

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23790711

研究課題名（和文）

多価不飽和脂肪酸と新しい腎機能指標の関連—都市・農村部住民での断面・縦断的検討—

研究課題名（英文）

Association between polyunsaturated fatty acids and renal function assessed by serum cystatin C in urban and rural Japanese population

研究代表者

東山 綾 (HIGASHIYAMA AYA)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：20533003

研究成果の概要（和文）：

魚摂取は抗炎症作用をもつが、炎症が慢性腎臓病や循環器疾患の原因である動脈硬化と関連するかを検討するため、神戸市一般住民を対象に高感度 CRP（炎症の指標）と CAVI（動脈硬化の指標）の関連を検討し、一般住民でも炎症と動脈硬化の関連が強いことを示した。またシスタチン C を用いて推定される糸球体ろか量と抗炎症作用をもつ EPA や DHA との関連を篠山市住民で検討し、EPA や DHA と糸球体ろか量に正の関連があるとの結果を得、抗炎症作用がある魚の摂取が一般住民での腎機能障害を予防できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Among general population in Kobe city, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) showed significant positive association with cardio-ankle vascular index (CAVI) after adjustment for age, sex and other classical cardiovascular risk factors. This result suggests that inflammation is associated with atherosclerosis which relates to renal dysfunction in general population, either. Then we investigated the association between renal function and n-3 polyunsaturated fatty acids such as EPA and DHA which are known to have anti-inflammation effects, among general population in Sasayama city. EPA and DHA showed positive relationship with glomerular filtration rate estimated by cystatin C. Thus fish intake could prevent renal dysfunction in general population.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：

動脈硬化、炎症、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、腎機能、シスタチン C

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患の予防をはじめとする国民の健康増進、また医療費抑制の観点から、腎障害の予防は極めて重要であることが、研究代

表者らをはじめとする疫学研究者によって示されてきた。腎障害を予防する手段としては、早期発見や危険因子の早期治療などがあるが、国民にとり身近な手段は一次予防とし

での食事の改善である。エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などのn-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)は魚に含まれ、抗血小板作用・抗炎症作用があると考えられており、慢性糸球体腎炎患者における蛋白尿軽減作用や腎機能低下抑制作用が報告されていた。従ってn-3系PUFAは、早期腎障害の予防作用も有する可能性が考えられるが、保健行政上、特に早期の腎障害予防対策において重要な対象である慢性腎臓病のない一般住民集団で、血中n-3系PUFA構成割合に反映されるPUFA(魚)摂取量と腎機能の関連を検討した疫学研究は、国内外ともに存在しなかった。

本研究を実行する上で、腎機能や動脈硬化の指標として、まだ新しく、昨今注目されはじめたシスタチンCとCAVIを用いる計画をたてた。これらの指標は、本研究開始当初において、患者集団ではない一般住民集団での検討はまだ十分行われていなかった。またn-3系PUFAと腎機能の関連を検討し、慢性腎臓病や循環器疾患の予防策を検討する上で、腎機能障害に関連する因子とCAVIの関連など、基礎的な検討が必要な段階でもあった。とくに、PUFAの健康に及ぼす好ましい影響として抗炎症作用が示唆されていたことから、一次予防の対象になる比較的健康な一般住民において、腎機能障害とも関連する動脈硬化と炎症の関係などを検証しておく必要があった。

2. 研究の目的

本研究は、兵庫県内の一般住民を対象として、食事(魚)からのn-3系PUFA摂取量を反映する血清n-3系PUFA濃度、早期腎障害の指標である血清シスタチンCなどの腎機能、潜在性動脈硬化症のよい指標であるCAVIを測定し、n-3系PUFA構成割合とシスタチンC値により推定した糸球体ろか量の関連を中心に、複数のフィールド調査で検証するものである。研究対象地域として、都市部である神戸市と、農村部である篠山市を選定した。これらの地域で魚の摂取量や血清n-3系PUFA構成割合などの違いがあるかを検討し、魚の摂取量や血清n-3系PUFA構成割合によって、n-3系PUFA構成割合と糸球体ろか量の関連性にちがいが出ることなどを検討することを目的とした。

また魚の腎臓・心血管保護作用の機序とし

て抗炎症作用が考えられているが、魚を摂取することにより将来の慢性腎臓病や循環器疾患の予防につながる可能性があるのかを、本研究期間内でまず明らかにした上で、魚の摂取量や腎機能に関するデータ取得を進める必要がある。従って本研究期間において、神戸市民で取得した炎症マーカーである高感度CRPと動脈硬化の指標であるCAVIの関連を検討できる状況を整備し、n-3系PUFA構成割合と糸球体ろか量の関連性を検討する上での基盤となる検証を行うこととした。

3. 研究の方法

(1)炎症マーカーと動脈硬化の関連

循環器疾患・がんの既往歴がなく、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療を受けていない神戸市民を対象としたコホート研究「神戸トライアル」のベースライン調査を、平成22~23年に受けた1,134名の男女のうち、同期間にCAVIのデータを取得できた386名を対象に、高感度CRPを測定してCAVIとの関連を検討した。解析手法として、CAVI値と高感度CRPの関連を、古典的な循環器疾患危険因子を調整して検討できる多重回帰分析を主に用いた。

(2)n-3系多価不飽和脂肪酸と腎機能の関連

本課題については、①「神戸トライアル」の対象者1,134名と②「篠山研究」の対象者675名を対象に検討した。

①「神戸トライアル」：平成22~23年に受けた1,134名の男女を対象に、血清の各脂肪酸構成割合とシスタチンC、クレアチニンの濃度を測定した。測定値をもとに、n-3系脂肪酸、n-6系脂肪酸などの構成割合を算出して、シスタチンCやクレアチニンの値により推定される糸球体ろか量との関連を、古典的な循環器疾患危険因子、腎機能障害の危険因子を調整した共分散分析を用いて検討した。

②「篠山研究」：平成24年度の篠山市国民健康保険加入者を対象とした特定健診の集団健診を受診した675名のうち、慢性腎臓病の定義に該当しない546名の男女を対象に、血清の各脂肪酸構成割合とシスタチンC、クレアチニンの濃度を測定し、①と同様にシスタチンCやクレアチニンの値により推定される糸球体ろか量との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 炎症マーカーと動脈硬化の関連

CAVI 値に対する多重線形回帰分析を行ったところ、年齢・性・BMI・収縮期血圧・心拍数・血糖値や HDL・LDL コレステロールの値とは独立して、炎症マーカーである高感度 CRP は CAVI と有意に関連を示し、その関連性は LDL コレステロールよりも強いことが示された。また LDL コレステロールの低値・高値群と、高感度 CRP の低値・高値群の組み合わせにより、対象者を 4 群に分け、CAVI の比較を行ったところ、LDL コレステロールと高感度 CRP の両方が高い群でもっとも CAVI は高いこと（動脈硬化の度合いが強）、また LDL コレステロールの高低よりも高感度 CRP の高低により CAVI の値が決まる可能性が示された（下の図 1 参照）。

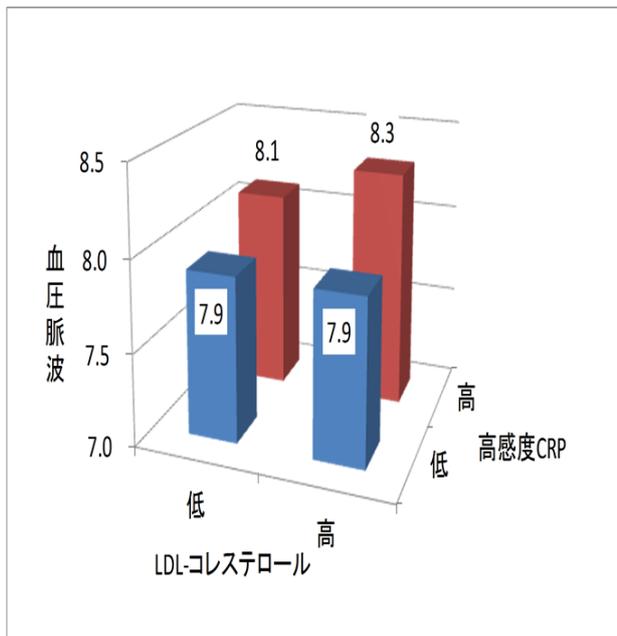


図 1 高感度 CRP・LDL コレステロールと CAVI の関連

注：図中の血圧脈波は CAVI 値である（CAVI は、一般に血圧脈波と説明したほうが理解しやすい）

以上の結果は、下記の発表論文の項に示す Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に、原著論文として掲載された。

(2) n-3 系多価不飽和脂肪酸と腎機能の関連

① 「神戸トライアル」における検討

EPA や DHA など魚摂取量を反映する脂肪酸の

全脂肪酸に対する構成割合と、シスタチン C から推定される糸球体ろか量やクレアチニンとシスタチン C の両方から推定される糸球体ろか量との関係を、性、年齢、BMI、高血圧・糖尿病の診断基準に該当するかの有無、喫煙や飲酒の有無を調整して検討した。

EPA や DHA の構成割合によって対象者を 5 群に分け、シスタチン C から推定される糸球体ろか量との関係をみたところ、EPA、DHA ともに、低値群では糸球体ろか量が低い傾向はみられたが、高値群で上昇する傾向はみられなかった。これはクレアチニンとシスタチン C の両方から推定される糸球体ろか量でも同様であった。

したがって、神戸市民においては、EPA や DHA の全脂肪酸に対する構成割合と、シスタチン C や、シスタチン C とクレアチニンの両方を用いて推定して糸球体ろか量との間には、統計学的にみて明らかな関連は示すことができなかったといえる。

② 「篠山研究」における検討

①と同様に、EPA や DHA の全脂肪酸に対する構成割合によって対象者を 5 つの群に分け、性、年齢、BMI、高血圧・糖尿病の診断基準に該当するかの有無、喫煙や飲酒の有無、さらに LDL コレステロールや HDL コレステロールの値も調整して、シスタチン C により推定される糸球体ろか量を 5 群で比較した。

EPA、DHA ともに低値群から高値群にいくに従い、シスタチン C から推定される糸球体ろか量は上昇した。とくに DHA では、この上昇傾向は統計学的に有意であった。（図 2 参照）。クレアチニンとシスタチン C の両方から推定される糸球体ろか量で検討しても、EPA、DHA ともに、低値群から高値群にいくに従い糸球体ろか量は上昇する傾向にあった。

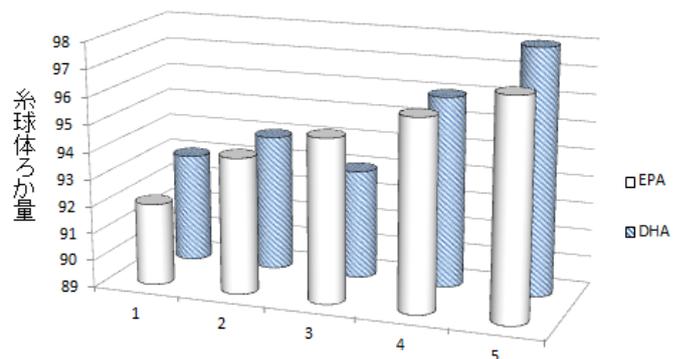


図2 EPA、DHAの血清中全脂肪酸に対する構成割合により分類した5群間での、シスタチンCにより推定した糸球体ろか量の比較(白：EPA 塗りつぶし：DHA)
糸球体ろか量の単位はml/分/1.73 m²体表面積

さらに、EPA、DHAの和にドコサペンタエン酸を加えた長鎖n-3系不飽和脂肪酸の全脂肪酸に対する構成割合を算出し、上記の解析と同様に、シスタチンCを用いて推定した糸球体ろか量との関連を検討したところ、低値群である1群から順に、糸球体ろか量は1群92、2群94、3群95、4群96、5群97(単位はすべてml/分/1.73 m²体表面積)と上昇し、統計学的にもこの関連は有意であった(p値0.048)。長鎖n-3系不飽和脂肪酸は、魚介類に由来する不飽和脂肪酸として、先行研究でも検討されている脂肪酸の指標であり、この長鎖n-3系不飽和脂肪酸と腎機能の関連が明確に示されることから、魚類を食べると腎機能が保たれる可能性がさらに強く示されたと考えられる。

また同じ不飽和脂肪酸の中でも、n-6系不飽和脂肪酸では、シスタチンCにより推定した糸球体ろか量とも、シスタチンCとクレアチニンにより推定した糸球体ろか量とも、明らかな関連は示されなかった。しかし、近年では、これまで炎症を惹起すると考えられていたn-6系脂肪酸でも抗炎症作用がある可能性が示されるようになっており、n-6系不飽和脂肪酸と腎機能の関連は、性別、民族別(脂肪酸の構成割合は食事などに影響されると考えられるため)に検討する、また構成割合だけではなく濃度との関連を検討するなど、詳細かつ慎重な検討を要する課題であると考えられる。

さらに、系統別のみならず、アラキドン酸やリノール酸、リノレン酸など、脂肪酸構成割合の中でも占める割合が高いもの、炎症との関連が動物実験などで示唆されているものなど、各脂肪酸と腎機能の関連などについても、今後詳細な検討を加える必要がある。

以上の篠山市民における研究成果は、現在原著論文として成果をまとめている段階であり、本報告書に掲載した内容に詳細な検討を加えて、今後成果として発表する予定である。

ここで①と②で、EPAやDHAと糸球体ろか量の関係が異なったことについて考察を加える。EPAやDHAの血清における構成割合は、篠山よりも神戸で高い傾向にあった。一方、糸球体ろか量については、上記の解析において2つの集団間で平均値に差はなかった。神戸トリアルは、循環器疾患やがんの既往がなく、高血圧、糖尿病、脂質異常症による治療を受けていないことを条件に募集した、健康度の高いボランティア集団である。一方、篠山研究は、慢性腎臓病の診断基準に該当する者は除外して解析したものの、研究対象となることに関して市民にはとくに条件をつけずに募集したため、一般的な住民集団だと考えられる。したがって、EPAやDHAなどの脂肪酸と腎機能との関連は、魚の摂取量が多い比較的健常な者が多い集団では明らかになりやすく、一般的な住民集団ではより明らかになる可能性が示唆された。従って、このように食事に影響を受ける因子については、結果が民族によって異なることも十分考えられることから、わが国のような魚の摂取量が世界的にみても非常に多い国民において検討することは、世界的にみても大きな意義があると考えられる。またわが国においても魚の摂取量は高齢者世代で多く、若年世代で少ない傾向が明確になってきており、わが国の慢性腎臓病、循環器疾患予防の観点からみても憂慮すべき状況である可能性がある。

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1件)

(1) Higashiyama A, Wakabayashi I, Kubota Y, Adachi Y, Hayashibe A, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Does high-sensitivity C-reactive protein or low-density lipoprotein cholesterol show a stronger relationship with the cardio-ankle vascular index in healthy community dwellers?: the KOBE study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 査読有、19巻、2012、1027-1034. DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.13599>

〔学会発表〕（計2件）

(1) 小西雅美, 東山綾, 山下好子, 丸茂幹雄, 久保田芳美, 西村邦宏, 門田文, 宮松直美, 宮本恵宏, 奥田真珠美, 福田能啓, 岡村智教, 若林一郎. 高齢者の外出頻度と笑顔で楽しい日常生活との関連～篠山市高齢者実態把握調査 第1報～. 第71回日本公衆衛生学会総会 2012年10月26日 山口

(2) Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Imano H, Miyamatsu N, Wakabayashi I, Miyamoto Y, Okamura T. High-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol: Which shows stronger relation with cardio-ankle vascular index in healthy community dwellers? ; the KOBE study. 第44回日本動脈硬化学会総会学術集会 2012年7月20日 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東山 綾 (HIGASHIYAMA AYA)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：20533003

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：