

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6月26日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390213

研究課題名（和文） 脂肪酸組成が疾病早期バイオマーカー及び気管支ぜん息に及ぼす影響

研究課題名（英文） The association of fatty acid composition with pre-clinical biomarkers and asthma

研究代表者 溝上 哲也（MIZOUE TETSUYA）

国立国際医療研究センター・臨床研究センター・部長

研究者番号：60269074

研究成果の概要（和文）：血清中の脂肪酸組成及び肥満・代謝関連バイオマーカーとの関連を調べた。インスリン抵抗性マーカーとしての血清C-ペプチドについては、リノール酸が負の関連を、ステアリン酸・パルミチン酸・ジホモγリノレン酸が正の関連を示した。酸化損傷の遺伝子損傷のマーカーである尿中8-ヒドロキシデオキシグアノシン値は、n-3系多価不飽和脂肪酸との正の関連を認めた一方、n-6系多価不飽和酸とは負の関連を認めた。本研究より、生活習慣病発症に関わる各種病態に脂肪酸組成が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Fatty acid composition in serum was examined in relation to various biomarkers of metabolic diseases. Serum C-peptide levels were inversely associated with linoleic acid levels and positively with stearic, palmitoleic, and dihomo- γ -linoleic acids. Urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanine levels increased with increasing concentrations of n-3 PUFAS, EPA, and DHA, whereas they decreased with increasing concentrations of n-6 PUFA and linoleic acid. Results suggest an important role of fatty acid composition in the pathogenesis of lifestyle-related diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
21年度	3,100,000	930,000	4,030,000
22年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
23年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
24年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学、疫学、予防医学、

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、脂肪酸組成、生活習慣病、バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

脂肪酸は細胞膜の構成要素であり、その組成は膜の流動性を決定し、炎症などの病理メカニズムにも関与する。脂肪酸との関連が示唆される疾患は、心血管系疾患、がん、糖尿

病などの生活習慣病のほか、うつ病や認知症などの精神疾患、免疫・アレルギー疾患など多岐に渡る。これらの疾病群の共通した病態として重視されているのが炎症である。EPAやDHAといった魚由来のn-3系不飽和脂肪酸

は心筋梗塞と予防的に関連しているが、欧米人を対象としたバイオマーカー研究により、n-3 系脂肪酸は炎症に抑制的に働くことが明らかにされている。これに対し、同じ多価不飽和脂肪酸である n-6 系のリノール酸はアラキドン酸を経て炎症性物質を産生する。このため、炎症については疾病の予防のためには n-6 系脂肪酸、または n-6/n-3 比を低下させることが重要との考えが脂質研究者から示されている (奥山 2003)。しかし、『リノール酸炎症説』を支持する疫学的証拠は不十分であり、リノール酸はむしろ心疾患を予防すると考える栄養疫学者もおり (Willett 2007)、専門家の見解は一致していない。魚由来の脂肪酸とともにリノール酸の摂取が多い日本人において、炎症との関連を解明する疫学研究が求められている。

肥満や糖尿病といった代謝疾患との関連において、飽和脂肪酸はリスクを増大させるものの、多価不飽和脂肪酸は予防的に働くことが海外の少数の研究で示唆されている (Hodge 2007)。肥満は様々な疾病の危険因子として、またアディポサイトカインを介し炎症の亢進にも働いているため、脂肪酸と肥満との関連を明らかにすることは重要である。脂肪酸組成がエネルギー摂取とは独立して体重や糖代謝に影響を及ぼしているのかどうか、疫学的な課題が残されている。

疾病予防効果が期待される多価不飽和脂肪酸だが、その一方、酸化されやすい性質のため過酸化脂質を形成しやすい。それがフリーラジカルとして働くことで遺伝子を損傷させ、発がんリスクを高めているのではないかと疑われている。この点について、特に酸化ストレスが高まった状態において、遺伝子損傷の度合いを反映する特異的バイオマーカーを用いた検証が必要である。

脂肪酸はまた免疫・アレルギー疾患との関わりにおいても注目されている。気道の慢性的炎症の存在が重視される気管支ぜん息について、脂肪酸との関連を認める報告があるものの (McKeever 2008)、研究間で結果は一致していない。

2. 研究の目的

- 1) 職域集団において、炎症性バイオマーカーである C 反応性蛋白等を測定し、血中脂肪酸組成、特に n-3 系及び n-6 系不飽和脂肪酸が炎症に及ぼす影響を明らかにする。
- 2) 上記集団において、酸化的 DNA 損傷のバイオマーカーである尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) を用い、酸化ストレス下での遺伝子損傷に対する多価不飽和脂肪酸の修飾作用について検証する。
- 3) 上記の集団及び肥満集団において、肥

満・血圧・脂質・血糖といったメタボリック危険因子及び内臓脂肪分泌物質 (アディポサイトカイン) と脂肪酸組成 (特に多価不飽和脂肪酸) との関連を明らかにする。

- 4) 気管支ぜん息患者を経時的に観察し、ぜん息症状及び肺機能の増悪への脂肪酸の関与を明らかにする。

3. 研究の方法

職域集団 550 名から同意を得て保存している血清検体を用い、炎症、酸化ストレス、インスリン抵抗性に関連する各種バイオマーカー (高感度 CRP、8-ヒドロキシデオキシグアノシン、HOMA-IR) を測定し、血中脂肪酸組成との関連について分析した。また、この集団で追跡調査を行い、脂肪酸組成の他、アディポカイン (アディポネクチン・レプチンなど) を測定した。また、介入研究に参加したメタボリック症候群該当者 100 名から得ている経時的な生体試料を用い、脂肪酸組成とメタボリック症候群の改善度合いや肥満関連バイオマーカーとの関連を調べた。さらに別の職域集団約 1,100 名において栄養疫学調査を実施し、食事からの脂肪酸摂取とヘモグロビン A1c 及びインスリン抵抗性との関連を統計的に調べた。脂肪酸組成は、血清中脂質を Folch 法にて抽出した後、薄層クロマトグラフィーにてコレステロールエステル、リン脂質、遊離脂肪酸を分離し、各分画についてガスクロマトグラフィーで分析した。脂肪酸と各種バイオマーカー及び疾病との関連を、生活習慣や他の食生活要因を調整した上で統計的に分析した。

4. 研究成果

食事からの脂肪酸摂取と炎症性マーカー (高感度 CRP) との関連を分析し、EPA や DHA といった魚油に含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸ばかりでなく、男性においてはリノール酸など n-6 系多価不飽和脂肪酸の摂取が多い群でも炎症レベルが低いことを報告した (Nutr Res 2009)。血清中の脂肪酸組成と高感度 CRP との関連を検討した結果、男性ではパルミチン酸が正の関連を、 α リノレン酸が負の関連を示すことを見出した。また、男女ともジホモγ リノレン酸が正の関連を示した (Atherosclerosis 2011)。

インスリン抵抗性マーカーとしての血清中 C-ペプチドについては、リノール酸が負の関連を、ステアリン酸・パルミチン酸・ジホモγ リノレン酸が正の関連を示した (Nutr Res 2012)。また、別の職域集団における栄養疫学調査を実施し、約 1,100 名から食生活データとともに血清サンプルの提供を受けた。この調査データから、脂肪酸摂取と糖代謝 (ヘモグロビン A1c 及び HOMA-IR) との関

連を調べ、n-6系多価不飽和脂肪酸（リノール酸）やオレイン酸の摂取が糖代謝に予防的に関連していることを明らかにした。また食事パターン分析により、植物性由来の脂肪酸を多く摂取する人では糖代謝が良好であった（PLOS One 2013）。

酸化了的遺伝子損傷のマーカーである尿中8-ヒドロキシデオキシグアノシン値は、n-3系多価不飽和脂肪酸との正の関連を認め、一方、n-6系多価不飽和脂肪酸とは負の関連を認めた（Am J Clin Nutr 2012）。n-3系多価不飽和脂肪酸は酸化を受けやすいため、血中濃度が高いと酸化ストレスが高まり、酸化了的遺伝子損傷も増大することが疑われる。循環器疾患予防において従来、n-3系多価不飽和脂肪酸は予防的に働くと考えられてきたが、近年の介入研究では否定的なデータも出されている。その理由のひとつとして酸化ストレスの上昇が関与しているのかもしれない。

循環器疾患の危険因子である血中ホモシステインとの関連では、性・年齢・施設を調整した場合にはn-3系多価不飽和脂肪酸、EPA、DHAが負の関連を示した。さらに様々な生活習慣や脂肪酸以外の栄養要因を調整したところ、DHAのみが有意な負の関連を認めた。n-6系多価不飽和脂肪酸とはいずれの関連も認めなかった（Nutr Metab 2013）。

生活習慣介入研究に参加したメタボリック症候群の男性においては、介入後に改善を認めた群は改善を認めなかった群に比べ異なる脂肪酸組成のパターンを示した。また、脂肪細胞由来のアディポカインであるアディポネクチン・レプチンなどとの関連においても、脂肪酸組成のパターンによってこれらの値は異なっていた。

なお、気管支ぜん息に関する臨床研究は呼吸器科の協力を得ることができず、実施できなかった。別途、循環器科における脂肪酸研究を支援した。

職域集団における疫学調査から得られた、脂肪酸と疾病早期バイオマーカーに関する一連の研究結果により、生活習慣病発症に密接に関わる各種病態に、脂肪酸組成及びその規定要因である脂肪酸の食事摂取や酵素が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。リノール酸などn-6系不飽和脂肪酸を含め、植物由来の脂肪酸の糖代謝や酸化了的遺伝子損傷に対する好ましい役割を示唆するデータが得られた点は予防医学上の意義がある。本研究の成果を踏まえ、今後、脂肪酸組成と糖尿病など疾病リスクとの関連を解明するための縦断研究を計画している。

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7件）

- 1) Fukuda S, Fujioka S, Hosaka S, Akita S, Kimura S, Kurotani K, Mizoue T. Relationship between arteriosclerosis obliterans and the ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 (in press) 査読あり
- 2) Kume A, Kurotani K, Sato M, Ejima Y, Pham NM, Nanri A, Kuwahara K, Mizoue T. Polyunsaturated fatty acids in serum and homocysteine concentrations in Japanese men and women: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10:41. 査読あり
- 3) Kurotani K, Kochi T, Nanri A, Tsuruoka H, Kuwahara K, Pham NM, Kabe I, Mizoue T. Plant oils were associated with low prevalence of impaired glucose metabolism in Japanese workers. *PLoS One*. 2013;8:e64758. 査読あり
- 4) Kurotani K, Sato M, Ejima Y, Nanri A, Yi S, Pham NM, Akter S, Poudel-Tandukar K, Kimura Y, Imaizumi K, Mizoue T. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr Res*. 2012;32:669-675. 査読あり
- 5) Kimura Y, Sato M, Kurotani K, Nanri A, Kawai K, Kasai H, Imaizumi K, Mizoue T. PUFAs in serum cholesterol ester and oxidative DNA damage in Japanese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1209-1214. 査読あり
- 6) Poudel-Tandukar K, Sato M, Ejima Y, Nanri A, Matsushita Y, Imaizumi K, Mizoue T. Relationship of serum fatty acid composition and desaturase activity to C-reactive protein in Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2012;220:520-524. 査読あり
- 7) Poudel-Tandukar K, Nanri A, Matsushita Y, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Mizoue T. Dietary intakes of alpha-linolenic and linoleic acids are inversely associated with serum C-reactive protein levels among Japanese men. *Nutr Res*. 2009;29:363-370. 査読あり

〔学会発表〕（計3件）

- 1) Mizoue T, Sato M, Nanri A, Kurotani K,

Kimura Y, Ota M, Imaizumi K, Mishima N. Serum fatty acid composition and depressive symptoms among Japanese men and women. International Society for Affective Disorders, London, UK, April, 2012.

- 2) 木村安美, 南里明子, 堀愛, 松下由実, 溝上哲也. 血清中の脂肪酸組成と尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシンとの関係. 第 21 回日本疫学会, 札幌, 2011 年 1 月
- 3) 城内文吾, 堀内康孝, 宮崎聖子, 南里明子, 溝上哲也, 佐藤匡央. メタボリック症候群改善を反映する血清脂肪酸指標の探索. 第 65 回日本栄養・食糧学会大会, 東京, 2011 年 5 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝上 哲也 (MIZOUE TETSUYA)

国立国際医療研究センター・臨床研究センター・部長

研究者番号：6 0 2 6 9 0 7 4

(2) 研究分担者

佐藤 匡央 (SATO MASAO)

九州大学・大学院農学研究院・准教授

研究者番号：9 0 2 9 4 9 0 9

(H21～H23 年度)