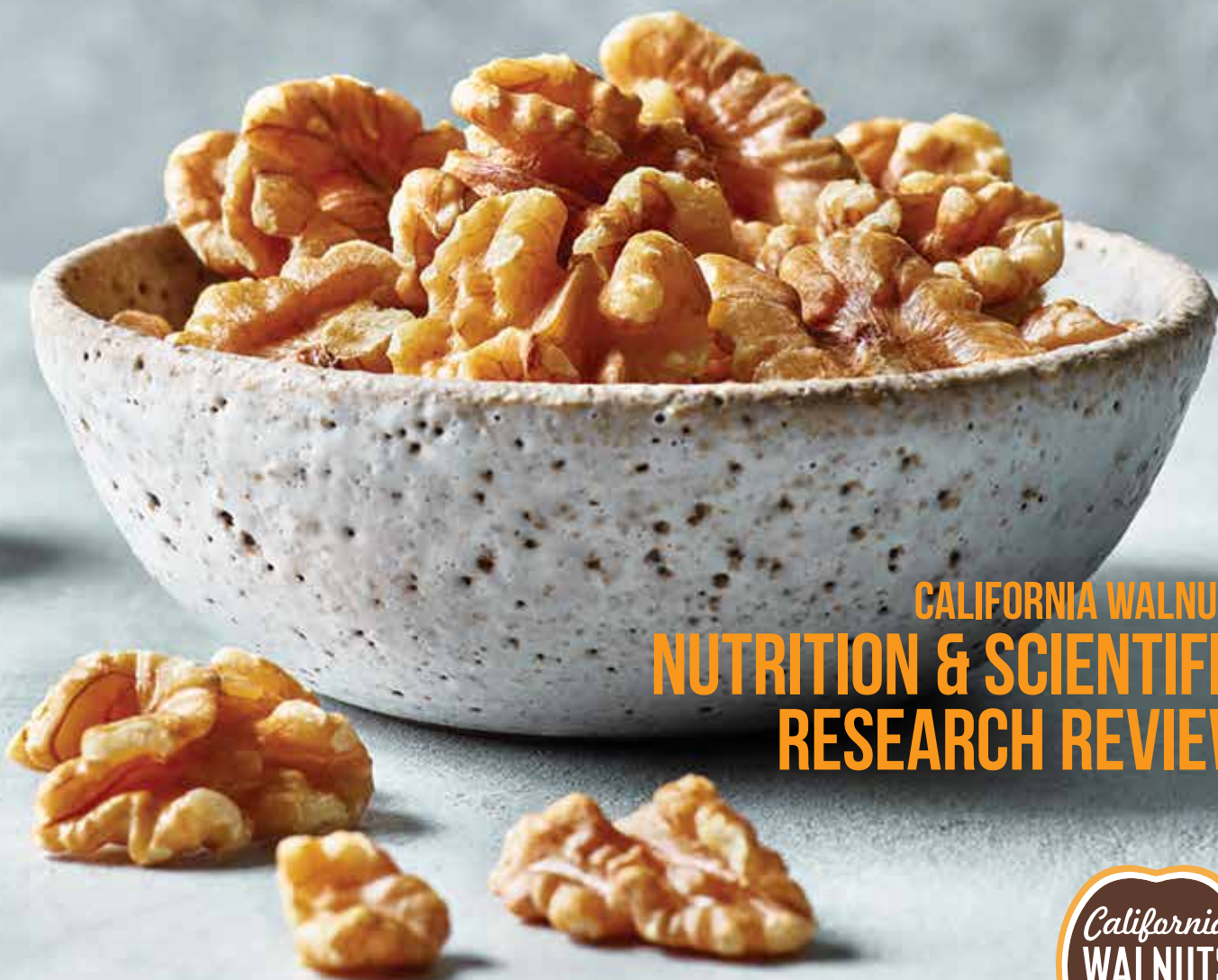


カリフォルニアくるみ  
科学的研究に基づく  
健康効果

ヘルスプロフェッショナルのための  
リソースガイド



CALIFORNIA WALNUTS  
NUTRITION & SCIENTIFIC  
RESEARCH REVIEW







# 目次

くるみが健康に良いわけ | 4

必須脂肪酸のオメガ3脂肪酸 | 6

## くるみと健康に関する研究

カリフォルニアくるみ協会は、30年以上にわたりくるみの摂取とその健康への影響に関する研究をサポートしてきました。

主な研究成果：

腸の健康 | 8

認知機能 | 10

体重 | 12

心臓の健康 | 14

がん | 16

糖尿病・メタボリックシンドローム | 18

生殖機能 | 20

地中海食と健康 | 22

監修 宮崎 滋 先生  
(一般社団法人日本生活習慣病予防協会・理事長)

# くるみが健康に良いわけ

くるみはナッツ類の中で唯一、植物性オメガ3脂肪酸であるアルファ( $\alpha$ -)リノレン酸を多量に含んでいます(1oz当たり2.5g)。また、くるみ1oz(約28g)にはたんぱく質4g、食物繊維2gが含まれ、マグネシウムも豊富に含まれています(1日の栄養摂取量(DV)の10%(米国の場合))。

独特な栄養成分を有するくるみを食生活に取り入れると、美味しく簡単に『米国人のための食生活指針 2020~2025年版』で示されたような健康的な食生活を送ることができます。この指針では、栄養価の高い植物性の食品を重視し、ナッツ類や種子、魚介類、脂肪の少ない赤身肉や鶏肉、卵、豆類、大豆製品など、さまざまなたんぱく源を含んだ健康的な食事パターンが奨励されています<sup>1)</sup>。また、1日の摂取カロリーに占める飽和脂肪の割合を10%未満に減らし、飽和脂肪を含む食物ではなく、多価不飽和脂肪を含む食物を選ぶことを強調しています。くるみには多価不飽和脂肪が圧倒的に多く含まれています(1食分、1ozに含まれる総脂肪量18gのうち13gが多価不飽和脂肪)。

厚生労働省の『日本人の食事摂取基準』(2020年版)では、オメガ3脂肪酸の摂取量の目標値を決めており、18~29歳の男子で1日あたり2g以上、女子で1.6g以上としています<sup>2)</sup>。くるみひとつかみ(約30g)には2.7gのオメガ3脂肪酸が含まれます<sup>3)</sup>。

ハーバード大学T. H. チャン公衆衛生大学院の研究によると、食事の中で飽和脂肪の代わりに多価不飽和脂肪を摂取すると、心疾患のリスクが低下する可能性があることが示唆されています<sup>4)</sup>。

この研究では、看護師約8万5,000名と医師約4万3,000名を30年間にわたり追跡し、その食事内容を4年ごとに分析しました。多価不飽和脂肪酸(PUFAs)や一価不飽和脂肪酸(MUFAs)、全粒炭水化物、精製炭水化物から摂取したカロリーの割合を計算し、飽和脂肪から摂取するカロリーの5%を、PUFAsから摂取する同量のエネルギーにおきかえたところ、冠動脈疾患(CHD)のリスクが25%低下することがわかりました。飽和脂肪から摂取するのと同量のエネルギーをMUFAsまたは全粒炭水化物から摂取すると、CHDのリスクがそれぞれ15%、9%低くなりました。これは観察研究のため、この研究結果によって因果関係を証明することはできず、また残渣交絡を排除することはできないので、こうした結果がどのようにより多様な集団に適用されるかを明らかにするには、さらなる研究が必要です。

くるみの健康効果につながる成分をより正確に解明する研究が進められています。最新の機械学習モデルを利用した研究では、くるみの摂取に関連するバイオマーカー「くるみシグネチャー」が19種類特定されています<sup>5)</sup>。身体は摂取した食品によって異なる代謝産物を生成します。PREDIMED(PREvención con Dieta MEDiterránea)試験に参加している心血管系のハイリスク被験者1,833名のデータを検証したところ、「くるみシグネチャー」は2型糖尿病では17%、心血管系疾患では29%のリスク低減に関与していることがわかりました。この結果は因果関係を証明するものではありませんが、この疫学調査で用いられたような新規ツールにより、将来的に食生活と疾病の関係が明らかになるものと期待されています。

oz : オンス、g : グラム

<sup>1</sup>U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 - 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2020. Available at Dietary Guidelines.gov. <sup>2</sup>日本人の食事摂取基準 (2020年版) <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> <sup>3</sup>U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019. [fdc.nal.usda.gov](http://fdc.nal.usda.gov). <sup>4</sup>Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1538-48. <sup>5</sup>Guasch-Ferré M, Hernández-Alonso P, Drouin-Chartier JP, et al. Walnut Consumption, Plasma Metabolomics, and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *J Nutr*. 2021;151(2):303-311.



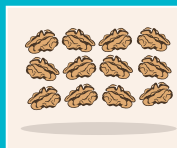
## 1日当たり1食分のくるみ摂取量は:



1oz  
(約28g)



1/4カップ  
(=2oz=約56g)



ハーフサイズのくるみ  
12~14片



ひとつかみ  
(約30g)

## NUTRITION FACTS FOR WALNUTS

### くるみの栄養成分 (30g当たり)

水分	1.22g
エネルギー	196kcal
たんぱく質	4.57g
脂質	19.56g
炭水化物	4.11g
食物繊維	2g
糖質	0.78g
無機質	
カルシウム	29mg
鉄	0.87mg
マグネシウム	47mg
リン	104mg
カリウム	132mg
ナトリウム	1mg
亜鉛	0.93mg
銅	0.48mg
マンガン	1.02mg
セレン	2μg
ビタミン	
ビタミンC (アスコルビン酸総量)	0.4mg
ビタミンB1	0.102mg
ビタミンB2	0.045mg
ナイアシン	0.336mg
ビタミンB6	0.161mg
葉酸	29μg
パントテン酸	0.17mg
ビタミンB12	0μg
ビタミンA	6IU
ビタミンE (αトコフェロール)	0.21mg
ビタミンD	0μg
ビタミンK	0.8μg
脂肪酸	
飽和脂肪酸	1.839g
一価不飽和脂肪酸	2.68g
多価不飽和脂肪酸	14.16g
オメガ6脂肪酸 (リノール酸)	11.43g
オメガ3脂肪酸 (α-リノレン酸)	2.72g
コレステロール	0mg

USDA National Nutrient Database for Standard Reference (2019.4)

# 必須脂肪酸のオメガ3脂肪酸

くるみはナッツ類の中でも珍しく多価不飽和脂肪酸 (PUFAs) を主成分とし、1食分 (1oz=約28g) に含まれる総脂肪量18gのうちPUFAsが13gを占めます。他の多くのナッツに含まれるのは、ほとんどが一価不飽和脂肪酸 (MUFAs) です。そのため、くるみは植物性オメガ3脂肪酸の $\alpha$ -リノレン酸 (ALA) を豊富に含んだ唯一のナッツ (1食分1oz当たり2.5g) ということとなります。ALAとその健康効果に関する研究は、現在も進歩を続けています。

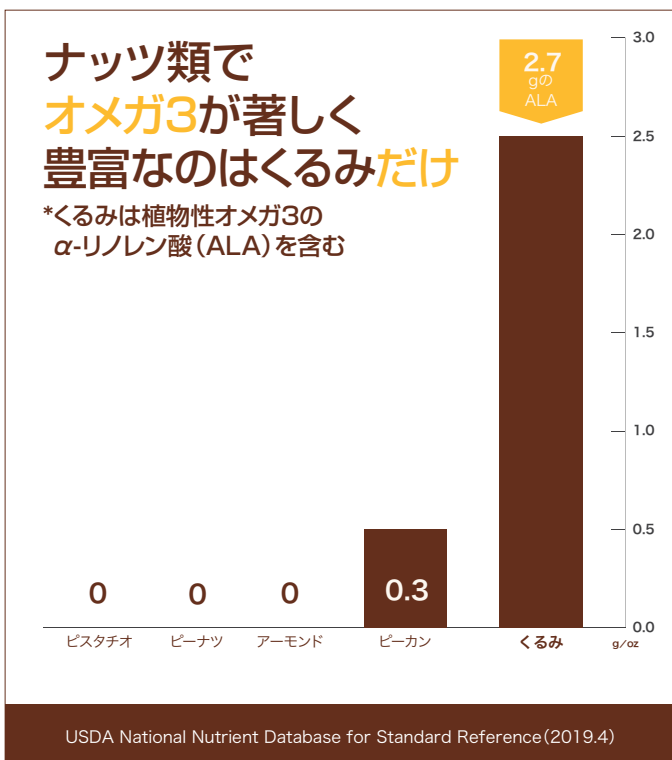
海洋性オメガ3脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) が心血管疾患 (CVD) のリスクを減らす効果は知られていますが、文献のレビュー研究によると、ALAにはそれと同じくらい効果がある可能性があります<sup>1)</sup>。このレビューでは、ALAによるCVDの一次予防と二次予防効果に関するエビデンスが示されています。

## オメガ3脂肪酸の概要

ヒトの食事に含まれる一般的な必須脂肪酸は、 $\alpha$ -リノレン酸 (ALA、オメガ3脂肪酸) とリノレン酸 (LA、オメガ6脂肪酸) です。ALAは、エイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) という2種類の重要な長鎖オメガ3脂肪酸の前駆体、つまり「親」にあたります<sup>2)</sup>。

近年、主に心臓の健康に関する分野で、オメガ3脂肪酸の健康促進効果を示す研究の数が大幅に増加しています<sup>1)</sup>。

ALAが体内で果たす役割は、細胞膜を構成する膜脂質に関係があり、ALAの不足は欠乏症を招く恐れがあります。脂肪酸を含む米国の食事摂取基準では、ALAの1日当たりの適正摂取量は、男性は1.6g、女性は1.1gとそれぞれ定められています。欠乏症になることはめったにない一方、ALAを適量摂取すれば、オメガ3脂肪酸の摂取による健康効果がもたらされると考えられます<sup>2)</sup>。



『THE JOURNAL OF AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY』に掲載された観察研究では、心筋梗塞を経験した人が、脂肪分を多く含む魚などの海洋性食品に含まれるオメガ3脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)やくるみなどの植物性食品に含まれる $\alpha$ -リノレン酸(ALA)を豊富に含む食品を定期的に摂取すると、死亡リスクが低減するといった健康効果がみられました<sup>3)</sup>。

この研究の対象者は、ST上昇型心筋梗塞(STEMI)を発症した944名(平均年齢61歳)。血中ALA濃度が高めの対象者は3年間の全死因死亡リスクが低い傾向にあり、EPA濃度が高めの対象者は血管系の原因による死亡ならびに再入院のリスクが低い傾向が見られました。

18~35歳までの健康な成人を対象にした研究では、くるみ、サケ、ツナ、亜麻仁油、グレープシードオイル、キャノーラ油、魚油の栄養補助食品などのPUFAsを含む食物を定期的に摂ると、脂質代謝が大幅に改善し、高コレステロールなど飽和脂肪による悪影響を防げることが示されています<sup>4)</sup>。この研究では、26名の健康な成人(男性13名、女性13名)に7日間、多価不飽和脂肪の豊富な食事(多価不飽和脂肪21%、一価不飽和脂肪9%、飽和脂肪5%)、またはアメリカの典型的な食事パターンである対照食(多価不飽和脂肪7%、一価不飽和脂肪15%、飽和脂肪13%)のいずれかを摂ってもらい、その前後に飽和脂肪の多い食事(多価不飽和脂肪7%、一価不飽和脂肪16%、飽和脂肪47%)を食べてもらいました。PUFAsの豊富な食事としては、上記のホールフードを魚油の栄養補助食品と併せて摂取してもらいました。その結果、被験者は若く健康で、研究開始時にはコレステロール値が高くなかったにもかかわらず、PUFAsの豊富な食事計画に従って食事をした被験者では、総コレステロール値(TC)と低比重リポ蛋白(LDL)の値が有意に低下しました。

**因果関係は証明できないものの、この研究はALAとEPAを両方摂取することでより高い健康効果が得られることを示したものであり、ALAとEPAの二種類のオメガ3脂肪酸を併せて摂取することで、相乗効果と特有の保護効果が得られる可能性を示唆しています。**

集団全体への効果を明らかにするには、多様な集団における研究だけでなく、さらに大規模で長期的な研究が必要です<sup>3, 4)</sup>。ALAの摂取が心血管疾患リスクに与える影響を評価し、最大の健康効果が得られる食事からのオメガ3系PUFAsの最適な摂取量を見極めるには、さらなる臨床試験が必要です<sup>1, 3, 4)</sup>。

<sup>1</sup>Fleming JA, Kris-Etherton PM. The evidence for  $\alpha$ -linolenic acid and cardiovascular disease benefits: comparisons with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Nutr.* 2014;5(6):863S-76S.

<sup>2</sup>Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients) (2005) NAS. IOM. Food and Nutrition Board.

<sup>3</sup>Lázaro I, Rueda F, Cediél G, et al. Circulating Omega-3 Fatty Acids and Incident Adverse Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76 (18) 2089- 2097.

<sup>4</sup>Stevenson JL, Miller MK, Skillman HE, et al. A PUFA rich diet improves fat oxidation following saturated fat rich meal. *Eur J Nutr.* 2017;56(5);1845-1857.



# 腸の健康

腸内細菌叢に関する最新研究では、くるみはプレバイオティクスの機能と、関連するさまざまな健康効果をもたらす可能性があることから、腸の健康に良いとされる食物のひとつであることが示唆されています。

USDA (米国農務省) とイリノイ大学の研究によると、くるみの摂取は腸内細菌叢に好ましい変化を与えることがわかりました<sup>1)</sup>。健康な成人18名による少数の被験者集団 (35~68歳) に、3週間毎日42g (約1.5oz) のくるみを食べてもらったところ、大腸がん、炎症、消化器疾患に影響する二次胆汁酸が減少していることがわかりました。また、くるみを食べた結果、健康に良いとされている腸内細菌が増加したことも明らかになりました。

『Nutrients』に発表された別の研究では、くるみを加えた食事により酪酸菌などの有益なプロバイオテクス菌が増えることで、腸内細菌叢に好ましい影響がもたされることが示されています<sup>2)</sup>。酪酸菌は大腸の健康を保つのに役立ち、消化に有益と考えられています。この研究では、ドイツの健康な成人194名 (平均年齢63歳) を2つの食事グループに無作為に分け、それぞれの食事を8週間続けてもらいました。ひとつのグループは、1日当たり43g (約1.5oz) のくるみを加えた食事、その後くるみを加えない食事に切り替えました。もうひとつのグループはその逆の順番で食事を切り替えました。くるみを加えた食事の期間中は、栄養士の助言にしたがい、炭水化物、脂肪、または両方の摂取を減らすように、被験者を無作為に割り付けました。



くるみチョリソーとピクルス野菜のタコス



『The Journal of Nutrition』に掲載された臨床試験により、くるみの摂取を通して心臓と腸の健康が関連する可能性が示されています<sup>3)</sup>。くるみの摂取によって、血圧値やコレステロール値の改善に寄与する腸内細菌の一部に増殖がみられました。参加者は、30～65歳の過体重または肥満 (BMI: 25.0～39.9) で心疾患リスクのある42名。参加者は全員、まず平均的な米国式の食生活を送ってから、飽和脂肪酸を、くるみ、くるみと同種の脂肪酸 (多価不飽和脂肪酸の一種であるオメガ3脂肪酸 ALAなど) を含む植物系ブレンド油、一価不飽和脂肪酸を多く含む植物系ブレンド油のいずれかに置き換えるグループに無作為に振り分けられました。くるみまたはくるみと同種の脂肪酸を含む植物系ブレンド油を摂取したグループでは腸内細菌の状態が改善し、オメガ3脂肪酸であるALAの健康効果が示唆されました。くるみだけを摂取したグループでは、特有の腸内細菌 (くるみの生理活性成分であり心血管系の健康効果と関連するとされるエラジタンニンとの関係において重要な働きを担う細菌) の増殖が見られました。

ただし、こうした効果をより多くの集団で明らかにするには、さらに大規模で長期の研究が必要です。また、特定の細菌が心臓の健康といった好ましい健康効果とどのように関連付けられるのかを明らかにするには、さらなる研究が必要になります。

『The Journal of Nutritional Biochemistry』に掲載された研究によると、くるみの摂取は、腸内のプロバイオティクス菌の量を増やし、消化器官の健康に有益である可能性がわかりました<sup>4)</sup>。この研究では、ラットを、ヒトでは1日約2oz (約56g) に相当する量のすりつぶしたくるみを入れた餌のグループと、くるみを入れない餌のグループに無作為に割り付け、最長10週間与えました。両グループのカロリーと栄養の摂取量は同じくらいでしたが、くるみを加えた餌を食べたラットは、くるみを摂取しなかったラットに比べて、ラクトバチルス、ロゼブリア、ルミノコッカスなどの善玉菌が増えたことがわかりました。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) による胃潰瘍などの胃腸障害の軽減にも、くるみが効果的である可能性を示す研究もあります<sup>5)</sup>。これらは動物実験の結果ですが、ヒトにおける腸管の健康に寄与する機能的な食品としてのくるみの役割を探求する今後の研究への布石となるものです。

『Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition』に掲載された研究では、定期的なくるみの摂取がヘリコバクターピロリ (*H. pylori*) 感染による症状の軽減に有効である可能性が高いとされています。ピロリ菌感染は一般的な細菌感染であり、世界の人口の半数以上が経験しているとされています<sup>6)</sup>。韓国国立がんセンター (CHA) の研究者によるマウスを使った実験で、くるみを多く含む食生活がピロリ菌感染による症状を防ぐことができるとする予備的なエビデンスが確認されました。具体的には、殻付きのくるみから抽出したくるみエキスは、マウスでは腸内で保護作用のあるたんぱく質を生成し抗炎症作用を促進し、ピロリ菌感染やそれに起因するがんの発生を抑制する可能性が明らかとなりました。

動物実験はヒトでの効果を理解するための将来的な研究のベースとなります<sup>4,5,6)</sup>。この実験では、腸内細菌叢の通常機能が損なわれたと思われる大腸がんになり患しているマウスを使用しました<sup>4)</sup>。マウスの腸内細菌はヒトのものとは異なるため、この実験結果がヒトの健康に対して持つ意味については、今後の研究結果が待たれます<sup>4,5,6)</sup>。

<sup>1</sup> Holscher HD, Guetterman HM, Swanson KS, et al. Walnut Consumption Alters the Gastrointestinal Microbiota, Microbially Derived Secondary Bile Acids, and Health Markers in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2018, 148, 861. <sup>2</sup> Bamberger C, Rossmeier A, Lechner K, et al. A Walnut-Enriched Diet Affects Gut Microbiome in Healthy Caucasian Subjects: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2018, 10, 244.

<sup>3</sup> Tindall AM, McLimans CJ, Petersen KS, et al. Walnuts and Vegetable Oils Containing Oleic Acid Differentially Affect the Gut Microbiota and Associations with Cardiovascular Risk Factors: Follow-up of a Randomized, Controlled, Feeding Trial in Adults at Risk for Cardiovascular Disease [published online ahead of print December 18, 2019] *J Nutr.*

<sup>4</sup> Byerley LO, Samuelson D, Blanchard E, et al. Changes in the Gut Microbial Communities Following Addition of Walnuts to the Diet. *J Nutr Biochem.* 2017, 48, 94. <sup>5</sup> An JM, Kim EH, Lee H, Lee HJ, Hahm KB. Dietary walnut as food factor to rescue from NSAID-induced gastrointestinal mucosal damages. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2020; 687:108466.

<sup>6</sup> Park JM, Han YM, Park YJ, et al. Dietary intake of walnut prevented *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer through rejuvenation of chronic atrophic gastritis. *J Clin Biochem Nutr.* 2021;68(1):37-50.

# 認知機能

くるみの摂取により認知機能が改善される可能性があることを示す研究もあります<sup>1)</sup>。くるみに含有されるポリフェノール(1g当たり $69.3 \pm 16.5 \mu\text{mol}$ のカテキン相当量)、トコフェロール(5.9mg/28g)や多価不飽和脂肪酸(13g/28g)が要因と考えられています<sup>2)</sup>。さらに、脳の健康と密接につながる心血管系の健康維持にくるみの摂取がよいとする研究も多数存在します。

## 加齢による認知機能低下

『The Journal of the American Medical Association Internal Medicine』に発表された研究によると、心血管疾患リスクの高い高齢のスペイン人(55~80歳まで)では、オリーブオイルまたはナッツ(主にくるみ)を加えた地中海食の摂取と、加齢による認知機能低下の改善に相関関係があることがわかりました<sup>3)</sup>。この臨床試験はPREDIMED試験のサブコホートにおいて実施されたものです。447名の被験者は、ミックスナッツ(1日にくるみ15g/約0.5oz、アーモンド7.5g、ヘーゼルナッツ7.5g)を加えた地中海食、エキストラ・バージンオリーブオイル(1日当たり50g/大さじ4杯以上)を加えた地中海食、低脂肪食(対照群)の3グループに無作為に分けられました。その結果、くるみなどのナッツ類を加えた地中海食を摂取した人では、低脂肪食を摂取した人に比べて、記憶の向上が見られました。

『The Journal of Alzheimer's Disease』に発表された動物実験では、くるみを加えた餌には、アルツハイマー病のリスクを減らし、発症を遅らせ、進行を抑える効果がある可能性が示されています<sup>4)</sup>。この研究グループは、マウスにくるみを6%と9%(ヒトならそれぞれ1日当たり1oz=約28g、1.5oz=約42g相当)配合した餌を与えた効果を、くるみを入れない餌を与えた対照群と比較、検討しました。その結果、くるみを豊富に含む餌を与えたマウスでは、スキルの習得、記憶力、不安の低減、運動発達における有意な向上が示されました。この研究のもとになったのは、過去に行った細胞培養研究で、そこでは、アルツハイマー病患者の脳内に形成されるアミロイドプラークの主成分のアミロイドベータ蛋白質がもたらす酸化的損傷に、くるみのエキスが保護作用を発揮することが強調されています<sup>5)</sup>。動物実験や細胞実験の結果は予備的

な情報として、その後にヒトへの効果を確認するのに必要な研究の仮説を立てるために利用されています。

## 認知機能と心の健康

『The Journal of Nutrition, Health & Aging』に発表された研究によると、くるみを食べることで、成人(20~59歳までと60歳以上)の記憶力、集中力、情報処理速度のテストも含めた認知機能テストの成績が改善する可能性があります<sup>6)</sup>。この後ろ向き研究で、くるみを摂取した成人被験者では、年齢、性別、人種、教育、肥満度(BMI)、喫煙、飲酒、身体活動などの因子を調整した後でも、一貫して高い認知機能が示されました。これらの分析は1回の24時間思い出し法をもとに行ったもので、摂取してから1日経過後の記憶を反映しています。この横断研究は、くるみの摂取と認知機能について初めて検討した代表的な大規模研究であり、複数の米国民健康栄養調査(NHANES)の対象者1万名以上のすべての使用可能な認知機能に関するデータが含まれている唯一の研究です。

『Nutrients』に掲載された米国の成人を対象とした疫学研究では、くるみの摂取がうつ症状の軽減にも関わる可能性が示唆されています<sup>7)</sup>。米国民健康栄養調査のデータによると、くるみをよく食べる(1日当たり1oz弱=約28g)成人(平均年齢46歳)は、そうでない人に比べて、活動的でありエネルギーレベルが高く、絶望を感じる度合いが低く(女性の場合)、集中力が高く楽観的です。年齢や性別、人種、BMI、喫煙、飲酒、婚姻状況で調整しても結果は同様でした。女性の方がうつ症状が重くなり抗うつ薬を使用する傾向が強いのですが、この相関は女性において特に顕著でした。

## ヘルシーエイジング

年齢を重ねるにつれ、認知機能に加えて身体機能の維持向上と慢性疾患リスクの低減が、自立やQOLに大きな影響を及ぼす要素となります。くるみのような食品を含む健康的な食生活は、高齢者において身体機能障害を来す可能性の低減と関連があることがわかっています<sup>9,10</sup>。

Health Professionals Follow-Up Study(男性医療従事者を対象として米国で行われている大規模前向きコホート研究)に参加した男性1万2,658名と、Nurses' Health Study(女性看護師を対象にした前向きコホート研究)に参加した女性5万4,762名のデータを分析したところ、総合的に健康な食生活は、個々の食品よりも身体機能に強い影響があることがわかりました。野菜、豆類、くるみを始めとするナッツやPUFAsの摂取量が多く、赤身肉や加工肉、砂糖入りの飲料の摂取量が少ないと、それぞれ機能障害のリスクが低減することが示されました。

同じく、『Nutrients』に掲載された臨床研究では、くるみの摂取が男性の気分向上にも効果があることがわかっています<sup>8</sup>。64名の大学に通う年齢の男女が、普段の食生活や生活習慣を続けたまま、毎日2oz(約56g)のくるみを8週間摂取しました。緊張、落ち込み、怒り、精力、疲労、混乱を診断する質問票(POMS検査票)を使って気分を評価したところ、うつでない健康な若い男性(18~25歳)においては、全体的な気分障害が27%改善したという結果となりました。女性のみまたは全体では、顕著な改善は見られませんでした。

『Journal of Aging Research』の研究では、50代後半~60代前半の時期に週に56g以上のくるみを摂取した女性は、ナッツを食べなかった女性よりも健康的に年を重ねたことがわかりました<sup>11</sup>。この研究における「健康的な加齢(ヘルシーエイジング)」とは、65歳以降に慢性疾患に罹患しておらず、記憶障害や身体的障害もなく精神的にも健康状態にあること、と定義されています。

Nurses' Health Studyに参加した3万3,931名の女性のデータから、ナッツの摂取と加齢に伴う全体的な健康や幸福感との関係を検証したところ、年齢、学歴、収入、BMI、摂取カロリー、喫煙、身体活動、食生活の質など健康に影響を与える要素を加味すると、ナッツ類(ピーナツ、くるみ等)の総摂取量とヘルシーエイジングに有意な相関が認められました。ナッツの種類ごとの健康効果としては、健康的に年齢を重ねる可能性を有意に向上したのはくるみだけでした。

疫学研究においては、残差交絡を排除することはできず(つまり、くるみを食べている成人によく見られる他の生活習慣が、これらの研究結果の一因になっている可能性もあります)、研究結果によって因果関係を証明することはできません<sup>6,7,8,9,10,11</sup>。ただし、こうした健康効果を他の集団にどのように適用されるか明らかにするとともに、関連する効果を得るのに必要なくるみの最適な量を決定するには、さらなる研究が必要です<sup>1,6,7,8,9,10</sup>。地中海食においては、その食事のどの部分が認知機能の健康につながるのか、正確に示すのは困難です<sup>1)</sup>。

<sup>1</sup>Poulose SM, Miller MG, Shukitt-Hale B. Role of walnuts in maintaining brain health with age. *J Nutr.* 2014, 144, 561S. <sup>2</sup>The data for antioxidant capacity of foods generated by test-tube methods cannot be extrapolated to human effects. Clinical trials to test benefits of dietary antioxidants have produced mixed results. <sup>3</sup>Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015, 175, 1094. <sup>4</sup>Muthaiyah B, Essa MM, Lee M, et al. Dietary supplementation of walnuts improves memory deficits and learning skills in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014, 42, 1397. <sup>5</sup>Chauhan N, Wang KC, Wegiel J, et al. Walnut extract inhibits the fibrillization of amyloid beta-protein, and also defibrillizes its preformed fibrils. *Curr Alzheimer Res.* 2004, 1, 183. <sup>6</sup>Arab L, Ang A. A cross sectional study of the association between walnut consumption and cognitive function among adult US populations represented in NHANES. *J Nutr Health Aging.* 2015, 19, 284. <sup>7</sup>Arab L, Guo R, Elashoff D. Lower Depression Scores among Walnut Consumers in NHANES. *Nutrients.* 2019, 11, 275. <sup>8</sup>Pribis P. Effects of Walnut Consumption on Mood in Young Adults - A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2016, 8, 668. <sup>9</sup>Hagan KA, Grodstein F. The Alternative Healthy Eating Index and Physical Function Impairment in Men. *J Nutr Health Aging.* 2019, 23, 459. <sup>10</sup>Hagan KA, Chiuve SE, Stampfer MJ, et al. Greater adherence to the alternative healthy eating index is associated with lower incidence of physical function impairment in the nurses' health study. *J Nutr.* 2016, 146, 1341. <sup>11</sup>Freitas-Simoes TM, Wagner M, Samieri C, et al. Consumption of Nuts at Midlife and Healthy Aging in Women [published online ahead of print January 17, 2020] *J Aging Res.*

# 体重

くるみを含んだ食習慣は、体重増加の原因にもダイエットの妨げにもならない、健康的な食生活です。

## 食欲のコントロール

『Nutrition』に発表された研究によると、多価不飽和脂肪 (PUFAs) を含む食物を定期的に摂取している健康な成人 (18~35歳) では、空腹感や満腹感にかかわる食欲ホルモンに好ましい変化が生じる可能性があることがわかりました<sup>1)</sup>。研究の開始時に、26名の被験者に飽和脂肪を多く含む試験食を摂取してもらい、その後7日間、アメリカの典型的な食事またはPUFAsを豊富に含む食事 (くるみなどのホールフード、サーモン、ツナ、亜麻仁油、グレープシードオイル、キャノーラ油、魚油栄養補助食品など) のいずれかを摂取してもらいました。7日後、被験者はふたたび飽和脂肪を多く含んだ食事をします。PUFAsを豊富に含んだ食事をした被験者は、空腹感を高めるホルモンのグレリンが有意に減少し、満腹感を

高めるホルモンのペプチドYY (PYY) が有意に増加していました。また、何も食べていないときや食後に被験者のPYYは増加していました。こうしたホルモンの変化は、食欲をより良くコントロールするのに役立つ可能性があります。このような変化が特定の種類のPUFAsによるものか、食物源によるものか、食事の全体的な要因の組み合わせによるものかを判断するのは困難です。

『Obesity』に掲載された短期研究で、くるみには満腹感をもたらす可能性があることがわかりました<sup>2)</sup>。この無作為化二重盲検クロスオーバー試験には、メタボリックシンドロームの男女20名 (57~61歳) が参加し、4日間、48gのくるみ (約1.7oz) を含む流動食か、くるみを含まない流動食のどちらかの等カロリーの食事を摂取しました。どちらの食事にも同等の微量栄養成分が含まれ、プラセボには一価不飽和脂肪 (MUFAs)、くるみの食事にはPUFAsが豊富に含まれています。試験開始から3日目までに、くるみの入った食事を摂取していた被験者は、前より満腹感を感じるようになったと報告し、プラセボ食の被験者に比べて、満腹感を感じる割合が有意に高まりました。ただし、これは短期調査であり、こうした結果におけるくるみの役割を調べるには長期間の調査が必要です。

### くるみのカロリー計算

米国農務省 (USDA) の研究によると、くるみ1食分 (1oz=約28g) はUSDAの栄養データベースに掲載されている185カロリーより21%少ない146カロリーであることがわかりました<sup>3)</sup>。研究では、健康な成人18名を一定期間、2種類の等カロリーの食事を摂るよう無作為に割り付け、くるみを含まないアメリカ式の栄養管理食を3週間、次にくるみ1.5食分 (1.5oz=約42g) を加えた栄養管理食を3週間摂取してもらいました。カロリーの測定にはボムカロリーメーター (熱量計) を使い、そのデータを用いてくるみの代謝エネルギーを計算しました。この研究では、くるみの小片や半身の消化性が考慮されていますが、研究結果をより良く理解し、このカロリー計算テクニックが他の食物のカロリー摂取量にどのような影響を与えうるかを理解するには、さらなる研究が必要です。

磁気共鳴映像法 (MRI) を使って、くるみの摂取と重要な身体機能との関係を調べた研究では、くるみを食べることで、空腹感や渴望感に関わる脳の領域が活性化することがわかりました<sup>3)</sup>。肥満の成人被験者10名 (48~54歳) に5日間のセッションを2回受けてもらい、食物摂取と食欲についての緻密な観察を行いました。被験者は、くるみ48g (約1.7oz) の入ったスムージーを毎日摂取したほうが、同じ微量栄養素でもくるみではなくサフラワー油の入ったプラセボのスムージーを摂取したときより、満腹感を感じると報告しています。この研究では、認知制御と視覚的注意 (サリエンシー) に関わると思われる脳の一部で、活動が増えたことが示されました。これは、被験者がくるみを食べた後、食物の選択に前より注意を払っていることを示唆しています。ただし結果を確認するには、多様な集団での長期の研究が必要です。

# 体重と体組成

『Circulation』に発表された別の研究では、画像手技を使って、278名の被験者(28~69歳。ほとんどが肥満男性)に、適度な運動の有無に関係なく、1日1oz(約28g)のくるみを含む炭水化物の少ない地中海食と、低脂肪食の2種類の食事をしてもらい、その後の身体臓器の脂肪貯蔵量をマッピングしました<sup>4)</sup>。こうした食事を18カ月続けた結果、くるみを含む炭水化物の少ない地中海食は、肝臓、腹部、心臓の周りについての脂肪を減らすのに最も効果があることが分かりました。それに運動を加えると、すべてのグループで内臓脂肪を減少させる効果がいっそう高まりました。除脂肪体重や脂肪体重の合計の測定はMRI分析ではわかりませんでした。この介入研究は食事や身体活動の変化を伴うため、こうした効果を引き起こす要因を正確につきとめるのは困難です。

## 『The Journal of the American Heart

Association』と『Metabolism』に発表された研究によると、過体重や肥満の女性にとっては、くるみやオリーブオイルなどの不飽和脂肪を含んだ食事は、脂肪が少なく炭水化物の多い食事と同様の減量効果がある可能性があることがわかりました<sup>5,6)</sup>。1年間の減量のための行動介入研究に参加した245名の女性(22~72歳)を、1)脂肪が少なく炭水化物の多い食事(ナッツ類はなし)、2)炭水化物が少なく脂肪の多い食事(ナッツ類はなし)、3)くるみを豊富に含み(1日1.5oz=約42g)、脂肪が多く炭水化物の少ない食事、という3種類の食事グループに無作為に割り付けました。被験者はエネルギー摂取量を1日当たり500~1,000カロリー減らすよう指示され、栄養士から食事指導を受けました。

同様の研究でも、過体重や肥満の成人にとっては、くるみを含んだ低カロリー食にも標準的な低カロリー食と同じような減量効果があることが示されています<sup>7)</sup>。この研究では、6カ月間の減量のための行動介入研究に参加した100名(平均年齢52~53歳)の被験者は、毎日のカロリー摂取量を500~1000カロリー減らすように指示され、栄養士から食事指導を受けました。くるみを含む食事に割り付けられた被験者は、各人のカロリー制限によりますが、1日28~42g(1~1.5oz)のくるみを摂取しまし

た。その結果、すべての食事グループで同様の体重減少が見られ、くるみは健康的な食事全体の一部として摂取すると、理想体重を得るのに一定の役割を果たしている可能性が示されました。

『BMJ Nutrition, Prevention & Health』に掲載された観察研究によって、日常的なナッツの摂取を0.5oz(約14g)増やすだけで、体重増加の抑制と肥満リスクの低減につながるということがわかっています<sup>8)</sup>。この研究では、Health Professionals Follow-Up StudyやNurses' Health Study、Nurses' Health Study IIの20年にわたるデータに基づき、合計28万9,915名にのぼる24~75歳の男女を対象に、ナッツの消費と体重の変化との関連を検討しました。くるみまたはその他のナッツ類の摂取量が1日当たり14g増加すると、肥満リスクはそれぞれ15%、11%低下し、体重はそれぞれ0.37kg、0.36kg減少しました。

食品摂取量と指示通りの食生活を継続しているかどうかについては、参加者が自由に生活しデータを自己申告する研究では、詳細な情報を得るのは困難です<sup>1,2,3,5)</sup>。幅広い集団への効果を明らかにするには、より大規模かつ長期にわたる研究、そしてより広範な層を対象とした研究が必要となります<sup>1,2,3)</sup>。

<sup>1</sup>Stevenson JL, Paton CM, Cooper JA. Hunger and satiety responses to high-fat meals after high polyunsaturated fat diet: a randomized trial. *Nutrition*. 2017, 41, 14. <sup>2</sup>Brennan AM, Sweeney LL, Liu X, et al. Walnut consumption increases satiation but has no effect on insulin resistance or the metabolic profile over a 4-day period. *Obesity (Silver Spring)*. 2010, 18, 1176. <sup>3</sup>Farr OM, Tuccinardi D, Upadhyay J, et al. Walnut consumption increases activation of the insula to highly desirable food cues: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over fMRI study. *Diabetes Obes Metab*. 2018, 20, 173. <sup>4</sup>Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018, 137, 1143. <sup>5</sup>Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, et al. Effects of diet composition on weight loss, metabolic factors and biomarkers in a 1-year weight loss intervention in obese women examined by baseline insulin resistance status. *Metabolism*. 2016, 65, 1605. <sup>6</sup>Le T, Flatt SW, Natarajan L, et al. Effects of diet composition and insulin resistance status on plasma lipid levels in a weight loss intervention in women. *J Am Heart Assoc*. 2016, 25. <sup>7</sup>Rock CL, Flatt SW, and Barkai HS. Walnut consumption in a weight reduction intervention: effects on body weight, biological measures, blood pressure and satiety. *Nutr J*. 2017, 16, 76. <sup>8</sup>Liu X, Li Y, Guasch-Ferré M, et al. Changes in nut consumption influence long-term weight change in US men and women. *BMJ NPH*. 2019, 0, 1. <sup>9</sup>Baer DJ, Gebauer SK, Novotny JA. Walnuts consumed by healthy adults provide fewer available calories than predicted by the atwater factors. *J Nutr*. 2016, 146, 9.

# 心臓の健康

1993年以降、くるみを食べることで、さまざまな心臓の健康を示すバイオマーカーやリスクマーカーにどのような影響が及ぶかを検討した研究が発表されています。

- ・ LDLとHDLコレステロール
- ・ アポ蛋白Bとnon-HDLコレステロール
- ・ 血圧
- ・ 炎症
- ・ 内皮機能
- ・ プラーク形成



認知機能に問題がなくまた重篤な疾患もない高齢者(63~79歳)708人を対象に行われた無作為化並行群間比較試験では、くるみを多く摂取する食生活が全体的なコレステロール値に及ぼす影響が検証されました<sup>1)</sup>。対象者を、くるみを摂取しないグループと、多種の食品と併せてくるみを必ず摂取する(エネルギー摂取量の15%、1日当たり30~60g)グループに分け、LDLコレステロールに加えて各種リポ蛋白を検査しました。1日に1/2カップのくるみを摂取することで、総LDL値が4.3%、小粒子LDL値が6.1%、心疾患リスクを増大させる中間比重リポ蛋白(IDL)も16.9%減少するなど、リポ蛋白に良い影響があることがわかりました。こうした変化は心血管疾患のリスク低減との関係が考えられます。この研究は、米国のカリフォルニア州ロマリダ大学とスペインのバルセロナのホスピタル・クリニックが共同で行っているWalnut and Healthy Aging(くるみと健康的なヘルシーエイジング)の一環です<sup>2)</sup>。この研究は、現時点で最も大規模かつ長期的に実施されているナッツ関連の研究です。

『The Journal of Nutrition』に掲載された臨床試験では、くるみの摂取を通して心臓と腸の健康が関連することが示されています<sup>3)</sup>。くるみの摂取によって、血圧値やコレステロール値の改善に寄与する腸内細菌の一部が増殖がみられました。この試験では、心疾患リスクがあ

る過体重または肥満の成人(計42人)を、飽和脂肪酸をくると、または同種の脂肪酸(多価不飽和脂肪酸の一種であるオメガ3脂肪酸ALAなど)を含む植物系ブレンド油、または一価不飽和脂肪酸を多く含む植物系ブレンド油のいずれかに置き換えた食生活に振り分けました。くるみ、または同種の脂肪酸を含む植物系ブレンド油を摂取したグループでは、腸内細菌の状態に改善が見られ、オメガ3脂肪酸であるALAの健康効果が示唆されました。くるみだけを摂取したグループでは、特有の腸内細菌(くるみの生理活性成分であり心血管系の健康効果と関連するとされるエラジタンニンとの関係において重要な働きを担う細菌)の増殖が見られました。くるみや植物系ブレンド油に含まれる脂肪酸が腸の健康に影響をもたらした可能性もありますが、殻付きくるみを摂取することのメリットを示唆しているとも考えられます。ただし、本試験は、研究下でないと継続できない量のくるみを摂取していることは留意すべきです。腸内細菌叢は個人差が大きく、腸の健康についての効果を明らかにするには、より多様な集団による大規模で長期的な研究が必要です。

ハーバード大学T・H・チャン公衆衛生大学院が実施したシステマティックレビューとメタアナリシスでは、心血管疾患のリスク要因に対してくるみの摂取がどのような役割を果たしているかを示す25年分のエビデンスを検証しま

した<sup>4)</sup>。本分析は、高コレステロール、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、過体重または肥満などの症状がある人や健康な人1,059名(22~75歳)を含む26件の無作為化試験を対象としました。1日当たりの総摂取カロリーの5~24%(約14~109g相当)のくるみを含む食生活では、対照群と比べて総コレステロール値が平均して有意に大きく減少しました。特に顕著なのは、くるみを含む食事を摂取した対象者では、総コレステロール値が対照群と比較して3.25%も減少したことです。また、LDLコレステロール(3.73%)、トリグリセリド(5.52%)、アポリipoprotein B(4.19%)も、低脂肪食、地中海食、典型的なアメリカ食、日本食に比べて減少しました。さらにメタアナリシスでは、くるみを食生活に組みこむことによる体重や血圧へのマイナスの影響はないことも判明しました。ただし、メタアナリシスは、多様な背景をもつ対象者についての結果を包括的に判断することにはなりませんが、対象となる研究手法や報告結果、質などの制約を受けることには注意する必要があります。

**米国の高齢者を対象とした別の疫学研究**では、くるみの摂取量と頻度が高いほど、くるみを摂取していないグループに比べて死亡リスクが低く、平均余命が延びる可能性があることがわかりました<sup>5)</sup>。この研究の対象者は、Nurses' Health Study(1999~2018年に実施された女性看護師を対象にした前向きコホート研究)に参加した6万7,000名以上の女性と、Health Professionals Follow-Up Study(1999~2018年に実施された男性医療従事者を対象とした前向きコホート研究)の参加者約2万6,000名の男性で、いずれも平均年齢63歳、がんや心疾患、脳卒中の既往症のない成人で構成されています。対象者は、自己申告式の食品摂取頻度に関する質問票によって食生活の評価を受けました。研究チームは、週に5食以上(1食分1oz=約28g)のくるみを摂取した対象者は、くるみを摂取していないと申告した対象者に比べて、死亡リスク(全死因)が14%、心疾患による死亡リスクが25%低下し、平均余命が1.3年延びたと報告しています。このような前向き観察研究は、因果関係を証明するものではありませんが、くるみの摂取が、長寿につながる総合的で健康的なライフスタイルに関与する可能性を示唆するものです。本研究の結果は、広く一般に適用することはできないため、くるみの摂取が長寿の可能性に及ぼす影響につ

いては、より多様な対象者での研究が必要となります。

**画期的な研究であるPREDIMED試験では、くるみが心臓の健康に良い効果をもたらす可能性**が示されています<sup>6)</sup>。この研究は、心疾患リスクの高いスペイン人約7,000名(55~80歳)を対象に行われたもので、ミックスマツ(主にくるみ)を加えた地中海食では、対照群の低脂肪食と比べて、心疾患による死亡、心筋梗塞(心臓発作)、脳卒中といった心血管イベントのリスクが低下することが示されました。ただし、集団全体への効果を明らかにするには、多様な集団における研究だけでなく、さらに大規模で長期的な研究が必要です。PREDIMED研究では、地中海食のどの部分が心疾患への健康効果につながるのか、正確に示すのは困難です。

心疾患に対するくるみの健康効果を裏付けるエビデンスが明らかになったことから、米国食品医薬品局(FDA)は2004年3月に、くるみに対して、ホールフードとして初めて、効果・効能に関する「限定的健康強調表示(qualified health claim)」を承認しました。この表示では、「支持するが決定的ではない研究結果において、カロリー摂取の増加を招かない低飽和脂肪・低コレステロール食の一部として、1日1.5oz(約42g)のくるみを食べると、冠動脈疾患のリスクが低下する可能性がある」ことが示されています<sup>7)</sup>。

<sup>1</sup>Rajaram S, Cofán M, Sala-Vila A, et al. Effects of walnut consumption for 2 years of lipoprotein subclasses among healthy elders: Findings from the WAHA randomized controlled trial. *Circulation*. 2021;144:1083-1085. <sup>2</sup>Rajaram S, Valls-Pedret C, Coffan M, et al. The Walnuts and Healthy Aging Study (WAHA): Protocol for a Nutritional Intervention Trial with Walnuts on Brain Aging. *Front Aging Neurosci*. 2017;8(333):1-12. <sup>3</sup>Tindall AM, McLimans CJ, Petersen KS, et al. Walnuts and vegetable oils containing oleic acid differentially affect the gut microbiota and associations with cardiovascular risk factors: Follow-up of a randomized, controlled, feeding trial in adults at risk for cardiovascular disease. *J Nutr*. 2020;150(4):806-817. <sup>4</sup>Guasch-Ferré M, Li J, Hu FB, et al. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: An updated meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(1):174-187. <sup>5</sup>Liu X, Gausch-Ferré M, Tobias DK, Li Y. Association of walnut consumption with total and cause-specific mortality and life expectancy in U.S. adults. *Nutrients*. 2021;13(8):2699. <sup>6</sup>Estruch R, Ros E, Salas-Salvado JM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(35):e34. <sup>7</sup>One ounce of walnuts provides 18g of total fat, 2.5 of monounsaturated fat, 13g of polyunsaturated fat, including 2.5g of alpha-linolenic acid, the plant-based omega-3.

# がん

『米国人のための食生活指針2020～2025年版』によると、野菜、果物、穀物、植物油、ナッツ類などの植物系食品とたんぱく質や無脂肪もしくは低脂肪の乳製品を含む健康的な食習慣は、ある種のがんのリスクを低減させています<sup>1)</sup>。くるみには、良質の脂質(28g当たり13gの多価不飽和脂肪酸)を始めとする重要な栄養素が多数含まれており、植物性を意識した食事にふさわしい食材と言えます。

くるみがもつ潜在的な抗がん作用を調査したパイロット臨床試験および予備的動物実験、細胞モデル実験があります。動物実験では、くるみに含まれる複数の栄養素にがんの発症リスクを低減するさまざまな形の作用があることがわかっています<sup>2)</sup>。動物および細胞の研究は、それを元にヒトへの影響を検証する追加研究の仮説を立てるベースとなります。

## 乳がん

くるみの摂取と乳がんに関する知見が、パイロット臨床試験で示されています<sup>3)</sup>。10名の女性(45～67歳)を対象に行われた小規模の研究ですが、1日2oz(約56g)のくるみを2週間にわたって摂取した乳がんの人では、がん

の発生および増殖に関連する遺伝子に有益な変化がみられました。これは有望な結果ですが、特定の結論に至るにはより大規模かつ長期にわたる研究が必要となります。

潜在的な乳がん予防におけるくるみの役割について、メスのマウスとその子どもで行った実験があります。適量のくるみ(ヒトなら1日2oz=約56gに相当)を与えると、マウスの乳がんリスクが低減しました<sup>4)</sup>。メスのマウスを、コーン油を含む餌を与えるグループとくるみを含む餌を与えるグループに無作為に分別し、いずれのエサも同じカロリーと栄養素を含むよう設計されました。その後マウスを交配させて生まれた子どもを、離乳後に親マウス同様に無作為に2グループに分け、これら2種類のエサを与えました。その結果、くるみを含む餌を与えたマウスは、与えなかったマウスに比べて、母子ともに腫瘍の発生率および発生個数やサイズが有意に低いことが確認されています。

マウスでは、適量(ヒトなら1日2oz=約56gに相当)のくるみを含んだ食生活は、乳がん、大腸がん、前立腺がんのリスクの低減につながる可能性が明らかとなっています。



アボカドとくるみのトースト



# 大腸がん

『Cancer Prevention Research』に発表された動物実験によると、くるみを食べることで、腸内細菌を大腸の健康に役立つよう変えることができ、大腸がんを抑制する可能性もあることがわかりました<sup>5)</sup>。この研究では、2種類の異なる餌にくるみを加えました。ひとつは、標準的なマウスの餌で、そのカロリーの0%、15%、22.5%、30.2%をくるみで摂るようにしたもの、もうひとつはアメリカの典型的な食事に相当する洋食の餌で、そのカロリーの0%、5.2%、10.5%、21.4%をくるみで摂るようにしたものです。それぞれの餌の脂肪源のカロリーは、くるみを加えた分に比例して減らしています。総カロリーの10.5%(ヒトの食事では1oz=約28g強のくるみに相当)をくるみで摂るようにした洋食の餌を与えた雄のマウスでは、腫瘍の数と大きさに有意差があることがわかりました。

# 前立腺がん

くるみには、ポリフェノールの一種のエラジタンニン(ETs)など、いくつかの生物活性化合物が含まれていません。ETsは摂取すると、代謝されてエラグ酸(EA)に変換されます。EAはさらに腸内細菌叢によって代謝され、ウロリチンA(UA)やウロリチンB(UB)などが生成されます。

『The European Journal of Nutrition』に発表された細胞研究によると、前立腺がん細胞の遺伝子発現を解析したところ、ヒトにおけるくるみポリフェノールの主要代謝産物であるUAには、前立腺がんの発症リスクの抑制または低減に役立つ可能性があることがわかりました<sup>7)</sup>。同様に、別の細胞研究でも、くるみなどのETsを豊富に含む食事は、前立腺がんの調節機構に影響を与え、前立腺がんの予防に役立つ可能性が示されています<sup>8)</sup>。

『Cancer Investigation』に発表された研究では、マウスにおいては、くるみが前立腺がんのリスク低減に役立つ可能性が示されました<sup>7)</sup>。この実験的研究では、マウスに、標準的なマウスの餌(対照群)と、標準的なマウ

ス・イスラエル・ディーコネス・メディカルセンターとハーバード大学医学部が行った動物実験では、マウスの餌にくるみを入れると、血管形成が抑制され、大腸がんの増殖が抑止される可能性が示されました<sup>6)</sup>。この研究では、ヒトの大腸がん細胞を持ったマウスを、餌に含まれる総エネルギーの約19%をコーン油(対照群)、亜麻仁油、またはすりつぶしたくるみ(ヒトの食事では約2oz=約56g相当)から摂取したグループに無作為に割り付けました。くるみ(ヒトなら1日2食分相当)または亜麻仁油を含む餌を与えたマウスでは、コーン油を含む餌を与えたマウスに比べて腫瘍の増殖率が有意に低下し、腫瘍の重量も減少しました。くるみと亜麻仁油では、統計学的有意差は示されませんでした。しかし、対照餌を与えたマウスに比べると、くるみを摂取したマウスでは血管形成が有意に減少したことから、くるみの摂取により大腸がんの進行が抑えられる可能性が示唆されています。

スの餌にくるみを加えたもの(ヒトなら1日2oz=約56g相当)のどちらかを与えました。くるみを含む餌を与えたマウスの最終的な前立腺がんの平均腫瘍サイズは、くるみを含まない対照群の餌を摂取したマウスの平均腫瘍サイズの約25%の大きさでした。

<sup>1</sup>U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. December 2020. Available at DietaryGuidelines.gov. <sup>2</sup>Hardman WE. Walnuts have potential for cancer prevention and treatment in mice. *J Nutr*. 2014, 144, 555S. <sup>3</sup>Hardman WE, Primerano DA, Legenza MT, et al. Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast Cancer patients: A pilot clinical trial. *Nutr Research*. 2019, 66, 82. <sup>4</sup>Hardman WE, Ion G, Akinsete JA, et al. Dietary walnut suppressed mammary gland tumorigenesis in the C(3)1 TAg mouse. *Nutr Cancer*. 2011, 63, 960. <sup>5</sup>Nakanishi M, Chen Y, Qendro V, et al. Effects of walnut consumption on colon carcinogenesis and microbial community structure. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016, 9, 692. <sup>6</sup>Nagel JM, Brinkoetter M, Magkos F, et al. Dietary walnuts inhibit colorectal cancer growth in mice by suppressing angiogenesis. *Nutrition*. 2012, 28, 67. <sup>7</sup>Sánchez-González C, Ciudad CJ, Izquierdo-Pulido M, et al. Urolithin A causes p21 up-regulation in prostate cancer cells. *Eur J Nutr*. 2016, 55, 1099. <sup>8</sup>Sánchez-González C, Ciudad CJ, Noé V, et al. Walnut polyphenol metabolites, urolithins A and B, inhibit the expression of the prostate-specific antigen and the androgen receptor in prostate cancer cells. *Food Funct*. 2014, 5, 2922. <sup>9</sup>Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. A walnut-enriched diet reduces the growth of LNCaP human prostate cancer xenografts in nude mice. *Cancer Invest*. 2013, 31, 365.

# 糖尿病・ メタボリックシンドローム

糖尿病やメタボリックシンドロームの患者には、心疾患や脳卒中のリスクを高める可能性のある高血圧、高コレステロール、高トリグリセリドなどの症状が多く見られます。くるみの摂取とこれらの症状との関連を調べた研究では、糖尿病やメタボリックシンドロームにともなう合併症への対処に役立つ健康的な食事の一部として、くるみの重要性が実証されています。

## 糖尿病

ハーバード大学T・H・チャン公衆衛生大学院とスペインのロビラ・イ・ビルジリ大学およびナバーラ大学が行ったAIの一種である機械学習モデルを用いた最新の研究により、2型糖尿病や心血管系疾患のリスクを低減する可能性のあるくるみの成分を正確に特定する研究が進められています<sup>1)</sup>。最新の機械学習モデルを利用したこの研究では、くるみの摂取と関連する19のバイオマーカー「くるみシグネチャー」が特定されました。身体は摂取した食品によって異なる代謝産物を生成します。心血管系リスクの高いPREDIMED試験の参加者1,833名のデータを精査したところ、「くるみシグネチャー」が2型糖尿病では17%、心血管系疾患では29%のリスク低減に参与していることが明らかとなりました。

因果関係の証明には至っていないものの、この疫学調査で用いられた新規ツールには、食生活と疾病の関係を今後ひもといていくことが期待されています。

3万4,000人以上の米国の成人を対象とした疫学研究からは、くるみを摂取する成人では、摂取しない成人に比べて、2型糖尿病を発症するリスクがほぼ半減する可能性が示唆されています<sup>2)</sup>。カリフォルニア大学ロサンゼルス校の研究者たちは、米国民健康栄養調査(NHANES)のデータを精査しました。この調査では、成人(18~85歳)を対象に、過去1~2日間の食事内容を聞き取り、糖尿病の評価を行っています。その結果、くるみを摂取した人の平均摂取量は、1日当たり大さじ1.5杯でした。く

るみの摂取量を倍増(大さじ3杯)すると、2型糖尿病の有病率が47%低下することが示されました。くるみの摂取量を2倍以上増やした場合の影響については、この研究では検討していません。

ハーバード大学の研究によると、くるみを全く摂取しない、あるいはめったに摂取しない女性と比べて、定期的にくるみを摂取する女性では、2型糖尿病のリスクが有意に低下することがわかりました<sup>3)</sup>。この研究は、米国の女性看護師を対象とした「看護師健康調査(NHS)」と「NHS II」という、2つの大規模な前向きコホート研究のデータを検討したものです。NHS(1998~2008年)では5万8,063人(52~77歳)、NHS II(1999~2009年)では7万9,893人(35~52歳)の、いずれも調査開始時に糖尿病、心血管系疾患、またはがんに罹患していない女性を追跡しました。その結果、健康的な食事の一部として、くるみを1週間当たり2食以上(1食分は1oz=約28gに相当)食べると、2型糖尿病の発症リスクが、肥満度(BMI)調整前では21%、調整後には15%低下することがわかりました。

くるみに含有される脂質など適切な種類の脂質を摂取することは、糖尿病患者にとって有益です。

## メタボリックシンドローム

『Metabolism』に発表された研究では、くるみを短期間摂取することで、アポ蛋白Aの濃度が上昇し、血液中の脂質の状態が改善する可能性が示されています<sup>4)</sup>。アポリポ蛋白Aは高比重リポ蛋白(HDL)の主要な蛋白成分で、心血管疾患リスクの評価の際に、完全脂質プロファイルの中で検討対象となる要素のひとつです。この研究では、メタボリックシンドロームを発症している15名の肥満患者(56~61歳)に、無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験に参加してもらい、カロリーを同じにした2種類の食事を4日間、摂取してもらいました。ひとつは毎日くるみを48g(約1.7oz)摂取するもの、もうひとつはくるみを摂取しないものです。その結果、くるみを食べることで、短期の摂取であっても、脂質代謝に有益な影響を及ぼす可能性が示唆されています。

ただし、集団全体への効果を明らかにするには、より多様な集団における研究だけでなく、さらに大規模で長期的な研究が必要です。場合によっては、残差交絡を排除できないケースもあります(つまり、くるみを食べている成人によく見られる他の生活習慣が、これらの研究結果の一因になっている可能性もあります)<sup>1,2,4)</sup>。

<sup>1</sup>Guasch-Ferré M, Hernández-Alonso P, Drouin-Chartier JP, et al. Walnut Consumption, Plasma Metabolomics, and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *J Nutr.* 2021;151(2):303-311. <sup>2</sup>Arab L, Dhaliwal SK, Martin CJ, et al. Association between walnut consumption and diabetes risk in NHANES [published online ahead of print June 21, 2018]. *Diabetes Metab Res Rev.* doi.org/10.1002/dmrr.3031. <sup>3</sup>Pan A, Sun Q, Manson JE, et al. Walnut consumption is associated with lower risk of type 2 diabetes in women. *J Nutr.* 2013;143(4):512-8. <sup>4</sup>Aronis KN, Vamvini MT, Chamberland JP, et al. Short-term walnut consumption increases circulating total adiponectin and apolipoprotein A concentrations, but does not affect markers of inflammation or vascular injury in obese humans with the metabolic syndrome: data from a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Metabolism.* 2012;61(4):577-82.



タイ風くるみバーベキューチキンボウル

トーストしたくるみのペーストフムス



# 生殖機能

米国生殖医学会は、不妊は男女の性別関係なく影響することを示すエビデンスを明らかにしました。不妊に悩むカップルの25%に、2つ以上の原因がありました<sup>1)</sup>。

くるみの健康効果に関する調査から、男性の性と生殖に関する健康の研究で有望な結果が出ており、不妊症にくるみが一定の役割を果たせる可能性があることが示されています。

健康な若年男性(21~35歳)を対象とした研究において、1日75g(約2.5oz)のくるみを摂取すると、精子の生存率や運動性(動き)、形態(形)といった、精子の質に関する因子にプラスの変化が見られました<sup>2)</sup>。精子の質は男性の生殖能力の指標になります<sup>3)</sup>。この食事に関する介入を行った2群間並行無作為化比較試験は、日常的に洋食を食べている117名を対象に行われました。被験者の約半数には、1日75gのくるみを通常の食事の一部として12週間食べてもらい、残りの半数にはナッツ類を摂取しない通常の食事をしてもらいました。

くるみの摂取は、こうした健康な若年男性の精子の質に関する因子にある程度の変化を及ぼす一因になった可能性があります。不妊治療クリニックに通う男性も含めて、より多くの男性集団にどのような影響を与えるのか理解を深めるには、さらなる研究が必要になります。この研究では、くるみの摂取による $\alpha$ -リノレン酸(ALA)の量の増加と、ダウン症候群などの遺伝的異常の原因になりうる精子の異数性(異常な細胞染色体の数)の頻度の低さに相関関係が見られることも報告されています。くるみは植物性オメガ3脂肪酸であるALAを豊富に含んだ唯一のナッツです(1oz当たり2.5g)。

動物モデルを使った研究により、臨床試験で見られた結果のメカニズムや理由が検討されています。くるみを豊富に加えた餌を与えたマウスでは、精子細胞を傷つける可能性のある脂質過酸化反応の減少が見られました<sup>4)</sup>。精子の細胞膜は、主に多価不飽和脂肪酸(PUFAs)で構成されていますが、精子細胞が損傷を受けると細胞

膜も傷つけられます。過去の研究で、PUFAsは精子の健康と細胞膜の機能に影響を及ぼす可能性が示されています。くるみはPUFAsが圧倒的に多い唯一のナッツ(1ozに含まれる総脂肪量18gのうち13g)で、この研究にも使われています。この動物実験は有望で重要な洞察を与えるものですが、ヒトへの効果や、脂質酸化反応を減らすPUFAsの機能についての結論は出ていません。今後、ヒトを対象とした臨床試験を行う必要があります。

地中海食が母親と子どもの健康に与える影響を検証した臨床試験で、期待の持てる発見がありました。肥満や慢性高血圧などの代謝リスク因子をもつ、都市部に居住する複数の人種を含む1,252名の妊婦を対象にした英国の研究です。毎日1単位(1日にくるみ15g、アーモンド7.5g、ヘーゼルナッツ7.5gから成る1oz強=30gのミックスナッツ)とエクストラバージンオイルを含む地中海食を摂取したグループは、通常の妊婦食を摂取したグループに比べて、妊娠糖尿病のリスクが35%低減し、体重増が1.25kg抑えられました<sup>5)</sup>。

これらの研究では、参加者が自由に生活しデータは自己申告としており、食品摂取量と指示通りの食生活を継続しているかについての情報は限られます<sup>3,5)</sup>。健康な若い男性を対象とした研究では、ホルモン分析用の採血を終日受け付けましたが、フォローアップの予約は毎回同時刻に限ることでデータの一貫性を担保しています<sup>3)</sup>。精製していない食品(ホールフード)を摂取する食生活においては、変化が起こっても特定の食品に起因するか否かを結論づけるのは困難とされています<sup>3,5)</sup>。

<sup>1)</sup>American Society for Reproductive Medicine. (2016). Quick Facts About Infertility. Retrieved from [www.reproductivefacts.org/faqs/quick-facts-about-infertility/](http://www.reproductivefacts.org/faqs/quick-facts-about-infertility/) <sup>2)</sup>Robbins WA, Xun L, FitzGerald LZ, et al. Walnuts improve semen quality in men consuming a Western-style diet: randomized control dietary intervention trial. *Biol Reprod.* 2012, 87, 101. <sup>3)</sup>World Health Organization. Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. <sup>4)</sup>Coffua LS, Martin-DeLeon PA. Effectiveness of a walnuts-enriched diet on murine sperm: involvement of reduced peroxidative damage. *Heliyon.* 2017, 3. <sup>5)</sup>H. Al Wattar B, Dodds J, Placzek A, Beresford L, Spyrelli E, Moore A, et al. Mediterranean-style diet in pregnant women with metabolic risk factors (ESTEEM): A pragmatic multicentre randomised trial. *PLoS Med* 2019, 16, e1002857.

# 地中海食と健康

地中海食にはさまざまな形がありますが、いずれも果物と野菜、ナッツ類や種子(くるみを含む)、穀物、オリーブオイル、適量の魚、鶏肉、卵、ワインを多く摂取し、赤身肉の摂取量を制限することを重視するものです<sup>1)</sup>。『米国人のための食生活指針 2020~2025年版』では、健康的な食事計画の一例として、地中海食の食事パターンを推奨しています<sup>2)</sup>。

PREDIMED試験は、心血管疾患の一次予防における地中海食の効果を評価することを目的とした画期的な調査です<sup>3)</sup>。この研究では、エキストラ・バージンオリーブオイルまたはミックснаッツ(くるみ50%、アーモンド25%、ヘーゼルナッツ25%)を加えた地中海食は、低脂肪食に比べて、心血管疾患死亡、心筋梗塞(心臓発作)、脳卒中など、主な心血管イベントのリスクを減らすのに役立つかどうかを検討しました。この研究は多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験で、スペイン保健省の後援により、16の研究グループと7つのコミュニティによって実施されました。被験者は、心血管疾患のリスクは

高いものの、試験開始時にはその徴候のないスペイン人7,447名(55~80歳)で、平均4.8年間の追跡調査を行いました。被験者は以下の3つの食事グループのいずれかに無作為に割り付けられ、その食事を順守するよう、栄養上のサポートと教育セッションが与えられました。どの介入グループについても、エネルギー摂取は特に制限されませんでした。

ナッツ類、特にくるみを取り入れた地中海食では、心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、または心血管疾患死亡)の発生リスクが30%低下し、とりわけ低脂肪食と比べて脳卒中のリスクが46%低下しました。

## PREDIMED食事グループ

### 1. ミックスナッツ

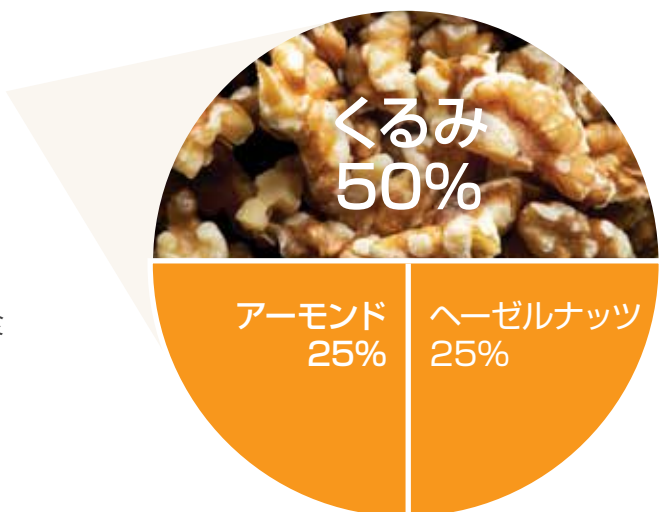
(1日当たり30g:くるみ15g(約0.5oz)、アーモンド7.5g、ヘーゼルナッツ7.5g)を加えた地中海食

### 2. エキストラ・バージンオリーブオイル

(1日当たり50g/大さじ4杯以上)を加えた地中海食

### 3. 低脂肪食

(対照群:米国心臓協会の指針によるもの)



エキストラ・バージンオリーブオイルを加えた地中海食でも、心血管疾患リスクは30%低下しました。PREDIMED試験で検討された認知機能<sup>4)</sup>、血圧<sup>5)</sup>、総コレステロール<sup>5)</sup>、空腹時血糖<sup>5)</sup>などの研究結果から、さらに300以上の論文が発表されています。

この研究では、被験者が地中海地域の住民で、心血管疾患のリスクが高いといった制約もありました。他の集団における健康効果を明らかにするには、さらなる研究が必要です。また、地中海食のどの部分が心血管疾患に効果があるのかを正確に見極めることは困難です。

**腹部肥満や脂質異常症の被験者294名を対象にした研究**から、1日にくるみ28g、緑茶3~4杯カップおよびマンカイ(冷凍ミジンコウキクサ)100gを含む地中海食のさまざまな健康効果を探る複数の研究論文が発表されています<sup>6,7,8)</sup>。18カ月にわたる無作為化対照試験で、“グリーン”の地中海食を続けたグループでは腸内細菌に望ましい変化が起こり、非アルコール性脂肪肝のリスクが半減しました<sup>6)</sup>。さらに別の研究では、“グリーン”の地中海食を継続したグループは、6カ月後には一般的な地中海食や単に健康的なだけの食生活を送った人と比べて、体重の減少率が大きく、またLDLコレステロール値とインスリン抵抗性が大幅に低下しました<sup>7)</sup>。最後に、肥満もしくは脂質異常症の人を対象に、減量ダイエット後のリバウンド(体重再増加)を抑制する効果を検討する革新的なアプローチとして、糞便微生物の移植を検討した研究があります<sup>8)</sup>。“グリーン”の地中海食をとり自身の糞便細菌叢のカプセルを摂取したグループは、同じ食事をとりつつ

プラセボのカプセルを摂取したグループに比べて、6~14カ月時点の体重再増加が有意に抑制されました。

原因の特定には至っていませんが、果物、野菜、穀物、オリーブオイル、くるみ、種子類といった健康的な地中海食のベースに、茶とマイクログリーンを足していることが共通していました。

幅広い集団への効果を明らかにするには、より大規模かつ長期にわたる研究、そしてより広範な層を対象とした調査が必要です。参加者は自由に生活しデータは自己申告としているため、食品摂取量と指示通りの食生活を継続しているかどうかについての情報は限られます<sup>6,7,8)</sup>。

<sup>1</sup>Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S. <sup>2</sup>U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. December 2020. Available at DietaryGuidelines.gov. <sup>3</sup>Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. <sup>4</sup>Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094-103. <sup>5</sup>Doménech M, Roman P, Lapetra J, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014 Jul;64(1):69-76. <sup>6</sup>Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*. Epub ahead of print: [January 2018, 2021]. <sup>7</sup>Tsaban G, Yaskolka Meir A, Rinott E, et al. The effect of green Mediterranean diet on cardiometabolic risk; a randomised controlled trial. *Heart* Published Online First: 23 November 2020. <sup>8</sup>Rinott E, Youngster I, Meir AY, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Knights D, Tuohy K, Fava F, Scholz MU, Ziv O, Reuven E, Tirosh A, Rudich A, Blüher M, Stumvoll M, Ceglarek U, Clement K, Koren O, Wang DD, Hu FB, Stampfer MJ, Shai I, Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain, *Gastroenterology* (2020).





カリフォルニアくるみ協会  
日本代表事務所

California Walnut Commission  
Japan Representative Office  
E-mail : [info@kurumi-jp.org](mailto:info@kurumi-jp.org)  
URL : <https://www.californiakurumi.jp>

