

## 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24年10月19日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20590643

研究課題名（和文）動脈硬化の性差とn-3系多価不飽和脂肪酸摂取と血清脂肪酸組成の関連

研究課題名（英文）Association between dietary intake and serum composition of n-3 polyunsaturated fatty acids, and its influence on gender difference in atherosclerosis

## 研究代表者

奥田 奈賀子（OKUDA NAGAKO）

滋賀医科大学 生活習慣病予防センター 客員助教

研究者番号：80452233

研究成果の概要（和文）：食事性の長鎖n-3系多価不飽和脂肪酸(LC n-3PUFA)の、虚血性心疾患の危険因子である血清脂質への影響の男女差の要因を検討するために、国際栄養疫学研究（INTERMAP）の栄養調査結果および副研究で得た血清を用いた血清脂肪酸構成を測定し、ALA（植物性のn-3PUFA）の魚介性n-3 PUFAへの変換における女性であることの影響を検討したところ、女性あるいは女性ホルモンの影響下にあることは血清脂肪酸構成においてEPAやDHAなど魚介性n-3 PUFA構成比の上昇を抑える影響のある可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Serum fatty acids compositions were measured to examine effect of gender difference in associations between dietary fatty acids intakes and serum lipids using blood samples of men and women living in Japan and Hawaii, obtained from international cooperative nutrition epidemiology study (INTERMAP). Possibility was indicated that being women, or under influence of female hormone, might be associated with less elevation of serum marine n-3 PUFA (i.e. EPA, DHA).

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：保健栄養 循環器疾患 脂質代謝

## 1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患発症は男性において女性の2倍程度多いという男女差は我が国を含む世界各国で観察されている。血清コレステロール値、血清HDLコレステロール値は虚血性心疾患の危険因子であり、これらに影響する食事因子が研究されているが、血清HDLコレステロール値と食事性の魚介類長鎖n-3

多価不飽和脂肪酸摂取（marine long chain n-3 polyunsaturated fatty acids; marine LC n-3 PUFA）との関連の検討では、男性では正の関連が観察されたが女性ではみられなかった。人を対象とした脂肪酸を付加する介入研究では、植物性n-3PUFAであるαリノール酸（alpha linolenic acid, ALA）のmarine LC n-3PUFAへの代謝が、女性にお

いて男性よりも活発であるという報告もある。これらは、脂肪酸代謝の男女差が血清 HDL コレステロール値との関連に影響を及ぼしている可能性が示唆する。

## 2. 研究の目的

国際共同栄養疫学研究 INTERMAP の日本人 (男性 541 人、女性 540 人) およびハワイ在住日系米国人 (男性 81 人、女性 94 人) の血清脂肪酸組成を測定し、栄養調査より得た食事性脂肪酸割合を比較し、これらの関連に、男女差がみられるかを検討することにより、食事性脂肪酸の代謝に男女差が存在するかを検討する。

## 3. 研究の方法

国際共同研究 INTERMAP (総括研究代表者 Jeremiah Stamler Northwestern 大学教授、データ収集は 1995~1996 年に実施) で得た、一般集団の 40-59 歳男女の栄養調査結果および、副研究である INTERLIPID 研究で得た血液検体 (随時採血) を用いた。栄養調査は、1 人の対象者に対して 4 回の 24 時間思い出し法による栄養調査を行うことにより得た。採血後 30 分以内に血清を分離し、Hawaii 大学に凍結保存されていた血清を、ピッツバーグ大学疫学研究部 Heinz Laboratory でガスクロマトグラフィー法により脂肪酸組成を測定した。

ALA より marine LC n-3 PUFA (marine PUFA) への代謝を検討するため、食事性および血清脂質における marine PUFA/ALA 比 (MPUFA/ALA 比) を検討することとした。Marine PUFA は Ecosapentaenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahecaenoic acid の和とした。

MPUFA/ALA 比は食事性、血清脂質ともに正規分布しないため、対数変換した値を用いて、独立変数を食事性 MPUFA/ALA 比、性別 (男=0、女=1) を用い、従属変数として血清脂肪酸 MPUFA/ALA 比を用いた重回帰分析を用いた。調整因子として、脂質摂取エネルギー比率 (%kcal)、喫煙本数 (/day)、アルコール摂取量 (%kcal)、身体活動度、ホルモン補充療法 (無=0、有=1) を加えた。高コレステロール血症治療薬内服中の者を解析対象より除いた。日本とハワイでは魚介類摂取量が大きく異なるため、解析は日本とハワイに分けてそれぞれ行った。

## 4. 研究成果

日本人集団、ハワイ人集団における男女の年齢、BMI、血清脂質、ホルモン補充療法使

Table 1 Anthropometric measurement, serum lipids and use of hormone replacement therapy, INTERLIPID Study

	Men		Women	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)
<b>Japan</b>				
	n=541		n=540	
Age(year)	49.6	(5.3)	49.1	(5.3)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.7	(2.7)	23.1	(2.9)
TCH (mg/dl)	198.7	(28.2)	202.2	(31.0)
HDL-C (mg/dl)	53.9	(13.6)	60.2	(14.1)
LDL-C (mg/dl)	120.3	(28.4)	123.8	(29.9)
TG (mg/dl)	156.3	(99.4)	109.6	(59.8)
HRT (n (%))	-		11	(2.0)
<b>Hawaii</b>				
	n=81		n=94	
Age(year)	50.0	(4.8)	49.4	(4.8)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28.1	(4.4)	25.6	(5.2)
TCH (mg/dl)	211.6	(29.3)	210.4	(31.6)
HDL-C (mg/dl)	51.2	(10.4)	59.9	(13.6)
LDL-C (mg/dl)	137.9	(25.8)	136.2	(33.6)
TG (mg/dl)	220.3	(136.4)	155.7	(96.3)
HRT (n (%))	-		27.0	(28.7)
HRT (n (%))	-		27.0	(28.7)

用の有無を示した (Table 1)。日本人女性でホルモン補充療法を受ける者は 2%であったが、ハワイ在住の女性では約 3 割がホルモン補充療法を使用していた。

食事性および血清脂肪酸における ALA、MPUFA の構成を Table 2 に示した。

食事性の ALA および MPUFA の平均摂取量はそれぞれ、日本人男性で 2.00g/day, 1.31g/day、日本人女性で 1.69g/day, 0.97g/day であった。ハワイでは、男性 1.85g/day, 0.45g/day、女性で 1.50g/day, 0.26g/day であり、ALA、MPUFA とともに日本で摂取量が多く、特に MPUFA 摂取量は日本はハワイの約 3 倍であった。

ALA および MPUFA の血清脂肪酸組成はそれぞれ、日本人男性で 0.24%, 14.8%、日本人女性で 0.27%, 14.18% であった。ハワイでは、男性 0.18%, 5.66%、女性で 0.19%, 6.11% であり、各集団で食事性脂質における ALA 構成割合は、血清脂肪酸構成では低下し、MPUFA の占める構成割合は、血清脂肪酸構成では上昇していた。

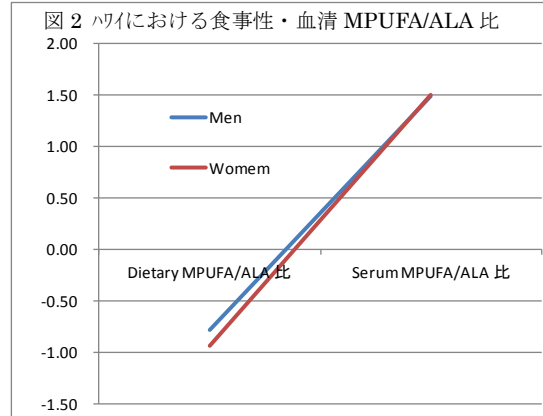
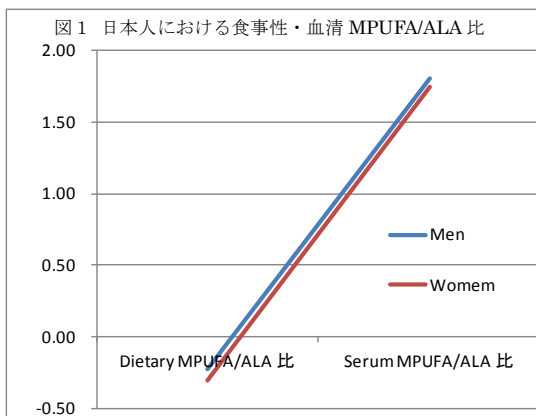
食事性脂肪酸摂取量割合、および血清脂肪酸構成割合における、対数変換した

Table 2. Dietary and serum composition of MPUFA and ALA Japan

	Men n=541		Women n=540	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)
<b>Dietary FA</b>				
ALA (g/day)	2.00	(0.8)	1.69	(0.6)
MPUFA	1.31	(0.8)	0.97	(0.6)
EPA (g/day)	0.44	(0.3)	0.32	(0.2)
DPA (g/day)	0.12	(0.1)	0.09	(0.1)
DHA (g/day)	0.75	(0.4)	0.56	(0.3)
MPUFA / ALA 比	0.766	(0.6)	0.676	(0.6)
Log MPUFA / ALA 比	-0.23	(0.3)	-0.30	(0.3)
<b>Serum FA</b>				
ALA (%)	0.24	(0.1)	0.3	(0.1)
MPUFA (%)	1.31	(0.8)	1.0	(0.6)
EPA (%)	4.64	(2.3)	4.1	(2.1)
DPA (%)	1.32	(0.5)	1.2	(0.3)
DHA (%)	8.86	(2.0)	8.8	(1.9)
Total of long chain n-3	15.05	(4.0)	14.5	(3.7)
MPUFA / ALA 比	71.1	(35.7)	61.0	(27.4)
Log MPUFA / ALA 比	1.80	(0.2)	1.74	(0.2)

Hawaii

	Men n=81		Women n=94	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)
<b>Dietary FA</b>				
ALA (g/day)	1.85	(0.7)	1.50	(0.8)
MPUFA	0.45	(0.4)	0.26	(0.3)
EPA (g/day)	0.14	(0.1)	0.08	(0.1)
DPA (g/day)	0.06	(0.1)	0.03	(0.0)
DHA (g/day)	0.26	(0.3)	0.15	(0.2)
MPUFA / ALA 比	0.256	(0.2)	0.232	(0.4)
Log MPUFA / ALA 比	-0.78	(0.4)	-0.94	(0.5)
<b>Serum FA</b>				
ALA (%)	0.18	(0.1)	0.19	(0.1)
MPUFA (%)	0.45	(0.4)	0.26	(0.3)
EPA (%)	0.75	(0.5)	0.90	(0.9)
DPA (%)	0.91	(0.3)	0.92	(0.3)
DHA (%)	4.00	(1.7)	4.29	(1.6)
Total of long chain	5.83	(2.2)	6.30	(2.4)
MPUFA / ALA 比	34.2	(14.1)	35.0	(17.5)
Log MPUFA / ALA 比	1.50	(0.2)	1.50	(0.2)



MPUFA/ALA 比を図 1 (日本人)、図 2 (ハワイ在住集団) に示した。食事性 MPUFA/ALA 比と血清 MPUFA/ALA 比の関連を示す図は、日本人では、男性と女性でグラフはほぼ重なったが、ハワイの集団では、男性と女性で若干の傾きの違いがみられた。

血清 MPUFA/ALA 比を従属変数、独立変数に性別 (男=0、女=1)、ホルモン補充療法の使用 (無あるいは男性=0、有=1)、月経の有無 (0: 無あるいは男性、1: 有)、総脂質摂取エネルギー比率 (%kcal)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、喫煙本数 (/day)、身体活動指数、アルコール摂取量 (%kcal) を用いた重回帰分析の結果を Table3 に示す。

日本においてもハワイにおいても、食事性の MPUFA/ALA 比は、血清脂肪酸における MPUFA/ALA 比に強く関連した。ホルモン補充療法の有無、月経の有無、女性であることを説明変数に加えたところ、ホルモン補充療法の有無は、日本でもハワイでも血清脂肪酸における MPUFA/ALA 比に影響しなかった。月経があることは、日本では、血清脂肪酸構成における MPUFA 上昇を抑える方向の影響がみられた (P=0.017)。ハワイの集団においてはこの関連は有意ではなかった (P=0.224)。ホルモン補充療法、月経の有無を説明変数に加え

Japan			
Independent variables	Regression coefficient	SE	P
Log dietary MPUFA/ALA 比	.199	.018	.000
Total fat intake (%kcal)	-.002	.001	.119
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	.003	.002	.089
Number of smoke (/day)	.012	.008	.135
Alcohol intake (%kcal)	-.001	.001	.576
Physical activity index	.001	.001	.410
HRT (0: No or men, 1: Yes)	-.053	.056	.344
Menopause (0: Yes or men, 1: No)	-.039	.016	.017
Sex (0: Men, 1: Women)	-.014	.016	.401
Hawaii			
Independent variables	Regression coefficient	SE	P
Log dietary MPUFA/ALA 比	.144	.031	.000
Total fat intake (%kcal)	-.003	.002	.146
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	.004	.003	.211
Number of smoke (/day)	.051	.037	.176
Alcohol intake (%kcal)	.000	.004	.920
Physical activity index	-.003	.003	.234
HRT (0: No or men, 1: Yes)	.051	.049	.303
Menopause (0: Yes or men, 1: No)	-.053	.044	.224
Sex (0: Men, 1: Women)	.044	.044	.320

ると、女性であることの影響は、日本の集団での解析、ハワイの集団での解析のいずれでも、みられなかった。また、日本の集団では、BMI 高値であることは、血清における MPufa 上昇を促す傾向がみられた(P=0.089)。

今回の解析では、女性であること、あるいは女性ホルモンの影響下にあることは、食事性に摂取した ALA の、虚血性心疾患に保護的効果のある、EPA、DHA への代謝を促す因子であるという結果は得られなかった。脂質代謝には他の脂肪酸の摂取や、他の食事因子が関連している可能性がある。血清脂肪酸構成への他の食事因子の影響や、コレステロール値への影響における性差をさらに検討する必要がある。

## 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 8 件)

- ①Katano S, Nakamura Y, Okuda N, Murakami Y, Chiba N, Yoshita K, Tanaka T, Tamaki J, Takebayashi T, Okayama A, Miura K, Okamura T, Ueshima H  
Relationship between Dietary and Other Lifestyle Habits and Cardiometabolic Risk Factors in Men. 査読有. Diabetol Metab Syndr. 2011 Nov 14.
- ②Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Miura K, Kita Y, Okamura T, Turin TC, Okayama A, Rodriguez B, Curb JD, Stamler J; INTERLIPID Research Group. Relation of dietary and lifestyle traits to difference in serum leptin of Japanese in Japan and Hawaii: the INTERLIPID study. 査読有. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 ;22(1):14-22.
- ③Nakamura Y, Okuda N, Turin TC, Fujiyoshi A, Okamura T, Hayakawa T, Yoshita K, Miura K, Ueshima H; NIPPON DATA80/90 Research Group. Fatty acids intakes and serum lipid profiles: NIPPON DATA90 and the national nutrition monitoring. 査読有. J Epidemiol. 2010;20 Suppl 3:S544-8.
- ④Guo Z, Miura K, Turin TC, Hozawa A, Okuda N, Okamura T, Saitoh S, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Yoshita K, Kadowaki T, Choudhury SR, Nakamura Y, Rodriguez BL, Curb DJ, Elliott P, Stamler J, Ueshima H  
Relationship of the polyunsaturated to saturated fatty acid ratio to cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Japanese: the INTERLIPID study. J Atheroscler Thromb. 査読有. 2010 Aug 31;17(8):777-84

⑤奥田奈賀子. The INTERLIPID Study. 血栓と循環. 査読無. 2009; 17(2): 215 -217

⑥ Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Higashiyama A, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Murakami Y, Okayama A, Choudhury SR, Rodriguez B, Curb JD, Stamler J; INTERLIPID Research Group. Relation of dietary and other lifestyle traits to difference in serum adiponectin concentration of Japanese in Japan and Hawaii: the INTERLIPID Study. 査読有. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):424-30.

⑦奥田奈賀子、上島弘嗣. 予防医学の視点からみた栄養の現状と対策の視点(健康日本21をふまえて). 栄養評価と治療. 査読無. 2008; 25:114-7

⑧奥田奈賀子、上島弘嗣. 日本人と脂質異常症の疫学 コレステロール. 臨床栄養. 査読無. 2008; 113:411-6

[学会発表] (計 3 件)

- ①奥田奈賀子、原めぐみ、三浦克之、門田文、藤吉朗、村上義孝、清水満理子、船越博、上島弘嗣、岡村智教 職域における食事性脂質改善に重点をおいた高LDLコレステロール血症保健指導の実践第46回日本循環器病予防学会(2010年6月、東京)
- ②奥田奈賀子、三浦克之、Turin TC、上島弘嗣、中川秀昭、中村幸志、由田克士、松村康弘、岡山明. 日本における多量飲酒者の栄養摂取の特徴: INTERMAP Japan 研究より. 第44回日本アルコール・薬物医学会総会(2009年9月、横浜市)
- ③ Nagako Okuda, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Akira Okayama, Shigeyuki Saitoh, Hideaki Nakagawa, Katshushi Yoshita, Kiyomi Sakata, Jeremiah Stamler for the INTERMAP Research Group. Dietary Factors Related to Higher Small LDL Particle Concentration of Japanese-American Men in Hawaii Compared with Japanese Men in Japan: The INTERLIPID Study. 49th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Annual Conference (2009年3月、米国)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

奥田 奈賀子 (OKUDA NAGAKO)

滋賀医科大学・生活習慣病予防センター・  
客員助教

研究者番号: 80452233

(2) 研究分担者

上島弘嗣 (UESHIMA HIROTSUGU)  
滋賀医科大学・医学部・特任教授  
研究者番号：70144483

(3) 連携研究者

喜多義邦 (KITA YOSHIKUNI)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：30147524