

平成 23 年 5 月 1 日現在

機関番号：14202

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890108

研究課題名（和文） 日本人中年男性における赤血球膜脂肪酸組成と潜在性動脈硬化症に関する疫学研究

研究課題名（英文） Epidemiological study on the fatty acids composition of red blood cell membrane and subclinical atherosclerosis in middle aged Japanese

研究代表者

門田 文 (KADOTA AYA)

滋賀医科大学・医学部・特任講師

研究者番号：60546068

研究成果の概要（和文）：魚介類に含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸の動脈硬化抑制作用を明らかにするため、より長期的な n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量を反映する生化学的指標、赤血球膜脂肪酸組成により動脈硬化症との関連を、地域における 40-50 歳代の一般人男性 260 人において検討した。赤血球膜脂肪酸組成の標準偏差の値は血清の値と比較して小さく、より安定した状態を反映している可能性が示唆された。日本人中年男性においては、赤血球膜の n-3 系多価不飽和脂肪酸は冠動脈石灰化と明らかな関連を認めなかった。

研究成果の概要（英文）：To clarify the anti-atherosclerotic effect of n-3 fatty acids, we investigated the relationship between sub-atherosclerosis and RBC membranous fatty acids in 260 middle-aged men living in a community. The standard deviation of n-3 fatty acids was smaller in RBC membrane than in serum, which suggested that RBC membranous fatty acids reflected stable condition. Among middle aged Japanese men, the n-3 fatty acids of RBC membrane was not related to coronary artery calcification.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	910,000	273,000	1,183,000
2010 年度	970,000	291,000	1,261,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,880,000	564,000	2,444,000

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：疫学、循環器疫学、脂質代謝、脂肪酸、潜在性動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

本邦を含む魚介類の摂取量が多い民族では虚血性心疾患が少ないことがこれまでの疫学研究で示されている。これらは魚介類に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸 (Eicosapentaenoic acid (EPA), Docosahexaenoic

acid (DHA), Docosapentaenoic acid (DPA))が中性脂肪低下作用、血小板凝集抑制作用、炎症抑制作用や不整脈抑制作用等を有するためと考えられている。日本人においてもおよそ 4 万人の地域住民を対象として、食事摂取頻度調査により推計された n-3 系多価不飽和

脂肪酸摂取量が多いと冠動脈疾患発症リスクが低下することが示されている。しかし、生化学的指標となる血清のn-3系多価不飽和脂肪酸と冠動脈疾患発症や潜在性動脈硬化症との関連をみた報告は少なく、まだ一定の見解を得ていない。n-3系多価不飽和脂肪酸の動脈硬化抑制作用を明らかにするには、より長期的なn-3系多価不飽和脂肪酸摂取量を反映する生化学的指標により動脈硬化症との関連を検討する必要がある。

生体内の各種脂肪酸は血清の他、赤血球膜や脂肪組織において測定することが可能である。これまでの疫学研究で用いられた血清の脂肪酸組成が反映するのは数週間の食事によるn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取状況であると報告されている。一方、脂肪組織における脂肪酸組成は数年間の食事による脂肪酸摂取を反映すると報告されているが、脂肪組織を採集することは侵襲的であり実施困難である。赤血球膜の脂肪酸組成はおよそ6ヶ月間のn-3系多価不飽和脂肪酸を含む一部の脂肪酸摂取状況を反映すると報告されており、赤血球膜の脂肪酸は中長期的なn-3系多価不飽和脂肪酸摂取状況の指標となると可能性がある。しかし、これまでに赤血球膜の脂肪酸組成と動脈硬化性疾患の関連を検討した報告は極めて少なく赤血球膜の脂肪酸組成と潜在性動脈硬化症の関連もいまだ明らかではない。

## 2. 研究の目的

本研究課題では赤血球膜のn-3系多価不飽和脂肪酸をはじめとする各種脂肪酸と潜在性動脈硬化症の関連を明らかにすることを目的とした。具体的には現在進行中の動脈硬化進展度追跡調査に参加する40歳代および50歳代の日本人中年男性地域住民260人を対象に赤血球膜の脂肪酸組成測定を行い、赤

血球膜脂肪酸組成、特に赤血球膜n-3系多価不飽和脂肪酸と潜在性動脈硬化症(マルチスライス CT (MDCT) による冠動脈石灰化指数および超音波装置検査による頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT))の関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究課題の対象者は潜在性動脈硬化症追跡調査 ERAJUMP 2 (後述) の参加者とした。我々は平成13年度から平成16年度に基盤研究(A) (研究代表上島弘嗣) において40歳代の日本人男性地域住民300人を対象として潜在性動脈硬化症の疫学調査を行った。これは滋賀医科大学、米国ハワイ大学およびピッツバーグ大学が共同で行う ERAJUMP 研究である。ERAJUMP 2 は先の調査参加者を対象に潜在性動脈硬化症進展度を明らかにするため、平成20年度より行っている追跡調査である。

本研究では ERA JUMP2 で採取する検体を用いて、赤血球膜の脂肪酸組成を測定し、潜在性動脈硬化症との関連を検討する。赤血球膜の脂肪酸組成の測定は凍結保存した検体を米国に輸送し、ガスクロマトグラフィーによる脂肪酸組成の測定を行った。

潜在性動脈硬化症の評価は ERAJUMP 2 において測定するマルチスライス CT (MDCT) による冠動脈石灰化指数と超音波装置検査による頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) を用いることとした。血圧、身体計測、空腹時採血による一般血液化学検査も ERAJUMP 2 において測定することとした。

## 4. 研究成果

平成20年度より開始した動脈硬化度追跡調査 ERAJUMP 2 は平成22年度内に合計260症例の調査を終了した。採取し凍結・保存した検体を米国に輸送し、赤血球膜脂肪酸

組成測定を行った。赤血球膜脂肪酸組成の測定結果に ERAJUMP 2 で収集した潜在性動脈硬化度や血圧、身体計測、一般血液化学検査結果を統合し、本申請課題で用いる解析用データセットを確定し、赤血球膜脂肪酸組成特に赤血球膜 n-3 系多価不飽和脂肪酸と潜在性動脈硬化症の関連を検討した。

(1) 赤血球膜脂肪酸組成と血清脂肪酸組成  
脂質改善薬内服者を除く 224 人についての対象者特性を表 1 に示す。赤血球膜脂肪酸組成の標準偏差の値は血清の値と比較して小さく、より安定した状態を反映している可能性が示唆された。また、赤血球膜および血清の脂肪酸組成、両者の間には強い相関関係を認めた (Pearson: 0.809 Spearman: 0.812)(表 2)。

表 1 対象者特性(平均値±標準偏差または有所見率)

対象者数	226
年齢	51.7±2.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6±3.2
腹囲 (cm)	84.6±10.1
血糖値 (mg/dl)	97.4±16.3
HbA1c (%)	5.2±0.6
総コレステロール(mg/dl)	206.8±31.2
中性脂肪 (mg/dl)	121.2±61.8
HDLコレステロール(mg/dl)	58.5±18.1
LDLコレステロール(mg/dl)	124±30.2
nonHDLコレステロール(mg/dl)	148.2±31.6
収縮期血圧 (mmHg)	126±16
拡張期血圧 (mmHg)	80±12
高血圧加療 (%)	35.4
糖尿病加療 (%)	12.8
喫煙率 (%)	40.3
飲酒率 (%)	77.4

赤血球膜脂肪酸組成	
n6 (%)	26.1±2.1
LA (%)	12.7±1.9
AA (%)	12.0±1.1
n3 (%)	12.0±1.9
EPA (%)	12.0±1.9
DHA (%)	7.5±1.0
血清脂肪酸組成	
n6 (%)	35.0±4.1
LA (%)	26.6±4.1
AA (%)	6.8±1.2
n3 (%)	8.1±2.5
EPA (%)	2.3±1.2
DHA (%)	5.0±1.3

表 2 赤血球膜と血清の脂肪酸組成の関連

脂肪酸組成	相関係数	有意確率
n6	0.80	<0.001
LA	0.78	<0.001
AA	0.61	<0.001
n3	0.80	<0.001
EPA	0.82	<0.001
DHA	0.76	<0.001

## (2) 赤血球膜脂肪酸組成と血清脂質

赤血球膜および血清の脂肪酸組成と血清脂質の関連を検討するため、線形回帰分析を用いて、血清脂質を従属変数とした赤血球膜および血清の脂肪酸組成の標準化回帰係数 ( $\beta$ ) を算出した。血清の n-3 系多価不飽和脂肪酸は総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、non-HDL コレステロールと正の関連を、中性脂肪と負の関連を認めた。一方、赤血球膜の n-3 系多価不飽和脂肪酸は LDL コレステロールのみ正の関連を認めた。LDL コレステロール以外の脂質について、それぞれの脂質を従属変数とした赤血球膜の n-3 系多価不飽和脂肪酸の標準化回帰係数の値は、血清の n-3 系多価不飽和脂肪酸の値と同様であったが、統計的有意性は認めなかった。n-3 系多価不飽和脂肪酸と冠疾患や循環器疾患の関連を検討する際に参考となる重要な知見である。

## (3) 赤血球膜 n-3 系脂肪酸組成と潜在性動脈硬化症との関連

赤血球膜および血清の n-3 系脂肪酸と冠動脈石灰化の関連を検討するため、n-3 系脂肪酸 4 分囲毎の冠動脈石灰化の有病率を共分散分析を用いて算出した。Agatston スコア 10 以上を冠動脈石灰化病変有りとした。結果、粗解析では赤血球膜 n-3 系脂肪酸割合が高い群ほど冠動脈石灰化が多く、仮説とは反対の結果を認めた。しかし、年齢等を調整するとその傾向は消失した。いずれ群も冠動脈石灰化の有病率に差を認めなかった (表 3)。ア

アラキドン酸が 10%未満の検体は酸化を受けている可能性がある。また、飲酒量は冠動脈石灰化と負の関連を認める。そのため、アラキドン酸 10%以上および飲酒量三合未満に対象者を限定して、同様の検討を行った(表 4)。すると、粗解析でも赤血球膜 n-3 系脂肪酸割合と冠動脈石灰化の関連を認めなかった。

表3 冠動脈石灰化有病率 (%)

	RBC N3 (%)			
	1st <10.92	2nd <11.93	3rd <13.41	4th 13.42=<
N	66	65	65	66
Model 1	15.2	16.9	20.0	21.2
Model 2	17.4	17.2	19.5	19.2
Model 3	16.2	19.7	20.4	17.1
Model 4	15.1	20.0	21.2	17.0

  

	serum N3 (%)			
	1st <6.3	2nd <7.98	3rd <9.47	4th 9.48=<
N	64	65	65	65
Model 1	10.9	27.7	12.3	23.1
Model 2	12.6	27.1	12.2	22.2
Model 3	11.6	28.3	11.9	22.2
Model 4	10.7	28.4	12.5	22.4

Model 1: crude  
 Model 2: Prevalence adjusted for age  
 Model 3: Prevalence adjusted for age, BML systolic blood pressure, smoking status, drinking status, HbAc, total cholesterol  
 Model 4: Prevalence adjusted for age, BML systolic blood pressure, smoking status, drinking status, HbAc, total cholesterol, triglyceride, HDL.

表4 冠動脈石灰化有病率 (%)  
 アラキドン酸10%以上かつアルコール三合未満

	RBC N3			
	1st <10.77	2nd <11.88	3rd <12.95	4th 12.96=<
N	54	53	53	54
Model 1	11.1	20.6	7.6	24.1
Model 2	13.2	20.4	6.5	23.4
Model 3	11.1	21.1	7.1	24.2
Model 4	10.4	20.7	7.6	24.7

  

	serum N3			
	1st <6.17	2nd <7.77	3rd <9.24	4th 9.24=<
N	53	53	53	54
Model 1	11.3	24.5	9.4	18.5
Model 2	12.2	23.9	10.1	17.6
Model 3	10.8	23.2	10.2	19.5
Model 4	9.2	24.6	9.4	20.5

今回我々が検討した結果では赤血球膜 n-3 系脂肪酸と冠動脈石灰化の関連を認めなかった。今回の検討の対象者は 40 歳から 50 歳代であり、冠動脈石灰化の有病率が低いことが結果に関連している可能性がある。今後、対象者の年齢層を広げて再度検討する必要がある。また、当初の予定では頸動脈硬化症

との関連も検討する予定であったが、ピッツバーグ大学で行う頸動脈硬化症の評価が間に合わず、赤血球膜 n-3 系脂肪酸との関連を検討することが出来ていない。IMT は連続量であり、冠動脈石灰化と比較して、より早期の潜在性動脈硬化症を評価することができる。今後、頸動脈硬化症の評価ができ次第、赤血球膜脂肪酸組成との関連を検討することとする。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 1 件)

門田文 他、赤血球膜脂肪酸組成と血清脂質の関連についての検討: ERA JUMP II、日本疫学会総会、平成 23 年 1 月 22 日、札幌市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

門田 文 (KADOTA AYA)

滋賀医科大学・医学部・特任講師

研究者番号: 60546068

### (2) 研究協力者

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

三浦 克之 (MIURA KATSUYUKI)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90257452

藤吉 朗 (FUJIYOSHI AKIRA)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号: 10567077