

博士論文

認知症および非感染性疾患予防につながる食品・食事要因の検討
に対するデータサイエンスの活用

徳田 佐紀

2020年11月18日

奈良先端科学技術大学院大学
先端科学技術研究科 情報科学領域

本論文は奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科に
博士（理学）授与の要件として提出した博士論文である。

徳田 佐紀

審査委員：

金谷 重彦 教授	(主指導教官)
安本 慶一 教授	(副指導教官)
Md. Altaf-Ul-Amin 准教授	(副指導教官)
小野 直亮 准教授	(副指導教官)
黄 銘 助教	(副指導教官)

認知症および非感染性疾患予防につながる食品・食事要因の検討 に対するデータサイエンスの活用*

徳田 佐紀

内容梗概

本研究の目的は、非感染性疾患（noncommunicable diseases (NCDs)）や認知症の予防を目指し、データサイエンス活用により、それらのリスク因子に関係する集団の特徴を明らかにするとともに、食習慣や食品摂取を変えることによりリスクを低下させる方法を探索することである。まず、認知症を予防する可能性がある食品として茶に着目する。観察研究のシステマティック・レビューを行って、茶摂取が認知症・アルツハイマー病（AD）・認知機能障害・軽度認知機能障害（MCI）を予防するか、または良好な認知機能や認知機能の低下抑制と関係するかを検討する。また別の検討として、食生活が密接に関連する NCDs のリスク因子として、過体重・肥満を取り上げる。過体重・肥満の高リスク集団の層別を目指し、インターネットを通じたデータ取得を活用することにより、ボディ・マス・インデックス（BMI）に及ぼす中医体質および Constitution in Chinese Medicine Questionnaire (CCMQ) の影響を検討する。さらにその影響がエネルギー摂取量の違いによるものかどうかとも検討する。システマティック・レビューにおいては、認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関連を検討した適格研究 14 研究のうち、茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 7 研究であった。認知機能・2 時点での認知機能差との関連を検討した適格研究 11 研究のうち、茶摂取が有意な認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示す結果を含む研究は 8 研究だった。これらの結果は、茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクを低減させる可能性を否定するものではなく、認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示唆すると考えられる。緑茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関係を検討した適格研究 8 研究のうち、緑茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 6 研究だった。この結果は、緑茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCI を予防するかもしれない可能性を示唆すると考えられる。本研究において、日本では男性で中医体質により BMI が異なる一方、女性においては中医体質による BMI の有意差が見られないことを示した。また、男性、女性のいずれにおいても、中医体質

によるエネルギー摂取量に有意な差がないことを示した。これらの結果から、日本の男性においては、エネルギー摂取量と独立して、中医体質は BMI に影響を及ぼすことが示された。日本人を対象とした中医体質研究の報告はまだ少ない中、本研究は、日本人の健康状態を把握するための中医体質研究の基礎となると位置づけられる。

キーワード

認知症, 非感染性疾患, NCDs, 茶, 中医体質, データサイエンス

*奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 博士論文, 2020 年 11 月 18 日.

Food and Dietary Factors that Lead to Prevention of Dementia and Noncommunicable Diseases: Use of Data Science*

Saki Tokuda

Abstract

This study is examinations to identify populations related to noncommunicable diseases (NCDs) and dementia and to explore ways to reduce risk by food and dietary factors for prevention of them using data science. In the first part, we focused tea as the food factor and conducted systematic reviews of observational studies that examined the relationship between tea intake and dementia, Alzheimer's disease (AD), cognitive impairment, mild cognitive impairment (MCI) or cognitive functions. In the second part, we focused overweight and obesity as risk factors for NCDs that are closely related to diet. We used the Internet to obtain sample data efficiently and examined the association between the Constitution in Chinese Medicine or the Constitution in Chinese Medicine Questionnaire (CCMQ) and body mass index (BMI) have been examined to know high-risk groups for overweight. We also examined whether these associations are due to energy intake. The systematic review on tea intake included fourteen studies that examined dementia, AD, cognitive impairment or MCI. Seven of them supported the risk-reduction effects of tea intake. Eight of eleven eligible studies that examined cognitive functions or changes of them at two time points reported that tea intake was associated significantly higher cognitive functions or less changes. These results seem to support the hypothesis that tea intake might reduce the risk for dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, or cognitive impairment. Six of eight eligible studies that examined the association between green tea intake and dementia, AD, cognitive impairment or MCI included the risk-reduction effects of green tea intake. These results seem to support the possibility that green tea intake might prevent dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, or cognitive impairment. The analyses on effects of the Constitution in Chinese Medicine for BMI

and energy intake show that there were significant differences in BMI according to types of the Constitution in Chinese Medicine in Japanese males but there were not in Japanese females. By contrast, the analyses also show that energy intake was not significantly different according to types of the Constitution in Chinese Medicine in both males and females. These results seem to indicate that types of the Constitution in Chinese Medicine might affect BMI of men in Japan independently of energy intake. These results could be a basic study on the Constitution in Chinese Medicine of Japanese population to know health conditions because few studies were conducted yet in Japan.

Keywords:

dementia, noncommunicable diseases, NCDs, tea, Constitution in Chinese Medicine, data science

*Doctoral Dissertation, Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, November 18, 2020.

目次

図目次	vi
表目次	vii
第1章 はじめに	1
1.1 健康と食品摂取	1
1.2 食品・食品成分摂取研究におけるデータサイエンス活用	4
1.3 本研究の目的	4
1.4 本論文の構成	5
第2章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー（その1）	5
2.1 目的	5
2.2 方法	5
2.2.1 サーチストラテジー	5
2.2.1 研究選択	6
2.2.3 研究の質評価	10
2.2.4 データ抽出	10
2.3 結果	10
2.4 考察	37
第3章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー（その2）	38
3.1 目的	38
3.2 方法	38
3.2.1 サーチストラテジー	38
3.2.1 研究選択	39
3.2.3 研究の質評価	41
3.2.4 データ抽出	41
3.3 結果	41
3.4 考察	47
第4章 中医体質、エネルギー摂取量およびBMIに関する研究	47
4.1 目的	47
4.2 方法	49
4.2.1 研究デザインと対象者	49

4.2.2	日本語版中医体質調査票と中医体質 9 分類の判断	49
4.2.3	Body Mass Index	51
4.2.4	エネルギー摂取量の推定	51
4.2.5	基本背景と運動習慣.....	57
4.2.6	回答データ取得と解析対象者	57
4.2.7	統計処理.....	59
4.2.8	多重検定法	59
4.2.9	体質 9 分類スコアによる BMI 値ならびにエネルギー摂取量の回帰モデル	60
4.3	結果.....	61
4.4	考察.....	72
第 5 章	総括	74
5.1	第 2 章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー (その 1) まとめ.....	74
5.2	第 3 章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー (その 2) まとめ.....	74
5.3	第 4 章 中医体質, エネルギー摂取量および BMI に関する研究まとめ	74
5.4	今後の展望.....	75
5.5	産業界での活用	75
	謝辞.....	76
	研究業績.....	77
	査読付き論文.....	77
	査読付き国際学会発表	77

図目次

図 1	最終的に目指す目標	3
図 2	文献検索および選択のフロー図	9
図 3	文献検索および選択のフロー図	40
図 4	解析対象者選定フロー	58
図 5	中医体質と BMI の関係.....	67
図 6	中医体質とエネルギー摂取量の関係.....	67

図 7 中医体質と調整済みエネルギー摂取量の関係	68
図 8 女性における BMI, エネルギー摂取量(粗値と調整値), と 9 種の体質のスコアの相関.	69
図 9 男性における BMI, エネルギー摂取量(粗値と調整値), と 9 種の体質のスコアの相関.	70
図 10 重回帰モデルならびに PLS モデルにおける BMI に関する体質 9 分類スコアの係数	71

表目次

表 1 PubMed 検索語および式	7
表 2 茶摂取と認知症・アルツハイマー病・認知機能障害・軽度認知機能障害のリスクとの関連を検討した適格研究の概要	12
表 3 茶摂取と認知機能・2 時点での認知機能差との関連を検討した適格研究の概要	24
表 4 緑茶摂取と認知症・アルツハイマー病・認知機能障害・軽度認知機能障害のリスクとの関連を検討した適格研究の概要	42
表 5 本研究における中医体質判断	50
表 6 食事摂取頻度調査 FFQg Ver.5 調査票における質問項目	52
表 7 解析対象者背景	63

第1章 はじめに

1.1 健康と食品摂取

高齢化社会の進展にともなって、身体・精神的に健康で、日常生活に制限のない健康寿命を延ばすことが課題となっている。がん、心血管疾患、脳血管疾患、糖尿病、慢性呼吸器疾患（COPD）などの非感染性疾患（noncommunicable diseases (NCDs)）は世界で最も大きな死因の一つであるだけでなく、生存した者の生涯にわたる療養や介護の直接の原因となりうることから、全世界的な社会政策として包括的に健康対策に取り組む必要がある課題と考えられている。世界保健機関（WHO）によると、毎年70歳未満の若年者1400万人を含む3600万人がNCDsにより死亡するとされ（総死亡の63%） [1]、日本においてもがん、心血管疾患、脳血管疾患、糖尿病、COPDなどの生活習慣病は死因の約6割を占めている [2]。また、要介護状態となる原因の20%近くは脳血管疾患・心血管疾患である [3]。

さらに、高齢者の日常生活に支障を及ぼすその他の要因として、認知症が挙げられる。要介護状態となる原因の19%は認知症である [3]。WHOによると、世界中で約5000万人の認知症患者がおり、毎年新たに1000万人が罹患するとされている [4]。さらに、認知症患者数は2030年には8200万人、2050年には1億5200万人に達すると予測されている [4]。

日本においても、65歳以上の認知症高齢者数と有病率の将来推計についてみると、平成24（2012）年は認知症高齢者数が462万人と、65歳以上の高齢者の約7人に1人（有病率15.0%）であったが、37（2025）年には約5人に1人になるとの推計がある [5]。認知症は、直接的な医療、社会的なケアおよびプライベートなケアの費用を必要とし、社会経済に大きな影響を及ぼしている。2015年の世界的な認知症の社会的費用は総額8,180億米ドルと推定され、世界の国内総生産の1.1%に相当する [4]。さらに認知症は、身体的、感情的、経済的な圧力を引き起こし、患者家族と介護者に大きなストレスをもたらす。

NDGsの予防には、喫煙、運動習慣や食生活などの生活習慣が大きく影響を及ぼすと考えられている。例えば、WHOはNCDsに関して、そのリスク因子である喫煙、身体の不活動、不健康な食事および有害なアルコール摂取と代謝危険因子である高血圧、高血糖、脂質異常症および肥満への対策の必要性を挙げている [6]。また、日本においては、厚生労働省が健康日本21（第二次）の中で、生活習慣病対策として食塩摂取、野菜摂取や飲酒などの栄養素摂取・食生活、身体活動・運動、休養、喫煙及び歯・口腔の健康に関する生活習慣及び社会環境の改善を目標としている [7]。また、認知症の発症にはさまざまな因子が複雑に関与しており、予防に関する強固な科学的根拠はまだ明らかでないといわれている。しかし、Livingstonらは認知症のリスク因子として高血圧、糖尿病といったNCDsおよびそのリスク因子が含まれていることを報告している [8]。そのため、NCDsの予防は、認知症の予防にも繋がると考えられる。

上述のとおり、不健康な食生活やその結果である肥満はNCDsや認知症のリスク因子であると考えられていることから、肥満やNCDsの高リスク集団に対して望ましい食習慣や予

防効果のある食品・食品成分の摂取を働きかけることは、それらの予防に有効であると考えられる。しかし、その中で食生活や食品摂取は地域、歴史、宗教、文化などの影響を受けるためきわめて多様、複雑であり、人々の健康にどのようにかかわっているのかについて明確になっていない部分が多い。NCDs や認知症の予防に対しても、食生活や食品摂取がどのような影響を及ぼしているのかについては、解明を進めていくべき重要な領域である（図1）。

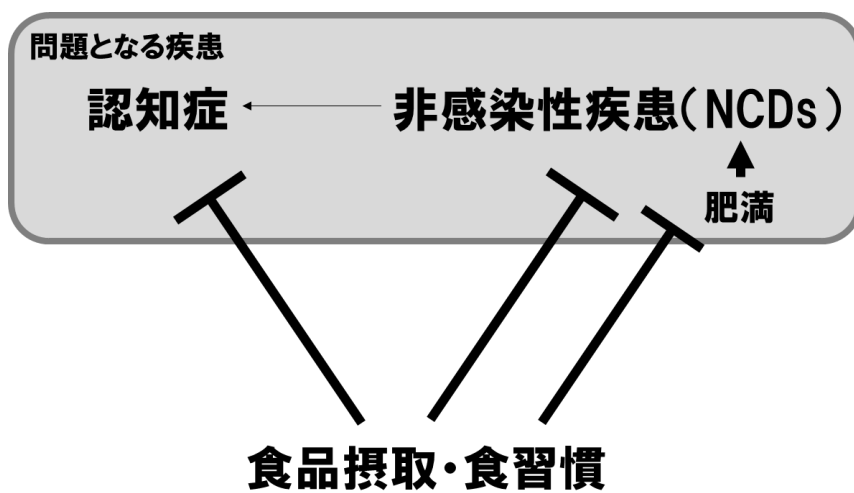


図 1 最終的に目指す目標

1.2 食品・食品成分摂取研究におけるデータサイエンス活用

これまで栄養素・食品摂取に関する研究は数多く実施されており、様々なレベルで健康との関連の科学的根拠として用いられている。例えば、日本人の食事摂取基準は、国内外の学術論文や入手可能な学術資料のシステマティック・レビューを基に、健康な個人および集団を対象として、エネルギーや栄養素の摂取の過不足の回避や生活習慣病の発症予防を目的とした指標を示す [9]。一方、個別の食品の摂取や食品に含まれる栄養素以外の成分の摂取と健康との関連については、科学的根拠が十分でないものも多い。

食品・食品成分摂取と健康との関連を盲検化されたランダム化比較試験によって検討することは、(1) 識別不可能な対照の作成が難しい、(2) 介入によって他の食品摂取や生活習慣が変わる可能性がある、(3) 影響が発現するまで長期間を要するなどの理由から、困難であることが多く、代わりに観察研究が広く実施されている。そのため、観察研究の弱みである対象者背景の不一致による交絡の影響、対象者の選択バイアス、測定項目の思い出しバイアス、対象者の意識・能力に依存した測定項目の調査方法、因果の逆転等の影響を受ける。

その弱みの影響を低減させるため、従来から個々の研究に対しては多変量解析による既知交絡因子の調整、マッチングによる対象者選定、妥当性の担保された測定項目調査方法の使用、追跡期間の短い症例を除外した層別解析等、複数の研究に対してはシステマティック・レビューやメタ・アナリシスによる研究結果の統合が行われてきた。近年の IoT やクラウドコンピューティング（クラウド）の発展、データ処理能力の向上により、個々の研究においては携帯端末を活用した食事調査法やバイタルサインデータの取得、クラウドを利用した大人数データの取得、パス解析モデルや共分散構造モデルによる因果分析、遺伝子多型を用いたメンデルランダム化解析等、複数の研究に対してはメタ回帰分析による研究結果の統合等が行われるようになり、この研究領域におけるデータサイエンス活用が重要となっている。

1.3 本研究の目的

本研究の目的は、NCDs や認知症の予防を目指し、データサイエンス活用により、それらのリスク因子に関係する集団の特徴を明らかにするとともに、食習慣や食品摂取を変えることによりリスクを低下させる方法を探索することである。

まず、認知症を予防する可能性がある食品として茶に着目する。観察研究のシステマティック・レビューおよびメタ・アナリシスを行って、茶摂取が認知症・アルツハイマー病 (AD)・認知機能障害・軽度認知機能障害 (MCI) を予防するか、または良好な認知機能や認知機能の低下抑制と関係するかを検討する。

また別の検討として、食生活が密接に関連する NCDs のリスク因子として、過体重・肥満を取り上げる。過体重・肥満の高リスク集団の層別を目指し、インターネットを通じたデータ取得を活用することにより、ボディ・マス・インデックス (BMI) に及ぼす中医体質および Constitution in Chinese Medicine Questionnaire (CCMQ) の影響を検討する。さらにそ

の影響がエネルギー摂取量の違いによるものかどうかとも検討する。

1.4 本論文の構成

本論文は第1～5章で構成されており、第2章と第3章では、茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビューの結果を、種類を問わない茶摂取（茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー（その1））と緑茶摂取（茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー（その2））に分けて報告する。第4章では中医体質、エネルギー摂取量およびBMIに関する研究の結果を報告する。そして、最後の第5章では、本研究の総括、今後の展望と産業界での活用を述べる。

第2章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー（その1）

2.1 目的

第1章で述べた通り、認知症の急速な拡大は世界における社会問題となっている。認知症の予防手段を見出すことは、日本のみならず世界の喫緊の課題である。食事要因は認知症の予防に役割を果たす可能性がある。中でも飲料は他の食事習慣に大きな影響を与えず、比較的容易に変更できるため、認知症予防に寄与する飲料が見いだされれば、様々な集団に取り入れられ、広く認知症予防につながる可能性が考えられる。

茶は世界中で一般的に摂取される飲料である。観察研究のシステマティック・レビューやメタ・アナリシスから、コーヒーや茶からのカフェイン摂取量の高値が認知症リスクを低下させることが示唆されている [10]– [12]。また、茶にはカフェイン以外にエピガロカテキン-3-ガレートやテアフラビンなどの茶ポリフェノール類が豊富に含まれており、それらには抗酸化ストレス、抗炎症、アミロイドβ凝集の抑制、抗アポトーシスなどの神経保護効果があることが報告されている [13]– [18]。茶の効果には複数のメカニズムの可能性が考えられるため、茶が認知症リスクや認知機能に及ぼす影響を明らかにするためには、カフェイン摂取量など成分量を暴露指標とするのではなく、茶摂取量や頻度そのものを暴露指標とすべきと考えられる。そこで茶摂取と認知症または認知機能の関係を総合的に評価することを目的に、それらの関係を検討した観察研究を網羅的に収集し、研究の質を考慮して、茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクを低減させる可能性を否定するものではなく、認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示唆するという結論を導いた。

2.2 方法

2.2.1 サーチストラテジー

適格な文献は、（1）1966年以降に、（2）英語で出版され、（2）自由生活集団における、（3）茶摂取と、（4）認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクまたは認知機能との関係に関する、オリジナルデータを報告している論文とした。適格な研究デザインは、コホー

ト研究, ケースコホート研究, コホート内症例対照研究, 症例対照研究, 横断研究とした.

2.2.1 研究選択

PubMed データベースを用いて茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクまたは認知機能との関係を検討した観察研究を検索した(検索日:2016年5月31日). 検索式は, 暴露を示す検索語, アウトカムを示す検索語, 研究デザインを示す検索語を AND で結合した(表 1).

表 1 PubMed 検索語および式

(a) 検索語

Number	Items	Terms
#1	Humans	Humans[mesh] OR people[tiab] OR participants[tiab] OR men[tiab] OR women[tiab] OR population[tiab] OR populations[tiab] OR individuals[tiab] OR people[ot] OR participants[ot] OR men[ot] OR women[ot] OR population[ot] OR populations[ot] OR individuals[ot]
#2	Study designs	Epidemiologic Studies[mesh] OR "case control"[tiab] OR cohort[tiab] OR cohorts[tiab] OR "cross sectional"[tiab] OR "longitudinal study"[tiab] OR "longitudinal studies"[tiab] OR "longitudinal trial"[tiab] OR "longitudinal trials"[tiab] OR "prospective study"[tiab] OR "prospective studies"[tiab] OR "prospective trial"[tiab] OR "prospective trials"[tiab] OR "retrospective study"[tiab] OR "retrospective studies"[tiab] OR "retrospective trial"[tiab] OR "retrospective trials"[tiab] OR "case control"[ot] OR cohort[ot] OR cohorts[ot] OR "cross sectional"[ot] OR "longitudinal study"[ot] OR "longitudinal studies"[ot] OR "longitudinal trial"[ot] OR "longitudinal trials"[ot] OR "prospective study"[ot] OR "prospective studies"[ot] OR "prospective trial"[ot] OR "prospective trials"[ot] OR "retrospective study"[ot] OR "retrospective studies"[ot] OR "retrospective trial"[ot] OR "retrospective trials"[ot]
#3	Exposure	tea[mesh] OR tea[tiab] OR teas[tiab] OR tea[ot] OR teas[ot]
#4	Relevant outcomes	Dementia[mesh] OR Cognition Disorders[mesh] OR dementia[tiab] OR "cognition disorder"[tiab] OR "cognition disorders"[tiab] OR "cognitive disorder"[tiab] OR "cognitive disorders"[tiab] OR "cognition impairment"[tiab] OR "cognition impairment"[tiab] OR "cognitive impairment"[tiab] OR "cognitive impairments"[tiab] OR "cognition decline"[tiab] OR "cognitive decline"[tiab] OR "cognition dysfunction"[tiab] OR "cognitive dysfunction"[tiab] OR "cognition function"[tiab] OR "cognitive functions"[tiab] OR "cognition functions"[tiab] OR dementia[ot] OR "cognition disorder"[ot] OR "cognition disorders"[ot] OR "cognitive disorder"[ot] OR "cognitive disorders"[ot] OR "cognition impairment"[ot] OR "cognition impairment"[ot] OR "cognitive impairment"[ot] OR "cognitive impairments"[ot] OR "cognition decline"[ot] OR "cognitive decline"[ot] OR "cognition dysfunction"[ot] OR "cognitive dysfunction"[ot] OR "cognition function"[ot] OR "cognition functions"[ot] OR "cognitive function"[ot] OR "cognitive functions"[ot]

tiab, tag for searching titles and abstracts on PubMed; ot, tag for searching other fields on PubMed.

(b) 検索式

Term combination
#1 AND #2 AND #3 AND #4

図 2 に文献選択プロセスを示した。PubMed 検索より抽出された 62 報の文献のタイトルおよびアブストラクトから明らかに適格文献でないと判断された文献を除外した。その際、以下の 5 つを除外基準とした：(1) ヒトを対象としない研究，(2) 研究デザインがコホート研究，症例対照研究，横断研究に当てはまらない研究，(3) 茶に関係しない研究，(4) 認知症・AD・認知機能障害・MCI または認知機能に関係しない研究，(5) 1965 年までに出版された研究。次に，選択された論文の全文について茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI または認知機能についてのオリジナルデータの記載があることを確認し，重複報告を除いて適格文献を抽出した (PubMed サーチ)。さらに，関連する研究を網羅的に抽出するため，全文を閲覧した文献のうち茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクまたは認知機能に関する記載を含む文献の引用文献について適格性を評価した (リファレンスサーチ)。引用文献のタイトルから，明らかに適格文献でないと判断された文献を除外した。その際，以下の 5 つを除外基準とした：(1) ヒトを対象としない研究，(2) 研究デザインがコホート研究，症例対照研究，横断研究に当てはまらない研究，(3) 茶，飲料，食品，抗酸化物，食事，栄養素，生活習慣などに関係しない研究，(4) 認知，神経変性，神経保護，神経機能，脳の加齢，記憶，アルツハイマー，アミロイド，精神障害などに関係しない研究，(5) 1965 年までに出版された研究。選択された論文のアブストラクトおよび全文について，PubMed サーチと同様の基準で適格性を評価した。リファレンスサーチは，抽出された引用文献から新しい文献が見つからなくなるまで実施した。延べ 2,333 報の引用文献を精査した。

なお重複報告によるバイアスを避けるため，同じ集団またはそのサブグループを対象とし，同じ研究デザインで実施され，茶摂取，認知症・AD・認知機能障害・MCI または認知機能の評価方法が同じ論文が複数見いだされた場合には，茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI または認知機能の関係を主要な評価項目として解析した研究の論文 1 報の報告を適格とした。評価項目から適格文献 1 報を選択できない場合には，コホート研究の場合はもっとも追跡期間の長い研究の論文，症例対照研究および横断研究の場合はもっとも大きい集団を対象としている研究の論文の報告を適格研究とした。

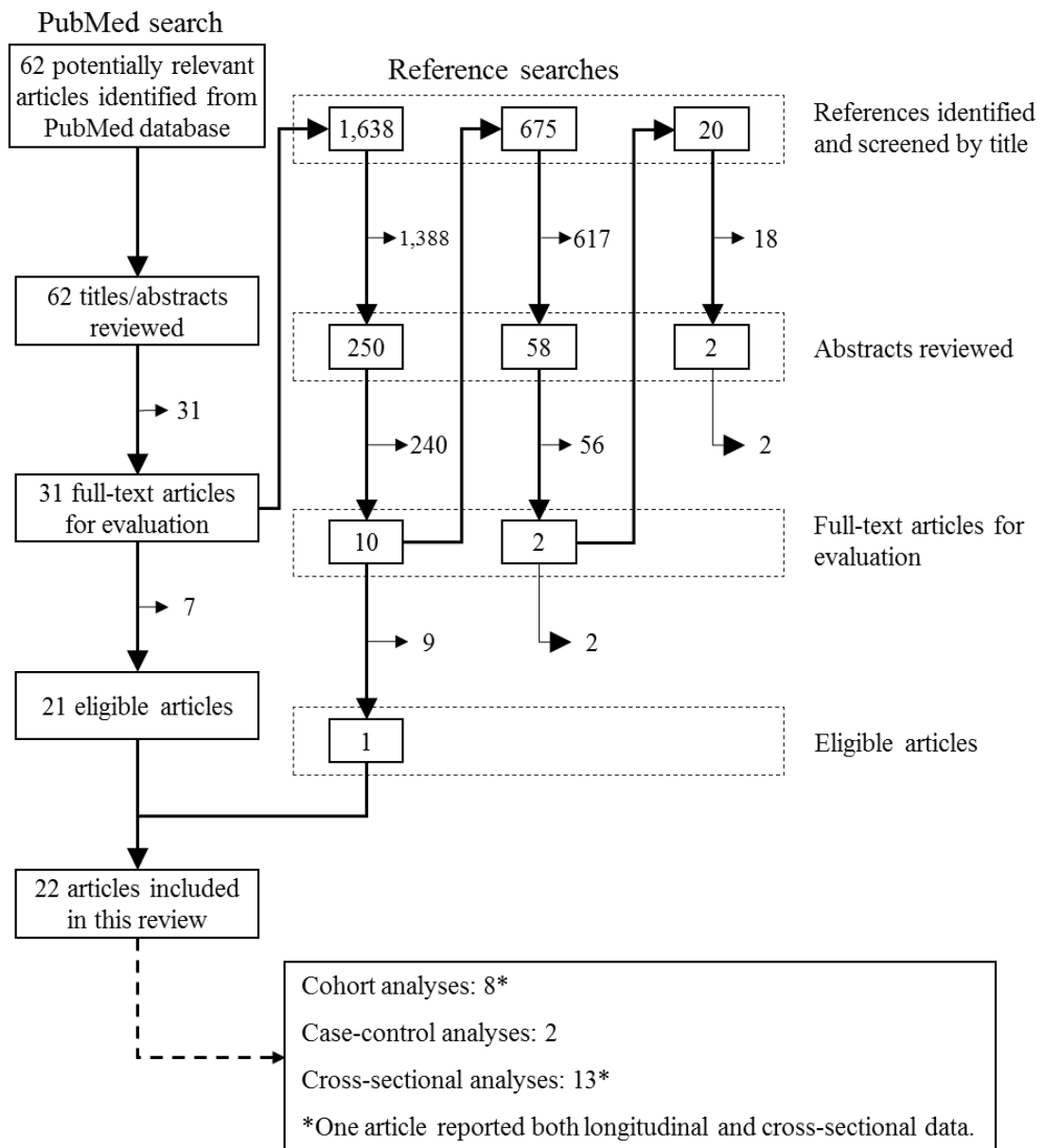


図 2 文献検索および選択のフロー図

2.2.3 研究の質評価

適格とした研究の全体的な質は、報告の質と方法論的な質に基づいて評価した。報告の質は観察研究において必要な研究情報が十分に報告されているかを示す。報告の質のスコアリングには、観察的疫学研究報告の質改善（Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement : STROBE）チェックリストを用いた [19]。報告の質スコアの範囲は、横断的研究では 0~32, コースコホート研究・コホートない症例対照研究・症例対照研究では 0~33, コホート研究では 0~34 となる。方法論的な質は研究において実施された方法の妥当性を示す。方法論的な質は、茶摂取とアウトカムの中の時系列情報、参加者の選択法、茶摂取評価法、アウトカム評価法、交絡因子のコントロール法および統計解析法といった研究で用いられた方法に基づいて定性的に評価した。全体的な研究の質は 2 段階で評価した。まず、研究の質を評価するための情報が十分担保いることと茶摂取とアウトカムの中の時系列関係が妥当であることの重要性を考慮し、報告の質が 13 未満または暴露とアウトカムの中の時系列情報が不十分である研究は低品質に分類した。次に、残りの研究に関して、方法論的な質によって高品質/中程度/低品質に分類した。

2.2.4 データ抽出

それぞれの研究の著者と出版年、研究のセッティングと場所、参加者の背景とマッチングパラメータ、暴露評価方法、アウトカム評価方法、調整された交絡因子、報告の質スコア、全体的な研究の質および最も調整されたモデルから得られた結果をまとめた。研究間の異質性および高い質の研究数の少なさによりメタ・アナリシスは実施せず、定性的な評価のみを行った。

2.3 結果

PubMed 検索から 22 文献、リファレンス検索から 1 文献が適格基準に適合した [20] – [41]。Ng らの文献 [26]では横断的解析と縦断的解析の両方が報告されていたため、それぞれ別の 2 研究として扱った。Chen らの文献 [42]、Zhou らの文献 [43]は適格基準に適合するが、他文献で報告された研究の重複報告とみなして除外した。その結果、評価に用いるべき研究は 23 研究となった (図 2)。

研究デザインで分類すると、コホート研究が 8 研究 [20] – [27]、症例対照研究が 2 研究 [28], [29]、横断研究が 13 研究だった [26], [30] – [41]。暴露評価指標に着目すると、すべての種類の茶の摂取を指標として報告している研究が 20 研究 [21] – [39], [41]、茶の種類別に指標として報告している研究が 4 研究 [20], [26], [40]だった。アウトカム評価指標に着目すると、何らかのクライテリアを設けて認知症・AD・認知機能障害・MCI を診断し、そのリスクを指標として報告している研究が 14 研究 [20], [22], [25] – [31], [33], [35], [37], [38], [40]、何らかの心理検査で評価された認知機能または 2 時点での認知機能の差を連続変数として報告している研究が 11 研究 [20] – [22], [24], [26], [32], [34], [36],

[38], [39], [41]だった。アウトカム評価指標の特性から、認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクを評価した適格研究と認知機能を評価した適格研究の 2 つのグループに分けて概要をまとめた (表 2, 表 3)

認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関連を検討した適格研究を研究デザインで分類すると、コホート研究が 4 研究 [20], [23], [25], [27], 症例対照研究が 2 研究 [28], [29], 横断研究が 8 研究だった [25], [30], [31], [33], [35], [37], [38], [40]。多くの研究で年齢、性別、生活習慣病歴やそれらのリスク因子、生活習慣などの潜在的交絡因子が考慮されていたが、Forster らの症例対照研究 1 研究 [29]および Xu ら, Eang らの横断研究 2 研究 [33], [35]で交絡因子はまったく考慮されていなかった。横断研究はすべて「暴露とアウトカムの間の時系列情報が不十分である研究」に該当したため、質の低い研究であると判断した [25], [30], [31], [33], [35], [37], [38], [40]。症例対照研究のうち Rogers らの 1 研究は「報告の質が 13 以下」に該当したため質の低い研究と判断した [28]。症例対照研究の残り 1 研究は方法論的な質によって研究の質を評価したが、方法論的限界が大きく質の低い研究と判断した [29]。コホート研究はいずれも方法論的な質によって研究の質を評価し、Qiu らの 1 研究を質の高い研究 [23], Noguchi-Shinohara ら, Eskelinen ら, Dai らの 3 研究を中程度の質の研究と判断した [20], [25], [27]。すなわち、適格な研究 14 研究のうち質の高い研究は 1 研究だけであり、中程度の質の研究は 3 研究、その他 10 研究は質の低い研究だった。

認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関連を検討した適格研究 14 研究のうち、茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 7 研究 [20], [23], [30], [31], [38], [26], [40], 有意な関連が見られなかった研究は 7 研究だった [25], [27], [28], [29], [33], [35], [37]。質の高い研究と中程度の質の研究を合わせた 4 研究においても、茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 2 研究 [20], [23], 有意な関連が見られなかった研究は 2 研究だった [25], [27]。研究デザインで分類すると、コホート研究 4 研究においては、茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 2 研究 [20], [23], 有意な関連が見られなかった研究は 2 研究 [25], [27]であった。症例対照研究 2 研究においてはいずれの研究も有意な関連が見られなかった [28], [29]。横断研究 8 研究においては、茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 5 研究 [30], [31], [38], [26], [40], 有意な関連が見られなかった研究は 3 研究であった [33], [35], [37]。

表 2 茶摂取と認知症・アルツハイマー病・認知機能障害・軽度認知機能障害のリスクとの関連を検討した適格研究の概要

A. コホート研究

First author, Publication year, [Reference No.]	Study	Subjects	Exposure assessment	Outcome assessment	Adjustment for potential confounders	Main findings			Quality assessment	
									STROBE score	Study quality
Noguchi-Shinohara M, 2014 [20]	Nakajima Project, Japan, 2007-2013 (mean 4.9 (0.9) years Follow-up)	723 of 2,845 residents of Nakajima, aged ≥60, completed cognitive tests, without dementia, MCI, or MMSE score <24	Self-administered questionnaire of frequency, reviewed by trained researchers	Dementia: DSM-III-R MCI: general MCI criteria of International Working Group	Age, gender, history of hypertension/diabetes mellitus/hyperlipidemia, education, ApoE, alcohol drinking, smoking, physical activities/hobbies, coffee/black tea/green tea consumption	Green tea consumption	Dementia OR (95% CI)	p	21	Medium
						None	1	-		
						1-6 d/w	0.90 (0.34, 2.35)	0.824		
						Every day	0.26 (0.06, 1.06)	0.06		
						Green tea consumption	MCI or dementia OR (95% CI)	p		
						None	1	-		
						1-6 d/w	0.47 (0.25, 0.86)	0.015		
						Every day	0.32 (0.16, 0.64)	0.001		
						Black tea consumption	Dementia OR (95% CI)	p		
						None	1	-		
1-7 d/w	2.14 (0.75, 6.08)	Not shown								
Black tea consumption	MCI or dementia OR (95% CI)	p								
None	1	-								
1-7 d/w	1.52 (0.77, 3.03)	Not shown								
Qiu L, 2012 [23]	CLHLS, China, 1998-2005 (about 3.5 years for age 65-84 and about 3.8 years for aged ≥85 Follow-up)	51,668 observations from 32,606 respondents in a multi-wave survey, recruited from 22 provinces in China, aged ≥65	Self-reported frequency in interview by trained researchers	Cognitive impairment: MMSE score <18	Age, ethnicity, residence, education, economic independence, marital status, eating vegetables, eating meat, eating fish, eating garlic, smoking, alcohol drinking, activity, DI	Tea consumption	Cognitive impairment OR of Age 85+ women	p	22	High
Some times v. seldom	0.74	<0.001								
Almost daily v. seldom	0.78	<0.001								
Almost daily v. some times	1.06	Not shown								

						Tea consumption	Cognitive impairment OR of Age 85+ men	p		
						Some times v. seldom	0.70	<0.001		
						Almost daily v. seldom	0.63	<0.001		
						Almost daily v. some times	0.90	Not shown		
						Tea consumption	Cognitive impairment OR of Age 65-84 women	p		
						Some times v. seldom	0.89	Not shown		
						Almost daily v. seldom	0.71	<0.05		
						Almost daily v. some times	0.81	Not shown		
						Tea consumption	Cognitive impairment OR of Age 65-84 men	p		
						Some times v. seldom	0.82	Not shown		
						Almost daily v. seldom	0.56	<0.001		
						Almost daily v. some times	0.67	<0.05		
Eskelinen MH, 2009 [25]	CAIDE study, Finland, 1972-1998 (mean 21 (4.9) years Follow-up)	1,409 of 2,000 people randomly selected from participants of North Karelia and FINMONICA studies, aged 65-79 in 1997, living in Eastern Finland	Self-administered semi-quantitative questionnaire	Dementia: MMSE score \leq 24 and DSM-IV AD: MMSE score \leq 24 and NINCDS-ADRDA criteria	Age, gender, education, follow-up duration, residence, smoking, SBP, T-Cho, BMI, activity	Tea consumption	Dementia OR (95% CI)	p	17	Medium
						Not drinking	1	-		
						\geq 1 cup/d	1.04 (0.59, 1,84)	Not shown		
						Tea consumption	AD OR (95% CI)	p		
						Not drinking	1	-		
						\geq 1 cup/d	1.04 (0.59, 1,84)	Not shown		

Dai Q, 2006 [27]	Kame Project, USA, 1992-2001 (mean 6.3 (2.6) years Follow-up)	3,045 Japanese Americans in King County in 1991, aged ≥65, without dementia	Self-administered semi-quantitative FFQ	AD: CASI score ≤87, DSM-IV and NINCDS-ADRDA criteria	Age, education, gender, activity, BMI, baseline CASI score, olfaction, energy intake, SFA intake, MUFA intake, PUFA intake, ApoE, alcohol drinking, VC/VE/multivitamin supplementation, fruit/vegetable juice drinking, dietary VC/VE/beta-carotene intake	Tea consumption <1 time/w 1-2 times/w ≥3 times/w	AD HR (95%CI) 1 1.49 (0.43, 5.16) 1.70 (0.67, 4.33)	ptrend 0.27	17	Medium
------------------	---	---	---	--	--	---	--	----------------	----	--------

B. 症例对照研究

First author, Publication year, [Reference No.]	Study	Subjects	Exposure assessment	Outcome assessment	Adjustment for potential confounders	Main findings	Quality assessment			
							STROBE score	Study quality		
Rogers MA, 1999 [28]	Survey, USA, 1990-1993	23 of 25 newly diagnosed AD patients in Loretto Geriatric Center without vascular dementia, alcoholism/syphilis/VB12 deficiency/abnormal thyroid function history 23 controls without dementia, matched by age, gender, admission date	Interview for spouses or daughters by trained interviewer using HHHQ developed at NCI	AD: NINCDS-ADRDA criteria	Energy intake, BMI, VC/VE intake	Tea consumption <1 serving/d ≥1 servings/d	AD OR 1 0.7	p - 0.69	11	Low

Forster DP, 1995 [29]	Survey, UK, 1982-1992	109 of 211 diagnosed AD patients in 1982-1989, aged <65, confirmed as AD at Follow-up in 1990-1992, MMSE score 17-24, without psychiatric conditions of GMS 109 controls without dementia, matched by age, gender	Structured interview for informants by trained interviewer	AD: dementia diagnosis of specialist hospital services in NRHA, adapting of care notes to NINCDS-ADRDA, DSM-III-R at Follow-up, NINCDS-ADRDA criteria at Follow-up	None	Tea consumption ≤4 cups/d >4 cups/d	AD OR (95% CI) 1 1.4 (0.77, 3.51)	p - Not significant	18	Low
-----------------------	-----------------------	--	--	--	------	---	---	---------------------------	----	-----

C. 横断研究

First author, Publication year, [Reference No.]	Study	Subjects	Exposure assessment	Outcome assessment	Adjustment for potential confounders	Main findings	Quality assessment			
							STROBE score	Study quality		
Yang L, 2016 [30]	Survey, China, 2014	2015 of 2063 residents of 4 communities across 12 counties in Zhejiang province, aged ≥65, completed cognitive tests, without critically ill	Self-reported or informants' information	Dementia: NIA-AA criteria AD: NIA-AA criteria Vascular dementia: NIA-AA criteria Severe cognitive impairment: MMSE score <10	Age, gender, education, marital status, smoking, alcohol drinking, occupation, income (all analysis), diabetes, stroke, residence (Dementia), residence (AD), stroke (Vascular dementia), stroke, residence (Severe cognitive impairment)	Tea consumption No Yes Tea consumption No Yes Tea consumption No Yes Tea consumption No Yes	Dementia OR (95% CI) 1 0.8 (0.6, 1.2) AD OR (95% CI) 1 0.7 (0.5, 0.9) Vascular dementia OR (95% CI) 1 1.1 (0.4, 3.1) Severe cognitive impairment OR (95% CI) 1 0.4 (0.2, 0.8)	p - Not shown p - Not shown p - Not shown p - Not shown	13	Low

Xu L, 2011 [33]	GBCS, China, 2003-2008	28,679 people randomly selected from GHHARE members, without mental ill or neurological disease, extremely short/long sleep duration	NS	Memory impairment: DWRT score <4	None	Memory impairment Yes Tea consumption, % regular 40.8	Normal Tea consumption, % regular 40.5	p 0.73	13	Low
Wang Z, 2010 [35]	PLAD, China, 2005	364 of 870 residents of Dujiangyan, aged ≥90, completed MMSE, without post-stroke disease/AD/PD or MMSE score ≤ 18	NS	MCI: MMSE score 19-24	None	Cognitive impairment Former: 133/268 Current: 133/279	Normal Former: 51/83 Current: 48/85	p Not significant Not significant	16	Low
Huang CQ, 2009 [37]	PLAD, China, 2005	681 of 870 residents of Dujiangyan, aged ≥90, completed MMSE, with information on smoking, alcohol drinking, tea consumption, exercise, without cancer, end-stage disease	Self-administered questionnaire	Cognitive impairment: MMSE score 0-18 MCI or normal: MMSE score 19-24	Age, gender, sleep habits, education, religion, temperament	Tea consumption Former vs without Current vs without Tea consumption Former vs without Current vs without	Cognitive impairment OR (95% CI) men 0.917 (0.344, 2.449) 0.546 (0.222, 1.642) Cognitive impairment OR (95% CI) women 0.862 (0.265, 1.907) 0.959 (0.375, 2.454)	p Not shown Not shown p Not shown Not shown	19	Low

Nurk E, 2009 [38]	HUSK study, Norway, 1997- 1999	2,031 of 3341 participants of HHS-2 born in 1925-1927, completed FFQ	Self-administered semi-quantitative FFQ	Poor cognitive performance: <10th percentile of score of 6 cognitive test (KOLT, TMT-A, m-DST, m-BD, m-MMSE, S- task)	Age, gender, education, multivitamin/fo- late/VB/VC/VD/V E supplementation, smoking, history of CVD/diabetes mellitus, energy intake	Tea consumption	Poor cognitive performance (KOLT) OR (95% CI)	p	18	Low
						Consumers vs nonconsumers	0.75 (0.55, 1.03)	0.080		
						Tea consumption	Poor cognitive performance (TMT-A) OR (95% CI)	p		
						Consumers vs nonconsumers	0.72 (0.52, 0.99)	0.045		
						Tea consumption	Poor cognitive performance (m- DST) OR (95% CI)	p		
						Consumers vs nonconsumers	0.77 (0.54, 1.09)	0.133		
						Tea consumption	Poor cognitive performance (m- BD) OR (95% CI)	p		
						Consumers vs nonconsumers	0.64 (0.42, 1.00)	0.048		
Tea consumption	Poor cognitive performance (m- MMSE) OR (95% CI)	p								
Consumers vs nonconsumers	0.95 (0.68, 1.33)	0.754								
Tea consumption	Poor cognitive performance (S- task) OR (95% CI)	p								
Consumers vs nonconsumers	0.68 (0.49, 0.93)	0.017								

Ng TP, 2008 [26]	SLAS, Singapore, 2003-2005	2,501 of 2808 Singapore citizens and permanent residents, aged ≥55, living South East region of Singapore, not too frail or terminal ill	Self-administered semi-quantitative questionnaire	Cognitive impairment: MMSE score ≤ 23	Age, gender, education, smoking, alcohol, BMI, hypertension, diabetes, heart disease, stroke, depression, ApoE, physical activity, social/productive activity, vegetable/fruits intake, fish intake, coffee consumption	Tea consumption	Cognitive impairment OR (95% CI) of men	ptrend	23	Low
						None	1	0.023		
						Low	0.47 (0.17, 0.79)			
						Medium	0.64 (0.26, 1.54)			
						High	0.15 (0.02, 1.17)			
						Tea consumption	Cognitive impairment OR (95% CI) of women	ptrend		
						None	1	0.001		
						Low	0.61 (0.41, 0.89)			
						Medium	0.38 (0.21, 0.70)			
						High	0.60 (0.18, 1.26)			
						Tea consumption	Cognitive impairment OR (95% CI) of Age <75	ptrend		
						None	1	0.002		
						Low	0.54 (0.36, 0.81)			
						Medium	0.60 (0.32, 0.97)			
						High	0.37 (0.11, 1.26)			
						Tea consumption	Cognitive impairment OR (95% CI) of Age ≥75	ptrend		
						None	1	0.005		
						Low	0.53 (0.26, 1.09)			
						Medium	0.21 (0.07, 0.65)			
						High	0.40 (0.06, 2.70)			
						Tea types	Cognitive impairment OR (95% CI) of men	p		
						Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.48 (0.24, 0.95)	0.036		
						Green tea vs Nonconsumers	0.25 (0.08, 0.79)	0.018		

Tea types	Cognitive impairment OR (95% CI) of women	p
Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.56 (0.38, 0.82)	0.03
Green tea vs Nonconsumers	0.50 (0.28, 0.88)	0.016
Tea types	Cognitive impairment OR (95% CI) of <75	p
Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.52 (0.35, 0.78)	0.001
Green tea vs Nonconsumers	0.57 (0.33, 0.99)	0.045
Tea types	Cognitive impairment OR (95% CI) of ≥ 75	p
Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.53 (0.27, 1.05)	0.068
Green tea vs Nonconsumers	0.13 (0.03, 0.51)	0.003
Black or oolong tea consumption volume	Cognitive impairment OR (95% CI) of men	ptrend
Never or rarely	1	0.078
Occasionally	0.18 (0.07, 0.49)	
≥ 1 cups/d	0.60 (0.29, 1.25)	
Black or oolong tea consumption volume	Cognitive impairment OR (95% CI) of women	ptrend
Never or rarely	1	<0.001
Occasionally	0.67 (0.45, 1.01)	
≥ 1 cups/d	0.38 (0.23, 0.63)	

						Black or oolong tea consumption volume	Cognitive impairment OR (95% CI) of <75	ptrend		
						Never or rarely	1		<0.001	
						Occasionally	0.66 (0.44, 0.99)			
						≥1 cups/d	0.36 (0.22, 0.61)			
						Black or oolong tea consumption volume	Cognitive impairment OR (95% CI) of ≥75	ptrend		
						Never or rarely	1		0.082	
						Occasionally	0.29 (0.13, 0.67)			
						≥1 cups/d	0.63 (0.28, 1.44)			
Kuriyama S, 2006 [40]	Tsurugaya Project, Japan, 2002	1,103 of 2,730 residents of Tsurugaya, aged ≥70, with information on tea consumption, cognitive function, body weight, height, blood glucose, blood pressure, depressive symptoms	Self-administered semi-quantitative questionnaire	Cognitive impairment: MMSE score <26	Age, gender, green tea/black or oolong tea consumption, coffee consumption, diabetes mellitus, hypertension, history of stroke, depressive symptoms, education, visiting friends, energy intake, VC/VE supplementation, fish intake	Green tea consumption	Cognitive impairment OR (95% CI)	ptrend	19	Low
						≤3 cups/w	1		0.0006	
						4-6 cups/w or 1 cup/d	0.62 (0.33, 1.19)			
						≥2 cups/d	0.46 (0.30, 0.72)			
						Black or oolong tea consumption	Cognitive impairment OR (95% CI)	ptrend		
						≤3 cups/w	1		0.33	
						4-6 cups/w or 1 cup/d	0.60 (0.35, 1.02)			
						≥2 cups/d	0.87 (0.55, 1.38)			

AD: Alzheimer's disease; ADL: activities of daily living; apoE: apolipoprotein E; BMI: body mass index; CAIDE: Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia; CASI: the Cognitive Abilities Screening Test ; CCM: the Chinese Cut-off of MMSE; CHD: coronary heart disease; CI: confidence interval; CLHLS: the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey; CVD: cardiovascular disease; DBP: diastolic blood pressure; DI: cumulative deficit index; DSM-III-R: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised; DSM-IV: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DWRT: the Delayed Word Recall Test; FFQ: food frequency questionnaire; GBCS: the Great Britain Companion Specification; GHHARE: the Guangzhou Health and Happiness Association for the

Respectable Elders; GMS: the Geriatric Mental State Examination; HHHQ: health habits and history questionnaire; HHS-2: the Hordaland Homocysteine Study-2; HR: hazard ratio ; KOLT: the Kendrick Object Learning test; m-BD: modified version of Block Design; MCI: mild cognitive impairment; m-DST: modified version of Digit Symbol test; m-MMSE: modified version of the Mini-Mental State Examination; MMSE: the Mini-Mental State Examination; MUFA: monounsaturated fatty acids; NCI: the National Cancer Institute; NIA-AA: the National Institute on Aging-Alzheimer's Association; NINCDS-ADRDA: the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NRHA: the Northern Regional Health Authority; OR: odds ratio; PD: Parkinson's disease; PLAD: the Project of Longevity and Aging in Dujiangyan; PUFA: polyunsaturated fatty acids; SBP: systolic blood pressure; SFA: saturated fatty acids; SLAS: the Singapore Longitudinal Ageing Studies; S-task: an abridged version of Controlled Oral Word Association test; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement; T-Cho: total cholesterol; TMT-A: the Trial Marking test, part A; UK: the United Kingdom; USA: the United States of America; VB12: vitamin B12; VC: vitamin C; VD: vitamin D; VE: vitamin E; WHR: waist-to-hip ratio; ZPHS: the Zhejiang Major Public Health Surveillance Program

認知機能・2時点での認知機能差との関連を検討した適格研究を研究デザインで分類すると、コホート研究が5研究 [20]– [22], [24], [26], 横断研究が6研究であった [32], [34], [36], [38], [39], [41]. 多くの研究で年齢, 性別, 生活習慣病歴やそれらのリスク因子, 生活習慣などの潜在的交絡因子が考慮されていたが, Noguchi-Shinohara らのコホート研究 1 研究 [20]および Chin らの横断研究 1 研究 [39]で交絡因子はまったく考慮されていなかった. 横断研究はすべて「暴露とアウトカムの中の時系列情報が不十分である研究」に該当したため, 質の低い研究であると判断した [32], [34], [36], [38], [39], [41]. コホート研究はいずれも方法的な質によって研究の質を評価し, Arab ら, Ng らの 2 研究を質の高い研究 [24], [26], Noguchi-Shinohara ら, Feng ら (2012) の 2 研究を中程度の質 [20], [22], Vercambre らの 1 研究を質の低い研究と判断した [21]. すなわち, 認知機能・2時点での認知機能差との関連を検討した適格な研究 11 研究のうち質の高い研究は 2 研究だけであり, 中程度の質の研究は 2 研究, その他 7 研究は質の低い研究だった.

認知機能・2時点での認知機能差との関連を検討した適格研究 11 研究のうち, 茶摂取が有意な認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示す結果を含む研究は 8 研究 [22], [24], [26], [32], [36], [38], [39], [41], 有意な関連が見られなかった研究は 3 研究だった [20], [21], [34]. 質の高い研究と中程度の質の研究を合わせた 4 研究においても, 茶摂取が有意な認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示す結果を含む研究は 3 研究 [22], [24], [26], 有意な関連が見られなかった研究は 1 研究だった [20]. 研究デザインで分類すると, コホート研究 5 研究においては, 有意な認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示す結果を含む研究は 3 研究 [22], [24], [26], 有意な関連が見られなかった研究は 2 研究であった [20], [21]. 横断研究 6 研究においては, 有意な認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示す結果を含む研究は 5 研究 [32], [36], [38], [39], [41], 有意な関連が見られなかった研究は 1 研究であった [34].

表 3 茶摂取と認知機能・2 時点での認知機能差との関連を検討した適格研究の概要

A. コホート研究

First author, Publication year, [Reference No.]	Study	Subjects	Exposure assessment	Outcome assessment	Adjustment for potential confounders	Main findings			Quality assessment	
									STROBE score	Study quality
Noguchi- Shinohara M, 2014 [20]	Nakajima Project, Japan, 2007-2013 (mean 4.9 (0.9) years Follow-up)	723 of 2,845 residents of Nakajima, aged ≥60, completed cognitive tests, without dementia, MCI, or MMSE score <24	Self-administered questionnaire of frequency, reviewed by trained researchers	Cognitive function: MMSE score	None	Green tea consumption	Cognitive function change Median (SE)	ptrend	21	Medium
						None	-0.95 (3.3)	0.295		
						1-6 d/w	-0.27 (2.7)			
						Every day	-0.46 (2.3)			
Black tea consumption	Cognitive function change Median (SE)	ptrend								
None	-0.48 (2.8)	0.467								
1-7 d/w	-0.67 (2.9)									
Vercambre MN, 2013 [21]	WACS, USA, 1995-2000 (mean 5.4 (range 4.1- 6.1) years Follow-up)	2,475 of 3,170 participants of a RCT, female health professionals with prevalent CVD or ≥3 coronary risk factors, aged ≥ 60	Self-administered semi-quantitative FFQ	Global cognitive score: mean of z- scores from TICS, immediate and delayed recalls of TICS- 10 word list, EBMT and number of animal names answered in 1 minute TICS Verbal memory: mean of z-scores from immediate and delayed recalls of TICS- 10 word list and EBMT Category fluency: number of animal names answered in 1 minute	Age, education, energy intake, marital status, alcohol, physical activity, multivitamin supplementation, smoking, BMI, hormone therapy use, aspirin use, NSAIDs use, history of depression, cardiovascular profile, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, VC/VE/carotene/ VB6/VB12/folate s intake, randomization assignment	No associations observed with tea consumption (data not shown)		20	Low	

Feng L, 2012 [22]	CLHLS, China, 1998-2005	913 (2005), 2,288 (2002), and 4,081 (2000) of 7,139 participants of a multi-wave survey, recruited from 22 provinces in China, aged 80-115	Self-reported frequency in interview by trained researchers	Verbal fluency: number of food names answered in 1 minute	Age, gender, education, exercise, activity	Tea consumption at age 60	Verbal fluency coefficients for linear mixed effects model	p	17	Medium
						Daily	0.72	<0.0001		
						Occasionally	0.41	0.01		
						Time	-0.65	<0.0001		
						Time*Daily	-0.12	0.02		
						Time*Occasionally	-0.08	0.16		
						ly				
						Tea consumption in 1998	Verbal fluency coefficients for linear mixed effects model	p		
						Daily	0.65	<0.0001		
						Occasionally	0.08	0.61		
Time	-0.67	<0.0001								
Time*Daily	-0.13	0.01								
Time*Occasionally	-0.01	0.87								
ly										
Arab L, 2011 [24]	CHS, USA, 1989-1999, (median 7.9 years Follow-up)	2,722 women and 2,077 men of 5,201 participants randomly selected from Medicare-eligible residents in 4 communities: Forsyth County, Sacramento County, Washington County, and Allegheny County, aged ≥ 65	Self-administered semi-quantitative FFQ	Global cognitive function: 3MS score Modeled global cognitive function: IRT 3MS score	Age, ethnicity, education, field center, history of stroke/CHD/diabetes/hypertension, smoking, depression, apoE	Tea consumption	Global cognitive function coefficients (95% CI) for linear mixed effects model of women	p	18	High
<5 cups/y	0	0.07								
5-10 cups/y	-0.26 (-1.30, 0.78)									
1-3 cups/m	1.04 (0.15, 1.92)									
1-4 cups/w	0.51 (-0.32, 1.33)									
≥5 cups/w	0.62 (-0.18, 1.41)									
Time	-1.30 (-1.53, -1.07)	<0.001								
Time*5-10 cups/y	0.23 (-0.14, 0.60)	0.007								
Time*1-3 cups/m	0.44 (0.13, 0.75)									
Time*1-4 cups/w	0.53 (0.24, 0.82)									
Time*≥5 cups/w	0.29 (0.01, 0.57)									

Tea consumption	Modeled global cognitive function coefficients (95% CI) for linear mixed effects model of women	p
<5 cups/y	0	0.04
5-10 cups/y	-0.32 (-1.80, 1.17)	
1-3 cups/m	1.65 (0.45, 3.00)	
1-4 cups/w	0.66 (-0.53, 1.80)	
≥5 cups/w	0.81 (-0.33, 1.95)	
Time	-0.87 (-1.07, -0.68)	<0.001
Time*5-10 cups/y	0.20 (-0.13, 0.51)	0.07
Time*1-3 cups/m	0.27 (0.00, 0.54)	
Time*1-4 cups/w	0.38 (0.12, 0.62)	
Time*≥5 cups/w	0.21 (-0.03, 0.45)	

Tea consumption	Global cognitive function coefficients (95% CI) for linear mixed effects model of men	P
<5 cups/y	0	0.61
5-10 cups/y	0.56 (-0.68, 1.80)	
1-3 cups/m	0.87 (-0.20, 1.95)	
1-4 cups/w	0.31 (-0.72, 1.34)	
≥5 cups/w	0.34 (-0.68, 1.37)	
Time	-1.11 (-1.38, -0.84)	<0.001
Time*5-10 cups/y	0.25 (-0.15, 0.64)	0.12
Time*1-3 cups/m	0.30 (-0.04, 0.65)	
Time*1-4 cups/w	0.40 (0.07, 0.73)	
Time*≥5 cups/w	0.38 (0.04, 0.71)	

						Tea consumption	Modeled global cognitive function coefficients (95% CI) for linear mixed effects model of men	p		
						<5 cups/y	0	0.45		
						5-10 cups/y	0.71 (-0.98, 2.40)			
						1-3 cups/m	1.14 (-0.32, 2.55)			
						1-4 cups/w	0.84 (-0.56, 2.25)			
						≥5 cups/w	0.01 (-1.38, 1.41)			
						Time	-0.47 (-0.69, -0.24)	<0.001		
						Time*5-10 cups/y	0.18 (-0.15, 0.51)	0.67		
						Time*1-3 cups/m	0.13 (-0.17, 0.42)			
						Time*1-4 cups/w	0.20 (-0.08, 0.48)			
						Time*≥5 cups/w	0.10 (-0.18, 0.38)			
Ng TP, 2008 [26]	SLAS, Singapore, 2003-2005 (median 16 months Follow-up)	1,438 of 2808 Singapore citizens and permanent residents, aged ≥55, living South East region of Singapore, not too frail or terminal ill, MMSE score >23 at baseline	Self-administered semi-quantitative questionnaire	Cognitive decline: MMSE score	Age, gender, education, smoking, alcohol, BMI, hypertension, diabetes, heart disease, stroke, depression, apoE, physical activity, social/productive activity, vegetable/fruits intake, fish intake, coffee consumption	Tea consumption	Cognitive decline OR (95% CI) of men	ptrend	22	High
						None	1	0.383		
						Low	0.73 (0.40, 1.32)			
						Medium	0.72 (0.38, 1.36)			
						High	0.75 (0.31, 1.79)			
						Tea consumption	Cognitive decline OR (95% CI) of women	ptrend		
						None	1	0.047		
						Low	0.74 (0.51, 1.07)			
						Medium	0.82 (0.53, 1.26)			
						High	0.36 (0.14, 0.91)			

Tea consumption	Cognitive decline OR (95% CI) of Age <75	ptrend
None	1	0.102
Low	0.76 (0.55, 1.06)	
Medium	0.83 (0.57, 1.20)	
High	0.59 (0.32, 1.11)	
Tea consumption	Cognitive decline OR (95% CI) of Age ≥75	ptrend
None	1	0.062
Low	0.27 (0.06, 1.34)	
Medium	0.19 (0.03, 1.18)	
High	0.15 (0.01, 2.11)	
Tea types	Cognitive decline OR (95% CI) of men	p
Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.58 (0.32, 1.03)	0.06
Green tea vs Nonconsumers	1.04 (0.55, 1.94)	0.91
Tea types	Cognitive decline OR (95% CI) of women	P
Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.75 (0.53, 1.08)	0.12
Green tea vs Nonconsumers	0.70 (0.45, 1.07)	0.10
Tea types	Cognitive decline OR (95% CI) of <75	p
Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.70 (0.51, 0.96)	0.03
Green tea vs Nonconsumers	0.91 (0.63, 1.31)	0.62

Tea types	Cognitive decline OR (95% CI) of ≥ 75	p
Black and oolong tea only vs Nonconsumers	0.31 (0.07, 1.39)	0.13
Green tea vs Nonconsumers	0.09 (0.01, 0.68)	0.02
Black or oolong tea consumption volume	Cognitive decline OR (95% CI) of men	ptrend
Never or rarely	1	0.225
Occasionally	0.75 (0.41, 1.39)	
≥ 1 cups/d	0.69 (0.39, 1.24)	
Black or oolong tea consumption volume	Cognitive decline OR (95% CI) of women	ptrend
Never or rarely	1	0.032
Occasionally	0.84 (0.57, 1.22)	
≥ 1 cups/d	0.65 (0.43, 0.97)	
Black or oolong tea consumption volume	Cognitive decline OR (95% CI) of < 75	Ptrend
Never or rarely	1	0.034
Occasionally	0.86 (0.61, 1.21)	
≥ 1 cups/d	0.69 (0.49, 0.97)	
Black or oolong tea consumption volume	Cognitive decline OR (95% CI) of ≥ 75	ptrend
Never or rarely	1	0.117
Occasionally	0.22 (0.05, 1.11)	
≥ 1 cups/d	0.30 (0.05, 1.73)	

B. 横断研究

First author, Publication year, [Reference No.]	Study	Subjects	Exposure assessment	Outcome assessment	Adjustment for potential confounders	Main findings	Quality assessment	
							STROBE score	Study quality
Kong HY, 2013 [32]	Survey, China	94 men and 107 women of 698 residents of Tianjin, aged ≥ 55 , without history of stroke/psychosis/severe atherosclerosis/diabetes/renal disease, with data of MMSE/serum tHcy, ≥ 4 years education	Self-reported frequency in interview by trained researchers	Global cognitive function: BCAT score Digit copy: score of BCAT subtest 1 Chinese character comparison: score of BCAT subtest 2 Mental arithmetic: score of BCAT subtest 3 Chinese character rotation: score of BCAT subtest 4 Recall answer of mental arithmetic: score of BCAT subtest 5 Recognition of dual words: score of BCAT subtest 6 Nonsense figures: score of BCAT subtest 7	After controlling age, gender and education, stepwise multiple regression analyses were conducted for variables such as alcohol consumption, smoking, coffee consumption, tea consumption, water consumption, sleep time, exercise, usage of aluminum ware, types of drinking water.	Chinese character rotation was significantly correlated with tea consumption (coefficients (95% CI): 0.415 (0.039, 0.792), $p = 0.031$). Correlation of tea consumption with Global cognitive function and other subtests were not shown.	17	Low

Butchart C, 2011 [34]	Survey of LBC 1936 population, Ireland, 2004-2007	882 of 1091 LBC 1936 born in 1936, living independently in and around Edinburgh	Self-administered semi-quantitative FFQ (Scottish Collaborative Group FFQ version 7.0)	IQ: Moray House Test Global cognitive function: MMSE Prior intelligence: NART Verbal fluency: maximal number of recalled words beginning with C, F, and L Memory: grouped scores of memory-related subtest scores in WAIS-3 and WMS-3 Speed: grouped scores of processing speed-related subtest scores in WAIS-3 and WMS-3 GI: grouped scores of general fluid intelligence-related subtest scores in WAIS-3 and WMS-3	Energy-adjusted nutrient intake, age, sex, IQ at age 11, smoking, socio-economic status, education, apoE	Tea consumption at age 70	IQ coefficient for multiple linear regression model	p	18	Low
						Tea consumption	-0.01	Not shown		
						Tea consumption at age 70	Global cognitive function coefficient for multiple linear regression model	p		
						Tea consumption	0.05	Not shown		
						Tea consumption at age 70	Prior intelligence coefficient for multiple linear regression model	p		
						Tea consumption	0.01	Not shown		
						Tea consumption at age 70	Verbal fluency coefficient for multiple linear regression model	p		
						Tea consumption	-0.03	Not shown		
						Tea consumption at age 70	Memory coefficient for multiple linear regression model	p		
						Tea consumption	0.04	Not shown		
Tea consumption at age 70	Speed coefficient for multiple linear regression model	p								
Tea consumption	-0.06	Not shown								
Tea consumption at age 70	GI coefficient for multiple linear regression model	p								
Tea consumption	-0.03	Not shown								

Feng L, 2010 [36]	SLAS, Singapore	716 of random subgroup from 2808 Singapore citizens and permanent residents, aged ≥ 55 , living South East region of Singapore	Not shown	Global cognitive score: MMSE Attention score: mean of z-scores from digit span forwards longest span, digit span backwards longest span, spatial span forwards longest span and spatial span backwards longest span Memory score: mean of z-scores from RAVLT immediate recall, RAVLT delayed recall, visual reproduction immediate recall and visual reproduction delayed recall Executive function score: mean of z-scores from categorical verbal fluency, design fluency condition 1, condition 2 and condition 3 Processing speed score: mean of z-scores from SDMT written version and SDMT oral version	Age, gender, education, smoking, alcohol, physical activity, social/productive activity, vegetable/fruits intake	Tea consumption	Global cognitive score coefficient (SE) for multiple linear regression model	p	17	Low
						Black/oolong tea consumption	0.29 (0.13)	0.02		
						Green tea consumption	0.36 (0.15)	0.02		
						Tea consumption	Attention score coefficient (SE) for multiple linear regression model	p		
						Black/oolong tea consumption	0.02 (0.05)	0.68		
						Green tea consumption	-0.02 (0.06)	0.73		
						Tea consumption	Memory score coefficient (SE) for multiple linear regression model	p		
						Black/oolong tea consumption	0.14 (0.06)	0.01		
						Green tea consumption	0.18 (0.07)	0.01		
						Tea consumption	Executive function score coefficient (SE) for multiple linear regression model	p		
						Black/oolong tea consumption	0.20 (0.06)	<0.001		
						Green tea consumption	0.18 (0.07)	0.01		

						Tea consumption	Processing speed score coefficient (SE) for multiple linear regression model	p		
						Black/oolong tea consumption	0.26 (0.07)	<0.001		
						Green tea consumption	0.17 (0.08)	0.04		
Nurk E, 2009 [38]	HUSK study, Norway, 1997-1999	2,031 of 3,341 participants of HHS-2 born in 1925-1927, completed FFQ	Self-administered semi-quantitative FFQ	Episodic memory: KOLT Psychomotor speed: TMT-A Perceptual speed: m-DST Visuospatial skills: m-BD Global cognitive function: m-MMSE Semantic memory: S-task	Gender, education, multivitamin/folate/VB/VC/VD/VE supplementation, smoking, history of CVD/diabetes mellitus, energy intake	TMT-A, m-DST and S-task were significantly correlated with tea consumption (p = 0.010, 0.020 and 0.042, respectively). KOLT, m-BD and m-MMSE were not significantly correlated with tea consumption (p = 0.108, 0.356 and 0.102, respectively).		18		Low

Chin AV, 2008 [39]	DHAS, UK, 2003-2005	208 men and 258 women of 1,349 subjects stratified for age, randomly selected from patient lists of four general practitioners in catchment area of St. James's Hospital, aged >65, without dementia	Not shown	Global cognitive function: MMSE Prior intelligence: NART-R Verbal fluency: FAS Category fluency: animal fluency Psychomotor processing speed: WAIS-3 digit symbol coding Working memory: WMS-3 letter number sequencing Visual memory: immediate and delayed WMS-R visual reproduction Verbal memory: WMS-3 serial words Learn slope Short delay recall Long delay recall Recognition Total recall list 1-4 List B recall Proactive interference Retroactive interference Global composite score: mean of z-scores of test scores	Not shown	MMSE was significantly correlated with tea consumption (beta: 0.107, p = 0.042). Global composite score was not significantly correlated with tea consumption (beta and p value not shown).	18	Low
--------------------	---------------------	--	-----------	---	-----------	---	----	-----

Jarvis MJ, 1993 [41]	Survey, UK, 1984-1985	Respondents of 9,003 randomly selected residents in England, Scotland or Wales aged ≥ 18	Self-reported frequency in interview by trained researchers	Simple RT: pressing speed of "0" key when digit "0" appeared Choice RT: pressing speed of "1", "2", "3" or "4" keys when corresponding digit appeared Incidental verbal memory: number of recalled foods after a few minutes distracting task, from ten common foods listed up and asked about dietary fiber content Visuo-spatial reasoning: number of correct answers asking numbers of blocks in six drawings of three-dimensional piles of blocks	Age, gender, social class, housing tenure, occupation, not working through disability, self-rated health status, malaise score, alcohol, smoking, tranquilliser use, coffee consumption	Tea consumption	Simple RT score (ms)	ptrend	14	Low
						0 cup/d	345.8	0.02		
						1-2 cups/d	341.5			
						3-4 cups/d	345.6			
						5-6 cups/d	336.7			
						≥ 7 cups/d	332.2			
						Tea consumption	Choice RT score (ms)	ptrend		
						0 cup/d	668.5	0.20		
						1-2 cups/d	665.3			
						3-4 cups/d	668.4			
						5-6 cups/d	663.3			
						≥ 7 cups/d	659.9			
						Tea consumption	Incidental verbal memory score	ptrend		
						0 cup/d	6.53	0.21		
						1-2 cups/d	6.55			
						3-4 cups/d	6.62			
						5-6 cups/d	6.65			
						≥ 7 cups/d	6.63			
						Tea consumption	Visuo-spatial reasoning score	ptrend		
						0 cup/d	4.67	0.013		
						1-2 cups/d	4.76			
						3-4 cups/d	4.82			
						5-6 cups/d	4.88			
						≥ 7 cups/d	4.85			

3MS: the Modified Mini-Mental State Examination; apoE: apolipoprotein E; BCAT: the Basic Cognitive Aptitude Test; BMI: body mass index; CHD: coronary heart disease; CHS: the Cardiovascular Health Study; CI: confidence interval; CLHLS: the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey; CVD: cardiovascular disease; DHAS: the Dublin Health Ageing Study; EBMT: the East Boston Memory Test; FFQ: food

frequency questionnaire; HHS-2: the Hordaland Homocysteine Study-2; IQ: intelligence quotient; IRT: item response theory; KOLT: the Kendrick Object Learning test; LBC: the Lothian Birth Cohort; m-BD: modified version of Block Design; MCI: mild cognitive impairment; m-DST: modified version of Digit Symbol test; m-MMSE: modified version of the Mini-Mental State Examination; MMSE: the Mini-Mental State Examination; NART: the National Adult Reading Test; NART-R: the National Adult Reading Test-Revised ; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; OR: odds ratio; RAVLT: the Rey Auditory Verbal Learning Test; RCT: randomized clinical trial; RT: reaction time; SDMT: the Symbol Digit Modalities Test ; SE: standard error; SLAS: the Singapore Longitudinal Ageing Studies; S-task: an abridged version of Controlled Oral Word Association test; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement; TICS: the Telephone Interview of Cognitive Status; TMT-A: the Trail Marking test, part A; UK: the United Kingdom; USA: the United States of America; VB12: vitamin B12; VB6: vitamin B6; VC: vitamin C; VE: vitamin E; WACS: the Women's Antioxidant Cardiovascular Study; WAIS-3: the Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WMS-3: the Wechsler Memory Scale-III

2.4 考察

認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関連を検討した適格研究 14 研究のうち、茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 7 研究、認知機能・2 時点での認知機能差との関連を検討した適格研究 11 研究のうち、茶摂取が有意な認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示す結果を含む研究は 8 研究だった。これらの結果は、茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクを低減させる可能性を否定するものではなく、認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示唆されたと考えられる。

適格な研究の結果は必ずしも一貫したものではなかったが、その理由の 1 つは茶の摂取量を推定する方法にある可能性がある。茶の摂取量は多くの場合、参加者の回答する摂取頻度の質問票やインタビューに基づいて推定される。茶はし好品であり、任意のタイミングで摂取することができることから、摂取頻度を思い出す際の不正確性が大きく、誤分類を起こしやすい可能性がある。また、茶を入れる際の濃さもし好や習慣に左右されやすい。特に東アジアでは、同じ茶葉から複数回茶を作る習慣があるため、同じ頻度の茶摂取でも摂取する分量は大きく異なる可能性がある。これらのことが茶摂取の効果を見えにくくしている可能性がある。

また、結果が一貫しない別の理由は、結果の推定方法の多様さかもしれない。認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクを定義するために使用される決定基準や認知機能を評価する心理検査は様々であった。これらの違いが結果に影響し、一貫性のない結果につながった可能性がある。また、認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクをアウトカムとした研究と認知機能・2 時点での認知機能差をアウトカムとした研究の結果を比較すると、認知機能・2 時点での認知機能差を検討した研究の方が茶摂取による有用な影響が観察されたように見える。このことは、認知機能の低下のフェーズによって茶摂取の効果が異なることを示しているのかもしれない。しかし、認知機能の評価は多面的に行う必要があることから、ひとつの研究で複数の心理検査が実施されることがほとんどであり、一部の検査で有意な結果が見られてもそれが偶然の結果である可能性も否定できない。有意な結果が得られた心理検査項目の比較など、さらに慎重に結果を解釈する必要がある。

このシステマティック・レビューには 4 つの限界がある。第 1 の限界は、PubMed データベースだけを用いて文献を検索したことである。このことは、含まれるべきであった研究を見いだし、選択バイアスとなった可能性がある。しかし、リファレンスサーチを徹底することにより、重要な関連文献は抽出可能であるため、網羅性への深刻な影響を低減できたと考えられた。第 2 の限界は、適格な研究を英語で発表された研究に制限したことである。英語以外の外国語文献を正しく理解し、研究の質を正しく評価することは困難であると考えられたためであるが、英語以外の言語で発表された高品質な研究が除外されてしまった可能性がある。第 3 の限界は、研究の選択と評価を 2 人以上の評価者で独立に実施できなかったことである。選択と評価のプロセスは明確な基準に従って実行されたが、潜在的な選択

バイアスとなっているかもしれない。第 4 の限界は、全体的な研究の質の評価の誤分類の可能性である。観察研究は研究デザインや方法の異質性が大きく、研究の質評価が困難である。報告の質は STROBE チェックリストを用いることで定量的に実施できたが、方法論的な質を定量的に評価することができず、定性的に評価した。この質評価の困難さがレビューの結果と結論に影響を及ぼした可能性は否定できない。

第 3 章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー (その 2)

3.1 目的

前章では、種類を問わない茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクの低減または認知機能の高値・認知機能低下の抑制との関連を検討した。しかしながら、茶はその種類によって含んでいる成分が異なる。例えば、緑茶はその製造過程の最初で生葉を加熱することから元の茶葉に含まれる 4 種のカテキンを多く含むが、紅茶は生葉を揉捻する過程でそれらのカテキンが酵素酸化され、テアフラビン、テアシネンシン、テアルビジン等の複雑なポリフェノールを含むことが知られている [44], [45], [18]。これらの成分がそれぞれ異なる作用を示すものであるなら、茶の種類によっても効果が異なる可能性が考えられるため、システマティック・レビューはすべての茶を同等に扱うのではなく、種類別に検討するほうが望ましいのではないかという可能性が考えられた。

茶の成分の研究では、緑茶ポリフェノールまたはカテキンに対する研究が多くを占めている。先に挙げた通り、AD において緑茶カテキンポリフェノールは、抗酸化ストレス、炎症、アミロイド β 凝集の抑制、抗アポトーシスなどの神経保護効果があることが報告されている [13], [14]。さらに Mancini らによるシステマティック・レビューは、認知機能に対する緑茶の有益な効果を報告している [46]。そこで、第 2 章の検討時には茶の種類を分類して解析した研究が少なく、種類別の考察はできていなかったが、新たな研究の実施によりそれが可能となっていることを期待し、まずは緑茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関係を検討することを目的に、それらの関係を検討した観察研究を網羅的に収集し、研究の質を考慮して、緑茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCI を予防するかもしれない可能性を示唆するという結論を導いた。

3.2 方法

3.2.1 サーチストラテジー

適格な文献は、(1) 1966 年以降に、(2) 英語で出版され、(2) 自由生活集団における、(3) 緑茶摂取と、(4) 認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関係に関する、オリジナルデータを報告している論文とした。適格な研究デザインは、コホート研究、ケースコホート研究、コホート内症例対照研究、症例対照研究、横断研究とした。第 2 章の研究選択を活用するため研究の抽出は 2 つのステップで実施することにした。ま

す最初のステップでは、第2章の研究の抽出と同様、種類を問わずに茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCIに加えて認知機能または認知機能変化との関連を検討した文献を抽出した。次のステップでは、第1ステップで抽出した研究から緑茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクとの関係を調べた文献を抽出した。

3.2.1 研究選択

PubMedデータベースを用いて茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクまたは認知機能との関係を検討した観察研究を検索した（検索日：2018年8月23日）。検索式は第2章の検討と同じものを用いた（表1）。

図3に文献選択プロセスを示した。第1ステップとして、PubMed検索より抽出された81報の文献から、2.2.1 研究選択のPubMedサーチと同様の手順で関連文献を抽出した（PubMedサーチ）。さらに、全文を閲覧した文献のうち茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクまたは認知機能に関する記載を含む文献の引用文献延べ2,898報に対して、2.2.1 研究選択のリファレンスサーチと同様の手順で関連文献を抽出した（リファレンスサーチ）。重複報告によるバイアスを避けるための手順も2.2.1 研究選択と同様に行った。第1ステップでは、30報の関連文献が抽出された。

次いで第2ステップとして、第1ステップで見いだされた関連文献から、緑茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクとの関係を検討した研究を絞り込んだ。緑茶に加えて紅茶および/または中国茶を飲んだ研究は除外した。

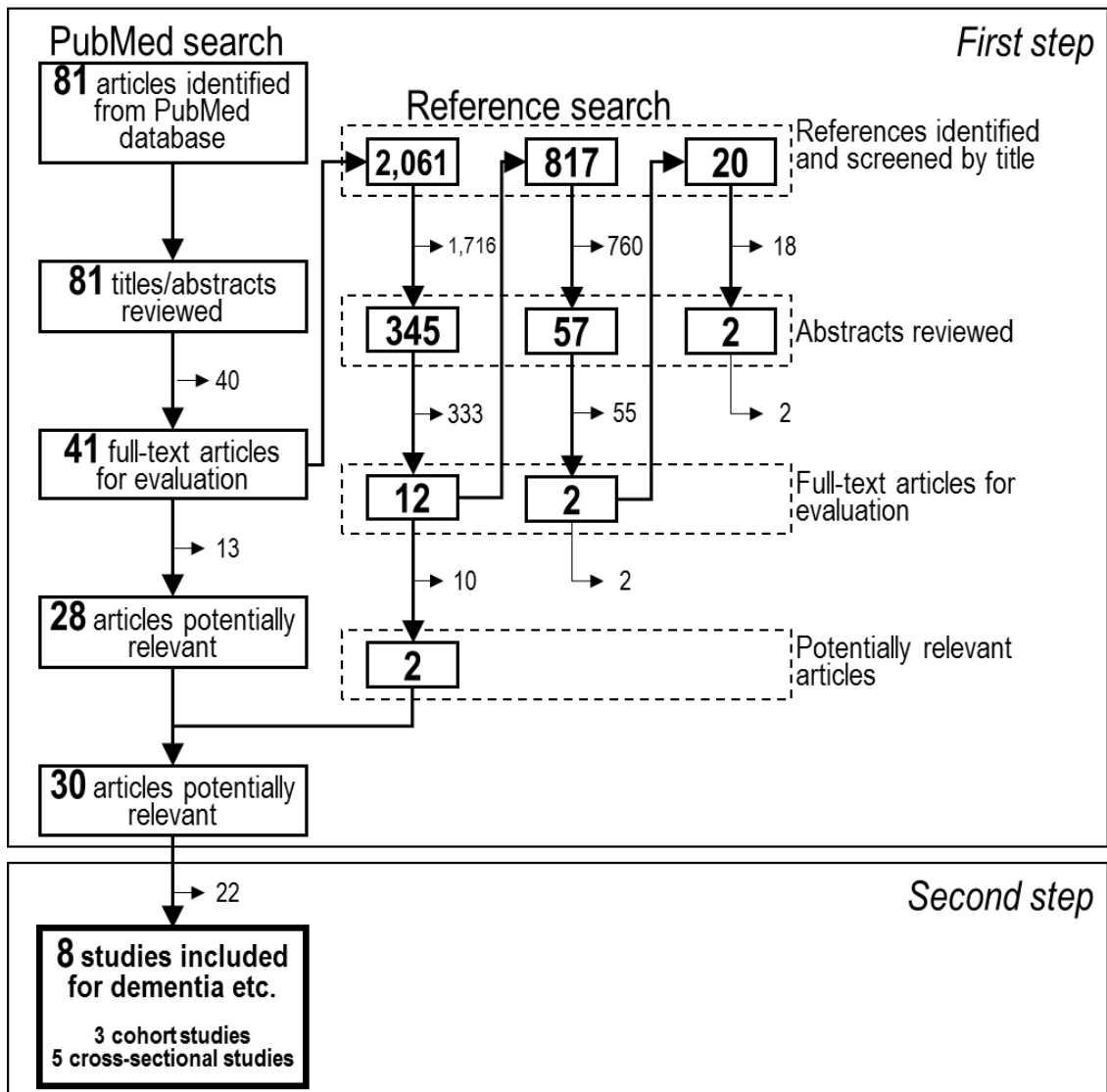


図 3 文献検索および選択のフロー図

3.2.3 研究の質評価

適格とした研究の全体的な質は、2.2.3 研究の質評価と同様の方法で評価し、高品質/中程度/低品質に分類した。

3.2.4 データ抽出

それぞれの研究の著者と出版年、研究のセッティングと場所、参加者の背景とマッチングパラメータ、暴露評価方法、アウトカム評価方法、調整された交絡因子、報告の質スコア、全体的な研究の質および最も調整されたモデルから得られた結果をまとめた。研究間の異質性および高い質の研究数の少なさによりメタ・アナリシスは実施せず、定性的な評価のみを行った。

3.3 結果

文献抽出の結果、評価に用いるべき研究は 8 研究となった [47], [48], [20], [49]– [51], [31], [40]。研究デザインで分類すると、コホート研究が 3 研究 [47], [48], [20]、横断研究が 5 研究だった [49]– [51], [31], [40]。適格研究の概要を表 7 にまとめた。

多くの研究で年齢、性別、生活習慣病歴やそれらのリスク因子、生活習慣などの潜在的交絡因子が考慮されていたが、横断研究 1 研究では教育歴しか考慮されていなかった。横断研究はすべて「暴露とアウトカムの間の時系列情報が不十分である研究」に該当したため、質の低い研究であると判断した [49]– [51], [31], [40]。コホート研究はいずれも方法論的な質によって研究の質を評価し、Tomata らの 1 研究を質の高い研究 [48]、Fischer ら、Noguchi-Shinohara らの 2 研究を中程度の質の研究と判断した [47], [20]。すなわち、適格な研究 8 研究のうち質の高い研究は 1 研究だけであり、中程度の質の研究は 2 研究、その他 5 研究は質の低い研究だった。

認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関連を検討した適格研究 8 研究のうち、緑茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 6 研究 [48], [20], [49], [50], [51], [40]、有意な関連が見られなかった研究は 2 研究だった [47], [31]。研究デザインで分類すると、コホート研究 3 研究においては、緑茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 2 研究 [48], [20]、有意な関連が見られなかった研究は 1 研究であった [47]。横断研究 8 研究においては、緑茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 4 研究 [49]– [51], [40]、有意な関連が見られなかった研究は 1 研究であった [31]。

表 4 緑茶摂取と認知症・アルツハイマー病・認知機能障害・軽度認知機能障害のリスクとの関連を検討した適格研究の概要

A. コホート研究

First author, Publication year, [Reference No.]	Study	Subjects	Exposure assessment	Outcome assessment	Adjustment for potential confounders	Main findings	Quality assessment		
							STROBE score	Study quality	
Fischer K, 2018 [47]	AgeCoDe and AgeQualiDe, German, 2003-ongoing (≥10 years follow-up).	2622 of 22,701 primary care patients living in the urban areas of the 6 German cities (Bonn, Düsseldorf, Hamburg, Leipzig, Mannheim, or Munich), aged ≥75 years.	Self-administered questionnaire of frequency at FU-1 using a short and concise 8-item “cognitive health” food intake screener.	AD according to SIDAM with consensus of the interviewing investigator and an experienced geriatrician or geriatric psychiatrist.	Age, gender, BMI, education, APOE ε4 carrier status, smoking status, physical activity score, depression, hypercholesterolemia, and a modified CCI score.	Green tea consumption Non-consumption Consumption	AD HR (95% CI) P 1 0.94 (0.86; 1.02) 0.129	21	Medium
Tomata Y, 2016 [48]	Ohsaki Cohort 2006 Study, Japan, 2006-2012 (5.7 years follow-up, 67,551 person-years).	13,645 of 31,694 residents in Ohsaki City, Miyagi Prefecture, northeastern Japan, aged ≥65 years on December 1, 2006.	Self-administered FFQ (Spearman rank correlation coefficient between FFQ and food records was 0.71 for men and 0.53 for women).	Dementia defined as disabling dementia according to the criteria of LTCI system used in Japan.	Age, gender, history of disease (stroke, myocardial infarction, hypertension, diabetes, arthritis, osteoporosis, fracture), education, smoking, alcohol drinking, BMI, psychological distress score, time spent walking, social support, participation in community activities, motor function score, consumption volume of specific foods (green and yellow vegetables and fruit), coffee consumption, and energy intake.	Green tea consumption <1 cup/day 1–2 cups/day 3–4 cups/day ≥5 cups/day	Dementia HR (95% CI) <i>p</i> for trend 1 <0.001 1.06 (0.89–1.27) 0.88 (0.74–1.04) 0.73 (0.61–0.87)	18	High

Noguchi-Shinohara M, 2014 [20]	Nakajima Project, Japan, 2007-2013 (mean 4.9 (0.9) years follow-up).	723 of 2845 residents of Nakajima, aged ≥ 60 , completed cognitive tests, without dementia, MCI, or MMSE score < 24 .	Self-administered questionnaire of frequency, reviewed by trained researchers.	Dementia: DSM-III-R MCI: general MCI criteria of International Working Group.	Age, gender, history of hypertension/diabetes mellitus/hyperlipidemia, education, ApoE, alcohol drinking, smoking, physical activities/hobbies, and coffee/black tea/green tea consumption.	Green tea consumption	Dementia OR (95% CI)	<i>p</i>	21	Medium
						None	1	-		
						1-6 d/w	0.90 (0.34, 2.35)	0.824		
						Every day	0.26 (0.06, 1.06)	0.06		
						Green tea consumption	MCI or dementia OR (95% CI)	<i>p</i>		
						None	1	-		
						1-6 d/w	0.47 (0.25, 0.86)	0.015		
Every day	0.32 (0.16, 0.64)	0.001								

B. 横断研究

First author, Publication year, [Reference No.]	Study	Subjects	Exposure assessment	Outcome assessment	Adjustment for potential confounders	Main findings			Quality assessment	
						MCI OR (95% CI)	<i>p</i>		STROBE score	Study quality
Xu H, 2018 [49]	CLAS, China, 2011–2012.	1003 of randomly selected 4411 residents from 20 target communities in the eastern, mid, and western parts of China, aged ≥60.	Unclear (reviewed type of tea consumed with frequency of tea consumption).	aMCI diagnostic criteria reported by Petersen with MMSE, MoCA, ADL, GDS, HIS, and MRI scans.	Education.	Green tea consumption			11	Low
						All male				
						Non-consumption	1	-		
						Consumption	0.657 (0.46–0.93)	0.019		
						55–69 years male				
						Non-consumption	1	-		
						Consumption	0.376 (0.20–0.70)	0.002		
						70–79 years male				
						Non-consumption	1	-		
						Consumption	0.802 (0.64–1.79)	0.802		
						≥80 years male				
						Non-consumption	1	-		
						Consumption	0.652 (0.28–1.51)	0.318		
						All female				
						Non-consumption	1	-		
						Consumption	0.82 (0.58–1.16)	0.261		
						55–69 years female				
Non-consumption	1	-								
Consumption	1.06 (0.62–1.80)	0.840								
70–79 years female										
Non-consumption	1	-								
Consumption	0.96 (0.56–1.65)	0.890								
≥80 years female										
Non-consumption	1	-								
Consumption	0.43 (0.18–1.03)	0.057								

Lee CY, 2017 [50]	A nationwide, population-based, door-to-door, in-person survey in Taiwan, 2011–2013.	7964 of 28,600 residents across Taiwan, aged ≥ 65 .	Interview using a structured questionnaire, conducted by well-trained field interviewers according to an operational manual.	All-cause dementia: the core clinical criteria recommended by NIA-AA.	Age, gender, education, BMI, dietary habits, habitual exercises, and co-morbidities, including hypertension, diabetes, and cerebrovascular diseases.	Green tea consumption Non-consumption Consumption	All-cause dementia OR (95% CI) 1 0.51 (0.34-0.75)	<i>p</i> - 0.00	18	Low
Kitamura K, 2016 [51]	PROST, Japan, 2008–2014.	1143 of 2161 patient registry of Sado General Hospital, aged ≥ 40 , not undergoing kidney dialysis.	Self-administered questionnaire of frequency.	Cognitive impairment: MMSE score < 24 (MMSE cutoff score of 23/24).	Age, BMI, history of stroke and myocardial infarction, walking time, alcohol, and fruit consumption.	Green tea consumption 0 = none, 1 = 1–6 times/wk, 2 = 7 times/wk	Cognitive impairment OR (95% CI) 0.83 (0.70–0.98)	<i>p</i> 0.032	19	Low
Shen W, 2015 [31]	ZPHS, China, 2014.	9375 of randomly selected 1500 residents from each of 7 sites in Zhejiang province, aged ≥ 60 .	Self-reported frequency/type/volume/preferred concentration in interview by trained researchers.	Cognitive impairment (CCM): MMSE score < 18 for illiteracy, < 21 for 0–6 years educated, < 25 for > 6 year educated Cognitive impairment (worldwide): MMSE score < 24 .	Age, gender, ethnicity, education, marital status, BMI, WHR, SBP, DBP, income, having children, diabetes/CHD/AD/PD, family diabetes/CHD/AD/PD history, smoking, alcohol drinking, activity, vegetable intake, fruit intake, red meat intake, bean intake, milk intake, supplement use, depression, ADL (all analyses), tea types, tea concentration (Tea consumption volume), tea consumption volume, tea concentration (Tea types), tea consumption volume, and tea types (Tea concentration).	Tea types Non-consumption Green tea	Cognitive impairment (CCM) OR (95% CI) 1 1.04 (0.72, 1.51)	<i>P</i> - Not shown	19	Low

Kuriyama S, 2006 [40]	Tsurugaya Project, Japan, 2002.	1103 of 2730 residents of Tsurugaya, aged ≥70, with information on tea consumption, cognitive function, body weight, height, blood glucose, blood pressure, depressive symptoms.	Self-administered semi-quantitative questionnaire.	Cognitive impairment: MMSE score <26.	Age, gender, green tea/black or oolong tea consumption, coffee consumption, diabetes mellitus, hypertension, history of stroke, depressive symptoms, education, visiting friends, energy intake, VC/VE supplementation, and fish intake.	Green tea consumption ≤3 cups/w 4–6 cups/w or 1 cup/d ≥2 cups/d	Cognitive impairment OR (95% CI) 1 0.62 (0.33, 1.19) 0.46 (0.30, 0.72)	P for trend 0.0006	19	Low
-----------------------	---------------------------------	--	--	---------------------------------------	--	--	---	-----------------------	----	-----

STROBE, strengthening the reporting of observational studies in epidemiology statement; AgeCoDe, study on ageing, cognition and dementia in primary care patients; AgeQualiDe, study on needs, health service use, costs, and health-related quality of life in a large sample of oldest-old primary care patients; FU-1, follow-up-1; AD, Alzheimer’s disease; SIDAM, structured interview for the diagnosis of dementias of the Alzheimer type and multi-infarct dementia and dementias of other etiology; BMI, body mass index; APOE ε 4, apolipoprotein E ε 4; CCI, Charlson comorbidity index; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; FFQ, food frequency questionnaire; LTCI, long-term care insurance; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination; DSM-III-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edition, revised; OR, odds ratio; CLAS, China longitudinal aging study; MoCA, Montreal cognitive assessment; ADL, activities of daily living scale; GDS, global deterioration scale; HIS, Hachinski ischemia scale; MRI, magnetic resonance imaging; aMCI, amnesic mild cognitive impairment; NIA-AA, National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups; ZPHS, Zhejiang Major Public Health Surveillance Program; CCM, Chinese cut-off of MMSE; WHR, waist-to-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CHD, coronary heart disease; PD, Parkinson's disease; VC, vitamin C; VD, vitamin D.

3.4 考察

緑茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関係を検討した適格研究 8 研究のうち、緑茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は 6 研究だった。この結果は、緑茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCI を予防するかもしれない可能性を示唆すると考えられる。

第 2 章の検討時点では、茶の種類を分けて認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクとの関係を検討した研究は 4 研究しかなく、緑茶摂取の効果を検討するにはあまりにも少数であった。しかし、その後の研究の進展により第 3 章の検討時点では 8 研究を見出すことができ、緑茶摂取に限定した検討が可能となった。第 3 章では、茶摂取が有意に認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクを低下させることを示す結果を含む研究は、適格研究の半数であった(表 4)。それと比較すると緑茶摂取が有意に認知症・AD・認知機能障害・MCI のリスクを低下させることを示す結果を含む研究の比率は高く、緑茶摂取の方がより効果があるように見える。緑茶摂取の効果のメカニズムとしては、緑茶ポリフェノールの抗酸化作用 [52], [53], 抗アテローム性動脈硬化および血管内皮機能の保護効果による血管性認知症の抑制 [54], [55], NF- κ B 活性化阻害による抗炎症効果 [53], [56], アミロイド β 凝集の阻害 [14], [57]による AD の抑制など複数の可能性が考えられることから、ほかの種類の茶よりも認知症・AD・認知機能障害・MCI を予防する効果が高いのかもしれない。しかし、現時点では限られた研究での検討であり、結論づけるには時期尚早である。

適格な研究の中で緑茶摂取の効果が一貫しなかった理由については、第 2 章に挙げたものと同じ可能性がある。すなわち、緑茶摂取量の評価に関するバイアスの可能性と認知症・AD・認知機能障害・MCI の診断基準の多様性である。第 3 章では茶の種類を緑茶だけに限定することで、含まれる成分の多様性は限定されたが、飲料を作るときの濃度や同じ茶葉からの複数回抽出の習慣は残ったままである。同様に第 3 章で検討した認知症・AD・認知機能障害・MCI の診断基準についても、様々な基準による判断がされており、研究結果に影響を及ぼしている可能性は残る。

第 3 章と同様、このシステマティック・レビューにも 4 つの限界がある。すなわち、第 1 の限界は PubMed データベースだけを用いて文献を検索したこと、第 2 の限界は、英語で発表された研究の実を適格な研究としたこと、第 3 の限界は研究の選択と評価を 2 人以上の評価者で独立に実施できなかったこと、第 4 の限界は全体的な研究の質の評価の誤分類の可能性である。これらの限界により、システマティック・レビューの結果および結論に影響があった可能性は否定できない。

第 4 章 中医体質，エネルギー摂取量および BMI に関する研究

4.1 目的

心血管疾患，脳血管疾患，糖尿病，脂質異常血症，高血圧症といった生活習慣病の罹患は、

個人にとっても社会にとっても負担が大きいことから、それに対する効果的な対策が求められている。個人的な負担としては、まず生活習慣病の治療に必要な医療費がある。日本全国を網羅した調査ではないが、糖尿病以外の生活習慣病患者は年間 3.1 万円、糖尿病患者は年間 8.8 万円の医療費を自己負担しているという報告がある [58]。さらに、生活習慣病が悪化することで患者が自立した生活をおくれなくなると、介護による身体的、精神的および経済的な負担が生じる。日本の介護保険制度において、要支援者および要介護者の介護が必要となった主な原因は、男性で脳血管疾患が 23.0%、心疾患が 5.4%、女性で脳血管疾患が 11.2%、心疾患が 4.3%と報告されている [59]。社会の負担としては、生活習慣病を原因とした中年期の死亡による人的損失がある。生活習慣病は、日本人の中年期においても主要な死因である。心疾患は 40~44 歳男性の死因第 3 位、45~64 歳男性の死因第 2 位、40~54 歳女性の死因第 4 位、55~64 歳女性の死因第 2 位であり、脳血管疾患は 40~54 歳男性の死因第 4 位、55~64 歳男性の死因第 3 位、40~49 歳および 55~64 歳女性の死因第 3 位、50~54 歳女性の死因第 2 位である [60]。さらに、生活習慣病に対する医療費は、社会に対する大きな負担となっている。心血管疾患、脳血管疾患に対する医療費は日本の国民医療費の 19.6%、糖尿病は 4.0%に相当する。特に 65 歳以上の高齢者では、心血管疾患、脳血管疾患に対する医療費は国民医療費の 25.0%、糖尿病は 4.5%とより高い割合となっている [61]。そのため、今後高齢化社会が進むにつれ、生活習慣病による個人的、社会的負担は、さらに大きなものとなると考えられる。

現在とられている生活習慣病の予防対策は、個別のものではなく、集団全体を対象としたものである。しかし、人はそれぞれ異なる遺伝子背景や生活習慣履歴をもち、高齢になるほど健康状態や体力の個人差が大きくなる。そのため日本のような高齢化の進んだ社会では、上記のような画一的な対策でなく、それぞれの個人で異なる最も効果的な対策をとるほうが望ましいのではないかと考えた。

日本において個人で異なる効果的な対策を検討するために、CCMQ による分類を使うことを考えた。CCMQ は、個人の遺伝的要素に加え、後天的要素である社会・生活環境・地理・気候的要素、ライフスタイルによって体質を特徴づける中国医学の「陰陽五行説」の概念に従って構築された体質評価法である [62]。中国において CCMQ は国家基準として採用され、治未病センターにおいて、国民の健康維持・増進、疾病予防に活用されている。2008 年に開発された日本語版中医体質調査票 (CCMQ-J) は、60 の質問からなり、それらへの 5 段階での回答をもとに 9 種の中医体質 (平和質、気虚質、陽虚質、陰虚質、痰湿質、湿熱質、血瘀質、気鬱質、特稟質) へ分類する [63]。山森らの先行研究は、この CCMQ-J への回答スコアから年齢ならびに BMI を予測するモデルが構築できたことを示した [64]。また、朱らの先行研究は、陽虚質および血瘀質ではやせに相当する BMI18.5 未満のオッズ比が有意に高く、肥満に相当する BMI25 以上のオッズ比が有意に低いのにに対し、陰虚質および痰湿質ではやせのオッズ比が有意に低く、肥満のオッズ比が有意に高いことを示した [65]。張らは平和質と比較して痰湿質では内臓脂肪型肥満、皮下脂肪型肥満いずれのオッズ比も有

意に高く、陽虚質では皮下脂肪型肥満のオッズ比が有意に低いことを報告していた [66]. これらの報告から、中医体質は BMI や肥満と関連する可能性があり、また肥満は生活習慣病の危険因子の一つであることから、生活習慣病リスクへの個別の対策の基準になりうると思った。しかし、中国以外での先行研究は見いだされず、日本において中医体質と BMI との関係は不明であったことから、本研究では日本において中医体質により BMI が異なるかを検討した。また、BMI はエネルギーの摂取量と消費量のバランスによって維持されることから、中医体質とエネルギー摂取量の間接的な関係を検討し、中医体質による BMI の違いがエネルギー摂取量の違いによるものかを考察した。

4.2 方法

4.2.1 研究デザインと対象者

本研究は横断研究として計画、実施された。参加者の募集と質問への回答は、情報通信技術を活用して必要な時に必要な人材を調達する仕組みであるクラウドソーシング [67] を利用した。対象者は、年齢 20~85 歳の男女で、インターネットを通じて日本語の質問票への回答が可能な者で、事前に研究に関する同意説明を読み、その内容を理解し、趣旨に賛同し、同意をした者とした。なお本研究は、奈良先端科学技術大学院大学およびサントリーグローバルイノベーションセンター株式会社の機関内倫理承認を得て、実施されている。

4.2.2 日本語版中医体質調査票と中医体質 9 分類の判断

中医体質 9 分類は、CCMQ-J を用いて調査した。60 項目の質問により構成され、それぞれの質問について 5 段階 (1. まったくない; 2. まれにある; 3. ときどきある; 4. よくある; 5. いつもある) を回答する調査票である [62] - [64]。60 項目の質問得点から、

$$(\text{得点}-\text{とりうる最低点}) \div (\text{とりうる最高点}-\text{とりうる最低点}) \times 100$$

に当てはめ、平和質スコア、気虚質スコア、陽虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコア、血瘀質スコア、気鬱質スコア、特稟質スコアを算出した [62] - [64]。本研究では、算出された各スコアから表 5 の基準に従って各個人にひとつの中医体質を当てはめた。いずれの条件にも当てはまらない場合は、解析対象者から除外した。

表 5 本研究における中医体質判断

中医体質	判断*
平和質	平和質スコア 60 点以上.
気虚質	平和質スコア 60 点未満であり、気虚質スコア 30 点以上かつ気虚質スコアが陽虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコア、血瘀質スコア、気鬱質スコア、特稟質スコアよりも高い.
陽虚質	平和質スコア 60 点未満であり、陽虚質スコア 30 点以上かつ陽虚質スコアが気虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコア、血瘀質スコア、気鬱質スコア、特稟質スコアよりも高い.
陰虚質	平和質スコア 60 点未満であり、陰虚質スコア 30 点以上かつ陰虚質スコアが気虚質スコア、陽虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコア、血瘀質スコア、気鬱質スコア、特稟質スコアよりも高い.
痰湿質	平和質スコア 60 点未満であり、痰湿質スコア 30 点以上かつ痰湿質スコアが気虚質スコア、陽虚質スコア、陰虚質スコア、湿熱質スコア、血瘀質スコア、気鬱質スコア、特稟質スコアよりも高い.
湿熱質	平和質スコア 60 点未満であり、湿熱質スコア 30 点以上かつ湿熱質スコアが気虚質スコア、陽虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、血瘀質スコア、気鬱質スコア、特稟質スコアよりも高い.
血瘀質	平和質スコア 60 点未満であり、血瘀質スコア 30 点以上かつ血瘀質スコアが気虚質スコア、陽虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコア、気鬱質スコア、特稟質スコアよりも高い.
気鬱質	平和質スコア 60 点未満であり、気鬱質スコア 30 点以上かつ気鬱質スコアが気虚質スコア、陽虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコア、血瘀質スコア、特稟質スコアよりも高い.
特稟質	平和質スコア 60 点未満、特稟質スコア 30 点以上かつ特稟質スコアが気虚質スコア、陽虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコア、血瘀質スコア、気鬱質スコアよりも高い.

*いずれの中医体質にも当てはまらない場合、解析対象から除外した。

4.2.3 Body Mass Index

身長，体重は，それぞれ参加者の自己申告によりデータを得た．身長，体重から BMI を算出した．

4.2.4 エネルギー摂取量の推定

エネルギー摂取量は，食物摂取頻度調査（FFQg Ver.5，建帛社，表 6）を用いて調査した．FFQg Ver 5 に対する回答から，エクセル栄養君 Ver.8（建帛社）を用いてエネルギー摂取量を算出した．

表 6 食事摂取頻度調査 FFQg Ver.5 調査票における質問項目

ID	質問項目
1-a	<p>主食は、朝・昼・夕に、何を、どれくらいの量、1週間に何回食べますか？ 間食や夜食については、一番近い食事の中に含めてください。</p> <p>朝、ご飯は1週間にお茶碗〇杯 昼、ご飯は1週間にお茶碗〇杯 夕、ご飯は1週間にお茶碗〇杯</p> <p>朝、パン・シリアルは1週間に〇枚 昼、パン・シリアルは1週間に〇枚 夕、パン・シリアルは1週間に〇枚</p> <p>朝、麺類は1週間に〇杯 昼、麺類は1週間に〇杯 夕、麺類は1週間に〇杯</p>
1-b	<p>ご飯、パン・シリアルのうち、寿司や炊き込みご飯、どんぶりものやお好み焼きなどは、1週間に何回食べますか？</p> <p>*【1-a】と重複しますが、再度回答してください。</p> <p>ご飯もの、1週間に〇回</p>
1-c	<p>ご飯、パン・シリアル、麺類のうち、カレーライス・ハヤシライス・グラタンなど、ルーを使った料理や、パスタは1週間に何回食べますか？</p> <p>*【1-a】と重複しますが、再度回答してください。</p> <p>カレーやハヤシライス、1週間に〇回</p>
2	<p>朝・昼・夕に、肉・肉の加工品は、何を、どれくらいの量、1週間に何回食べますか？</p> <p>朝、一回に食べる量を選んでください 0 食べない、1 少し、2 普通、3 たっぷり 朝、1週間に〇回</p> <p>昼、一回に食べる量を選んでください 0 食べない、1 少し、2 普通、3 たっぷり 昼、1週間に〇回</p> <p>夕、一回に食べる量を選んでください 0 食べない、1 少し、2 普通、3 たっぷり 夕、1週間に〇回</p>
3	<p>朝・昼・夕に、魚介類・その加工品は、何を、どれくらいの量、1週間に何回食べますか？小魚は、【8. 小魚】で回答してください。</p> <p>朝、一回に食べる量を選んでください 0 食べない、1 少し、2 普通、3 たっぷり 朝、1週間に〇回</p> <p>昼、一回に食べる量を選んでください 0 食べない、1 少し、2 普通、3 たっぷり 昼、1週間に〇回</p> <p>夕、一回に食べる量を選んでください 0 食べない、1 少し、2 普通、3 たっぷり</p>

ID	質問項目
	夕, 1週間に○回
4	卵は1週間に何個食べますか? 1週間に○個
5	朝・昼・夕に, 大豆・大豆製品は, どれくらいの量, 1週間に何回食べますか? (みそは除きます.) 枝豆は【10. 淡色野菜】で回答してください. 朝, 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 朝, 1週間に○回 昼, 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 昼, 1週間に○回 夕, 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 夕, 1週間に○回
6-a	牛乳は, 1週間に何杯飲みますか? コップ1杯 (約 170mL) を1杯の目安とします. フォローアップミルクは牛乳と同様に考えてください. 牛乳, 1週間に○杯
6-b	乳製品は1週間に何回食べますか? 乳製品, 1週間に○回
7	ワカメやひじきなどの海藻類を, 1回にどれくらいの量, 1週間に何回食べますか? 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 1週間に○回
8	小魚を, 1回にどれくらいの量, 1週間に何回食べますか? 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 1週間に○回
9	朝・昼・夕に, 緑黄色野菜を, どれくらいの量, 1週間に何回食べますか? 朝, 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 朝, 1週間に○回 昼, 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 昼, 1週間に○回 夕, 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 夕, 1週間に○回
10	朝・昼・夕に, 淡色野菜・きのこ類を, どれくらいの量, 1週間に何回食べますか? 野菜ジュースは, 1パック (100mL) を普通量とします. 朝, 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 朝, 1週間に○回

ID	質問項目
	<p>昼、一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 昼, 1 週間に○回</p> <p>夕、一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 夕, 1 週間に○回</p>
11	<p>果物は、1 回にどれくらいの量, 1 週間に何回食べますか? 果汁 100%ジュースは、コップ 1.5 杯 (300mL) を普通量とします。 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 1 週間に○回</p>
12	<p>いも類を、1 回にどれくらいの量, 1 週間に何回食べますか? 一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 1 週間に○回</p>
13-a	<p>ジャム・はちみつを、1 回にどれくらいの量, 1 週間に何回食べますか。 ジャム・はちみつを一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 1 週間に○回</p>
13-b	<p>砂糖・みりんを使った煮物を、1 回にどれくらいの量, 1 週間に何回食べますか? 煮物料理を一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 1 週間に○回</p>
13-c	<p>酢の物・和え物を、1 回にどれくらいの量, 1 週間に何回食べますか? 酢の物・和えを一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり 1 週間に○回</p>
14	<p>図の目安量を参考にして1回に食べる量を考えた場合, 1 週間に何回食べますか? <例>ショートケーキを1個5回食べる場合は、目安量 (1/2) ×2×5 回=10 回 となります。 ★キャンディ・キャラメルは普通量は 80kcal, 他については、160kcal です。 和菓子, 1 週間に○回 菓子パン・ケーキ, 1 週間に○回 スナック菓子・揚げ菓子 (1/2 袋 60g), 1 週間に○回 せんべい類・クッキー (1 枚 510g×2 枚), 1 週間に○回 アイスクリーム (1/2 カップ 50g), 1 週間に○回 キャンディ・キャラメル (1 個 5g×4 個), 1 週間に○回 ゼリー・プリン (1 個 100g), 1 週間に○回 チョコレート (1/2 枚 200ml), 1 週間に○回</p>

ID	質問項目
15-a	<p>コーヒー・紅茶を飲むとき、1回に砂糖をどれくらいの量入れて、1週間に何杯飲みますか？普通量の目安を6gと考えてください。</p> <p>コーヒー・紅茶に入れる砂糖を一回に入れる量を選んでください 0 いれない, 1 砂糖1杯, 2 砂糖2杯, 3 砂糖3杯</p> <p>コーヒー・紅茶に入れる砂糖, 1週間に○杯</p>
15-b	<p>清涼飲料・缶コーヒーを、1回にどれくらいの量、1週間に何本飲みますか？普通量の目安を250mLと考えてください。カロリーオフの飲料は数えません。</p> <p>清涼飲料・缶コーヒーを一回に飲む量を選んでください 0 飲まない, 1 小1本, 2 1本, 3 大1本</p> <p>清涼飲料・缶コーヒー, 1週間に○本</p>
15-c	<p>アルコール飲料を、1回にどれくらいの量、1週間に何回飲みますか？</p> <p>アルコール飲料を一回に飲む量を選んでください 0 飲まない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり</p> <p>アルコール飲料, 1週間に○回</p>
16	<p>エネルギー・たんぱく質などを含む栄養補助食品を、1週間に何回口にしますか？</p> <p>*ビタミンやミネラルなど特定の栄養素の補給をうたう錠剤などは含みません。</p> <p>栄養補助食品（1回の目安は200kcal）、1週間に○回</p>
17-a	<p>バター・マーガリンを、1回にどれくらいの量、1週間に何回使いますか？</p> <p>バター・マーガリンを一回に食べる量を選んでください 0 つけない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり</p> <p>バター・マーガリン, 1週間に○回</p>
17-b	<p>天ぷら・フライなどの揚げ物を、1週間に何回食べますか？</p> <p>天ぷらやフライの揚げ物料理, 1週間に○回</p>
17-c	<p>マヨネーズ・ドレッシングを、1週間に何回食べますか？</p> <p>これらを調理に使った料理も含みます。</p> <p>マヨネーズやドレッシング, 1週間に○回</p>
17-d	<p>炒め物など、少量の油を使う料理を、1週間に何回食べますか？</p> <p>バターやマーガリンを使用する場合は【17-a】で答えてください。</p> <p>炒め物, 1週間に○回</p>
18-a	<p>ピーナッツ・アーモンドなどを、1回にどれくらいの量、1週間に何回食べますか？</p> <p>種実類（ピーナッツやアーモンド）、一回に食べる量を選んでください 0 食べない, 1 少し, 2 普通, 3 たっぷり</p> <p>種実類（ピーナッツやアーモンド）、1週間に○回</p>
18-b	<p>ゴマは、1回にどれくらいの量、1週間に何回食べますか？</p>

ID	質問項目
	種実類（ごま），一回に食べる量を選んでください 0 食べない，1 少し，2 普通，3 たっぷり 種実類（ごま），1 週間に○回
19-a	塩辛いものを，1 回にどれくらいの量，1 週間に何回食べますか？ 塩辛いものを一回に食べる量を選んでください 0 食べない，1 少し，2 普通，3 たっぷり 塩辛いもの，1 週間に○回
19-b	漬物を，1 回にどれくらいの量，1 週間に何回食べますか？ 漬け物を一回に食べる量を選んでください 0 食べない，1 少し，2 普通，3 たっぷり 漬け物，1 週間に○回
19-c	食卓で，しょうゆ・ソースを，1 回にどれくらいの量，1 週間に何回使いますか？ （刺身・冷奴などにかけるしょうゆ，コロッケなどにかけるソースの量です。） 食卓しょうゆ・ソースを一回にかける量を選んでください 0 使わない，1 少し，2 普通，3 たっぷり 食卓しょうゆ・ソース，1 週間に○回
19-d	みそ汁を，1 週間に何杯食べますか？ 味噌汁，1 週間に○杯
19-e	みそ汁以外の汁物（すまし汁・コンソメ・ポタージュなど）を，1 週間に何杯食べますか？ すまし汁やスープ，1 週間に○杯
20-a	めん類を食べるとき，汁を1 回にどれくらいの量残し，1 週間に何回食べますか？ * 【1-a 麺類】と重複しますが，再度答えてください。 麺類の汁は 0 ほとんど残す，1 半分残す，2 ほとんど飲む 1 週間に○回飲む
20-b	外食や市販弁当の味をどう感じますか？ 外食の味の感じ方 0 外食の味を薄く感じる，1 ほとんど同じ，2 外食の味を濃く感じる

4.2.5 基本背景と運動習慣

生年月日、性別、身長、体重は、それぞれ参加者の自己申告によりデータを得た。参加者が回答を行った年月日は、インターネットを通じているため自動的に記録された。生年月日と回答を行った年月日から、参加者の年齢を算出した。

運動習慣については、「日常生活で体を動かす※こと（生活活動）についてお伺いします。日常生活で毎日 60 分間くらい体を動かすような生活をしていますか。あてはまる番号を 1 つ選んで○印をつけて下さい。※「体を動かす」とは、歩く、犬の散歩をする、そうじをする、自転車に乗る、早歩きをする、こどもと活発に遊ぶ、農作業をする、階段を速くのぼるなどと同等の動きを指します。」という質問に対して、5 段階（1. 実行していないし、実行しようとも考えていない; 2. 実行していないが、実行しようと考えている; 3. 実行しようとして努力しているが、十分に実行できていない; 4. 実行しているが、まだ習慣化していない; 5. 実行していて、十分に習慣化している）の回答を得た。

4.2.6 回答データ取得と解析対象者

質問は日本語で行い、CCMQ-J, FFQg Ver. 5, 基本背景, 運動習慣を含む 333 項目とした。2018 年 4 月 9 日から 4 月 11 日の間に 854 人の参加者から回答データを得た(図 4)。そのうち年齢の回答がない、あるいは回答時点と生年月日から算出した年齢が 20~85 歳に当てはまらない回答者 47 人、中医体質が判断できなかった 13 人、FFQg Ver. 5 への回答に不備があり栄養素摂取量の推定ができなかった 2 人を除外とし、残った 792 人を解析対象者とした(図 4)。

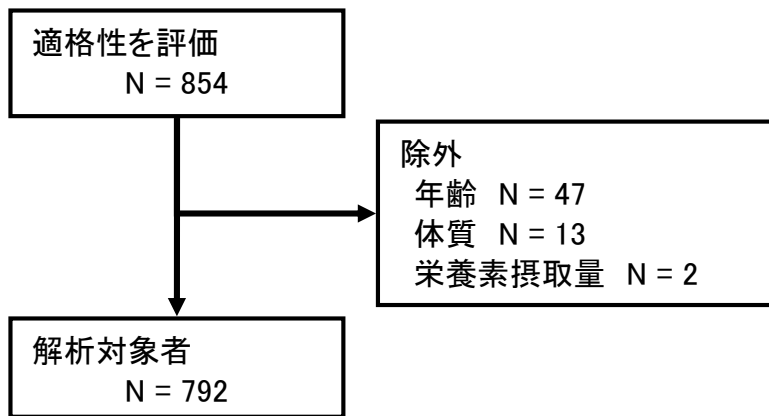


図 4 解析対象者選定フロー

4.2.7 統計処理

統計解析には R version 3.5.1 を用いた。

中医体質による年齢、身長、体重、BMI、エネルギー摂取量の多重比較検定は Tukey-Kramer 法で行った。中医体質による性別、運動習慣カテゴリーの比率の多重比較検定は Steel-Dwass 法で行った。また、エネルギー摂取量に影響を及ぼすと考えられる年齢、身長、体重、運動習慣を調整した調整済みエネルギー摂取量を算出し、Tukey-Kramer 法により多重比較検定を行った。さらに、線形重回帰分析法および部分最小二乗法により、体質 9 分類スコアによる BMI 値ならびにエネルギー摂取量の回帰モデルを構築した。統計学的有意水準は、両側検定で $p < 0.05$ とした。

4.2.8 多重検定法

本研究では、主要アウトカムである BMI、エネルギー摂取量、調整済みエネルギー摂取量の 3 つの変量について体質 9 分類のそれぞれの体質間に有意な差があるか検討した。ここで、質問票から得たデータを体質スコアにより 9 つの体質グループに分類し、全ての組み合わせにおいて有意な差があるか検討するため、多重検定法の一つである Tukey-Kramer の方法を用いた。本方法について以下に説明する。

いま、体質グループの数を $K (=9)$ とすると、体質グループの全ての組み合わせについて検定することになる。つまり、帰無仮説と対立仮説は

$$H_{ij}^0: \mu_i = \mu_j \quad H_{ij}^1: \mu_i \neq \mu_j$$

i および j はそれぞれ $1, 2, \dots, K$ グループ定義できるので、全ての組み合わせは $K(K-1)/2$ 通りとなる。

それぞれのグループの分散が等しいという仮定のもとで、 t 検定を行う。このとき検定統計量は、

$$t_{ij} = \frac{|\bar{x}_i - \bar{x}_j|}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j}\right) \widehat{\sigma}_{ij}^2}}$$

である。いま、通常の t 検定では

$$\begin{aligned} \widehat{\sigma}_{ij}^2 &= \frac{1}{(n_i - 1) + (n_j - 1)} \{(n_i - 1)\widehat{\sigma}_i^2 + (n_j - 1)\widehat{\sigma}_j^2\} \\ &= \frac{1}{(n_i - 1) + (n_j - 1)} \left\{ \sum_{m=1}^{n_i} (x_{im} - \bar{x}_i)^2 + \sum_{m=1}^{n_j} (x_{jm} - \bar{x}_j)^2 \right\} \end{aligned}$$

となる。ここで、 x_{im} はグループ i に属する測定値であり、その総数は n_i であり平均値を \bar{x}_i とする。

いま、全グループにおける分散を等価と仮定しているので、

$$\widehat{\sigma^2} = \frac{1}{n-K(K-1)/2} \sum_{i=1}^{K(K-1)/2} \sum_{m=1}^{n_i} (x_{im} - \bar{x}_i)^2$$

を用いて、統計量として

$$T_{ij} = \frac{|\bar{x}_i - \bar{x}_j|}{\sqrt{\left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j}\right) \widehat{\sigma^2}}}$$

を用いる。ここで、 T_{ij} は自由度 $n - K(K - 1)/2$ の t 分布に従うことを活用して検定を行う。

4.2.9 体質9分類スコアによるBMI値ならびにエネルギー摂取量の回帰モデル

4.2.8では表5の基準にしたがって解析対象者を9つの体質に分類した。一方で、それぞれの解析対象者を9種の体質スコアにより評価することもできる。そこで、2種類の多変量回帰分析法により、体質9分類スコアによるBMI値ならびにエネルギー摂取量の回帰モデルを構築した。 N 人の解析対象者について9種の体質スコア X_1, \dots, X_9 とBMI値あるいはエネルギー摂取量 Y が与えられたとすると、これらを行列により、

$$\mathbf{y} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{21} & \dots & x_{1M} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2M} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ x_{N1} & x_{N2} & \dots & x_{NM} \end{pmatrix}$$

と表すことができる。ここで、 $M = 9$ である。説明変数 X_1, \dots, X_9 の線形和で目的変数 Y を説明するために以下の線形モデルを構築する。

$$y = a_0 + a_1 X_1 + \dots + a_M X_M \quad (1)$$

このような線形式を推定する方法に線形重回帰分析法(MLR, Multiple Linear Regression Analysis), ならびに部分最小二乗法(PLS, Partial Least Squares)がある。

(a) 線形重回帰分析法 (MLR)

いま、定数項を含めた行列で多変量データを定義する。

$$\mathbf{X}_{M+1} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1j} & \dots & x_{1M} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_{i1} & \dots & x_{ij} & \dots & x_{iM} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_{N1} & \dots & x_{Nj} & \dots & x_{NM} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{y} = \begin{pmatrix} y_1 \\ \dots \\ y_i \\ \dots \\ y_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{pmatrix} b_0 \\ \dots \\ b_j \\ \dots \\ b_M \end{pmatrix}$$

ここで、 \mathbf{b} は回帰係数である。

$$\mathbf{X}_{M+1}^T \mathbf{X}_{M+1} \mathbf{b}_{M+1} = \mathbf{X}_{M+1}^T \mathbf{y}$$

となり、係数 \mathbf{b} は、上式をとくことにより達成される。

$$\mathbf{b}_{M+1} = (\mathbf{X}_{M+1}^T \mathbf{X}_{M+1})^{-1} \mathbf{X}_{M+1}^T \mathbf{y}$$

により求めることができ、最終的には以下の回帰モデルで表現することができる。

$$y = b_0 + b_1 X_1 + \dots + b_M X_M$$

(b) 部分最小二乗法(PLS)

線形重回帰分析ではサンプル数 N が説明変数の数 M により多いとき、理想的には $N > 3M$, おいて回帰モデルを構築する方法である。一方で、共線性、すなわち説明変量間に強い相関がある場合にも説明変数から目的変数を説明するモデルが実際との相関と矛盾することがある。PLS 法では、これらの 2 点を克服した線形モデルであり、サンプル数 N に比べて説明変数 M が非常に大きい場合においても適用可能である。

目的変数 \mathbf{y} が一つの性質により定量される場合のアルゴリズムを説明する。モデル式を式 (2), (3) に示す。

$$\mathbf{y} = \bar{\mathbf{y}} + \sum_{k=1}^A \mathbf{t}_k q_k + \mathbf{e} = \bar{\mathbf{y}} + \mathbf{T} \cdot \mathbf{q} + \mathbf{e} \quad (2)$$

$$\mathbf{X} = \bar{\mathbf{X}} + \sum_{k=1}^A \mathbf{t}_k \mathbf{p}_k^T + \mathbf{E} = \bar{\mathbf{X}} + \mathbf{T} \cdot \mathbf{P}^T + \mathbf{E} \quad (3)$$

ここで目的変数と説明変数は、潜在変数 \mathbf{t}_k により関連付けられており、(2), (3) について求められた潜在変数をもとに、それぞれを最小 2 定法に誤差を算出することにより、モデル式が得られる。なお、PLS モデル式において説明変数 \mathbf{X} により直接 \mathbf{y} を表現すると式(4)となる。

$$\mathbf{Y} = [\bar{\mathbf{y}} + (\bar{\mathbf{X}}^T \mathbf{W} (\mathbf{P}^T \mathbf{W})^{-1} \mathbf{q}) + [\mathbf{X}^T \mathbf{W} (\mathbf{P}^T \mathbf{W})^{-1} \mathbf{q}] \quad (4)$$

となり、最終的には、重回帰分析と同様に

$$y = b_0 + b_1 X_1 + \dots + b_M X_M$$

の形式で線形モデルが得られる。なお、式(3)における潜在変数の次元 A は、

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i^{(Obs)} - y_i^{(Pred)})^2}{\sum_{i=1}^N (y_i^{(Obs)} - \bar{y})^2}$$

により設定する。ここで、全体のデータから i 番目の目的変数 $y_i^{(Obs)}$ を除いて作成されたモデルに $\mathbf{x}_i^{(Obs)}$ を代入することにより得られた値を $y_i^{(Pred)}$ とする。この過程を全てについておこない Q^2 を因子数 $f=1,2,\dots$ について求め、最大の Q^2 が得られる因子の数を A とする。

4.3 結果

解析対象者の背景を表 7 に示した。解析対象者全体では、最も人数が多かった中医体質は

平和質，次いで気鬱質，陽虚質の順であった。最も人数が少なかった中医体質は血瘀質であった。男性比が最も高い中医体質は痰湿質，次いで気虚質の順であった。男性比の最も低い中医体質は血瘀質，次いで陽虚質であった。平和質と湿熱質の年齢，平和質と気鬱質の運動習慣に有意な差が見られた（それぞれ $p = 0.043$ ， $p = 0.000030$ ）。

男性では，最も人数が多かった中医体質は平和質，次いで気鬱質，気虚質の順であった。最も人数が少なかった中医体質は血瘀質であった。平和質と陽虚質の体重に有意な差が見られた（ $p = 0.0060$ ）。

女性では，最も人数が多かった中医体質は平和質，次いで陽虚質および気鬱質の順であった。最も人数が少なかった中医体質は痰湿質であった。痰湿質と湿熱質の年齢，平和質と血瘀質および平和質と気鬱質の運動習慣に有意な差が見られた（それぞれ $p = 0.023$ ， $p = 0.032$ ， $p = 0.00010$ ）。

表 7 解析対象者背景

		平和質	気虚質	陽虚質	陰虚質	痰湿質	湿熱質	血瘀質	気鬱質	特稟質
全体										
人数	(人)	318	55	105	33	30	33	25	131	62
男性比	(%)	43.1	60.0	25.7	36.4	63.3	42.4	8.0	40.5	37.1
年齢	平均値	39.1 ^a	36.5 ^{ab}	37.5 ^{ab}	37.3 ^{ab}	42.7 ^{ab}	33.0 ^b	35.9 ^{ab}	36.4 ^{ab}	36.9 ^{ab}
	SEM	0.65	1.37	0.86	1.65	2.11	1.19	1.58	0.91	1.38
身長	平均値	163.7	165.3	161.1	162.6	166.4	163.5	160.5	164.0	162.2
	SEM	0.49	1.17	0.767	1.407	1.62	1.52	1.34	0.74	1.20
体重	平均値	60.9 ^d	63.2 ^c	53.3 ^d	57.8 ^{cd}	66.8 ^c	59.1 ^{cd}	56.0 ^{cd}	59.6 ^c	59.4 ^{cd}
	SEM	0.77	2.55	0.97	1.92	1.82	1.95	1.99	1.05	1.58
運動	中央値	3 ^e	3 ^{ef}	3 ^{ef}	3 ^{ef}	3 ^{ef}	3 ^{ef}	2 ^{ef}	2 ^f	3 ^{ef}
習慣	1/4 分位	2	2	2	3	2	2	2	2	2
	3/4 分位	5	3.5	4	4	3	3	3	3	4
男性										
人数	(人)	137	33	27	12	19	14	2	53	23
年齢	平均値	40.7	38.1	40.0	35.5	42.3	35.8	35.5	39.9	40.3
	SEM	1.04	1.89	2.06	2.91	2.64	1.31	10.5	1.5	2.6
身長	平均値	170.9	170.4	171.2	169.2	171.2	171.2	175.0	172.2	170.9
	SEM	0.52	1.14	0.72	2.33	1.37	1.59	0.00	0.74	1.51
体重	平均値	69.4 ^h	69.0 ^{gh}	59.6 ^g	62.7 ^{gh}	70.2 ^{gh}	65.1 ^{gh}	63.5 ^{gh}	67.0 ^{gh}	68.2 ^{gh}
	SEM	1.04	3.5	1.85	3.06	2.27	2.56	1.5	1.38	2.31
運動	中央値	3	3	3	3	2	2.5	3.5	3	3
習慣	1/4 分位	2	2	2.5	3	2	1	3.25	2	2
	3/4 分位	4	3	3.5	4	3	3.75	3.75	4	3
女性										
人数	(人)	181	22	78	21	11	19	23	78	39
年齢	平均値	38.0 ^{ij}	34.0 ^{ij}	36.6 ^{ij}	38.4 ^{ij}	43.5 ⁱ	31.0 ^j	36.0 ^{ij}	34.1 ^{ij}	34.9 ^{ij}
	SEM	0.82	1.86	0.89	2.01	3.64	1.72	1.59	1.08	1.51
身長	平均値	158.3	157.5	157.6	158.9	158.1	157.7	159.2	158.4	157.1
	SEM	0.46	1.05	0.62	1.15	2.02	1.23	1.11	0.56	1.02

		平和質	気虚質	陽虚質	陰虚質	痰湿質	湿熱質	血瘀質	气鬱質	特稟質
体重 (kg)	平均値	54.4	54.5	51.1	55.0	61.0	54.6	55.4	54.6	54.3
	SEM	0.83	2.77	1.03	2.28	2.21	2.39	2.1	1.19	1.63
運動 習慣	中央値	3 ^k	3 ^{kl}	3 ^{kl}	3 ^{kl}	3 ^{kl}	3 ^{kl}	2 ^l	2 ^l	3 ^{kl}
	1/4分位	2	2	2	2	2.5	2.5	2	2	2
	3/4分位	5	3.75	4	4	3.5	3	3	3	4

a, b 異なるアルファベット間で有意差があることを示す ($p < 0.05$, Tukey–Kramer test).

c, d 異なるアルファベット間で有意差があることを示す ($p < 0.05$, Tukey–Kramer test).

e, f 異なるアルファベット間で有意差があることを示す ($p < 0.05$, Steel-Dwass test).

g, h 異なるアルファベット間で有意差があることを示す ($p < 0.05$, Tukey–Kramer test).

i, j 異なるアルファベット間で有意差があることを示す ($p < 0.05$, Tukey–Kramer test).

中医体質と BMI の関連を検討した結果を図 5, 中医体質とエネルギー摂取量の関連を検討した結果を図 6, 中医体質と調整済みエネルギー摂取量の関連を検討した結果を図 7 に示した. 解析対象者全体では, (1) 平和質と陽虚質, (2) 気虚質と陽虚質, (3) 陽虚質と陰湿質および(4) 陽虚質と痰湿質の BMI の間に有意な差が見られた (それぞれ $p = 0.00015$, $p = 0.0066$, $p = 0.00026$, $p = 0.046$, 図 5). エネルギー摂取量および年齢, 身長, 体重, 運動習慣を調整した調整済みエネルギー摂取量には有意な差は見られなかった (図 6, 図 7). 男性においても, (1) 平和質と陽虚質, (2) 気虚質と陽虚質および(3) 陽虚質と痰湿質の BMI に有意な差が見られた (それぞれ $p = 0.00098$, $p = 0.029$, $p = 0.040$, 図 5). エネルギー摂取量および調整済みエネルギー摂取量には有意な差は見られなかった (図 6, 図 7). 女性では, BMI, エネルギー摂取量および調整済みエネルギーのいずれについても中医体質による有意差は見られなかった (図 5, 図 6, 図 7).

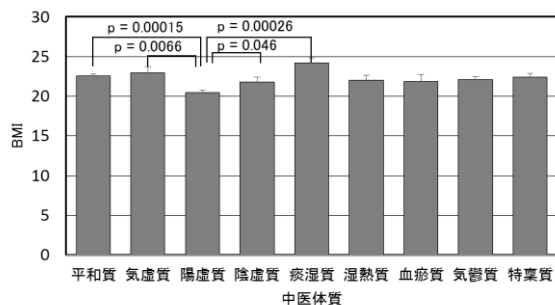
なお, エネルギー産生栄養素であるたんぱく質, 脂質, 炭水化物の摂取量についても検討したが, 解析対象者全体, 男性, 女性のいずれにおいても中医体質による有意な差は見られなかった (データ未掲載).

つづいて, 男女別に, BMI, エネルギー摂取量(粗値と調整値), と 9 種の体質のスコアの相関を検討した(図 8, 図 9). 男性と女性のいずれにおいて, 相関係数が 0.7 以上あるいは -0.7 以下の組み合わせが 5 対得られた. (1) エネルギー摂取量 (kcal) と調整済みエネルギー摂取量に正の相関(0.990, 0.989), (2) 平和質スコア(Heiwa)と気虚質スコア(Kikyō)において負の相関(男性, -0.799; 女性, -0.799), (3) 平和質スコア(Heiwa)と気鬱質スコア(Kiutsu)において負の相関(男性, -0.803; 女性, -0.798), (4) 気虚質スコア(Kikyō)と気鬱質スコア(Kiutsu)において正の相関(男性, 0.715; 女性, 0.722), (5) 痰湿質スコア(Tanshitsu)と湿熱質スコア(Shitsunetsu)において正の相関(男性, 0.759; 女性, 0.728)が得られた.

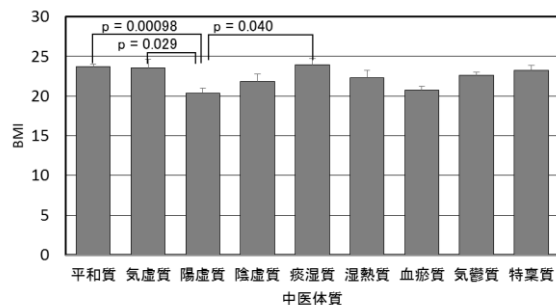
重回帰モデルならびに PLS モデルにより体質 9 分類スコアから BMI ならびにエネルギー摂取量 (粗値) を推定するモデルを構築した. 目的変数に BMI を設定した場合に有意な線形モデルが得られた. 重回帰モデルの F 検定において男女それぞれ $p = 5.171 \times 10^{-9}$, 4.699×10^{-15} であった. 一方, 目的変数をエネルギー摂取量とした場合には, 重回帰モデルの F 検定において, 男女それぞれの $p = 0.6913$, 0.3222 と有意な線形モデルは得られなかった. 目的変数を BMI とした場合の回帰係数を図 10 に示す. この図から重回帰モデルならびに PLS モデルにおいて係数に大きな違いがないことがわかる. すなわち, 本研究では, 説明変数間の共線性は多変量線形モデルに影響を与えていない. なお, PLS モデルで最大の Q^2 が得られた潜在変数の次元 A は, 男性で 4, 女性で 5 であった. 重回帰モデルにおいて, それぞれの体質スコアにおける t 統計量による有意性を検討した. 男女別にそれぞれ 4 種ならびに 3 種の体質スコアが統計的に有意に寄与する. また, 男女ともに痰湿質スコア(Tanshitsu)が BMI に $p < 0.001$ のレベルで正に寄与する. 陽虚質スコア(Yokyo)は BMI について, 男性では $p < 0.01$, 女性では $p < 0.001$ で共に負に寄与する. 一方で, 特稟質スコア(Tokuhin)

のみが，男女における寄与が負ならびに正になるという逆方向の寄与となった.

A. 全体



B. 男性



C. 女性

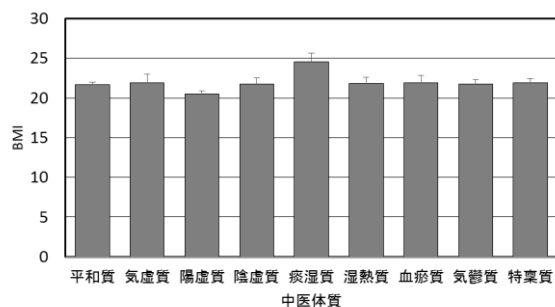
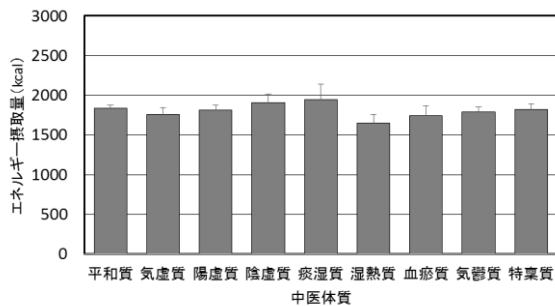


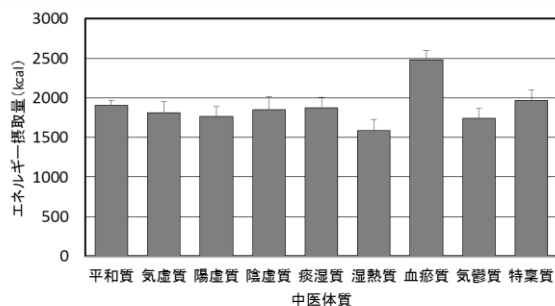
図 5 中医体質と BMI の関係

平均値 (SEM). 多重比較検定は Tukey-Kramer 法で行った.

A. 全体



B. 男性



C. 女性

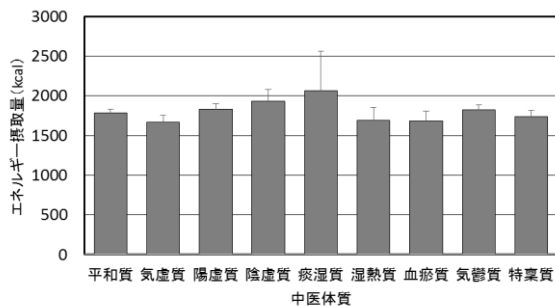
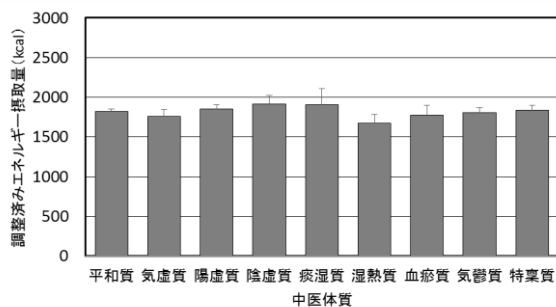


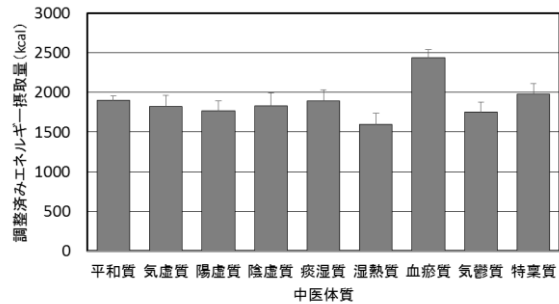
図 6 中医体質とエネルギー摂取量の関係

平均値 (SEM). 多重比較検定は Tukey-Kramer 法で行った.

A. 全体



B. 男性



C. 女性

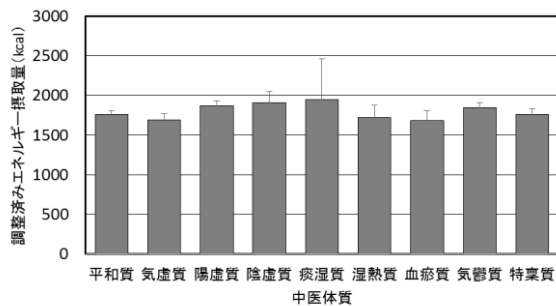


図 7 中医体質と調整済みエネルギー摂取量の関係

平均値 (SEM). 年齢, 身長, 体重, 運動習慣によりエネルギー摂取量を調整した. 多重比較検定は Tukey-Kramer 法で行った.

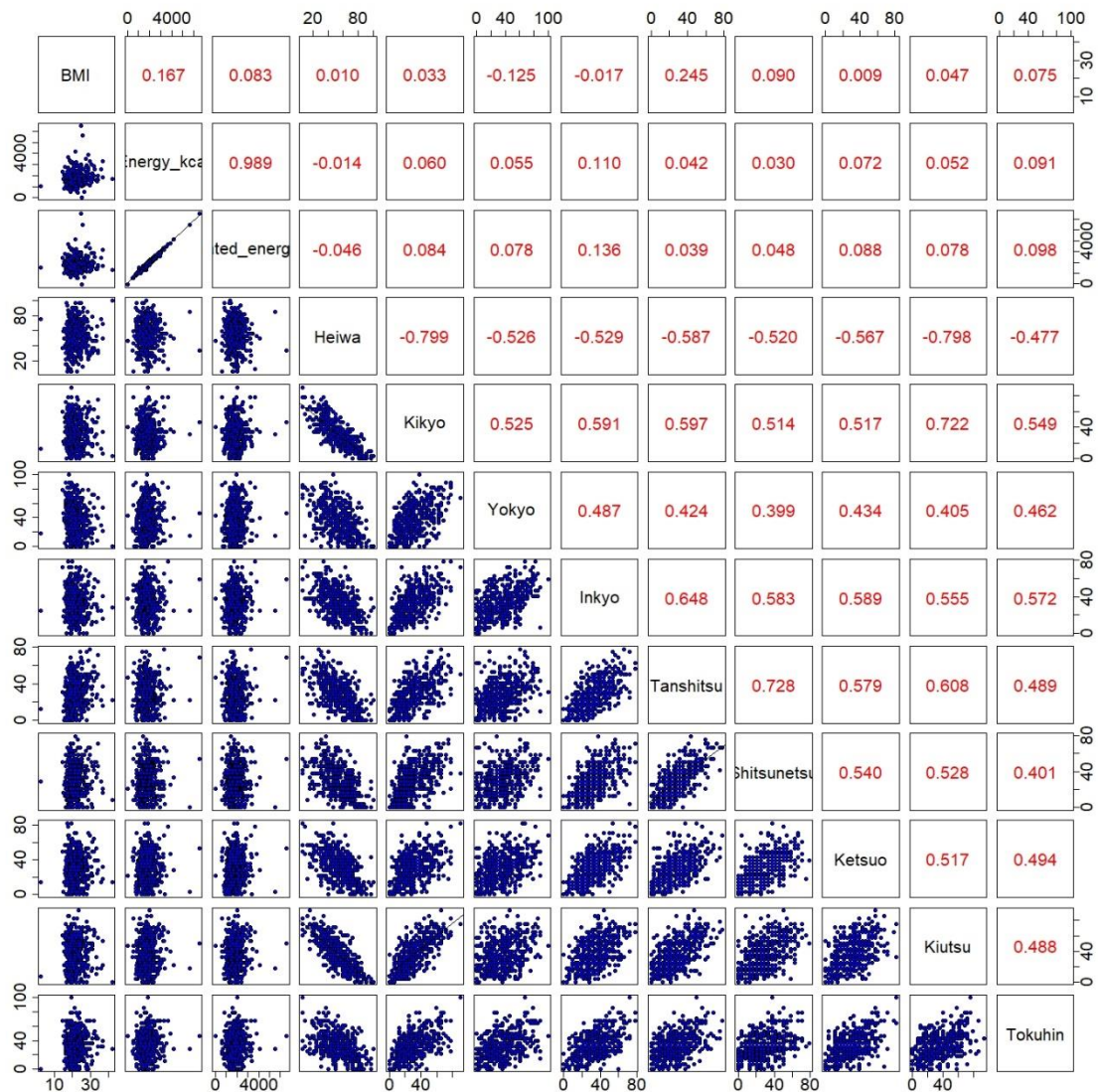


図 8 女性における BMI, エネルギー摂取量(粗値と調整値), と 9 種の体質のスコアの相関。
 Energy_kcal, エネルギー摂取量, (kcal) ; Estimated_energy_kcal, 調整済みエネルギー摂取量
 (kcal) ; 体質 9 分類スコア, Heiwa, 平和質スコア; Kikyo, 気虚質スコア; Yokyo, 陽虚質ス
 コア; Inkyo, 陰虚質スコア; Tanshitsu, 痰湿質スコア; Shitsunetsu, 湿熱質スコア; Ketsuo, 血
 瘀質スコア; Kiutsu, 気鬱質スコア; Tokuhin, 特稟質スコア。

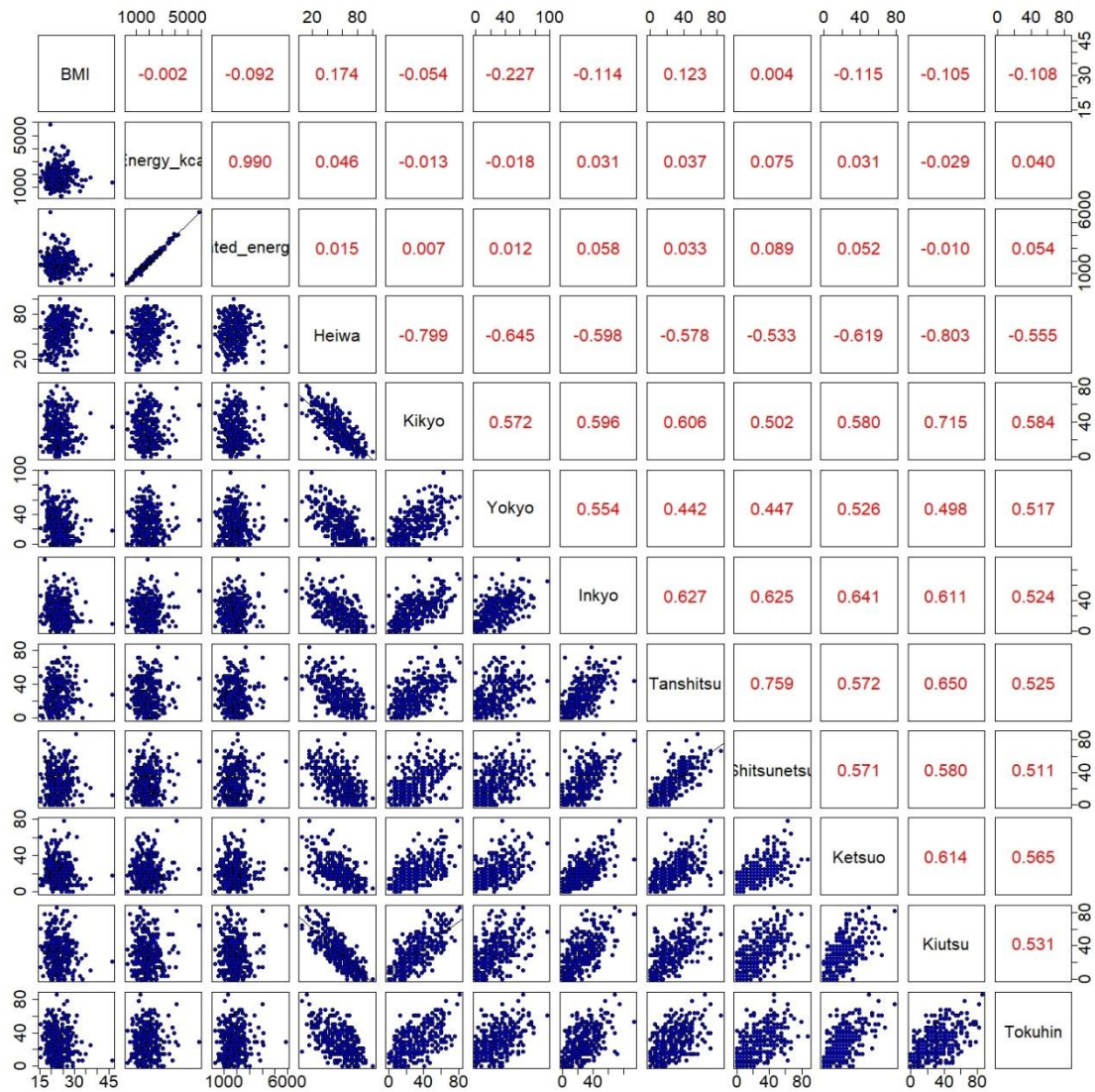


図 9 男性における BMI, エネルギー摂取量(粗値と調整値), と 9 種の体質のスコアの相関。
 : Energy_kcal, エネルギー摂取量, (kcal) ; Estimated_energy_kcal, 調整済みエネルギー摂取量 (kcal) ; 体質 9 分類スコア, Heiwa, 平和質スコア; Kikyo, 気虚質スコア; Yokyo, 陽虚質スコア; Inkyo, 陰虚質スコア; Tanshitsu, 痰湿質スコア; Shitsunetsu, 湿熱質スコア; Ketsuo, 血瘀質スコア; Kiutsu, 気鬱質スコア; Tokuhin, 特稟質スコア.

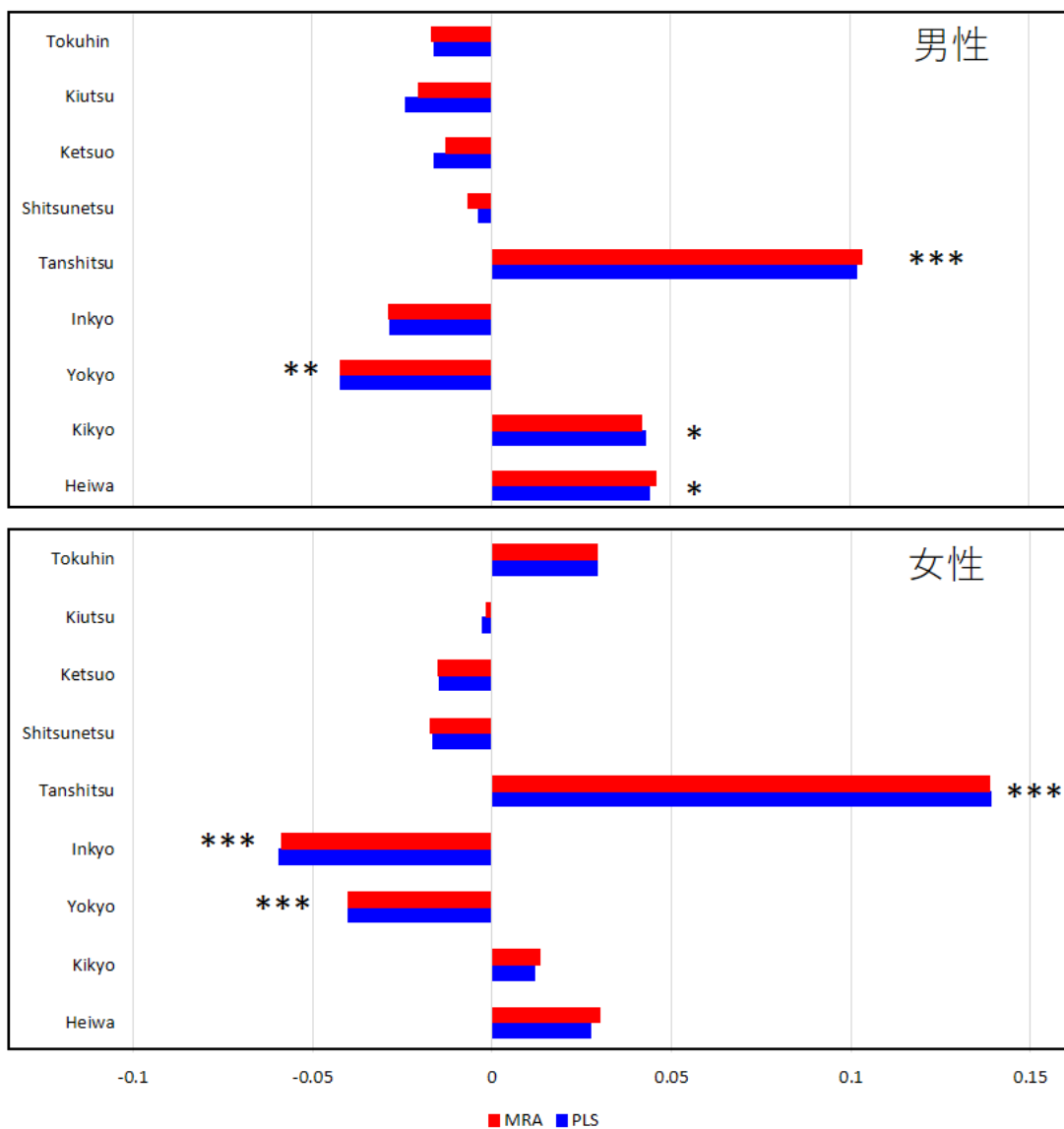


図 10 重回帰モデルならびに PLS モデルにおける BMI に関する体質 9 分類スコアの係数有意水準*, **, および***はそれぞれ, $p < 0.05$, $p < 0.01$, および $p < 0.001$ と対応する.

4.4 考察

本研究において、日本では男性で中医体質により BMI が異なる一方、女性においては中医体質による BMI の有意差が見られないことを示した。また、男性、女性のいずれにおいても、中医体質によるエネルギー摂取量に有意な差がないことを示した。これらの結果から、日本の男性においては、エネルギー摂取量と独立して、中医体質は BMI に影響を及ぼすことが示された。

本研究では、男性の陽虚質で平和質、気虚質および痰湿質よりも BMI が有意に低いという結果が得られた（図 5）。これは、陽虚質は肥満のオッズ比が低く、やせのオッズ比が高いという朱の報告 [65] や陽虚質では皮下脂肪型肥満のオッズ比が低いという張らの報告 [66] と矛盾しないことから、陽虚質はやせになりやすい体質である可能性がより支持されたといえる。一方、女性では中医体質と BMI に有意な関連は見られなかった（図 5）。陽虚質は冷えを特徴とする中医体質 [62] - [64] である。本研究において陽虚質は虚血質に次いで男性比の低く、女性の人数が多い中医体質（表 7）である。これは、日本人の冷え症を自覚する割合が男性よりも女性の方が高いという報告 [68], [69]) と矛盾しないが、女性の冷えの自覚が中医体質判断に強く影響し、他の中医体質傾向を持つ不均一な群となっているかもしれない。

本研究においては BMI が平和質より有意に高い中医体質はなく、陰虚質および痰湿質では肥満のオッズ比が有意に高いという朱らの報告 [65] や平和質と比較して痰湿質では内臓脂肪型肥満、皮下脂肪型肥満いずれのオッズ比も有意に高いという張らの報告 [66] と矛盾している。この矛盾は、本研究の解析対象者は標準的な日本人と比べて BMI が低い傾向にあることが原因であるかもしれない。平成 29 年国民健康・栄養調査報告によると、20 歳以上の日本人男性の BMI 平均値は 23.8、やせに相当する BMI 18.5 未満の割合は 4.0%、肥満に相当する BMI 25 以上の割合は 30.7%、日本人女性の BMI 平均値は 22.6、やせの割合は 10.3%、肥満の割合は 21.9% である [70]。それに対して、本研究の解析対象者の男性の BMI 平均は 23.1、やせの割合は 8.4%、肥満の割合は 27.8%、女性の BMI 平均は 21.6、やせの割合は 20.1%、肥満の割合は 16.3% であった。

男女のいずれにおいてもエネルギー摂取量の粗値と調整値の正の相関が高かったこと（図 8, 図 9）から、年齢、身長、体重、運動習慣のエネルギー摂取量に及ぼす影響は限定的であると考えられた。中医体質 9 分類の考え方として、平和質は心身ともにバランスの取れた理想的な状態であるのに対し、その他 8 種の偏頗体質は何らかの偏りのある改善すべき状態である。本研究では男女のいずれにおいても平和質スコアとそれ以外の 8 種の体質スコアはすべて逆相関しており（図 8, 図 9）、基本となる考え方と矛盾しない。8 種の偏頗体質のスコア間では、男女のいずれにおいても気虚質スコアと気鬱質スコアおよび痰湿質スコアと湿熱質スコアが高い正の相関を示した（図 8, 図 9）。気虚質スコアと気鬱質スコアが高い正相関を示すという結果は、気虚質は血瘀質と、気鬱質は陰虚質と関連づくという山森らの報告 [64] と矛盾しているように見える。しかし、山森らの CCMQ-J の 60 項目の

質問のクラスター分析では、気虚質と気鬱質にかかわる 7 項目の質問 (Q6 静けさが好きで、人と話をするのもおっくうですか, Q7 話し声は弱々しいですか, Q9 憂鬱になったり、気が沈む感じですか, Q10 精神が緊張したり、イライラしますか, Q11 感傷的になったり、涙もろいですか, Q12 怖がりやすく、不安感がありますか, Q15 無意識によくため息をつきますか) がクラスターを形成していることも報告しており [64]、本研究においてはこのクラスターの影響が強く出ていた可能性が考えられる。なお、そのクラスターに含まれる Q7 と Q9 は平和質スコアの算出にも使用する項目であり、本研究で平和質スコアと気虚質スコア、平和質スコアと気鬱質スコアが高い負の相関を示したことも矛盾しない (図 8, 図 9)。一方、痰湿質スコアと湿熱質スコアが高い正の相関を示すという結果は、痰湿質は湿熱質と関連づくという山森らの報告 [64] を支持するものである。

男女のいずれにおいても体質 9 分類スコアからエネルギー摂取量を推定する有意な線形モデルが得られなかったことは、体質 9 分類間でエネルギー摂取量に有意な差が見られなかったこと (図 6) と矛盾しない。一方、体質 9 分類スコアから BMI を推定する線形モデルについては男女のいずれにおいても有意な線形モデルが得られたが、体質 9 分類間での BMI 比較では男性のみ有意な差が見られた (図 5)。BMI に最も大きく寄与するのは痰湿質スコアであり (図 10)、男女とも最も BMI の高い体質も痰湿質であった (図 5) が、女性において痰湿質が最も人数の少ない体質であった。これらのことから、体質と BMI との関係に性別による違いがあるのではなく、女性で十分な検出力が得られなかった可能性が考えられる。

痰湿質は水の異常代謝物である痰が体内に蓄積した状態であるとされており、太った人に多い体質とされているため、痰湿質スコアが BMI の回帰モデルに大きく正に寄与することは妥当であると考えられる。痰湿質スコアにかかわる質問には、Q58 お腹が太ってブヨブヨしていますかという過体重・肥満を直接想起させる質問が含まれている。それに対して、陽虚質はエネルギーである陽が不足して冷えやすい状態とされているが、体格の特徴づけはされておらず、陽虚質スコアにかかわる質問にもやせを直接想起させる質問は含まれていない。そのため、陽虚質スコアの負の寄与は間接的な関係であると考えられる。一方、陰虚質は体内水分が不足して熱のこもった状態であるとされ、陰虚スコアにかかわる質問にやせを直接想起させる質問は含まれていないものの、やせ型の人に多い体質とされている。陰虚質スコアは女性でのみ BMI の回帰モデルに有意な負の寄与を示したが、男性では陰虚質は血瘀質に次いで人数の少ない体質であったことから、十分な検出力が得られなかった可能性が考えられる。

本研究の強みは、日本における中医体質と BMI の関係を検討した最初の研究であるとともに、世界で初めて中医体質とエネルギー摂取量を検討した研究であることである。中医体質は、生活習慣病リスク対策を始めとした疾患予防、健康維持に役立つことが考えられる。日本人を対象とした中医体質研究は、濱舘らによる黒酢摂取による陽虚質スコアおよび特稟質スコアの低減の報告 [71]、許らによる乳酸菌飲料 ANP71 摂取による平和質スコアの

昇と気虚質スコア、陽虚質スコア、陰虚質スコア、痰湿質スコア、湿熱質スコアおよび気鬱質スコアの低減の報告 [72]などがあるが、報告は少ない。本研究は、日本の現在の状態を明らかにしたものであり、今後の中医体質研究の基礎となるものである。

本研究の弱みは、インターネットを通じた回答データ取得を行ったことにより、いくつかのバイアスの可能性が否定できないことである。インターネットを使った募集、回答であるため、本研究の解析対象者は、日本の年齢別人口構成比を反映しない高齢者割合の少ない集団である。また、得られた回答データはすべて自己申告であり、正誤や精度は不明である。これらのことが研究結果に大きな影響を及ぼしている可能性は否定できない。ただし、本研究では同じ回答となるダミー質問を複数配置することにより、回答の信頼性を確認している。また、本研究は横断研究であるため、因果関係について議論することはできない。中医体質がBMIに影響を及ぼすものかについて明らかにするためには、日本の年齢別人口構成比などを考慮したさらなる大規模な研究が必要であるが、本研究はその基盤として重要な位置づけにあると期待される。

第5章 総括

5.1 第2章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー（その1）まとめ

認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクとの関連を検討した適格研究14研究のうち、茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は7研究、認知機能・2時点での認知機能差との関連を検討した適格研究11研究のうち、茶摂取が有意な認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示す結果を含む研究は8研究だった。これらの結果は、茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクを低減させる可能性を否定するものではなく、認知機能の高値・認知機能低下の抑制と関連することを示唆すると考えられる。

5.2 第3章 茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビュー（その2）まとめ

緑茶摂取と認知症・AD・認知機能障害・MCIのリスクとの関係を検討した適格研究8研究のうち、緑茶摂取が有意にリスクを低下させることを示す結果を含む研究は6研究だった。この結果は、緑茶摂取が認知症・AD・認知機能障害・MCIを予防するかもしれない可能性を示唆すると考えられる。

5.3 第4章 中医体質、エネルギー摂取量およびBMIに関する研究まとめ

本研究において、日本では男性で中医体質によりBMIが異なる一方、女性においては中医体質によるBMIの有意差が見られないことを示した。また、男性、女性のいずれにおいても

も、中医体質によるエネルギー摂取量に有意な差がないことを示した。これらの結果から、日本の男性においては、エネルギー摂取量と独立して、中医体質はBMIに影響を及ぼすことが示された。日本人を対象とした中医体質研究の報告はまだ少ない。本研究は、日本の現在の状態を明らかにしたものであり、今後の中医体質研究の基礎となるものである。

5.4 今後の展望

茶摂取と認知症リスクに関するシステマティック・レビューにおいては、現時点では研究間の異質性および高い質の研究数の少なさによりメタ・アナリシスは実施しないと判断した。今後の研究領域の発展により、同じ種類の茶摂取と類似の基準で判断された認知症・AD・認知機能障害・MCI等の研究数が増えれば、メタ・アナリシスまたはメタ回帰解析が可能となり、茶摂取の効果を定量的に評価することができるようになる可能性がある。

中医体質、エネルギー摂取量およびBMIに関する研究においては、クラウドソーシングを利用することで、効率的にデータを取得することができた。将来、多くの日本人を対象に中医体質9分類の割合や分布が調べられることで、様々な疾患リスクや生活習慣との関係が明らかになり、日本人の疾患予防や健康維持に役立つことが期待される。本研究では、日本の男性において中医体質はエネルギー摂取量と独立してBMIに影響を及ぼすことが示唆されたが、まだ食生活や食品摂取の影響ではないと結論づけることはできない。ある種の脂肪酸、茶や牛乳、ナッツのような食品の摂取が肥満の予防や回復に役立つという報告がある[73]が、今回の検討で用いたFFQg Ver. 5は栄養素摂取量の推定のため設計された質問群であるため、食品そのものの影響の検討には適しているとは言えない。中医体質とBMIの関係に食生活や食品がどのように影響を及ぼすかを解明するためには、食品摂取頻度調査以外の食事調査法の実施の検討も含め、さらなる研究が必要である。

茶摂取量の調査については、携帯端末による写真撮影を活用した摂取量調査方法を開発できれば、茶の濃度を加味したより信頼性の高いデータ取得が可能となるため、研究の質の向上が見込まれる。

5.5 産業界での活用

企業、産業界は事業を行い、利益を上げることのみを追求し、世界の動向に無頓着でいるのではなく、社会の一員として振る舞うことが求められている。持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals (SDGs)）は、2030年までに持続可能でよりよい世界を目指す国際目標として、2001年に策定された。SDGsには国際機関や各国政府だけでなく、企業、経済界も積極的に参画することが求められている。SDGsは17の目標、169のターゲットから構成されており、目標3「健康・福祉」のターゲット3.4ではNCDsの予防や治療を通じて、2030年までに若年死亡率を3分の1減少させることが盛り込まれている。NCDsを予防できる食生活や食品摂取が明らかになれば、お客様のニーズや嗜好にあった商品・サービスを開発、提供することで、食品企業や食品業界に世界に広がる新しいビジネス

スのチャンスを生むことができる。また食品企業や食品業界が SDGs に積極的に取り組んでいることを内外に知らせることができ、企業価値やブランド価値を向上させ、お客様や社会からの信頼を得ることにもつながる。

また、2015年の機能性表示食品制度の施行により、システマティック・レビューという手法を深く理解することが日本の健康食品販売企業にとって重要な課題となっている。機能性表示食品制度とは、事業者が食品の安全性と機能性に関する科学的根拠などの必要な事項を、販売前に消費者庁長官に届け出れば、機能性を表示することができる制度である [74]。機能性表示食品の届出における機能性は、最終製品の臨床試験、あるいは最終製品又は機能性関与成分に関する研究レビューによって科学的根拠を説明するとされている。ここでいう「研究レビュー」とは盲検化されたランダム化比較試験のシステマティック・レビューそのものである。この制度が施行される以前には、システマティック・レビューは医療において診断方法や治療法を評価するために広く用いられていたが、食品の機能性評価の方法としてはほとんど用いられてこなかった。そのため、機能性表示食品の届け出の質を確保するため、健康食品業界ではシステマティック・レビューを実施できる人材の育成が喫緊の課題となっている。本研究のシステマティック・レビューは茶・緑茶飲料そのものを暴露因子、認知症等の疾患をアウトカム、適格研究を観察研究としているため、直接機能性表示食品の届け出に使えるものではない。しかし、食品製造・販売企業内で実施された例として企業内の人材育成に寄与し、新たな機能性表示食品の届け出に際して、質の高い科学的根拠に裏付けられた商品をお客様へ提供する礎となった。今後も、アカデミアと企業が協働することで、必要とされる人材育成が活発化することが期待される。

謝辞

本研究を進めるに当たり、主指導教員である奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 計算システムズ生物学研究室 教授の金谷重彦先生に貴重な御指導および御鞭撻を賜りました。厚く御礼を申し上げます。また、研究発表及び博士論文作成に当たり、貴重な御助言を賜りました副指導教員であるユビキタスコンピューティングシステム研究室 教授 安本慶一先生、計算システムズ生物学研究室 准教授 MD. ALTAF-UL-AMIN 先生、准教授 小野直亮先生、助教 黄銘先生に深く感謝いたします。

第3章 中医体質、エネルギー摂取量およびBMIに関する研究にご協力して下さった参加者の皆様、クラウドソーシングによるデータ収集のご指導をして下さった奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 知能コミュニケーション研究室 教授 中村哲先生、同研究室 助教 田中宏季先生、中医体質に関して様々な御助言を戴きました金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 臨床研究開発補完代替医療学講座 教授 鈴木信孝先生、同講座 助教 許鳳浩先生、共同研究者であるサントリーグローバルイノベーションセンター株式会社 村山宣人氏、渡辺斉志氏に心より御礼を申し上げます。

研究業績

査読付き論文

1. S. Kakutani, H. Watanabe, N. Murayama. "Green Tea Intake and Risks for Dementia, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Impairment: A Systematic Review.," *Nutrients*, vol. 11, no. 5, p. 1165. 2019..
2. 徳田 (角谷) 佐紀, 田中 宏季, 中村 哲, 村山 宣人, 許鳳浩, 上馬場 和夫, 鈴木 信孝, 金谷 重彦."中医体質と生活習慣病リスクファクターの関連性に関する横断的研究.," *日本補完代替医療学会誌*, 第 16 巻, 第 2 号, p. 95-104., 2019.

査読付き国際学会発表

1. S. Tokuda, H. Watanabe, S. Kanaya, N. Murayama, S. Sasaki. "Association between Tea Consumption and Dementia and Cognitive Function: A systematic Review of Observational Studies.," The 7th Asian Congress of Dietetics, 2018.

引用文献

- [1] World Health Organization, "Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020.," 2013. [Online]. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf;jsessionid=FECBAF2811E9442583E923EE29EF0D44?sequence=1.
- [2] 厚生労働省, "平成 29 年度 厚生労働白書－社会保障と経済成長－ 第 8 章 健康で安全な生活の確保 第 4 節 がん・生活習慣病 (NCDs (非感染性疾患))、アレルギー疾患等対策の総合的かつ計画的な推進," 2017. [オンライン]. Available: <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/17/dl/all.pdf>.
- [3] 内閣府, "令和 2 年版高齢社会白書," 2020. [オンライン]. Available: https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/zenbun/02pdf_index.html.
- [4] World Health Organization, "Dementia, Fact Sheet on Dementia.," 2019. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [5] 内閣府, "平成 29 年度高齢社会白書," 2017. [オンライン]. Available: <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/zenbun/index.html>.
- [6] World Health Organization, "Noncommunicable diseases.," 2018. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.

- [7] 厚生労働省, “国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針 厚生労働省告示第四百三十号.,” 2012. [オンライン]. Available: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkounippon21_01.pdf.
- [8] G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta, S. G. Costafreda, J. Huntley, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, C. Cooper, N. Fox, L. N. Gitlin, R. Howard, H. C. Kales, E. B. Larson, K. Ritchie, K. Rockwood, E. L. Sampson, Q. Samus, L. S. Schneider, G. Selbæk, L. Teri and N. Mukadam, "Dementia prevention, intervention and care.," *Lancet*, vol. 390, no. 10113, p. 2673–2734, 2017.
- [9] 「日本人の食事摂取基準」策定検討会, “日本人の食事摂取基準（2020年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書,” 2019. [オンライン]. Available: <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>.
- [10] C. Santos, J. Costa, J. Santos, A. Vaz-Carneiro and N. Lunet, "Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis.," *J Alzheimers Dis.*, vol. 20 Suppl 1, p. S187–S204., 2010.
- [11] Y.-S. Kim, S. Kwak and S.-K. Myung, "Caffeine intake from coffee or tea and cognitive disorders: a meta-analysis of observational studies.," *Neuroepidemiology.*, vol. 44, no. 1, p. 51–63., 2015.
- [12] F. Panza, V. Solfrizzi, M. R. Barulli, C. Bonfiglio, V. Guerra, A. Osella, D. Seripa, C. Sabbà, A. Pilotto and G. Logroscino, "Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systematic review.," *J Nutr Health Aging.*, vol. 19, p. 313–328., 2015.
- [13] N. Braidy, B.-E. Jugder, A. Poljak, T. Jayasena, H. Mansour, S. M. Nabavi, P. Sachdev and R. Grant, "Resveratrol as a Potential Therapeutic Candidate for the Treatment and Management of Alzheimer's Disease.," *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 16, no. 17, p. 1951–1960, 2016.
- [14] S. Mandel, M. B. Youdim, “Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases.,” *Free Radic Biol Med.*, vol. 37, no. 3, p. 304–17., 2004.
- [15] R. Aneja, K. Odoms, A. Denenberg and H. Wong, "Theaflavin, a black tea extract, is a novel anti-inflammatory compound.," *Crit Care Med.*, vol. 32, no. 10, p. 2097–103., 2004.

- [16] G. Grelle, A. Otto, M. Lorenz, R. F. Frank, E. E. Wanker and J. Bieschke, "Black Tea Theaflavins Inhibit Formation of Toxic Amyloid- β and α -Synuclein Fibrils.," *Biochemistry*, vol. 50, no. 49, p. 10624 – 10636., 2011.
- [17] J. Zhan, S. Cai, J. Li, L. Xiong, L. Tian, J. Liu, J. Huang and Z. Liu, "Neuroprotective Effects of Theaflavins Against Oxidative Stress-Induced Apoptosis in PC12 Cells.," *Neurochem Res.*, vol. 41, no. 12, p. 3364 – 3372., 2016.
- [18] H.-F. He, "Research progress on theaflavins: efficacy, formation, and preparation.," *Food Nutr Res.*, vol. 61, no. 1, p. 1344521, 2017.
- [19] E. von Elm, D. A. Altman, M. Egger, S. J. Pocock, P. C. Gøtzsche, J. P. Vandenbroucke and STROBE Initiative, "Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.," *BMJ*, vol. 335, no. 7624, p. 806 – 808., 2007.
- [20] M. Noguchi-Shinohara, S. Yuki, C. Dohmoto, Y. Ikeda, M. Samuraki, K. Iwasa, M. Yokogawa, K. Asai, K. Komai, H. Nakamura and M. Yamada, "Consumption of Green Tea, but Not Black Tea or Coffee, Is Associated with Reduced Risk of Cognitive Decline.," *PLoS One*, vol. 9, no. 5, p. e96013., 2014.
- [21] M.-N. Vercambre, C. Berr, K. Ritchie and J. H. Kang, "Caffeine and cognitive decline in elderly women at high vascular risk.," *J Alzheimers Dis.*, vol. 35, no. 2, p. 413 – 421., 2013.
- [22] L. Feng, J. Li, T.-P. Ng, T.-S. Lee, E.-H. Kua and Y. Zeng, "Tea drinking and cognitive function in oldest-old Chinese.," *J Nutr Health Aging*, vol. 16, no. 9, p. 754 – 758., 2012.
- [23] L. Qiu, J. Sautter and D. Gu, "Associations between frequency of tea consumption and health and mortality: evidence from old Chinese.," *Br J Nutr.*, vol. 108, no. 9, pp. Br J Nutr. 2012 Nov 14;108(9):1686-97., 2012.
- [24] L. Arab, M. L. Biggs, E. S. O'Meara, W. T. Longstreth, P. K. Crane and A. L. Fitzpatrick, "Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: the Cardiovascular Health Study.," *J Alzheimers Dis.*, vol. 27, no. 3, p. 553 – 566., 2011.
- [25] M. H. Eskelinen, T. Ngandu, J. Tuomilehto, H. Soininen and M. Kivipelto, "Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study.," *J Alzheimers Dis.*, vol. 16, no. 1, p. 85 – 91., 2009.

- [26] T.-P. Ng, L. Feng, M. Niti, E.-H. Kua and K.-B. Yap , "Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults.," *Am J Clin Nutr.*, vol. 88, no. 1, p. 224–231., 2008.
- [27] Q. Dai, A. R. Borenstein, Y. Wu, J. C. Jackson and E. B. Larson, "Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project.," *Am J Med.*, vol. 119, no. 9, p. 751–759., 2006.
- [28] M. A. Rogers and D. G. Simon, "A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease.," *Age Ageing*, vol. 28, no. 2, p. 205–209., 1999.
- [29] D. P. Forster, A. J. Newens, D. W. Kay and J. A. Edwardson, "Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England.," *J Epidemiol Community Health*, vol. 49, no. 3, p. 253–258., 1995.
- [30] L. Yang, X. Jin, J. Yan, Y. Jin, W. Yu, H. Wu and S. Xu, "Prevalence of dementia, cognitive status and associated risk factors among elderly of Zhejiang province, China in 2014.," *Age Ageing*, vol. 45, no. 5, p. 708–712. , 2016.
- [31] W. Shen, Y. Xiao, X. Ying, S. Li, Y. Zhai, X. Shang, F. Li, X. Wang, F. He and J. Lin, "Tea Consumption and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study among Chinese Elderly.," *PLoS One*, vol. 10, no. 9, p. e0137781., 2015.
- [32] H.-Y. Kong, D. M. Cheng, W. Pang, S.-D. Sun, J. Liu, C.-G. Huang and Y.-G. Jiang, "Homocysteine levels and cognitive function scores measured with MMSE and BCAT of middle-aged and elderly subjects in Tianjin City.," *J Nutr Health Aging*, vol. 17, no. 6, p. 527–532., 2013.
- [33] L. Xu, C. Q. Jiang, T. H. Lam, B. Liu, Y. L. Jin, T. Zhu, W. S. Zhang, K. K. Cheng and G. N. Thomas, "Short or long sleep duration is associated with memory impairment in older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study.," *Sleep*, vol. 34, no. 5, p. 575–580., 2011.
- [34] C. Butchart, J. Kyle, G. McNeill, J. Corley, A. J. Gow, J. M. Starr and I. J. Deary, "Flavonoid intake in relation to cognitive function in later life in the Lothian Birth Cohort 1936.," *Br J Nutr.*, vol. 106, no. 1, p. 141–148., 2011.
- [35] Z. Wang, B. Dong, G. Zeng, J. Li, W. Wang, B. Wang and Q. Yuan, "Is there an association between mild cognitive impairment and dietary pattern in Chinese elderly? Results from a cross-sectional population study.," *BMC Public Health*, vol. 10, p. 595., 2010.

- [36] L. Feng, X. Gwee, E.-H. Kua and T.-P. Ng, "Cognitive function and tea consumption in community dwelling older Chinese in Singapore.," *J Nutr Health Aging*, vol. 14, no. 6, p. 433–438., 2010.
- [37] C.-Q. Huang, B.-R. Dong, Y.-L. Zhang, H.-M. Wu and Q.-X. Liu, "Association of cognitive impairment with smoking, alcohol consumption, tea consumption, and exercise among Chinese nonagenarians/centenarians.," *Cogn Behav Neurol*, vol. 22, no. 3, p. 190–196., 2009.
- [38] E. Nurk, H. Refsum, C. A. Drevon, G. S. Tell, H. A. Nygaard, K. Engedal and A. D. Smith , "Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance.," *J Nutr.*, vol. 139, no. 1, p. 120–127., 2009.
- [39] A.-V. Chin, D. J. Robinson, H. O'Connell, F. Hamilton, I. Bruce, R. Coen, B. Walsh, D. Coakley, A. Molloy, J. Scott, B. A. Lawlor and C. J. Cunningham , "Vascular biomarkers of cognitive performance in a community-based elderly population: the Dublin Healthy Ageing study.," *Age Ageing*, vol. 37, no. 5, p. 559–564., 2008.
- [40] S. Kuriyama, A. Hozawa, K. Ohmori, T. Shimazu, T. Matsui, S. Ebihara, S. Awata, R. Nagatomi, H. Arai and I. Tsuji, "Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1.," *Am J Clin Nutr.*, vol. 83, no. 2, p. 355–361., 2006.
- [41] M. J. Jarvis, "Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance?," *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 110, no. 1–2, p. 45–52., 1993.
- [42] X. Chen, Y. Huang and H. G. Cheng, "Lower intake of vegetables and legumes associated with cognitive decline among illiterate elderly Chinese: a 3-year cohort study.," *J Nutr Health Aging*, vol. 16, no. 6, p. 549–552., 2012.
- [43] Y. Zhou, J. H. Flaherty , C.-Q. Huang , Z.-C. Lu and B.-R. Dong, "Association between body mass index and cognitive function among Chinese nonagenarians/centenarians.," *Dement Geriatr Cogn Disord.*, vol. 30, no. 6, p. 517–524., 2010.
- [44] F. Hashimoto, G.-I. Nonaka and I. Nishioka, "Tannins and Related Compounds. CXIV. Structure of Novel Fermentation Products, Theogallinin, Theaflavinin and Desgalloyl Theaflavinin from Black Tea, and Changes of Tea Leaf Polyphenols during Fermentation.," *Chem Pharm Bull.*, vol. 40, no. 6, p. 1383–1389., 1992.

- [45] 田中 隆. “植物ポリフェノールに関する化学的研究とその紅茶色素生成機構解明への展開.” *YAKUGAKU ZASSHI*, 第 128 卷, 第 8 号, p. 1119–1131., 2008.
- [46] E. Mancini, C. Beglinger, J. Drewe, D. Zanchi, U. E. Lang and S. Borgwardt, "Green tea effects on cognition, mood and human brain function: A systematic review.," *Phytomedicine*, vol. 34, p. 26–37., 2017.
- [47] K. Fischer, D. Melo van Lent, S. Wolfsgruber, L. Weinhold, L. Kleineidam, H. Bickel, M. Scherer, M. Eisele, H. van den Bussche, B. Wiese, H.-H. König, S. Weyerer, M. Pentzek, S. Röhr, W. Maier, F. Jessen, M. Schmid, S. G. Riedel-Heller and M. Wagner, "Prospective Associations between Single Foods, Alzheimer's Dementia and Memory Decline in the Elderly.," *Nutrients*, vol. 10, no. 7, pii: E852., 2018.
- [48] Y. Tomata, K. Sugiyama, Y. Kaiho, K. Honkura, T. Watanabe, S. Zhang, Y. Sugawara and I. Tsuji, "Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.," *Am J Geriatr Psychiatry*, vol. 24, no. 10, p. 881–889., 2016.
- [49] H. Xu, Y. Wang, Y. Yuan, X. Zhang, X. Zuo, L. Cui, Y. Liu, W. Chen, N. Su, H. Wang, F. Yan, X. Li, T. Wang and S. Xiao, "Gender differences in the protective effects of green tea against amnesic mild cognitive impairment in the elderly Han population.," *Neuropsychiatr Dis Treat.*, vol. 14, p. 1795–1801., 2018.
- [50] C. Y. Lee, Y. Sun, H. J. Lee, T. F. Chen, P. N. Wang, K. N. Lin, L. Y. Tang, C. C. Lin and M. J. Chiu, "Modest Overweight and Healthy Dietary Habits Reduce Risk of Dementia: A Nationwide Survey in Taiwan.," *J Prev Alzheimers Dis.*, vol. 4, no. 1, p. 37–43., 2017.
- [51] K. Kitamura, Y. Watanabe, K. Nakamura, K. Sanpei, M. Wakasugi, A. Yokoseki, O. Onodera, T. Ikeuchi, R. Kuwano, T. Momotsu, I. Narita and N. Endo, "Modifiable Factors Associated with Cognitive Impairment in 1,143 Japanese Outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST).," *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.*, vol. 6, no. 2, p. 341–349., 2016.
- [52] F. Nanjo, M. Mori, K. Goto and Y. Hara, "Radical scavenging activity of tea catechins and their related compounds.," *Biosci Biotechnol Biochem.*, vol. 63, no. 9, p. 1621–1623., 1999.
- [53] S. Molino, M. Dossena, D. Buonocore, F. Ferrari, L. Venturini, G. Ricevuti and M. Verri, "Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials.," *Life Sci.*, vol. 161, p. 69–77., 2016.

- [54] M. L. Fraser, G. S. Mok and A. H. Lee, "Green tea and stroke prevention: emerging evidence.," *Complement Ther Med.*, vol. 15, no. 1, p. 46–53., 2007.
- [55] R. J. Moore, K. G. Jackson and A. M. Minihane, "Green tea (Camellia sinensis) catechins and vascular function.," *Br J Nutr.*, vol. 102, no. 12, p. 1790–1802., 2009.
- [56] C. Spagnuolo, S. Moccia and G. L. Russo, "Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders.," *Eur J Med Chem.*, vol. 153, p. 105–115., 2018.
- [57] D. E. Ehrnhoefer, J. Bieschke, A. Boeddrich, M. Herbst, L. Masino, R. Lurz, S. Engemann, A. Pastore and E. E. Wanker, "EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers.," *Nat Struct Mol Biol.*, vol. 15, no. 6, p. 558–566., 2008.
- [58] 田中 麻理, 伊藤 裕之, 安藤 成紀, 松本 涼子, 尾本 貴志, 篠崎 正浩, 西尾 真也, 阿部 眞理子, 安德 進一, 三船 瑞夫, 当金 美智子. “2 型糖尿病患者における外来医療費の支払いに対する負担感.,” *糖尿病.*, 第 16 卷, 第 6 号, p. 382–388. , 2018.
- [59] 厚生労働省, “平成 28 年 国民生活基礎調査 第 15 表 要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合. ” 2017. [オンライン]. Available: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/06.pdf>.
- [60] 厚生労働省, “平成 28 年 (2016) 人口動態統計 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対).” 2017. [オンライン]. Available: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/dl/11_h7.pdf.
- [61] 厚生労働省, “平成 28 年度 国民医療費の概況 第 6 表 性, 傷病分類, 入院ー入院外別にみた医科診療医療費. ” 2018. [オンライン]. Available: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/16/dl/toukei.pdf>.
- [62] 朱 燕波, 王 琦, 薛 禾生, 折笠秀樹. “中医体质量表性能的初步评价.,” *中国临床康复.* , 第 10 卷, 第 3 号, p. 15–17., 2006.
- [63] 朱 燕波, 許 鳳浩, 宋 函, 上馬場 和夫, 鈴木 信孝. 健康体質づくりスマートライフの実現に向けて., 金沢: 未病体質研究会, 2014. .
- [64] 山森 明弘, 許 鳳浩, 渡辺 知幸, 黄 銘, 小野 直亮, 佐藤 哲大, 阿部 哲朗, 上馬場 和夫, 川端 克司, 今西 勁峰, Md. Altaf-Ul-Amin, 朱 燕波, 戴 昭宇, 王 琦, 金谷 重彦, 太田 富久, 鈴木 信孝. “多変量解析法にもとづいた日本語版中医体質調査票 (CCMQ-J) における各質問間相関の評価ならびに BMI, 年齢の推定モデルの構築.,” *日本補完代替医療学会誌.*, 第 13 卷, 第 2 号, p. 43–56., 2016.

- [65] 朱 丽冰, 王 济, 朱 燕波, 李 英帅, 李 玲孺, 郑 燕飞, 张 惠敏, 白 明华, 王 琦. “体重指数与中医体质类型的相关性探析.” *环球中医药*, 第 10 卷, 第 2 号, p. 164–169., 2017.
- [66] 张 笑梅, 朱 燕波, 邬 宁茜, 王 琦, 姚 实林, 虞 晓含, 史 会梅, 姜 博笑. “腹型肥胖和全身型肥胖与中医体质类型的关系.” *天津中医药*, 第 31 卷, 第 10 号, p. 603–607., 2014.
- [67] 総務省, “平成 30 年度版情報通信白書 第 1 部 特集 人口減少時代の ICT による持続的成長 第 4 章 ICT によるインクルージョン促進 第 4 節 ICT による多様な人材の労働参加促進 4 クラウドソーシングによる働き方 (2) クラウドソーシングの広がり.” 2018. [オンライン]. Available: <http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h30/html/nd144420.html>.
- [68] 物部 博文. “心理学的手法による冷え性定量化の提案: 冷え性傾向尺度の作成と関連要因の検討.” *日本生理人類学会誌*, 第 14 卷, 第 2 号, p. 43–50. , 2009.
- [69] 宮 嶋 潤二, 久下 浩史, 森澤 建行, 坂口 俊二, 竹田 太郎, 佐々木 和郎, 森 英俊. “自覚的冷え症者の性別と冷え行動因子, 健康関連 QOL, BMI の関連について.” *全日本鍼灸学会雑誌*, 第 61 卷, 第 2 号, p. 174–181. , 2011.
- [70] 厚生労働省, “平成 29 年国民健康・栄養調査報告 第 2 部 身体状況調査の結果 第 16 表 BMI の平均値及び標準偏差—年齢階級別, 人数, 平均値, 標準偏差—男性・女性, 15 歳以上〔妊婦除外〕.” 2018. [オンライン]. Available: <https://www.mhlw.go.jp/content/000451760.pdf>.
- [71] 濱 舘 直史, 許 鳳浩, 松本 祥幸, 四倉 磨美, 水上 知江美, 瀬戸 加代子, 上場場 和夫, 鈴木 信孝. “黒酢含有食品による血圧, QOL, 体質への効果.” *日本補完代替医療学会誌*, 第 11 卷, 第 2 号, p. 95–102., 2014.
- [72] 許 鳳浩, 上馬場 和夫, 阿部 哲朗, 橋本 慎太郎, 太田 富久, 鈴木 信孝., “乳酸菌飲料 ANP71 の排便状況に及ぼす影響 -オープン臨床試験-.” *日本補完代替医療学会誌*, 第 14 卷, 第 1 号, p. 39–44., 2017.
- [73] S.-O. MP, “Dietary fats, teas, dairy, and nuts: potential functional foods for weight control?,” *Am J Clin Nutr.*, 第 81 卷, 第 1 号, pp. 7-15, 2005.
- [74] 消費者庁, “機能性表示食品の届出等に関するガイドライン (令和 2 年 4 月 1 日一部改正).” 2020. [オンライン]. Available: https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/pdf/foods_with_function_claims_200401_0002.pdf.