

令和元年5月23日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05241

研究課題名(和文) 日本食コンポーネントが動脈硬化指標に与える影響-オミックス網羅的解析を用いた検証

研究課題名(英文) Effect of Japanese food component on marker of atherosclerosis, research using metabolome measurement

研究代表者

寶澤 篤 (Atsushi, Hozawa)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

研究者番号：00432302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホートの対象者のうち、宮城県の地域住民コホートで頸動脈エコー検査を受けた対象者のうち、頸動脈IMT上位25%と下位25%を抽出し、さらに性・年齢階級を考慮してメタボローム測定者を抽出した。その結果2002名のメタボローム測定が完了した。今回、LC-MS165項目、NMRによる37項目について分析を行った。性・年齢を調整した重回帰分析の結果、LC-MS測定項目から3項目、NMR測定項目から9項目が統計学的に有意($P<0.05$)に頸動脈肥厚者と頸動脈正常者と差が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣が頸動脈硬化、ひいては脳心血管疾患に影響を与えることは良く知られている。しかしながらどのようなメカニズムを介して疾患につながるかはまだ明らかとはなっていない。本研究ではどのような代謝物質が動脈硬化肥厚者と高くなっているかを確認することを通じ、動脈硬化の早期マーカーをとらえることが可能になる。今後の創薬や早期診断マーカーの確立につながる意義のある研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We measured information on metabolome. Participants of this study was (1) participants of Tohoku Medical Megabank Community Cohort Study (2) who measured cervical intima medina thickness(IMT), and (3) whose IMT was upper 25% or lower 25%. We selected participants considering age sex subgroup. Finally, we completed metabolome measurement from 2002 participants. We analyzed the relation of IMT thickness with 165 items of metabolome measured by LC-MS and 37 items of metabolome measured by NMR. As a result, 3 items measured by LC-MS and 9 items measured by NMR was significantly associated with IMT thickness adjusting for age and sex.

研究分野：疫学

キーワード：動脈硬化 疫学 メタボローム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国は世界において長寿国の1つであり、また健康寿命が長いことでも知られている。その要因として、健診システムの確立や国民皆保険による医療制度の充実があげられるが、日本特有の食事である日本食もその要因の1つとして考えられている。実際、日本食パターンが循環器疾患とりわけ脳卒中と関連が強いこと、そのコンポーネントである緑茶、魚、大豆摂取が循環器疾患と強い負の関連を持つことが報告されている。しかしながらその機序については十分解明されているとは言い難い。本研究では日本食コンポーネントと動脈硬化の中間指標である頸動脈内膜中膜肥厚などとの関連を調査すると同時に、メタボローム解析を用いて日本食コンポーネントと動脈硬化のパスウェイにある代謝物質を網羅的に探索する。

2. 研究の目的

日本食コンポーネントと頸動脈硬化の関連、メタボロームデータと頸動脈硬化の関連を分析する。

3. 研究の方法

東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホート参加者のうち、宮城県内の地域支援センターを受診し、頸動脈エコーの検査を受けた者を対象として、分析を実施する。頸動脈エコーはGM-72P00A(パナソニック社)を用いて測定を行った。メタボローム測定は一部の対象者に対し、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)ならびに核磁気共鳴(NMR)を用いて行った。今回はGC-MS由来165化合物とNMR由来37化合物(それぞれ<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/201902/metabolites>で公開されているTCIから始まる化合物とTCNから始まる化合物)について検討を行った。各種危険因子と頸動脈硬化の関連については、頸動脈硬化を従属変数に、各種危険因子を独立変数とした共分散分析を実施した。メタボロームと頸動脈硬化の関連は、性年齢を調整して頸動脈硬化群(IMT上位25%)と正常群(IMT下位25%)を重回帰分析を用いて比較した。統計学的有意水準はP=0.05と設定した。

4. 研究成果

頸動脈エコー測定分析対象は17617名であった。表1に示すスコアを用いて危険因子と頸動脈硬化の関連を分析した。

表1: 動脈硬化危険因子スコア

		2点 (低リスク)	1点 (中リスク)	0点 (高リスク)
喫煙状況		喫煙歴なし または 禁煙期間が 1年以上	禁煙期間が 1年未満	現在喫煙あり
BMI		25.0 kg/m ² 未満	25.0-29.9 kg/m ²	30.0 kg/m ² 以上
血圧	未治療	120/80mmHg 未満	120-139/ 80-89mmHg	140/90mmHg 以上
	治療	-	140/90mmHg 未満	140/90mmHg 以上
総コレステロール	未治療	200mg/dl 未満	200-239mg/dl	240mg/dl 以上
	治療	-	240mg/dl 未満	240mg/dl 以上
HbA1c	未治療	5.6%未満	5.6-6.4%	6.5%以上
	治療	-	6.5%未満	6.5%以上

表 2：動脈硬化危険因子別のスコアと頸動脈 IMT の関連

	頸動脈 IMT (mm)			P for trend
	2 点	1 点	0 点	
喫煙状況 ^{*1}	0.721	0.735	0.730	0.008
BMI ^{*2}	0.710	0.732	0.745	<.0001
血圧 ^{*3}	0.706	0.728	0.752	<.0001
総コレステロール ^{*4}	0.720	0.728	0.739	<.0001
HbA1c ^{*5}	0.717	0.726	0.743	<.0001

基本の調整項目：調査参加年度、調査形態、居住地域、年齢、性別

*1 基本の調整項目 + BMI、血圧、総コレステロール、HbA1c にて調整

*2 基本の調整項目 + 喫煙状況、血圧、総コレステロール、HbA1c にて調整

*3 基本の調整項目 + 喫煙状況、BMI、総コレステロール、HbA1c にて調整

*4 基本の調整項目 + 喫煙状況、BMI、血圧、HbA1c にて調整

*5 基本の調整項目 + 喫煙状況、BMI、総コレステロール、血圧にて調整

これらのリスク集積と IMT の関連を分析した結果、リスクが集積すればするほど IMT が肥厚することが明らかとなった。

一方、これらの項目を調整した緑茶摂取頻度と IMT の関連は統計学的に有意ではなかった。

続いて対象者の一部に対し、メタボローム測定を実施した。メタボローム測定は動脈硬化群 (IMT 上位 25%) と正常群 (IMT 下位 25%) から性・年齢を考慮して 2982 分のリストを作成した。この中で既に何らかのメタボローム測定を既に実施していた者を除く 2002 名について測定を完了した。測定が完了したのは頸動脈正常群 1002 名、肥厚群 993 名であった。性・年齢を考慮した抽出を行ったため平均年齢、女性の割合は正常群 61.0 歳、76.1%、肥厚群 62.1 歳、76.8% とほぼ同等であった。分析の結果、GC-MS 由来 165 化合物中 3 項目、NMR 由来 37 化合物中 9 項目で統計学的有意差を検出している。

本研究により完成されたデータベースを用いて今後も研究を継続していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 木皿楓子、平田 匠、土屋菜歩、中谷直樹、中村智洋、成田 暁、小暮真奈、高井貴子、菊谷昌浩、目時弘仁、丹野高三、菅原準一、栗山進一、辻 一郎、呉 繁夫、竇澤 篤. 頸動脈 IMT の男女差はそのリスクファクターの集積数の分布で一部説明できる. 第 54 回日本循環器病予防学会学術集会、札幌、6 月、2018 年

2. 竇澤 篤、中谷直樹、中村智洋、土屋菜歩、成田 暁、小暮真奈、木皿楓子、丹野高三、菊谷昌浩、高井貴子、菅原準一、栗山進一、辻 一郎、呉 繁夫. 日本茶摂取頻度と頸動脈内膜中膜肥厚の関連. 第 28 回日本疫学会学術総会、福島市、2 月、2018 年

3. 木皿楓子、土屋菜歩、中谷直樹、中村智洋、成田 暁、小暮真奈、高井貴子、菊谷昌浩、目時弘仁、丹野高三、菅原準一、栗山進一、辻 一郎、呉 繁夫、竇澤 篤. 頸動脈 IMT とリスク因子の関連：東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホート調査. 第 76 回日本公衆衛生学会総会、鹿児島市、11 月、2017 年

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名： なし

ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：中村 智洋
ローマ字氏名： (Nakamura, Tomohiro)

研究協力者氏名：平田 匠
ローマ字氏名： (Hirata, Takumi)

研究協力者氏名：小暮 真奈
ローマ字氏名： (Kogure, Mana)

研究協力者氏名：及川 真紀
ローマ字氏名： (Oikawa, Maki)

研究協力者氏名：木皿 楓子
ローマ字氏名： (Kisara, Fuko)

研究協力者氏名：楊 雲清
ローマ字氏名： (Yang, Yunqing)

研究協力者氏名：五十嵐 有香
ローマ字氏名： (Igarashi, Yuka)

研究協力者氏名：一迫 芙美
ローマ字氏名： (Ichinohasama, Fumi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。