

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590645

研究課題名(和文)

酸化分子マーカーの活用意義と同分子を評価指標にした健康教育システムに関する研究

研究課題名(英文)

The significance of oxidative stress-related markers in health education classes for lifestyle diseases

研究代表者

小谷 和彦 (KOTANI KAZUHIKO)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：60335510

研究成果の概要(和文)：

健康教育の効果に関して新たな酸化分子マーカーを用いた研究を行った。血清 diacron reactive oxygen metabolites は酸化ストレス度を意味し、メタボリックシンドロームの減量や喫煙に対する禁煙支援に際して、これらの関連疾病の発症の上流を捉えた介入効果を反映し得る指標である。酸化 LDL については、一般健診検査に追加して活用すれば、一般健診脂質指標に比べて、生活習慣と生体内の動脈硬化の発生環境との関連を、より鋭敏にかつ包括的に推定し得る。一連の成果は、健康教育の評価指標を含めた体系に新展開をもたらす可能性を持つ。

研究成果の概要(英文)：

A weight reduction education on individuals with metabolic syndrome or a smoking cessation intervention on smokers suggested that the diacron reactive oxygen metabolites, an oxidative status marker, could reflect the upstream pathophysiology of the development of metabolic syndrome-related complications or smoking-induced disorders. Several intervention studies indicated that the oxidized low-density lipoprotein-related markers could provide more sensitive and comprehensive information regarding the association between lifestyles and atherogenic conditions when compared to general lipids markers. These measurements may lead to an open field for further investigation to improve health education classes for lifestyle diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：健康科学，健康教育，肥満，酸化ストレス，代謝，酸化ストレスマーカー，酸化 LDL

1. 研究開始当初の背景

生活習慣の変化に伴って、肥満、高血圧症、脂質異常症、糖尿病を構成要素とするメタボリックシンドロームをはじめとする生活習慣病保有者が増加しており、この対策はますます重要課題となってきた。わが国の健康科学の領域では、特定健診・保健指導の開始にみるように、健康教育の方法論はもとより評価指標においてもさらなる研究が望まれるところである。

ところで、総コレステロールや低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) は世界的に認定されてきた動脈硬化の危険因子であるが、これらのみでは動脈硬化性疾患の発症理由の一部しか説明できず、また、特に日本人では心血管病に対する LDL コレステロールの影響が欧米ほどに強くないことも知られるようになった。近年、beyond cholesterol として多様な指標の探索が進められ、この候補として、‘酸化変性した LDL (酸化 LDL)’、あるいは生体内の活性酸素種による酸化と抗酸化との不均衡バランスから発生する‘酸化ストレス’に注目が集まるようになった。最近、こうした酸化分子マーカーは精度よく測定できるようになり、生活習慣病の予防に役立つ血液検査指標としての活用の可能性が検討できるところまできた。そうは言いながらも、脂質低下薬や血糖降下薬などの薬物介入で諸種の酸化分子マーカーの挙動を調べた研究は散見されるが、健康科学的な設定で、生活習慣との関連あるいは生活習慣への介入を試みる健康教育の効果に関して、酸化分子マーカーを用いた検討は寡少で、まさに緒についた段階として研究を蓄積する必要がある。

2. 研究の目的

動脈硬化性疾患の primary prevention を念頭に、生活習慣病を焦点にして、健康教室を中心として対象を募り、酸化分子マーカーの臨床的意義を検証する。酸化分子マーカーとしては、beyond cholesterol の代表的候補としての‘酸化 LDL’、ならびにあらゆる生活習慣病の基盤 (上流) または共通成因とされる活性酸素種由来の‘diacron reactive oxygen metabolites (d-ROMs)’を採用する。これらのマーカーが、生活習慣やその行動変容とどのように関連するのかを観察し、従来の一般的な健診検査指標との異同についても考究する。ひいては、酸化分子マーカーを活用した健康教育システムづくりにも考えを及ぼせたい。

3. 研究の方法

地域・職域あるいはクリニックの健診・外来設定で、個別あるいは集団の健康教室を行

い、対象を募った。対象の選定においては、以下を除外基準とした：通院中、服薬中、心血管疾患の既往、重度の肝・腎障害の既往、膠原病の既往、急性感染症の罹患中、アスリート、大酒家、その他に医師が研究に参加できない状況と判断した場合。なお、本研究は倫理審査委員会の承認を得て実施した。

健康教育の内容は、基本的に3～6か月の期間とし、食習慣と運動習慣の是正 (これらは日本動脈硬化学会のガイドラインに準拠) と禁煙をターゲットにした。介入レベルは、教室での脱落防止を優先し、個々の実情に合わせて行った。教育的介入の前で空腹時採血を実施し、一般健診レベルの検査項目 (BMI、血圧、血清脂質、血糖) に加えて、酸化 LDL と d-ROMs を測定した。

いくつかの成果のうち、特に、①メタボリックシンドロームにおける減量介入と d-ROMs の関連、②禁煙支援と d-ROMs の関連、③脂質異常症における食事・運動療法と酸化 LDL (serum amyloid A-LDL: SAA-LDL) の関連、④歩数と酸化 LDL

(malondialdehyde-LDL: MDL-LDL) の関連、⑤脂質異常症における食事・運動療法と酸化 LDL (oxidized lipoprotein(a): oxLp(a)) の関連について順に提示する。

4. 研究成果

①メタボリックシンドロームにおける減量介入と d-ROMs の関連

まず、女性集団 (180 人、平均 60 歳) を対象に、メタボリックシンドローム (NCEP/ATP 基準) の有無を判定した。メタボリックシンドロームは 60 人にみられ、この平均 d-ROMs 値は 362 ± 53 Carr Unit であった。一方、メタボリックシンドロームでない群 (120 人) の d-ROMs 値は 324 ± 55 (標準偏差) Carr Unit で、同シンドローム群に比べて有意に低かった。また、メタボリックシンドロームの診断基準 (構成要素) の一般健診検査異常項目数との関連をみると、d-ROMs 値は項目数 0 で 320 ± 61 、項目数 1 で 320 ± 45 、項目数 2 で 331 ± 58 、項目数 3 で 355 ± 51 、項目数 4 以上で 377 ± 54 Carr Unit で、異常項目数が増えるにつれて d-ROMs 値は高値となる傾向が有意にみられた。この傾向は、年齢や一般健診検査値を調整しても依然として有意な結果であった。

次いで、メタボリックシンドローム群 (55 人) に 6 か月間の食事ならびに運動による減量介入を行った。平均 BMI は 26.7 から 25.4 kg/m² に有意に低下し、23 人はメタボリックシンドロームに該当しないレベルになった。この間に d-ROMs 値は 358 ± 50 から 335 ± 62 Carr Unit までに低下した。この間の d-ROMs の低下と BMI の低下とは弱い正相関を示した

が、その他の一般健診検査値との相関は明らかでなかった。

d-ROMsを用いた一連の結果は、メタボリックシンドロームが高酸化ストレス度を示すこと、ひいては他の生活習慣病の基盤となる病態を持つこと、さらに、減量でその酸化ストレス度は緩和されることを示していると考えられた。これらが一般健診検査とは独立している面があることも興味深い。メタボリックシンドロームにおいて、d-ROMsは、続発するメタボリックシンドローム関連疾病発症の上流を捉えて、減量介入の効果をみることができるマーカーであるかもしれない。

②禁煙支援と d-ROMs の関連

禁煙準備期にある喫煙男性集団 (38 名, 平均 52 歳) を設定した。3 か月間の非薬物療法 (行動療法) と薬物療法の併用を行い、非薬物療法のみで支援した者も含めた。血中 d-ROMs 値は、介入前の平均 312 ± 69 Carr Unit から介入後には 281 ± 57 Carr Unit までに有意に低下した。同期間において、平均 BMI ($23.4 \rightarrow 23.5$ kg/m²)、血圧 (収縮期: $130 \rightarrow 128$, 拡張期: $74 \rightarrow 75$ mmHg)、HbA1c ($5.7 \rightarrow 5.8\%$)、LDL コレステロール ($120 \rightarrow 122$ mg/dL) は有意な変化を示さなかったが、HDL コレステロール ($50 \rightarrow 54$ mg/dL) は有意に上昇した。これらの一般検査値を調整しても、d-ROMs は、依然として有意な変化を示した。

これは、喫煙によって発生した生体内の酸化ストレスの変化を短期で捉えた結果と思われる。禁煙における適切な酸化分子マーカーについての議論は盛んに行われてきたが、禁煙の経過に合わせて生体内の酸化ストレス度を反映する指標はあまり明確でない。また、禁煙によって発症する生活習慣病の病態生理として酸化ストレスの関与が示唆されてきたことから、これを健康教育の現場で実際に提供できるとすれば有意義である。一般健診検査値の変化は HDL コレステロールを除いてあまり変化しない (または短期的には増悪傾向を示すことさえある) 禁煙支援において、d-ROMs は、生活習慣病発症の上流を捉えて、介入効果をみることができるマーカーであるかもしれない。

③脂質異常症における食事・運動療法と酸化 LDL (serum amyloid A-LDL : SAA-LDL) の関連

脂質異常症集団 (141 名, 男性 28%, 平均 58 歳) を設定し、6 か月間の食事と運動による健康教育的介入を行った。介入前後で、BMI、血圧、中性脂肪、血糖、酸化 LDL の一種である SAA-LDL (中央値: $22 \rightarrow 16$ μg/ml) は有意に低下した。介入前後の他の一般健診検査値の変化量とは独立して、SAA-LDL の低下は中性脂肪の変化と有意に正相関 (相関係数

0.28) し、HDL コレステロールとは有意に逆相関 (相関係数 -0.20) した。

これらの結果は、生活習慣是正による中性脂肪や HDL コレステロールにみられる抗動脈硬化的な挙動に対して、SAA-LDL はまたがるように介在するマーカーである可能性を示唆していると思われた。SAA-LDL は酸化と炎症とに同時に関わると報告されていることを考慮すると、一般健診脂質指標よりも、生体内の動脈硬化の発生環境をより鋭敏にかつ包括的に反映して推移するマーカーであるかもしれない。脂質異常症において、一般健診脂質指標に追加して活用すれば、動脈硬化の病態をより推定できる可能性はある。

④歩数と酸化 LDL (malondialdehyde-LDL : MDL-LDL) の関連

男性集団 (38 名, 平均 66 歳) を設定し、運動量の増加を目的とした 6 か月間の介入を行った。酸化 LDL の一種の MDL-LDL を測定した。介入前調査として、一週間の歩数を歩数計で算出したところ、日常的平均歩数 (平均 7393 歩/日) と MDA-LDL 値 (平均 22 U/L) は有意に負の相関を示した (相関係数 -0.32)。他の一般健診検査値 (含一般健診脂質指標: LDL コレステロール (平均 118 mg/dl)、HDL コレステロール (63 mg/dl)、中性脂肪 (中央値 81 mg/dl)) においては歩数との有意な相関はみられず、歩数と MDA-LDL との逆相関とは独立していた。さらに、介入後の平均歩数変化は MDA-LDL の変化と、有意ではないが、負に相関する傾向を示した。

歩数で評価した身体活動が高いと MDA-LDL で評価した LDL の酸化度は低く、すなわち一般健診脂質指標に比べて、MDA-LDL は身体活動をより敏感に反映するマーカーであるかもしれない。運動の教育的介入効果はしばしば一般健診検査値では捉えられないことがある。MDA-LDL を一般健診検査に追加して活用すれば、運動と生体内の動脈硬化の発生環境の関連をより推定できる可能性はある。

⑤肥満症における食事・運動療法と酸化 LDL (oxidized lipoprotein(a) : oxLp(a))

肥満症女性集団 (50 名, 平均 60 歳) を設定し、食事と運動を中心とした 6 か月間の介入を行った。酸化 LDL の一種の oxLp(a) を測定した。平均 BMI は、介入前後で 27.3 から 26.0 kg/m² に有意に低下した。Lp(a) はほとんど変化しなかったにもかかわらず、oxLp(a) は介入前の平均 0.3 nmol/L から介入後には 0.2 nmol/L に有意に低下し、この変化量は BMI の変化量と有意な正相関を示した (相関係数 0.47)。この相関は、他の一般健診検査値を調整しても同様の結果であった。

一般健診検査では明確に認識し得ない健康教育の介入効果を、oxLp(a) を用いて捉え

た結果と思われた。oxLp(a)を一般健診検査に追加して活用すれば、食事・運動と生体内の動脈硬化の発生環境の関連をより推定できる可能性はある。

以上のように、健康科学的な設定で、生活習慣との関連あるいは生活習慣への介入を試みる健康教育の効果に関して、酸化分子マーカーを用いた検討を蓄積した。総括すると、d-ROMsは、酸化ストレス度という性格上、メタボリックシンドロームや喫煙に対する健康教育の介入に際して、これらの関連疾病の発症の上流を捉えて、介入効果をみることができると示された。一方で、酸化LDLについては、一般健診検査に追加して活用すれば、一般健診脂質指標に比べて、食事・運動と生体内の動脈硬化の発生環境の関連を、より鋭敏にかつ包括的に推定できる可能性が示唆された。こうした成果は、生活習慣病に対する健康教育の評価における酸化分子マーカーの測定意義を具現しており、現行の健康教育設定に新しい展開をもたらす可能性を秘めている。さらに費用効果やアウトカムなどを考慮しながら研究を進めたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

(1) Kotani K, Yamada T, Taniguchi N. The association between circulating secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) and glycosylated haemoglobin during lifestyle-modified weight reduction intervention in obese male subjects. *J Int Med Res*. 査読あり. 2011;39(2):528-32.

(2) Miyamoto M, Kotani K, Ishibashi S, Taniguchi N. The relationship between urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and metabolic risk factors in asymptomatic subjects. *Med Princ Pract*. 査読あり. 2011;20(2):187-90.

(3) Kotani K, Satoh N, Yamada T, Gugliucci A. The potential of serum amyloid A-LDL as a novel biomarker for cardiovascular disease risk. *Clin Lipid*. 査読あり. 2010;5(4):489-95.

(4) Kotani K, Yamada T, Taniguchi N. The association between adiponectin, HDL-cholesterol and α 1-antitrypsin-LDL in female subjects without metabolic syndrome. *Lipids Health Dis*. 査読あり. 2010;9(1):電子版 147.

(5) Uurtuya S, Kotani K, Koibuchi H, Miyamoto M, Kario K, Yamada T, Taniguchi N. The relationship between serum C-reactive protein and daily physical

activity in Japanese hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 査読あり. 2010;32(8):517-22.

(6) Kotani K, Satoh N, Yamada K, Taniguchi N, Shimatsu A. The influence of metabolic syndrome and chronic kidney disease on hemorheology assessed by the microchannel method. *J Physiol Anthropol*. 査読あり. 2010;29(5):157-60.

(7) Kotani K, Koibuchi H, Miyamoto M, Yamada T, Taniguchi N. Relationship between reactive oxygen metabolites and carotid intima-media thickness in subjects with hypercholesterolemia. *Med Princ Pract*. 査読あり. 2010;19(6):496-8.

(8) Kotani K, Yamada S, Uurtuya S, Yamada T, Taniguchi N, Sakurabayashi I. The association between blood glucose and oxidized lipoprotein(a) in healthy young women. *Lipids Health Dis*. 査読あり. 2010;9:電子版 103.

(9) Kotani K, Kimura S, Ebara T, Caccavello R, Gugliucci A. Serum aspirin esterase is strongly associated with glucose and lipids in healthy subjects: different association patterns in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 査読あり. 2010;2:電子版 50.

(10) Kotani K, Caccavello R, Hermo R, Yamada T, Taniguchi N, Gugliucci A. Serum cholesterol concentration associated with aspirin esterase activity in older people: preliminary data. *Int J Med Sci*. 査読あり. 2010;7(2):90-3.

(11) Kotani K, Sakane N, Sano Y, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Egawa K, Yoshimura M, Horikawa C, Kitagawa Y, Kiso Y, Kimura S, Schulze J, Taing J, Gugliucci A. Changes on the physiological lactonase activity of serum paraoxonase 1 by a diet intervention for weight loss in healthy overweight and obese women. *J Clin Biochem Nutr*. 査読あり. 2009;45(3):329-34.

(12) Tsuzaki K, Kotani K, Nagai N, Saiga K, Sano Y, Hamada T, Moritani T, Yoshimura M, Egawa K, Horikawa C, Kitagawa Y, Kiso Y, Sakane N. Adiponectin gene single-nucleotide polymorphisms and treatment response to obesity. *J Endocrinol Invest*. 査読あり. 2009;32(5):395-400.

(13) Kotani K, Koibuchi H, Yamada T, Taniguchi N. The effects of lifestyle modification on a new oxidized low-density lipoprotein marker, serum amyloid A-LDL, in subjects with primary lipid disorder.

Clin Chim Acta. 査読あり.
2009;409(1-2):67-9.

(14) Uurtuya S, Kotani K, Koibuchi H, Taniguchi N, Yamada T. Serum amyloid A protein and carotid intima-media thickness in healthy young subjects. J Atheroscler Thromb. 査読あり.
2009;16(3):299-300.

(15) Gugliucci A, Kotani K, Taing J, Matsuoka Y, Sano Y, Yoshimura M, Egawa K, Horikawa C, Kitagawa Y, Kiso Y, Kimura S, Sakane N. Short-term low calorie diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults. Ann Nutr Metab. 査読あり. 2009;54(3):197-201.

(16) Fujibayashi M, Hamada T, Matsumoto T, Kiyohara N, Tanaka S, Kotani K, Egawa K, Kitagawa Y, Kiso Y, Sakane N, Moritani T. Thermoregulatory sympathetic nervous system activity and diet-induced waist-circumference reduction in obese Japanese women. Am J Hum Biol. 査読あり.
2009;21(6):828-35.

(17) Kotani K, Adachi S, Tsuzaki K, Sakane N, Gugliucci A. The association between resistin, high-density lipoprotein cholesterol and carotid atherosclerosis in elderly women with hypertension. Int J Cardiol. 査読あり. 2010;141(2):193-4.

(18) Kotani K, Satoh N, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Oishi M, Yamakage H, Yamada K, Hattori M, Shimatsu A. A novel oxidized low-density lipoprotein marker, serum amyloid A-LDL, is associated with obesity and the metabolic syndrome. Atherosclerosis. 査読あり. 2009;204(2):526-31.

[学会発表] (計5件)

(1) Kotani K, Yamada S, Yamada T, Taniguchi N, Sakurabayashi I. The effects of lifestyle modification treatment on the serum oxidized lipoprotein(a) levels in obese women: a comparison with native lipoprotein(a). 2010 Annual meeting of the American Association for Clinical Chemistry. 2010年7月. Anaheim, USA.

(2) Kotani K, Yamada T, Taniguchi N, Kawano M, Sakurabayashi I. Effect of lifestyle modifications on a new oxidized low-density lipoprotein marker, serum amyloid A-LDL, in asymptomatic subjects with primary dyslipidemia. 2009 Annual meeting of the American Association for Clinical Chemistry (AACC). 2009年7月, Chicago, USA.

(3) 上原里程, 山縣千開, 福原円, 定金敦子, 青山泰子, 小谷和彦, 高村寿子, 中村好一. 一般住民に対する運動および食事介入前後の体重, 腹囲, BMI, 体脂肪率の変化. 第68回日本公衆衛生学会総会, 2009年10月, 奈良.

(4) 津崎こころ, 小谷和彦, 山田俊幸. 地域の健康教室における脂質に特化した検査の有用性と今後の課題. 第60回日本電気泳動学会総会, 2009年9月, 長野.

(5) 懸樋英一, 小谷和彦. 肥満に対する健康教室の経験. 第32回日本プライマリ・ケア学会学術会議, 2009年8月, 京都.

[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]

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小谷 和彦 (KOTANI KAZUHIKO)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号: 60335510

その他: 有害事象などなし.