

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 8 月 31 日現在

機関番号：32658

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350898

研究課題名(和文)生活習慣の相互関係および生活習慣による遺伝因子の変化が動脈硬化に与える影響の解明

研究課題名(英文) Research of the effect that the mutual relations of the habit and the change of the gene by the habit cause to arterial sclerosis

研究代表者

南 和広 (Minami, Kazuhiro)

東京農業大学・生物産業学部・准教授

研究者番号：30398812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、生活習慣病の1次予防における運動と食事を同時に指導するための効果的な指導基準および生活習慣が生活習慣病の原因となる遺伝因子に与える影響について検討し、より効果的な生活習慣病予防のための指導基準を確立することを最終目的として実施した。6ヶ月間の運動および栄養指導により被験者の血中klothoタンパク量は増大した。さらに、高頻度野菜摂取・高頻度運動実施群は、低頻度野菜摂取・低頻度運動実施群に比べて動脈スティフネスの改善程度が低く、運動習慣と食習慣の相乗効果が認められた。さらに、ビタミンD摂取量の増加と習慣的な食塩摂取量の減少が血中klothoタンパク量の増加に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined effective teaching criteria for teaching exercise and meal at the primary prevention of lifestyle diseases simultaneously and the influence of lifestyle habits on genetic factors which cause lifestyle diseases, and the purpose was to establish guidance standards for prevention of lifestyle-related diseases as a final objective. Exercise and nutritional guidance for 6 months increased the blood klotho protein level in subjects. In addition, the degree of improvement in arterial stiffness in the group with high frequency vegetable ingestion / high frequency exercise was higher than in the low frequency vegetable intake / low frequency exercise group. In addition, it was suggested that the increase of intake of vitamin D and the decrease of habitual salt intake may contribute to the increase of blood klotho protein.

研究分野：運動処方

キーワード：生活習慣病 老化遺伝子 運動習慣 食習慣 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の1次予防においては、運動および栄養指導による改善に関するものが多く報告されてきた。我々もこれまでに、生活習慣病の一つである動脈硬化の予防・改善に関して、運動および栄養の両面から検討を実施してきた。運動と動脈硬化の関係については、ラット摘出血管を用い、運動により血管機能(血流依存性血管拡張反応、血管弛緩作用感受性など)が改善されることを証明してきた。さらに、この検討を基に、ヒトにおいても身体活動量と動脈硬化の関係について検討し、動脈硬化抑制・改善のために必要な運動量を報告してきた。また、食生活習慣と動脈硬化の関係において、動脈硬化抑制のために適した食物摂取パターンについて検討し報告してきた。また、身体活動量と食物摂取パターンの相互作用が動脈硬化の抑制に与える影響についても報告を行ってきた。これらの検討を基に、地域住民に対する動脈硬化予防・改善のための運動および栄養指導を実施している。しかしながら、適切な運動と食物摂取を実施しているにも関わらず動脈硬化が改善しない例も認められた。現在、運動と栄養による改善が認められない例に対する検討や対策は、極めて少ないのが現状である。改善が認められない場合は、疾病への発展が懸念される。我々の検討(未発表データ)においては、生活習慣以外の要因である老化関連物質(klotho タンパク量)と動脈硬化の程度に相関関係が認められた。これらのことから、より効果的な動脈硬化の予防・改善においては、生活習慣以外の要因が与える影響の検討を加えることが重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、生活習慣病の1次予防における運動と食事を同時に指導するための効果的な指導基準および生活習慣が生活習慣病の原因となる遺伝因子に与える影響について検討し、より効果的な生活習慣病予防のための指導基準を確立することを最終目的とする。

3. 研究の方法

健康な中高年者および動脈硬化症予備軍を対象に、動脈硬化改善のための運動および栄養指導を6ヶ月間実施する。この時の動脈硬化の改善程度と klotho タンパク量の関係を検討する。また、対象者の体内 klotho タンパク量、運動量、食物摂取量を同時に調査することで、体内 klotho タンパク量が与える影響を明確に捉える。

(1) 運動および食生活習慣改善の関係が動脈硬化改善に与える影響の検討

運動指導による介入を実施し、klotho タンパク量と動脈硬化改善程度の間関係を検討

a. 測定項目

身体活動量: 身体活動量質問票(坂手ら, 総合健診 2008 年 改変)を用いる 血液

生化学検査: 主な検査(T-ch, TG, LDL-C, HDL-C, AI 値, HbA1c) 動脈硬化測定: 上腕-足首脈波伝播速度(baPWV)を用いる 年齢および測定時の収縮期血圧の差異による影響を除外するため、各対象者における測定時血圧での baPWV 標準値を算出し、実測値との差異(%)により評価する。

身体状況の把握: 形態計測, 体力測定(筋力, 敏捷性, 平衡性, 筋持久力), その他(肝/胆/膵機能 検査, 一般血液検査, 尿検査など)

血漿 Klotho タンパク量の測定: ELISA 法による定量

(2) 体内 klotho タンパク量と運動習慣の関係の検討

栄養指導による介入を実施し、klotho タンパク量と動脈硬化改善程度の間関係を検討

測定項目: 食物摂取頻度調査: 食物摂取頻度調査票 (Wakai et al. 1999; Egami et al. 1999)を用いる 脈硬化その他測定項目は(1)と同じ

(3) 体内 klotho タンパク量と食生活習慣の関係の検討

運動および栄養指導による介入を実施し、動脈硬化改善程度の間関係を検討

測定項目: 上記(1), (2)と同じ

(4) 体内 klotho タンパク量と運動および食生活習慣改善による動脈硬化の改善程度の間関係

運動および栄養指導による介入を実施し、klotho タンパク量と動脈硬化改善程度の間関係を検討

測定項目: 上記(1), (2)と同じ

4. 研究成果

(1) 血清 -Klotho タンパク質濃度

介入前後での血清 -Klotho タンパク質濃度の測定結果を図3-1-1に示した。介入前後での血清 -Klotho タンパク質濃度において t 検定をおこなった。介入前の血清 -Klotho タンパク質濃度の平均値は  $605.6 \pm 186.2$  pg/mL, 介入後は  $719.7 \pm 162.2$  pg/mL であり、介入前と比較して介入後に有意な増加 ( $p < 0.001$ ) が認められた。

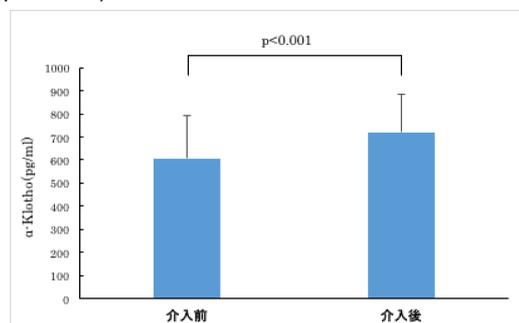


図 1. 介入前後での血清 -Klotho タンパク質濃度変化

(2) 体組成, 血圧測定結果の介入前後での

変化量

介入前後での血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質の変化量（介入後血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度 - 介入前血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度）を  $\Delta\alpha$ -Klotho とした。血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質の変化量と体組成，血圧測定の結果の介入前後での変化との関連性を分析するために， $\Delta\alpha$ -Klotho と体組成，血圧測定の結果の介入前後での変化量（介入 4 回目測定結果 - 介入 1 回目測定結果）との単回帰分析を行った。その結果を，表 1 に示した。

分析の結果，体組成，血圧測定での介入前後での変化量と  $\Delta\alpha$ -Klotho との間に有意な相関のみられる項目はなかった。

表 1. 体組成，血圧測定結果の介入前後での変化量と  $\Delta\alpha$ -Klotho との相関

項目	相関係数	有意水準	項目	相関係数	有意水準
体重(kg)	0.122	n.s.	体脂肪率(%)	0.018	n.s.
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.130	n.s.	収縮期血圧(mmHg)	-0.124	n.s.
腹囲(cm)	0.127	n.s.	拡張期血圧(mmHg)	-0.107	n.s.

(3) 身体活動量調査及び体力測定結果

介入前後（介入 1 ~ 4 回目）での身体活動量調査を行った結果を表 2 に示した。また，体力測定結果を表 3 に示した。

身体活動量調査では，介入期間中の有意な変化がみられる項目はなかった。

体力測定では，座位ステッピングは介入 1 回目と比較し，介入 2 回目，3 回目，4 回目において有意に多かった(p<0.01) (図 3-4-1)。足踏みテストは介入 1 回目と比較し，介入 2 回目，3 回目，4 回目において有意に多かった(p<0.01) (図 3-4-2)。上体起こしは介入 1 回目と比較し，介入 3 回目，4 回目において有意に多かった(p<0.01) (図 3-4-3)。握力は介入期間中の有意な変化はみられなかった。

表 2. 身体活動量調査結果

項目	介入 1 回目	介入 2 回目	介入 3 回目	介入 4 回目
総消費エネルギー(kcal/日)	2097.1 ± 479.0	2115.4 ± 492.8	2136.4 ± 518.3	2147.3 ± 508.6
体量当たりの総消費エネルギー(kcal/日)	34.7 ± 3.5	35.1 ± 3.8	35.7 ± 5.5	35.0 ± 3.9
仕事時間中(kcal/日)	399.4 ± 511.6	450.9 ± 507.3	444.9 ± 519.6	456.3 ± 516.5
家事活動(kcal/日)	164.2 ± 189.8	157.5 ± 162.9	139.6 ± 181.4	151.8 ± 166.8
活潑な身体活動(kcal/週)	1963.0 ± 1495.3	2048.7 ± 1448.7	2072.6 ± 1501.8	1892.7 ± 1140.0
3 メッツ以上の活潑な運動(kcal/週)	810.1 ± 981.5	874.8 ± 852.0	1137.3 ± 1834.1	999.3 ± 1180.0

表 3. 体力測定結果

項目	介入 1 回目	介入 2 回目	介入 3 回目	介入 4 回目
握力(kg)	35.7 ± 8.6	35.7 ± 8.6	35.7 ± 8.5	35.9 ± 8.2
座位ステッピング(回)	34.9 ± 3.8	37.4 ± 3.8	38.1 ± 4.5	38.4 ± 3.9
足踏みテスト(回)	20.4 ± 2.8	22.3 ± 2.6	21.8 ± 3.2	22.6 ± 3.0
上体起こし(回)	15.4 ± 5.2	16.3 ± 5.0	17.2 ± 4.6	17.1 ± 4.3

(4) 身体活動量調査結果及び体力測定結果の介入前後の変化量

血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質の変化量と身体活動量調査及び体力測定による各調査項目の介入前後における変化との関連性を分析

するために， $\Delta\alpha$ -Klotho と身体活動量調査結果の各項目の介入前後での変化量（介入 4 回目調査結果 - 介入 1 回目調査結果）及び体力測定結果の各項目の介入前後での変化量（介入 4 回目測定結果 - 介入 1 回目測定結果）との単回帰分析を行った。その結果を，表 4 に示した。

身体活動量調査及び体力測定での介入前後での変化量と  $\Delta\alpha$ -Klotho との間に有意な相関のみられる項目はなかった。

表 4. 身体活動量調査結果及び体力測定結果の介入前後での変化量と  $\Delta\alpha$ -Klotho との相関

項目	相関係数	有意水準	項目	相関係数	有意水準
総消費エネルギー	0.059	n.s.	握力	0.160	n.s.
体量当たり	0.094	n.s.	座位ステッピング	-0.238	n.s.
仕事時間中	0.038	n.s.	足踏みテスト	-0.042	n.s.
家事活動	0.154	n.s.	上体起こし	-0.056	n.s.
活潑な身体活動	0.130	n.s.			
3 メッツ以上の活潑な運動	0.191	n.s.			

(5) 血液生化学検査及び動脈硬化検査の介入前検査結果

$\Delta\alpha$ -Klotho と血液生化学検査及び動脈硬化検査の各項目の介入前検査結果との単回帰分析を行った。その結果，ALP(p<0.05)，BUN(p<0.05)，baPWV(p<0.01)において有意な正の相関がみられた(図 2, 3)。その他の項目では有意な相関はみられなかった。

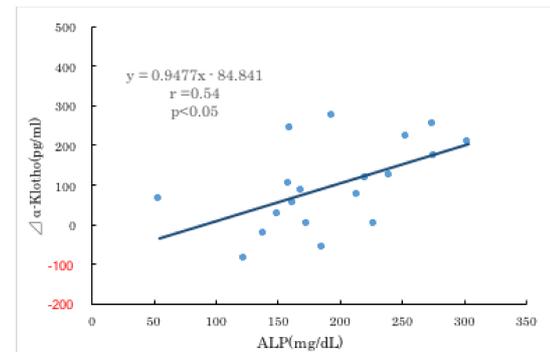


図 2. ALP の介入前検査値と  $\Delta\alpha$ -Klotho

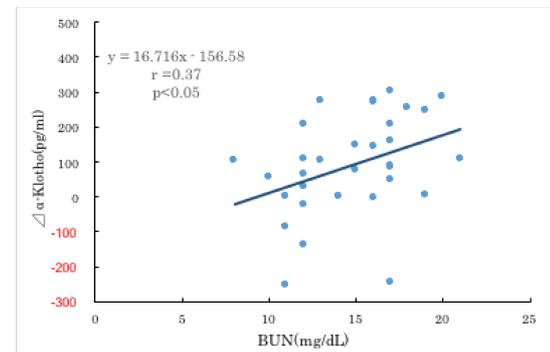


図 3. BUN の介入前検査値と  $\Delta\alpha$ -Klotho

先行研究により，慢性腎臓病患者の  $\alpha$ -Klotho タンパク質の顕著な減少が報告されている (23)。本研究においても腎機能の指標となる BUN の介入前検査値と  $\Delta\alpha$ -Klotho との間に有意な相関が認められた。そこで，

腎機能と血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質との関連性についてさらなる分析を行うために、本研究の対象者を介入前 BUN 平均値(14.8mg/dL)より、平均値以上群、未満群の2群に対象者の群分けを行い、平均値以上群を高値群(n=18)、平均値未満群を低値群(n=14)とした。この2群の介入による血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度の変化を分析するために、 $\alpha$ -Klotho について t 検定を行った(図4)。

分析の結果、介入前血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度は2群に有意差は認められなかったが、低値群の方が高い傾向がみられた。 $\alpha$ -Klotho に関しては高値群の方が有意に高く、血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質の増加が認められた。

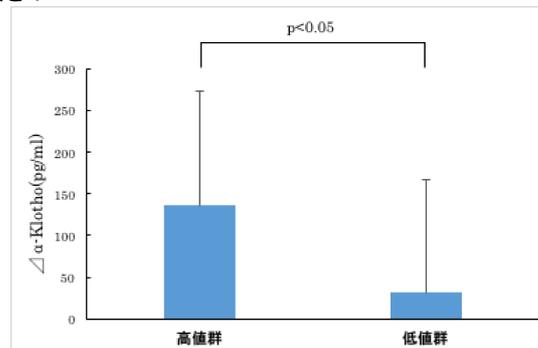


図4. 介入後高値群, 低値群の  $\alpha$ -Klotho の比較

#### (6) 食物摂取頻度調査

介入1~4回目での食物摂取頻度調査の結果、栄養素摂取量に関して、たんぱく質は%総エネルギー比において、介入1回目と介入3回目では介入3回目の方が有意に高かった( $p < 0.05$ )。しかし、介入前後(介入1回目と4回目)では有意な変化はみられなかった(図3-3-1)。糖質は%総エネルギー比において、介入1回目と介入4回目では介入1回目の方が有意に高かった( $p < 0.05$ ) (図3-3-2)。飽和脂肪酸は介入2回目と介入4回目で、介入4回目の方が有意に多かった( $p < 0.05$ )。しかし、介入前後(介入1回目と4回目)では有意な変化はみられなかった(図3-3-3)。一価不飽和脂肪酸は介入2回目と介入4回目で、介入4回目の方が有意に多かった( $p < 0.05$ )。しかし、介入前後(介入1回目と4回目)では有意な変化はみられなかった(図3-3-4)。ビタミンDは介入1回目と介入3回目で、介入3回目の方が有意に多かった( $p < 0.05$ )。また、介入1回目と介入4回目で介入4回目の方が有意に多かった( $p < 0.01$ ) (図3-3-5)。総摂取エネルギー、脂質、多価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、コレステロール、カルシウム、鉄、カリウム、マグネシウム、亜鉛、食塩相当量、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB1、ビタミンB2、食物繊維、エタノールにおいては介入期間中の有意な変化はみられなかった。

食品群別摂取量に関しては、魚介類は介入1回目と介入3回目で、介入3回目の方が有意

に多かった( $p < 0.01$ )。また、介入1回目と介入4回目で、介入4回目の方が有意に多かった( $p < 0.01$ )。主食芋類、油脂類、大豆類、肉類、卵類、乳類、緑黄色野菜類、その他野菜類、果物類、砂糖類においては介入期間中の有意な変化はみられなかった。

(7) 食物摂取頻度調査結果の介入前後での変化量

血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質の変化量と食物摂取頻度調査による各栄養素及び食品群の介入前後における摂取量変化との関連性を分析するために、 $\alpha$ -Klotho と食物摂取頻度調査の各項目の介入前後での変化量(介入4回目摂取量 - 介入1回目摂取量)との単回帰分析を行った結果、食物摂取頻度調査での介入前後での変化量と  $\alpha$ -Klotho との間に有意な相関のみられる項目はなかった。

(8) 食物摂取頻度調査結果の介入中平均摂取量

血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質の変化量と食物摂取頻度調査による各栄養素及び食品群の介入期間中における習慣的な摂取量との関連性を分析するために、 $\alpha$ -Klotho と食物摂取頻度調査の各項目の介入中平均摂取量(介入1回目摂取量 + 2回目摂取量 + 3回目摂取量 + 4回目摂取量)/4)との単回帰分析を行った。その結果、多価不飽和脂肪酸、食塩相当量の介入中平均摂取量と  $\alpha$ -Klotho との間に有意な負の相関がみられた( $p < 0.05$ ) (図5, 6)。その他の項目では介入中平均摂取量と  $\alpha$ -Klotho との間には有意な相関はみられなかった。

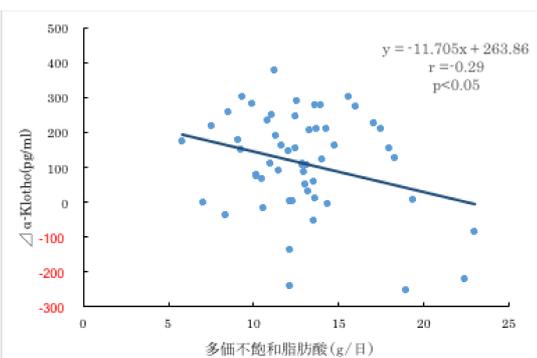


図5. 多価不飽和脂肪酸の介入中平均摂取量と  $\alpha$ -Klotho(n=55)

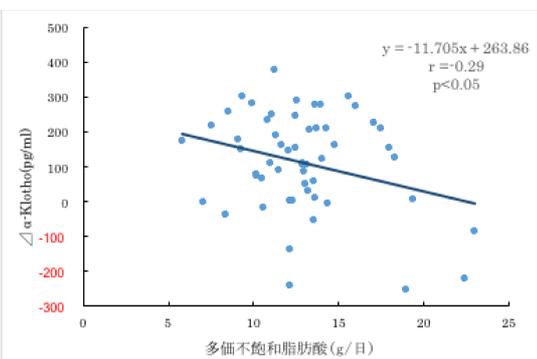


図6. 食塩相当量の介入中平均摂取量と  $\alpha$ -Klotho(n=55)

## 考察

### (1) 体組成, 血圧

介入による体組成及び血圧の変化について検討したところ, 介入期間中の体重の有意な減少, それに伴い同様に BMI の減少が認められた. また, 腹囲, 収縮期血圧においても有意な変化は認められた. しかし, いずれも介入前後である介入1回目と介入4回目との間に有意な変化は認められず, 血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度に影響を与える変化ではないと考えられる. また,  $\alpha$ -Klotho と体組成, 血圧測定結果の介入前後での変化量及び介入中平均値との単回帰分析を行ったが, いずれも有意な相関の認められる項目はなかった. 以上のことから, 体組成及び血圧は血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度に影響を与える因子ではないと考えられる.

### (2) 食物摂取量

食物摂取頻度調査結果より, 介入前後を比較して介入後に魚介類摂取量によるビタミン D 摂取量の有意な増加が認められ, ビタミン D 摂取量の増加が血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度の増加に寄与する可能性が示唆された. ビタミン D は食品からの摂取, 皮膚への紫外線照射の2つの供給源があり, 体内に取り込まれたビタミン D は血流により肝臓に輸送され, 25位が水酸化を受け 25-ヒドロキシビタミン D に代謝される. 25-ヒドロキシビタミン D はビタミン D 結合蛋白と結合し, 血中を長期間かつ安定に循環するため, 血中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が栄養生化学的な指標として用いられている. この 25-ヒドロキシビタミン D は腎臓で 1 $\alpha$ -hydroxylase により 1 $\alpha$ -ジヒドロキシビタミン D が産生される. 前述のように,  $\alpha$ -Klotho タンパク質は 1 $\alpha$ -hydroxylase の発現を抑制する FGF23 に関与しており, 1 $\alpha$ -ジヒドロキシビタミン D 産生の制御を行っていることが明らかとなっている. 本研究では介入によりビタミン D 摂取量の増加が認められたが, ビタミン D 摂取量と血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質との関連性を調査した報告はない. しかし, 1 $\alpha$ -ジヒドロキシビタミン D は  $\alpha$ -Klotho 遺伝子の発現を誘導する因子であり, 体内の 1 $\alpha$ -ジヒドロキシビタミン D が増加すると,  $\alpha$ -Klotho 遺伝子の発現が増加するという報告がある (26). そのため, ビタミン D 摂取量が増えたことで, 体内の 1 $\alpha$ -ジヒドロキシビタミン D が増加し,  $\alpha$ -Klotho 遺伝子の発現が誘導され, 血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質量が増加した可能性が考えられる.

また, 介入中の食塩平均摂取量と  $\alpha$ -Klotho に有意な負の相関が認められた. これにより, 習慣的な食塩摂取量が血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度の変化に影響を与えている可能性が示唆された. 先行研究では, 食塩摂取量と  $\alpha$ -Klotho タンパク質との関連性について調査した報告はない. しかし, 慢性腎臓病患者において  $\alpha$ -Klotho タンパク質

量の減少が報告されており, 腎機能と  $\alpha$ -Klotho タンパク質との関連が明らかとなっている. また, 食塩は過剰摂取により腎機能の低下に寄与していることも明らかとなっている. そのため, 習慣的な食塩摂取量を減少させることで, 腎機能の負担を軽減し, 血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質量の増加に影響を与える可能性が考えられる.

多価不飽和脂肪酸の介入中平均摂取量と  $\alpha$ -Klotho との間にも有意な負の相関が認められ, 多価不飽和脂肪酸摂取量が血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度の変化に影響を与えている可能性が示唆された. しかし, 多価不飽和脂肪酸の摂取量と  $\alpha$ -Klotho タンパク質との関連性を調査した報告はなく, また, 現在明らかとなっている  $\alpha$ -Klotho の機能において, 多価不飽和脂肪酸の摂取量が影響を与えると考えられる報告はなかった. 本研究における分析は, 栄養素, 食品群と血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質との関連性を個別に検討したものであった. そのため, 今後は血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質と食物摂取量との関連性を包括的に分析する必要があり, 多価不飽和脂肪酸の摂取量も他の栄養素, 食品との摂取により血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質濃度の変化に影響を与えている可能性が考えられる.

### (3) 身体活動量及び身体機能

身体活動量調査結果においては, 指導介入による有意な変化は認められなかった. また, 身体活動量の介入前後での変化量, 介入中の平均値と  $\alpha$ -Klotho との単回帰分析を行ったが, 有意な相関は認められなかった. 体力測定結果に関しては,  $\alpha$ -Klotho との関連性は認められなかったが, 座位ステップング, 足踏みテスト, 上体起こしは介入前後を比較して, 介入後に測定結果の有意な向上が認められた. このことから, 運動指導介入により身体機能が向上したと考えられる. 先行研究においてヒトの身体活動量及び身体機能と血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質との関連性を調査した報告はない. しかし,  $\alpha$ -Klotho 遺伝子欠損マウスの症状の一つとしてサルコペニアが報告されている. このサルコペニアが  $\alpha$ -Klotho 遺伝子の欠損しているマウスにおいて顕著にみられ,  $\alpha$ -Klotho と筋肉量, 筋力との関連性が示唆されている. 本研究においても, 指導介入により血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質量の増加が認められ, さらに, 筋力の指標となる握力測定では介入による向上はみられなかったものの, 筋持久力, 敏捷性, 平衡性の指標となる上体起こし, 座位ステップング, 足踏みテストにおいて介入による向上がみられた. このことから, 身体機能の向上が血清  $\alpha$ -Klotho タンパク質量の増加に影響を与えている可能性が示唆された. また, 筋力などの身体機能の向上には運動による身体活動量の増加が必要である. 本研究での運動指導介入は調査対象者の主体的な行動変化を促すことを目的としていたため, 身体活動量に大きな変化がみられなかった. そのた

め、今後は運動強度をさらに増加させ、身体活動量及び身体機能と血清 -Klotho タンパク質濃度の変化との関連性について検討する必要があると考えられる。

#### (4) 血液生化学検査

分析の結果、ALP の介入前検査値と -Klotho との間に正の相関が認められた。ALP は骨疾患などに用いられる指標であり、異常値高値では骨粗鬆症、くる病、癌の骨転移といった疾患が疑われる<sup>29)</sup>。ALP と -Klotho タンパク質について調査した報告はないが、-Klotho 遺伝子はカルシウム、リンホメオスタシスの制御において重要な役割を担っていることは明らかであり、-Klotho 遺伝子欠損マウスでは骨粗鬆症がみられている<sup>5)6)</sup>。そのため、血清 -Klotho タンパク質濃度と ALP 検査値との間に関連性がある可能性は考えられる。本研究では ALP の基準値範囲内のものが大多数であったが、-Klotho と正の相関が認められた。このことから、ALP が高値の者ほど本研究の指導介入により顕著な血清 -Klotho タンパク質量の増加が望める可能性が示唆された。

BUN の介入前検査値と -Klotho においても正の相関が認められた。BUN は腎機能を評価する指標として用いられており、高値を示すことで腎機能の低下が疑われる<sup>29)</sup>。本研究においても先行研究と同様に腎機能と血清 -Klotho タンパク質との関連性が示唆された。さらに、BUN 介入前検査値の平均値より対象者を高値群、低値群に群分けを行った結果、介入前血清 -Klotho タンパク質量は有意な差はみられなかったが、低値群の方が高値である傾向がみられた。介入前後での血清 -Klotho タンパク質量の増加量に関しては、高値群の方が有意に高値であり、本研究における血清 -Klotho タンパク質量の増加は高値群、つまり腎機能が低下傾向にある者に顕著にあらわれていることが明らかとなった。腎機能低下による -Klotho タンパク質量の減少の主な原因として、リンの尿中への排泄能が低下し、リン代謝に過重な負担がかかったため。また、体内での 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度の減少、腎臓での酸化ストレスの増大が考えられている。本研究の分析の結果でも、食塩、ビタミン D 摂取量と血清 -Klotho タンパク質との関連性が示唆された。そのため、腎機能が低下傾向の者に対して、本研究においてはビタミン D 摂取量の増加、習慣的な食塩摂取量の減少といった指導介入が血清 -Klotho タンパク質量の増加に顕著な影響を与えた可能性が考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

南 和広 (MINAMI, Kazuhiro)  
東京農業大学・生物産業学部・准教授  
研究者番号：30398812

##### (2) 研究分担者

寄本 明 (YORIMOTO, Akira)  
京都女子大学・家政学部・教授  
研究者番号：30132278

##### (3) 研究分担者

矢野 仁康 (YANO, Mihiro)  
滋賀県立大学・人間文化学部・教授  
研究者番号：40304555