

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2012

課題番号：20256001

研究課題名（和文）世界の代表的な高リスク集団におけるメタボリック症候群の予知・予防栄養学の開発研究

研究課題名（英文）Development of predictive-preventive nutritional science for metabolic syndrome in representative high-risk populations in the world

研究代表者

家森 幸男（YAMORI YUKIO）

武庫川女子大学・国際健康開発研究所・教授

研究者番号：80025600

研究成果の概要（和文）：WHO の協力で実施した 61 地域での循環器疾患と栄養の国際共同研究と新たに調査した世界の高リスク集団で、マグネシウム、タウリンの摂取不足が遺伝的背景を越えリスクの増加に寄与し、食塩過剰摂取による血圧上昇は心拍増加と関係し、魚食摂取に影響され、野菜の栄養吸収は遺伝子型によりリスクと関係し、激増する脂質異常症のリスクを大豆食が改善する事等を明らかにし、生活習慣病の栄養による予知・予防に貢献する知見を得た。

研究成果の概要（英文）：WHO-coordinated cardiovascular diseases and alimentary comparison study and newly added studies on high-risk populations indicated magnesium and taurine intake reductions were related with increased risks despite genetic differences, salt-induced blood pressure rise was related with increased heart rate and this blood pressure rise was significantly lowered by higher taurine intake, vegetable intake affected risks significantly through genotypes related to folic acid absorption, and the risks of increasing dyslipidemia were proven to be reduced by a soy intervention study. These findings contributed to the development of nutritional prediction and prevention of lifestyle-related diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2010年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2011年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2012年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
総計	33,900,000	10,170,000	44,070,000

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：食生活学

キーワード：国際研究交流・インド、インドネシア、スリランカ、オーストラリア、ブラジル、カダ、スコットランド・24 時間尿分析・マグネシウム・タウリン・食塩感受性・生活習慣病・脂質異常症

1. 研究開始当初の背景

（1）循環器疾患と栄養の国際共同研究を 1983 年 WHO の認証を得て 61 地域で実施し、生活習慣病の多発地域では、食塩過剰摂取など栄養に問題が有る事を 24 時間尿分析で証明した。

（2）オーストラリアの先住民でリスクが激増している事実から、アフリカで誕生した人類の遠距離移動に有利であった儉約遺伝子とそれに適応した栄養摂取の評価からリスクの予知予防への道が開き得ると考えられた。

2. 研究の目的

(1) オーストラリアの先住民に至る人類移動の過程に当るインドネシア、スリランカ、インドの儉約遺伝子を有すると想定されるアジアの高リスク集団と(2) 欧州でリスクの高いスコットランドと欧州からアメリカ大陸に移住したカナダ、ブラジル人で夫々リスクの異なる2地域を選び、24時間尿による栄養摂取とリスクの関係を分析し、生活習慣病の栄養による予知予防法を開発する。

3. 研究の方法

(1) WHO の認証を得た循環器疾患と栄養の国際共同研究 (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison Study: CARDIAC 研究) のプロトコルに従い、各地域で 48-56 歳の男女各 100 人をランダムに抽出し、インフォームドコンセントを得て健診 (身長、体重、腹囲、血圧、脈拍、アンケート記入) し、空腹時に採血し、24 時間採尿をアリコートカップで実施し毎回排尿量の 1/40 を採取する。血液では総コレステロール、総タンパク、アルブミン、HDL コレステロール、尿酸、脂肪酸、尿では、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、マグネシウム (M)、クレアチニン (Cr)、尿素窒素、イソフラボン (Iso)、タウリン (T) を測定する。

(2) HEART (Healthy Eating Asians Remain Together) Study (アジア食保全研究) のプロトコルで 30-50 才代の各世代の男女各 30 人、合計 180 人を対象に CARDIAC 研究同様の検診を行う。但し、血液では LDL コレステロール、中性脂肪、血糖値、インスリン、葉酸、ホモシステイン、HbA1c、高感度 CRP を調べ、健診では Optional に 24 時間血圧記録や口腔健診を追加した。

(3) インフォームドコンセントで了解の得られた集団では、爪又は血液の DNA を抽出し、血管疾患との関連が指摘されている葉酸代謝関連酵素 MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) の C677T 遺伝子多型、食塩感受性と関与する可能性がある GNB3 (guanine nucleotide binding protein beta 3) の 825 番の遺伝子多型 CC、CT、TT 型の分析をした。

(4) 心血管系のリスクの比較のため血液の血栓形成能と血液溶解能を Global Thrombosis Test (GTT) を実施し栄養摂取との関係を分析した。

4. 研究成果

(1) ゲノムを越えるマグネシウム (M)、タウリン (T) の健康効果の検証

世界データの M と T のリスクとの関係: CARDIAC 研究のオーストラリア先住民の健診ではメタボリックシンドローム (MS) のリスクが増加していたが、世界各地 14,000 人の 24 時間尿分析の結果、肥満度 (BMI)、収縮期、

拡張期血圧 (SBP、DBP)、血清コレステロールは、人種など遺伝、気候などの環境因子を越えて、M、T のクレアチニン (Cr) 比と逆相関し、M/Cr、T/Cr の平均以上の群は、以下の群と比べこれらのリスクが有意に低く、M、T の平均値で、世界の対象者を 4 分割すると両者が共に高い A、共に低い D、どちらか一方だけの高い B、C 群と Ms のリスクは段階状に変化することを証明した (図 1)。

タウリン (T) およびマグネシウム (M) 量と循環器疾患のリスク

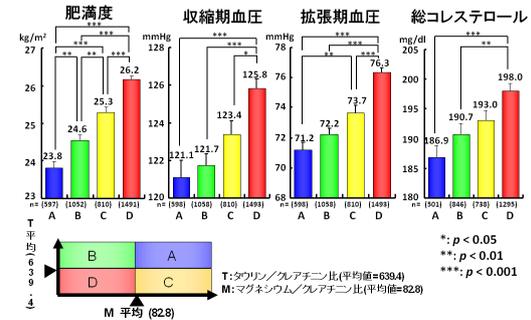


図 1

150 年前まで Bush food と貝塚のある暮らしをしていたオーストラリア先住民は日本の縄文時代の生活で、海の幸と種実食中心の山の幸から T と M が豊富で、Ms とは無縁であったと考えられる。

オーストラリア先住民の Ms と M、T の摂取:メルボルンとフラムリンガムで CARDIAC 健診を実施し、M の低値者は BMI や腹囲が有意に大きく、T の低値者は中性脂肪が有意に高かった。M の高値者は肥満が、T の高値者は脂質異常症が、夫々低値者の 1 に対し、オッズ比が 0.11、0.22 と有意に (P<0.05) 低く (図 2a, b) M と T が充分摂れる食生活が、激増する Ms の予防に重要であることを示した。

アボリジニの肥満とマグネシウム



図 2a)

アボリジニの脂質異常症とタウリン

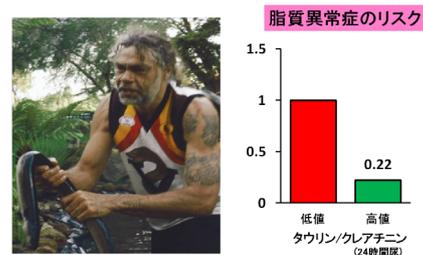


図 2b)

カナダの高リスク、低リスク集団の栄養比較: ニュファウンドランド島のセントジョーンズ住民はモントリオール住民に比べ有意にSBP、DBPが高く、Naは有意に高く、K、M、Tは有意に低い事を証明し、カナダに於てもMとTのMsのリスクに強く影響し予防に重要であることが分った。

インドにおけるM摂取不足と高血圧: 南インドのチダンバラムでHEART研究を実施し、高血圧者は30から50代で26から34%と高く、高血圧者は正常血圧者に比べ食塩摂取が有意に高く(15.6>12.1g)、Mは逆に優位に低い(85.4<113.0mg/日)ことから、近年精白した穀類を使いMの摂取の不足が高血圧の増加に寄与している事が示され(図3)、減塩と共にMの摂取の促進が高血圧の予防に重要であることが明らかになった。

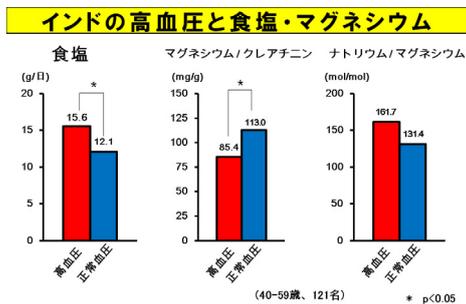


図3

インドネシアにおけるMSのリスクとT摂取: インドネシアのマジャレンガ村とバンドン市でCARDIAC研究の健診を実施し、前者では高血圧、脂質異常症が67、83%と日本に比べて著しく増加していた。両インドネシア集団の健診結果を日本の集団(明石)と比較したところTの低値がとりわけ脂質異常症の増加と関係する可能性が示され、インドネシアのMsの予防に魚食の振興が重要である事が示され、今後、海産物の活用法の開発が必要である。

日本人の心筋梗塞のリスクが低い原因としてのTの関与: CARDIAC研究でもTは世界の心筋梗塞の死亡率と逆相関を示すが、英国と日本(明石)の集団で血栓形成・溶解能のGTT検査を実施し、T摂取と血栓溶解能に有意の正相関を認め、日常的な海産物からのT摂取が日本人の心筋梗塞の予防に寄与している事、逆に、アボリジニ、インドネシア、スリランカ、インドでは日本人と比べTの摂取が有意に低い事から、アジア地域でMsのリスクが増加する今日、魚食からのTの摂取が予防栄養上も重要である。

アフリカ男性における世代間のT摂取とMsの変化: ムワンザ地域で20代から50才までの男性97人をCARDIAC研究のプロトコルで健診し、30才以前(Y)とそれ以降(O)で、共にMsを有する割合は63%と高く、Yのリスクの増加はOと比べTの摂取、血液DHAの

有意の減少と関係する事から、若い世代に伝統的魚食を薦める必要がある。

T排泄の低いスコットランド男性におけるDHA介入試験によるリスクの低下: 高リスク集団である事がCARDIAC研究で確認されたルイス島住民中、高血圧、高脂血症などのリスクを有する男性38人に5週間、DHA2g、又はオリーブ油1gを無作為割付けで与えDHA群で血液燐脂中のDHAが増加しSBP、DBP、心拍数が有意に低下し、両群で有意のHDL増加と動脈硬化指数の低下を証明しDHAがMsのリスク改善に有効であることを示した。

(2) 野菜摂取とMsのリスク

インドネシア、オーストラリア先住民の野菜の葉酸吸収に関連する遺伝子型とMsのリスク: インドネシア、オーストラリアのCARDIAC健診実施に際し、爪からのDNAを抽出して葉酸代謝関連酵素MTHFRのC677T遺伝子多型を同定し、葉酸吸収の悪いTT型は、ホモシステインがCC、CT型と比較し有意に高く(TT:CT:CC=60.0、14.9、13.5μmol/l)、オーストラリアの先住民でもTT型25.5μmol/lはCC、CT型(14.1、18.1μmol/l)に対し有意に高く、ホモシステインの平均以下の群は、以上の群よりSBPが有意に高値で、高血圧はじめMsのリスクに野菜の摂取が重要で、遺伝子型を参考にした野菜摂取の食育が寄与する事を示した。

ブラジルの長寿地域ベラノポリス(V)と一般集団カチョエリーナ(C)のMsの比較: CARDIAC健診では、VはCに比べ、HDLは高値で、動脈硬化指数、中性脂肪、血糖値、BMIが有意に低く、ホモシステインが低いことなどから野菜、果物の豊富な摂取が長寿に貢献している事を明らかにした(図4)。

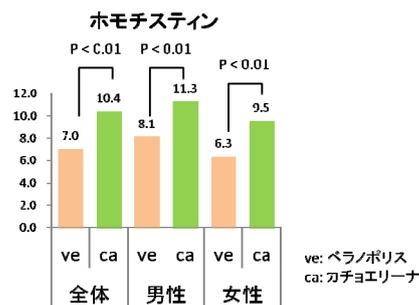


図4

葉酸吸収遺伝子多型と若年令日本人における野菜摂取とリスクの関係: 女子中高生192人のMTHFR遺伝子多型を調べ、TT型では他の型に比べ葉酸が有意に低く、ホモシステインが有意に高値であったが、TT型でも野菜摂取が多いと葉酸が高く、積極的な野菜摂取の食育が重要であることを示した。

高リスクスコットランド人の血中カロテノイド(Cs)とMs: CARDIAC研究で西ヨーロッパでMsのリスクが最も高かったスコット

ランドルイス島住民の Ms と血中のルテイン、クリプトキサンチン、およびカロテン、リコピン等 5 種の総カロテノイド (Cs) との関係調べ、Cs は日本人に比べて低く特に葉野菜に多いルテインは 1/20 で、Cs と血圧は逆相関、HDL とは正相関し、Ms のリスクと有意の相関が証明され、スコットランド人の健康増進に野菜摂取の重要性が示された。

南インドのベジタリアン (Vg) の高リスクの原因：南インドのチダムパラム住民の HEART 健診で 50 代で糖尿病のリスクが 44% と増加していた。中性脂肪が 200mg/dl 以下の Vg ではインスリン抵抗性の指標、HOMA-IR が有意に高く、Vg の炭水化物、脂肪の偏った摂取が、糖尿病多発の原因である可能性を示しており、Vg に対する食育が Ms の予防に重要であることが明らかになった (図 5)。

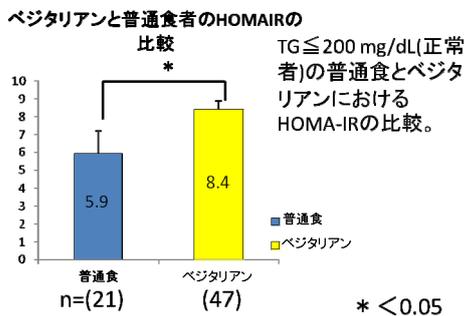


図 5

野菜摂取の増加とリスクの軽減効果：インドの Vg の野菜摂取改善法探索のため、日本人学生 88 人を 3 群にわけ A、B 2 群には毎日、350g の野菜を 2 週間供給し、A は無水ノンオイルの調理、B は普通の調理をし、野菜供給の無い C 群とを介入研究の前後に健診をして比較した結果、A、B 両群ではビタミン C、カロチンが有意に増加し、LDL が有意に減少し、A 群のみで尿中 K が有意に増加し、Na/K が有意に減少、酸化 LDL が有意に減少し、適切な調理による野菜摂取の増加が Ms の予防に有効である事を示した。

インドネシアの伝統食メリンジョの健康効果の分析：CARDIAC 健診による 2 地域の調査で、メリンジョ果実成分の摂取は血圧と尿酸値の低下に関係し、24 時間尿でその代謝産物を同定し、50 代未満では総コレステロールと動脈硬化指数改善に寄与すること、又、基礎研究ではメリンジョ成分グネチン C が癌の血管新生の抑制や転移抑制効果のある事を証明しており、インドネシアや広く世界でメリンジョの予防効果の活用が期待される。

(3) 食塩摂取と血圧

食塩感受性高血圧と心拍数 (HR)：CARDIAC 研究の 24 時間尿分析で、世界各地の食塩摂取と血圧および脳卒中の年令調整死亡率と正相関する事を証明したが、人種や居住地域に関係なく、食塩摂取と HR が夫々世界の平

均以上に多い群は、食塩摂取が多くとも HR が平均未満の群よりも血圧が有意に高い事を証明した (図 6)。この高食塩摂取・高 HR 群の血圧上昇は魚食のマーカーで交感神経抑制作用のあるタウリン摂取群では有意の昇圧抑制があり、神経性機序による食塩感受性昇圧であると考えられた。食塩摂取量と HR の関係の分析から高食塩食による高血圧の発症予知と積極的減塩による予防への道が開ける。

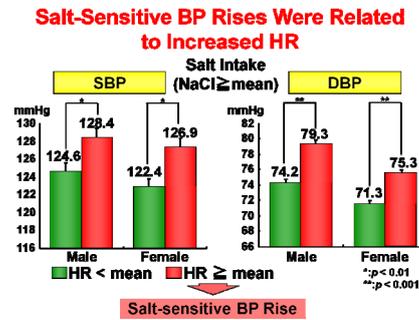


図 6

食塩摂取と HR の相関の民族差：食塩摂取量と HR が正相関するのはアフリカ系で、逆相関するのはヨーロッパ系、アジア系は両タイプがある事が CARDIAC 研究の分析で明らかになった。民族差がある事からこの相関には遺伝が関与する事を示唆しており、関連遺伝子多型をさらに探索している。

インドネシアにおける GNB3 遺伝子多型とリスク：インドネシアの CARDIAC 研究で GNB3 の遺伝子多型を調べ、TT 型は他の型と比べ体重、腹囲、ホモシステインが有意に増加し、食塩摂取が 10g 以上では TT 型は LDL、中性脂肪が有意に増加し、GNB3 に関連したリスク上昇は食塩制限により妨げる可能性がある。

インドの食塩摂取と高血圧：南インドの HEART 研究で高血圧者は正常血圧者よりも有意に食塩摂取量が多く、M の摂取は有意に低い (図 3)。M の摂取低下が食塩による昇圧を強めており予防に M が重要である事を示した。

韓国の食塩摂取と高血圧：韓国の Yeojoo の HEART 研究で 218 人を健診し、1 日の食塩摂取は男女 12.1、9.5g で食塩摂取量と 24 時間血圧は有意の相関を示し、夜間の SBP、DBP に独立して影響することが分った。夜間高血圧は臓器障害と関係するので、韓国でも食塩制限は高血圧合併症の予防に重要である。

(4) 脂質異常症によるリスクと栄養改善による効果

オーストラリア先住民、インドネシア、スリランカの脂質異常症：アジア民族の Ms の増加で、共通しているのは脂質異常症の増加で、オーストラリア先住民は都市と農村で 63、49%、インドネシアの農村で 82%、スリランカでは HEART 研究の農村男性で 62% と増加しており、パーム油の過剰摂取との関係を分析

した。

南・北インドでの Ms の比較：南北インドの HEART 研究で 50 代の比較で脂質異常症南 40、北 68%、糖尿病南 44、北 9%、高血圧南 34、北 30%と、Ms のリスクの中で糖尿病のリスクに南・北で大きな差のあることを明らかにし(図 7)、食習慣との関連をさらに分析を進めた。

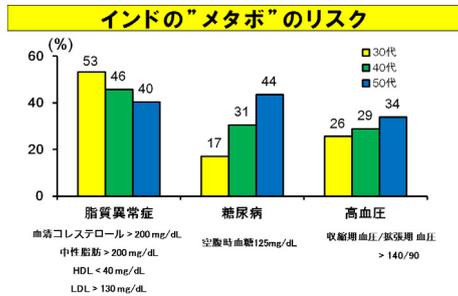


図 7

インドにおける大豆介入研究によるリスクの改善：南インドの HEART 研究対象者で脂質異常症を有する 80 人のボランティアにインフォームドコンセントを得て健診し、無作為に、大豆粉と金時豆粉末を夫々70g を摂取する群に 2 分し、日常食に混ぜて 1ヶ月摂取して貰い健診した。大豆群では尿中イソフラボンは増加し、腹囲、中性脂肪、ヘモグロビン A1c は有意に減少した(図 8)。脂質異常、糖尿病のリスク軽減はベジタリアンでも摂取可能な大豆食が貢献すると期待される。

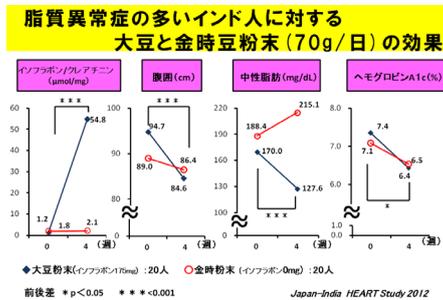


図 8

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件、8 件省略)

Yamori Y. (11 名中 9 番目), Antithrombotic effect of taurine in healthy Japanese people may be related to an increased endogenous thrombolytic activity, Thrombosis Research, refereed, Vol.131, 2013, pp.158-161 DOI:10.1016/j.thromres.2012.09.021
 Yamori Y. (9 名中 9 番目), Physical activity and cardiovascular disease risk factors among young and middle-aged men in urban Mwanza, Tanzania, Pan African Medical Journal,

refereed, Vol.11, 2012

Yamori Y. (5 名中 4 番目), Serum folate, total homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism in young healthy female Japanese, Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, refereed, Vol.21, 2012, pp.291-295

Yamori Y. (5 名中 4 番目), Effects of cooking using multi-ply cookware on absorption of potassium and vitamins: a randomized double-blind placebo control study, International Journal of Food Sciences and Nutrition, refereed, Vol.63, 2012, pp.530-536

DOI: 10.3109/09637486.2011.642342

Yamori Y. (9 名中 9 番目), Effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood pressure, heart rate, and serum lipids in Scottish men with hypertension and hypercholesterolemia, International Journal of Hypertension, refereed, Vol.2011, 2011

DOI: 10.4061/2011/809198

Yamori Y. (24 名中 21 番目), Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in East Asians, Nat Genetics, refereed, Vol.43, 2011, pp.531-538

DOI:10.1038/ng.834

Yamori Y. (6 名中 5 番目), Possible association of high urinary magnesium and taurine to creatinine ratios with metabolic syndrome risk reduction in Australian aboriginals, Cardiology Research and Practice, refereed, Vol.2011, 2011, pp.1-7

DOI: 10.4061/2011/235653

Yamori Y. (5 名中 5 番目), Hypertension, periodontal disease, and potassium intake in nonsmoking, nondrinker African women on no medication, International Journal of Hypertension, refereed, Vol.2011, 2011, pp.1-6

DOI: 10.4061/2011/695719

Yamori Y. (9 名中 9 番目), Prevalence of cardiovascular disease risk factors among young and middle-aged men in urban Mwanza, Tanzania, Journal of Public Health, refereed, Vol.19, 2011, pp.553-561, DOI:10.1007/s10389-011-0419-1
 Yamori Y. (9 名中 9 番目), First direct comparison of platelet reactivity and thrombolytic status between Japanese and Western volunteers: Possible relationship to the "Japanese

paradox”, International Journal of Cardiology, refereed, Vol.152, 2011, pp.43-48

DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.07.002

Yamori Y. (6名中1番目), Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies, Journal of Biomedical Science, refereed, Vol.17, 2010, suppl1-6

DOI: 10.1186/1423-0127-17-S1-S6

Yamori Y. (4名中1番目), Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world, Journal of Biomedical Science, refereed, Vol.17, 2010, suppl1-21, DOI: 10.1186/1423-0127-17-S1-S21

Yamori Y. (16名中11番目), Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population, Circulation, refereed, Vol.121, 2010, pp.2302-2309

DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904664

Yamori Y. (8名中8番目), Deterioration of traditional dietary custom increases the risk of lifestyle-related diseases in young male Africans, Journal of Biomedical Science, refereed, Vol.17, 2010, suppl1-34

DOI: 10.1186/1423-0127-17-S1-S34

Yamori Y. (5名中5番目), Resting heart rate in relation to blood pressure: Results from the World Health Organization-Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison Study, International Journal of Cardiology, refereed, Vol.145, 2010, 73-74

DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.04.032

Yamori Y. (22名中17番目), Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11 and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations, Diabetologia, refereed, Vol.53, 2010, pp.299-308

DOI: 10.1007/s00125-009-1595-1

[学会発表](計28件、26件省略)

家森幸男、ベジタリアンの多い南インドにおける生活習慣病のリスク分析、栄養食糧学会、2013年5月25日、名古屋大学 Yamori Y., Nutritional high risk and population approaches to hypertension – Lessons from our studies in Japan and in the world, World Hypertension Congress 2013, 2013年6月28日、Halici

Congress Center (トルコ)

[図書](計8件、2件省略)

家森幸男、武庫川女子大学出版部、ゲノムプラスの栄養学、2013、111

家森幸男、武庫川女子大学、武庫川女子大学国際健康開発研究所紀要第4号(2010年度版) 2012、129

家森幸男、岩波書店、世界一長寿な都市はどこにある?、2011、214

家森幸男、武庫川女子大学、武庫川女子大学国際健康開発研究所紀要第3号(2009年度版) 2011、110

家森幸男、朝日新聞出版、遺伝子が喜ぶ長生きごはん、2010、203

家森幸男、武庫川女子大学、武庫川女子大学国際健康開発研究所紀要第2号(2008年1月~2009年3月) 2010、218

6. 研究組織

(1) 研究代表者

家森 幸男 (YAMORI YUKIO)

武庫川女子大学・国際健康開発研究所・教授
研究者番号: 80025600

(2) 研究分担者 (該当者なし)

(3) 連携研究者

西尾 久英 (NISHIO HISAHIDE)

神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 80189258

市川 厚 (ICHIKAWA ATSUSHI)

武庫川女子大学・薬学部・教授
研究者番号: 10025695

木下 健司 (KINOSHITA KENJI)

武庫川女子大学・薬学部・教授
研究者番号: 70441219

森 真理 (MORI MARI)

武庫川女子大学・国際健康開発研究所・講師
研究者番号: 70399343

加藤 規弘 (KATO NORIHIRO)

国立国際医療センター研究所・遺伝子診断
治療開発研究部・部長

研究者番号: 80293934

勝谷 友宏 (KATSUYA TOMOHIRO)

大阪大学・大学院医学部・特任准教授
研究者番号: 30311757

濱田 敦美 (HAMADA ATSUMI)

武庫川女子大学・国際健康開発研究所・助手
研究者番号: 40541967

田口 崇 (TAGUCHI TAKASHI)

武庫川女子大学・国際健康開発研究所・助手
研究者番号: 50449005

馬場 貴子 (BABA TAKAKO)

武庫川女子大学・国際健康開発研究所・助手
研究者番号: 50643293