

令和元年5月15日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15825

研究課題名(和文)小児における分岐鎖アミノ酸摂取量と糖尿病リスクマーカーに関する研究

研究課題名(英文)A study on the association between dietary branched-chain amino acids intake and the risk markers for diabetes mellitus among children

研究代表者

田村 高志(TAMURA, Takashi)

名古屋大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：70736248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者は研究期間中に異動し、研究計画を一部変更した。本研究は成人における分岐鎖アミノ酸(BCAAs: branched-chain amino acids)摂取量を推定可能とし、BCAAs摂取量やBCAAsを多く含む食品摂取、各種栄養素摂取量と糖尿病リスクマーカーとの関連を評価することを目的とした。対象者は人間ドックを受診した男女およそ5,000名(35～69歳)とした。BCAAsを多く含む魚の摂取とHbA1c値が負の関連を示し、n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量などの共変量を調整した場合でも同様の結果を得た。データの限界のため、BCAAs摂取量を推定し個人差を検出することはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BCAAsは生体において肝保護や筋肉の維持・エネルギーの生成などの役割を担っており、健康維持のためのサプリメント摂取が推奨されている。BCAAsが多く含まれる魚の摂取が糖尿病リスクマーカーと負の関連を示した。魚に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量を調整した場合でも負の関連が観察されたことから、BCAAsが介在因子として糖尿病に関与している可能性が示唆された。データの限界のため、本研究ではBCAAs摂取量を推定し個人差を検出することができなかったものの、今後のアミノ酸成分表の拡充や他研究での検討ならびに評価が期待される。

研究成果の概要(英文)：During the study period, the principal investigator has moved to current research institution; therefore, the project plan was partially modified. The present study aimed to estimate dietary branched-chain amino acids (BCAAs) intake among adults, and examined whether dietary BCAAs intake, food consumption rich in BCAAs, and nutrient intake are associated with the risk markers for diabetes mellitus. Subjects were approximately 5,000 men and women aged 35 to 69 years in medical check visits. Fish consumption rich in BCAAs was negatively correlated with HbA1c. This association was substantially unchanged after controlling for multi-covariates including omega-3 fatty acid intake. As there were several limitations, this study unexpectedly could not estimate dietary BCAAs intake for detecting the individual differences.

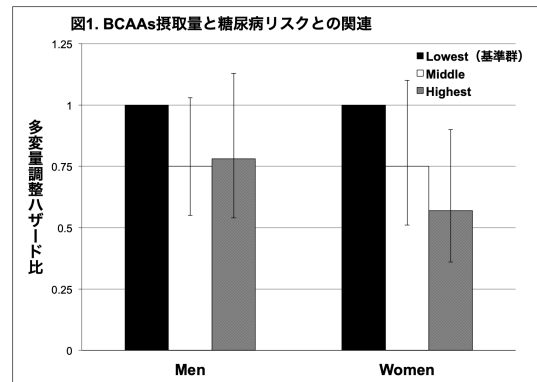
研究分野：疫学、予防医学

キーワード：分岐鎖アミノ酸 栄養素摂取 食品摂取 糖尿病 栄養疫学 予防医学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 糖尿病は生活環境要因・遺伝的要因など様々な要因が複雑に関与し合い発症すると考えられているが、その規定要因およびメカニズムは依然明らかでない。近年、アミノ酸の糖尿病への関わりが注目されている。アミノ酸の中でも、必須アミノ酸の一つである分岐鎖アミノ酸 (BCAAs: branched-chain amino acids) には、インスリン非依存的な筋肉へのグルコース取り込み作用が報告されており (Nishitani S, *et al.* 2005; Doi M, *et al.* 2007; Kuzuya T, *et al.* 2008) BCAAs 摂取による糖尿病予防が期待されている。



また食物摂取頻度調査票 (FFQ: food frequency questionnaire) から推定された食事からの BCAAs 摂取量は、コーホート研究において一研究しかないものの、糖尿病罹患と有意な負の関連を示す事が報告されている (図 1: Nagata C, *et al.* 2013)。先行研究は成人における知見であったため、研究代表者は小児における BCAAs 摂取量と糖尿病リスクマーカーに関する研究を計画し検討を開始した。

- (2) 研究代表者は研究期間中に異動したため、当初の研究計画を一部変更した。異動先で実施している成人の大規模コーホート研究において、FFQ の回答に基づいて食事からの BCAAs 摂取量を推定可能とし、BCAAs 摂取量や BCAAs が多く含まれる食品摂取 (魚および鶏肉)、各種栄養素摂取量と糖尿病リスクマーカーとの関連を評価する研究をあらためて計画し検討を開始した。本研究で用いた FFQ による栄養素摂取量の推定は、従来の供給栄養素の合計による推定ではなく、食事記録調査データに基づいた栄養素ごとの回帰式による推定である。そのため本研究では日本食品成分表 (七訂、追補 2018 年) のアミノ酸成分表、FFQ の回答および食事記録調査データに基づいて、食事からのアミノ酸摂取量を推定可能とするための回帰式をあらためて作成し検討する必要がある。

2. 研究の目的

- (1) 日本食品成分表 (七訂、追補 2018 年) のアミノ酸成分表、研究対象者の FFQ の回答および食事記録調査データに基づいて、BCAAs を含む各種アミノ酸摂取量を推定可能とする。
- (2) BCAAs 摂取量や BCAAs が多く含まれる食品摂取 (魚および鶏肉)、各種栄養素摂取量と糖尿病リスクマーカー (空腹時血糖値および HbA1c 値) との関連を評価する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

対象者は日本多施設共同コーホート研究 (J-MICC Study: Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study) の一地区である静岡地区の研究参加者で、人間ドックを受診した男女およそ 5,000 名 (35~69 歳) とした。受診時に飲酒、喫煙、運動などの生活習慣やがん・高血圧・糖尿病・脂質異常症などの既往歴、薬剤服用歴などを自記式調査票によって把握した。また一般健診項目として、身長・体重・血圧などの測定値および採血による血液検査データを得た。J-MICC Study の食事記録調査では全国でおよそ 240 名の参加を得た (1 人あたり一季節 3 日間、四季節で計 12 日間)。

(2) 食物摂取頻度の把握、BCAAs を含む各種アミノ酸摂取量の推定

本研究で用いた FFQ では 43 品目の食品について摂取頻度を調査している。食事記録調査データに基づいて栄養素摂取量の推定回帰式が作成されており (エネルギー摂取量を含む 20 種)、妥当性および再現性が示されている (Tokudome S, *et al.* 2004; Tokudome Y, *et al.* 2005; Goto C, *et al.* 2006; Imaeda, *et al.* 2007)。本研究では日本食品成分表 (七訂、追補 2018 年) のアミノ酸成分表、FFQ の回答および J-MICC Study の食事記録調査データに基づいて、各種アミノ酸摂取量を推定可能とする推定回帰式を作成した。

(3) 糖尿病リスクマーカーの測定

対象者の空腹時採血によって得られた血液サンプルから、糖尿病リスクマーカーとして空腹時血糖値および HbA1c 値を測定した。

(4) 解析

BCAAs 摂取量や BCAAs を多く含む食品摂取 (魚および鶏肉)、各種栄養素摂取量と糖尿病リスクマーカー (空腹時血糖値および HbA1c 値) との関連を評価するため、性別・年齢・エネルギー摂取量を調整した 2 変数間のスピアマン偏順位相関係数を推定した。

4. 研究成果

(1) 結果

データの限界のため BCAAs を含む各種アミノ酸摂取量を推定する良好な回帰式（回帰係数）が得られず、BCAAs 摂取量の個人差を検出できなかった。各種アミノ酸で構成されるたんぱく質摂取量や BCAAs が多く含まれる食品（魚および鶏肉）との関連を評価した結果、魚摂取は HbA1c 値と負の関連を示した（スピアマン偏順位相関係数 $\rho = -0.020$ [全体], -0.028 [男], -0.002 [女]）。魚に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量を調整した場合でも同様の結果を得た（ $\rho = -0.005$ ）。一方で空腹時血糖値との関連は観察されなかった。またたんぱく質摂取量や鶏肉摂取との関連も観察されなかった。

(2) 考察および結論

これまでの様々な先行研究から BCAAs 摂取は糖尿病を予防する可能性が高い。また BCAAs が特に多く含まれるとされる魚の摂取と HbA1c 値が負の関連を示したことは先行研究の報告と一致した（Nanri A, et al. 2011）。本関連は魚に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸との関連を観察している可能性があるものの、n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量を調整した場合でも負の関連が観察された。本結果は介在因子として BCAAs が糖尿病に参与している可能性を示唆している。また本研究では BCAAs を含む各種アミノ酸摂取量を推定し、個人差を検出することができなかった。これはたんぱく質を構成する各種アミノ酸が多種多様な食品に含まれていること、本研究では FFQ に基づく栄養素摂取量の推定に独自の回帰式を用いていること、現行のアミノ酸成分表が網羅する食品が限定的であることなどが要因として挙げられる。アミノ酸成分表が網羅する食品は今後拡充される可能性があり、新しい成分表に基づいてあらためてアミノ酸摂取量を推定可能とする研究を展開し、糖尿病との関わりを再度評価する必要がある。また他研究での検討ならびに評価が期待される。

<引用文献>

1. Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, Sonaka I. Branched-chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G1292–1300.
2. Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Sugahara K, Yoshizawa F. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1683–1693.
3. Kuzuya T, Katano Y, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H, Fujita Y, Shikano R, Muramatsu Y, Bajotto G, Tamura T, Tamura N, Shimomura Y. Regulation of branched-chain amino acid catabolism in rat models for spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 94–98.
4. Nagata C, Nakamura K, Wada K, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community: the Takayama study. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1226–1232.
5. Tokudome S, Goto C, Imaeda N, Tokudome Y, Ikeda M, Maki S. Development of a data-based short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake by middle-aged Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 40–43.
6. Tokudome Y, Goto C, Imaeda N, Hasegawa T, Kato R, Hirose K, Tajima K, Tokudome S. Relative validity of a short food frequency questionnaire for assessing nutrient intake versus three-day weighed diet records in middle-aged Japanese. *J Epidemiol* 2005; 15: 135–145.
7. Goto C, Tokudome Y, Imaeda N, Takekuma K, Kuriki K, Igarashi F, Ikeda M, Tokudome S. Validation study of fatty acid consumption assessed with a short food frequency questionnaire against plasma concentration in middle-aged Japanese people. *Scand J Nutr* 2006; 50: 77–82.
8. Imaeda N, Goto C, Tokudome Y, Hirose K, Tajima K, Tokudome S. Reproducibility of a short food frequency questionnaire for Japanese general population. *J Epidemiol* 2007; 17: 100–107.
9. Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Kato M, Oba S, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Fish intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 884–891.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

1. **Tamura T**, Naito M, Maruyama K, Tsukamoto M, Sasakabe T, Okada R, Kawai S, Hishida A, Wakai K. The association between self-rated health and high-sensitivity C-reactive protein level: a cross-sectional and 5-year longitudinal study. *BMC Public Health* 2018; 18: 1380. doi: 10.1186/s12889-018-6251-6. 査読有り

2. **Tamura T**, Kadomatsu Y, Tsukamoto M, Okada R, Sasakabe T, Kawai S, Hishida A, Hara M, Tanaka K, Shimoshikiryo I, Takezaki T, Watanabe I, Matsui D, Nishiyama T, Suzuki S, Endoh K, Kuriki K, Kita Y, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Ikezaki H, Furusyo N, Koyanagi YN, Oze I, Nakamura Y, Mikami H, Naito M, Wakai K; for the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. Association of exposure level to passive smoking with hypertension among lifetime nonsmokers in Japan: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13241. doi: 10.1097/MD.00000000000013241. 査読有り

〔学会発表〕(計3件)

1. 門松由佳、塚本峰子、久保陽子、**田村高志**、岡田理恵子、篠壁多恵、川合紗世、菱田朝陽、内藤真理子、若井建志、日本多施設共同コホート研究実施グループ. 腎系球体の過剰濾過 (hyperfiltration) と高血圧前症および糖尿病前症との関連: J-MICC Study. 第29回日本疫学会学術総会, 2019年1月30日-2月1日.
2. **Tamura T**, Naito M, Maruyama K, Kadomatsu Y, Tsukamoto M, Sasakabe T, Okada R, Kawai S, Hishida A, Wakai K. Association of self-rated health with high-sensitive C-reactive protein level. The 28th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association, 1-3 February 2018.
3. 篠壁多恵、内藤真理子、丸山健太、門松由佳、塚本峰子、**田村高志**、岡田理恵子、川合紗世、菱田朝陽、若井建志. 脂質異常症と脂肪酸・炭水化物摂取の関連の KCNJ11 遺伝子多型による修飾: 縦断研究による検討. 第28回日本疫学会学術総会, 2018年2月1-3日.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者
なし

(2) 研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。