012, Schugar and Crawford 2012) もの、より長期の場合、全死因死亡率では悪化するという報告 (Noto et al. 2013) もある。短期的な減量には良いが、長期的には問題があると言えるかもしれない。最終的な結論に至るには、より大規模で長期の試験結果待ちというところである。

以上のパレオダイエットも低炭水化物食も、従来のような脂肪を極度に避けることを勧める脂肪悪玉説の立場はとってはいいことが特徴である。

本稿執筆は、パレオダイエットの主張者らの強調点でもある拮抗的多面的発現説 (antagonistic pleiotropy theory) に注目したことがきっかけとなっている。この説は、当初、我々が高齢期において、なぜこれほど多くの疾病に悩まされなければならないのかについて、「若い時に適応度の増大をもたらす遺伝子が、高齢においては逆に有害作用を及ぼす」、「高齢において有害作用を及ぼしても、繁殖期以後のことであるので、その遺伝子は進化の途上で淘汰されないで残る」という内容の老化に関する説 (Williams 1957) であった。しかし、現在ではより拡張して、進化のある段階で有利に働いた遺伝子が、環境が変化した後の時代にかえって不利に働いてしまうことの説明にも使われ始めている⁴⁾。

近年、遺伝子解析が進み急速に新知見が得られつつある。そこで本稿では、それらの成果も交え、人類の食・栄養と遺伝子・代謝との相互の影響の及ぼしあい、それが健康に与える影響を進化的観点も交えて時代を追って論ずることにした。

1) イギリスの NHS (国民保健サービス) は、毎年、主要なダイエット (食習慣) に関する論評 (Top diets review) を紹介しているが、2017 年度版には、パレオダイエットをはじめ 12 のダイエットが掲載されている (NHS Choices 2016)。他に Katz と Meller も 7 つの食事パターンについて論評を加えている (Katz D.L. and Meller S. 2014)。

2) 本書の副題は、“Lose Weight and Get Healthy by Eating the Foods You Were Designed to Eat” となっている。

なお、パレオダイエットの推進者らの提唱理由を、筆者がまとめると、①現代人は、糖尿病をはじめとする様々な疾病—文明病とも呼ぶべき疾病—に悩まされている、②それは、我々が有している遺伝子と、特に現代先進国の我々の食事内容とに齟齬 (antagonistic pleiotropy) が生じているからである、③それを解消するためには、我々の遺伝子は短時間では変化しないので、食事内容の方をかえなければならない、④その模範とすべきは、狩猟採集民の食事である、⑤なぜなら、人類は、ホモエレクトス誕生 (約 190 万前) 以来の長い間、狩猟採集をしながら (環境と折り合いを付けながら) 変化 (進化) してきたからである、ということになる (Eaton and Konner 1985, Cordain 2002, Konner and Eaton 2010)。

- 3) パレオダイエットは、全粒穀物、乳製品、豆類を忌避することを勧めているので、注1で述べた NHS は、栄養不足の危惧を表明している。2015年版では特にカルシウムの不足を指摘している。カルシウム不足を指摘する報告は他にもいくつかある (Pitt 2016, Tarantino et al. 2015)。また、そもそも人間と食との関係はもっと柔軟かつ多様で、進化途中にあるはずで、旧石器時代の食習慣を固定的に考えて、それを人間進化の標準とするのはいかがなものかとの大きな疑義も出されている (Turner and Thompson 2013)。
- 4) 拮抗的多面的発現説のより包括的説明として、Elena と Sanjuán は、「一つの遺伝子が一つ以上の性質を制御する時、少なくともこれらの性質の中のひとつが個体の健康にとって有利であるが、その一方その他の性質のうち少なくともひとつが不利となる」としている (Elena and Sanjuán 2003)。

II 人類誕生以前 (約 600 万年前以前)

II-1) 遺伝的变化

人類が他の霊長類から分化する以前に、いくつかの遺伝子に人類の特徴とも言える変化が生じている。

ア) アラニン・グリオキシル酸・アミノ転移酵素 1 (AGT1) 遺伝子

真猿類が広鼻猿類と狭鼻猿類 (人類に繋がる系列) の2つの系列に分かれた時 (3000 万年前~4000 万年前) の変化として、AGT1 の細胞内局在性の変化がある。広鼻猿類では、パーオキシゾームとミトコンドリアの両方であるが、狭鼻猿類では、もっぱらパーオキシゾームである。これはより植物食に適した配置⁵⁾で、両者が分かれたときの食性の変化が反映されていると考えられる。

イ) グルコノラクトン酸化酵素 (GLO) 遺伝子

人、類人猿、モルモット、硬骨魚、こうもりや鳥の一部の種はビタミンCの合成能を失っている。ビタミンC合成の最後の段階を司る (GLO) が活性を失ったためである。その時期は人を含む霊長類の場合、約6,100万年前で、モルモットの場合は1,400万年前である。ビタミンCは、抗酸化作用、コラーゲン合成、およびDNAやヒストンの脱メチル化に重要な役割を果たしているが、これら動物は、ビタミンCが食料として十分得られる環境下にあったので、ビ

タミン C 合成能の喪失が可能になったと言われている (Lachapelle and Drouin 2011, Drouin et al. 2011)。

しかし、たとえば人では 100% の個体で GLO 活性を失っており、進化的観点から見ると、そのことに何かメリットがないと起きにくい現象と思われる⁶⁾。その点に関して、Banhegyi らは、GLO の反応段階では、ビタミン C と同時に過酸化水素が発生するが、これはグルタチオンの消費増加につながるので、外からビタミン C が補給されるのであれば、GLO による合成を行わない方がメリットがあるという考えを述べている (Banhegyi et al. 1996)。事実、植物の場合、ほとんどが、ビタミン C 合成を、ガラクトノラクトン脱水素酵素 (GLH) を経由して、過酸化水素を発生しない別ルートで行っている (Wheeler et al. 2015)。歴史的には、GLH は GLO から派生して生じたものであるが、植物界の進化の早い段階で、転換が進んだのである。

ウ) 尿酸酸化酵素遺伝子

尿酸は血中で高濃度になると結晶化し痛風を起こす物質として知られているが、ほとんどの哺乳類と比べて人の血液中における濃度はかなり高い。これは約 1,500 万年前 (人, ゴリラ, チンパンジー, オランウータンが分かれる前の共通祖先⁷⁾ の頃) に、尿酸をアラントインに変換する酵素である尿酸酸化酵素の遺伝子が偽遺伝子化することにより酵素活性を失ったためである。尿酸もアラントインもプリン体の分解・排泄経路の途中にある物質であり、アラントインはビタミン C のような生体にとっての必須性はない。したがって尿酸酸化酵素を失っても何らさしつかえない。いやそれどころか上記したように高濃度では痛風をおこしかねない。なぜそのような一見不利に見える変化が人類やチンパンジーなどに固定されたのだろうか、何かメリットがあるはずであるという疑問が湧き上がる。

これに対しては、尿酸は血中において主要な抗酸化物質として機能しているというメリットがあげられてきたが、Jhonson と Andrews はさらに、当時の主食であった果実中に豊富にある果糖からの脂肪合成促進作用と血圧上昇作用とをあげている。脂肪合成促進作用は体内脂肪蓄積増進となるので果実が実らない季節の食物不足時への備えとなるし、高い血圧の維持はたびたび生じたであろう気候変化による食料不足・飢餓を乗り越えるための行動に必要であったろうということである (Jhonson and Andrews 2010)。また、最近 Cicerchi らは、尿酸は糖新生を促進すること (Cicerchi et al. 2014)、また El Ridi らは感染症 (特

に住血吸虫症)、神経障害、自己免疫疾患などに防御的に作用することを報告している (El Ridi and Tallima 2017)。

- 5) グリオキシル酸は、グリシンまたはシュウ酸へ代謝されるが、すみやかにグリシンに変換されないと、結石の原因となるシュウ酸に変換される割合が増える。ところで、グリオキシル酸生成は2つのルートからなる。1つはパーオキシゾーム内でグリコール酸から、もう一つはミトコンドリア内で、ハイドロキシプロリン (肉食時多量生成) からである。生成したグリオキシル酸を分解する酵素である AGT は、グリオキシル酸生成と同じ場所にあると反応はより進みやすい。AGT は、肉食が多い種ではミトコンドリアに、一方植物食主体の種である狭鼻猿類ではパーオキシゾームにあることが生存上有利となると考えられている (Caldwell et al. 2004)。
- 6) もし、さほどのメリットがなければ、その遺伝子型 (アレル) の割合は、せいぜい偶然による多少のシェアを得るところにとどまるはずで、100% を占めるといった事態にはならないと考えるのが普通である。
- 7) この共通祖先は、アフリカ出身であるが、尿酸酸化酵素を失った頃は、ヨーロッパに棲息していたと推測されている。しかしヨーロッパでは寒冷化が進んだので、その後アフリカへもどったとの説が出されている (Jhonson and Andrews 2010)。一方、馬場は、現人類に繋がるのは、この出戻り組の共通祖先ではなく、アフリカから出なかったグループであることの主張を紹介している (馬場 2017)。

II-2) 食事内容 ～ (果実と果糖)

霊長類⁸⁾ は概して、果実、葉、種子、昆虫、キノコなど様々な品目を食べるが、種や生息環境により食べる品目の割合が異なる。

たとえば、小型の霊長類は昆虫食が中心で、コロブス類やサキ類は、それぞれ葉食および種子食が中心である。カニクイザルは、甲殻類や貝類、時に魚類を食べるし、チンパンジーは、果実や葉などの植物食が中心であるが、頻度は少ないもののコロブスや小型の哺乳類の狩りを行い、その肉も食べる (湯本 2013)⁹⁾。以上は現存の霊長類が食べている品目であるが、我々現代人に連なる過去の霊長類も同様のものであったであろう。以上の他に、サバンナに進出したチンパンジーの場合には、さらにイモ類などの地下貯蔵器官も食べていたと言われている (Hernandez-Aguilar et al. 2007)。

なお、ボノボは今から 100 万～200 万年前にチンパンジーとの共通祖先から分かれたが、チンパンジーほど狩りも肉食もしない。また、ゴリラやオランウータンはほとんど肉を食べない。(Finch and Stanford 2004)。

上記の品目の中でも果実は重要なエネルギー源¹⁰⁾ であるが、その入手し易さは、季節により異なり、果実のない時期をどう過ごすかは切実な問題であり、

それぞれの種は様々な戦略を取る。たとえば、ゴリラは年間を通して入手しやすい葉を、その時期に大量に食べるが、チンパンジーは、ゴリラよりは果実に固執し、小グループに分かれて遠くまで探し回ると言われている（湯本 2013）。

この果実に大量に含まれている果糖¹¹⁾は、ブドウ糖と比較すると、肝臓において脂肪に変換（合成）され易いという特徴があり、合成された脂肪はVLDLにより脂肪組織に輸送され蓄積される。したがって、果実が豊富にあるときにはできる限り大量に食べることにより脂肪の体内蓄積を増加させ、食物不足時期に備えることができる。この果糖の脂肪への合成され易さは、二重の要素からなる。1つは、果糖分子自身が脂肪へ変換されやすいこと（Jegatheesan and De Bandt 2017）、2つめは、果糖の代謝過程で生じた副産物としての尿酸が、前述（Ⅱ-1）のように、脂肪合成の過程を促進させることである。

しかし、後に述べるように、現在は果実そのものではなく、甘味飲料として過剰摂取される果糖の過剰摂取が様々な健康上の問題をもたらしている（Ⅵ-1のイ）参照）。

- 8) 霊長類は同体重の他の哺乳類と比較して、成長が遅くまたより長寿であるが、これは森が安全な環境であったからと推測されている（Austad and Fischer 1991, Austad and Fischer 1992）。また、より古い進化段階では、昆虫類が主要な食物であったと推定されている（Fleagle 1999）。
- 9) Kaplan らは、チンパンジーの1個体・1日あたりの肉の摂取量は10~40gであるとの推計値を出している（Kaplan et al. 2000）。アメリカ人および日本人はそれぞれ、平均で約315gおよび約125gである（2013年 農林水産省「食料需給表」）
- 10) 果実は他にビタミンC、繊維、および各種のファイトケミカルを含んでいる。タンパク質はほとんど含まれていないのが欠点である。
- 11) 果実中には、一般的には糖類として、ショ糖（砂糖）、果糖およびブドウ糖の3種類とも含まれているが、大まかに言えば、その約半分を果糖が占めている（ショ糖由来の果糖も含めて）。

Ⅲ 初期人類の時代（ホモ属誕生以前）（約600万年前～約240万年前）

Ⅲ-1) 遺伝的变化 ～ （シアル酸代謝の変化）

約300万年前、シアル酸の一種であるN-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) を合成する酵素であるCMAH（シチジン1リン酸-N-アセチルノイラミン酸水酸化酵素）が偽遺伝子化し、活性が失われた。その結果、ヒトでは細胞の表面を覆っている糖鎖の末端がNeu5Gcではなく、Neu5Ac（N-アセチルノ

イラミン酸) になった。これは、マラリア原虫の *Plasmodium reichenowi*, チフス菌 (*Salmonella Typhi*), およびヒトインフルエンザ A 型ウイルス等に感染しにくくなるというメリットを持つ (Oh et al. 2015)¹²⁾。

しかし、CMAH が偽遺伝子化し、Neu5Gc 合成能を失ったことは上記のようなメリットを持つようであるが、Neu5Gc を多量に含む牛肉・豚肉・羊肉（いわゆる赤肉）を多食するようになった現在、思わぬ影響をもたらしているらしいとの見解がある。食事由来の Neu5Gc が細胞表面の糖鎖の末端（本来、Neu5Ac が位置するところに）に取り込まれ、それを外来異物と認識した免疫系の攻撃を受け、炎症を起こし、それがガン、動脈硬化、2 型糖尿病などの重症化につながるという説である (Samraj et al. 2015)。自ら Neu5Gc を合成していた頃は、「外来異物」とは認識されないので、このようなことが生じなかったというわけである。健康志向から赤肉摂取を減らすことが、一部の人でなされているが、このようにして炎症を起こすということが上記のような疾患を重症化させる理由のひとつであるかも知れない。なお、トリ肉や魚類には Neu5Gc は含まれていない (Samraj et al. 2015)。

12) しかしその後、ヒトは別の種類のマラリア原虫である *Plasmodium falciparum* に悩まされている。(Oh et al. 2015)

Ⅲ-2) 食事内容 ～ (地下貯蔵器官の利用)

チンパンジーとの共通祖先から分かれた頃（約 600 万年前）の初期人類は、森と草原の入り混じった環境下で、森をほとんど出なかったチンパンジーと比べて、果実の摂取量は次第に減ったであろうが、その代り何が増えたのであろうか。

諏訪らは、アルディピテクス・ラミダス（約 580 万年前～約 440 万年前）は歯の性状からチンパンジーと比べて、固い食べ物が増えたと推測している (Suwa et al. 2009)。それが何であるか確定できないが、ナッツや種子、イモ類などの地下貯蔵器官の摂取が増えたと推測される (Ungar and Sponheimer 2011)。Laden と Wrangham は、この地下貯蔵器官を葉のかわりに予備食として利用したことが、チンパンジーとの共通祖先から人類が分かれたことの部分的な理由となると述べている (Laden and Wrangham 2005)。

チンパンジーやアルディピテクスはほとんど C4 植物を摂取しなかったが、

アウストラロピテクス属（約 400 万年前～約 200 万年前）の時代に入ると、開けたサバンナに多い C4 植物（草やスゲなど）および CAM 植物の摂取も加わった（Sponheimer et al. 2013, Wynn et al. 2013）。また肉食も加わったものと思われる。なぜなら、340 万年前の考古学的遺物から肉食の証拠となるもの（骨に石の道具でつくられたような跡および骨髄を叩き割った跡）が得られているからである。しかしこの骨の由来はインパーラおよびバッファロー級の大きさで、狩りによって得られたのではなくおそらく死肉であろうと推測されている（McPherron et al. 2010）¹³⁾（肉食については IV-2 参照）。

- 13) チンパンジーから分かれた後、340 万年前までに、現人類につながる祖先が肉食をしなかったかどうかは不明であるが、チンパンジーが小型の哺乳類などを食べていたこと（II-2）から、遺跡に残りにくい小動物を食べていたことはあり得ると思われる。

IV ホモ属誕生以降農耕開始前まで（約 240 万年前¹⁴⁾～約 1 万年前）

IV-1) 遺伝的变化

ア) アポ E 遺伝子

血症リポタンパク質の代謝と組織間の脂質輸送に関与しているタンパク質で、その遺伝子アレルは現代人では、 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、および $\epsilon 4$ の 3 種類があるが、この頻度は地域により異なる。これらの平均頻度と範囲（カッコ内）を示すと、それぞれ 6.4 (0~37.5)、78.3 (8.5~98.0) および 14.5 (0~49.0)% である。 $\epsilon 4$ アレルについては高齢化に伴うアルツハイマー病 痴呆、および認知能力低下のリスクファクター（Raichlen and Alexander 2014）であることが知られている。血中総コレステロール濃度も、 $\epsilon 4$ アレルを有する人が最も高い（Eichner 2002）。また、 $\epsilon 4$ アレルを 2 つ有する人は $\epsilon 4$ アレルと $\epsilon 3$ アレルを 1 つずつ持つ人より平均寿命が 6.4 年短い（Kulminski et al. 2011）。このように生存に不利に見える $\epsilon 4$ アレルは、600 万年前～80 万年前の間のある時期¹⁵⁾ に $\epsilon 3$ 様アレル（ $\epsilon 3$ に似たアレルで、チンパンジーはこれのみを持つ（McIntosh et al. 2012））が変異して生じた（Enrad 2012）。その後、アポ E としてはほとんどこのアレルのみに固定されたが、20 万～30 万年前にさらに変異が生じて、 $\epsilon 4$ アレルから $\epsilon 3$ および $\epsilon 2$ アレルが誕生し（Raichlen and Alexander 2014）、現在では、上述の

ように3種のアレルが併存している。

ところで、なぜ、生存に不利に見える $\epsilon 4$ アレルが誕生して過去において長い間（20万～30万年前まで）、これのみに固定されてきたのであろうか。これに関しては、Raichlen と Alexander は、 $\epsilon 4$ アレルが誕生した頃のメリットとして3つの仮説を紹介している。すなわち、体に脂肪を蓄積させ易くなること（食料入手が不安定な時期において重要）、より強い炎症反応を起こすこと（高度に感染し易い環境への対応）、およびビタミン D の血中濃度が高くなること（IV-1のエ）参照）である (Raichlen and Alexander 2014)。

しかし、当時と生存環境が異なり、上述のようにむしろ多くの悪影響が認められている現在でも $\epsilon 4$ アレルが淘汰されずに一定程度残っているのはなぜなのであろうか。

イ) アミラーゼ 1 (AMY1) 遺伝子

他の霊長類は唾液アミラーゼ AMY1 の遺伝子を1つしか持っていないが、現代人は個人差が大きい、複数（2～15）持っている。これにより、口内のでんぷん消化能が増した。複数持つようになったのはネアンデルタールとの共通先祖から分かれてからであると推定されている (Inchley et al. 2016)¹⁶⁾。

ウ) SRGAP2 遺伝子

脳の神経細胞の樹状突起スパインの成熟に関する遺伝子に重複および変異が重なり、SRGAP2A から SRGAP2B, SRGAP2C, および SRGAP2D が生じたが、その時期はそれぞれ、約 340 万年前、約 240 万年前、約 100 万年前であった。SRGAP2C を発現させたマウスでは樹状突起スパインの密度と長さの増加が観察された (Dennis et al. 2012, Charrier et al. 2012, Sporny et al. 2017)。これらの年代はそれぞれ、考古学的遺物から肉食の証拠となるものが得られたとされる最古の時（III-2 参照）、ホモ属出現の時、および、脳容量の拡大加速開始の時期（IV-2 参照）にほぼ一致していることは極めて興味深いことである。

エ) 皮膚薄色化に関連する遺伝子群

メラニンの生産及び機能に関する遺伝子のうち、KITLG（ヨーロッパ人と東アジア人）は約 30,000 年前、TYRP1, SLC24A5, および SLC45A2（いずれもヨーロッパ人）は 11,000～19,000 年前に、それぞれ変異が生じ、皮膚の色の薄色化が進行し、それが固定した（ほとんど唯一のアレルになった）(Beleza et al. 2012)。そのため、皮膚でのビタミン D の生成が容易になり、より高緯度での生存が可能になった。

オ) 脂肪酸不飽和化酵素の遺伝子群

植物には、リノール酸やリノレン酸が多く含まれているが、脳の発達に必須なアラキドン酸やドコサヘキサエン酸などの長鎖不飽和脂肪酸はあまり含まれていない。それが多い水生生物や動物肉をあまり摂取していない場合は、脂肪酸不飽和化酵素群 ($\Delta 5$ デサチュラーゼおよび $\Delta 6$ デサチュラーゼを持つ) により、リノール酸やリノレン酸から変換する必要がある。この酵素はもともと活性が不十分であるとも言われているが、活性の異なるいくつかのアレルがあり、そのうち高活性型のアレルがアフリカの人々¹⁷⁾ に 85,000 年前頃までにほぼ固定した (ほぼ唯一のアレルとなった) と推定されている (Mathias et al. 2012)¹⁸⁾。Mathias らは、このことは長鎖不飽和脂肪酸の確保のために水辺に縛られる必要性が小さくなったので、その後の 60,000~80,000 年前における中央および東アフリカの水辺の小さな区域からアフリカ大陸全体への拡がり、そしてホモ・サピエンスになってからの出アフリカを可能にしたと論じている (Mathias et al. 2012)¹⁹⁾。現在もほとんどのアフリカの人々は高活性型アレルを有するが、他の地域では、地域により割合は異なるが、低活性型アレルを有する人々もかなりいる (Mathias et al. 2012)。これは、実は出アフリカ時点においては旧来の低活性型アレルを有した人々も一定程度いたからであると推測されている (Buckley et al. 2017)。なぜ、高活性型アレルが固定しなかったのかについては、Buckley らは、出アフリカ後のユーラシアでは、大動物の狩猟の機会が増えたので自ら体内で合成する必要が減少したからであると述べている (Buckley et al. 2017)。

カ) カルニチンパルミトイル基転移酵素 1A (CPT1A) 遺伝子

6,000~23,000 年前にイヌイットなど極域の人々に、ミトコンドリアに脂肪酸を輸送する酵素 (CPT1A) の遺伝子に変化が生じ、ほとんど低い活性型で占められるようになった。この地域はほとんど肉 (海産物含む) 食、すなわち高脂肪食であるが、海産物に多い $\omega 3$ 脂肪酸はこの酵素の活性を増加させる (Clemente et al. 2014) ので、脂肪分解が過度に進み、ケトン体の過剰生産の危険がある。それを防ぐという意味では低活性型になったことは適応の結果であると言えるかもしれない。しかし、先進諸国の文化が入り込み、炭水化物摂取の増加など食事パターンに変化が生じ、適応の意味が薄らぎ、逆に低ケトン体、低血糖、および幼児の高死亡率の害が問題視されるようになってきている (Clemente et al. 2014)。

キ) アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子

ACE は塩分と水分の体内保留を司る酵素であるが、より作用が弱い型のアレルが、出アフリカ後に、アフリカ以外の地域に住む人々に現れた (Li et al. 2011)。アフリカのような熱帯地域と異なり、汗からの水分喪失が問題にならない寒冷地では、酵素活性が強いと高血圧のもとになってしまうので、より環境に適応できるようになったことになる。現在でも古いタイプのアレル (強い活性を持つ酵素の遺伝情報を有する型) を持つ頻度はアフリカの人々および他国に移住しているアフリカ出身の人々に多い。アフリカと比べてより寒冷で、塩分多量摂取の機会が多い国々に移住したアフリカ出身の人々の間では、高血圧が極めて多いという結果になっている。

ク) 芳香族炭化水素受容体 (AhR) 遺伝子 AhR はベンゾピレンのような多環芳香族炭化水素 (化石燃料やバイオマス燃料などの燃焼時に生ずる)、ダイオキシン, および PCB などの外因性のリガンド, またはインドールのような内因性のリガンドにより活性化する受容体であるが、ネアンデルタール人から分岐した後に遺伝子に変化が生じ、外因性のリガンドとの結合が弱い, したがって感度の低下した型となり, これがほとんど唯一のアレルとなった。AhR が過度に刺激されると、発がん物質の生成が多くなるので、これは生存に有利な変化である。人類は、進化の過程で火を日常的に利用するようになり、煙にさらされる機会が増えた結果、他の生物と比べて抵抗性が高くなったようである (Hubbard 2016)。ただし、ネンデルタールも火を利用していたので差ができた理由は不明である。

- 14) 約 240 万前は、最も初期のホモ属であるホモ・ハビリスの確認された生存開始時期である (“Homo habilis” Smithsonian Institution 2017 年 10 月 30 日 閲覧)
- 15) 600 万年前はチンパンジーと別れた時期の推定値で、80 万年前は、デニソワ人と別れた時期の推定値である (Enrad 2012)。今までのところデニソワ人では e4 アレルのみ検出されている (1 例のみ) (McIntosh et al. 2012)。
- 16) この遺伝子の数は、デンプン質を多く食べる人々 (たとえば、日本人やヨーロッパ系アメリカ人) で多いとの結果が報告されている (Luca et al. 2010) ので、農耕後に、さらに差がついたものと思われる。
- 17) 現代においても、アフリカ出身のアメリカ人はヨーロッパ出身のアメリカ人と比べて、脂肪酸不飽和化酵素群の活性が高い (Mathias et al. 2012)。この活性が高いと現代のようにリノール酸摂取量が多い時代には、アラキドン酸過多を招き、炎症が強くなるという災いとなっている。
- 18) しかし、Ameur らは、この酵素群の高活性型アレルが出現したのは約 50,000 万年前であ

ると推定している (Ameur 2012)。

- 19) 海辺へのこだわりがどの位であったのかは不明であるが、それまでと比べて一段と脳が大きくなっていったホモ・サピエンスにとっては、特にドコサヘキサエン酸の入手が極めて重大な問題であったであろうと思われる。

IV-2) 食事内容 ～ 肉食の増加 (狩猟開始) 火, 調理

肉食はすでにアウストラロピテクス属の時代に始まっていたが、II-2で述べたように肉食動物が残した草食動物の死肉が中心で、摂取量および頻度は植物由来食料源と比較してかなり少なかったと思われる。しかし、ホモ属の時代(約240万年前以降)に入ってからには狩猟により肉を得る証拠が得られており、肉の摂取がより増えたと推定されている (Leonard et al. 2007)²⁰⁾

このように狩猟が広まった理由として、Kaplanらは、この時期にサバンナが広がり、対象となる草食動物が多くなったことを挙げている (Kaplan et al. 2000)。実際、他の研究者によりサバンナは森林地と比べ、草食動物の生産性が高い (10.2 対 3.6 kcal/m²/年) ことが報告されている (Leonard and Robertson 1997)。また、狩猟には協力が必須であるが、Wellsはそのような社会関係を築く資質がこの時期(約240万年前)以前に備わっていたと推定し、その重要性を強調している (Wells 2012)²¹⁾。

200万年前ごろから始まったホモ属の体の大型化・脳容量の拡大 (Lee and Wolpoff 2009) や有酸素容量の増大 (Bramble and Lieberman 2004) と、この肉食の増加の時期がほぼ並行していることから、肉食により、効率よくエネルギーとタンパク質が得られるようになったこと、それにより繊維質の摂取の減少及びそれに伴う消化器官の大きさ縮減が可能になったこと²²⁾などが脳容量の拡大を促したと論じられている (Aiello and Wheeler 1995, Milton 2003)²³⁾。

なお、ホモ・エレクトスの時代(約190万年前から)に入ってから、アフリカを出る集団が出てきたが、それを可能にしたのも肉食が増したからであるとの説もある。他の離れた地域に移動する場合、なじみのない植物は危険であるが、動物の肉であればその不安がないという理由である (ザラスカ 2017)。

一方、ハーディらは、拡大された大きな脳の増加した代謝的要求を満たすのに、肉に加えて、植物炭水化物の必須性を強調している (Hardy et al. 2015, Conklin-Brittain et al. 2002)²⁴⁾。しかし、当時の主要な植物炭水化物源であったイモ類などの地下貯蔵器官は生のままでは消化は良くないので (Wrangham and Conklin-Brittain 2003)、脳容量の拡大に寄与し始めたのは、火を使った調

理が始まったとの推定がある 80 万年前頃²⁵⁾ からと思われる。実際に、その時期から脳容量の拡大が加速され始めた (Aiello and Wheeler 1995, Lee and Wolpoff 2009)。

ところで、脳の発達²⁶⁾ にはアラキドン酸 (AA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) が必要であるが、特に DHA の場合、陸上動物からの直接摂取²⁷⁾、および植物由来の α -リノレン酸からの体内合成により十分得られることは期待できないであろうから、魚やカメなど、海、川、および湖などの水生生物由来の DHA の系統的摂取を重視する研究者もいる (Broadhurst et al. 1998, Cunnane and Crawford 2003, Cunnane and Crawford 2014, Kyriacou et al. 2016, Archer et al. 2014, Braun et al. 2010)。Archer らは 195 万年前の魚やカメの利用の跡を発見 (Archer et al. 2014) しており、これは、ホモ・エレクトスの前段階から水生生物の利用があったことを示している。ただし、水生生物由来の DHA に頼らずとも、陸上の動物由来 DHA および植物リノール酸由来の体内で合成した DHA で十分であるという反論もある (Carlson and Kingston 2007) (IV-1 のオ) も参照)。

- 20) 狩猟を行ったかどうかは、ホモ・エレクトス (約 190 万~14.3 万年前) については確実視されているが、初期のホモ属であるホモ・ハビリス (約 240~140 万年前) については、意見が分かれている (Leonard et al. 2007)。
- 21) Wells はまた、このような協力をするというような資質は、アウストラロピテクス属が 340 万年前と 290 万年前の間に見られた環境変化のゆさぶり (気温の上下や雨量の多寡) (Bonnieffile et al. 2004) に耐える過程で得たと推測している。Wells はさらに、この間、体に脂肪を蓄積する体質も獲得したと推測している。(Wells 2012)。
- 22) 消化器官の大きさ縮減に関しては、繊維質植物から次第にデンプンを含む塊根に移行したことの方がより大きな原因であろうとの推測もある (Wrangham et al. 2009)。
- 23) たとえば、アウストラロピテクス・アフリカヌス (*A. africanus*) (約 300~240 万年前)、ホモ・ハビリス (約 190~160 万年前)、後期のホモ・エレクトス (約 50~30 万年前)、およびホモ・サピエンス (約 40 万年前から現在に至る) の脳容量 (cc) はそれぞれ、452, 612, 980, および 1350 である (Leonard et al. 2007, McHenry and Coffing 2000)。なお、カッコ内の年代は原著者 (Leonard et al. 2007) の用いている数値である。
- 24) 脳はエネルギーを大量に必要とする組織で、成人の基礎代謝エネルギーの 20~25% を占める (Fonseca-Azevedo and Herculano-Houzel 2012) が、通常はブドウ糖のみが利用可能なエネルギー源であり、他のほとんどの組織のように脂肪酸は利用できない。そこで血糖値を保つことが重要となる。そのため、常に一定程度の炭水化物を摂取する必要がある。ただし、絶食時には、肝臓で脂肪酸から生じたケトン体を利用できる。
- 25) 火を調理に日常的に取り入れるようになったのはいつからであるかは確定されておらず諸説ある。Wrangham らは約 180 万年前 (Wrangham 2007, Wrangham and Carmody 2010) 説を唱えている。現在のところ 30~40 万年のヨーロッパやイスラエルの遺跡から得られている

- ものが最も古い確実な証拠とされている (Hardy et al. 2015) ようである。
- 26) 脳の発達のために必須とされる, DHA, ヨウ素, 鉄, 亜鉛, 銅, セレン, ビタミン A, ビタミン D は, いわゆる「脳選択栄養素」(Brain-selective nutrient) と呼ばれている (Cunnane and Crawford 2003, Cunnane and Crawford 2014, Kyriacou et al. 2016)。
- 27) AA は筋肉からは十分得られるが, DHA は極めてわずか (100g 中 10mg) である。一方, DHA は脳には高濃度 (100g 中 861mg) に含まれており, 肝臓にもある程度 (100g 中 41mg) 含まれている (いずれもアフリカの反芻動物の値。Leonard et al. 2007)。肝臓を優先的に食べ, 脳を時おり食べれば, 足りるかも知れない。しかし, それがどのくらい可能であったのか不明である。ただし, DHA の入手可能性という観点よりも, ホモ・エレクトスは肉食も含め, 食の幅が多彩であったことが出アフリカを可能にしたとの見解もある (Ungar 2006)。

V 農耕開始から 20 世紀後半まで

V-1) 遺伝的变化

ア) ラクターゼ遺伝子

現在でも世界の成人の大部分は乳糖不耐症であるが, 過去 1 万年の間に少なくとも 5 回, 酪農を営むいくつかの異なる集団で独立に, 生涯ラクターゼを作り続けることができる変異体が現れた。これは酪農への適応と考えられる。その結果, 現在ではヨーロッパ, 中東, パキスタン, 西アフリカの人々にこの変異体が多い (Hawkes 2014)。なお, Allen と Cheer は, ヨーロッパ人をはじめ, 乳糖の吸収の早い (乳糖不耐症でない) 人々は糖尿病になりにくいのは, 祖先の人々が早くから糖類 (乳糖) にさらされ, それに適応してきたからであるとの仮説を述べている (Allen and Cheer 1995)。

イ) アルコール脱水素酵素 1B (ADH1B) 遺伝子

ADH1B*1 の変異体としてより活性の強い ADH1B*2 が 10,000 年前～7,000 年前の間に東アジアで誕生した。現在では東アジアでは, 後者が約 7 割を占めているが, これは稲作の普及と関連していると推定されている (Peng et al. 2010)。中国南部では約 9,000 年前に米の発酵生産があったことが化学分析の結果から推測されている (McGovern et al. 2004)。ADH1B*2 はヨーロッパやアフリカの人々には稀である (Li et al. 2007)。

ウ) N-アセチル転移酵素 2 (NAT2) 遺伝子

約 6,500 年前から, より活性の低い型 (NAT2*5B) が主として西部・中部ユーラシアにおいて拡がり始め, それらの地域では最も多いアレルとなっている (Patin et al. 2006)。活性が低いことに何らかのメリットがあり, それゆえ頻度

が多くなったと思われるが、メリットに関するコンセンサスはない状況である²⁸⁾。逆に、近年では薬の副作用の重症化や膀胱ガンなどの危険因子である可能性が議論されている (Patin et al. 2006)。

エ) ヒトヘモクロマトーシスタンぱく質 (HFE) 遺伝子

HFE は鉄の吸収を抑えるたんぱく質であるが、その変異体が北西ヨーロッパに、約 6,000 年前以降に生じた。このアレルを 2 つ有すると、現代の西洋食摂取下では鉄過剰症であるヘモクロマトーシス (40 年ほど前まではまれであった) に罹患する。狩猟採集生活から農耕・牧畜生活に移行してから穀物や酪農品が中心となり、鉄の摂取が減少したが、体温調節のため特に鉄が必要となる²⁹⁾ 北西ヨーロッパのように寒冷な地域では、これは重大問題であった。そのような環境下ではこの変異体は有利となるために広がったものと思われる。アイルランドでは、このアレルの割合が 10.1% にものぼるが、南東ヨーロッパではほとんどゼロである (Heath et al. 2016)。

オ) 造血抑制性制御因子 (SH2B3 または LnK) 遺伝子

細菌感染に対してより防御力を増した SH2B3 の変異体が約 1,500 年前にヨーロッパに現れて拡がり、そのアレル頻度はヨーロッパでは現在では 5 割近くになっているが、他の地域ではほとんど認められない (Zhernakova 2010)。しかし、これはヨーロッパ人にセリアック病 (V-2) 参照) に罹患する人が多いことの一因となっている可能性が指摘されている (Zhernakova 2010)。細菌感染が以前ほど問題でなくなった現在は、重荷になってしまったと言えるかも知れない。

28) 活性の高い型は、狩猟採集民に高く、農耕民や牧畜民は活性の低い型が多い (Sabbagh et al. 2011)。この両者の食料や生活スタイルの違いが関係していると思われる。この活性を、高、中、低と分けた場合、その割合は、それぞれ 5 割弱、4 割強、約 1 割となり、日本人は活性の高い人の割合が多い。高活性の型を有すると、赤肉や加工肉を多量摂取した場合、大腸ガンリスクが高まると報告されている (Wang et al. 2015)。

29) 肉の摂取量が減少した上、さらに穀物などに多い鉄吸収を抑えるフィチン酸の摂取が増え、鉄不足は深刻となった (Heath et al. 2016)。鉄不足は甲状腺刺激ホルモンを阻害する (Beard et al. 1990) ので、熱生産が低下する。

V-2) 食事内容 ～ (食料安定確保, しかし健康状態悪化)

農耕がまだ開始されていなかった約 20,000 年前にすでに野生の大麥や小麦を粉状にしていたことが考古学的遺跡に残されたデンプンの分析などから推定

されている (Piperno D. R. et al. 2004, Weiss et al. 2004)。中東の肥沃な三日月地帯において世界で初めて農耕 (小麦, 大麦) および家畜 (羊, ヤギ, 牛, 豚) の飼養が始まったが, 前者は約 12,000 年前から, 後者は約 11,000~10,000 年前からであったと推定されている (Zeder 2008)。農耕がこの年代から始まったのは, それ以前は, 大気が乾燥し, 低二酸化炭素濃度下にあった上, 気候が短期間で著しく変化しやすかったので, 農耕の条件が整わなかったからであるとの推測がある (Richerson 2001)。コメは約 10,000 年前中国で, トウモロコシは約 9,000 年前メキシコで, それぞれ栽培が始まった (Vitte 2004, Matsuoka 2002)。

Brinkworth と Barreiro は, 人類が農耕を始めてからの大きな変化として, 狩猟・採集時と比べ, 動物タンパク質の摂取が減り, かつ分配の不平等で栄養不良になる人々が現れたこと, および大人数で密集して暮らすようになったことから病原菌との接触が増え, 感染症に罹る人が多くなったことを挙げている。また牧畜開始後は肉類の摂取は増えたものの, さらに感染の機会が増え (Brinkworth and Barreiro 2014), 病原菌との戦いが一層厳しくなったと言える。これは急速に免疫系遺伝子の変化を促したとも言える。世界各地の農耕発祥地の古代遺跡人骨を調べた結果, 農耕開始以後, 人口は急増したが, 健康状態は悪化し, 背が低くなったと報告されている (Larsen 2006)。

農業が始まってから現れた疾患としてセリアック病 (CD) が有名であるが, これはコムギやオオムギ中に含まれているグルテンが原因で, この疾患にかかる人はヨーロッパでは人口の 1~2% に, 北アフリカでは 5.6% にも達している (井村 2013)。一方, 日本, 韓国, 東南アジアでは少ない (Cummins and Roberts-Thompson 2009)。これ以外にも, グルテンが引き起こす疾患として, 非セリアック・グルテン過敏症, グルテン失調症, 疱疹状皮膚炎, コムギアレルギーなどがある。これらとセリアック病を合わせてグルテン関連障害 (GRD) と総称される (Ludvigsson 2013)。この GRD は, 上記の CD のようにもともとコムギを多く摂取するヨーロッパ等に多かったが, 近年は世界各地で増えている。その原因としては, コメから小麦に替えるなどの食の西洋化が非西欧諸国にも広がったことや, 近年開発されたコムギの新品種のグルテンに含まれる有害ペプチド (33-mer gliadin) 含量がより多くなったこと, また, パン等のベーカリー製品生地のグルテン含有率が高くなっている (生地の発酵時間の減少による) ことなどが指摘されている (Tovoli 2015)。

VI 20世紀後半以降

VI-1) 食生活上の課題

食生活上の課題は、食料生産関連からはじまり、孤食等の食べ方の問題、および食品ロス等、多岐にわたるが、ここでは直接に健康と関係のあるものに絞る。

ア) 加工食品の増加 ～ (終末糖化産物 (AGEs) の増加)

近年、加工食品の摂取量が増えている。Levy らは、食品を三群、すなわち、未加工・最少加工食品、加工済み食材、および超加工食品³⁰⁾に分けた場合、現代人はそれぞれから、25.6%、12.7%、および61.7%のエネルギーを得ているとの調査結果を報告している (Moubarac 2012)。これはカナダでの結果であるが、他の先進国でもほぼ同様であろう。

このような超加工食品の摂取量の増加の結果、生じる健康問題としては、以前から種々論じられているが(以下のイ)及びウ)を参照)、近年は特に、食品加工時の加熱によって食品中に増加する終末糖化産物 (AGEs)³¹⁾が老化促進や代謝障害(糖尿病合併症や腎臓障害など)、およびインスリン抵抗性の誘因となるとして問題になっている (Guilbaud 2016, Ottum and Mistry 2015)。

イ) ショ糖および果糖摂取の増大

Stanhope は、疫学的研究の知見に基づき、ショ糖、果糖およびブドウ糖など(総称して糖類と呼ぶ)³²⁾が添加された甘味飲料や食品に添加されるショ糖(砂糖)の多量摂取が、高脂血症、インシュリン抵抗性、脂肪肝、2型糖尿病、心血管障害、メタボリックシンドローム、内臓脂肪の蓄積、および血中高尿酸と関連している(直接的な因果関係については不明)として挙げている (Stanhope 2016)。また、摂取エネルギーに占める、それらの添加糖の割合が多ければ多いほど、心血管障害での死亡率が高くなるという、全米第3回栄養調査の結果もある。

以上は、従来から言われているいわゆる「糖類摂取過多の害」で、一般的には「砂糖(ショ糖)の取りすぎは体に悪い」という表現がなされている。しかし、近年は特に果糖が及ぼす望ましくない影響に注目が集まっている³³⁾。

II-2) で述べたように、果糖はブドウ糖と比較して、脂肪として蓄えられやすいので、食物が安定的に得られなかった過去(霊長類および初期人類の時

代)において、果実の成分として重要な役割を果たしてきた。しかしエネルギー源が安定して得られる現代においては、過剰摂取に伴うさまざまな弊害が論ぜられている。そもそも果糖は次のような特性を有している。

第1に、果糖は主に肝臓で代謝されるが、甘味飲料水などの形で多量かつ急速に摂取した場合、肝臓で急速にATPが消費され、それがきっかけとなって尿酸が多量に生成される (Abdelmalek et al. 2010, Johnson et al. 2013b)。

第2に、果糖はブドウ糖よりも血中でメイラード反応³⁴⁾を起こしやすく、タンパク質と結合し、その後分解され種々の悪影響をもたらす物質である一連のAGEsが生成される。AGEsは生成に伴って多量の活性酸素が発生することも問題である (Lim et al. 2010)。

第3に、ブドウ糖はグレリン³⁵⁾分泌を抑制し、またレプチン³⁶⁾分泌を刺激するが、果糖にはそれらの作用がないので、食欲及び体重のコントロールができにくい。なお、ラットを用いた実験では、果糖はレプチン抵抗性を招くことも観察されている (Shapiro et al. 2008)。

これらの特性が Stanhope が上記したような甘味飲料多量摂取の害の直接的ないし間接的な原因となっているのであろう。近年では、以上の他、果糖の過剰摂取は、海馬の機能低下 (Noble and Kanoski 2016)、関節炎、およびぜんそく・気管支炎など (LDeChristopher et al. 2016) の原因となることを危惧する研究結果も出始めている。

なお、ブドウ糖多量摂取で起きる脂肪肝も、実はブドウ糖が一旦果糖に変換することから始まる、という報告もある (Lanaspa et al. 2013)³⁷⁾。さらに、ブドウ糖を果糖に変換できないノックアウト・マウス (当該遺伝子を働かないように遺伝子操作したマウス) はより健康であるという報告もある (Lyssiotis and Cantley 2013)。

以上のことから、R. H. ラスティグらは、「果糖は種々の慢性疾患を引き起こす証拠が増えており、単に肥満を引き起こす『エンPTY・カロリー (カロリー以外の栄養素をほとんど含んでいない栄養素)』であるというレベルにとどまるものどころではないので、米国食料医薬品局 (FDA) などは、もし本気で一般人の健康を考えるのなら、果糖を GRAS (Generally Regarded as Safe)³⁸⁾ リストから外すべきべきである」旨、提唱している (Lustig et al. 2012)。

そういう状況下にあるので、近年は果糖に限らず、糖分規制の動きも出始めている。WHO は、2016年10月に、糖分入り飲料に課税し、消費を減らすこ

とを各国に呼びかけた。米国では、糖分を多く含む炭酸飲料などに課税する自治体レベルの動きが出ている。実は米国は後れていて、米国以外ではかなりの国がすでに糖添加甘味飲料への課税体制を持っており、2014年時点で15か国ある (Schmidt 2014)。日本は導入検討中である (「健康医療 2035 提言書」2015年6月)。

2012年11月30日に開催された「健全な農業、栄養、及び健康な人々」に関する会合では、高い $\omega 6/\omega 3$ 脂肪酸比と並べて、果糖について集中的に議論された (Simopoulos et al. 2013)。

ウ) その他の食事成分の摂取量の変化

肉摂取量の増大およびそれに伴う飽和脂肪酸摂取量の増大、摂取油脂中の $\omega 6/\omega 3$ 脂肪酸比の上昇 (以上、炎症度の上昇に関連する。VI-2のイ) 参照)、塩分摂取の増大 (高血圧症の増加に関連する)、および繊維・ファイトケミカル・ミネラル等の摂取量減少 (様々な体調不良に関連する) などが特徴的である。

- 30) 未加工食品とは、屠殺後の肉や収穫後の植物など、最少加工食品とは、洗浄・非食用部分の切除などの処理を施した食品、加工済み食材 (調理済み食材ではない) とは、未加工食品に精製、製粉、加水分解などを施した食品 (植物油、獣脂、砂糖、小麦粉など)、超加工食品とは、すぐに消費できる製品で、典型的には、バーガー、チップス、クッキー、ケーキ、甘味製品、 피자, チキンナゲット, ソフトドリンクなどの糖添加飲料、エネルギーバーなどである。多くの場合、保存料や香料が多用されている。古くからあるが、パンやソーセージもこれに該当する。
- 31) AGEs とは、Advanced glycation end-products の略で、数十種類ある。体内でも、メイラード反応 (注 34) 参照) や、活性カルボニル (グリオキサール, メチルグリオキサール, デオキシグルコソソなど) (Uribarri et al. 2015) により不可避免的に合成されている代謝化合物でもある。

AGEs は、食品の加熱調理により 10~100 倍に増加する。肉、バター、一部の野菜にはもともと少しは含まれているが、調理の内、特に揚げる、ローストする、焼く等の水を使わない調理法で大きく増加するが、茹でる、煮る、蒸す、電子レンジ加熱する等の場合は比較的増えない (Uribarri et al. 2010)。体内で生成される AGEs よりも食品由来の方が化学構造的により複雑でかつ多様である (Guilbaud 2016)。近年話題になっている AGEs としてはポテトチップス等に多く検出されるアクリルアミドがある (農林水産省 2015)。国際がん研究機関により発がん性の分類で 2A (人に対しおそらく発がん性がある) に指定されている。

AGEs は摂取した量の約 10% が吸収されるが、短時間ではその約 30% のみが尿中に排出され、残りは体内に蓄積されていく (Koschinsky et al. 1997)。また、カロリー制限食は寿命を延ばすことがほぼ確立しているが AGEs 摂取を増やすとそれを帳消しにすることがマウスの実験で観察されている (Cai 2008)。そのほか、AGEs の食事からの摂取が多いと、記憶力減退や、 β アミロイドのレベルと毒性の増加を招くこと (West et al. 2014)、また、酸化ス

- トレス、炎症、および慢性代謝障害を引き起こすこと (Uribarri et al. 2014), その一方, AGEs の摂取量を制限すると、メタボリックシンドロームを持っている肥満者のインスリン抵抗性が改善したこと (Vlassara et al. 2016) などが報告されている。ただし現段階では、より厳密な研究方法であるランダム化比較実験が足りない (Clarke et al. 2016) とも言われている。
- 32) 飲料に添加する糖分としては、「ぶどう糖果糖液糖」(果糖含有率が50%未満)、果糖ぶどう糖液糖(同50%以上90%未満)、高果糖液糖(同90%以上)などがある。
- これらは総称して異性化糖とも呼ばれるが、トウモロコシなどのデンプンを加水分解して得られた、主としてブドウ糖からなる糖液を、酵素又はアルカリ処理により異性化した果糖又はブドウ糖を主成分とする糖である。ショ糖が転換される場合もある。
- 33) ショ糖や果糖などの糖添加飲料の害については、無害とする報告もあるが、それらは業界による資金提供の影響があるのではないかという調査結果が出ている (Bes-Rastrollo et al. 2013)。
- 34) 還元糖(分子内に遊離性のアルデヒド基やケトン基をもち、還元性を示す糖類。ぶどう糖・果糖など)とアミノ化合物(アミノ酸、ペプチド及びタンパク質)を加熱した時などに見られる、褐色物質を生み出す代表的な非酵素的反応である。単糖類の中ではグルコースが最も反応性が低い (Bunn and Higgins 1981) が、それと比較して果糖は反応を起こしやすい。ただし、果糖摂取が体内 AGEs 蓄積を促進するかどうかは今のところ明らかでない (Guilbaud 2016)。なお、還元糖によるこの反応は、タンパク質のみならず脂質や核酸との間でも生ずる。Monnier は、老化はメイラード反応によるという仮説を提出している (Monnier V. M. 1989)。
- 35) 胃から分泌される食欲刺激ホルモンで、摂食により血中濃度が低下する。肥満者では血中濃度は低値を示し、やせ状態では血中濃度は高値を示す。グレリンを投与すると、体重増加および脂肪組織の増大がみられる。レプチンに拮抗するホルモンであると考えられている。
- 36) 脂肪細胞から分泌される食欲抑制ホルモンである。また交感神経を亢進させ、エネルギー消費増大効果も持つ。したがって肥満の抑制や体重増加の制御の役割を果たす。
- 37) 関連して付言すると、直接果糖を摂取していなくても、糖尿病時には腎臓の近位尿細管でブドウ糖からポリオール経路で果糖が生産され、さらにそこで尿酸も生成されているとの仮説も提唱されている (Bjornstad et al. 2015)。糖尿病時の尿酸による腎臓障害の原因のひとつであろう。
- 38) FDA により食品添加物に与えられる安全基準合格証のこと。長年の食経験や科学的な知見などを総合して評価した場合に、食品添加物としての使用に際立ったリスクがない、とみなされた物質に与えられる。リストに指定されていない添加物は使用を禁じられる。

VI-2) メタボリック・シンドロームの蔓延

前記VI-1)で掲げた食生活上の課題及び身体活動の減少(以下のエ)で述べる)はすべて、現在の文明病とも言える糖尿病や心血管疾患などの元となるメタボリック・シンドローム(内臓脂肪型肥満に加え、高血糖・高血圧・脂質異常症のうち2つ以上の症状が一度に出ている状態)の誘因である。

メタボリック・シンドロームの根本的な背景メカニズムの最も重要なひとつととらえられているのが、インスリンが効きにくい状態、すなわちインスリン

抵抗性である。最先端の研究によりホルモンやサイトカインの複雑なネットワークや脂肪細胞を介した発症と進展の病態生理が明らかになりつつある。その際、炎症が深く関わることも認識されるようになりつつある。単純化すると、「肥満（特に内蔵脂肪型肥満）→ 炎症 → インスリン抵抗性 → メタボリック・シンドローム」³⁹⁾、という構図（以下、構図 A と称す）である。以下、本セクション（VI-2）では、肥満、炎症、インスリン抵抗性、及び身体活動の減少の順に論を進める。

ア) 肥満 ～ 現状, 原因, 影響

(a) 現状： 世界の一部を除き、感染症の脅威からほぼ解放されたが、今世界中は肥満が蔓延していると言える。あたかも新たな感染症が広がっているかのごときである。

WHO は肥満の「現状」について、以下のようにまとめている。「①世界の肥満人口は 1975 年以來 3 倍になった。②2016 年現在、世界全体の肥満者 (BMI 30 以上) と過体重者 (BMI 25 以上 30 未満) の合計は、成人 (18 歳以上) では 19 億人以上で、そのうち肥満者は 6 億 5,000 万人以上である。③前記はそれぞれ、成人総人口の 39% および 13% に当たる。④肥満者と過体重者の合計は、5 才以下では 4,100 万人で、5 才～19 才では 3 億 4,000 万人である。⑤5 才～19 才の総人口に占める肥満者と過体重者の合計の割合は、1975 年には 4% であったが、2016 年には 18% 以上になった。」(WHO 2017)

(b) 原因： WHO は肥満の原因として、①基本的には、カロリーの摂取と消費の不均衡があること、②高脂肪でエネルギー密度の高い食品の摂取が増加したこと⁴⁰⁾、および③座り仕事の増加、移動手段の変化、および都市化などにより身体活動が低下したことなどを挙げている (WHO 2017)。

以上に加えて、近年は、腸内微生物叢 (Aquirre and Venema 2015, Boulange et al. 2016) や環境汚染⁴¹⁾ の影響も論じられているのでこの方面も注目すべきであろう。また、逆説的であるが、貧困が肥満を増加させている面もある。たとえば、米国では 4,800 万人 (2012 年) が 1 年に 1 回は食料不足に陥ると言われているが、そういう人は仕事も車もテレビもあるが、普段も野菜や果物を購入する余裕があまりなく、すぐに空腹を満たす食べ物が主となる。しかし、それはおうおうにしていわゆるジャンク・フードである。貧者のよりどころであるフードバンクが提供する食品もその類が多い (マクミラン 2014)。ジャンク・フードとして時に批判されることも多いファーストフードの摂取量と BMI

の間に正の相関があるという報告もある (De Vogli et al. 2014)。また、ブラジルでの調査では、女性の肥満 (BMI 30 以上) 率を 1989 年と 2003 年を比較した場合、全体としては大きな違いはないが、所得階層を低い方から 5 段階に分けると、第 1 および第 2 階層では増え、第 3、第 4 および第 5 階層では減少し、その結果、どの所得階層もほとんど同程度である (ただし、2003 年では第 5 階層はやや低い) ことが観察されている (Monteiro 2007)。したがって、この傾向が続くと、今後は「肥満は貧者の病」となる可能性すらあると言える。

以上は、前世紀半ば以降のライフスタイルや社会的要因の変化を肥満の原因として挙げているが、近年は進化的・遺伝的観点から、実は人類は太りやすい体質を獲得してきたとの説が多く提出されている。たとえば、霊長類の時代にウリカーゼを失ったことにより脂肪を体内蓄積しやすい体質になったという説 (Johnson et al. 2013a) (II-1 のウ))⁴²⁾、また約 190 万年前、ホモ・エレクトスの時代に入った頃から、身体がより大型化し、また狩猟等のために必要な協力しあうというような社会的スキルも向上させ、したがってより強力になった人類は捕食される危機を次第に脱し、捕食動物から素早く逃げるための敏捷性がそれほど必要でなくなったことから、それまでの肥満の上限という制限が緩和されたという説 (Speakman 2014)、さらに進化的・遺伝的観点からというには短すぎるかも知れないが、159 か国にまたがる人々の遺伝子を調べた研究によると、この数世代の間に、以前なら自然淘汰されたはずであろう脂肪を大量に蓄積しやすい遺伝子が淘汰されなくなっているという説 (Budnik and Henneberg 2017) などである。

(c) 影響： WHO は肥満が健康に及ぼす影響として、以下のように述べている。「①主として心臓病及び卒中などの心血管疾患、2 型糖尿病、筋骨格系疾患 (特に、変形性関節症)、および各種のガン (子宮内膜、乳房、前立腺、肝臓、胆嚢、腎臓、結腸など) のリスク要因となる。②これらは BMI の増加とともに増える。③小児肥満は成人での肥満に繋がるが、小児の時点で、骨折、高血圧、心血管疾患の初期のマーカー、インスリン抵抗性、心理学的影響などが増加する。」 (WHO 2017)

上記に挙げられている肥満が健康に影響を与える症状の中で最も典型的なものは心血管疾患や糖尿病である。これらは、メタボリック・シンドロームの段階を経てから発症する疾患であるが、このメタボリック・シンドロームは、特に内蔵脂肪型肥満に伴う慢性炎症 (以下のイ) で詳述) が、その進行に深く関

与しているということが現在のほぼコンセンサスになりつつある (Ralston et al. 2017, Lumeng and Saltiel 2011, Vandanmagsar et al. 2011)。Roth は、このメタボリック・シンドロームになるような遺伝的体質は、たとえば結核、マラリア、トリパノソーマ症など宿主の生命に広範な危機をもたらす感染症に打ち勝つために、炎症を起こしやすいように先天性免疫が進化した結果であるとの仮説を提出している (Roth 2011)。

これは少し言い過ぎで誤解を招きかねない表現であるが、要するに、かつて種々の病原体が跋扈していた頃には、感染に対抗するための炎症力が極めて重要であったので、軽度の慢性炎症を起こしているくらいの方が生存に有利であったということを Roth は述べているのであろう。かくも世界に肥満およびメタボリック・シンドロームが広まった状況の根底には、かつてその体質が有利であったからということをも主張しているのである。しかし、過去においては過栄養の状態が続くことはあまりなかったであろうから、体質はメタボリック・シンドロームになりやすかったとしても、重い症状を呈することはなかったということであろう。

一般的には、このメタボリック・シンドロームになりやすい体質は、若い、いわゆる生殖年齢時には、糖尿病などの望ましくない症状にはすぐには結びつかないが、中年以降にはそれが顕在化する。Roth は、「寿命が比較的短く結核が深刻な脅威であった時代には、カロリーバランスが飢餓の閾値をわずかに上回ったレベルでも、すなわち、体重維持レベルよりちょっと多く摂取したくらいで、あまり肥満していなくても、内臓脂肪を増やし炎症を起こしやすくするプロセスを保つことは生物学的には有利であったかも知れない。バランスの上で、生殖年齢時には当面の感染に打ち勝つという短期的な利益が、その後種々の疾病の原因となるかもしれないという長期的なリスクを凌駕していたのであろう。」という趣旨の見解を述べている (Roth 2009)。

この内臓脂肪が増え炎症が開始され始めるセットポイントは、個人や集団において大きく異なり、たとえば、日本人やインド人は、ヨーロッパ人と比べるとかなり低いことが知られている (Roth 2009, Wells et al. 2016a, Wells et al. 2016b)。これは言い換えると、日本人やインド人は外見ではあまり肥満していなくても、メタボリック・シンドロームの症状が出やすいということである。つまり、日本人やインド人などの場合、前述の構図 A の出発点は、「肥満」ではなく、「過食」の方が適切かも知れない。そもそも、食べ物を摂取すること

はいわば代謝系に負荷をかけることでもあるので、それを代謝負荷と呼ぶとすると、それとその摂取した食べ物を処理する能力（代謝容量）との間にはかなりの余裕があるのがヨーロッパ人であるということである。この代謝負荷量や代謝容量がどれほどになるかは、遺伝的要因および環境的要因のいずれもが関与していると推測されている (Hales and Barker 2013) (なお、ヨーロッパ人と日本人等との差については次項ウ) も参照)。

イ) 炎症 ～ (主原因は「病原体との闘い」から、「食事による代謝負荷」へ)

病原体は人の生存にとって最も深刻な脅威で、病原体こそが人間の進化を通して主要な選択圧であったので、それと闘うための炎症反応は極めて重要である (Fumagalli et al. 2011)。たとえば、人の死亡率が他の動物、たとえばチンパンジーなどと比べて、特に若年時において低いのは炎症反応が強く感染への抵抗力が強いからであると言われている (Finch 2012)。

しかし、たとえば、人口密度が増加したことに起因する感染と炎症の負荷の増加により、成人の体重が6万年前頃から1万年前頃までに、1万年に3kgの割合で減少したと報告されている (Finch 2012)。このことは、病原体との闘いのためとは言え、炎症の負荷がいかに大きいかを示している。なお、この期間の後半 (今から約35,000～40,000年前) は、ネアンデルタール人から感染防御上有利である強い炎症を起こす遺伝子を獲得 (彼らとの交雑による) していた時期でもある (Higham et al. 2014)。

その後も、すなわち1万年前頃より後も、人における炎症力は、農耕開始による定住生活やグループ間接触の増加のため感染の機会が多くなったためさらに強化されたと見られている (O'Bleness et al. 2012)。実際に遺伝学的研究により Deschamps らは、6,000年前～13,000年前の間に免疫系 (先天性免疫系) に多くの適応的变化が生じたと報告している (Deschamps et al. 2016)。

しかし、炎症反応が過剰になると攻撃部位周辺の損傷が大きくなるばかりでなく、それが慢性化すると、アレルギーや自己免疫など不都合が生ずる。事実、人は自己免疫疾患が多い (O'Bleness et al. 2012)⁴³⁾。前述したようにメタボリックシンドロームも炎症が慢性化したものであると言われている。ただし、現代のように衛生状態が改善された状況下では、主に炎症の元になっているのは、病原体による感染ではなく、肥満や食事の内容である。

Roth らは、肥満における炎症は、脂肪組織全体というより、内臓脂肪と異

所性脂肪⁴⁴⁾からの炎症シグナルが関係するとして、それらと肥満度 (BMI) との関係論じている。一般的には肥満度が増すと、炎症シグナルが増す関係にあるが、それは食品等種々の因子により修飾されるとして、炎症度を上げる因子と下げる因子を挙げている。前者は、不活発、トランス脂肪酸、飽和脂肪酸、 $\omega 6$ 脂肪酸、LDL (低密度リポタンパク質)、レプチン、分岐鎖アミノ酸、大気汚染物質、血漿脂肪、ブドウ糖、および AGEs など、後者は、運動、モノ不飽和脂肪酸、 $\omega 3$ 脂肪酸、HDL (高密度リポタンパク質)、アディポネクチン、植物由来ポリフェノール、ビタミン D 等である (Roth et al. 2011)。これらの中で、特に重要なのは飽和脂肪酸で、摂取後 LPS (グラムネガティブ細菌の細胞壁にある脂質多糖類。細菌感染のマーカー) が血中に増加することが知られているが、これを介して炎症反応が起きることが報告されている (Rocha 2016, Alcock and Lin 2015, Cani and Delzenne 2009)。

また Munoz と Costa は、食事中的特定の成分というより、そもそも食べ過ぎが、食後にアセチル CoA 過剰を引き起こし、それがミトコンドリアでの活性酸素の発生の引き金となり、転写因子 $\text{NF}\kappa\text{B}$ の活性化、およびその後の炎症性シグナルの増加 ($\text{TNF-}\alpha$ および IL-6 等の炎症性サイトカインの血中濃度の増加) をもたらすと述べている (Munoz and Costa 2013)⁴⁵⁾。彼らも食事成分としては飽和脂肪酸が最も問題となるとみているが、炭水化物も多食すれば同様であるという見解である。さらに Galgani らは、たとえ、グリセミック・インデックスが低くても多食すれば炎症を引き起こすことを観察している (Galgani et al. 2006)。なお、この食後炎症は、肥満者ではより大きく発現することも報告されている (Patel et al. 2007)。

炎症を抑える食品成分として、クルクミン、EGCG およびレスベラトロールなど (Aggarwal et al. 2013, Hoffman et al. 2017, Hoffman and Hennig 2017) があるが、最も注目を浴びているのがクルクミンで、代表的炎症性サイトカインである $\text{TNF-}\alpha$ や、それらの生成を促進する転写因子である $\text{NF}\kappa\text{B}$ を抑えることが観察されている (Aggarwal et al. 2013)。Aggarwal らはクルクミンは TNF の作用を阻害する薬剤である TNF ブロッカーよりも安価であり、これにより米国は毎年約 200 億ドル、使用している個人は毎年約 2 万ドル節約できると論じている (Aggarwal et al. 2013)。

なお付言すると、精神的ストレスによっても $\text{TNF-}\alpha$ および IL-6 などの炎症性サイトカインが増え、それがうつや不安症などの精神神経障害のみならず、

心血管疾患などの慢性疾患の原因となると論じられている (Steptoe et al. 2007, Rohleder 2014, Slavich and Irvin 2014)。Miller らは、精神医学においては、活性化された免疫系がうつにおいてどのような役割を果たしているかの解明が目下最大の焦点であるとしている (Miller et al. 2013)。

ウ) インスリン抵抗性

インスリンに対する感度が鈍くなること、すなわちインスリン抵抗性は2型糖尿病発症の前段階に生じる症状であるが、進化的観点からその存在意義が論じられている。

人類の歴史の多くは飢餓と感染症に悩まされてきた。飢餓時には脳のエネルギー不足を回避するために、血中のブドウ糖の濃度、すなわち血糖値を保つ必要があり、また感染時には免疫系は多量のエネルギーを主に炎症反応のために消費するが、免疫系の細胞（リンパ球や白血球）はそのエネルギーを血中のブドウ糖から得る必要があり、やはり血糖値を保つ、ないし上昇させることが重要となる。それゆえたびたびの飢餓と感染症罹患の中、人類は生存にとって最優先である脳と免疫系⁴⁶⁾のために、血糖値を下げるホルモンであるインスリンが働き過ぎないように、インスリンに対する感度を調節することが極めて重要であった (Straub 2014)。

200 万年前頃は、肉食が本格的になり始めた時期 (IV-2 参照) であるが、その一方、気候変動による寒冷化や乾燥化にたびたび襲われたため、炭水化物を豊富に含有する食用の植物資源摂取の機会が以前よりは減少した時期でもあり、以前と比べて血糖値を保ちにくくなったと考えられる。それに対処するためその頃からインスリンに対する感度が鈍くなる方向に進化したとの説が提出されており、その仮説は「肉食コネクション」と称されている (Colagiuri and Miller 2002, Brand-Miller et al. 2012)。

しかし、その後、1 万年前頃から農耕・牧畜が始まり、穀物やミルク（乳糖が多い）という形で再び、炭水化物の摂取が多くなって、無理せずとも血糖値が保たれやすくなってからは、インスリン抵抗性の体質のままでは、逆に高血糖による障害を受けやすくなってしまったわけである。そこで今は以前（農耕・牧畜開始以前）とは逆にインスリンに対して感度が鈍くない方向に遺伝子の進化が進みつつある途中である、すなわち高炭水化物環境に対する遺伝的適応の過程にあるとの見解が提出されている (Segurel et al. 2013)。Brand-Miller らは、その方向への変化がアジアなど他の地域よりも早く起きたことが、現在の

ヨーロッパの人々が他の地域の人々と比べて、インスリン抵抗性体質および糖尿病が少ないことの原因であると論じている (Brand-Miller et al. 2012)⁴⁷⁾。

現在は、もともとインスリン抵抗性体質の人は言うに及ばず、インスリン抵抗性を起こしにくい人（上述のように、遺伝子的には増えつつあると言われている）でも、過食による肥満のため、あるいは肥満にはならずとも飽和脂肪酸、トランス脂肪酸、 $\omega 6$ 脂肪酸、および AGEs 等の摂取増加のため、あるいは身体活動の減少（以下のエ）参照）のため、慢性炎症状態に陥り、したがってインスリン抵抗性を呈するようになってきている。これは糖尿病のみならず、高血圧症、高中性脂肪血症、およびアテローム性動脈硬化症などの原因のひとつとなる。これらの多くは、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症によりもたらされると報告されている⁴⁸⁾

以上まとめると、インスリン抵抗性体質は人類の歴史の上で古いものであるが、特に炭水化物摂取量が減少したと思われる 200 万年前頃から本格的になったように思われる。しかし、食物、特に炭水化物源が豊富に入手できない時に起こるインスリン抵抗性は、生存に有益であるが、食物が豊富な現在は、インスリン抵抗性はリスク要因となっている。

エ) 身体活動の減少

狩猟・採集時代においては活発な身体活動が必須であった。一日当たりの歩数は、男女それぞれで、旧石器時代である 2 万年前頃には、13,200~21,120、および 10,560 であったと推定されているが、2010 年の米国の成人男女ではそれぞれ、5,340、および 4,912 であり、大幅に減少している (Booth et al. 2012)。また、歩くことに限らず身体活動という面から見ても、米国では約 86% の人々が、米国政府と WHO のガイドライン（健康のために必要とされる毎日の身体活動）を下回っている現状である (Booth et al. 2017)。日本人の場合も歩数ではほぼ同様で、平成 28 年度の国民健康・栄養調査によると、成人男女それぞれ、6,984、および 6,029 であった。スウェーデンでの研究によると、身体活動レベルを各人への質問により低中高の 3 段階に分け、低グループの値を 1 としてあらわすと、中および高グループの全死亡率は、それぞれ、男では 0.84、0.64、および女では 0.82、0.75 となること、また心血管疾患死亡率も同様に、男では 0.86、0.55、女では 0.85、0.34 となることが観察されている (Booth et al. 2012)。この他、現代では身体活動の減少は多くの慢性疾患の原因であるという圧倒的かつ決定的な科学的証拠が集積している (Booth et al. 2012) のであ

り、身体活動は、個人の好みによる選択ではなく必須なものとして存在してきたと言えそうである。

WHOによると、身体不活動は世界の死因（2004年度のデータ）の第4位である。ちなみに、高血圧、喫煙、高血糖が1～3位で、過体重・肥満、高コレステロールが第5および6位である（WHO 2009）。

Mattson は、人は解剖学的にも代謝的にも長距離を走ることに適しており、持久走は細胞をストレスに対処できるようにすることによって健康を増進すると述べている（Mattson 2012a）。運動すると、筋肉中の GLUT4（インスリン感受性のブドウ糖輸送体）の発現が増え、インスリン抵抗性が減少する（Richter and Hargreaves 2013）ことや、また、メカニズムはまだ解明されていないが、運動はたとえ体重減少を伴わなくても、内臓脂肪や異所性脂肪における炎症を低下させること（Roth et al. 2011）、および血中の AGEs を減らすこと（Goon et al. 2009）などが報告されている。

39) この構図 A に、「インスリン抵抗性 → 肥満」が加わった状態、すなわち、悪循環構造が続くとついに糖尿病発症にまで至るが、特に高インスリン血症状態ではその可能性が大きい（O'Dea 1995）。O'Dea は、インスリン抵抗性といっても、インスリンの持つ血糖値を低くする作用に対しては抵抗するが、脂肪合成を促進する作用にはあまり抵抗しない状態に対して、「選択的インスリン抵抗性」という用語を使用している（O'Dea 1995）。

ところで、炎症が起きる主役の場は脂肪組織（特に内臓脂肪組織）で、そこで活性化されたマクロファージ（M1）が TNF α や IL6 などの炎症性サイトカインを放出し、脂肪組織のみならず全身に拡がり、それがインスリンのシグナルを阻害する、すなわちインスリン抵抗性を惹起する。特に骨格筋への影響が大きく、食後のブドウ糖取り込みが大きく阻害され、血糖値の上昇をもたらす。

40) 人は類人猿と比べて、脂肪摂取量が約 10 倍である（Finch and Stanford 2004）。

41) 肥満を引き起こす可能性のある環境汚染物質はオビソゲン（Obesogen）と総称されるようになってきている（Janesick and Blumberg 2016, Lind et al. 2016）。特にビスフェノール A などの内分泌かく乱物質に注目が集まっている。

42) ただし、人類では、アドレナリン受容体 $\beta 2$ および $\beta 3$ 、さらにペロキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma 2$ （PPAR $\gamma 2$ ）の遺伝子にはエネルギー消費を促進する方向の変異が生じているが、調べられた霊長類（チンパンジー、ゴリラなど）では変異が観察されていない（Takenaka et al. 2012）。つまり、人類になってからの変異であり、これはウリカーゼの変異とは反対方向である。

43) 本文中で述べた理由の他に、人では多くの Siglec（シアル酸と結合する細胞表面タンパク質で、主に免疫細胞の表面に見られる）発現が低下している。多くの Siglec はリンパ球活性化を抑制するので、その結果リンパ球の反応性が高まっている。それが自己免疫疾患にかかりやすくしている（O'Bleness et al. 2012）と言われている。

44) 脂肪細胞以外の細胞にある脂肪のこと。細胞の機能を障害し、細胞死、組織の炎症と線維化、まれには「がん」を生じる。肝臓、筋肉、心臓、すい臓などに分布する。肥満やメタボ

- リック・シンドロームのある人に見られる。
- 45) 活性酸素の発生が炎症を導くことは古くから知られているが、その過程において TLRs が関与していることを示す報告増えてきた。しかしどのように活性化するのかまだ詳細は不明である (Zhang and Igwe 2018)。なお、TLRs とは細胞表面にある Toll 様受容体のことで、種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる機能 (NF κ B の活性化など) がある。
 - 46) 他の組織よりも優先されることから、「利己的な脳」および「利己的な免疫系」と称されることがある (Straub 2014)。
 - 47) さらに加えて、ヨーロッパ人はアジア人等と比べて、すい臓におけるインスリン生産容量が大きいので、インスリン枯渇による糖尿病に罹患しにくいことも報じられている (Yabe et al. 2015)。
 - 48) インスリン抵抗性は、筋肉でブドウ糖の取り込みが減少することが最も典型的 (Wendorf and Goldfine 1991) で、その節約されたブドウ糖が脳や免疫系に融通されるわけであるが、その結果生じた高血糖状態を感知した膵臓は、血糖値を下げようとしてさらにインスリンを血中に放出するので、高インスリン血症状態になる。この高インスリンが腎尿細管でのナトリウム貯留 (Horita et al. 2011, Zhou et al. 2014)、肝臓での VLDL 産生の増加、および血管内皮細胞の増殖を引き起こし、それぞれ、高血圧症、高中性脂肪血症、およびアテローム性動脈硬化症を引き起こす。

VII おわりに ～ (食とメンタルヘルス)

以上見てきたように、人類は進化の過程で、環境 (特に気候や入手可能な食料資源) の変化に応じて新たな形質を獲得してきた (遺伝子の変異, 偽遺伝子化による機能喪失, アレル頻度の変化などによる)。それはほとんどの場合、長い時間をかけてのことであった。しかし、近年は環境変化の速度があまりにも早く、人類は今、そのようにして過去の環境に適応して獲得してきた形質と、現代の環境—より焦点を絞った言い方をすれば、わずかこの数十年の間に形成された環境 (食料豊富, 筋肉運動なしの移動が容易, 室内恒温状態, 心理的ストレスの増大など) —との間に齟齬が生じているといえる。

Freese らは、肥満及び関連疾患を防ぐための障害として以下の3つあげている。すなわち、a) 近隣の環境中に高グリセミック・インデックスを示す食べ物が常にある (血糖値が高くなりやすい) こと。b) 身体活動をするための切実な動機がない (狩猟などせず食料が簡単に手に入る) こと。c) 筋肉活動によって避けられない心理感情的ストレスが増加したこと (かつては、筋肉を使って猛獣から逃避すればそれで済んだが、心理的ストレスは長引く) (カッコ内は筆者の追加) (Freese J et al. 2017) である。Freese らはさらに、踏み込んで、糖添加甘味食品の削減が肥満の蔓延を克服するための主要な要因の一つで

ある(Freese J et al. 2017) と述べている。

また Mattson は、肥満にはならずとも、食べ過ぎと座りがちの生活は、アルツハイマー、パーキンソン病、卒中、およびうつ病などに罹患しやすくなるが、それらを防ぐためには、間欠的絶食⁴⁹⁾ と運動が有効であると述べている(Mattson 2012b)。

これまでメンタルヘルスについては本稿では触れてこなかったが、近年は特に食や栄養がメンタルヘルスに及ぼす影響が注目されるようになってきた。今後重要となると思われるので若干触れることにする。

国際栄養精神医学研究学会が2013年に結成され、現代精神医学における栄養医学(nutritional medicine)についての声明を出しているが、そこでは「食・栄養は精神障害の予防のための重要な目標を提供し、メンタルヘルスの増進において基本的な役割を有している」旨謳われている(Sarris et al. 2015)。ちなみに、この学会の中心創設メンバーである Logan と Jacka は、「栄養精神医学：出現しつつある学問分野、その世界の都市化、環境問題、および進化的ミスマッチとの交差」と題した、「今後数十年にわたってうつや不安症などの精神障害に起因する疾病の負荷が世界的に増え続けるであろう」という趣旨の危機感溢れる総説を著わしている(Logan and Jacka 2014)。

メンタルヘルスに好影響を与える食品としては、クルクミンや EGCG などのポリフェノール(Gomez-Pinilla and Nguyen 2012)、および発酵食品(Selhub et al. 2014)などが注目を浴び始めている。また、うつ病防止には、ビタミン C、ビタミン E、ポリフェノールなどの抗酸化物質、EPA、DHA などが有効であること(Vaváková et al. 2015)も報告されている。一方、メンタルヘルスに悪影響を及ぼしかねない代表としてジャンクフードが挙げられるが、Annaduraiらはジャンクフードに税を課すことを提案している(Annadurai et al. 2017)。

さらに運動についても、VI-2のエ)で述べたように、インスリン抵抗性を減少させることなど身体の健康に良いことは知られてきたが、近年は、食後炎症や慢性炎症により生じた代謝ストレスから脳を守ること(Pruimboom et al. 2015)、および神経栄養因子の一つである BDNF(脳由来神経栄養因子)の合成を促し、認知や気分を改善するというメンタルヘルスの改善にも資することが明らかになりつつある(Szuhany et al. 2015)。

最後に、指摘のみにとどめるが、近年腸内細菌が肥満症やメンタルヘルスの悪化など各種疾患との関連で注目を浴び始めている(Zhang et al. 2018, Musso

et al. 2010, Allen et al. 2017)。言うまでもなく食事は腸内細菌に最も影響を与える因子である。今後大いに進展が期待される研究分野である。

49) ある一定期間（12時間から数日の範囲内）の絶食を繰り返す食事法で様々なパターンがある。代表的なものとして、一日おきに絶食を繰り返す食事法、1週間のうち5日は通常食で2日（ただし1日ずつで2日連続しない）は通常の20~25%を摂取する食事法、1日の中で食事をする時間帯を制限（たとえば、ある特定の8時間の間だけ摂取し、残りの16時間は絶食する）する食事法などがある（Patterson et al. 2015）。Pattersonらは、この間欠的絶食法には様々あるが、健康な標準体重者、過体重者および肥満者では、身体およびメンタルの面で有害であるという証拠はほとんどないこと、ほとんどの方法は体重減少には有効であること、しかし、この方法と糖尿病、心血管疾患、およびアルツハイマー病などに関する臨床結果は未だほとんどないこと、より大規模かつ少なくとも1年以上にわたる自由に生活している成人を用いた試験が必要であることを指摘している（Patterson et al. 2015）。一方、LongoとMattsonは、子供、高齢の老人および低体重者では、間欠的絶食法は有害である可能性を指摘している（Longo and Mattson 2014）。

文献一覧

- Abdelmalek M. F. et al. "Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease", *Hepatology* 51: 1961 (2010)
- Aggarwal B. B. et al. "Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers", *Br J Pharmacol.* 169(8): 1672 (2013)
- Aiello L. C. and Wheeler P. "The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution", *Current Anthropology* 36: 199 (1995)
- Alcock J. and Lin H. C. "Fatty acids from diet and microbiota regulate energy metabolism". *F1000 Res.* 4 (F1000 Faculty Rev): 738 (2015)
- Allen A. P. et al. "A psychology of the human brain-gut-microbiome axis", *Soc Personal Psychol Compass.* 11(4): e12309 (2017)
- Allen J. S. and Cheer S. M. "'Civillization' and the thrifty genotype", *Asia Pacific J Clin Nutr.* 4: 341 (1995)
- Ameur A. et al. "Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids", *Am J Hum Genet.* 90(5): 809 (2012)
- Annadurai K. et al. "Nutritional psychiatry: An evolving concept", *J Res Med Sci.* 22: 88 (2017)
- Aquirre M. and Venema K. "Does the gut microbiota contribute to obesity? Going beyond the gut feeling", *Microorganisms* 3(2): 213 (2015)
- Archer et al. "Early Pleistocene aquatic resource use in the Turkana Basin", *J Hum Evol.* 77: 78 (2014)
- Austad S. and Fischer K. E. "Primate longevity: its place in the mammalian scheme", *Am J, Primatol.* 28: 251 (1992)
- Austad S. and Fischer K. E. "Mammalian aging, metabolism, and ecology: evidence from the bats and

- marsupials”, *J. Gerontol. B*: 47 (1991)
- Bánhegyi G. et al. “Ascorbate synthesis-dependent glutathione consumption in mouse liver”, *FEBS Lett.* 381(1–2): 39 (1996)
- Beard J. L. et al. “Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia”, *Am J Clin Nutr.* 52(5): 813 (1990)
- Beleza S. et al. “The timing of pigmentation lightening in Europeans”, *Mol. Biol. Evol.* 30(1): 24 (2012)
- Bes-Rastrollo M. et al., “Financial conflicts of interest and reporting bias regarding the association between sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review of systematic reviews”, *PLoS Med.* 10(12): e1001578 (2013)
- Bjornstad P. et al. “Fructose and uric acid in diabetic nephropathy”, *Diabetologia* 58: 1993 (2015)
- Bonnefille R. et al. “ High-resolution vegetation and climate change associated with pliocene *Australopithecus agarensis*”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(33): 12125 (2004)
- Booth F. W. et al. “Lack of exercise is a major cause of chronic diseases”, *Compr Physiol.* 2(2): 1143 (2012)
- Booth F. W. et al. “Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms”, *Physiol Rev.* 97(4): 1351 (2017)
- Boulangé C. L. et al. “Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease”, *Genome Med.* 8(1): 42 (2016)
- Bramble D. M. and Lieberman D. E. “Endurance running and the evolution of *Homo*”, *Nature.* 432 (7015): 345 (2004)
- Brand-Miller J. C. et al. “The Carnivore Connection hypothesis: revisited”, *J. Obes.* 2012: 258624 (2012)
- Braun et al. “Early hominin diet included diverse terrestrial and aquatic animals 1.95 Ma in East Turkana, Kenya”, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107(22): 10002 (2010)
- Brinkworth J. F. and Barreiro L. B. “The contribution of natural selection to present-day susceptibility to chronic inflammatory and autoimmune disease”, *Curr Opin Immunol.* 31: 66 (2014)
- Broadhurst C. L. et al. “Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early *Homo*”, *Br. J. Nutr.* 79: 3 (1998)
- Buckley M. T. et al. “Selection in Europeans on fatty acid desaturases associated with dietary changes”, *Mol. Biol. Evol.* 34(6): 1307 (2017)
- Budnik A. and Henneberg M. “Worldwide increase of obesity is related to reduced opportunity for natural selection”, *PLOS One* 12(1): e0170098 (2017)
- Bunn H. F. and Higgins P. J. “Reaction of monosaccharides with proteins: Possible evolutionary significance”, *Science* 213: 222 (1981)
- Cai W. et al. “Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related disease, and lifespan”, *Am. J. Pathol.* 173: 327 (2008)
- Caldwell et al. “Diet and the frequency of the alanine: glyoxylate aminotransferase Pro 11 Lue polymorphism in different human populations”, *Hum Genet* 115: 504 (2004)
- Cani P. D. and Delzenne N. M. “The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease”, *Curr Pharm Des.* 15(13): 1546 (2009)

- Carlson B. A. and Kingston J. D. “Docosahexanoic acid, the aquatic diet, and homin encephalization: Difficulties in establishing evolutionary links”, *Am. J. Hum. Biol.* 19: 132 (2007)
- Charrier C, et al. “Inhibition of SRGAP2 function by its human-specific paralogs induces neoteny during spine maturation”, *Cell* 149(4): 923 (2012)
- Cicerchi C. et al. “Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids”, *FASEB J.* 28(8): 3339 (2014)
- Clarke R. E. et al. “Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials”, *Nutrients.* 8(3): 125 (2016)
- Clemente F. J. et al. “A selective sweep on a deleterious mutation in CPT1A in Arctic populations”, *Am J Hum Genet.* 95: 584 (2014)
- Colagiuri S. and Miller J. B. “The ‘carnivore connection’ –evolutionary aspects of insulin resistance”, *Eur J Clin Nutr.* 56 (Suppl1): S30 (2002)
- Conklin-Brittain N. L., Wrangham R. W., Smith C. C. “A two-stage model of increased dietary quality in the early hominid evolution: the role of fiber.” Pages 61-76 in *Human Diet: Its Origins and Evolution*, ed. by P. S. Ungar and M. F. Teaford. Westport (Connecticut): Bergin and Garvey. (2002)
- Cordain L. “The Paleo Diet: Lose Weight and Get Healthy by Eating the Foods You Were Designed to Eat” December 7, 2010 John Wiley & Sons; Revised edition
- Cummins A. G. and Roberts-Thompson I. C. “Prevalence of disease in the Asia-Pacific region”, *J Gastroenterol Hepatol.* 24(8): 1347 (2009)
- Cunnane S. C. and Crawford M. A. “Energetic and nutritional constraints on infant brain development: Implications for brain expansion during human evolution”, *J Hum Evol.* 77: 88 (2014)
- Cunnane S. C. and Crawford M. A. “Survival of the fattest: Fat babies were the key to evolution of the large human brain”, *Comp. Biochem. Physiol.* 136A: 17 (2003)
- De Vogli R. et al. “The influence of market deregulation on fast food consumption and body mass index: a cross-national time series analysis”, *Bull World Health Organ.* 92: 99 (2014)
- DeChristopher L. R. et al. “Intake of high-fructose corn syrup sweetened soft drinks, fruit drinks and apple juice is associated with prevalent arthritis in US adults, aged 20-30 years”, *Nutr Diabetes* 6: e199 (2016)
- Dennis M. Y. et al. “Evolution of human-specific neural SRGAP2 genes by incomplete segmental duplication”, *Cell.* 149(4): 912 (2012)
- Deschamps M. et al. “Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes”, *Am J Hum Genet.* 98: 5 (2016)
- Drouin G. et al. “The genetics of vitamin C loss in vertebrates”, *Curr Genomics.* 12(5): 371 (2011)
- Eaton S. B. and Konner M. “Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications”, *N Engl J Med.* 12(5): 283 (1985)
- Eichner J. E. et al. “Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review”, *Am. J. Epidemiol.* 155: 487 (2002)
- El Ridi R. and Tallima H. “Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review”, *J*

- Adv Res. 8(5): 487 (2017)
- Elena S. F. and Sanjuán R. “Climb every mountain?”. *Science*. 302 (5653): 2074 (2003)
- Enrad W. “Functional primate genomics-leveraging the medical potential” *J Mol Med* 90: 471 (2012)
- Finch C. E. “ Evolution of the human lifespan, past, present, and future: phases in the evolution of human life expectancy in relation to the inflammatory load”, *Proc Am Soc*. 156: 9 (2012)
- Finch C. E. and Stanford C. B. “Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans”, *Q Rev Biol*. 79(1): 3 (2004)
- Fleagle J. G. “Primate adaptation and evolution”, New York: Academic Press (1999)
- Fonseca-Azevedo K. and Herculano-Houzel S. “Metabolic constraint imposes tradeoff between body size and number of brain neurons in human evolution”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109(45): 18571 (2012)
- Freese J. et al. “The sedentary (r)evolution: Have we lost our metabolic flexibility?”, *F1000Res*. 6: 1787 (2017)
- Fumagalli M. et al. “Signature of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure through human evolution”, *PLoS Genet*. 7(11): e1002355 (2011)
- Galgani J. et al. “Acute effect of meal glycemic index and glycemic load on blood glucose and insulin responses in humans”, *Nutr J*. 5: 22 (2006)
- Genoni A et al. “Cardiovascular, Metabolic Effects and Dietary Composition of Ad-Libitum Paleolithic vs. Australian Guide to Healthy Eating Diets: A4-Week Randomised Trial”, *Nutrients*. 8(5). pii: E314 (2016)
- Gomez-Pinilla F, and Nguyen TT. “Natural mood foods: the actions of polyphenols against psychiatric and cognitive disorders” *Nutr Neurosci*. 15(3): 127 (2012)
- Goon J. A. et al. “Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults”, *J Phys Act Health*. 6(1): 43 (2009)
- Gower B. A. and Goss M. “A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes”, *J Nutr*. 145 (1): 177S (2015)
- Guilbaud A. et al. “How can diet affect the accumulation of advanced glycation end-products in the human body?”, *Foods* 5: 84 (2016)
- Hales C. N. and Barker D. J. P. “Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis”, *Diabetologia* 35(7): 595 (2013)
- Hardy K. et al. “The importance of dietary carbohydrate in human evolution”, *The Quarterly Review of Biology* 90(3): 251 (2015)
- Heath K. M. et al. “The evolutionary adaptation of the C282Y mutation to culture and climate during the European Neolithic”, *Am J Phys Anthropol*. 160(1): 86 (2016)
- Hernandez-Aguilar R. A. et al. “Savanna chimpanzees use tools to harvest the underground storage organs of plants”, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104(49): 19210 (2007)
- Higham T. et al. “The timing and spatiotemporal patterning of Neanderthal disappearance”, *Nature* 512: 306 (2014)
- Hoffman J. B. and Hennig B. “Protective influence of healthful nutrition on mechanisms of environmental pollutant toxicity and disease risks”, *Ann N Y Acad Sci*. 1398(1): 99 (2017)

- Hoffman J. B. et al. "Impact of nutrition on pollutant toxicity: an update with new insights into epigenetic regulation", *Rev Environ Health*. 32(1-2): 65 (2017)
- Horita et al. "Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport", *Int J Hypertens*. 2011: 391762 (2011)
- Hubbard T. D. et al. "Divergent Ah receptor ligand selectivity during hominin evolution", *Mol. Biol. Evol.* 33(10): 2648 (2016)
- Inchley C. E. et al. "Selective sweep on human amylase genes postdates the split with Neanderthals", *Sci. Rep.* 6: 37198 (2016)
- Janesick A. S. and Blumberg B. "Obesogens: an emerging threat to public health", *Am J Obstet Gynecol.* 214(5): 559 (2016)
- Jegatheesan P. and De Bandt J. P. "Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism", *Nutrients*. 9(3). pii: E230. (2017)
- Johnson R. J. and Andrews P. "Fructose, uricase, and the Back-to-Africa hypothesis", *Evolutionary Anthropology* 19(6): 250 (2010)
- Johnson R. J. et al. "Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity", *Diabetes* 62: 3307 (2013a)
- Johnson R. J. et al. "Redefining metabolic syndrome as a fat storage condition based on studies of comparative physiology", *Obesity* 21(4): 659 (2013b)
- Kaplan H. et al. "A theory of human life history evolution: diet, intelligence, and longevity", *Evolutionary Anthropology* 2000: 156 (2000)
- Katz D. L. and Miller S. "Can we say what diet is best for health", *Annu. Rev. Public Health* 35: 83 (2014)
- Konner M. and Eaton S. B. "Paleolithic nutrition: twenty-five years later", *Nutr Clin Pract.* 25(6): 594 (2010)
- Koschinsky T. et al. "Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 6474 (1997)
- Kulminski A. M. et al. "Trade-off in the effects of the apolipoprotein E polymorphism on the ages at onset of CVD and cancer influences human lifespan", *Aging Cell* 10: 533 (2011)
- Kyriacou K. et al. "Marine and terrestrial foods as a source of brain-selective nutrients for early modern humans in the southwestern Cape, South Africa", *J Hum Evol.* 97: 86 (2016)
- Laden G. and Wrangham R. "The rise of the hominids as an adaptive shift in fallback foods: plant underground storage organs (USOs) and australopith origins", *J Hum Evol.* 49(4): 482 (2005)
- Lanaspa M. A. et al., "Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome", *Nat. Commun.* 4: 2434 (2013)
- Larsen C. S., "The agricultural revolution as environmental catastrophe: Implications for health and lifestyle in the Holocene", *Quaternary International* 150(1): 12 (2006)
- Lachapelle M. Y. And Drouin G. "Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes", *Genetica*. 139(2): 199 (2011)
- Lee S.-H., Wolpoff M. H. "The pattern of evolution in Pleistocene human brain size", *Paleobiology* 29: 186-196 (2009)
- Leonard W. R. and Robertson M. L. "Comparative primate energetics and hominid evolution", *Am J*

- Phys Anthropol. 102(2): 265 (1997)
- Leonard W. R. et al. “Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism”, *Annu. Rev. Nutr.* 27: 311 (2007)
- Li X. et al. “Worldwide spatial genetic structure of angiotensin-converting enzyme gene: a new evolutionary ecological evidence for the thrifty genotype hypothesis”, *European Journal of Human Genetics* 19: 1002 (2011)
- Li H. et al. “Geographically separate increases in the frequency of the derived ADH1B*47 His allele in eastern and western Asia”, *Am J Hum Genet* 81(4): 842 (2007)
- Lim J. S. et al. “The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome”, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7: 251 (2010)
- Lind L. et al. “Uppsala consensus statement on environmental contaminants and the global obesity epidemic”, *Environ Health Perspect.* 124(5): A81 (2016)
- Logan A. C. and Jacka F. N. “Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch”, *J Physiol Anthropol.* 33: 22 (2014)
- Longo V. D. and Mattson M. P. “Fasting: molecular mechanisms and clinical applications”, *Cell Metab.* 19(2): 181 (2014)
- Luca F. et al., “Evolutionary adaptations to dietary changes”, *Annu. Rev. Nutr.* 30: 291 (2010)
- Ludvigsson J. F. et al. “The Oslo definitions for coeliac disease and related terms”, *Gut* 62: 43 (2013)
- Lumeng C. N. and Saltiel A. R. “Inflammatory links between obesity and metabolic disease”, *J Clin Invest.* 121(6): 2111 (2011)
- Lustig R. H. et al., “The toxic truth about sugar”, *Nature* 482: 27 (2012)
- Lyssiotis C. A. and Cantley L. C. “F stands for fructose and fat”, *Nature*, 502: 181 (2013).
- Manheimer E. W. et al. “Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis”, *Am J Clin Nutr.* 102(4): 922 (2015)
- Mathias R. A. et al. “Adaptive evolution of the FADS gene cluster within Africa”, *PloS One.* 7: e44926 (2012)
- Matsuoka Y. et al. “A single domestication for maize shown by multilocus microsatellite genotyping”, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99(9): 6080 (2002)
- Mattson M. P. “Evolutionary aspects of human exercise—born to run purposefully”, *Ageing Res Rev.* 11(3): 347 (2012a)
- Mattson M. P. “Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease”, *Cell Metab.* 16(6): 706 (2012b)
- McGovern P. E. et al. “Fermented beverages of pre- and proto-historic China”, *Proc Natl Acad Sci USA* 101(51): 17593 (2004)
- McHenry H. M. and Coffing K. “Australopithecus to Homo: transformations in body and mind”, *Annu. Rev. Anthropol.* 29: 125 (2000)
- McIntosh A. M. et al. “The Apolipoprotein E gene appears functionally monomorphic in chimpanzees (Pan Troglodytes)”, *PloS ONE* 7: e47760 (2012)
- McPherron S. P. et al. “Evidence for stone-tool-assisted consumption of animal tissues before 3.39 million years ago at Dikika, Ethiopia”, *Nature* 466: 857 (2010)

- Miller A. H. et al. "Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits" *Depress Anxiety*. 30(4): 297 (2013)
- Milton K. "The critical role played by animal source foods in human (Homo) evolution", *J Nutr*. 133 (11 Suppl 2): 3886S (2003)
- Monnier V. M. "Toward a Maillard reaction theory of aging", *Prog. Clin. Biol. Res.* 304: 1 (1989)
- Monteiro C. A. et al. "Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975-2003", *Am J Public Health*. 97(10): 1808 (2007)
- Moubarac J. C. et al. "Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada", *Public Health Nutrition* 16(2): 2240 (2012)
- Munoz A. and Costa M. "Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation", *Oxid Med Cell Longev*. 2013: 610950 (2013)
- Musso G. et al. "Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded?", *Diabetes Care*. 33(10): 2277 (2010)
- NHS Choices "Top diets review for 2017" 2016. <http://www.nhs.uk/Livewell/loseweight/Pages/top-10-most-popular-diets-review.aspx>
- Noble E. E. and Kanoski S. E. "Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction", *Curr Opin Behav Sci* 9: 7 (2016)
- Noto H. et al. "Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies", *PLoS One*. 8(1): e55030. (2013)
- O'Bleness et al. "Evolution of genetic features unique to the human lineage", *Nat Rev Genet*. 13(12): 853 (2012)
- O'Dea K. "Overview of the thrifty genotype hypothesis", *Asia Pacific J Clin Nutr*. 4: 339 (1995)
- Oh H. J. et al. "Loss of gene function and evolution of human phenotypes", *BMR Rep*. 48(7): 373 (2015)
- Ottum M. S. and Mistry A. M. "Advanced glycation end-products: modifiable environmental factors profoundly mediate insulin resistance", *J. Clin. Biochem. Nutr*. 57(1): 1 (2015)
- Patel C. et al. "Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese", *J Clin Endocrinol Metab*. 92(11): 4476 (2007)
- Patin E. et al. "Deciphering the ancient and complex evolutionary history of human arylamine N-acetyltransferase genes", *Am J Hum Genet*. 78: 423 (2006)
- Patterson R. E. et al. "Intermittent Fasting and Human Metabolic Health", *J Acad Nutr Diet*. 115(8): 1203 (2015)
- Peng Y. et al. "The ADH1B Arg47 His polymorphism in East Asian populations and expansion of rice domestication in history", *BMC Evolutionary Biology* 10: 15 (2010)
- Piperno D. R. et al. "Processing of wild cereal grains in the Upper Palaeolithic revealed by starch grain analysis", *Nature* 430(7000): 670 (2004)
- Pitt C. E. "Cutting through the Paleo hype: The evidence for the Palaeolithic diet", *Aust Fam Physician*. 45(1): 35 (2016)
- Pruimboom et al. "Physical Activity Protects the Human Brain against Metabolic Stress Induced by a Postprandial and Chronic Inflammation" *Behav Neurol*. 2015: 569869 (2015)

- Raichlen D. A. and Alexander G. E. “Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan”, *Trends Neurosci.* 37(5): 247 (2014)
- Ralston J. C. et al. “Fatty acids and NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in metabolic tissues”, *Annu. Rev. Nutr.* 37: 77 (2017)
- Richerson P. J. et al. “Was agriculture impossible during the Pleistocene but mandatory during the Holocene? A climate change hypothesis”, *American Antiquity* 66(3): 387 (2001)
- Richter E. A. and Hargreaves M. “Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake”, *Physiol Rev.* 93(3): 993 (2013)
- Rocha D. M. et al. “Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response”, *Atherosclerosis* 244: 211 (2016)
- Rohleder N. “Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress.”, *Psychosom Med.* 76: 181 (2014)
- Roth J. “Evolutionary speculation about tuberculosis and the metabolic and inflammatory processes of obesity”, *JAMA* 301(24): 2586 (2009)
- Roth J. et al. “Energy, evolution, and human diseases: an overview”, *Am J Clin Nutr.* 93(4): 875S (2011)
- Sabbagh A. et al. “Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: A worldwide population survey”, *PLoS ONE* 6(4): 1 e18507 (2011)
- Samraj A. N. et al. “A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112(2) 542 (2015)
- Sankararaman S. et al. “The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans”, *Nature* 507: 354 (2014)
- Santos F. L. et al. “Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors”, *Obes Rev.* 13(11): 1048 (2012)
- Sarris J. et al. “International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry”, *World Psychiatry.* 14(3): 370 (2015)
- Schmidt L.A. “New unsweetened truth about sugar”, *JAMA Internal Medicine*, 174(4): 525 (2014)
- Schugar R. C. and Crawford P. A. “Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease”, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 15(4): 374 (2012)
- Segurel L. et al. “Positive selection of protective variants for type 2 diabetes from the Neolithic onward: a case study in Central Asia”, *Eur J Hum Genet.* 21(10): 1146 (2013)
- Selhub E. M. et al. “Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry”, *J Physiol Anthropol.* 33: 2 (2014)
- Shapiro A. et al. “Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding”, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: R1370 (2008)
- Simopoulos A. P. et al. “Bellagio report on healthy agriculture, healthy nutrition, healthy people”, *Rev Panam Salud Publica*, 33(3): 230 (2013)
- Slavich G. M. and Irwin M. R. “From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression”, *Psychol Bull.* 140: 774 (2014)
- Speakman J. R. “If body fatness is under physiological regulation, then how come we have an obesity epidemic?”, *Physiology (Bethesda)* 29(2): 88 (2014)

- Sponheimer M. et al. "Isotopic evidence of early hominin diets", *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(26): 10513 (2013)
- Sporny M. et al. "Structural History of Human SRGAP2 Proteins", *Mol Biol Evol.* 34(6): 1463 (2017)
- Stanhope K. L. "Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy", *Crit Rev Clin Lab Sci.* 53(1): 52 (2016)
- Steptoe A. et al. "The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis.", *Brain Behav Immun.* 21: 901 (2007)
- Straub R. H. "Insulin resistance, selfish brain, and selfish immune system: an evolutionarily positively selected program used in chronic inflammatory diseases", *Arthritis Res Ther.* 16 (Suppl 2): S4 (2014)
- Suwa G. et al. "Paleobiological implications of the *Ardipithecus ramidus* dentition", *Science* 326: 69 (2009)
- Szuhany K. L. et al. "A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor", *J Psychiatr Res.* 60: 56 (2015)
- Takenaka A. et al. "Human-specific SNP in obesity genes, adrenergic receptor beta2 (ADRB2), Beta3 (ADRB3), and PPAR γ 2 (PPARG), during primate evolution", *PLoS One.* 7(8): e43461 (2012)
- Tarantino G. et al. "Hype or Reality: Should Patients with Metabolic Syndrome-related NAFLD be on the Hunter-Gatherer (Paleo) Diet to Decrease Morbidity?", *J Gastrointestin Liver Dis.* 24(3): 359 (2015)
- Tovoli F. et al. "Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders", *World J Clin Cases* 3(3): 275 (2015)
- Turner B. L. and Thompson A. L. "Beyond the Paleolithic prescription: incorporating diversity and flexibility in the study of human diet evolution", *Nutr Rev.* 71(8): 501 (2013)
- Ungar P. S. et al. "Diet in early Homo: a review of the evidence and a new model of adaptive versatility", *Annu. Rev. Anthropol.* 35: 209 (2006)
- Ungar P. S. and Sponheimer M. "The diets of early hominins", *SCIENCE* 334: 190 (2011) Hawkes J. "Still evolving (After all these years)", *Scientific American*, September: 86 (2014)
- Uribarri J. et al., "Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet", *J Am Diet Assoc.* 110(6): 911 (2010)
- Uribarri J. et al. "Suppression of native defense mechanisms, SIRT1 and PPAR γ , by dietary glycoxidants precedes disease in adult humans; relevance to lifestyle-engendered chronic diseases", *Amino Acids.* 46(2): 301 (2014)
- Uribarri J. et al. "Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease", *Adv Nutr.* 6(4): 461 (2015)
- Vandanmagsar B. et al. "The NALP3/NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced autoinflammation and insulin resistance", *Nat Med.* 17(2): 179 (2011)
- Vaváková M. et al. "Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder", *Oxid Med Cell Longev.* 2015: 898393 (2015)
- Vitte C. et al. "Genomic paleontology provides evidence for two distinct origins of Asian rice (*Oryza sativa* L.)", *Mol Gen Genomics* 272: 504 (2004)

- Vlassara H. et al. “Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial”, *Diabetologia*. 59(10): 2181 (2016)
- Wang H. et al. “Interaction between Red Meat Intake and NAT2 Genotype in Increasing the Risk of Colorectal Cancer in Japanese and African Americans”, *PLoS One*. 10(12): e0144955 (2015)
- Weiss E. et al. “The broad spectrum revisited: Evidence from plant remains”, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101(26): 9551 (2004)
- Wells J. C. K. “The capital economy in hominin evolution”, *Current Anthropology* 53 (Supple 6): S466 (2012)
- Wells J. C. K. et al. “Maternal investment, life-history strategy of the offspring and adult chronic disease risk in South Asian women in the UK”, *Evol Med Public Health*. 2016(1): 133 (2016a)
- Wells J. C. K. et al. “The elevated susceptibility to diabetes in India: an evolutionary perspective”, *Front. Public Health* 4: 145 (2016b)
- Wendorf M. and Goldfine I. D. “Archeology of NIDDM. Excavation of the ‘thrifty’ genotype”, *Diabetes* 40: 161 (1991)
- West R. K. et al. “Dietary advanced glycation end products are associated with decline in memory in young elderly”, *Mech Ageing Dev*. 140: 10 (2014)
- Wheeler G. et al. “Evolution of alternative biosynthetic pathways for vitamin C following plastid acquisition in photosynthetic eukaryotes”, *Elife*. 4: eLife. 06369. (2015)
- WHO “Obesity and overweight”, updated October 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- WHO “Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks” (Geneva, Switzerland: WHO) (2009)
- Williams G. C. “Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence”. *Evolution*. 11: 398 (1957)
- Wrangham R. “The cooking enigma” In: Ungar P. S. (Ed.), *Evolution of human diet* Oxford University Press p308 (2007)
- Wrangham R. et al. “Shallow-water habitats as sources of fallback foods for hominins”, *Am J Phys Anthropol*. 140(4): 630 (2009)
- Wrangham R. W., Carmody R. “Human adaptation to the control of fire”, *Evolutionary Anthropology* 19: 187 (2010)
- Wrangham R. W. and Conklin-Brittain N. L. “Cooking as a biological trait”, *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 136: 35 (2003)
- Wynn J. G. et al. “Diet of Australopithecus afarensis from the Pliocene Hadar Formation, Ethiopia”, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(26): 10495 (2013)
- Yabe D. et al. “ β cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians”, *Curr Diab Rep*. 15(6): 602 (2015)
- Zeder M. A. “Domestication and early agriculture in the Mediterranean Basin: Origins, diffusion, and impact”, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(33): 11597 (2008)
- Zhang P. et al. “Commensal Homeostasis of Gut Microbiota-Host for the Impact of Obesity”, *Front Physiol*. 8: 1122 (2018)
- Zhang Y. and Igwe O. J. “Exogenous oxidants activate nuclear factor kappa B through Toll-like

社会イノベーション研究

- receptor 4 stimulation to maintain inflammatory phenotype in macrophage”, *Biochem Pharmacol.* 147: 104 (2018)
- Zhernakova A. et al. “Evolution and functional analysis of celiac risk loci reveals SH2B3 as a protective factor against bacterial infection”, *Am J Hum Genet.* 86: 970 (2010)
- Zhou M. S. et al. “Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology?” *Diabetol Metab Syndr.* 6(1): 12 (2014)
- 井村裕夫『進化医学』羊土社 2013
- マクミラン T. 「新たな飢餓…貧しいのになぜ太る？米国をむしばむ貧困と高カロリー食品」
日経ビジネス・オンライン 2014年7月29日
- 農林水産省「食品中のアクリルアミドに関する情報」（平成27年10月30日更新）2015 http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/acryl_amide/
- 馬場悠男「日本語版解説」（『人類の祖先はヨーロッパで進化した』デイヴィッド・R. ビガン著，馬場悠男（翻訳）河出書房新社 2017）
- マルタ・ザラスカ（著），小野木明恵（訳）『人類はなぜ肉食をやめられないのか：250万年の愛と妄想のはてに』インターシフト 2017
- 湯本貴和「霊長類から見た生物多様性」https://www.aeon.info/ef/midoripress/jp/column/20130508_post_6.html 2018年2月2日取得