

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25860440

研究課題名(和文)慢性炎症に及ぼすストレス-食事相互作用解明ための栄養疫学研究

研究課題名(英文) Nutritional epidemiological study to elucidate stress-diet interactions on chronic inflammation

研究代表者

釜野 桜子 (KAMANO, Sakurako)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・助教

研究者番号：00612574

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)：男子大学生において、血清高感度CRP濃度 に対する、質問票でスコア化した不安と不眠スコアとn-3系多価不飽和脂肪酸(n-3 PUFA)摂取量、また社会的活動障害スコアとビタミンC摂取量との相互作用が有意であり、ストレスが高い状態でもn-3 PUFAやビタミンCが高摂取であると炎症が抑制されていた。また、徳島県の中老年集団について高感度CRP濃度を測定し、食事との関連を検討した結果、高感度CRP濃度と食事からのカルシウム摂取量に負の関連が認められ、BMIを調整しても関連は有意であった。この関連には性別やBMI、ビタミンD摂取の交互作用は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Interaction between anxiety/insomnia score and n-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA) intake on serum high sensitivity (hs) -CRP levels was statistically significant in male university students. In addition, interaction between social dysfunction score and vitamin C intake on hs-CRP levels was also significant. In Japanese middle-aged population, dietary calcium intake was inversely associated with serum hs-CRP levels after adjustment for potential confounders. The association remained significant after additional adjustment for body mass index. There were no significant interactions between dietary calcium intakes and sex, BMI, or vitamin D intake on hs-CRP levels.

研究分野：栄養疫学

キーワード：慢性炎症 食習慣 ストレス 高感度CRP サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

近年、がんや冠動脈性疾患のみならず、糖尿病やメタボリック症候群といった様々な生活習慣病に慢性炎症が関わることが報告されている。

また、炎症状態には食事の内容が影響することも報告されている。食事と炎症に関しては、食物繊維、ビタミン類などの抗酸化物質、魚類に含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸などは炎症に対し抑制的に働き、飽和脂肪酸やトランス脂肪酸、でんぷん質などは逆に炎症に促進的に働く等、欧米諸国をはじめ世界中で様々な報告がされている。炎症に関しては食パターンとの関連も報告されており、健康的で望ましい食パターン（野菜や果物の摂取が多く肉類の摂取が少ない）は炎症と負に関連し、欧米食パターン（肉類や油脂類の摂取が多く、野菜や果物の摂取が少ない）は正に関連するとされている。その一方で、日本における食習慣は欧米とは同一でなく、日本人を対象に炎症に関連する食事・栄養素を検討した報告は欧米に比べ多くはないため、日本人一般集団を対象としたさらなる検討が求められている。

食事はストレスとも関連する。大学生をはじめとする若年成人の不健康な食習慣（菓子類やファストフードへの依存、欠食などを含む）は、現代社会において見過ごせない問題である。菓子類やファストフードに対する嗜好性は、特に若年成人でストレスにより増すことが報告されており、また、ストレスは摂食障害発症にも関与している可能性が示唆されていることから、食事とストレスも互いに影響し合っていることは間違いない。

以上のことが報告されている一方、炎症状態に対して、食事とストレスがどのような影響を及ぼすかを詳細に検討した報告はない。よって、食事とストレスの慢性炎症に及ぼす相互作用を明らかにすることは、慢性炎症が関与する生活習慣病の効果的な予防方法の確立につながると考える。

2. 研究の目的

- (1) 大学生を対象に、疫学的アプローチから食事とストレス状態が慢性炎症にどのような相互作用を及ぼしているかを解明する。
- (2) 「生活習慣病予防に関する研究」に参加中の徳島在住の 35 - 69 歳の中老年集団につ

いて高感度 C 反応性タンパク質（高感度 CRP）を測定し、日本人一般集団の炎症と食事との関連を検討する。

3. 研究の方法

- (1) 男子大学生を対象に、以下の調査を行った。

自記式質問票による食習慣調査

食習慣は、独自に作成した自記式調査票を用いて、ファストフードの摂取頻度を含む食事の嗜好性や便秘、欠食状況についてリッカート法にて評価した。年齢や性別、BMI、運動習慣、および飲酒・喫煙習慣などの交絡因子となりうる基本情報も取得した。

食物摂取頻度調査 (FFQ)

食物摂取頻度調査は名古屋市立大学が開発したものをを用いた。この FFQ は妥当性を検証済みである。FFQ の結果より栄養素摂取量、食品群別摂取量、を算出した。

ストレスに関する調査：GHQ28 精神健康調査（日本語版）

ストレス状態の調査は 28 項目からなる精神健康調査票 GHQ28 の日本語版を用いた。日本語版の妥当性は検証済みである。GHQ 総合得点と、4 つの下位尺度（身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向）の得点で精神の健康度（ストレス状態）をスコア化した。

ストレスマーカーである唾液コルチゾール、アミラーゼ濃度の測定

唾液コルチゾールの測定法は競合 ELISA 法を採用し、また唾液アミラーゼは酵素反応法を用いて測定した。

炎症指標：血清サイトカインの網羅的測定および高感度 CRP の測定

マルチプレックスアッセイ法（BIO-RAD 社製 Human Cytokine Standard 27-plex, Group I を使用）を用いて、血清中の炎症性サイトカイン 27 種類（IL-1, IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, Basic FGF, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN-, IP-10, MCP-1(MCAF), MIP-1, MIP-1, PDGF-BB, RANTES, TNF-, VEGF）を網羅的に測定し、炎症状態を把握するためのサイトカインプロファイルを得た。また、血清中の高感度 CRP についても測定した。

(2) 「生活習慣病予防に関する研究」に参加中の徳島在住の 35 - 69 歳の中老年集団について、血清高感度 CRP を測定し、食事との関連を検討した。食事・栄養素摂取量は名古屋市立大学が開発した FFQ より算出済みのものを使用した。

4. 研究成果

(1) 対象者である男子大学生は年齢平均 21.6 ± 標準偏差 1.9 歳 (27 名) であった。まず食習慣に関しては、朝食を全く摂取しない者が 3 割弱存在し、近年の国民健康・栄養調査の 20 代の結果と同様の傾向であることが分かった。また、ファストフード店 (ハンバーガー等) の摂取を月 1 回以上行う者がほとんどであるなど、大学生に特徴的なデータを得ることができた。

BMI を調整した偏相関解析の結果、GHQ28 サブスケールである社会的活動障害スコアは、血清高感度 CRP 濃度および唾液コルチゾール濃度と正に関連していた。一方、27 種類の血清サイトカイン濃度は GHQ28 総得点および各サブスケールと有意な関連を認めなかった。また、BMI と総エネルギー摂取量を調整した結果、GHQ28 サブスケールである不安と不眠スコアはマグネシウム摂取量と有意に負に関連し、脂質エネルギー%、コレステロール、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸摂取量とは正に関連していた。これらの結果をふまえ、GHQ28 スコアおよび栄養素摂取量を中央値で二分し、一般線形モデルにて交互作用を検討したところ、不安と不眠スコアが高くて n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量が多いとスコアの低い群と同程度に高感度 CRP が低かった (図 1、交互作用 $P < 0.01$)。

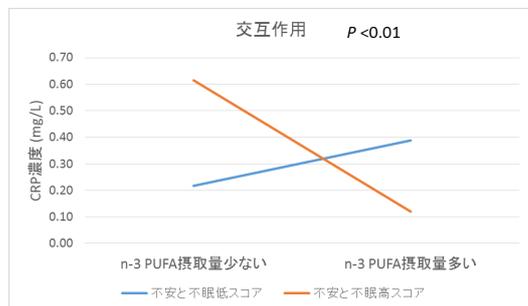


図 1: 高感度 CRP 濃度に対する不安と不眠スコアと n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量の交互作用

また、社会的活動障害スコアが高くて n-3 系多価不飽和脂肪酸やビタミン C 摂取量が多いと同様に高感度 CRP が低いことが認められた (図 2、交互作用 $P < 0.01$)。

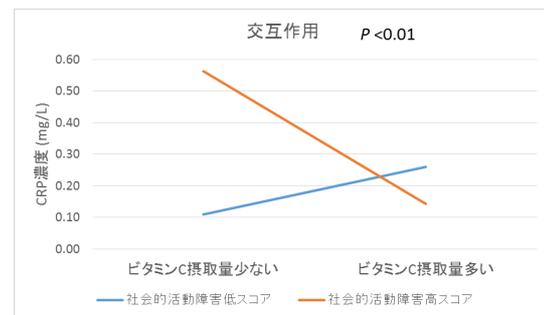


図 2: 高感度 CRP 濃度に対する社会的活動障害スコアとビタミン C 摂取量の交互作用

以上の結果より、精神健康状態が悪くても n-3 系多価不飽和脂肪酸やビタミン C 摂取により炎症状態を抑えられる可能性が示唆された。

(本結果については、今後学会発表を予定している)

(2) 徳島県の中老年一般集団について、血清高感度 CRP 濃度を測定し、食事 (特に栄養素摂取量) との関連を検討した。高感度 CRP 濃度やエネルギー摂取量の異常値、重要な変数の欠損、既往歴、抗炎症薬やカルシウム・ビタミン D サプリメントの使用者等は除外し、最終的な解析対象人数は 2,019 名 (男性 1,194 名、女性 825 名) であり、年齢平均 50.0 ± 標準偏差 9.4 歳であった。

一般線形モデルを用いて年齢、総エネルギー摂取量、調査集団、余暇の運動量、喫煙習慣、飲酒習慣、総食物繊維摂取量、飽和脂肪酸摂取量、ビタミン D 摂取量、閉経状態 (性別の代わりに) を調整した結果、高感度 CRP と食事からのカルシウム摂取量に負の関連が認められた (傾向性 $P < 0.001$ 、表 1)。カルシウムの摂取は肥満と負に関連することが報告されており、肥満と高感度 CRP は正に関連することが報告されていることから、BMI を追加調整したところ、関連は有意なままであった (傾向性 $P = 0.008$ 、表 1)。この結果より、食事性カルシウムと血清 hs-CRP 濃度との負の関連において、一部 BMI の減少を介さない経路が示唆された。

表 1: 食事性カルシウムと高感度 CRP 濃度との関連

	カルシウム摂取量				傾向性 P-value
	第1四分位	第2四分位	第3四分位	第4四分位	
	(≤ 371.5 mg)	(371.6~451.6 mg)	(451.7~548.1 mg)	(>548.1 mg)	
	調整平均 (95% CI)	調整平均 (95% CI)	調整平均 (95% CI)	調整平均 (95% CI)	
モデル1	0.37 (0.33 - 0.41)	0.35 (0.31 - 0.38)	0.33 (0.30 - 0.36)	0.29 (0.27 - 0.32)	<0.001
モデル2	0.37 (0.33 - 0.42)	0.34 (0.30 - 0.38)	0.32 (0.28 - 0.35)	0.27 (0.24 - 0.31)	<0.001
モデル3	0.37 (0.33 - 0.41)	0.35 (0.31 - 0.39)	0.33 (0.30 - 0.36)	0.30 (0.26 - 0.33)	0.008

95% CI, 95% confidence interval.

モデル1: 性別および年齢で調整

モデル2: 年齢、総エネルギー摂取量、調査集団、余暇の運動量、喫煙習慣、飲酒習慣、総食物繊維摂取量、飽和脂肪酸摂取量、ビタミンD摂取量、および閉経状態で調整

モデル3: モデル2 + BMIで調整

続いて、この関連を性別や BMI、カルシウムの吸収を促進するビタミン D 摂取量が修飾するかどうか、交互作用を検討したところ、いずれも有意な交互作用は認められなかった(表 2)。

表 2: 交互作用の検討結果

	カルシウム摂取量 <451.6 mg (中央値)	カルシウム摂取量 >451.6 mg	交互作用 P-value
	調整平均 (95% CI)	調整平均 (95% CI)	
男性	0.42 (0.39 - 0.47)	0.36 (0.33 - 0.40)	0.220 ^a
女性	0.31 (0.28 - 0.36)	0.30 (0.27 - 0.34)	
BMI <22.9 kg/m ² (中央値)	0.26 (0.23 - 0.29)	0.23 (0.21 - 0.26)	0.784 ^b
BMI >22.9	0.48 (0.43 - 0.53)	0.42 (0.38 - 0.47)	
ビタミンD <5.12 μg/日 (中央値)	0.35 (0.32 - 0.39)	0.30 (0.27 - 0.33)	0.150 ^c
ビタミンD >5.12	0.35 (0.31 - 0.39)	0.33 (0.30 - 0.37)	

^a 年齢、総エネルギー摂取量、調査集団、余暇の運動量、喫煙習慣、飲酒習慣、総食物繊維摂取量、飽和脂肪酸摂取量、ビタミンD摂取量、閉経状態、およびBMIで調整

^b 年齢、総エネルギー摂取量、調査集団、余暇の運動量、喫煙習慣、飲酒習慣、総食物繊維摂取量、飽和脂肪酸摂取量、ビタミンD摂取量、および閉経状態で調整

^c 年齢、総エネルギー摂取量、調査集団、余暇の運動量、喫煙習慣、飲酒習慣、総食物繊維摂取量、飽和脂肪酸摂取量、閉経状態、およびBMIで調整

(本結果については、学会発表を行っており現在論文投稿中である。)

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)

[学会発表](計 1 件)

釜野 桜子, 上村 浩一, 山口 美輪, 有澤 孝吉. 日本人における食事性カルシウム摂取と血清高感度 CRP 濃度との関連. 第 75 回日本公衆衛生学会総会. 2016 年 10 月 26 日~28 日、グランフロント大阪 (大阪府大阪市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

釜野 桜子 (KAMANO, Sakurako)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号: 00612574