

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350178

研究課題名(和文) 地域食材を生かした合併症予防のための糖尿病食(低AGE食)レシピの開発と効果検証

研究課題名(英文) Development and verification effect of the low advanced glycation end products diet for the preventing diabetes complications using local food

研究代表者

鋤納 心(Shin, Sukino)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号：30645734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、低AGEs食レシピの開発を目的に、血中AGEsと食事の要因を探索するため食習慣の改善を中心としたダイエットプログラムにおいて、AGEsの変化と栄養素の変化を検討し、また調理方法の違いにおいて血中AGEs濃度の影響を調べた。栄養素の変化ではビタミンD、食物繊維、不溶性食物繊維に負の相関が見られ、体重とは関係なく独立してビタミンDの変化が血中AGEsの変化と関連した。血中CMLは食事摂取より増加が見られたが、その増加量は一般食と低AGEs食で同程度であった。一方、食後2時間の血糖値やインスリンは一般食よりも低AGEs食の方が低かった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the changes in levels of Advanced Glycation End Products (AGEs) in the blood on following a nutritious diet program which mainly focused on improving dietary habits, in order to develop a low AGEs diet. Furthermore, we examined the effect of consuming food prepared through different methods on blood levels. As for changes in nutrient, we found negative correlations among vitamin D, dietary fiber, and insoluble dietary fiber; changes in vitamin D were correlated with levels of AGEs in the blood, independent of body weight. Blood levels of CML increased after dietary intake, while its increment was similar between the general diet and low AGEs diet groups. However, blood glucose and insulin levels at 2 hours after the meal was lower in the low AGEs diet group than the general diet group.

研究分野：糖尿病

キーワード：終末糖化産物 AGEs 糖尿病 生活習慣病 調理方法 血中CML

### 1. 研究開始当初の背景

食後高血糖や血糖変動が酸化ストレスを増大させ、動脈硬化を促進させることが我々の研究を含め多く報告されている。2 型糖尿病を対象とした我々の検討で、血糖変動に加え、肥満や運動不足などの生活習慣要因が酸化ストレスを増加させる。中強度以上の運動習慣の獲得が酸化ストレス度を低下させることが報告されているが、高抗酸化食品の摂取が酸化ストレス度を低下させるかどうかについてのエビデンスはまだ少ない。また、糖尿病患者の血中の終末糖化産物 (AGEs) が糖尿病合併症リスクを増大させることが注目されている。糖尿病では高血糖による酸化ストレスの増加のみならず、AGEs の増加により合併症発症リスクが増大する。合併症を予防するために、抗酸化力を高め、AGEs を増やさない糖尿病食の開発が必要である。我々は、国際共同研究で過体重あるいは肥満者において、フォーミュラ食を用いた減量によって AGEs を有意に低下させることや、高齢者において、身体活動量の増加が可溶性 RAGE (receptor for AGE:RAGE) 量を下げ PON1 (パラキソナーゼ 1) の活性を上げることが報告してきた。食品に含まれる AGEs 量は調理法により異なることが報告されている。同じ食材であっても蒸したり、煮たりするのに比べ、オーブンで焼いたり、油で揚げることにより AGEs 量は増加する (図 1)。しかし、食品に含まれる AGEs が生体に与える影響についてはまだ明らかではない。

(図 1.)

鶏のむね肉 100g当たりのAGE値(AGE KU/100g)



### 2. 研究の目的

本研究の目的として、肥満女性における AGEs と食事の要因について検討を行い、調理方法の違い (一般食 vs. 低 AGEs 食) において血中 AGEs 濃度の影響についてクロスオーバー比較試験を用いて明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 肥満女性における AGEs と食事の要因の検討

対象は肥満女性 25 名 (50 ± 8 歳, 28.7 ± 3.4kg/m<sup>2</sup>) とし、除外基準は空腹時血糖値 110mg/dL 以上、喫煙者、多量飲酒者 (日本酒換算 3 合以上/日)、妊娠・授乳中の者などである。ベースラインと 2 か月後に、身体計測 (体重, BMI, ウエスト周囲径, 血圧等)、血液検査 (HbA1c, 血清脂質, 肝機能等)、血

中 AGEs (分光蛍光分析法)、食事調査 (秤量法で 3 日間の食事記録) を行った。

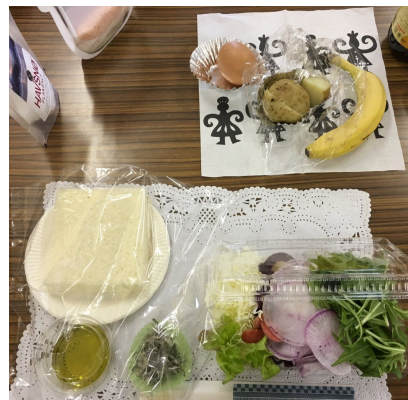
#### (2) 調理方法の違い (一般食 vs. 低 AGEs 食) において血中 AGEs 濃度の影響

対象は成人男女とし、除外基準は、肝、腎、心、肺、消化器 (胃切除を含む) および代謝系等に重篤な既往のある者、罹患者あるいは異常のある者、その他重篤な疾患に既往、罹患している者、入院している者、喫煙者、アルコール多飲者 (アルコール 60g/日以上)、交代制勤務者、深夜勤務者などである。低 AGEs 食を用いた介入プログラムをクロスオーバー比較試験にて、6 日間実施した (1-3 日目に基準食を摂取。4 日目の朝食に試験食を摂取。5 日目に Washout。6 日目の朝食に 4 日目と同様に試験食を摂取)。試験食は食パン、卵、じゃがいも、野菜、バナナを使用して、エネルギー、PFC 比を合わせた。調理方法について一般食では、焼く、炒める、揚げる、オープンを用いて調理をおこなった (写真 1)。一方の低 AGEs 食では、生や茹で、蒸すといった方法で調理をおこなった (写真 2)。

(写真 1.)



(写真 2.)



対象者の背景では、年齢、性別、既往歴、合併症、アレルギーの有無、身長、体重、ウエスト周囲径、血圧、血液検査データ、服薬歴、体組成 (インボディ 720; Biospace 社) 等を収集した。4 日目と 6 日目の試験日には、査末梢血一般、生化学検査 (TP, Alb, GOT, GPT, -GTP, 総コレステロール, 中性脂

肪, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, RLP-コレステロール等), HbA1c, 空腹時血糖, 血中ビタミン D, 血中 AGEs(N-carboxymethyl)lysine:CML を食事前, 食後 2 時間, 4 時間, 6 時間後の採血により測定を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 肥満女性における AGEs と食事の要因の検討

成果: 2 か月間の介入の結果, 血中 AGEs, 体重, BMI, 空腹時血糖, LDL-C は有意に減少した。介入 2 か月後の血中 AGEs の変化量と検査値の変化量について検討したところ, 体重, BMI, 空腹時血糖値, LDL-C の変化量は, 血中 AGEs の変化量と有意な相関関係はなく, ウエスト周囲径( $r=0.589$ )の変化量および TG( $r=0.571$ )の変化量に正の相関, HDL-C( $r=-0.512$ )の変化量に負の相関があった。栄養素の変化量では, エネルギー, 脂質, たんぱく質, 炭水化物に血中 AGEs の変化量との相関はなく, ビタミン D( $r=-0.539$ ), 食物繊維( $r=-0.396$ ), 不溶性食物繊維( $r=-0.445$ )に負の相関が見られた。食品群の変化量では, 穀類や肉類, 藻類, 魚介類と血中 AGEs の変化量との間に相関はなく, 野菜量( $r=-0.552$ ), 緑黄色野菜( $r=-0.405$ ), きのこと類( $r=-0.491$ )の摂取量との間に負の相関が見られた。ビタミン D の変化量について血中 AGEs の変化量を目的変数とした重回帰分析をおこなった結果, ビタミン D( $P=0.026$ )の変化量が体重( $P=0.783$ )の変化量と独立して有意に関連していた。

先行研究ではビタミン D が RAGE を増加させることが報告されており, 本研究でも RAGE 増加を介してビタミン D が血中 AGEs を減少させた可能性が示唆される。

##### (2) 調理方法の違い(一般食 vs. 低 AGEs 食)において血中 AGEs 濃度の影響

成果: 結果, 血中 CML は食事摂取により増加が見られたものの, その増加量は一般食と低 AGEs 食で同程度であった。また対象者の背景(年齢, 性別, 既往歴, 合併症, アレルギーの有無, 身長, 体重等)と血中 AGEs との関連はみられなかった。一方, 食後 2 時間後の中性脂肪, 血糖値やインスリンは一般食よりも低 AGEs 食の方が低かった。PFC 比やエネルギー量が同じ食事でも調理法の違いにより, 血中の臨床パラメータに与える影響は異なる可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

##### [雑誌論文](計 1 件)

Sukino S, Kotani K, Nirengi S, A Gugliucci, R Caccavello, Tsuzaki K, Kawaguchi Y, Takahashi K, Egawa K,

Shibata H, Yoshimura M, Kitagawa Y, Sakane N. Dietary Intake of Vitamin D Is Related to Blood Levels of Advanced Glycation End Products during a Weight Loss Program in Obese Women. J Biomed 2016; 1:1-4. doi:10.7150/jbm.16497, 査読有

##### [学会発表](計 3 件)

Sukino S, Kotani K, Nirengi S, Tsuzaki K, Kawaguchi Y, Yoshioka F, Okada H, Sugauma A, Takahashi K, Sakane N. The effect of Vitamin D-rich diet on Advanced Glycation End Products in Overweight and obese Women: VINTAGE trial. The 11th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (11th IDF-WPR Congress) and the 8th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, Taipei, Taiwan, October 27-30, 2016  
鋤納 心, 小谷 和彦, 津崎 こころ, 河口 八重子, 高橋 かおる, 江川 香, 吉村 麻紀子, 北川 義徳, 柴田 浩志, 坂根 直樹. 肥満女性における終末糖化産物(AGEs)と食事要因の検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 下関グランドホテル(山口県下関市南部町), 5/21-24, 2015

鋤納 心, 小谷 和彦, 津崎 こころ, 河口 八重子, 高橋 かおる, 江川 香, 吉村 麻紀子, 北川 義徳, 柴田 浩志, 坂根 直樹. 肥満女性における終末糖化産物(AGE)に及ぼす要因の検討: 減量との関連を含めて. 第 35 回日本肥満学会, フェニックスシーガイアリゾート コンベンションセンター(宮崎県宮崎市山崎町浜山), 10/24-25, 2014

##### [図書](計 2 件)

鋤納 心. 「飽和脂肪酸」「不飽和脂肪酸」, ニュートリションケア(通巻 92 号), 2016, p20-23.

鋤納 心. 「高コレステロール血症の食事療法のポイントは?」「高トリグリセリド血症の食事療法のポインは?」, ニュートリションケア(通巻 75 号), 2014, p32-37.

##### [産業財産権]

出願状況(計 0 件)  
取得状況(計 0 件)

##### [その他]

ホームページ等

<http://www.yobouigaku-kyoto.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

鋤納 心 (SUKINO SHIN)  
独立行政法人国立病院機構 (京都医療セン  
ター臨床研究センター) 臨床研究企画運営  
部・研究員  
研究者番号 : 30645734

### (2)研究分担者

坂根 直樹 (SAKANE NAOKI)  
独立行政法人国立病院機構 (京都医療セン  
ター臨床研究センター) 臨床研究企画運営  
部・研究室長 (予防医学)  
研究者番号 : 40335443

大原 (津崎) こころ (OHARA(TSUZAKI)  
KOKORO)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療セン  
ター臨床研究センター) 臨床研究企画運営  
部・研究員  
研究者番号 : 80450881