

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：32102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2020

課題番号：15K16519

研究課題名(和文) 動脈硬化度を低下させる食事改善法の検討：ペントラキシン3に着目して

研究課題名(英文) Study of the way of dietary modification to decrease arterial stiffness and increase circulating Pentraxin3 levels

研究代表者

膳法 亜沙子 (Zempo, Asako)

流通経済大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：50734141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、食事による動脈硬化度の状態を鋭敏に反映する指標としてPTX3に着目し検討を進める計画とした。PTX3は抗炎症作用を示すことから血中PTX3が増加するような食習慣について明らかにしようとしたのである。特に、血中PTX3濃度が増加する食生活の特徴を横断的に検討し、肥満者が食習慣改善で減量することにより血中PTX3濃度が増加することを介入で明らかにしようとした。横断的研究の成果として400名超の対象者においてデータを収集し、国際誌に投稿するための準備をした(未発表)。一方、介入研究の成果として応用健康科学において著明な査読付き国際誌に筆頭著者として公表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心血管疾患は我が国の死因上位であり、食習慣がこの疾患リスクを増大させることはすでに明らかである。しかし、それを具体的な指標である血中物質をターゲットとして横断的あるいは介入によってその動態について検討し、臨床においての有用性を示した点で社会的意義が大きいと考える。横断的研究については未発表であるものの、論文化して本研究によるデータをまとめて報告しようとしている点、さらには、介入研究の成果についてはすでに著明な査読付き国際誌に筆頭著者として公表した点でもその学術的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, I planned to demonstrate the usefulness of circulating levels of pentraxin-3 (PTX3) as an index reflecting arterial stiffness conditioning in humans. As PTX3 is known as a protein with anti-inflammatory effects, I hypothesized that some positive dietary habits may increase its levels in healthy individuals. First, in a cross-sectional study including over 400 subjects, which I plan to publish as an international accomplishment, I attempted to demonstrate the characteristics of dietary habits to obtain higher plasma PTX3 levels. Second, in an interventional study, I observed the effect of PTX3 after weight-loss through dietary modification in overweight and obese men. I have already published these results in the international academic journal Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.

研究分野：健康科学

キーワード：生活習慣 食事 運動 肥満 炎症 減量

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国を含む世界における死因の上位に心血管疾患がある。この要因に食習慣の乱れが関与している可能性が高い。加速する食生活のグローバル化にともない、日本人の一人当たりの魚類、野菜や果物の摂取量が低下していることも指摘されている。先行研究において栄養バランスの乱れが心血管疾患リスクを高めることが示唆されている(Sugano et al. *Am J Clin Nutr* 2000; Aatola et al. *Circulation* 2010)。また、食生活の乱れは、『肥満者数』を増加させる。我が国の成人肥満男性の割合は過去 40 年で 2 倍に増加している。すでに申請者は、肥満者における食事改善介入による減量が動脈硬化度を低下させることを示した(Miyaki et al. *Angiology* 2009.)が、食習慣改善のどのような要因(栄養素やエネルギー収支など)が動脈硬化度の低減に関与したのかは、不明であった。

(2) これまでに申請者は、肥満者における食習慣改善や運動トレーニングによる生活習慣改善が動脈硬化度を低下させることを国内外の学術誌を通して報告した (Miyaki et al. *Am J Cardiol* 2009., Miyaki et al. *Artery Res* 2012.)。特に、これらの生活習慣改善が動脈硬化度を低下させるメカニズムとして、抗炎症性タンパク質である **Pentraxin 3 (PTX3)** に着目して研究を進めてきた。肥満度が増大するにつれて、血中 **PTX3** 濃度は低下し、これが動脈硬化度の増大を示す簡易血中指標になる可能性を示唆したのは、申請者である (Miyaki et al. *Am J Hypertens* 2013.)。非肥満者を対象として継続的な有酸素性運動トレーニングが血中 **PTX3** 濃度を増加させることを報告した(Miyaki et al. *Med Sci Sports Exerc* 2011., Miyaki et al. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012.)が、食習慣が血中 **PTX3** 濃度に及ぼす影響は、全く不明であった。肥満者における食習慣改善および有酸素性運動トレーニングの併用による減量後において血中 **PTX3** が増加することを明らかにした (膳法(宮木)ら. *健康医科学* 2012.)が、肥満者の **PTX3** を増加させる要因に減量、栄養バランス改善、運動の習慣化など複数の因子が関与している可能性を含んでいるため、生活習慣改善の中でもそれぞれの要因が **PTX3** レベルに与える影響の大きさは、不明であった。

## 2. 研究の目的

本研究は、食習慣が **PTX3** に与える影響について明らかにすることを目的とし、平成 27 年度～29 年度において 2 つの課題を実施することを予定した。

### (1) 横断的調査：日常的な食生活における栄養素と血中 **PTX3** 濃度の関連性

日常的な食習慣について食物摂取頻度調査票を用いて調査するとともに血中 **PTX3** 濃度および動脈硬化度を測定することで血中 **PTX3** 濃度に影響を与える特定の食品を検出し、**PTX3** を高める食習慣の特性を明らかに使用とすることを目的とした。

### (2) 介入研究：食習慣の改善が血中 **PTX3** 濃度に与える影響

肥満者において 12 週間の食習慣改善指導(栄養バランスの改善および摂取エネルギー量の制限)による介入研究を行い、実施前後において食生活を調査するだけでなく、血中 **PTX3** 濃度や動脈硬化度を測定し、介入前後における変化を比較検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

2 つの研究課題についてそれぞれ下記の方法を用いた。

### (1) 横断的調査：日常的な食生活における栄養素と血中 **PTX3** 濃度の関連性

研究対象者は地域在住の成人男女およそ 400 名を対象として実施した食物摂取頻度調査票(FFQ)を用いて日常的な食習慣の調査をするとともに有資格者による採血から血中 **PTX3** 濃度および動脈硬化度を 1 ポイントで測定した。血中 **PTX3** 濃度は ELISA 法にて測定し、動脈硬化度は脈波伝播速度により測定評価した。測定結果をもとに血中 **PTX3** 濃度と FFQ により算出された各種栄養素摂取量との関連性や摂取量に基づくカテゴリ別にて対象者を群分けし、血中 **PTX3** 濃度に影響を与える特定の食品を検出することや **PTX3** を高めることが示唆される食習慣の特性について統計を用いて分析を試みた。

### (2) 介入研究：食習慣の改善が血中 **PTX3** 濃度に与える影響

成人肥満者約 70 名において 12 週間の食習慣改善および(または)運動トレーニング指導による減量介入指導を行った。減量介入前後において静脈採血による血中 **PTX3** 濃度および動脈硬化度を 2 ポイントで測定し、介入前後における変化を比較するものとした。食事記録および食事分析は 3 日間の食事記録法を用いて、血中 **PTX3** 濃度の評価法は横断的調査と同様の方法にて評価するものとした。2 つの介入方法(食事単独群、食事改善と運動トレーニングの併用群)を実施することができたため、各群の変化について比較分析するものとした。本課題に用いた食事改善法や運動トレーニング法は申請者がこれまでに肥満者の減量法として

有用であることを証明した方法を用いた(Miyaki et al. Angiology 2009)。すなわち、摂取エネルギー量の上限を 1680 kcal/日に制限するとともに栄養バランスを配慮した食事内容を提供することができる四群点数法(香川ら, 2002)を用いた。参加者は、食事指導経験のある管理栄養士や知識のある大学院生を講師として集団及び個別指導を受講し、1日3食分の食事記録を行いつつ、食材分類法や食品の秤量法を習得し、個々のライフスタイルに合わせた食事改善法を実践した。指導は、1日/週の頻度で集団食事指導を12回行った。運動トレーニング法についても肥満者の動脈硬化予防に有用であることを示唆した方法を用いた(Miyaki et al. Am J Cardiol 2009)。すなわち、3日/週の監視下を含む週5日以上/mainな運動様式として有酸素性運動トレーニング(ウォーキングまたはジョギング)を実施した。運動強度は監視下では心拍数をモニターしながらややきつと感じる速度にてトレーニングを実施した。自主トレーニングの際は、監視下にて実施したペースと同様になるように指導した。

#### 4. 研究成果

本研究は平成27年4月~令和3年3月までの期間にて予定していた課題を実施した。当初の予定よりも期間が大幅に延長した理由として2回の産休育休を取得した点があるものの、当初の計画以上に進展し、かつ期間内に業績の一部を論文化することができたことから非常に有意義な成果を得たと考えている。具体的な成果については、以下に示す。

(1)平成27年度は、設定した2つの課題のうち、計画通り横断的研究の調査を実施することができた。地域在住者(成人)400名超を対象に食事調査と血中PTX3濃度測定のための採血、および動脈硬化度を測定した。平成28年度に採取した血液サンプルを用いてPTX3濃度をELISA法にて分析した。ただし、データに不備のある者やデータ採取時点で影響のある基礎疾患を有している者を除外し、328名のPTX3を分析対象とした。こちらの成果は引き続き、公表に向けて論文を執筆中であり、未公表データを含むため成果を示すことはできないが、特定の食生活習慣が血中PTX3濃度を低下させている可能性を示唆する結果を含んでいる点では有意義な成果が得られた。データは様々な視点から分析が可能であるため、関連性が見つかり次第、各成果を随時関連学会大会等で公表することも検討している。

(2)平成27年度に介入研究の予備的検討として、成人肥満男性6名における12週間の減量を目指す食事改善指導を行い、体重、動脈硬化度の測定および血液サンプルの採取を実施し、介入実施に向けて準備を行った。その後、平成29年度において67名の12週間の減量を目指す食事改善指導または/および運動トレーニング指導を実施し、介入実施前後において体格、動脈硬化度、血液サンプルの採取およびPTX3濃度の分析を実施した。このうち、食事改善を単独で行った者と食事改善と運動トレーニングを併用した介入を実施した。すべてのデータに不備のない48名のデータを比較分析した結果、介入前後の体重減少率と血中PTX3濃度の増加率の間に有意な負の関連性があることを明らかにした(図1)。減量方法の違いについても検討した結果、食事改善に運動トレーニングを組み合わせても血中PTX3濃度に有意な影響を与えるわけではないことを示した。しかし、介入後に肥満を解消した者に限っては運動トレーニングを組み合わせることがよりPTX3を増加させる可能性があることも明らかにした(図2)。特にこれらの成果については、平成30年6月に応用健康科学や栄養学において著明な査読付き国際誌であるApplied Physiology Nutrition and Metabolismにその成果を筆頭著者として公表することができた。

また、運動トレーニングのみを実施した肥満者のデータのうち、喫煙者や投薬治療中の者を除外した12名を対象として血中PTX3濃度の変化と内臓脂肪面積の変化について関係性を検討した結果を令和2年度に「成人肥満男性における有酸素性運動トレーニングが血中PTX3濃度に与える影響」と題して第75回日本体力医学会(@オンライン鹿児島大会)にて公表した。興味深いことにトレーニング前後における内臓脂肪面積量が減少している者ほど血中PTX3濃度が増加していることが両者の変化率の有意な関連

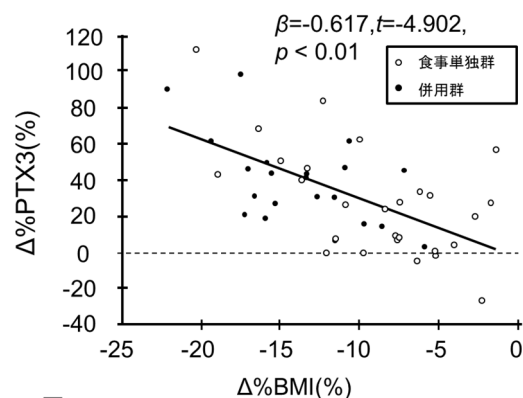


図1 肥満男性の減量による体格指数(BMI)と血中PTX3濃度の変化率の関係性

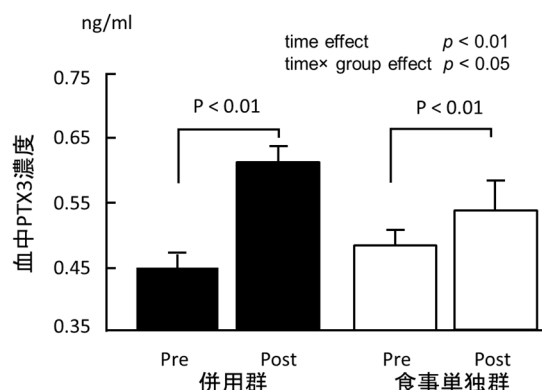


図2 減量後にBMIが25kg/m<sup>2</sup>未満になった対象者の減量介入前後における血中PTX3濃度の変化

性から示唆された ( $R=-0.32$ ,  $P<0.05$ )。しかし、運動トレーニング実施前後において血中 PTX3 濃度は有意に変化しなかった。公表論文をもとに肥満者であると血中 PTX3 濃度の変化は劇的な減量に依存し、トレーニングによる効果はマスクされてしまう可能性があったことから、本検討においても内臓脂肪面積が  $100\text{cm}^2$  以上かつ BMI が  $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上の者のみに絞ると血中 PTX3 濃度はトレーニング後に有意に増加していることが明らかとなった (図 3)。

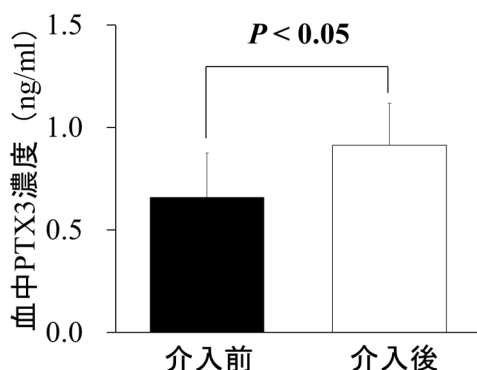


図 3 BMI  $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ かつ  
内臓脂肪面積  $\geq 100\text{cm}^2$   
の肥満者における  
トレーニング前後の  
血中 PTX3 濃度

本研究は、食習慣が **PTX3** に与える影響について明らかにすることを目的とし、(1) 横断的調査：日常的な食生活における栄養素と血中 **PTX3** 濃度の関連性および (2) 介入研究：肥満者における食習慣の改善が血中 **PTX3** 濃度に与える影響について課題を実施した。本研究課題の遂行により、計画よりも延長した期間の実施とはなったが、肥満者の食事改善による減量後に血中 PTX3 濃度が増加すること、肥満者では劇的な体重減少量が血中 PTX3 濃度の増加に重要であること、肥満者であっても肥満解消後にトレーニングが血中 PTX3 濃度を増加させるのに有用になる可能性、内臓脂肪面積の減少が血中 PTX3 濃度の増加に有用である可能性について明らかにすることができたことから当初の予定よりも研究を進めることができた上に有意義な成果を得られたと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kanae Myoenzono, Toru Yoshikawa, Hiroshi Kumagai, Asako Zempo-Miyaki, Rina So, Takehiko Tsujimoto, Youngju Choi, Kiyoji Tanaka, Seiji Maeda	4. 巻 9
2. 論文標題 Changes in plasma amino acid concentrations in overweight and obese men after weight loss program including dietary modification and aerobic exercise	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 43-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7600/jpfsm.9.43	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Zempo-Miyaki A, Kumagai H, Yoshikawa T, Myoenzono K, So R, Otsuki T, Tanaka K, Maeda S.	4. 巻 44
2. 論文標題 Pentraxin 3 increases in adult overweight and obese men after weight loss by dietary modification with exercise training.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Physiology Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 111-117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1139/apnm-2018-0214.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshikawa T, Zempo-Miyaki A, Kumagai H, Myoenzono K, So R, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Relationships between serum free fatty acid and pulse pressure amplification in overweight/obese men: insights from exercise training and dietary modification.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcfn.17-103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshikawa T, Kumagai H, Myoenzono K, Zempo-Miyaki A, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of dietary modification with weight loss on central blood pressure during oral glucose tolerance test in overweight/obese men.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artery Research	6. 最初と最後の頁 27-34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.artres.2017.10.199	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S.	4. 巻 58
2. 論文標題 Increased physical activity has a greater effect than reduced energy intake on lifestyle modification-induced increases in testosterone.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.	6. 最初と最後の頁 84-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.15-48	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zempo-Miyaki A, Fujie S, Sato K, Hasegawa N, Sanada K, Maeda S, Hamaoka T, Iemitsu M	4. 巻 未定
2. 論文標題 Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Human Hypertension	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/jhh.2015.105.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda S, Miyaki A, Sasai H, Tsujimoto T, So R, Tanaka K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Lifestyle Modification Decreases Arterial Stiffness in Overweight and Obese Men: Dietary Modification vs. Exercise Training.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Nutrition and Exercise Metabolism	6. 最初と最後の頁 69-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1123/ijsnem.2013-0107.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S.	4. 巻 57
2. 論文標題 Increased physical activity has a great effect than reduced energy intake on lifestyle modification-induced increases in testosterone	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.15-48.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 膳法 亜沙子、下條信威、松原朋子、前田清司
2. 発表標題 細菌感染前の単回運動が与える抗炎症効果 PTX3に着目して
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷仁、膳法亜沙子、吉川徹、蘇りな、西保岳、田中喜代次、前田清司.
2. 発表標題 肥満者における生活習慣改善が動脈スティフネスと炎症性因子に及ぼす影響.
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 膳法亜沙子, 山田睦雄, 奥村衣梨, 大槻毅.
2. 発表標題 クロレラ由来の総合栄養サプリメントが最大酸素摂取量および唾液SIgA分泌速度を増加させる機序の解明 - ;炎症性物質の網羅的解析による検討-
3. 学会等名 第28回日本臨床スポーツ医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 熊谷仁、吉川徹、膳法亜沙子、妙圓園香苗、辻本健彦、田中喜代次、前田清司.
2. 発表標題 肥満男性における有酸素性運動と食習慣改善が血中テストステロン濃度に及ぼす影響の比較.
3. 学会等名 第71回日本体力医学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 熊谷仁、吉川徹、膳法亜沙子、妙園園香苗、辻本健彦、田中喜代次、前田清司.
2. 発表標題 定期的な有酸素性運動が血中テストステロン濃度に及ぼす影響肥満男性と非肥満男性における検討.
3. 学会等名 第24回日本運動生理学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroshi Kumagai, Asako Zempo-Miyaki, Kanae Myouenzono, Seiji Maeda.
2. 発表標題 Aerobic exercise training increases testosterone production in the testis in OLETF rat
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 膳法亜沙子
2. 発表標題 食事改善および運動習慣化が 動脈スティフネスに与える影響
3. 学会等名 平成27年度運動と循環の研究会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 膳法(宮木)亜沙子, 蘇リナ, 熊谷仁, 田中喜代次, 下條信威, 前田清司
2. 発表標題 肥満男性における食事改善、有酸素性運動、食事改善と有酸素性運動の併用が中心および末梢動脈スティフネスに与える影響
3. 学会等名 第28回日本体力医学会奨励賞授賞式 (招待講演)
4. 発表年 2015年



1. 発表者名 吉川徹、膳法亜沙子、熊谷仁、辻本健彦、田中喜代次、前田清司.
2. 発表標題 肥満男性における定期的な有酸素性運動が脈圧増幅に与える影響.
3. 学会等名 第70回日本体力医学会大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 熊谷仁、膳法亜沙子、吉川徹、蘇りな、西保岳、田中喜代次、前田清司.
2. 発表標題 肥満者における生活習慣改善が動脈ステイフネスと炎症性因子に及ぼす影響
3. 学会等名 第70回日本体力医学会大会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関