

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670298

研究課題名(和文) 魚関連バイオマーカーと虚血性心疾患の発症抑制・促進に関するコホート研究

研究課題名(英文) Evaluation of fish-related biomarkers in the impact on risk of coronary heart disease in the general population

研究代表者

磯 博康 (Iso, Hiroyasu)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50223053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では一般集団を対象に血中の魚関連バイオマーカー(血漿n-3系多価不飽和脂肪酸、水銀、カドミウム)を測定し、その虚血性心疾患発症への関与をコホート内症例対照研究の手法により分析した。血漿エイコサペンタエン酸と虚血性心疾患発症との間には負の関連の傾向が認められ、さらに血漿水銀・カドミウム濃度の各中央値で層別したところ、いずれの層においても同様な関連が認められた。確定的な結論は得られないが、血漿中の水銀やカドミウム濃度が高い人では魚の虚血性心疾患予防効果が減弱するとする当初の研究仮説は支持されず、日本の一般人において重金属濃度にかかわらず魚の虚血性心疾患予防効果が認められる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine the impact of fish-related biomarkers (plasma n-3 polyunsaturated fatty acids, mercury and cadmium) on risk of coronary heart disease in general population with intracohort case-control methods. An inverse association was observed between plasma eicosapentaenoic acid levels and risk of incident coronary heart disease. Stratified by plasma mercury and cadmium, the similar inverse trends were observed for each stratum. Though the conclusion was not definitive, our priority hypothesis that the preventive effect of fish on coronary heart disease would be weakened among persons with high plasma mercury or cadmium was not supported. In the Japanese general population, fish intake may be protective against risk of coronary heart disease regardless of mercury and cadmium levels.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：魚 バイオマーカー n-3系多価不飽和脂肪酸 重金属 虚血性心疾患 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

わが国は海洋国であり、魚の摂取が欧米諸国に比べ多く、このことが虚血性心疾患が世界的に少ない理由の一つとして考えられている。そのメカニズムとしては魚に多く含まれ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による抗血小板作用、抗凝固能、抗炎症作用、抗不整脈作用などが明らかになっている。疫学的にも、欧米を中心に魚摂取と虚血性心疾患との間に負の関連が認められている (Kromhout et al. *N Engl J Med* 1985)。一方、わが国では欧米に比べ魚の摂取量が大きく異なり、魚摂取の多いわが国では、全般的にわが国の研究では関連がない、または弱いとする研究が多かった (Nakamura et al. *Am J Med* 2005; Yamagishi et al. *J Am Coll Cardiol* 2008)。このことから、魚摂取と虚血性心疾患リスクとの関連には閾値があり、集団の大部分が魚摂取の閾値を超えている日本人では、魚による動脈硬化の予防効果は得られにくいと考えられていた。しかし、申請者らは n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取が非致死性虚血性心疾患のリスク低下と量反応的に関連することを日本人において明らかにし (Iso et al. *Circulation* 2006)、魚摂取の多い日本人であっても、閾値を超えて n-3 系多価不飽和脂肪酸を摂取することで、心筋梗塞を予防できる可能性を示した。

一方で、魚介類には水銀やカドミウムなどの重金属が含まれており、その有害性が指摘されている。水銀の摂取量が多い集団では、魚と虚血性心疾患の負の関連がみられないとする報告があり (Rissanen et al. *Circulation* 2000)、そのメカニズムとして、水銀がセレンと結合することにより、セレノプロテインであるグルタチオンペルオキシダーゼの抗酸化作用を阻害することなどが考えられている (Vertanen et al. *J Nutr Biochem* 2007)。カドミウムに関しての魚と虚血性心疾患の関連への修飾作用に関する報告は現在のところないが、カドミウム汚染地域において、尿中カドミウム濃度と総死亡との間に正の関連があるとする報告がある (Nakagawa et al. *Environment Res* 2006)、わが国での一般集団における知見は限られている。

魚には様々な含有物質があり、その摂取による有害性を超えて魚を摂取することの是非に関してはさまざまな議論がある (Mozaffarian et al. *JAMA* 2006)。またわが国の土壌は海外に比べカドミウムの曝露量が多いとされていることから、魚食、米食の多いわが国の集団において、これらの影響を考慮することは公衆衛生学的に重要なテーマである。

2. 研究の目的

一般集団を対象に血中の魚摂取関連のバ

イオマーカーを測定し、その虚血性心疾患の発症への関与を、古典的危険因子や生活習慣を調整して検討する。さらに、それらの要因との相互作用をも分析する。そして、虚血性心疾患の効率的な予防を行うための疫学的エビデンスを得ることを目的とする。

具体的には、国内の 40~69 歳の地域住民男女約 6 万人からなるコホートのなかから、prospective nested-case control study の手法を用いて、虚血性心疾患の発症例と、性、年齢、地域をマッチさせた対照例に対して、食事摂取よりも精度の高いバイオマーカーである凍結保存血漿中の n-3 系多価不飽和脂肪酸、水銀、カドミウムを測定し、ベースライン調査時に把握した身体因子、生活習慣のデータと合わせて、虚血性心疾患 (急性心筋梗塞、急性心臓死) の発症への関与を分析することで、魚摂取とその修飾因子による虚血性心疾患の効率的な予防を行うためのエビデンスを得る。

3. 研究の方法

日本人において、虚血性心疾患の予防を効率的に進めるため、魚摂取関連因子と虚血性心疾患発症リスクへの関与と、関連因子間の相互作用を分析する。そのためには、各因子並びにそれらの集積パターンに関して、層別化並びに多変量調整分析が必要であり、大規模で精度の高い要因の測定と追跡調査データを必要とする。

その点に鑑みて、研究対象は、申請者らが運営委員・班員として参画している多目的コホート (JPHC : Japan Public Health Center-based Cohort Study) とした。14 地域住民 40~59 歳男女約 5 万人のコホート (ベースラインは 1990 年) と、14 地域住民 40~69 歳男女約 5 万人年のコホート (ベースラインは 1993 年) があり、そのうちの約 30% の対象者 (コホート、を合わせて約 3 万人) の血漿が保存されている。追跡期間は最長 20 年であり、虚血性心疾患 (急性心筋梗塞、発症 1 時間以内の急性心臓死) 並びに脳卒中の発症を追跡している。なお、循環器疾患の発症登録は保健所や地域の病院の協力のもとに診療記録の調査、採録が系統的に為されており、その悉皆性は高く、登録件数は国内最大規模である。

多目的コホートの対象者で、血漿保存がなされている約 3 万人の中から、虚血性心疾患 (急性心筋梗塞、急性心臓死) の発症例と、性、年齢、地域をマッチさせ、症例 1 に対し対照 2 の割合で無作為に選んだ対照例を分析対象とした。これらの対象者には、古典的危険因子 (高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常等) の測定、生活習慣 (喫煙、飲酒、詳細な栄養摂取状況、身体活動状況) の把握が、研究のベースライン時に実施されている。

さらに、これらの症例・対照例について、血漿 n-3 系不飽和脂肪酸と重金属 (水銀、カドミウム) の測定を行い、血中の n-3 系多価

不飽和脂肪酸と虚血性心疾患発症リスクとの関連を分析すると共に、その血中のn-3系多価不飽和脂肪酸組成と虚血性心疾患発症リスクとの関連について、血中の重金属（水銀、カドミウム）濃度がどのように影響するか、その相互作用を検討した。

4. 研究成果

1) 症例対照の同定と魚関連バイオマーカーの測定

コホート内の全虚血性心疾患発症例約1400例のうち、209症例と性・年齢・地域を一致させた418対照について、血漿n-3系多価不飽和脂肪酸を測定した。血漿での重金属（水銀とカドミウム）濃度については、パイロット的に108症例と216対照について測定を行った。

2) 魚関連バイオマーカーの中央値

対照集団における血漿エイコサペンタエン酸分画の組成割合の中央値は2.4%であり、過去のわが国の報告とおおむね同様であった。また、血漿水銀及びカドミウム濃度の中央値は、それぞれ2.6 ng/g、0.087 ng/gであった。

3) 魚関連バイオマーカーと虚血性心疾患発症との関連

多目的コホート研究の運営上の取り決めにより、未刊行データの公表が認められていないため、概要のみを報告する。

本研究の仮説は、血漿n-3系多価不飽和脂肪酸は虚血性心疾患の発症リスクと負の関連を示すが、血漿中の重金属が多い場合は、この関連は弱まる、である。

まず、の仮説について、性、年齢、喫煙、飲酒、body mass index、収縮期血圧値、血清総コレステロール値、糖尿病、および降圧治療、高脂血症治療の有無を調整した多重ロジスティックモデルでは、血漿エイコサペンタエン酸と虚血性心疾患発症との間には負の傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

次にの仮説については、の分析を血漿水銀濃度、血漿カドミウム濃度のそれぞれの中央値により層別した分析を行った。その結果、いずれの層においても、それぞれ負の傾向が認められた。いずれの層でも統計学的有意差は検出されず、確定的な結論は得られないが、血漿中の水銀やカドミウムの濃度が高い人では魚の虚血性心疾患予防効果が減弱するとする当初仮説は支持されず、日本人においては、重金属濃度にかかわらず魚の虚血性心疾患予防効果が認められる可能性がある。

本研究では萌芽的に1400症例のうち、209例とその対照について血漿n-3系多価不飽和脂肪酸を測定し、108症例とその対照について血漿水銀・カドミウムの測定を行った。本研究により、さらに測定するサンプルを増や

すことで、より確定的な結論が得られることが見込まれたことから、残りの症例・対照についても血漿n-3系多価不飽和脂肪酸、水銀、カドミウムを測定する価値があることが明らかとなった。

図1. 血漿エイコサペンタエン酸(EPA)分画の組成割合の分布

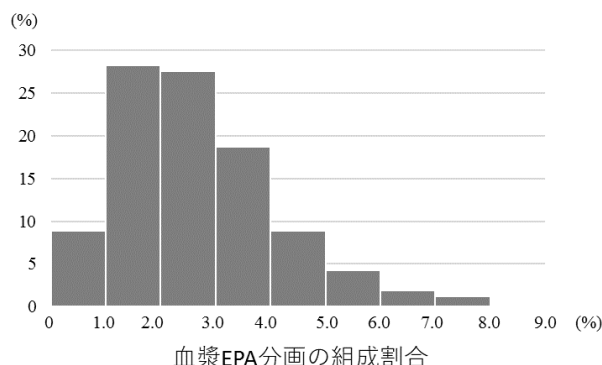


図2. 血漿水銀濃度の分布

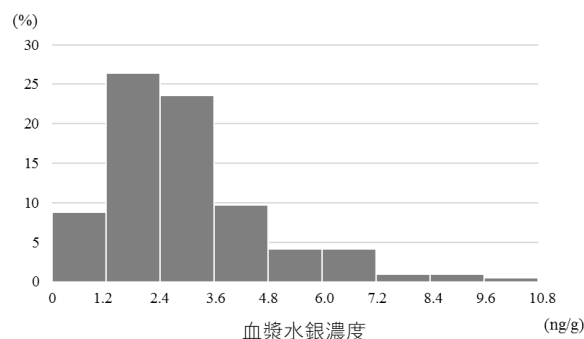
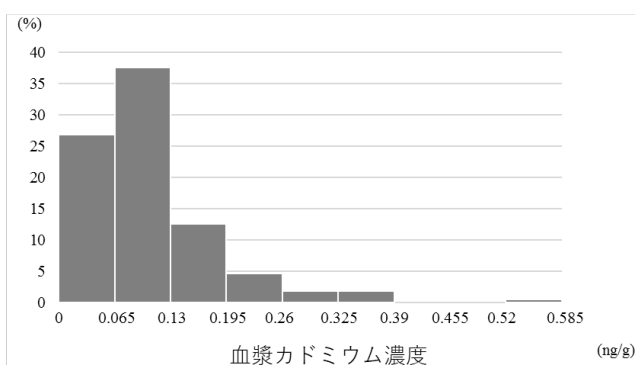


図3. 血漿カドミウム濃度の分布



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3件)

1. 山岸良匡, 堀幸, 磯博康. 魚・
3系多価不飽和脂肪酸摂取と循環器

- 疾患との関連．日本臨床 2013；
71:1552-1557.
2. 村木功，磯博康．食事・栄養と循環器疾患．心臓 2015；47:17-23.
 3. 山岸良匡，堀幸，磯博康．脂肪酸分画と循環器疾患．ホルモンと臨床 2015；61:557-559.

〔学会発表〕(計3件)

1. 山岸良匡．生活習慣・生体バイオマーカー：CIRCS、JPHC、JACC、IPHS等の長期大規模コホート研究の成果について．第39回日本脳卒中学会総会，大阪，2014.3.(シンポジウム)
2. 磯博康．中高齢者の栄養・食事と生活習慣病の関連性．食と生命のサイエンス・フォーラム2015，東京，2015.11.
3. 磯博康．魚・脂肪酸と生活習慣病の疫学．第13回日本機能性食品医学学会総会，福岡，2015.12.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

磯 博康 (Iso Hiroyasu)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50223053

(2)研究分担者

澤田 典絵 (Sawada Norie)
国立研究開発法人国立がん研究センター・その他部局等・室長

研究者番号：00446551

山岸 良匡 (Yamagishi Kazumasa)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：20375504

(3)連携研究者

()

研究者番号：