

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：27103

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K00927

研究課題名(和文) 血清リン濃度の管理に適した食習慣の解明

研究課題名(英文) Elucidation of dietary habits suitable for the control of serum phosphorus levels

研究代表者

佐久間 理英 (Sakuma, Masae)

福岡女子大学・国際文理学部・准教授

研究者番号：10551749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：血清リン濃度の上昇は動脈硬化性疾患の発症に強く関与するため、健常時から適切に管理する必要がある。そこで本研究は、血清リン濃度の管理に適した食習慣の解明を目的とした。

ラットを用いて食事性脂質がリン代謝に及ぼす影響を検討したところ、高脂質食(特に飽和脂肪酸食)は標準食に比べ、小腸リン吸収を増大させることが示唆された。また、若年健常者を対象に血清リン濃度と食品摂取状況との関連性を評価した結果、高頻度の菓子類および麺類の摂取は、高い血清リン濃度と関連する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血清リン濃度の上昇は、高血糖・高血圧・脂質異常症などの生活習慣病と同様に動脈硬化を惹起する因子であるが、その危険性に対する世間の認知度は低く、適切な食事療法についても十分に解明されていない。本研究は、健康に及ぼす危険性が高いにも関わらず、あまり注目されてこなかった「食習慣による血清リン濃度の管理」に焦点を当てた研究である。本研究結果は、食習慣による血清リン濃度の管理に役立つことが考えられ、健康長寿の達成や、増加の一途を辿っている医療費の削減に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Since elevated serum phosphorus levels are strongly associated with the development of atherosclerotic diseases, the control of serum phosphorus levels must be controlled even healthy individuals. Therefore, the purpose of this study was to elucidate the dietary habits suitable for the control of serum phosphorus levels.

The effects of dietary fat on phosphorus metabolism were examined in rats, suggesting that a high fat diet, particularly high saturated fatty acid diet, increases intestinal phosphate absorption compared with control. In addition, the association between serum phosphorus concentration and food intake status was evaluated in young healthy subjects, suggesting that high frequency of confectionery and noodle intake may be associated with high serum phosphorus levels.

研究分野：応用栄養学

キーワード：リン 血清リン濃度 食習慣

1. 研究開始当初の背景

高リン血症は動脈硬化を促進させ、心血管疾患など種々の疾患の発症リスクを増大させる。このことは、血清リン濃度が著しく上昇する慢性腎臓病患者において長年に渡り問題視されてきた。しかし血清リン濃度が正常範囲内である健常者においても、血清リン濃度の上昇が種々の疾患リスクと関連することが明らかとなり、健常時からの血清リン濃度の管理が、健康長寿を支える上で重要であることが明らかとなってきた。

健常者における血清リン濃度の上昇には、食の欧米化（脂質、飽和脂肪酸の摂取量増大）や加工食品の摂取量増大など、近年に特徴的な食習慣の関与が示唆されるが、その関連性は十分に解明されていない。

2. 研究の目的

本研究は、生体内リン代謝動態に及ぼす食習慣（他の栄養素との組み合わせ、食事摂取パターンなど）の関与を明らかにすることで、血清リン濃度の管理に適した食習慣を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 食事中の脂質の量および質の違いがリン代謝動態に及ぼす影響の解明

8週齢の雄性SDラットを、コントロール食群（Control群）、高脂質食群（HF群）、高飽和脂肪酸食群（HF-SFA群）の3群に分け8週間飼育した。各飼料の栄養素組成は、炭水化物と脂質以外全て同等とし、ペアフィーディングで飼育した。各飼料の短期的および長期的な摂取がリンおよびカルシウム代謝に及ぼす影響を評価するため、飼料摂取3日後および7週間後に各3日間、ラットを代謝ケージに入れ、糞と尿を採取し、リンおよびカルシウム排泄率を測定した。また、飼料摂取8週間後に解剖して、血清リン濃度およびリン調節因子濃度、腎臓および小腸におけるリン輸送関連遺伝子（腎臓：NaPi-2a, 2c, 小腸：NaPi-2b, Pit-1）発現量を評価した。

(2) 食事摂取パターンと血清リン濃度およびリン代謝指標との関連性の評価

若年健常者109人を対象に、空腹時採血、24時間蓄尿、簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）による過去1ヶ月間の習慣的な食事調査を実施した。BDHQから食品群別リン摂取量（動物性、植物性、その他）、加工食品の摂取頻度、主食別（米、パン、麺類）摂取頻度を算出した。

対象者を血清リン濃度に従って4群に群分けし、血清リン濃度およびリン調節因子濃度と食品群別リン摂取量および加工食品摂取頻度との関連性を評価した。

また、主食（米、パン、麺類）の摂取頻度により対象者を群分けし、血清リン濃度およびリン調節因子濃度との関連性を評価した。

4. 研究成果

(1) 短期的摂取において、糞中リン排泄量は、HF-SFA 群が Control 群に比して低値を示し、尿中リン排泄量は、HF-SFA 群が Control 群および HF 群に比して有意に高値を示した。一方カルシウムは、Control 群に比して、高脂質食 2 群において、糞中排泄量が高値、尿中排泄量が低値を示した。長期的摂取においても同様の傾向を示した (図 1)。このことから、HF 群および HF-SFA 群は Control 群に比して、リン吸収の増大とカルシウム吸収の低下が示された。血清 1,25(OH)₂D および副甲状腺ホルモン濃度は、Control 群、HF 群、HF-SFA 群の順で段階的に高値を示す傾向が見られた。血清線維芽細胞増殖因子 23 濃度は、高脂質食の 2 群において、Control 群に比して有意に高値を示した。リン輸送関連遺伝子 mRNA 発現量は、腎臓および空腸において各群間で有意な差は見られなかったが、十二指腸において、NaPi-2b mRNA 発現量が HF 群において Control 群に比して有意に高値を示し、Pit-1 mRNA 発現量が高脂質食の 2 群において Control 群に比して有意に高値を示した (図 2)。以上の結果より、高脂質食 (特に飽和脂肪酸) によるリン吸収の増大は、十二指腸のリン輸送関連遺伝子発現の増大が一因であることが示された。

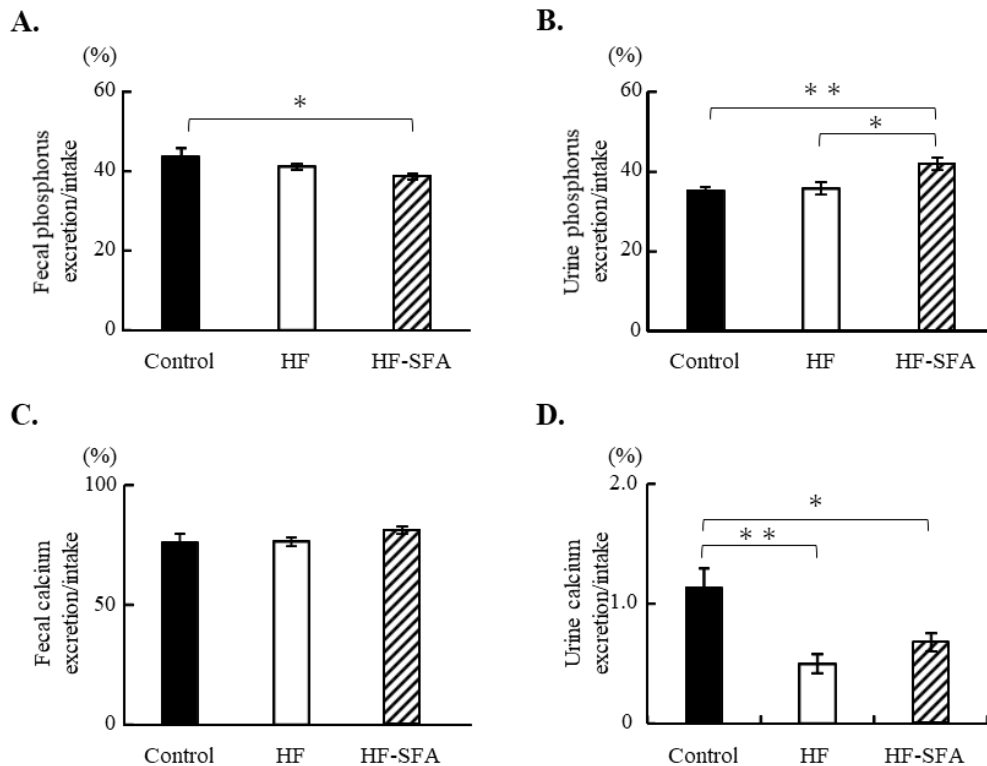


図1. 長期的な飼料摂取後における糞中、尿中のリンおよびカルシウム排泄率 (A) 糞中リン排泄率、(B) 尿中リン排泄率、(C) 糞中カルシウム排泄率、(D) 尿中カルシウム排泄率 *p<0.05, **p<0.01

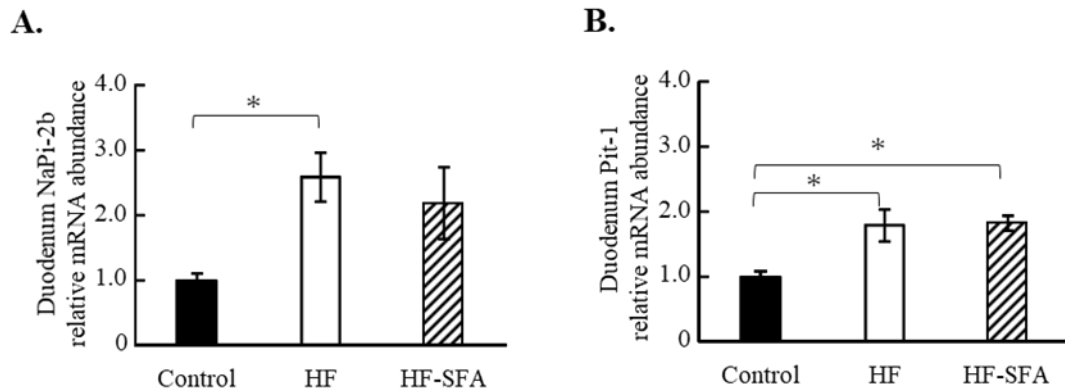


図2. 長期的な飼料摂取後における十二指腸のリン輸送関連遺伝子発現量
コントロール群に対する相対発現量で示した。
(A) NaPi-2b、(B) Pit-1 *p<0.05

(2) 血清リン濃度と食品群別リン摂取量の関連性を評価したところ、総リン摂取量、動物性食品由来リン摂取量、植物性食品由来リン摂取量と血清リン濃度との間に関連性は見られなかった。しかし、その他の食品（菓子類、飲料、調味料）由来リン摂取量は血清リン濃度4分位間で有意に異なり、血清リン濃度が最も高い群は、最も低い群に比して高値を示した。また、血清リン濃度と加工食品摂取頻度の関連性を評価したところ、菓子類摂取頻度との間に有意な関連が見られ、血清リン濃度が最も高い群は、最も低い群に比して高値を示した（表1）。

また、血清リン濃度およびリン調節因子濃度と主食摂取頻度の関連性を検討したところ、米およびパンの摂取頻度と血清リン濃度およびリン調節因子濃度との間に関連性は見られなかったが、麺類の摂取頻度が高い群は低い群に比べ、血清リン濃度および血清 FGF23 濃度が有意に高値を示した。クラスター解析の結果、麺類摂取頻度の高い群は、米およびパンの摂取頻度が高い群に比べ、血清リン濃度が有意に高値を示した（表2）。

表1. 加工食品摂取頻度と血清リン濃度の関連

	S-Pi Quartile 1	S-Pi Quartile 2	S-Pi Quartile 3	S-Pi Quartile 4	P
n (109)	23	28	32	26	
Total IFS (times/month)	34.4 (21.5, 55.7)	45.0 (30.0, 62.2)	42.9 (29.0, 51.4)	44.0 (26.8, 62.1)	0.405
Animal-based processed foods*	6.5 (4.3, 12.9)	9.7 (4.3, 15.0)	4.3 (4.3, 8.6)	5.4 (2.2, 13.4)	0.196
1) Ham, sausages, and bacon	4.3 (2.2, 10.7)	4.3 (2.2, 10.7)	2.2 (2.2, 4.3)	3.2 (2.2, 10.7)	0.131
2) Dried fish and salted fish	2.2 (0.0, 4.3)	2.2 (2.2, 3.8)	2.2 (2.2, 2.2)	2.2 (0.0, 2.2)	0.534
Plant-based processed foods*	10.7 (6.5, 21.4)	12.9 (6.5, 25.2)	9.7 (6.5, 23.6)	12.9 (6.5, 21.9)	0.726
3) Breads	10.7 (4.3, 21.4)	10.7 (4.3, 21.4)	4.3 (2.2, 21.4)	4.3 (2.2, 21.4)	0.228
4) Instant noodles and Chinese noodles	2.2 (2.2, 4.3)	2.2 (0.5, 3.8)	2.2 (2.2, 4.3)	3.2 (1.6, 5.9)	0.449
Confectionery*	10.8 (8.6, 23.6)	17.2 (8.6, 27.9)	19.3 (11.3, 27.3)	24.6 (14.5, 34.8)	0.035
5) Rice crackers, rice cakes, and Japanese-style pancakes	2.2 (2.2, 4.3)	2.2 (0.5, 4.3)	3.2 (2.2, 4.3)	4.3 (2.2, 10.7)	0.150
6) Japanese sweets	0.0 (0.0, 2.2)	2.2 (0.0, 2.2)	2.2 (0.0, 2.2)	2.2 (0.0, 2.2)	0.434
7) Cakes, cookies, and biscuits	4.3 (2.2, 4.3)	7.5 (2.2, 10.7)	10.7 (4.3, 10.7)	4.3 (3.8, 10.7)	0.198
8) Ice cream	4.3 (2.2, 10.7)	4.3 (2.2, 9.1)	4.3 (2.2, 10.7)	10.7 (2.2, 10.7)	0.357

血清リン濃度 Quartile1: Quartile1, <3.6 mg/dL; Quartile2, 3.6-3.9 mg/dL; Quartile3, 4.0-4.2 mg/dL; Quartile4, >4.2 mg/dL. * 加工食品摂取頻度スコア (IFS)

表2. 主食摂取パターン別の対象者特性

Staple food consumption pattern	Cluster 1: high-noodle	Cluster 2: high-bread	Cluster 3: high-rice	p
Rice (g/1,000 kcal)	155 ± 83	147 ± 37	241 ± 66	<0.001 ^{†,‡}
Bread (g/1,000 kcal)	3 (0, 10)	37 (32, 47)	7 (4, 15)	<0.001
Noodle (g/1,000 kcal)	84 (72, 92)	18 (10, 33)	17 (9, 28)	<0.001
n (103)	10	28	65	
Gender (% females)	100 (n = 10)	79 (n = 22)	78 (n = 51)	
BMI (kg/m ²)	21.0 (20.1, 23.4)	20.7 (19.6, 21.9)	20.3 (19.2, 22.0)	0.426
Blood				
Urea nitrogen (mmol/L)	4.3 ± 1.3	3.9 ± 0.8	4.2 ± 1.0	0.378
Creatinine (μmol/L)	57.7 (49.7, 65.0)	58.3 (52.6, 66.1)	61.9 (55.3, 68.1)	0.128
Calcium (mmol/L)	2.38 ± 0.08	2.34 ± 0.07	2.36 ± 0.07	0.372
Phosphorus (mmol/L)	1.39 ± 0.17	1.25 ± 0.15	1.27 ± 0.14	0.036 ^{†,‡}
iPTH (pg/ml)	31 (27, 39)	34 (28, 40)	35 (28, 40)	0.706
1,25(OH) ₂ VD ₃ (pg/ml)	56.5 ± 17.7	59.3 ± 17.4	61.9 ± 15.2	0.532
iFGF-23 (pg/ml)	44.6 (34.9, 60.4)	40.1 (30.4, 58.5)	45.5 (31.8, 58.8)	0.691
cFGF-23 (RU/ml)	12.9 (11.7, 27.0)	14.3 (10.1, 19.4)	11.7 (7.4, 17.9)	0.246
Urine				
Creatinine (g/day)	1.02 (0.95, 1.21)	1.06 (0.88, 1.45)	1.11 (0.95, 1.30)	0.769
Urea nitrogen (g/day)	6 (5, 8)	8 (5, 9)	7 (6, 8)	0.556
Sodium (g/day)	3.12 ± 1.34	2.59 ± 0.99	2.89 ± 0.93	0.254
Potassium (g/day)	1.52 (1.10, 1.79)	1.41 (1.05, 1.75)	1.42 (1.02, 1.70)	0.890
Calcium (g/day)	0.11 (0.04, 0.13)	0.09 (0.05, 0.14)	0.11 (0.06, 0.14)	0.522
Phosphorus (g/day)	0.51 (0.46, 0.61)	0.60 (0.47, 0.78)	0.59 (0.48, 0.71)	0.373
CCr (ml/min)	130 ± 35	131 ± 24	125 ± 20	0.454
Diet				
Protein (% Energy)	15.4 (12.8, 17.1)	13.7 (11.9, 15.2)	13.2 (11.7, 14.6)	0.092
Fat (% Energy)	28.7 ± 7.4	29.7 ± 5.2	26.0 ± 5.5	0.013 [‡]
Carbohydrate (% Energy)	56.0 ± 9.2	56.4 ± 7.1	60.5 ± 7.2	0.024 [‡]
Sodium (mg/1,000 kcal)	2,513 ± 483	2,015 ± 317	1,870 ± 388	<0.001 ^{†,‡}
Potassium (mg/1,000 kcal)	1,335 (1,096, 1,449)	1,102 (1,001, 1,435)	1,098 (902, 1,285)	0.118
Calcium (mg/1,000 kcal)	292 (192, 330)	261 (194, 304)	221 (167, 279)	0.142
Phosphorus (mg/1,000 kcal)	551 ± 93	507 ± 87	489 ± 81	0.085

† Tukey's post-hoc test, p<0.05, high-noodle vs high-bread.

‡ Tukey's post-hoc test, p<0.05, high-noodle vs high-rice.

§ Tukey's post-hoc test, p<0.05, high-bread vs high-rice.

以上の研究結果より、高脂質食（特に飽和脂肪酸）、高頻度な菓子類および麺類の摂取は、血清リン濃度の上昇に関連することが明らかとなった。このことから、血清リン濃度の管理を目指した食事療法においては、リン摂取量の低減に加えて、他の栄養素や食品の組み合わせを指導することで、より高い改善効果が得られることが示唆された。本研究結果は、食習慣による血清リン濃度の管理に役立つことが考えられ、健康長寿の達成や、増加の一途を辿っている医療費の削減に貢献できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Saito Y, Sakuma M, Narishima Y, Yoshida T, Kumagai H, Arai H	4. 巻 68
2. 論文標題 Greater consumption of noodle is associated with higher serum phosphorus levels: a cross-sectional study on healthy participants.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 78-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcfn.20-23	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto K, Sakuma M, Tanaka S, Masuda M, Nakao-Muraoka M, Niida Y, Nakamatsu Y, Ito M, Taketani Y, Arai H.	4. 巻 72
2. 論文標題 High-fat diets provoke phosphorus absorption from the small intestine in rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110694
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2019.110694	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saito Y, Sakuma M, Narishima Y, Yoshida T, Kumagai H, Arai H	4. 巻 66
2. 論文標題 Habitual confectionery intake is associated with serum phosphorus levels: A cross-sectional study on healthy subjects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 134-140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakuma M, Morimoto Y, Suzuki Y, Suzuki A, Noda S, Nishino K, Ando S, Ishikawa M Arai H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Availability of 24-h urine collection method on dietary phosphorus intake estimation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 125-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcfn.16-50.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 佐久間理英、太田紘之、新井英一	4. 巻 75
2. 論文標題 若年者における24時間蓄尿法によるリン摂取量の把握およびリン摂取量に影響を及ぼす食品構成の評価	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 栄養学雑誌	6. 最初と最後の頁 131-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 竹内 万莉乃
2. 発表標題 若年健常女性におけるリン・カルシウム代謝に及ぼす外食摂取頻度の影響
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masae Sakuma
2. 発表標題 Dietary phosphorus and human health
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井 英一
2. 発表標題 腸管リン吸収に及ぼす高脂肪食摂取の影響
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山 萌
2. 発表標題 脂肪酸の種類がリン代謝動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第6回日本腎栄養代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤 瑛介
2. 発表標題 若年健常者において習慣的な菓子類摂取は血清リン濃度と関係する
3. 学会等名 第6回日本腎栄養代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子 麻由
2. 発表標題 若年者におけるマグネシウム摂取量の評価およびカルシウム・リン代謝指標との関連性
3. 学会等名 第65回日本栄養改善学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内万莉乃
2. 発表標題 生体内リン代謝に及ぼす性別および体格の影響
3. 学会等名 第65回日本栄養改善学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上 由香
2. 発表標題 脂肪酸の質の異なる高脂肪食摂取が腸管リン吸収に及ぼす影響
3. 学会等名 第40回日本臨床栄養学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤 瑛介
2. 発表標題 血清リン濃度およびリン代謝調節因子に及ぼす習慣的な主食摂取パターンの影響
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川本桂祐
2. 発表標題 糖・脂肪の組成比率がリン代謝動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第5回日本腎栄養代謝研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大竹久夫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 360
3. 書名 リンの事典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	新井 英一 (Arai Hidekazu)	静岡県立大学・食品栄養科学部・教授 (23803)	
研究協力者	竹谷 豊 (Taketani Yutaka)	徳島大学 (16101)	
研究協力者	田中 更沙 (Tanaka Sarasa)	兵庫県立大学 (24506)	
研究協力者	増田 真志 (Masuda Masashi)	徳島大学 (16101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関