

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 3日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590546

研究課題名（和文） 健康食品（長鎖不飽和脂肪酸など）による神経・循環器系影響の客観的評価法の確立

研究課題名（英文） Establishment of an objective method for the effect of dietary supplements applying neurological and cardiological tests

研究代表者

岩田 豊人（IWATA TOYOTO）

秋田大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00321894

研究成果の概要（和文）：「健康食品」（生理機能への良好影響をうたって販売されている食品）は安全性と効果を確認した上で使用する必要がある。効果を確認するためには、客観的に数値として測定できる、感度のいい方法が必要になる。健康食品の一例として魚油に多く含まれて神経機能に影響する可能性があると言われるドコサヘキサエン酸（DHA）を取上げ、摂取した人への影響について、心電図を利用する方法と手のふるえの強さを測定する方法とを用いて検討した。その結果、DHA を摂取した時に、異なった脂肪酸であるアラキドン酸という物質が手のふるえを抑える影響を及ぼしている可能性が見出された。

研究成果の概要（英文）：Dietary supplements, suppliers claim their beneficent effect to certain physiological functions, should be examined beforehand for their safety and effects. We tried to work out an example of such functional test applying objective and valid methods that have been used for neurological evaluations especially in environmental sciences. Aimed supplement was docosahexaenoic acid (DHA), a kind of essential fatty acids we usually take from fish. A remarkable result was that, among persons taking DHA, there was tendency of decrease in tremor intensity as the serum arachidonic acid concentration increased.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学・公衆衛生学

キーワード：健康食品、長鎖不飽和脂肪酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、手のふるえ、心拍変動、QT時間

1. 研究開始当初の背景

技術や環境を人に適用しようとする際には、その安全性と有効性を確認しておく必要がある。とくにいわゆる「健康食品」として流通・摂取される製品等の安全性については、一般の食品とは異なる材料、生産過程、摂取量がとられることが多く、健康被害が危惧される場合もあるため、厚生労働省では被害情

報を収集し周知する態勢をとっている（『健康食品』の安全性確保に関する検討会報告書 2008）。

有効性についての主張は、動物実験等の結果や作用メカニズムからの類推にもとづいて主張されていることも多いが、本来は人に適用した場合の結果を参照する必要がある。本研究では「健康食品」の代表例として長鎖

不飽和脂肪酸、中でも末端近く(n-3)に不飽和結合を含むドコサヘキサエン酸(DHA)を取上げたが、この物質の神経系への作用についての主張の根拠は実験動物の学習曲線が飼料とした脂質によって異なっていたという観察が始まりであった。研究開始時までに存在していた知見には、米国高齢者で食事からDHAやイコサペンタエン酸(EPA)を多く摂取する人は心筋梗塞になりにくい(Lemaitre et al. 2003)、母親にDHAを与えたら乳児の神経発達が促進された(Innis et al. 2008)、などがあったが、DHA投与は認知症予防に有効であるという説も含めそれらの主張にはなお議論が存在した。なお、動物実験レベルで確認されていた神経系への影響は再生への効果や抗炎症反応に関するものが多かった。心筋梗塞等の重要な臨床転帰に対しては無作為化比較試験も開始されており、いずれは目標とする健康事象を結果因子とする介入研究によって決着がつけられそうであった。

DHAが人の神経系に影響を及ぼすかという問題についても、販売者等の主張とその根拠を明確化する必要がある。根拠情報の整っていない販売品については主張される効果の意義や副作用とのバランスに鑑みた重大性や緊急性に応じて根拠情報を整え、必要に応じて効果の検証を行なう必要もあると考えられる。

検証の際には影響を鋭敏かつ客観的定量的に捉える方法が存在すれば好都合である。心拍変動により自律神経系の活動を測定する方法、運動機能の調整を行なう中枢神経系の影響を受けると考えられている手のふるえを測定する方法等はこれに応用できると考えられた。実際にDHA摂取の影響が測定できれば、神経系への作用メカニズム検討に寄与できる他、別の「健康食品」の効果検証を行なう場合の例にできると考えられた。

2. 研究の目的

DHAを摂取した集団を対象に、自律神経系の活動を反映すると考えられている心拍変動検査、運動系の調節機能を反映すると考えられている手のふるえ検査等を行なって、これらの検査結果に摂取の影響が認められるかを検討する。循環器系や神経系への影響が認められた場合には、その意義をさらに検討しつつ、「健康食品」の評価試験への応用をはかることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

機関の倫理委員会の承認を受け、通院・薬物治療を行っていない健常者に協力を依頼し、インフォームド・コンセントを得た。男女別に無作為化して4群とし、最終的に男

48人(年齢レンジ18~23歳)、女73人(年齢レンジ18~22歳)が対象者となった。対照と他の3群の構成人数は摂取量の低い方から順にそれぞれ30、32、29、30人であった。

(2) 方法

4群のうち1群を健康食品を摂取せずこれまで通りの生活を続ける対照群とし、残りの3群にDHAを主成分とする市販の健康食品を服用してもらった。1日あたり摂取量はDHAとして350、700、1050mgで、毎日6週間継続してもらった。摂取前、摂取終了直後、摂取終了から6週間経過後の3回、採血して血清中DHA、EPA等の量や血清生化学的指標を測定(BRL立川市)するとともに心拍変動、手のふるえ検査をはじめとする以下の各種の測定を行なった。以下で血清脂肪酸量は対数変換値を用いた。

心電図波形から算出されて心筋の状態を反映すると考えられているQT indexは第二誘導の心電図波形を重ねあわせて自動的に算出された(Arai et al. 2013)。心電図の測定は日内変動を考慮して14:00~19:00の間に行なった。

心拍変動は、心電図のRR間隔を経時的に300回測定したものをパワースペクトル分析して副交感神経活動成分と交感神経活動成分に分け指標を算出したものである。

手のふるえは、神経行動測定システム(Catsys2000)を用いて測定した。被験者には椅子に背筋を伸ばして座ってもらい、加速度センサーを内臓したペンが腹部の前で水平になるように把持してもらった。この時肘は90度屈曲していた。測定は、右手左手の順に片手ずつ行なった。右利きでないものは5人のみだったので、データは右手、左手に分けて解析した。パワースペクトル分析をして1~6、6~10、10~14Hzの周波数帯ごとのふるえ強度を算出した。

単純反応時間もCatsys2000で測定した。体組成計(タニタTBF110)で体脂肪率を測定した。

4. 研究成果

(1) 血清長鎖不飽和脂肪酸濃度の変動

① 魚摂取量と血清中脂肪酸濃度の関連

日常の魚摂取量を簡便な頻度聞き取り法(FFQ, Iwasaki et al. 2003)によって聴取し、日本食品成分表(五訂増補脂肪酸成分表編2005)を用いてDHA摂取量を見積ったところ、中央値は男0.24g、女0.14gであった。18~29歳の日本人男女のDHA摂取量(中央値)がそれぞれ0.162、0.145g/日(「日本人の食事摂取基準2010年版」とされていること)にほぼ対応する。体重kg1日あたりDHA推定摂取量と血清DHA量(摂取実験前値、

mg/L) との順位相関係数は 0.446 ($p < 0.0001$)であり、血清 DHA 量が魚やその製品の摂取量に影響されている事が再確認された。

②脂肪酸摂取前後の血清中脂肪酸量

血清脂肪酸量の時間経過は、各群ごとに検討すると摂取量に応じて DHA、EPA は摂取終了時に上昇した後ほぼ当初の値に戻っていた (二元配置分散分析)。4 群間の比較では、摂取終了直後の EPA と DHA のみで有意差が認められ、それらは摂取量に応じて高くなっていた (一元配置分散分析または Kruskal- Wallis 検定)。

(2) 体脂肪、血圧、血液・血清等の指標への影響

体脂肪割合、収縮期・拡張期血圧、血糖値、総コレステロール、肝機能値、赤血球数、ヘモグロビン値、白血球数、血小板数は 4 群の間で、どの時点でも差は認められず、摂取前後の差分にも差は認められなかった (一元配置分散分析または Kruskal- Wallis 検定)。

ただし、対照群を除く 3 群をまとめ各対象者を考慮して時間経過を検討すると (二元配置分散分析)、体脂肪、肝機能指標である AST、ALT、総コレステロール、ヘモグロビン値が摂取後に有意に増加していた。この対照群以外をまとめる方法では季節変動をとらえている可能性が除去できないが、規模の大きな集団を検討した場合にこれらの指標について臨床的に問題となる以前の軽微な (不顕性の) 変化をとらえることができ、DHA 摂取の影響を考慮できるようになる可能性が示唆されたと考えられた。

本研究の結果からはこれ以上の結論を引かせないが、これらの測定項目にもとづいて影響を検討することができるならば、摂取上限量が必ずしも明確でない一般の油脂類に関してベンチマークドース法等を用いて上限量を設定できる可能性があると考えられた。

(3) 心筋の状態を反映すると考えられている指標への影響

QT index、QTc、QT time は 4 群の間で、どの時点でも有意差は認められず、摂取前後の差分にも差は認められなかった (一元配置分散分析または Kruskal- Wallis 検定)。

ただし、対照群を除く 3 群をまとめ各対象者を考慮して時間経過を検討すると (二元配置分散分析)、QT index、QTc、QT time はいずれも摂取直後に有意に低下していた。この最後の比較では季節変動をとらえている可能性が除去できないが、QT index 等の延長は突然死などと関わる事が知られているので、この結果は DHA がわずかではあるが

心筋に良好な影響を及ぼす事を反映している可能性がある。

さらに、摂取終了時の QT time は性、年齢、BMI を考慮すると血清 DHA 量が高い者ほど QT time が短い有意な関連が認められた ($p=0.0429$)。この結果は多重比較を考慮して解釈すべきだが、上記と一貫する結果であった。

(4) 自律神経の機能を反映していると考えられている心拍変動への影響

心拍変動とそのパワースペクトル分析結果にもとづいて、自律神経機能活動、その副交感神経活動成分、交換神経活動成分、それらの成分比率を測定した。

どの指標も 4 群の間で、どの時点においても差は認められず、摂取前後の差分にも差は認められなかった (一元配置分散分析または Kruskal- Wallis 検定)。対照群を除く 3 群をまとめ各対象者を考慮して時間経過も検討してみたが (二元配置分散分析)、これらの指標でも有意な変動は認められなかった。

血清 DHA は、自律神経の活動にはほとんど影響しない可能性が示唆された。

(5) 手のふるえへの影響

左右それぞれの手について、ふるえ強度、その低周波成分 (1~6 Hz)、中周波成分 (6~10 Hz)、高周波成分 (10~14Hz) と中心周波数 (強度スペクトルの中心値) を測定した。

4 群の間で比較したところ、回復期 (3 回目の測定) で最も多い量の DHA を摂取した群の左手 1~6 Hz のふるえ強度が対照群より大きく、また、摂取前後の左手 1~6 Hz のふるえ強度の差に有意な変動が認められた (一元配置分散分析、ただしどの群の間に差が存在するかは明らかでなく、量依存性も明確ではなかった)。

また回復期に左手のふるえ強度は、性、年齢を考慮した時血清アラキドン酸量が大き

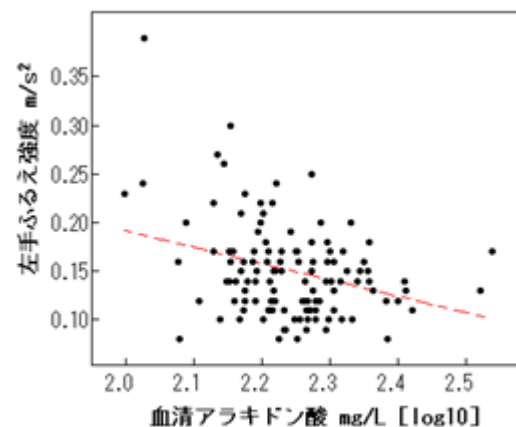


図 血清アラキドン酸濃度の左手ふるえ強度に及ぼす影響

い人ほど小さい有意な関連が認められた($p = 0.0003$ 、前ページ図)。

手のふるえのもとになる振動現象は中枢神経系の様々な調節ループから発生し(パーキンソン病特有のふるえは視床腹中間核が関与しており、下オリーブ核は 8-12 Hz のふるえに関与しているとされる)、脊髄の支配下で特定の質量や弾性を持つ腕や手の上で一定の性質を持つふるえを生じさせているという説がある(Elble 1996)。正常の血清アラキドン酸量では、ふるえの発振部ではアラキドン酸によるふるえの抑制が生じている可能性がある。

以上のように本研究では DHA を摂取した人の循環器系や神経運動系にかかわる機能を検討して、DHA とそれらの機能との関係についていくつかの新規な知見を得ることができた。「健康食品」の評価法確立という点では一般的に検査法として推奨できるプロトコルが提出できたわけではないので目標には及ばなかったと言える。しかし、本研究で示された不顕性機能影響のいくつかは、根拠の追跡が可能な方法で栄養所要量を定めるような目的への応用も可能である。

なお、研究協力者とのスケジュール調整のために介入研究が終了した時期が研究期間の終了間際になってしまった。以上の知見はこれから公表していく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

教室の研究活動

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 豊人 (Iwata Toyoto)

秋田大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00321894

(2) 研究分担者

村田 勝敬 (Murata Katsuyuki)

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80157776