

平成22年 5月28日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19590959

研究課題名（和文）沖縄産緑黄色野菜の血圧、脈波、腎機能、酸化ストレスへの効果に関する無作為割付研究

研究課題名（英文）Effects of Okinawan vegetables on blood pressure, pulse wave, renal function and oxidative stress: a prospective randomized study

研究代表者

大屋 祐輔 (OHYA YUSUKE)

琉球大学・医学部・教授

研究者番号：30240964

研究成果の概要（和文）：沖縄野菜を積極的に食することが健康指標を改善するかを、通常それらを食べることの少ない沖縄在住米国人（チャンプル3研究）と首都圏在住日本人（チャンプル4研究）を対象として、無作為割付介入試験を行った。介入では、伝統的沖縄食を現代風レシピに改良したチルド食8食分/1週などを配送した。対照群では従来の食事を摂取するように指導した。沖縄食は、米国人、日本人のいずれにおいても、血圧、体重を有意に減少させた。いずれも、尿中食塩排泄量の約3gの減少を伴っていた。また、チャンプル3研究において、潜在的腎障害のマーカである尿中微量アルブミンや血管機能のマーカである末梢血中の内皮前駆細胞数が改善した。以上から、野菜を多用する食事は生活習慣の修正の有用な戦略となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To test the hypothesis that food enriched with Okinawan vegetable would improve health indexes, we investigated effects of Okinawan vegetable-rich diet on those indexes in Americans who live in Okinawa and Japanese who live in Tokyo area with a prospective randomized-controlled study. Okinawan vegetable-rich diet caused a significant reduction of blood pressure and body weight with a reduction of urinary salt excretion by about 3g. Okinawan vegetable-rich diet decreased body weight and blood pressure. In addition it improved urinary albumin excretion and circulating endothelial progenitor cells, a marker of vascular function. Diet intervention of vegetable rich diet may be a new strategy for improving life style modification.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科臨床医学・腎臓内科学

キーワード：食事、血圧、野菜、食塩、脈波、介入、酸化ストレス、アルブミン尿

## 1. 研究開始当初の背景

沖縄県は長寿県として知られ、伝統的沖縄食が長寿性の要因の一つと考えられてきた。これまでの長寿者（100寿者）の調査や戦後のアメリカ占領軍（GHQ）による栄養調査によると、伝統的沖縄食は、ナトリウム摂取が少なく、カリウム、マグネシウム、緑黄色野菜、食物繊維の摂取が多く、蛋白質、脂質、カロリー摂取が適量であることが特徴とされている（終山幸志郎編集、長寿の要因、2000）。これは、高血圧の予防食として推奨されている Dietary Approach to Stop Hypertension（DASH; Sacks et al. *N Engl J Med* 2001;344:3-10）食に近いものであり、我が国の高血圧治療ガイドラインの食事療法の項目とも合致する。

しかし、沖縄では、戦後のアメリカによる統治以降、急激な西洋の食生活の普及により伝統的沖縄食を取る人口は減ってきている（沖縄県県民調査2000年）。また、近年、肥満が増加し、県民の平均寿命の伸びが鈍化していることが明らかとなった（厚生労働省人口動態統計特殊報告2004年）。我々が行っている沖縄県での脳卒中発症調査でも、脳梗塞はむしろ増加していることがわかっている（洲鎌ほか、発表準備中）。また、人間ドック受診者ではメタボリックシンドロームの頻度が他県と比べ沖縄県で高いこともわかってきた（Tanaka et al, *Kidney Int* 2006; 69: 369-374）。

一方、沖縄特産の緑黄色野菜はミネラル成分や抗酸化成分を多く含むことが報告されており、また、ラットの実験では、薬物代謝ならびに抗酸化誘導への効果も報告されている（Kanke et al. *Nutr Cancer* 1996;26:63-71）。

高血圧に対する無作為割付試験による食事介入のエビデンスは、欧米では集積しているものの、我が国においては十分ではない。また、日本人と欧米人で比較した研究もない。

これまでの食事介入研究では、内容を厳密にコントロールし、給食センターより食事を配給する形が多かったが、最近では、食事は自分で準備するものの、目標を決めて栄養指導を繰り返すことで、ほぼ同等の効果が得られることも明らかとなってきた（PREMIER研究、Appel et al, *JAMA* 2003;289:2083-2093.）。我が国においても、このような介入で減塩、抗酸化ビタミンや果物の摂取を推奨することにより降圧が保持されることが、研究協力者

である国立健康栄養研究所の佐々木敏らのグループにより明らかとなり、新しいアプローチとして注目されている（Takahashi et al. *J Hypertens* 2006;24:451-458）。

本研究の、先行研究として、若年健康女性に沖縄緑黄色野菜の摂取促進を行う介入を行ったところ、尿中カリウム排泄の有意な増加（364mg/日の増加）と尿中ナトリウム排泄の低下傾向（209mg/日の低下）を認めた（Tuekpe et al. *Hypertens Res* 2006;29:389-396.）。これらの変化は高血圧患者では降圧を生じさせる可能性がある。また、食事調査では、食事内容が沖縄伝統食に近づいていたため、DASH食の効果も期待できる（なお、DASH食では収縮期血圧が5.5mmHg低下: Appel et al. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1121、カリウム補給には収縮期血圧が約4mmHg低下: Whelton et al. *JAMA* 1997;277:1624-1628と報告されている）。

さらに、INTERMAP研究の横断解析では、抗酸化ビタミン、糖、脂質、食塩摂取、アルコール摂取と尿中微量アルブミンが関係することが報告されている（Davignus et al. *Am J Kid Dis* 2005;45:256-266）。肥満腎症や高インスリン血症と微量アルブミン尿との関連も指摘されており、食事介入による微量アルブミン尿の減少も期待できる。

## 2. 研究の目的

沖縄特産の緑黄色野菜の摂取を促進することが、血圧（家庭血圧）、動脈硬化および内皮機能の指標（脈波速度、Augumetation Index）、腎障害（尿中微量アルブミン、推定糸球体濾過量）、酸化ストレス（血液、尿のマーカー）に影響を与えるかを、無作為割付試験により、沖縄在住の日本人および米国人の正常高値血圧者及び高血圧者で検討することである。

## 3. 研究の方法

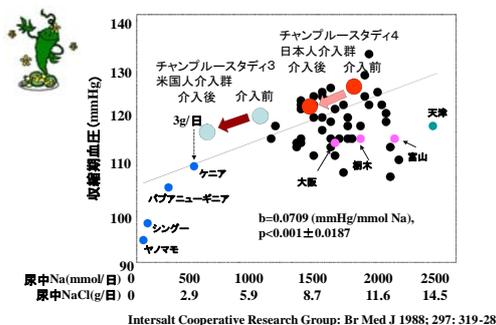
【チャンブル3研究】沖縄に在住する健康な40-60歳代の米国人男女138名に対して、無作為割付クロスオーバーデザインで4週間の介入を行った。介入では、伝統的沖縄食を現代風レシピに改良したチルド食8食分/1週、ゴーヤジュース約1L/1週を配送した。対照群は従来のアメリカ型食事を摂取するように指導した。

【チャンブル4研究】同様なプロトコールにより、東京都市圏在住の日本人男女282名に対して、介入を行った。

#### 4. 研究成果

【チャンプル3】介入前後に食事調査と臨床マーカーを測定した。前半介入の結果によると、尿中ナトリウム排泄は介入群0.94g/日（食塩で約3g/日）の減少、対照群0.04g/日の増加、体重変動は介入群において0.9kg、対照群において0.1kgの減少、血圧変動は介入群において収縮期2.6mmHg、拡張期2.1mmHg、対照群において0.2mmHg、0.3mmHgの減少がそれぞれ見られた。沖縄野菜を豊富に取り入れた伝統的沖縄型食事が、高血圧予防や改善に有効である可能性が示唆された。また、24時間蓄尿により尿中微量アルブミンを介入群と非介入群と比較した。微量アルブミンは介入群で12.7mg/日から8.0mg/日に減少したが、非介入群では有意な変化がなかった。介入群では、血圧低下(-3mmHg)、空腹時インスリン、HOMA-Rの低下が認められ、それらが複合的に尿中微量アルブミンを減少させていると考えられた。また、介入群において、非介入群にくらべ、女性で流血中の内皮前駆細胞数の増加が認められた(+19 vs. -25)。男性では最かではなかった。これは、以前、パイロットスタディーで若年女性に行って結果と同じだった。尿中のカリウム排泄と内皮前駆細胞数とに相関があったことより、野菜摂取との関連が考えられた。

尿中Na排泄と収縮期血圧の関係(Intersalt研究)



【チャンプル4】前半介入群で、収縮期血圧が4.4mmHg減少し、拡張期血圧も2.5mmHg減少した。一方、対照群では、収縮期血圧は2.5mmHg減少、拡張期血圧では1.1mmHg減少したが、介入群と比較して減少幅は少なかった。介入群で、尿中ナトリウム排泄(-0.9g/日：食塩で約-3g/日)、体重(-0.3kg)は減少、対照群では、尿中ナトリウム排泄(0.03g/日)、体重(-0.1kg)は変化しなかった。収縮期および拡張期血圧の減少幅は、同一の介入食を摂取した米国人の結果とほぼ同程度であった。介入群で血中ビタミンCおよび葉酸

の増加が、有意に見いだされた。前期介入における脱落率は13%であった。

#### 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9件)

- ① Mano R, Ishida A, Ohya Y, Todoriki H, Takishita S, Dietary intervention with Okinawan vegetables increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women.、Atherosclerosis、204、544-548、2009、査読有
- ② Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S, Effect of heart rate on the risk of developing metabolic syndrome.、Hypertens Res、32、801-806、2009、査読有
- ③ Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S, Association between heart rate and multiple risk factor syndrome: cross-sectional analysis of a screened cohort in Okinawa, Japan.、Circ J、72、454-457、2008、査読有
- ④ Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S, Association between heart rate and multiple risk factor syndrome: cross-sectional analysis of a screened cohort in Okinawa, Japan.、Circ J、72、454-7、2008、査読有
- ⑤ Kohagura K, Ohya Y, Miyagi S, Ishida A, Yakabi S, Iseki K, Yamane N, Takishita S.、rHuEPO dose inversely correlated with the number of circulating CD34+ cells in maintenance hemodialysis patients.、Nephron Clin Pract、108、c41-46、2008、査読有
- ⑥ Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ohya Y, Takishita S, Higher heart rate predicts the risk of developing hypertension in a normotensive screened cohort.、Circ J、71、1755-1760、2007、査読有
- ⑦ 等々力英美、伝統的沖縄型食事介入による地域における健康改善は可能か？—チャンプルスタディーの結果から—、九州農誌、17、2-8、2008、査読有
- ⑧ Willcox BJ、Willcox DC、Todoriki H、Caloric Restriction, energy balance and healthy aging in Okinawans and Americans: Biomarker differences in septuagenarians.、The Okinawan J. American Studies、4、62-74、2007、査読有
- ⑨ Willcox BJ、Willcox DC、Todoriki H、Caloric Restriction, the Traditional

Okinawan Diet, and Healthy Aging The Diet of the World's Longest-Lived People and Its Potential Impact on Morbidity and Life Span, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1114, 434-455, 2007、査読有

〔学会発表〕(計11件)

① 石田明夫、大屋祐輔、真野理恵子、等々力英美、瀧下修一、Dietary Intervention with Traditional Vegetable-rich Okinawa Diet Increased Circulating Endothelial Progenitor Cells in Women、第74回日本循環器学会、京都府2010.3.5-7

② 等々力英美、大屋祐輔、ほか 伝統的沖縄食事パターンは日本人においても米国人と同様な血圧降下を示す：無作為割り付けによる食事介入研究(チャンプルースタディー4)、第32回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

③ 仲本みのり、大屋祐輔、等々力英美、東上里康司、ほか、沖縄野菜を多く含む食事介入は沖縄県在住の健康米国人において微量アルブミン尿を減少させる—チャンプルースタディー3の検討より—、第32回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

④ 等々力英美、大屋祐輔、勝亦百合子、東上里康司、クレイグ・ウィルコックス、佐々木敏、DASH食類似の伝統的沖縄食の摂取は血圧を低下させる：無作為割り付けによる食事介入研究(チャンプルースタディー)、第31回日本高血圧学会総会、北海道、2008.10.09-11

⑤ Mano R, Ishida A, Ohya Y, Todoriki H, Takishita S, Dietary intervention with Okinawan vegetables through home-parcel delivery increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women, 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension, Internationales Congress Centrum Berlin (ICC), Berlin, Germany, 2008.06.14-19

⑥ Todoriki H, Katsumata Y, Ohya Y, Willcox DC, Zheng KC, Sasaki S, A Clinical Trial of the Effects of the Traditional Okinawa Diet on Blood Pressure and other Health Indicators: Can DASH-like Results be Achieved?, 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension, Berlin, Germany, 2008.06.14-19

⑦ Kuroda M, Todoriki H, Ohya Y, Sasaki S, Correlation between the consumption of materials for soup stock (dashi) and vegetables with respect to intake of electrolytes: Nutritional & epidemiological study of the Okinawan residents aged 40-69 years. , The 6th Asian-Pacific Congress of Hypertension, Beijing, China, 2007.11.16-19

⑧ 太田千亜紀、金城民子、根路銘国政、東上里康司、等々力英美、大屋祐輔、Radial Augmentation Index と Pulse Wave Velocity との相関は弱い、日本高血圧学会総会、沖縄県、2007.10.25-27

⑨ 真野理恵子、石田明夫、大屋祐輔、等々力英美、瀧下修一、沖縄野菜摂取の血管内皮前駆細胞(EPC)に及ぼす影響(無作為割り付け研究)、日本高血圧学会総会、沖縄県、2007.10.25-27

⑩ 黒田素央、等々力英美、大屋祐輔、佐々木敏、各種だし素材使用量と野菜摂取量および摂取電解質(Na, K)量との相関 40-60歳代の沖縄県住民を対象とした栄養疫学研究、日本高血圧学会総会、沖縄県、2007.10.25-27

⑪ 等々力英美、食事介入と高血圧予防—沖縄型食事と沖縄野菜の組み合わせによる食事介入研究(チャンプルースタディー)、日本高血圧学会総会、沖縄県、2007.10.25-27

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大屋 祐輔 (OHYA YUSUKE)

国立大学法人琉球大学・医学部・教授

研究者番号：30240964

### (2) 研究分担者

等々力 英美 (TODORIKI HIDEKI)

国立大学法人琉球大学・医学部・准教授

研究者番号：60175479

井関 邦敏 (ISEKI KUNITOSHI)

国立大学法人琉球大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90193383

### (3) 連携研究者

ウィルコックス クレイグ (WILLCOX CRAIG)

沖縄国際大学・総合文化学部・准教授

研究者番号：70316214