

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10086

研究課題名（和文）食・栄養パターン、メタボリック症候群ならびに総死亡・がん罹患との関連の解析

研究課題名（英文）Analysis of associations between dietary pattern, nutrient pattern, and metabolic syndrome, mortality and cancer incidence

研究代表者

有澤 孝吉（ARISAWA, Kokichi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授

研究者番号：30203384

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000円

研究成果の概要（和文）： 縦断的研究により、現在の日本人集団において、メタボリック症候群（MetS）、MetSの構成要素の数が多いこと、および高血糖が全がん死亡率の上昇と有意に関連していることを明らかにした。また、MetSは全がん罹患率の上昇とも有意に関連していることを明らかにした。

横断研究において、食物繊維、カリウム、ビタミン類摂取量の多い栄養パターンがMetSの有病率と負の関連があること、一方、脂質、脂溶性ビタミンの多い栄養パターン、および食事酸負荷としてのNet Endogenous Acid ProductionスコアがMetSの有病率と正の関連があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、メタボリック症候群と心血管疾患死亡率・罹患率との関連は確立されているが、がん死亡率・がん罹患率との関連は一致した結果が得られていなかった。今回の研究では、現在の日本人集団において、メタボリック症候群および代謝的に不健康な肥満ががんの死亡率および罹患率上昇と関連していることを明らかにした。

また、メタボリック症候群の有病率と関連する食習慣を、栄養パターンや食事酸負荷の面から解析し、明らかにした。これらの結果は、我が国において、メタボリック症候群やがんの一次予防対策を考える際の重要な基礎資料の一つとなることが期待される。

研究成果の概要（英文）： In longitudinal studies, the authors clarified that metabolic syndrome, number of abnormal components of metabolic syndrome, and high blood glucose level were significantly associated with increased cancer mortality. The authors also clarified that metabolic syndrome was associated with significantly increased cancer incidence rate.

In cross-sectional studies, a nutrient pattern characterized by high intake of fiber, potassium and vitamins was associated with lower prevalence of metabolic syndrome, while a nutrient pattern characterized by high intake of fats and fat-soluble vitamins, and high dietary acid load score were associated with higher prevalence of metabolic syndrome.

研究分野：疫学

キーワード：メタボリック症候群 代謝的に不健康な肥満 代謝的に健康な肥満 がん死亡率 がん罹患率 コホート研究 栄養パターン 食事酸負荷

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群 (MetS) は、腹部肥満、血圧高値、血清中性脂肪高値、HDL-コレステロール低値、高血糖が集積した状態である。我が国の成人における MetS の有病率は高く、公衆衛生上の重要な問題の一つとなっている。これまで、個々の栄養素の摂取や食事パターンと MetS との関連については多くの報告がなされてきたが、栄養素パターンや食事酸負荷との関連については報告が非常に少ない。また、MetS は、心血管疾患、2 型糖尿病のリスク上昇と関連していることは多くの追跡研究で示されてきたが、がん死亡率、がん罹患率との関連については、一致した結論は得られていない。

### 2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、日本多施設共同コホート研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort [J-MICC] 研究) のベースラインデータを用いて、横断研究により、栄養素パターン、食事酸負荷と MetS との関連を明らかにすることである。第二の目的は、J-MICC 研究の追跡調査のデータを用いて、MetS とがん死亡率、がん罹患率との関連を明らかにすることである。また、MetS と関連の深い、非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease、NAFLD) と栄養素パターンの関連や、代謝的に不健康な肥満とがん死亡率、がん罹患率との関連も検討する。

### 3. 研究の方法

横断研究では、J-MICC の全国調査に参加し、心血管疾患、脳卒中の既往がなく、MetS の診断のためのデータがそろっていた 30,108 人 (栄養素パターンの解析) 28,147 人 (食事酸負荷の解析) を対象とした。栄養素パターン、食事酸負荷と MetS の有病率との関連は、性、年齢、その他の交絡因子となりうる変数を調整し、logistic 回帰分析で検討した。

縦断的研究では、J-MICC の全国調査に参加し、心血管疾患、脳卒中、がんの既往がなく、MetS の診断のためのデータがそろっていた 28,554 人 (がん死亡率の解析) 25,749 人 (がん罹患率の解析) を対象とした。MetS とがん死亡率、がん罹患率との関連は、性、年齢、その他の交絡因子となりうる変数を調整し、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 栄養素パターンとメタボリック症候群との関連

J-MICC 研究のベースラインデータを用いて、食事の質としての栄養素パターンと MetS との関連について検討した。35-69 歳の男女 30,108 人 (心血管疾患、脳卒中の既往のある人、データの欠損のある人、摂取エネルギーが極端に低いまたは高い人を除く) について、食物摂取頻度調査から計算した 21 栄養素の摂取量 (摂取エネルギー調整後) に因子分析を適用したところ、3 つの因子が抽出された: 因子 1 (食物繊維、カリウム、ビタミンパターン); 因子 2 (脂肪、脂

溶性ビタミンパターン); 因子 3 (飽和脂肪酸、カルシウム、ビタミン B2 パターン)。MetS は、Joint Interim Statement Criteria 2009 を一部変更し、腹囲の代わりに Body Mass Index (BMI) 25 kg/m<sup>2</sup> 以上を使用して診断した。それぞれの因子得点を用いて集団を 4 群に分け、最も得点の低い群を基準として MetS の有病オッズ比を算出した。性、年齢、喫煙、飲酒習慣、身体活動量、総エネルギー摂取量を調整後、因子 1 は MetS およびすべての構成要素と、因子 3 は MetS および血圧高値、血清中性脂肪高値、HDL コレステロール低値と負の関連が認められた (傾向性 P-値 < 0.05)。一方、因子 2 は MetS、肥満、血圧高値と正の関連が見られた (Iwasaki Y, et al., *Nutrients* 2019)。

## (2) 食事酸負荷とメタボリック症候群との関連

食事酸負荷が高いと、血液が酸性側 (代謝性アシドーシス) に傾く。最近、食事酸負荷は糖尿病との関連が報告されているが、MetS との関連は十分明らかになっていない。西欧型の食事は MetS と正の関連があるが、西欧型の食事は、肉、魚、動物性蛋白質などの摂取量が多いため、食事酸負荷が多い傾向がある。今回の研究は、西欧型あるいは健康的な栄養素パターンと独立に食事酸負荷が MetS と関連しているかどうかを明らかにすることである。J-MICC 研究に参加した 28,147 人の男女について、Net endogenous acid production (NEAP) スコアを算出した。MetS は、Joint Interim Statement Criteria 2009 を一部変更し、腹囲の代わりに BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上を使用して診断した。交絡因子となりうる変数を調整した後、高い NEAP スコアは、MetS、肥満、高血圧、高血糖の高い有病率と有意に関連していた。これらの関連は、さらに炭水化物摂取量、MetS と関連がある二つの栄養素パターン (西欧型、健康的) スコアを調整しても有意なままであった。健康的な栄養素パターン スコアを調整した後、NEAP スコアが最も低い 1/4 の群を基準とすると、スコアが最も高い 1/4 の群の MetS のオッズ比は 1.25 (95% 信頼区間 1.12-1.39) であった。性、年齢、BMI と NEAP スコアとの間の交互作用は有意ではなかった。以上、食事酸負荷は、炭水化物摂取量や栄養素パターンを調整しても独立に MetS と関連していた (Arisawa K, et al., *Nutrients* 2020)。

## (3) 栄養素パターンと非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) との関連

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、明らかな飲酒歴がなく肝臓に中性脂肪が蓄積した状態であり、MetS と併存することが多い。徳島地区の J-MICC 研究の参加者 1,588 人について、21 栄養素の摂取量に因子分析を適用し、栄養素パターンと NAFLD の指標である Fatty Liver Index (FLI) との関連について検討した。4 つの栄養素パターンが抽出され、そのうち、ビタミン、カリウム、鉄、食物繊維の多い栄養素パターンは、FLI と負の関連があり、FLI の構成要素との関連の検討から、この栄養素パターンは腹囲、Body Mass Index の減少を介して低 FLI と関連していることが明らかとなった。この研究は、栄養素パターンと NAFLD との関連を検討した最初の報告となった (Tien NV, et al. *J Epidemiol* 2021)。

## (4) メタボリック症候群、代謝的に不健康な肥満とがん死亡率との関連

J-MICC 研究に参加し、MetS の診断のための情報がそろっていた 35-69 歳の男女 28,554 人 (男性 14,103 人、女性 14,451 人) について、MetS および代謝的に不健康な肥満 (Metabolically

unhealthy obesity、MUHO)とがん死亡率との関連について検討した。MetSの診断には、National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)および日本肥満学会 (Japan Society for the Study of Obesity [JASSO])の基準を用い、腹囲の代わりにBMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上を使用した。また、肥満以外の代謝危険因子のうち、少なくとも一つの異常(血圧高値、中性脂肪高値、HDL-コレステロール低値、高血糖)がある場合、MUHOと定義した。平均6.9年の追跡期間に、192人のがん死亡が認められた。性、年齢、喫煙、飲酒、運動習慣などの交絡因子となりうる変数を調整した後、NCEP-ATP III基準によるMetSはがん死亡率とは関連していなかったが、JASSO基準によるMetSはがん死亡率上昇と有意に関連していた(ハザード比1.51、95%信頼区間1.04-2.21)。また、MUHOは高いがん死亡率と有意に関連しており(ハザード比1.76、95%信頼区間1.10-2.80)異常を示す項目数が増加するほどハザード比は上昇した。個別の代謝危険因子のうちでは、高血糖のみががん死亡率と関連していた。以上、JASSO基準によるMetS、およびMUHOはがん死亡率の上昇と関連していることが明らかとなった(Tien NV, et al., PLoS ONE 2022)。

#### (5) メタボリック症候群、代謝的に不健康な肥満とがん罹患率との関連

がん死亡率は、発症後の予後にも影響を受けるため、がんのリスク指標としては罹患率のほうがすぐれている。そこで、MetSとがん罹患率との関連について検討した。対象者は、J-MICC研究に参加し、がん、脳卒中および心筋梗塞の既往のない35-69歳の男女25,749人(男性12,640人、女性13,109人)であった。MetSは、NCEP-ATP IIIの基準を使用し、腹部肥満の代わりにBMI 25kg/m<sup>2</sup>以上で代用した。また、代謝的に健康な正常体重は、BMI25kg/m<sup>2</sup>未満で、かつMetSの構成要素が一つもない者、代謝的に不健康な肥満は、BMIが25kg/m<sup>2</sup>以上で、かつ肥満以外のMetSの構成要素を一つ以上持つ者として定義した。MetS、代謝的に不健康な肥満とがん罹患率との関連は、Cox比例ハザードモデルにより解析し、性、年齢、喫煙、飲酒、身体活動量、学歴等を調整した。対象集団におけるMetSの有病率は16.6%であった。中央値7.7年の追跡期間中、1605人の新規のがん罹患が認められた。MetSあり群のなし群に対する全がんの多変量調整ハザード比は1.20(95%信頼区間1.07-1.35)であった。MetSの構成要素別の解析では、肥満、血圧高値、血糖高値が全がんのリスク上昇と関連していた。また、異常を示すMetSの構成要素の数が増えるほど、ハザード比は上昇した(傾向性のP=0.002)。代謝的に不健康な肥満の、代謝的に健康な正常体重に対する全がんのハザード比は1.23(95%信頼区間1.06-1.42)であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kokichi Arisawa, Sakurako Katsuura-Kamano, Hirokazu Uemura, Nguyen Van Tien, Asahi Hishida, Takashi Tamura, Yoko Kubo, Kenji Takeuchi, Kenji Wakai	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of dietary acid load with the prevalence of metabolic syndrome among participants in the baseline survey of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1605-1605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12061605	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 Sakurako Katsuura-Kamano, Kokichi Arisawa, Hirokazu Uemura, Nguyen Van Tien, Takezaki Toshiro, Takeuchi Kenji, Wakai Kenji	4. 巻 24
2. 論文標題 Association of skipping breakfast and short sleep duration with the prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population: baseline data from the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study,	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Preventive Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 101613-101613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pmedr.2021.101613	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 Van Tien Nguyen, Kokichi Arisawa, Hirokazu Uemura, Naomi Imaeda, Chiho Goto, Sakurako Katsuura-Kamano	4. 巻 32
2. 論文標題 Association between nutrient patterns and fatty liver index: Baseline survey of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study in Tokushima, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 376-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20200447	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 Yuki Iwasaki, Kokichi Arisawa, Sakurako Katsuura-Kamano, Hirokazu Uemura, Mineko Tsukamoto, Yuka Kadomatsu, Rieko Okada, Asahi Hishida, Keitaro Tanaka, Megumi Hara, Toshiro Takezaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Associations of nutrient patterns with the prevalence of metabolic syndrome: Results from the baseline data of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 990-990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11050990	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 Hirokazu Uemura, Sakurako Katsuura-Kamano, Yuki Iwasaki, Kokichi Arisawa, Asahi Hishida, Rieko Okada, Takashi Tamura, Yoko Kubo, Hidemi Ito, Isao Oze, Chisato Shimano, Yuichiro Nishida	4. 巻 64
2. 論文標題 Independent relationships of daily life activity and leisure-time exercise with metabolic syndrome and its traits in the general Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine	6. 最初と最後の頁 552-563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12020-019-01926-9	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 Tien Van Nguyen, Kokichi Arisawa, Sakurako Katsuura-Kamano, Masashi Ishizu, Mako Nagayoshi, Rieko Okada, Asahi Hishida, Takashi Tamura, Megumi Hara, Keitaro Tanaka, and Kenji Wakai	4. 巻 17
2. 論文標題 Associations of metabolic syndrome and metabolically unhealthy obesity with cancer mortality: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0269550	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 Takeshi Watanabe, Kokichi Arisawa, Tien Van Nguyen, Masashi Ishizu, Sakurako Katsuura-Kamano, Kenji Wakai and Keitaro Matsuo	4. 巻 33
2. 論文標題 Coffee and Metabolic Phenotypes: A Cross-sectional Analysis of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 620-630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.numecd.2022.12.019	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Nguyen Van Tien, Kokichi Arisawa, Hirokazu Uemura, Sakurako Katsuura-Kamano
2. 発表標題 Association between nutrient patterns and fatty liver index
3. 学会等名 The 31st Annual Meeting of the Japan Epidemiological Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有澤孝吉、釜野桜子、上村浩一、Nguyen Van Tien、J-MICC Study Group
2. 発表標題 食事酸負荷とメタボリック症候群との関連：J-MICC Study
3. 学会等名 第31回日本疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 釜野桜子、有澤孝吉、Nguyen Van Tien、上村浩一、for the J-MICC Study Group
2. 発表標題 朝食欠食および睡眠時間とメタボリック症候群との関連：J-MICC Study
3. 学会等名 第31回日本疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 釜野 桜子，有澤 孝吉，石津 将，渡邊 毅，NGUYEN TIEN VAN，for the J-MICC Study Group
2. 発表標題 大豆製品およびイソフラボン摂取量と全死亡・がん死亡との関連：J-MICC Study
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tien Van Nguyen, Kokichi Arisawa, Sakurako Katsuura-Kamano, Takeshi Watanabe, Masashi Ishizu, for the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study Goup
2. 発表標題 Associations of metabolic syndrome and metabolically unhealthy obesity with cancer mortality
3. 学会等名 The 32nd Annual Meeting of the Japan Epidemiological Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上村 浩一, 勝浦-釜野 桜子, 有澤 孝吉
2. 発表標題 日常の生活活動および余暇時の運動とメタボリック症候群との関連:J-MICC Study
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝浦-釜野 桜子, 上村 浩一, 有澤 孝吉
2. 発表標題 朝食欠食および睡眠時間とメタボリック症候群との関連:J-MICC Study
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎夕貴, 上村浩一, 釜野桜子, 有澤孝吉
2. 発表標題 日本人における栄養素パターンとメタボリックシンドロームとの関連の検討
3. 学会等名 第64回四国公衆衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上村浩一, 釜野桜子, 岩崎夕貴, 有澤孝吉
2. 発表標題 日常の身体活動および余暇時の運動とメタボリック症候群やその構成因子との関連の検討
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 上村浩一, 釜野桜子, 岩崎夕貴, 有澤孝吉
2. 発表標題 脂肪肝の簡易指標であるFatty liver indexと慢性炎症や動脈スティフネスとの関連
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上村浩一, 釜野桜子, 有澤孝吉
2. 発表標題 Hepatic steatosis indexやFatty liver indexと慢性炎症や動脈スティフネスとの関連
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 毅, 有澤 孝吉, Nguyen Van Tien, 石津 将, 釜野 桜子
2. 発表標題 コーヒー摂取と代謝表現型: J-MICC Studyのベースラインデータを用いた横断研究
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

J-MICC STUDY|日本多施設共同コホート研究  
<http://www.jmicc.com/>

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
研究分担者	上村 浩一  (UEMURA Hirokazu)  (50346590)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授   (16101)	
研究分担者	釜野 桜子  (KAMANO Sakurako)  (00612574)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・講師   (16101)	

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