

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08752

研究課題名(和文)メタボリック症候群発症予測指標としての血中多価不飽和脂肪酸の有用性：職域疫学研究

研究課題名(英文) Worksite-based epidemiological study for examining utility of serum polyunsaturated fatty acid levels for predicting new-onset metabolic syndrome in workingmen.

研究代表者

大塚 俊昭 (Otsuka, Toshiaki)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80339374

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)：メタボリック症候群(MetS)は心血管疾患に対する重要な危険因子であり、国民のさらなる健康増進のためにもその予防対策は重要となる。我々は、イコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)に代表される、 $n-3$ 系多価不飽和脂肪酸(PUFA)のMetS発症予測能を検討するため、男性労働者と対象とした職域における疫学研究を実施した。しかしながら、ベースラインでMetSを有さない1960人を対象とした最長4年の追跡において、EPA、DHA、EPA/アラキドン酸比のいずれにおいても、MetSの発症を予測することは出来なかった。今後のさらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Metabolic syndrome (MetS) is well known to be a major risk factor for cardiovascular disease, not only in Western countries but also in Japan. It is therefore important to prevent new-onset MetS to further support health promotion for Japanese people. We conducted worksite-based epidemiological study to examine whether serum  $n-3$  polyunsaturated fatty acid levels were predictive of new-onset MetS in Japanese workingmen. However, any polyunsaturated fatty acid levels measured in this study (eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio) did not show significant predictive values for new-onset MetS in this study population. Further studies are needed to elucidate the longitudinal association between  $n-3$  polyunsaturated fatty acid levels and the risk of new-onset MetS.

研究分野：生活習慣病の予防、循環器病予防医学

キーワード：メタボリック症候群 多価不飽和脂肪酸 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

近年、本邦ではライフスタイルの西洋化により、肥満、脂質異常、高血圧、耐糖能異常といった生活習慣病の集積であるメタボリック症候群 (MetS) の頻度が増加している (日本臨床 2011; 69 Suppl 1: 35-9)。MetS は心血管疾患など動脈硬化性疾患の危険因子であるため、本邦における動脈硬化性疾患の発症予防および更なる健康増進のためには、生活習慣病の治療のみならずその予防対策が優先的課題となる。そして、これら早期段階での予防的アプローチを実践するにあたっては、ハイリスクアプローチの視点から、健常者における将来の MetS 発症リスクの予測および発症高リスク者の識別が有用となる。

脂肪酸は様々な構造式を呈するが、そのなかで炭素鎖長が 18 以上で二重結合を 2 つ以上有する長鎖脂肪酸は多価不飽和脂肪酸 (PUFA) と呼ばれる。PUFA は構造式上、二重結合の位置により -3 系、-6 系および -9 系に分類される。この中で、特にイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) に代表される -3 系 PUFA は、核内転写受容体 PPAR の活性化、レゾルピンなどの抗炎症性メディエーターの生成 (Annu Rev Immunol 2007; 25: 101-37)、プロスタグランジン I<sub>3</sub> の生成などを介し肥満、高血圧、脂質異常、耐糖能異常など生活習慣病の病態形成に対し抑制的に作用すると考えられる。一方、-6 系 PUFA であるアラキドン酸 (AA) は、AA カスケードにより炎症反応を惹起させるため (Science 2001; 294: 1871-5)、生活習慣病の病態形成において促進的に働くと考えられる。

-3 系 PUFA サプリメントの投与や -3 系 PUFA を多く含む食品の摂取により、肥満をはじめ血糖値やインスリン抵抗性、血圧値、血中脂質値などの生活習慣病関連指標が改善するとの報告が複数認められる (J Physiol Biochem 2013; 69: 633-51)。フィンランドで行われた前向き観察研究では、健常集団における血中 -3 系 PUFA と将来の糖尿病発症との関連性が報告された (Diabetes Care 2014; 37: 189-96)。ここで、MetS とは肥満を含めた生活習慣病の集積状態であり、さらに、上記の如き生活習慣病の病態形成に対する -3 系 PUFA の抑制作用を鑑みて、MetS の病態形成にも -3 系 PUFA が抑制的に関与している可能性が十分考えられる。しかしながら、血中 -3 系 PUFA と将来の MetS 発症リスクとの関連性を検討した前向き観察研究は、我が国のみならず海外においても認めない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、血中 -3 系 PUFA (AA、EPA、DHA) の値が MetS の保有リスクさらには将来の MetS 発症リスクを予測しうるかについて、職域健康診断データを用い、疫学

的手法により明らかにすることである。

3. 研究の方法

神奈川県内の某精密機器開発事業場において、2005 年度～2009 年度の定期健康診断を受診し、研究代表者が所属する研究室のデータベースへの登録および 2005 年度健診で採取した血清の保存の両方がなされている 1169 人のうち、心血管疾患または悪性腫瘍の現病・既往歴を有するものを除外した男性 1059 人 (平均年齢 44.2 才、範囲 35～63 才) を本研究対象者とした。

対象者の保存血清を用い、ガスクロマトグラフ法を用いて AA、EPA、DHA、および EPA/AA 比の測定を行った。

データ分析は、横断的検討、縦断的検討、の 2 方法にて行った。では、2005 年度健診における対象者 1059 人を MetS 保有群と MetS 非保有群に分類し、AA、EPA、DHA、および EPA/AA 比における MetS 保有に対するオッズ比を、各種交絡因子で調整した多変量ロジスティック回帰分析にて求めた。では、2005 年度健診にて MetS を有さない男性対象者 960 人を対象に最長 2009 年度までの健診結果をリンクさせ、MetS の新規発症について追跡を行った。各種交絡因子で調整したコックス比例ハザードモデルを用い、AA、EPA、DHA、および EPA/AA 比における MetS の新規発症に対するハザード比を求めた。統計解析は SPSS (Ver21) および Stata (Ver14) を用いた。

4. 研究成果

横断的検討

対象者背景を下に示す。

	MetS (-)	MetS (+)
年齢	43.9	47.1
腹囲、cm	81.4	92.7
BMI、kg/m <sup>2</sup>	23.0	26.8
SBP、mmHG	119	135
DBP、mmHg	76	88
Tcho、mg/dL	199	215
HDLC、mg/dL	57	47
TG、mg/dL	105	219
LDLC (FW)、mg/dL	130	159
UA、mg/dL	5.9	6.6
FBS、mg/dL	90.8	101.9
頻回飲酒、%	24.6	25.3
現在喫煙、%	29.2	35.4
定期運動習慣、%	22.4	10.1

対象者中 99 人に MetS の保有を認めた。MetS 群はより高齢であり、自明ではあるが MetS 群において、腹囲、BMI、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、総コレステロール (Tcho)、中性脂肪 (TG)、LDL コレステロール (LDLC: フリードワルド式から算出)、尿酸 (UA)、空腹時血糖 (FBS) は高値を示し、HDL コレステロール (HDLC)

は低値を示した。生活習慣項目では、MetS群で現在喫煙率が高く、定期運動習慣を有する者の割合が低かった。

両群におけるPUFA値を下に示す。

	MetS (-)	MetS (+)
AA, $\mu\text{g/mL}$	58.4 $\pm$ 23.1	74.1 $\pm$ 43.9
EPA, $\mu\text{g/mL}$	18.0 $\pm$ 13.0	24.0 $\pm$ 18.0
EPA/AA	0.31 $\pm$ 0.14	0.33 $\pm$ 0.16
DHA, $\mu\text{g/mL}$	29.6 $\pm$ 18.4	47.5 $\pm$ 39.0

AA、EPA、DHAは全てMetS群において有意な高値を示した ( $p < 0.001$ ) が、EPA/AA比は両群間で有意な差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析による、各PUFAのMetS保有に対するオッズ比を下に示す。

	単変量解析	
	Odds ratio	95%CI
AA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.02	1.01-1.02
EPA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.02	1.01-1.04
EPA/AA, 1単位増加毎	2.24	0.63-8.03
DHA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.03	1.02-1.03
	多変量解析*	
	Odds ratio	95%CI
AA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.02	1.01-1.02
EPA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.02	1.004-1.03
EPA/AA, 1単位増加毎	0.72	0.14-3.70
DHA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.02	1.01-1.03

\*年齢、BMI、頻回飲酒、現在喫煙、定期運動習慣で調整

単変量および多変量の両モデルにおいて、AA、EPA、DHAはいずれもMetS保有に対する有意なオッズ比の上昇を認めた。

縦断的検討

本検討では、最大4年(2009年まで)の追跡期間中78人でMetSの新規発症を認めた。

コックス比例ハザードモデルによる、各PUFAのMetS新規発症に対するハザード比を下に示す。

	単変量解析	
	Hazard ratio	95%CI
AA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.00	0.99-1.01
EPA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.00	0.98-1.01
EPA/AA, 1単位増加毎	0.91	0.20-4.13
DHA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.00	0.99-1.01
	多変量解析*	
	Hazard ratio	95%CI
AA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.00	0.99-1.01
EPA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.00	0.98-1.02
EPA/AA, 1単位増加毎	0.61	0.12-3.16
DHA, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 増加毎	1.00	0.99-1.01

\*年齢、BMI、頻回飲酒、現在喫煙、定期運動習慣で調整

単変量および多変量の両モデルにおいて、AA、EPA、EPA/AA比、DHAいずれのPUFAもMetS新規発症に対する有意なハザード比の上昇/低下は認められなかった。

\*考察

今回の横断研究において、AA、EPAおよびDHAはMetS保有に対する有意なオッズ比を示した。しかしながら、EPAおよびDHAのオッズ比(1.0  $\mu\text{g/mL}$ 増加毎)は1以上であり、EPAやDHA値の増加とMetS保有リスク上昇との正の関連性を示したことになる。今回の検討は、EPAやDHAはMetSの保有や発症に対して抑制的に関与するとの仮説のもと実施された。したがって、これ

らの結果は当初の仮説とは相反する結果を示したことになる。その明らかな原因は不明であるが、一つの可能性としては、今回測定したPUFA値は基準とされる値と比較し著しく低値であったことがあげられる(参考基準値: AA 135.7-335.3  $\mu\text{g/mL}$ 、EPA 10.2-142.3  $\mu\text{g/mL}$ 、DHA 54.8-240.3  $\mu\text{g/mL}$ )。本検討においてPUFAが低値を示した明らかな原因も不明と言わざるを得ないが、本検討では約15年にわたる凍結保存血清を用いたため、その間に血清中PUFAが変性を引き起こし、これが本検討で用いた測定法に影響を与えた可能性も否定できない。この点を明らかにするためにも、今後は新鮮血清を用いて同様の検討を行う必要があると考えられた。

一方、コックス比例ハザードモデルを用いた縦断的検討においては、いずれのPUFAもMetS新規発症の予測因子とはなり得なかった。その明らかな理由は不明ではあるものの、上述した測定結果の不確実性は一つの理由として考えられる。加えて、縦断的検討で用いたPUFAの値は2005年のベースライン値を用いたことも関係している可能性がある。追跡期間中の対象者の血中PUFA濃度は随時変動していると考えられるため、そのPUFA濃度の変動がMetSの成立に複雑な影響を与え、結果としてベースラインのPUFA値がMetS新規発症の予測因子とはなり得なかった可能性が考えられる。

今後は、追跡期間中の血清PUFA値を測定し、その変動とMetS新規発症との関連性についての検討が可能となるような研究デザインを構築し、更なる両者の関連を明らかにする必要性が考えられた。

## 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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔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://www2.nms.ac.jp/nms/dhph/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者  
大塚 俊昭 (OTSUKA, Toshiaki)

日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：80339374

(2)研究分担者

川田 智之 (KAWADA, Tomoyuki)  
日本医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：00224791

(3)研究分担者

小谷 英太郎 (KODANI, Eitaro)  
日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：10287708