

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：32625

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350904

研究課題名(和文)ベジタリアンの脂肪酸不飽和化酵素遺伝子多型による脂質栄養の解析

研究課題名(英文)Lipid metabolism of vegetarians with polymorphism of fatty acid desaturase.

研究代表者

香川 靖雄 (Kagawa, Yasuo)

女子栄養大学・栄養学部・教授

研究者番号：30048962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：目的：健康維持に不可欠なEPA、DHAの摂取量が殆どない菜食者の中で、 ω -5脂肪酸不飽和化酵素の遺伝子多型rs174547のC型ではALAからのEPA、DHA合成能が低いためその健康状態を研究した。結果：DHA摂取量0gの純菜食者+乳菜食者の血清と赤血球脂肪酸はTT型に比べてALAはC/CC型で増加し、血清EPA、DHAは減少し、 ω -3指数(赤血球EPA+DHA)は3.2に減少していたがAAの減少も著明であった。純菜食+乳菜食の健康状態は国民健康・栄養調査の一般日本人の健康度を上回り多型間に差が無かった。健康度はEPA/AA比の増加とDHA保持能増加で低いDHA摂取量を補償すると推定した。

研究成果の概要(英文)：Purpose: Eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are needed to maintain health, but vegetarians hardly take them. Conversion of the plant-derived ω -3-linolenic acid (ALA) to EPA and DHA, and linoleic acid to arachidonic acid (AA) requires ω -5 desaturase, and the ability is lower in carriers of its genetic polymorphism (rs174547) C allele than those with T allele. Thus, the health status of the C allele carriers were surveyed. Results: DHA intake of vegans + lactovegetarians was 0, and their serum and erythrocyte ALA was higher, and serum EPA and DHA were lower, and ω -3 index was as low as 3.2 in TC/CC genotypes, and serum AA was much lower compared with those of TT genotype. The health indices of vegans + lactovegetarians were better than that of omnivores studied by Japanese National Nutrition Survey. The C carriers may keep health by their high EPA+DHA/AA ratio and preferentially preserve EPA/DHA to compensate low DHA intake.

研究分野：人体分子生物学

キーワード：菜食者 遺伝子多型 ドコサヘキサエン酸 エイコサペンタエン酸 アラキドン酸 脂肪酸不飽和化酵素 純菜食者 魚菜食者

1. 研究開始当初の背景

(1) 脂肪酸不飽和化酵素の遺伝子多型の影響：人体は植物のアルファリノレン酸(ALA)を健康維持に不可欠のエICOSAPENTAエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)にデルタ5脂肪酸不飽和化酵素等を用いて合成している。同酵素は同時にリノール酸(LA)をアラキドン酸(AA)に変換する。中山、岩本、香川を含む自治医科大学の日本人 21,004 人の研究で、この合成能の低い同不飽和化酵素の多型 rs17454TC があり、その CC 型が 14%、TC 型が 46%を占め脂質代謝に影響することを解明した(Hum Genet 2010; 127: 685)。

(2) 菜食者と肉食者の国際遺伝子栄養学研究：香川を含む女子栄養大学のハイテクリサーチ研究、基盤研究 C 等においてアジア・太平洋 6 カ国の遺伝子栄養学研究の結果(BBRC 2002; 295: 207 等)、食の欧米化に伴う生活習慣病の激増とその要因の一つに脂肪エネルギー比率(E%)の相違を見出した。欧米人は 34-38E%、その純菜食者でも 28-32%であるのに対して日本人も日本の菜食者も約 25%に過ぎない。

2. 研究の目的

(1) 菜食者の健康の実態と機構の解明：EPA, DHA の給源である魚介類摂取量が 70g と低下して健康への影響が懸念される。これに対して健康寿命の長い菜食者の EPA+DHA 摂取量は 0g である。菜食の健康寿命に対する得失を明らかにし、一律に 1 日 1g と定められてきた EPA+DHA 目標量の他の要因も含め健康寿命に最適な遺伝子対応摂取量を定める。

(2) 菜食者の脂肪酸不飽和酵素 CC 型の健康と脂肪酸栄養の解明：植物の ALA から EPA+DHA の合成能の低い CC 型の菜食者がどのような機構で生体に必須のこれら脂肪酸を貯え、高い健康度を維持しているかを解明する。

3. 研究の方法

(1) 被験者と遺伝子解析：菜食者には本学ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査の承認(香倫 200-G 号)により書面による同意を得た。DHA 摂取量 0 の純菜食者+乳菜食者(VL)、魚菜食(F)、半菜食(S)等に群分けして比較した。遺伝子解析は研究代表者が開発した生活習慣病関連の複数の遺伝子多型自動解析装置と ABI 7900HT Fast Real Time PCR System 等を使用した。

(2) 生化学・栄養学分析法：血液の脂肪酸の分析にはキャピラリーカラムを装着したガスクロマトグラフ装置を使用した。他の血液生化学分析は高速液体クロマトグラフィーと分析用キットを使用した。栄養調査は菜食者の食事を写真撮影して、自記式調査票の摂取量を確認した。健康診査は本学の診療施設である栄養クリニック等において行った。

4. 研究成果

(1) 各菜食者の EPA+DHA 摂取量：牛乳は EPA + DHA を全く含まないため、乳菜食者を純菜食者と合計して VL 群として解析した。EPA+DHA 摂取量(g/日)は VL 群 0.01、卵乳菜食群 0.04、魚菜食群 0.15、半菜食群 0.36 で、VL 群は国民健康・栄養調査日本人平均 0.35 の僅か 3.5%、目標量の 1%であった。その僅かの EPA は海苔に由来していた。

(2) 菜食者の赤血球 EPA+DHA(%)すなわちオメガ 3 指数の比較：純菜食+乳菜食(VL)3.2%、卵乳菜食 4.8%、魚菜食 6.5%、半菜食 7.3%で、VL 群は心疾患を予防する範囲とされるオメガ 3 指数が 4%以下である点が問題である。また同指数は 20 歳日本人男性の 6.8%、女性の 7.5%よりもいずれの菜食者が低かった。

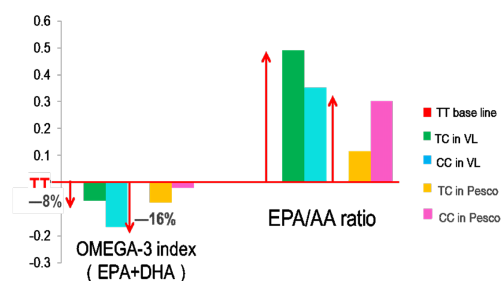
(3) 菜食者の CC 型の頻度：EPA+DHA 摂取量が極度に少ない VL 群の中でそれらの合成能の低い CC 群は生存不能か、嗜好のために VL 群の食生活を回避した可能性を検討した。しかし、VL 群に占める CC 型の頻度は 12%であり、同多型の日本人に占める 14.0%、全ての菜食者の 14.3%と有意の差が無かった。CC 型の菜食者は淘汰を受けておらず、後述のように健康状態も国民健康・栄養調査の国民平均よりも高かった。

(4) 菜食者の CC 型の赤血球 DHA 濃度：血清の EPA+DHA 濃度は CC 型で TT 型よりも有意に低いが、重要な組織中の DHA 濃度を反映する赤血球中の DHA 濃度は VL 群の CC 型で 2.58 ± 0.70 、TT 型で 3.16 ± 0.77 で有意差が無かった。魚菜食では CC 型で 5.59 ± 1.16 、TT 型で 5.90 ± 0.81 と多型の影響は僅かであった。

(5) ALA から EPA, DHA の合成経路上の不飽和化酵素のクロスオーバーポイント：VL 群では TT 型に比して CC 型では ALA が 60%増加、ETA(C20:4)が 40%増加したが、変異点であるデルタ 5 不飽和化酵素以降の EPA が 30%、DHA は 25%減少した。魚菜食では EPA, DHA に多型間の差は殆ど認められなかった。

(6) CC 型の EPA/AA 比の増加(図 1)：

Effects of C allele of rs174547 on OMEGA-3 index and EPA/AA ratio



デルタ 5 不飽和化酵素の多型による活性低下の影響は有益な EPA 濃度低下よりも、炎症促

進等を介して有害な AA 濃度低下が大きい。そのため TT 型を基線としてプロットした図 1 右のように CC 型は VL 群でも魚菜食群 (Pesco) でも EPA/AA 比の増加が著しく、TC 型がそれに次ぐ。これは図 1 左のオメガ 3 指数の低下という不利を補う役割がある。

(7)施設内高齢者の血清、血球 DHA 濃度：菜食者の対照となる施設内雑食者 EPA+DHA 摂取量約 0.4g/日の血清、血球 DHA 濃度の多型別分析では多型の影響には有意差がなくオメガ 3 指数は約 8.5 と心血管保護値であった。

TT 型 47 名血清 6.08 ± 1.17; 血球 7.44 ± 1.03
 TC 型 58 名血清 5.78 ± 1.25; 血球 7.15 ± 1.23
 CC 型 19 名血清 5.71 ± 1.19; 血球 7.15 ± 1.15

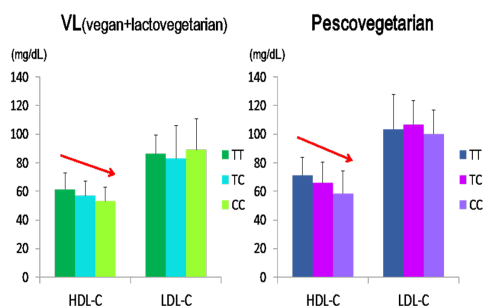
しかし、AA は TT 型に比して C アレル毎に血清 15%、血球 6%の有意な減少が見られ、前駆体の ALA の増加がみられた (詳細は Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 105: 9-14, 2016)。

(8)純菜食 + 乳菜食 (VL 群) の健康状態：95% 以上の体格指数 (BMI) が 25 以下で、血圧は 130/80mmHg 以下、血清 LDL-C は 140mg/dl 以下であり国民健康・栄養調査の一般日本人の健康度をはるかに上回った。その中間値はすべて VL 群が低く優れており半菜食群は高い傾向であった。下に平均値を示す。BMI の単位は体重 kg ÷ 身長² (kg/m²)、SBP は収縮期血圧 mmHg の略、LDL-C は低密度リポ蛋白質コレステロールの略、単位は mg/dl。

	VL 群	卵乳菜食	魚菜食	半菜食
BMI	18.2	19.7	20.2	19.6
SBP	100	108	106	108
LDL-C	82	105	104	99

(9)多型間の HDL-C と LDL-C の相違：VL 群と魚菜食群においてデルタ 5 脂肪酸不飽和化酵素 C アレルの血清リポ蛋白質への効果を比較した (図 2)。図中の HDL-C は高密度リポ蛋白質コレステロールの略で単位は mg/dl である。Pesco とは魚菜食者 (pescovegetarian) の略号である。

Effects of C allele of rs174547 on HDL-C and LDL-C of VL and Pesco



HDL-C が C アレルの増加に伴って減少する傾向があるが、これはすでに本研究開始前に 2

万人の日本人について研究班員によって見られていた (Hum Genet 2010; 127: 685)。これを菜食者において確認することができた。

(10)菜食者の低い DHA と高い健康度の矛盾：DHA は生体膜や脳の重要構成成分として不可欠とされているだけで無く、循環器疾患の予防にも重要という疫学的根拠が多い。それにも関わらず、DHA とその原料の EPA の摂取量が極度に低い純菜食者 + 乳菜食者の健康度が高く、菜食者の中でも最も高く、さらに ALA からの DHA 合成能の低いデルタ 5 不飽和化酵素の活性の低い CC 型の VL 群の健康度も高いことは、従来の脂質・循環器栄養学からは矛盾である。そのために図 1 に示した内因性の EPA/AA 比の増加と DHA 保持能増加によって低い DHA 摂取量を補償する機構が推定された。

(11)DHA と AA の分子機構からの解明：本研究以前に研究代表者は DHA 投与動物のトランスクリプトミックス DHA の多面的効果を発表し、(J Nutr 2002; 131: 2636-2642) また、DHA の肥満抑制が転写調節因子 SREBP-1c の発現抑制を介することを実証した (J. Nutr. Biochem. 2008; 19: 577-586)。SREBP-1c の低下は脂肪酸合成酵素やアセチル CoA カルボキシラーゼの mRNA の発現を減少させ、一方、DHA で活性化される PPAR アルファはアシル CoA 酸化酵素や中鎖脂肪酸脱水素酵素を活性化して脂肪酸の酸化を促進するためである。EPA と DHA は微量がニューロプロテクチンやレゾルピンとなって抗炎症作用を示すのに反して、AA は多量のプロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサンの合成に用いられる。そのため、EPA と AA の合成速度が低下している CC 型では EPA/AA 比が図 1 のように増大する。従って、EPA と DHA の不足は AA の極端な減少によって、部分的に補償されたと考えられる。次に、菜食者、雑食者を問わず、血球 DHA+EPA は血清 DHA+EPA よりも著しく変動が少ないのはこれらの不足に対応した保存機構があるため、これは同位体 DHA を用いて実証されている。さらに CC 型の低いデルタ 5 不飽和化酵素活性は産物の DHA で抑制されるため、DHA 欠乏で活性が上昇する可能性が考えられる (J Nutr Food Sci 2016; 6:3)。

(12)DHA+EPA の適正摂取量：本研究の対象者は雑食者の 0.4g/日、魚菜食者の 0.15g/日、純菜食者 + 乳菜食者の 0.01g と 40 倍の差があってもオメガ 3 指数はそれぞれ約 7.5、6.5、3.2 と 2 倍に過ぎない。むしろ健康度は先に示したように国民健康・栄養調査の一般国民よりも菜食者が優れている。これは EPA+DHA の不足を補って余りある野菜に由来する食物繊維、ビタミン、ミネラルの充足、フラボノイドの摂取に加え、肉類の飽和脂肪酸の欠如等、他の多くの利点が菜食にあると考えられる。事実、菜食者の対極にある肉食者のモ

ンゴル人では、日本人に近い遺伝子多型であるにも関わらず、平均余命 68 歳が日本人より 16 歳短いことを研究代表者は先の文科省基盤研究で報告している。また、極度に EPA+DHA の摂取量が多いイヌイットの赤血球中の EPA/AA 比と DHA/AA 比はそれぞれ 0.91 と 1.42 で、本研究による一般日本人の 0.11 と 0.60 と比べて極度に高いが、平均余命は約 66 歳と短く出血傾向が強い。結論として、多くの疫学調査、研究代表者によるテロメア長と栄養などの分子生物学的な評価を加えると(Nutr Rev 2012; 70(8):459-471)、魚菜食が最も健康寿命に適している。魚菜食は日本人の和食、欧米人の地中海食と近い関係にある。EPA+DHA 摂取量が 0.4g を越えれば、デルタ 5 脂肪酸不飽和化酵素の CC 型であっても多型間の差がなくなり、菜食者の他の食事因子の健康への寄与の比重が高まる(J Nutr Food Sci 2016; 6:3)。EPA+DHA 摂取量 0.4g 以下の純菜食者の CC 型であれば、オメガ 3 指数を大きく下回るために、EPA に富む海藻類や EPA に変換しやすいステアロイド酸の摂取で補うことを勧める。

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 10 件)

Kagawa Y, Nishijima C, Nakayama K, Iwamoto S, Tanaka A, Kamachi K, Kawabata T. Nutrigenetics of Japanese vegetarians with polymorphism in the fatty acid desaturase. J Nutr Food Sci 査読有 2016, 6:3 DOI: org/10.4172/2155-9600.1000498.

Horiguchi S, Nakayama K, Iwamoto S, Kagawa Y, Kawabata T.他 7 名: Associations between a fatty acid desaturase gene polymorphism and blood arachidonic acid compositions in Japanese elderly. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 査読有、105: 9-14, 2016. DOI: 10.1016/j.plefa.2015.11.005.

Boonvisut S, Nakayama K, Kagawa Y, Iwamoto S.他 4 名. Replication analysis of genetic association of the NCAN-C1LP2 region with plasma lipid levels and non-alcoholic fatty liver disease in Asian and Pacific ethnic groups. Lipids Health Dis 査読有、15:8, 2016. DOI: 10.1186/s12944-016-0181-z

Kawabata T, Kagawa Y, Miyazawa T.他 8 名: Heterogeneity of the Fatty Acid Composition of Japanese Placentae for Determining the Perinatal Fatty Acid Status: a Methodological Study. J Oleo Sci. 査読有、64(8): 905-914, 2015. DOI: 10.5650/jos.ess15071.

Sakamoto K, Kagawa Y.他 3 名: Maintenance of activities of daily living

despite risk from genetic polymorphism in hemodialysis patients under nutritional management who survived an average of 30 years. J Renal Replacement Therapy. 査読有、1:6, 2015. DOI: 10.1186/s41100-015-0001-3

Arakawa K, Ishii Y, Kagawa Y. Cold constitution and single nucleotide polymorphisms of α -adrenergic receptors, uncoupling protein 1 and angiotensinogen. Jpn J Biometeor 査読有、52 (4):199-211, 2015

Koga A, Kagawa Y.他 2 名: Association between sleep duration and personality gene variants: Sleep duration is longer in S/S homozygotes of serotonin transporter than in L allele genotypes. J Sleep Disor: Treat Care. 査読有、4(2): 1-7, 2015

Hiraoka M, Kagawa Y.他 7 名 Folic Acid Supplementation Reduced Depression Score in Young Japanese Women with Depression-susceptible Genetic Polymorphisms. Nutr Health. 査読有、1 (2) 1-10. 2014.

Kawabata T, Kagawa Y.他 5 名 Influences of stearidonic acid-enriched soybean oil on the blood and organ biochemical parameters in rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 査読有、88 179-184 2013. DOI: 10.1016/j.plefa.2012.11.004.

Nakayama K, Kagawa Y, Iwamoto S.他 11 名. Positive natural selection of TRIB2, a novel gene that influences visceral fat accumulation, in East Asia. Hum Genet. 査読有、132(2):201-217, 2013. DOI: 10.1007/s00439-012-1240-9.

[学会発表](計 8 件)

Nishijima C, Kawabata T, Kagawa Y. The fatty acid pattern in Japanese vegetarians with different genotypes of FADS1. 47th Asia Pacific Consortium for Public Health, Bandung, Indonesia, Oct.22, 2015.

Kagawa Y. New systems of Nutrition. Nutrition System Association. Tokyo, Jun. 26, 2015. (招待講演)

中山一大, 香川靖雄, 岩本禎彦,他 3 名 ゲノムワイド DNA メチル化パターンの多様性: 遊牧集団と農耕集団の比較. 第 70 回日本栄養・食糧学会大会、神戸、2016 年 5 月 15 日

香川靖雄 生活習慣と時間栄養学. 第 59 回日本糖尿病学会、京都、2016 年 5 月 19 日 (招待講演)

堀口さやか, 香川靖雄, 川端輝江 他 3 名. 遺伝的背景を踏まえた若年女性の食事と血中脂肪酸組成との関連. 第 70 回日本栄養・食糧学会大会、神戸、2016 年 5 月 15 日.

仁田玲子, 中山一大, 岩本禎彦, 香川靖雄, 川端輝江 他 3 名. 母の脂肪酸不飽和化酵素

遺伝子多型と母体及び臍帯血中赤血球脂肪酸との関係. 第70回日本栄養・食糧学会大会、神戸、2016年5月15日.

Nishijima C, Kawabata T, Kagawa Y.他2名. DHA as well as vitamin B₁₂ prevents high homocysteine concentration of Japanese vegetarians45th Asia Pacific Consortium for Public Health, Kuala Lumpur, Malaysia, Oct. 18, 2014.

Kagawa Y, Nishijima C, Kawabata T, Washoku and a genetic polymorphism of fatty acid desaturase (FADS1) rs174547. 45th Asia Pacific Consortium for Public Health, Kuala Lumpur, Malaysia, Oct. 18, 2014.

〔図書〕(計 1 件)

香川靖雄 木村修一監訳、ガイアブックス、栄養学と食事療法大事典 (Krause's Food and Nutrition Care Process.13th ed.) 2016、1232 頁

〔その他〕

ホームページ等

女子栄養大学 <http://www.eiyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

香川靖雄 (KAGAWA, Yasuo)

女子栄養大学・栄養学部・教授

研究者番号：30048962

(2)研究分担者

岩本禎彦 (IWAMOTO, Sadahiko)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：10232711

蒲池桂子 (KAMACHI, Keiko)

女子栄養大学・付属研究所・教授

研究者番号：20365810

田中明 (TANAKA, Akira)

女子栄養大学・栄養学部・教授

研究者番号：70171733

川端輝江 (KAWABATA, Terue)

女子栄養大学・栄養学部・教授

研究者番号：80190932

中山一大 (NAKAYAM, Kazuhiro)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：90433581