

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19221

研究課題名(和文) アミノ酸摂取量および血漿アミノ酸プロファイルと糖尿病リスクマーカーに関する研究

研究課題名(英文) A study on the association between amino acid intake, plasma amino acid profile, and risk markers for diabetes mellitus

研究代表者

田村 高志 (Tamura, Takashi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70736248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：アミノ酸と糖尿病の関わりが近年注目されている。そこで本研究は、アミノ酸摂取量および血漿アミノ酸濃度と糖尿病リスクマーカーとの関連を評価することを目的とした。研究対象者は人間ドックを受診した女性およそ500名である。アミノ酸摂取量は食物摂取頻度調査票の回答および食品成分表から推定した。血漿アミノ酸濃度は閉経前女性350名、閉経後女性150名について測定した。分岐鎖アミノ酸摂取量は体格指数や血清インスリン濃度と負の関連を示す一方で、血漿分岐鎖アミノ酸濃度は正の関連を示した。これらの関連は先行するいくつかの研究報告と一致しており、閉経前後では差は見られなかった。

研究成果の概要(英文)：The association between amino acids and diabetes mellitus is presently a topic of interest. The present study aimed to examine the association between amino acid intake, plasma amino acid concentration, and the risk markers for diabetes mellitus. Study participants were approximately 500 females in medical check visits. Amino acid intake was estimated based on the answer of a validated food frequency questionnaire and Standard Tables of Food Composition in Japan. Plasma amino acid concentration was measured for 350 premenopausal females and 150 postmenopausal females. Branched-chain amino acids (BCAAs) intake was negatively correlated with body mass index and serum insulin concentration. Plasma BCAA concentrations were positively associated with these markers. The associations were partially in accordance with the results from previous studies. There were no differences in the associations between pre- and postmenopausal females.

研究分野：Epidemiology

キーワード：糖尿病 アミノ酸摂取量 血漿アミノ酸プロファイル 疫学 横断研究

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は生活環境要因・遺伝的要因など様々な要因が複雑に関与し合い発症すると考えられているが、その規定要因およびメカニズムは依然明らかでない。近年、科学技術や分析機器の発達により、血中の微量物質が定量的に検出可能となり、ヒト代謝物質の網羅的解析が疾病の理解を深めるため重要である事が示されている。細胞内の分子生物学的変化は、ホメオスタシスの影響を受けるため、表現型であるヒト血漿中バイオマーカーを探索する事は、関連をより実際に検証する上で有用であり、その指標の一つに血漿アミノ酸プロファイルがある。

アミノ酸の糖尿病への関わりが注目されているものの、アミノ酸摂取量と血漿アミノ酸濃度を同一集団で把握し、糖尿病リスクマーカーとの関連を評価した研究は1つしかない。またアミノ酸の中でも、必須アミノ酸の一つである分岐鎖アミノ酸 (BCAAs: branched-chain amino acids)には、インスリン非依存的な筋肉へのグルコース取り込み作用が報告されており(Nishitani S, *et al.* 2005, Doi M, *et al.* 2007, Kuzuya T, *et al.* 2008)、BCAAs 摂取による糖尿病予防が期待されている。

食物摂取頻度調査票(FFQ: Food Frequency Questionnaire)から推定された食事からの BCAAs 摂取量は、コーホート研究において1研究しかないものの、糖尿病罹患と有意な負の関連を示す事が報告されている(Nagata C, *et al.* 2013)。しかし、血漿 BCAAs 濃度はむしろ糖尿病患者において高値である事が報告されており(Fiehn O, *et al.* 2011, Würtz P, *et al.* 2013, Batch BC, *et al.* 2013)、BCAAs の摂取量と血漿中濃度の糖尿病に対する関連には乖離があった。

そこで、BCAAs と糖尿病との関連を評価するには、同一集団において、BCAAs 摂取量と血漿 BCAAs 濃度の両方を把握した研究が必要であると考えた。

2. 研究の目的

- (1) アミノ酸摂取量を FFQ の回答および五訂増補食品成分表に基づいて推定可能とする。
- (2) BCAAs を含むアミノ酸摂取量および血漿アミノ酸濃度を同時に把握し、アミノ酸と糖尿病リスクマーカーとの関連を評価する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

対象者は人間ドックを受診した女性およそ 500 名とした。受診時には飲酒、喫煙、運動などの生活習慣やがん・高血圧・糖尿病・脂質異常症などの既往歴、月経および出産歴、薬剤服用歴などを自

記式調査票によって把握した。身長、体重、体脂肪率などの測定も同時に行った。また採血によって一般健診項目を測定した。

(2) アミノ酸摂取量の推定

食事からのアミノ酸摂取量は妥当性を有する FFQ の回答および五訂増補食品成分表に基づき推定した(Shimizu H, *et al.* 1999)。

(3) 血漿アミノ酸濃度の測定

液体クロマトグラフ質量分析(LC-MS: Liquid Chromatograph Mass Spectrometer)により 38 種類が測定可能であるが、検出不可能あるいは全アミノ酸量の 1% に満たないアミノ酸を除き 20 種を対象とした。平成 27 年度に閉経前女性 350 名、平成 28 年度に閉経後女性 150 名について測定を行った。

(4) 糖尿病リスクマーカーの測定

空腹時採血によって得られた血液サンプルを用いて、空腹時血糖値やインスリン抵抗性値等を糖尿病リスクマーカーとして測定した。また体格指数(BMI: body mass index)も糖尿病リスクマーカーとした。

(5) 解析

BCAAs と糖尿病リスクマーカーとの関連を評価するため、年齢や生活習慣等の共変量を調整した 2 変数間のスピアマン偏順位相関係数を推定した。

4. 研究成果

(1) 結果

BCAAs 摂取量は BMI や血清インスリン濃度と負の関連を示す傾向にあり(閉経前: $\rho = -0.05, 0.07$; 閉経後: $\rho = -0.12, -0.19$)、一方で血漿分岐鎖アミノ酸濃度は有意な正の関連を示した(閉経前: $\rho = 0.17, 0.10$; 閉経後: $\rho = 0.31, 0.12$)。

(2) 考察

観察された関連は先行する研究報告と一致しており、摂取量と血漿濃度の糖尿病リスクマーカーへの関連には乖離が観察された。メカニズムを考察する上では、それらを介している中間因子との関連性を評価する研究も必要であり、グルコースの取り込み抑制を抑制する炎症性サイトカイン TNF- α (Pickup JC, *et al.* 2000)やインスリン分泌を促進する IL-6 (Suzuki T, *et al.* 2011)、糖尿病患者に高値を示す高感度 CRP (Doi Y, *et al.* 2005, Sabanayagam C, *et al.* 2011)などとの関連性の評価も重要である。本研究では当初、これらのバイオマーカーも考慮した上で関連を評価する計画であったが、アミノ酸濃度の測定やアミノ酸摂取量の推定に費用を要したため、関連を評価できなかった。また糖尿病リスクマーカーとしては、食事由来のグリセミック指数や

グリセミック・ロード値も重要であり、今後はこれらも考慮した上で関連を評価する必要がある。

(3) **結論**

BCAAsの摂取量とその血漿濃度は、BMIや血清インスリン濃度との関連において、異なる関連性を示した。

<引用文献>

1. Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, Sonaka I. Branched-chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G1292–300.
2. Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Sugahara K, Yoshizawa F. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1683–93.
3. Kuzuya T, Katano Y, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H, Fujita Y, Shikano R, Muramatsu Y, Bajotto G, Tamura T, Tamura N, Shimomura Y. Regulation of branched-chain amino acid catabolism in rat models for spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 94–8.
4. Nagata C, Nakamura K, Wada K, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community: the Takayama study. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1226–32.
5. Fiehn O, Garvey WT, Newman JW, Lok KH, Hoppel CL, Adams SH. Plasma metabolomic profiles reflective of glucose homeostasis in non-diabetic and type 2 diabetic obese African-American women. *PLoS One* 2010; 5: e15234.
6. Würtz P, Soininen P, Kangas AJ, Rönnemaa T, Lehtimäki T, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT, Ala-Korpela M. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care* 2013; 36: 648–55.
7. Batch BC, Shah SH, Newgard CB, Turer CB, Haynes C, Bain JR, Muehlbauer M, Patel MJ, Stevens RD, Appel LJ, Newby LK, Svetkey LP. Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness. *Metabolism* 2013; 62: 961–9.
8. Shimizu H, Ohwaki A, Kurisu Y, Takatsuka N, Ido M, Kawakami N, Nagata C, Inaba S. Validity and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire for a cohort study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 38–44.
9. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000; 67: 291–300.
10. Suzuki T, Imai J, Yamada T, Ishigaki Y, Kaneko K, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes* 2011; 60: 537–47.
11. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M, Iida M. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2497–500.
12. Sabanayagam C, Shankar A, Lim SC, Lee J, Tai ES, Wong TY. Serum C-reactive protein level and prediabetes in two Asian populations. *Diabetologia* 2011; 54: 767–75.

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2件)

1. Konishi K, Wada K, Tamura T, Tsuji M, Kawachi T, Nagata C. Dietary magnesium intake and the risk of diabetes in the Japanese community: results from the Takayama study. *Eur J Nutr* 2017; 56: 767–774. 査読有り
2. Tamura T, Morita E, Kawai S, Sasakabe T, Sugimoto Y, Fukuda N, Suma S, Nakagawa H, Okada R, Hishida A, Naito M, Hamajima N, Wakai K. No association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus among a general Japanese population: a cross-sectional study. *Springerplus* 2015; 4: 602. 査読有り

[学会発表](計3件)

1. 辻美智子, 田村高志, 小西希恵, 後藤憂子, 水田文, 和田恵子, 永田知里. 食事性 Glycemic index、Glycemic load と血糖、血中脂質との関連. 第26回日本疫学会学術総会, 2016年1月21–23日, 鳥取県米子市
2. 小西希恵, 田村高志, 後藤憂子, 水田文, 辻美智子, 和田恵子, 永田知里. 大豆摂取と糖尿病発症リスクとの関連について: 高山スタディ. 第26回日本疫学会学術総会, 2016年1月21–23日, 鳥取県米子市
3. 小西希恵, 和田恵子, 田村高志, 辻美智子, 川地俊明, 永田知里. マグネシウム摂取と糖尿病リスクの関連. 第61回東海公衆衛生学会学術大会, 2015年7月11日, 岐阜県羽島市

〔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〕

なし

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
田村 高志 (TAMURA, Takashi)
岐阜大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：70736248
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし
- (4) 研究協力者
なし