

勤労者を対象としたカキ肉エキス含有食品のストレス、疲労、 睡眠の質及びQOLに対する効果の検討

渡辺 貢¹⁾、山本 哲郎²⁾、黄 長華³⁾、岡村 尚昌⁴⁾、津田 彰⁵⁾

Effect of the food containing oyster extract on stress, fatigue, quality of sleep and quality of life in working persons

Mitsugu WATANABE¹⁾, Tetsuro YAMAMOTO²⁾, Chang Hua HUANG³⁾,
Hisayoshi OKAMURA⁴⁾, Akira TSUDA⁵⁾

Abstract

An open-label study was conducted to evaluate the effect of food tablets containing oyster extract as a major ingredient (test food), 12 tablets/day for 8 weeks, on the stress level, sleep quality, fatigue, and quality of life in 17 adult male and female workers who were aware of fatigue and sleep disorders in their daily life, using subjective evaluation results and markers in the blood and saliva as indicators. The study results are summarized as follows: Regarding stress and fatigue, T-scores of negative moods, such as tension-anxiety (T-A), fatigue (F), confusion (C), anger-hostility (A-H), and depression (D), by the Japanese version of the Profile of Mood States (POMS) short form, were significantly improved at 1 to 2 weeks after consumption of the test food. Four weeks after consumption, the T score of vigor (V), a positive mood, was also significantly improved. Regarding sleep quality, scores of the OSA Sleep Questionnaire were significantly improved at 2 to 6 weeks after consumption, scores of the Pittsburgh Sleep Quality Index were significantly improved at 8 weeks after consumption. Regarding biological markers, salivary cortisol level immediately after awakening on working days gradually increased, and significantly increased at 8 weeks after consumption. The difference between the salivary cortisol level immediately after awakening and at 30 minutes after awakening gradually decreased compared to the difference before consumption. The serum level of selenium, a trace mineral, significantly increased at 8 weeks after consumption. Regarding the quality of life (QOL), subscores of sleep were improved at 2 weeks after consumption.

These results showed that consumption of food containing oyster extract for 8 weeks was effective in improving subjective sleep quality and negative psychological state, reducing fatigue, and slightly improving stress response of the body (cortisol awakening response) and quality of life, in subjects who were aware of fatigue and stress caused by sleep problems in their daily life. Regarding safety, clinically significant subjective symptoms or changes in measured values were not observed.

Keywords : Oyster extract, stress, fatigue, sleep, QOL

-
- 1) 株式会社渡辺オイスター研究所 〒192-0154 東京都八王子市下恩方490-3 電話 042-651-8118
Watanabe Oyster Laboratory Co., Ltd. 490-3, Shimoongata-cho, Hachioji-city, Tokyo, 192-0154, Japan TEL 042-651-8118
 - 2) 株式会社ティーティーシー
TTC Co., Ltd.
 - 3) 医療法人社団友好会 目黒メディカルクリニック
Medical Corporation-Meguro Medical Clinic
 - 4) 久留米大学高次脳疾患研究所
Cognitive and Molecular Institute of Brain Diseases, Kurume University
 - 5) 久留米大学心理学科
Department of Psychology, kurume University

【はじめに】

日本人成人の5人に1人が、何らかの睡眠に関する問題を抱えていることが、疫学的な調査から明らかにされている¹⁾。また近年、現代病ともいえるうつ病は、厚生労働省が2008年に行った「患者調査」によると1992年比で2.4倍増加し、104万人もの人がその症状に悩まされている²⁾。精神的なストレスが神経機能低下やうつ状態を引き起こす要因になるが、栄養的な要因がうつ状態を助長、誘発させる一つの要因となることも報告されている^{3,4)}。

精神的ストレスが、脳における酸化ストレスを誘発させ神経機能低下が生じるが、ビタミンC、ビタミンEなどの抗酸化物質である栄養素の投与によって機能低下が軽減することが報告されている。

その一例として、精神ストレスなどの中枢神経の過剰興奮による細胞内カルシウムイオンレベルの上昇やエネルギー産生の亢進は、活性酸素種の産生を介して中枢神経組織へ酸化ストレスを与える。この状況下における抗酸化作用を有する栄養素であるビタミンCの組織液中への添加により、シナプス伝達機能の低下を軽減することが確認されている³⁻⁵⁾。

WHOの調査では、約45%のうつ病患者で視床下部—下垂体—副腎皮質（Hypothalamo-Pituitary-Adrenal；以下、HPA）系の負のフィードバックが障害されていることが報告されている⁶⁾。その他の文献でも、うつ病患者の半数でHPA系が脱抑制され、HPA系の亢進によるコルチゾールの分泌過多が海馬にダメージを与え、うつ状態を惹起させることが報告されている⁷⁻¹²⁾。

Kobayashiらは高濃度酸素を負荷されたラットにおける酸化的ストレスによるH-P-A軸の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、グルココルチコイドの分泌過多を示し、フィードバックによる分泌抑制機構が抑制されることを示した。その要因としてフィードバックに重要な働きをする海馬領のグルココルチコイド受容体の消失が観察され、次いで、ビタミンE投与によってH-P-A軸ホルモンの分泌異常が改善されることを報告した。抗酸化作用を有する栄養素であるビタミンEが、HPA系のフィードバック機構の保護作用を有することを示唆した¹³⁾。

一方、うつ病患者は血清中亜鉛濃度が低いことが報告されており^{14,15)}、菅¹⁶⁾らは、低亜鉛食餌投与による亜鉛不足が、ラットのうつ状態を誘発させることを強制水泳試験で確認し、亜鉛不足がうつ状態を生じさせる要因の一つであると報告している。Watanabeら¹⁷⁾は、低亜鉛食餌によってうつ状態を生じたラットに対して、亜鉛を補給することにより4日間でうつ状態が回復することを、強制水泳試験で観察した。さらに、低亜鉛食餌飼育

ラットの安静時における血清中コルチコステロン濃度は、通常食ラットより有意に高く、また、低亜鉛食餌飼育ラットの強制水泳ストレス負荷時の血清中コルチコステロン濃度は、通常食飼育のラットより上昇が有意に高いことを観察し、低亜鉛状態はHPA系を亢進させ、さらにストレスに対する感受性を高めることを報告した。

細川ら¹⁸⁾は、高カロリー輸液による療法開始より3週間目に、うつ状態となった胃癌患者に亜鉛補給を行うことにより約4日間で症状が軽減し、約2週間で完治したと報告した。野本ら¹⁹⁾は、ヒト試験で精神的ストレスが血清亜鉛のレベルを大きく変化させ、血清亜鉛値が一定のレベルを超えているヒトほどストレスに強い傾向であること、逆に正常値の下限付近で推移しているヒトほどストレスに敏感に反応して血清亜鉛レベルが変動する傾向があると報告した。

抗酸化作用またはHPA系ホルモンの分泌、調節など神経組織に対する作用機序は異なるが、各栄養素が神経機能低下やうつ状態を助長、誘引する要因と成り得る可能性が報告されている。

一方、抑うつ症状や睡眠障害に共通している現象の一つとして脳での糖代謝低下が報告されている²⁰⁻²³⁾。尾上²⁴⁾は、断眠後の脳の糖利用能低下の原因は、脳内のグルコースのリン酸化が関与していることを報告した。グルコキナーゼは、グルコースをグルコース6リン酸にリン酸化する解糖系の律速酵素である。中島ら²⁵⁾は、セレン欠乏食餌で飼育されたラットの肝グルコキナーゼ活性が有意に低下を示し、セレン不足がグルコキナーゼ活性に影響を与えることを報告している。脳と肝という異なる組織の研究であり、両者の関連性については更なる検討が必要であるが、セレンが脳での糖代謝に対して何らかの影響を及ぼしていることが推察される。2003年の国民栄養調査²⁶⁾によると、亜鉛、鉄、カルシウムなどのミネラルの摂取不足が報告されており、亜鉛をはじめとするミネラルの摂取不足がうつ状態、睡眠障害などの誘発に関与している可能性がある。

マガキ (*Crassostrea gigas*) の軟体部からなるカキ肉の抽出物を主成分とする栄養補助食品として開発された試験食品「ワタナベ活性型オイスター」(株式会社渡辺オイスター研究所製)(以下、「試験食品」)は、亜鉛含有量が高いことのみならず、セレン、鉄などのミネラルを比較的豊富に含んだ高栄養食品である。当食品については、亜鉛欠乏状態にある2型糖尿病患者が12週間連続摂取することにより、血清亜鉛の有意な上昇及び血清セレンの上昇傾向と酸化ストレスの軽減作用が確認されており²⁷⁾、ミネラルの補充及び抗酸化食品としての有用性が期待されている。しかし、高ストレス状態に

あって睡眠が障害されつつあるヒトに対して、当食品の摂取により、亜鉛やセレン等のミネラル補充効果が得られるかどうか、またストレス、疲労あるいは睡眠の改善効果を示すかどうかについては、ほとんど報告がない。そこで、亜鉛不足傾向でストレス、疲労感、不眠を持っている勤労者を対象とした試験食品を1日12粒、8週間連続摂取した時のストレス、睡眠の質、疲労感に対する影響を検討する最初のステップとして、オープン試験を実施した。本試験デザインの特徴は、有効性の評価を、従来から精神保健の分野で用いられてきた自記式調査用紙による主観的評価に基づいて行ったことに加えて、生体マーカーとして内分泌系ホルモンを指標にして行った点にある。今回用いた生体マーカーは、起床直後と起床30分後の唾液中コルチゾール濃度と、日中の血清中dehydroepiandrosterone sulfate（以下、DHEA-S）とコルチゾールの濃度比（DHEA-S/コルチゾール）である。起床直後と30分後の唾液中コルチゾール濃度の差（Cortisol Awakening Response；以下、CAR）は、ストレスや疲労により増加する²⁸⁾。また血清中のDHEA-Sとコルチゾールの濃度比は指標としての評価は研究途上であるが、これらの代謝産物である17-ketosteroid sulfate（以下、17-KS-S）と17-Hydroxycorticosteroid（以下、17-OHCS）の尿中排泄量の比（尿中17-KS-S/17-OHCS）

は、疲労を感じているヒトは健常人よりも低値を示すことが報告されている³⁰⁾。

【方法】

1. 対象者

2009年に医療法人社団友好会目黒メディカルクリニックの公募に応じた未治療の成人男女ボランティアに対し、インフォームドコンセントを行い、自由意思のもとで文書による同意を取得した後に、各種検査を実施した。自由志願したボランティアのうち、以下の全ての条件を満たす者を対象者候補とした。①年齢が20歳以上60歳未満の男女、②デスクワークを中心とした業務に従事する日中のフルタイムの勤労者、③アテネ式不眠尺度（Athens Insomnia Scale、AIS）が6点以上、④日本語版Profile of Moods States短縮版（以下、POMS）の疲労（F）尺度のTスコアが50点以上かつ活気（V）尺度のTスコアが50点以下。さらに、上記条件を満たす候補者のうち、血清亜鉛濃度（以下、Zn）が低め（80 μ g/dL未満を中心）の17名（年齢42.2 \pm 8.6歳、男性4名、女性13名）を最終的に対象者として抽出した。

Table 1 検査の内容

調査および検査の種類	内容、項目、パラメーター等	
生活習慣アンケート	既往歴、アレルギーや治療中の疾患の有無、飲酒・喫煙の習慣、医薬品や健康食品の摂取状況などの調査	
不眠度の判定	AIS	
体調確認	自覚症状、他覚所見	
計測	身長（事前検査時のみ）、体重、血圧、脈拍	
血液特殊検査	血清Zn、Se	
一般臨床検査	<血液学的検査> WBC、RBC、Hb、Ht、PLT	
	<血液生化学検査> AST、ALT、 γ -GTP、T-Bil、TP、Alb、BUN、Cre、UA、TC、HDL-C、LDL-C、TG、Glc、Na、K、Cl	
	<尿検査> 糖定性、潜血定性、蛋白定性	
ストレス・疲労	主観的評価	POMS
	生体マーカー	血清DHEA-S/コルチゾール、CAR
	背景因子	職業性ストレス調査票、ライフイベント調査票
睡眠	主観的評価	OSA、PSQI-j
QOL評価		QOL調査票
日誌		試験食品の摂取状況、飲酒、運動、自覚症状、医薬品の使用などの記録

2. 研究プロトコール

対象者は、Fig. 1 に示したスケジュールに従って、試験食品を摂取するとともに、摂取開始日1週後（1w）から8週後（8w）まで、摂取期間中の指定日に質問紙への記入、血液検査及び唾液採取を行った。同時に、摂取期間中は日誌記録を求めた（Table 1）。2009年7月から11月にかけてオープン試験で実施した。

3. 試験食品

試験食品は、カキ肉エキス含有食品「ワタナベ活性型オイスター」で、Table 2 に1日摂取量及び有効成分その他の組成・含量を示した。対象者には、試験食品は1日12粒を2回に分け、1回あたり6粒を、コップ1杯の水又はぬるま湯とともに摂取するよう指示した。摂取する時間帯は特に設定しなかったが、対象者には摂取した時刻と錠数を日誌に記録するよう指示した。また、規定量を当日に摂取できなかった場合は、翌日に持ち越して摂取しないよう説明した。なお、摂取期間は8週間（56日間）であった。

4. 測定項目

ストレス反応と疲労に関しては、主観的指標としてPOMS^{31,32)}の6つの下位尺度（緊張-不安；A-T、抑うつ-落ち込み；D、怒り-敵意；A-H、活気；V、疲労；F、混乱；C）のT得点、生物学的指標として、血清DHEA-S/コルチゾール比、起床直後と起床30分後の唾液のコルチゾール濃度及び起床時コルチゾール反応（CAR）を測定した^{28,33)}。なお、CARは各検査時点において、勤務日と休日のそれぞれについて測定した。睡眠に関しては、主観的指標としてOSA睡眠調査票（Oguri-Shirakawa-Azumi Sleep Inventory；以下、OSA）^{34,35)}の下位尺度（起床時眠気、入眠と睡眠維持、夢みと疲労回復及び睡眠時間）の得点（Zc値）及びピッツバーグ睡眠質問票日本語版（Pittsburgh Sleep Quality Index Japanese Version；以下、PSQI-j）³⁶⁻³⁸⁾の合計スコアと下位尺度得点を用いた。QOLの評価として、QOL調査票スコア²⁹⁾を用い、微量金属の補充効果の指標として血清Zn、Seを用いた。各種質問紙は、それぞれの定法に従って得点を算出した。試験食品の有効性の確認は、摂取前検査時の値（以下、「ベースライン値」とする）と摂取後各時点の値との群内比較の結果を用いて行った。

検査時期		事前期間		摂取期間（8週間）									
		事前	摂取前	1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後	7週後	8週後		
検査項目													
生活習慣アンケート		●											
AIS		●											
体調確認・計測			●	●	●		●						●
一般臨床検査（採血、採尿）			●										
血液特殊検査（血清Zn、Se）			●	●	●		●						●
睡眠	OSA		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	PSQI-j		●				●						●
ストレス 疲労	POMS	●	●		●		●		●				●
	職業性ストレス調査票		●				●						●
	ライフイベント調査票	●	●	●	●		●		●				●
	血清DHEA-S/コルチゾール		●	●	●		●						●
	CAR		●				●						●
QOL調査票			●	●	●		●						●
試験食品の摂取				—————→									
日誌の記載				—————→									

●：検査日の実施事項 ———→：被験者に期間中毎日実施した事項

Fig. 1 試験の流れ

Table 2 試験食品の形状、原材料等と栄養成分

形状	糖衣錠剤、アルミ三方シール (6粒/包)
原材料	カキ軟体部抽出物、糖衣錠剤賦形剤
有効成分の摂取量	3000 mg/日
保存方法	直射日光、高温多湿を避け、暗所にて保管
栄養成分 (1日摂取量12粒あたり)	
エネルギー	19.42(kcal)
蛋白質	0.82(g)
脂質	0.04(g)
炭水化物	3.74(g)
ナトリウム	31.86(mg)
亜鉛	1.94(mg)
セレン	4.80(μg)

試験食品の安全性については、試験食品の摂取期間中に被験者にみられた何らかの好ましくない自覚症状又は他覚所見を有害事象とし、試験食品との因果関係について判定した。試験食品との関連性が否定できない、又はあると判定された有害事象（自覚症状、他覚所見及び計測値異常変動）に基づいて、評価を行った。

5. 倫理的配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言（2004年東京注釈追加版）」の精神に則り、「疫学研究に関する倫理指針（2004年文部科学省・厚生労働省告示1号）」に準拠し、本試験実施計画書に従って実施した。本試験実施にあたり、医療法人社団友好会秋葉原メディカルクリニック倫理委員会の承認を得た。

6. 統計解析

検査値及び変化量は平均値±標準偏差で表示した。有効性評価は、反復測定による分散分析あるいはFriedman検定により試験食品摂取後の変化に有意差が認められた場合に、項目ごとに、摂取後の各時点について以下の検定を用いて多重比較を行った。POMS、OSA、血清DHEA-S/コルチゾール比、CAR、血清Zn及びSeについてはDunnettの方法を用いて、PSQI-j及びQOLスコアについてはWilcoxonの符号付順位検定を用い、Bonferroniの方法を用いて多重性を考慮して、摂取前の値からの変化を評価した。なお、検定の有意水準は両側5%とした。安全性評価は、有害事象については試験責任医師が試験食品との関連性の有無を判断し、計測値については摂取前と比較した摂取後各時点の変化を1標準t検定で評価した。

【結果】

1. 解析対象者

試験食品の摂取を開始した17名は、試験食品の摂取率は平均で99.6%と良好であり、試験実施計画書からの逸脱はなかった。また、ライフイベント調査の結果から、試験食品摂取期間中に転職、勤務内容及び勤務時間の大きな変化、家庭環境の変化あるいは近親者の病気や生死等の極端なストレスイベントを経験した者はいなかった。したがって、試験食品の摂取を開始した17名全員を解析対象者とした。解析対象者の事前検査時の平均AISスコアは13.2±3.8、平均POMS活気Tスコアは36.2±7.1、平均POMS疲労Tスコアは70.0±7.9及び平均血清Znは66.9±7.1 μg/dLであった。

2. 安全性の評価

1) 自覚症状

摂取期間中、8名（47%）に12件の自覚症状が発現したが、いずれも試験責任医師が試験食品との関連性はないと判定した。なお、感冒症状が8件、インフルエンザが1件、口内炎が1件、胸部疼痛が1件、腹張りが1件であった。症状の程度はすべて軽度であり、一過性でいずれも試験食品摂取期間中に消失した。

2) 計測値 (Table 3)

個々の被験者の計測値は、基準範囲を外れた値が散見されたが、いずれも軽微であり、異常変動ではなく、各被験者の摂取前値及び他の項目の検査値等から総合的にみて、試験責任医師は臨床上の問題はなく有害事象には該当しないと判断した。平均値の推移に関しては、体重とBMIが4wに有意に増加したが、軽微な変動であり、試験責任医師は臨床上の問題はないと判断した。

3. ストレス・疲労に関する評価項目

1) POMS (Table 4)

T-Aは0wと比較したとき、1wで有意に低下し、2w以降の各時点の値も0wと比較して有意に低値であった。Dは0wに比べ、2wで有意に低下し、4w以降の各時点の値も有意に低値であった。A-Hは0wに比べ、2wで有意に低下し、4w以降の各時点の値も有意に低値であった。Vは0wに比べ、4wで有意に上昇し、6w以降の各時点の値も有意に高値であった。Fは0wに比べ、1wで有意に低下し、2w以降の各時点の値も有意に低値であった。Cは0wに比べ、1wで有意に低下し、2w以降の各時点の値も有意に低値であった。

2) 血清DHEA-S / コルチゾール (Table 5)

いずれの時点でも、血清DHEA-S / コルチゾール比については、有意な変化率は認められなかった。

3) コルチゾール (Fig. 2)

起床直後の唾液中コルチゾール濃度は、勤務日では0wに比べ、8wで有意に高値であった。休日では、有意な差を認められなかった。勤務日のCARにおいては0wと4w、8wの間で有意差は認められなかった。休日のCARにおいても0wと4w、8wで有意差は無かった。

Table 3 計測値

項目	単位	n	0w	1w	2w	4w	8w
身長	cm	17	160.5±8.1	—	—	—	—
体重	kg	17	56.4±8.0	56.6±8.2	56.6±7.9	57.1±8.5*	57.1±8.1*
BMI		17	21.8±2.2	21.9±2.3	21.9±2.2	22.1±2.4*	22.1±2.3**
収縮期血圧	mmHg	17	110.1±12.8	107.9±10.8	105.9±14.1	105.7±13.5	108.6±11.5
拡張期血圧	mmHg	17	67.6±8.8	65.6±7.3	66.4±9.0	67.2±9.7	68.5±8.3
脈拍	回/分	17	68.8±9.7	69.9±10.2	66.9±9.2	69.2±10.3	68.1±9.0

平均値±標準偏差
0wとの比較 (1標本t検定) ** : p<0.01、* : p<0.05

Table 4 POMS Tスコア

	0w	1w	2w	4w	6w	8w	反復測定による 分散分析 p値
T-A(緊張・不安)	64.1±10.4	56.9±12.2**	54.2±8.6**	52.1±8.3**	50.8±8.8**	53.2±8.5**	0.000
D(抑うつ)	63.5±9.9	60.3±10.9	57.1±10.6*	56.6±9.5**	55.1±9.9**	56.8±13.1**	0.009
A-H(怒り・敵意)	65.4±11.0	60.2±13.0	55.3±12.6**	56.7±13.6**	58.2±13.2*	54.3±10.8**	0.008
V(活気)	34.1±5.8	35.4±6.2	37.1±7.6	38.5±8.6**	40.4±9.4**	40.8±9.3**	0.000
F(疲労)	70.5±5.4	63.7±8.9*	60.1±9.1**	58.6±10.6**	60.5±12.1**	55.4±9.9**	0.000
C(混乱)	70.2±8.8	61.9±12.1**	62.0±9.7**	56.6±7.4**	55.8±8.1**	59.1±10.6**	0.000

n=17
平均値±標準偏差
0wとの比較 (Dunnnettの検定) ** : p<0.01、* : p<0.05

4. 睡眠に関する評価項目

1) OSA (Fig. 3)

OSAの下位尺度である起床時眠気は、0wに比べ、6w、7w及び8wで有意に高値であった。入眠と睡眠維持は、0wに比べ、2wで有意に上昇し、3w以降の各時点の値も有意に高値であった。夢みは、有意な変化はなかった。疲労回復は、0wに比べ、2wで有意に上昇し、3w以降の各時点の値も有意に高値であった。睡眠時間は、0wに比べ、5wで有意に上昇し、6w以降の各時点の値も有意に高値であった。

2) PSQI-j (Fig. 4)

PSQI-jの合計スコアは、0wに比べ、8wで有意に低下した。下位尺度の睡眠の質及び日中覚醒困難は、0wに比べ、8wで有意に改善した。その他の下位尺度は、有意な変化を認めなかった (data not shown)。

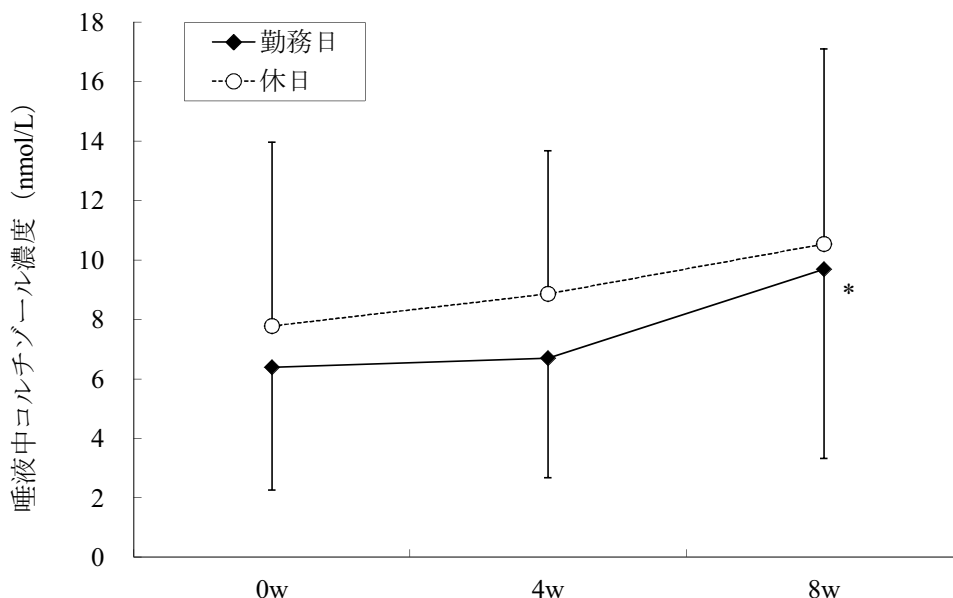
5. QOL得点 (Fig.5)

食欲は0wに比べ、4w及び8wで有意に低下した。睡眠は、0wに比べ、2wで有意に低下し、4w以降の各時点の値も有意に低値であった。疼痛は、0wに比べ、8wで有意に低下した。家庭生活の幸福感は、0wに比べ、4wで有意に低下した。その他の項目は有意な変化は認められなかった。

Table 5 ストレス生体マーカー

項目	単位	0w	1w	2w	4w	8w	反復測定による分散分析 p値
血清DHEA-S	µg/dL	129.5±60.1	132.6±58.7	144.3±66.0*	129.1±56.6	132.9±61.4	0.080
血清コルチゾール	µg/dL	10.0±3.3	10.7±3.3	10.4±3.2	9.3±2.5	10.8±4.9	0.347
血清DHEA-S/コルチゾール		13.5±5.7	13.1±6.4	15.2±8.5	15.0±8.2	13.5±6.1	0.268

n=17
 平均値±標準偏差
 0wとの比較 (Dunnnettの検定) ** : p<0.01、* : p<0.05



n=17
 平均値±標準偏差
 0wとの比較 (Dunnnettの検定) ** : p<0.01、* : p<0.05
 同一時点の起床直後との比較 (1標本t検定) ##:p<0.01、#:p<0.05

Fig. 2 起床時唾液中コルチゾール濃度の推移

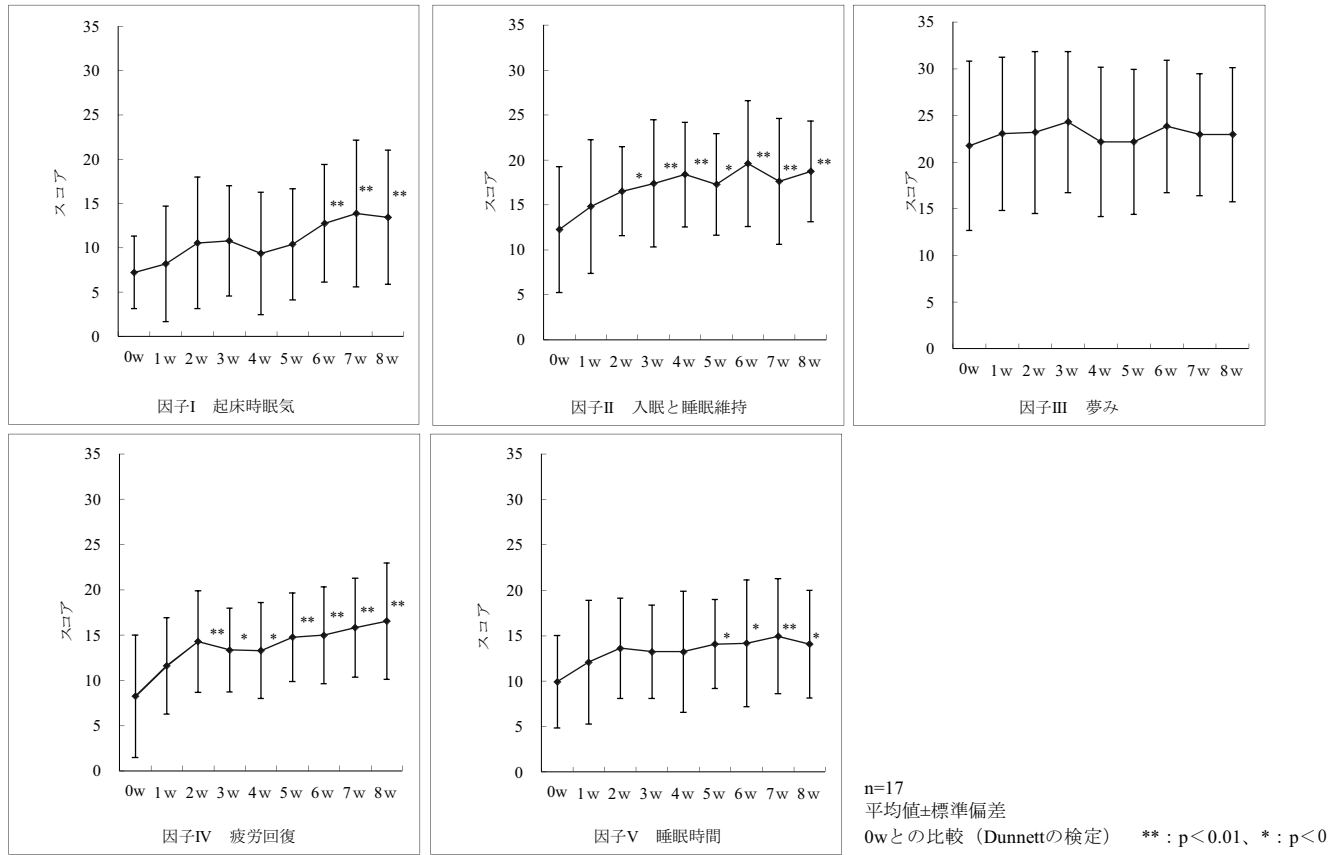
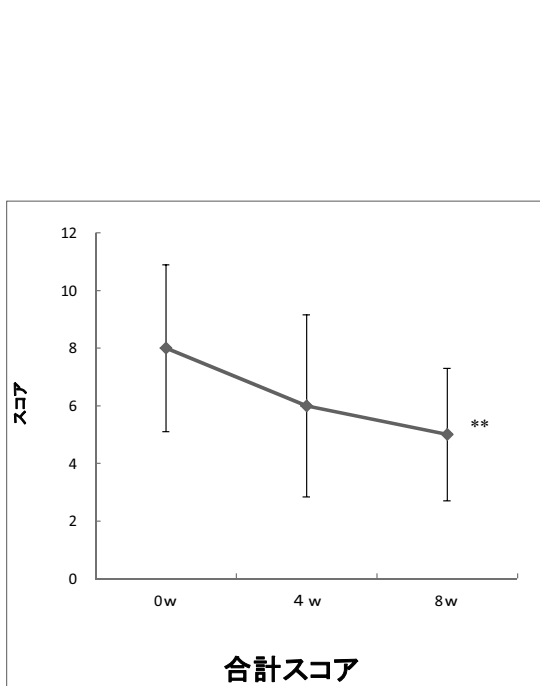
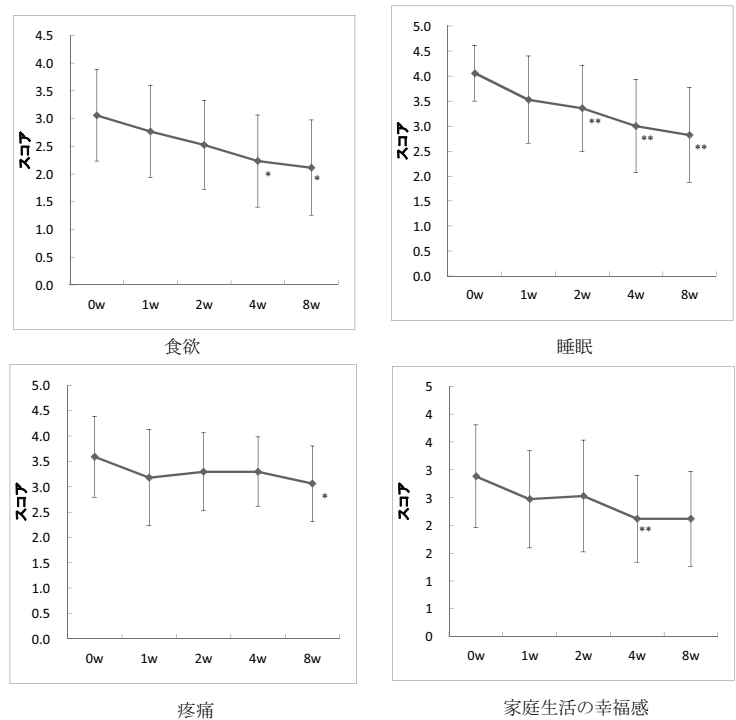


Fig. 3 OSAスコアの推移



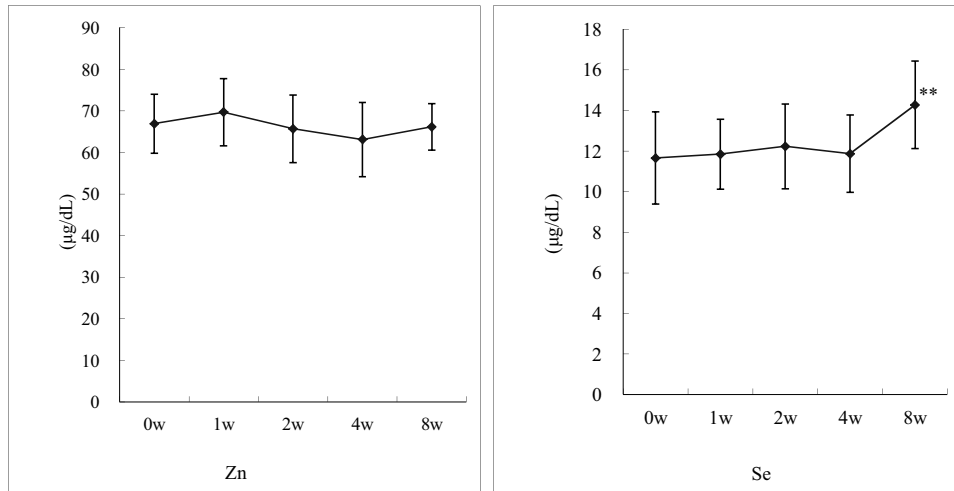
n=17
 平均値±標準偏差
 0wとの比較 (Dunnettの検定) ** : p<0.01, * : p<0.05

Fig. 4 PSQI-jスコアの推移



n=17
 平均値±標準偏差
 0wとの比較 (Wilcoxonの符号付順位検定) ** : p<0.01, * : p<0.05
 (Bonferroniの方法を用いて多重性を考慮)

Fig. 5 QOLスコアの推移



n=17
 平均値±標準偏差
 0wとの比較 (Dunnnettの検定) ** : p<0.01, * : p<0.05

Fig. 6 血清Zn、Seの推移

6. 血清Zn、Se (Fig.6)

両指標ともに、主効果が認められたが、摂取後各時点の変化については、Znでは多重比較で有意な変化が認められなかった。Seについては、0wに比べ、8wで有意に上昇した。

【考察】

本研究前に実施した予備調査²⁷⁾で、血清亜鉛濃度が低い ($77.6 \pm 15.1 \mu\text{g/dL}$) 成人男女を対象に、カキ肉エキス含有食品 (本試験食品と同製品) を12粒/日の用量で12週間摂取したところ、血清亜鉛濃度が摂取4週後に $90.3 \pm 12.2 \mu\text{g/dL}$ 、8週後に $93.5 \pm 11.5 \mu\text{g/dL}$ 、12週後に $94.8 \pm 14.1 \mu\text{g/dL}$ といずれも有意に上昇し、カキ肉エキス含有食品の亜鉛補充効果が示唆された。本研究では、血清亜鉛濃度が $80 \mu\text{g/dL}$ 以下と低く、かつ睡眠に問題があり、日ごろから疲労感やストレスを感じている成人男女勤労者を対象として、カキ肉エキス含有食品 (ワタナベ活性型オイスター、以下、試験食品) を8週間連続摂取した場合のストレス、睡眠の質、疲労及びQOLに及ぼす効果を検討した。

対象者の試験食品摂取前のAISは13.2、PSQI-j合計得点は8.4であり、睡眠に問題を抱えていた。POMSのT得点は、T-Aが64.1、Dが63.5、A-Hが65.4、Vが34.1、Fが70.5、Cが70.2であり、POMSプロファイルも典型的な下に尖った逆火山型を示していることから、高ストレス状態にあったことが示唆される。各対象者は食品摂取中に転職、勤務内容及び勤務時間に大きな変化はなかったこと、また家庭環境の変化、近親者の病気や生死等の

極端なストレスイベントがなかったことから、対象者のワークストレス及び日常生活におけるストレスは日常範囲内で概ね一定であったと推測できる。

試験食品摂取によって、血清Znはほとんど変化せず、血清Seは8wに約20%上昇した。渡辺ら²⁷⁾は、亜鉛欠乏状態 ($77.6 \mu\text{g/dL}$) にある2型糖尿病患者に対して本試験食品を12週間摂取させたところ、Zn補充効果がみられた。本研究において、高ストレス状態で睡眠に問題のあるヒトに対してZnの血中濃度が変化しなかった原因として、対象者のバックグラウンドが異なることと、摂取期間が8週間と短いことが考えられる。睡眠障害を伴ううつ患者は亜鉛が不足しているとの報告^{14,15)}があるが、今回の被験者は、試験食品摂取前の血清亜鉛濃度が平均 $66.9 \mu\text{g/dL}$ ($53 \sim 78 \mu\text{g/dL}$) を示す低血清亜鉛濃度の対象者を選定した [血清亜鉛濃度の基準範囲 ($65 \sim 110 \mu\text{g/dL}$)]。体内の亜鉛は特定の組織に分布しており³⁹⁾、試験食品から吸収された亜鉛は、それを必要とする組織内に取り込まれ、血中濃度を上昇させるまでに至らなかった可能性が考えられる。

主観的評価については、POMSのT-A、F、Cが1wで改善がみられ、次いでA-H、Dが2wに、Vが4wに改善した。いずれの項目もその後も改善方向に推移を続け、8wではT-Aは53.2、Fは55.4、Cは59.1、A-Hは54.3、Dは56.8、Vは40.8であった。各尺度のT得点は、65項目版POMSの評価の目安^{31,32)}に当てはめると、0wの「他の訴えと合わせ、専門医を受診させるか否かを判断する」状態から、8wには「健常」の範囲に改善した。POMSプロファイルについて、0wでは典型的な「下に

尖った逆氷山型」であったが、8wでは、健康な「上に尖った氷山型」には程遠いものの、不安やイライラ感、抑うつ感などのネガティブな感情が低減するとともに活気が上昇しており、ストレス状態が緩和されていることがうかがえる。OSAの下位因子である入眠と睡眠維持と疲労回復が2wに、睡眠時間が5wに、起床時眠気が6wに改善し、その後も8wまで改善した状態を持続した。

これらの知見から、試験食品摂取により睡眠の導入と維持が改善され、疲労回復に繋がったものと推測された。同様に、睡眠の自己評価であるPSQI-jでは、合計得点が8wで改善した。0wでは8.4点と睡眠障害が疑われるレベルであった合計得点が、8wでは5.5点と睡眠障害判定の区分点である6点³⁷⁾を下回っており、被験者の睡眠が健康な状態に改善されたことが明らかとなった。以上の結果から、試験食品摂取により睡眠感が改善し、睡眠障害状態から回復し、それに伴ってネガティブな心理状態が減退し、疲労感が軽減したことが示唆される。

睡眠やストレスの鋭敏な指標として研究が進められている起床時コルチゾール反応 (CAR) において、特に勤務日のストレス反応の改善がみられた。中途覚醒するなど、睡眠の質が悪いヒトでは起床直後のコルチゾール濃度が低く、起床15分後に急激に上昇することが知られている⁴⁰⁾。今回の結果では、0wの勤務日では起床直後の唾液中コルチゾール濃度が低く、30分後にコルチゾール濃度が大きく上昇したことから、被験者の睡眠に問題があった。試験食品の摂取により、勤務日の起床直後の唾液コルチゾール濃度は0wから漸増し、8wでは約1.5倍に上昇した。このことから、試験食品の摂取により睡眠状態が改善し、起床時のコルチゾール反応が正常な方向に変化したことが示唆された。

ストレスや疲労の生体マーカーとして評価を試みた血清DHEA-S/コルチゾール比は、試験期間を通じて変化はなかった。この原因の一つには、被験者の男女比が男4名女13名と、対象者に女性が多かったことが考えられる。女性は性ホルモンの周期変動があり、試験食品の効果が現れにくかった可能性がある。また、試験食品中の成分がこうしたホルモンに直接影響を与えるものではない場合、睡眠やストレス、疲労の改善によってこれらのマーカーが改善するためには、より長い時間が必要とも考えられる。

QOLの評価では、睡眠が2wから、食欲、家庭生活の幸福感が4wから、疼痛が8wから改善した。睡眠が改善し、高ストレス・高疲労状態が緩和されたことが、食欲の増進や生活の幸福感を高めたと考えられる。

POMS、OSAで抑うつなどのストレス、睡眠の質などに対する試験食品の有用性が示された。抑うつ、睡眠障害に共通している現象の一つとして脳での糖代謝低下が報告されている。うつ病者では、PET (positron emission tomography) 法での測定により約30%の糖代謝低下が示され²⁰⁾、がん患者の抑うつ症状の発現機序についての研究で、FDG-PET検査において、いまだ精神状態に変化を来していない段階でも前帯状回と前頭前野での有意な糖代謝低下し、うつ症状に先行して糖代謝が低下していることを報告した²¹⁾。また、ラットの断眠後の糖利用能をPET法で測定すると40%から60%糖利用能が低下し²²⁾、また、健常人に対する睡眠不足による耐糖能の低下が報告されている²³⁾。尾上²⁴⁾は、断眠後の脳の糖利用能低下の原因は、グルコースの脳への取り込みに関係するグルコーストランスポータの機能より、それ以降のグルコースのリン酸化に関係している過程が影響を受けていることを示した。グルコキナーゼは、血糖感知の中心的役割を担い、グルコースをグルコース6リン酸にリン酸化し、解糖系の律速酵素として作用する。

Roncerdr⁴¹⁾は、ラット脳でのグルコキナーゼ遺伝子発現は、グルコースに対する高いKmを持ち、グルコース6リン酸による生産阻害を示さない52KDaの蛋白質を産生し、その全グルコースリン酸化活性に対する寄与は14~40%であること、及び、最大活性領域は、視床下部と大脳皮質であることを報告した。Kuehbach⁴²⁾は、ラットをセレン欠乏食で飼育し、セレン欠乏状態でのセレン供給におけるセレンの分布を観察すると顕著な部位特異性を示し、大きく脳脊髄液に分布することを報告した。

中島²⁵⁾は、セレン欠乏食餌で飼育されたラットの肝グルコキナーゼ活性は、対照ラットの活性に対して有意な低下を観察し、食餌に由来するセレンの不足が、グルコキナーゼ活性に影響を与えることを報告した。本試験において、8週で有意に血清セレン値が上昇したことにより8週間かけて血液から組織へのセレン補給は充足したと思われる。試験食品によるセレン補充によって脳グルコキナーゼ活性が上昇し、糖代謝が上昇したと推察した。その結果、POMS及びOSAにおける有意な効果が観察されたと推察した。本試験は、一般の生活者を対象とした試験であり肝臓や脳の酵素活性を測定することは不可能であった。また、中島²⁵⁾の報告は、肝グルコキナーゼの研究であり、その結果を脳のグルコキナーゼに適用することは難しい。しかし、今後の研究にとって試験食品の摂取によるセレン補給によるグルコキナーゼ活性の上昇が、糖代謝を上昇させることを検証することは、作用機序を検証するうえでひとつの可能性であると

推察される。今後は、試験食品摂取によるPET画像への影響、さらに、脳中の解糖系酵素活性の影響を検証することが必要であると思われる。

【結論】

睡眠に問題があり日ごろから疲労やストレスを感じている被験者がカキ肉エキス含有食品（ワタナベ活性型オイスター）を8週間摂取することにより、主観的なネガティブな心理状態や疲労感が軽減されるとともに、睡眠の質が向上し生体のストレス反応が改善し、QOLも改善した。安全性については、臨床的に問題となるような有害事象、検査値の変動は認められなかった。

【引用文献】

- 1) 内山真：不眠・睡眠不足とメタボリックシンドロームOverview. ねむりと医療, 1 (1) : 1-4, 2008.
- 2) 厚生労働省：患者調査, 2008.
- 3) 片岡洋祐：脳の疲労と酸化ストレス. Functional Food, 3 (4) : 318-323, 2010.
- 4) Kataoka Y. et al.: Control of neurotransmission, behavior and development, by photo-dynamic manipulation of tissue redox state of brain targets. Eur. J. Neurosci., 12 (12) : 4417-4423, 2000.
- 5) Singal A. et al.: Green tea extract and catechin ameliorate chronic fatigue-induced oxidative stress in mice. J. Med. Food, 8 (1) : 47-52, 2005.
- 6) 溝口和臣, 讓原光利：神経・内分泌連関に見出された, 漢方方剤, 柴胡加竜骨牡蛎湯の新規抗うつ作用. 筑水会神経情報研究所年報, 23 : 1-7, 2004.
- 7) Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al.: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation and clinical utility. Arch Gen Psychiatry, 38 (1) : 15-12, 1981.
- 8) Kalin NH, Weiler SJ, Shelton SE : Plasma ACTH and cortisol concentration before and after dexamethasone. Psychiatry Res, 7 (1) : 87-92, 1982.
- 9) Holsboer F: The dexamethasone suppression test in depressed patients: clinical and biochemical aspects. J Steroid Biochem, 19 : 251-257, 1983.
- 10) Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M: The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Arch Gen Psychiatry, 42 (12) : 1193-1204, 1985.
- 11) Lopez-Duran NL, Kovacs M, and George CJ : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysregulation in Depressed Children and Adolescents: A Meta-Analysis. Psychoneuroendocrinology, 34 (9) : 1272-1283, 2009.
- 12) 清水徹男：不眠症がもたらす問題. Progress in Medicine, 24 (10) : 2509-2515, 2004.
- 13) Kobayashi N, Machida T, Takahashi T, et al.: Elevation by Oxidative Stress and Aging of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Rats and Its Prevention by Vitamin E. J. Clin. Biochem. Nutr., 45 (2) : 207-213, 2009.
- 14) Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al.: Hypozincemia in depression. J. Affect. Disord., 31 (2) : 135-140, 1994.
- 15) Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, et al.: Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and the immune/inflammatory response in that illness. Biol. Psychiatry, 42 (5) : 349-358, 1997.
- 16) 菅史香, 武田厚司, 玉野春南 他：うつ病モデルとしての低亜鉛食飼育ラット. 衛生薬学・環境トキシコロジー講演要旨集, 91 : 2007.
- 17) Watanabe M, Tamano H, Kikuchi T et al.: Susceptibility to stress in young rat after 2-week zinc deprivation. Neurochemistry International, 56 (3) : 410-416, 2010.
- 18) 細川哲哉：経口摂取併用の高カロリー輸液中にZn欠乏症を発症した一症例. JJPEN, 8 (5) : 733-737, 1986.
- 19) 野本昭三：亜鉛欠乏をもたらす環境要因と亜鉛分布の新しい展開. 生物試料分析, 31 (2) : 106-109, 2008.
- 20) 東海林 正, 岸本 英爾, 高津 修 他：ポジトロンCTによる躁うつ病者の脳代謝の研究（第2報）. 神経化学, 28 (1) : 454-455, 1989.
- 21) 山脇成人：がん患者の精神症状発現要因の解析及びその対応に関する研究. 厚生労働省がん研究所成金による研究報告集, 2003 : 200-204, 2004.
- 22) Mizokawa S, Tanaka M, Matsumura A, et al. : Recovery from fatigue: changes in local brain 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose utilization measured by autoradiography and in brain monoamine levels of rat. Neurosci Lett, 353 : 169-172, 2003
- 23) Spiegel K, Leproult R, Cauter EV : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. The Lancet, 354 : 1435-1439, 1999.
- 24) 尾上浩隆：睡眠障害と疲労 - 睡眠不足がもたらす脳への危険性. 医学のあゆみ, 228 (6) : 626-632, 2009.
- 25) 中島久和：セレン欠乏症における耐糖能異常：ラッ

- ト肝における糖代謝の検討. 京都府立医科大学雑誌, 113 (6) : 399-412, 2004.
- 26) 2003年度国民栄養調査
- 27) 渡辺貢, 山本哲郎, 山口英世 : 2型糖尿病患者におけるカキ肉エキス含有食品の亜鉛補充効果および抗酸化効果. *Progress in Medicine*, 29 (2) : 471-476, 2009.
- 28) Chida Y and Steptoe A: Cortisol awakening response and psychosocial factors A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, 80 (3) : 265-278, 2009
- 29) 永田勝太郎, 姫野友美, 岡本章寛 他 : QOL (Quality of Life) とその臨床評価における意義と実施法. *臨床医薬*, 5 (2) : 211-235, 1989.
- 30) 小田切優子, 本多達也, 山本哲郎 他 : 労働者の疲労のバイオリジカルマーカーの検討 - 尿中17-KS-S / 17-OHCS比. *ストレス科学 (第24回日本ストレス学会学術総会抄録集)*, 24 (2) : 86, 2008.
- 31) 横山和仁, 荒記俊一 : 日本語版POMS手引き. 金子書房, 1994.
- 32) 横山和仁 編著 : POMS短縮版 手引きと事例解説. 金子書房, 1 - 9, 2005.
- 33) Gustafsson K, Lindfors P, Aronsson G: Relationships between Self-Rating of Recovery from Work and Morning Salivary Cortisol. *J Occup Health*. 50(1) : 24-30, 2008
- 34) 小栗貢, 白川修一郎, 阿住一雄 : OSA睡眠調査票の開発. *精神医学*, 27 (7) : 791-799, 1985.
- 35) 山本由華吏, 田中秀樹, 高瀬美紀 他: 中高年・高齢者を対象としたOSA睡眠感調査票 (MA版) の開発と標準化. *脳と精神の医学*, 10 : 401-409, 1999.
- 36) 土井由利子, 襲輪真澄, 内山真 他: ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学*, 13 (6) : 755-763, 1998.
- 37) 内山真編 : 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 227-235, じほう
- 38) Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, et al.: Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res*, 97 (2-3) : 165-172, 2000.
- 39) 日本人の食事摂取基準2010年版. 第一出版, 227, 2009.
- 40) Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F: Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 29 (9) : 1184-1191, 2004.
- 41) Roncero I, Alvarez E, Vázquez P, et al.: Functional Glucokinase Isoforms Are Expressed in Rat Brain. *J. Neurochem.*, 74 (5) : 1848-1857, 2000.
- 42) Kühbacherl M, Bartell J, Hoppel B et al.: The brain selenoproteome : priorities in the hierarchy and different levels of selenium homeostasis in the brain of selenium-dificient rats. *J. Neurochem.*, 110 (1) : 133-142, 2009.