

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15353

研究課題名(和文) 血中脂肪酸分画の健康影響ならびにその規定要因としての摂取食物と腸内細菌叢の関与

研究課題名(英文) Impact of the fraction of serum fatty acids on health and regulatory role of foods and gastrointestinal microbiota on them

研究代表者

玉腰 暁子 (Tamakoshi, Akiko)

北海道大学・医学研究科・教授

研究者番号：90236737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：北海道内一町の住民を対象に、血中脂肪酸分画の体格・体組成、高血圧に対する影響と摂取食物、腸内細菌叢との関連を検討した。先行研究より、食事からのSFA、MUFAの過剰摂取が肥満、動脈硬化性疾患などのリスクとなることが報告されているが、本研究よりこれら脂肪酸の血中濃度も肥満、高血圧のリスクとなることが明らかとなった。また、ヒトの体格・体組成に影響を及ぼすとされている腸内細菌種とも関連が見られたため、今後の検討課題と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the impact of fraction of serum fatty acids on body mass, body composition and hypertension and their relationship with food intake and gastrointestinal microbiota among the population in a town in Hokkaido, Japan. From previous studies, excessive intake of SFA and MUFA from foods increase the risk of various disease such as obesity and arteriosclerotic disease. In addition to these knowledge, this study newly revealed that the concentrations of some serum fatty acids were related to the risk of obesity and arteriosclerotic disease. Besides, the relationship between the fraction of serum fatty acids and a particular gastrointestinal bacterial species which affect host body mass and body composition was also observed. Further analysis is needed to examine these relations comprehensively

研究分野：公衆衛生学、疫学

キーワード：血中脂肪酸分画 摂取食物 腸内細菌叢

1. 研究開始当初の背景

日本の高齢者人口は 2035 年には 3741 万人 (高齢化率 33.4%) に達すると推計されている。加齢とともに有病率増加が予想される認知症、循環器疾患の発生・進展等に、近年、血中脂肪酸分画が関連することが明らかとなってきた。一方、腸内細菌叢は宿主の摂取食物を餌に人と共生状態にあり、血中の脂肪酸組成にも影響を与えているものと考えられる。

2. 研究の目的

現在構築しているコホート研究のベースライン試料及び情報を用いて、摂取食物、腸内細菌叢を同時に考慮しながら、血中脂肪酸分画の健康影響を検討した。

3. 研究の方法

北海道内の人口約 3300 人の町の 3 歳以上の住民を対象に 2015 年 5 ~ 11 月に調査を行った。2100 名から協力が得られた自記式調査票調査により、生活習慣等を把握した。さらに 809 名が集合型調査に参加し、そのうち 35 歳以上の 545 名から血液を収集した。糞便検体は集合型調査にて回収後、-80℃フリーザーにて保管した。

-80℃フリーザーで保存したヒト糞便中の細菌ゲノム DNA の抽出は株式会社テクノスルガ・ラボに委託、細菌の細胞壁をビーズ破碎した後、全自動核酸抽出装置を用いた。抽出した DNA のシーケンスは、北海道大学大学院 先端生命科学研究院にて Illumina 社製 MiSeq を用いて 16S rRNA 遺伝子の V3-4 領域を対象とし、次世代シーケンシング (NGS) を行った。シーケンスデータの菌叢解析には Jupyter Notebook を用い、データベースは GreenGenes を使用した。菌叢解析では、細菌の分類階級上最も大きく、腸内細菌叢の研究分野で広く用いられている門

(Phylum) レベルでの存在割合 (%) を、ヒトの腸内細菌叢のほとんどを占める主要な 4 門について算出した。

血中脂肪酸分画の測定は、新規開発したカプリン酸定量方法 (特願 2013-224897) [1] を用い、反応補助剤である 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボキシイミド (1-EDC) とピリジン溶液の存在下にて、2-ニトロフェニルヒドラジド (2-NPH) 誘導体化により行った。また、非エステル化脂肪酸濃度の測定に際しては、誘導体化前に、エステル化している脂肪酸を遊離するため鹼化を行った。高速液体クロマトグラフ (HPLC) には Shimadzu Nexera X2 UHPLC システム (Shimadzu Seisakusho, Kyoto, Japan) を用いた。

自記式調査票による生活習慣の他、摂取食品は BDHQ[2] を用いて把握した。集合型調査では、体格・体組成 (InBody430)、血圧 (オムロン HBT-T105S-N)、動脈硬化度 (フクダ電子 血圧脈波検査装置 VS-3000TN) 等を測定した。

解析は、検討に必要な情報のそろった 35 歳以上の者に限定し、さらに腸内細菌叢に関しては 60 歳以上を対象として実施した。まず、血中脂肪酸分画を飽和脂肪酸 (SFA)、一価不飽和脂肪酸 (MUFA)、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) に分類し、肥満、高血圧、動脈硬化への影響を検討した。さらに、血中脂肪酸分画と摂取食物、腸内細菌叢との関連を検討した。連続変数に対する各因子の影響については重回帰モデル、名義変数に対する各因子の影響についてはロジスティックモデルを用いて、それぞれ検討した。これらの解析に際しては、性・年齢を調整した。また、二つの連続変数間の単相関はピアソンの相関係数により評価した。全ての検定において有意水準は 5% とし、統計解析には

JMP® 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

本研究は、北海道大学医の倫理委員会承認後に、調査員が研究対象者へ書面と口頭により研究の目的、方法を説明し、書面により同意を得た上で実施した。

4. 研究成果

血中脂肪酸分画と摂取食物、脂肪酸摂取量との関連

野菜類（緑黄色野菜、その他野菜類）、魚介類、肉類、乳類、油脂類の摂取量（g/1000kcal）と血中脂肪酸分画との間に有意な関連は見られなかった。嗜好飲料類（酒類）の摂取量は SFA、MUFA、PUFA の全ての血中脂肪酸分画と有意な正の相関を示した。先行研究より、アルコール、特にワインの摂取量と血漿中の n-3 系脂肪酸濃度との間に正の関連があることが明らかとなっており、これは主にポリフェノールによる影響であると示唆された [3]。今後、本研究において、摂取された嗜好飲料類の詳細な種類別に解析を行う予定である。

血中脂肪酸分画と腸内細菌叢との関連

血中脂肪酸分画と腸内細菌叢との関連を検討すると、MUFA と Bacteroidetes 門との間に有意な負の関連が見られた。Bacteroidetes 門は遺伝的に肥満のマウスの腸内細菌叢では、野生型と比較してその存在割合が少ないこと [4]、そしてヒトにおいても、肥満の者では痩せの者と比較してその存在割合が少ないことが明らかとなっており [5]、「痩せ菌」として注目されている。今後、血中脂肪酸、腸内細菌、体格・体組成の関連を包括的に検討する予定である。

血中脂肪酸分画と肥満、高血圧、動脈硬

化との関連

SFA は、炭素間に二重結合を持たない脂肪酸で、乳製品、肉などの動物性脂肪やパーム油などの植物油脂に多く含まれている。SFA の摂取が健康に及ぼす影響として、日本人を対象とした前向きコホート研究では、SFA の摂取量と心筋梗塞の発生率との間に正の関連が見られている [6]。また、食事からの SFA の摂取量を減少させたり、MUFA、PUFA の豊富な食事に置き換えたりすることにより、循環器疾患や冠動脈心疾患の予防につながることが明らかとなっている [7]。加えて、日本人の食事摂取基準（2015 年版）では、SFA に目標量の上限值（エネルギー比率 7%以下）が設定されており、SFA が少なく、必須脂肪酸である n-3 系、n-6 系脂肪酸が含まれる PUFA の豊富な食事が推奨されている。しかし、これらの研究では食事からの各脂肪酸摂取に注目しており、血中脂肪酸分画と肥満、高血圧、動脈硬化との関連を検討した研究はまだ無い。

そこで、本研究では、各脂肪酸の食事からの摂取量ではなく、血中脂肪酸分画の健康影響を検討した。ロジスティック回帰モデルを用いて、各血中脂肪酸分画の血中濃度のもっとも低い群をリファレンスとすると、SFA、MUFA がもっとも濃度の高い群ではリファレンス群と比較して肥満、高血圧のリスクが 2.5~3 倍上昇することが明らかとなり、これは統計学的にも有意であった。また、重回帰モデルより、SFA、MUFA、PUFA の全ての血中脂肪酸分画と、動脈の硬さの程度を表す CAVI 値との間に有意な正の関連が見られた。これらのことより、血中脂肪酸分画、特に SFA、MUFA が肥満、高血圧のリスクを、そして全ての血中脂肪酸分画が動脈硬化のリスクを高める可能性が示唆され

た。本研究より、食事から摂取した脂肪酸ではなく、血中脂肪酸分画がよりヒトの健康に影響を与える可能性が示唆された。今後、ヒトの体内における脂肪酸の代謝動態を詳細に検討する必要がある。

引用文献

1. Shrestha, R., et al., Plasma capric acid concentrations in healthy subjects determined by high-performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem*, 2015. **52**(Pt 5): p. 588-96.
2. Kobayashi, S., et al., Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr*, 2011. **14**(7): p. 1200-11.
3. di Giuseppe, R., et al., Alcohol consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids in healthy men and women from 3 European populations. *Am J Clin Nutr*, 2009. **89**(1): p. 354-62.
4. Ley, R.E., et al., Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(31): p. 11070-5.
5. Ley, R.E., et al., Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006. **444**(7122): p. 1022-3.
6. Yamagishi, K., et al., Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J*, 2013. **34**(16): p. 1225-32.

7. Lichtenstein, A.H., et al., Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*, 2006. **114**(1): p. 82-96.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

惠淑萍, Rojeet Shrestha, 三浦祐介, 陳震, 玉腰暁子, 千葉仁志. Serum total and non-esterified fatty acid profiling in healthy Japanese individuals. 臨床化学学会 2017.

〔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

6 . 研究組織

(1)研究代表者

玉腰 暁子 (TAMAKOSHI, Akiko)

北海道大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 90236737

(2)研究分担者

惠 淑萍 (HUI, Shu-Ping)

北海道大学・大学院保健科学研究院・教授

研究者番号: 90337030

(3)連携研究者

(4)研究協力者