

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460783

研究課題名(和文) 地域住民における食事由来の多価不飽和脂肪酸と腎障害発症・進展に関する疫学的研究

研究課題名(英文) The epidemiological study about the association between the dietary intake of polyunsaturated fatty acids and the progression of renal impairment in a population of community-dwelling Japanese

研究代表者

深水 亜子 (FUKAMI, AKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90449926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：食事由来の多価不飽和脂肪酸(PUFA)摂取量は、10年間で 3系に比べ 6系摂取量が増加していた。農村と漁村での食事由来のPUFA摂取量や血清分画の比較では、共に相違を認めた。血清EPA/AA比は、農村に比べ漁村では有意に高値を示した。また、3系の摂取量と血清EPA値との間に有意な正の関連が認められたが、6系の摂取量と血清AA値との間には同様の関連は認められず、血清EPA/AA比を上昇させるには、食事由来の3系摂取量を増やすことが重要であることがわかった。血清3系・6系とアルブミン尿を指標とした腎障害発症についての縦断研究では、腎障害進展の予測因子とは成らない結果であった。

研究成果の概要(英文)：The dietary intake of 3 polyunsaturated fatty acids(PUFA) were increased in 10 years compared to those of 6 PUFA. Serum eicosapentanoic acid to arachidonic acid ratio (EPA/AA ratio) were significantly higher in fishing community than in farming community, because people in fishing community eat fish oil more than those in farming community. Serum EPA or DHA levels were positively correlate to the dietary intake of 3 PUFA, but there wasn't significant association between serum AA levels and the dietary intake of 6 PUFA. Therefore we revealed that it is important to eat much 3 PUFA to elevate serum EPA/AA ratios. In cross sectional study, we demonstrated that serum EPA/AA ratio was strongly associated with microalbuminuria. But serum EPA/AA ratio at baseline were not predicted of the progression of microalbuminuria in prospective study.

研究分野：疫学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 微量アルブミン尿 住民検診 栄養調査

1. 研究開始当初の背景

- (1) 1970年代にグリーンランドに居住する先住民イヌイットでは心血管病の発症が極めて少ないという事実が明らかとなり、それは彼らの食生活特にアザラシなどの魚油に豊富に含まれる n3 系不飽和脂肪酸 (エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA)) の有する抗凝固作用に起因するとの報告が発表された^{1,2}。その後、欧米では冠動脈疾患を有する患者を対象とした 20 年間の追跡調査により魚類摂取頻度が多い程、冠動脈疾患の予後を改善するなど様々な報告がなされてきた³。本邦では、高脂血症治療中の患者への高純度 EPA 製剤投与を行う介入研究 (JELIS 試験) により、冠動脈イベント発症を予防する効果のみならず、脳卒中二次予防効果や冠動脈疾患二次予防効果などが明らかとなった^{4,5}。これらの結果は、n3 系不飽和脂肪酸の抗炎症作用および抗凝固作用に起因すると考えられているが、一方、アラキドン酸をはじめとする n6 系不飽和脂肪酸には、炎症を促進する作用を有することが明らかであり、近年では、n3 系不飽和脂肪酸と n6 系不飽和脂肪酸の比 (EPA/AA 比) が、心血管病発症リスクを予知するより有効な指標であることが報告されるようになった^{6,7}。また、食事由来の不飽和脂肪酸に関する本邦における疫学的な検討は未だ少ないのが現状である。
- (2) 申請者は、これまで経年的に実施してきた離島での住民検診の受診者約 450 名を対象とした検討により、血清 EPA/AA 比の平均値がこれまで報告されている日本人平均値より高値であることや血清 EPA/AA 比が低値であるとアルブミン尿陽性である危険度が高いことを明らかとした。(2012 年 American Heart Association にて発表) 地域住民における血清 EPA/AA 比と腎障害のマーカーであるアルブミン尿との関連については初の報告である。また、同対象者に対して栄養調査も実施しており、食事由来の栄養摂取量についての検討も可能である。さらに、申請者は、同地域のほかにも経年的に住民検診を実施している地域 (田主丸研究地区) を有しており、この地域は世界七か国共同研究の日本を代表するコホートであり、約 2,000 名規模の住民検診のデータの蓄積を長年にわたり行ってきた。今後この地域での調査・検討を加えることにより、さらに大規模なデータをもとに、血清脂肪酸分画と腎障害の発症、進展についての漁村と農村の比較検討を交えて深めて行きたいと考えている。

2. 研究の目的

本研究では、食事由来の多価不飽和脂肪酸について、さらなる疫学的検討を行い、n3 系不飽和脂肪酸について、これまで明らかになってきた心血管病のみならず、慢性腎臓病 (CKD) を代表とする腎障害の予防、進展抑制のための重要なエビデンスの基盤となる研究を行う。研究期間内には、以下のことを明らかにする。

- (1) 農村と漁村における食事由来の多価不飽和脂肪酸摂取量および血清脂肪酸分画の比較：食事由来の多価不飽和脂肪酸摂取量の地域差を明らかにすること。血清脂肪酸値は食事摂取量と相関するのかが、他の因子が影響するのかを明らかにする。
- (2) 食生活の変化に伴う食事由来の多価不飽和脂肪酸摂取量の 10 年間の変化：本邦の食生活の欧米化により食事由来の多価不飽和脂肪酸摂取量が過去 10 年間でどのように変化しているかを明らかにする。
- (3) 血清 n3 系および n6 系不飽和脂肪酸と腎障害発症についての検討：血清 n3 系不飽和脂肪酸および n3/n6 系不飽和脂肪酸比は腎障害の発症を予知し、抑制する因子となり得るかを明らかにする。
- (4) 血清 n3 系および n6 系不飽和脂肪酸と腎障害進展への関連についての検討：血清 n3 系不飽和脂肪酸および n3/n6 系不飽和脂肪酸比は、腎障害の進展を抑制する因子となり得るかを明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) **住民検診の実施**：長崎県佐世保市宇久島 (漁村地区) での住民検診を実施する。40 歳以上の地域住民に対し住民検診であり、主な検診の内容は、問診 (既往歴、家族歴、内服歴、飲酒、喫煙、睡眠や生活活動量、栄養調査等の質問表を含む) や、血液検査 (血計、一般生化学検査、空腹時血糖値、インスリン値等の糖代謝、脂質代謝の検査項目、高感度 CRP、早期腎症のマーカー等)、検尿、血圧、心電図、頸動脈および心臓超音波検査、内科診察である。また、栄養調査および血清脂肪酸分画、尿中微量アルブミン等を測定する予定である。
- (2) **栄養調査の解析、検討**：田主丸町住民検診・宇久島検診で実施した food frequency 法という栄養調査について専門機関に解析を依頼し、摂取エネルギーや栄養素など詳細なデータへと解析し、食事由来の多価不飽和脂肪酸摂取量を取得する。得られた結果より、食事由来

の多価不飽和脂肪酸の過去 10 年間の推移や、田主丸（農村地区）と宇久島（漁村地区）の地域による特徴や相違点などの検討を行う。

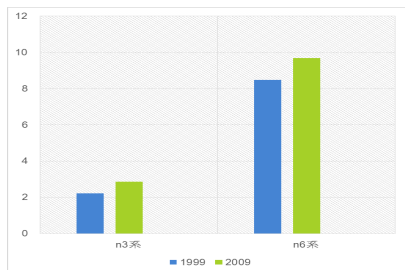
- (3) **検体の測定**：平成 21 年度に実施した田主丸住民検診の保存血清約 2,000 検体において、血清脂肪酸分画を測定する。測定には、ガスクロマトグラフィー法を用いる。

- (4) **データの解析**：
平成 11 年および 21 年の田主丸住民検診で実施した栄養調査の解析により、食事由来の多価不飽和脂肪酸についての経時の変化など疫学的検討を行う。
平成 21 年に実施した田主丸住民検診受診者の約 2,000 名の保存血清より脂肪酸分画を測定する。
平成 21 年の田主丸住民検診受診者の追跡調査を行い、血圧、採血、採尿を実施し、腎障害マーカーを測定する。
宇久島住民検診を平成 25 年度も実施し、漁村地区での栄養調査および血清脂肪酸分画を測定する。
これらより得られた結果を基に、食事由来の多価不飽和脂肪酸の経時の変化や農村地区と漁村地区との地域による相違など疫学的な調査検討を行う。
多価不飽和脂肪酸と腎障害の発症、進展についての縦断的疫学検討を行う。

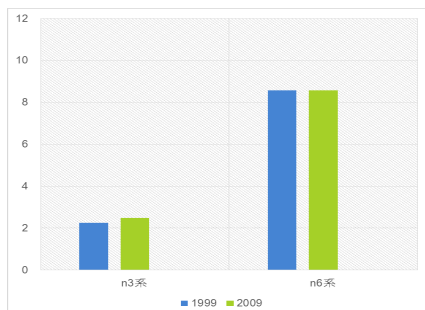
4. 研究成果

- (1) 平成 11 年および 21 年の田主丸住民検診で実施した栄養調査の解析により、食事由来の多価不飽和脂肪酸についての経時の変化について

男性

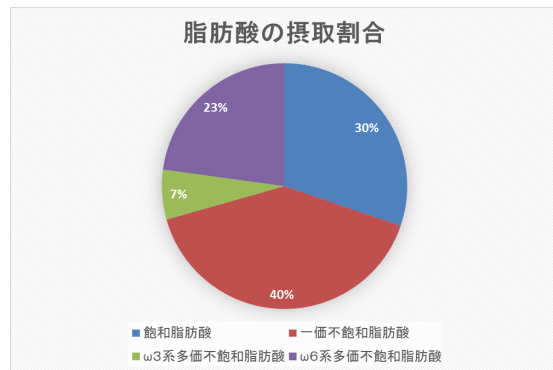


女性



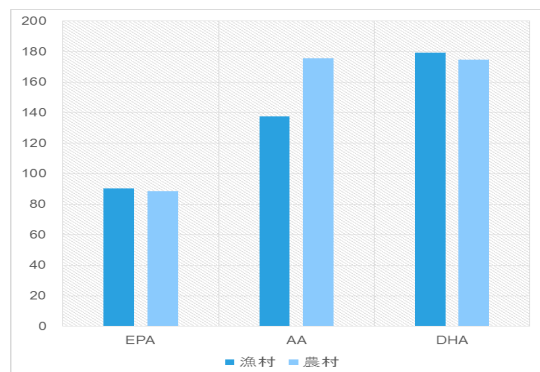
10 年前と比較して、n3 系および n6 系多価不飽和脂肪酸の摂取量は男女とも増加していることがわかるが、特に男性において、n6 系多価不飽和脂肪酸の摂取量の増加が目立っていることが分かった。

- (2) 平成 21 年に実施した田主丸住民検診受診者の約 2,000 名の保存血清より脂肪酸分画の検討について
田主丸住民検診受診者 1943 名を対象とした栄養調査の結果、総カロリーに占める各栄養素の割合は、糖質約 60%、脂質約 24%、たんぱく質約 16%であった。さらに、食事由来の脂肪酸の摂取割合は、下記のグラフのごとく飽和脂肪酸 30%、一価不飽和脂肪酸 40%、3 系多価不飽和脂肪酸 7%、6 系多価不飽和脂肪酸 23%であった。

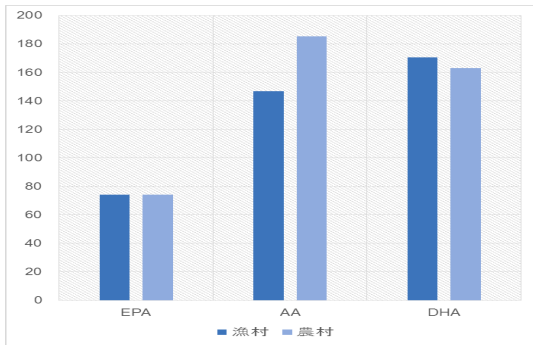


- (3) 血清脂肪酸分画の漁村（宇久島）と農村（田主丸）との比較（H21 年度検診より）について

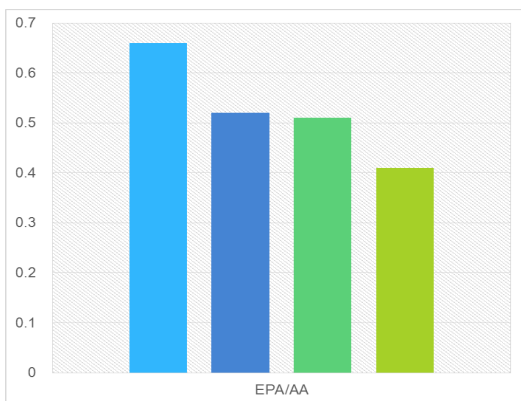
男性



女性



EPA/AA 比 (3/ 6 多価不飽和脂肪酸比)
 についての漁村と農村の比較



漁村 農村 漁村 農村
 男性 女性

血清 EPA/AA 比 (3/ 6 多価不飽和脂肪酸比) は、男性・女性ともに、農村に比べて漁村において有意に高値をしめた。また、血清 EPA/AA 比と食事由来の 3/ 6 多価不飽和脂肪酸摂取量とは正の相関関係を認めた。

(4) 食事による脂肪酸分画の摂取量の漁村 (宇久島) と農村 (田主丸) との比較 (H21 年度検診より) について

農村と漁村における食習慣や生活習慣の相違から、食事由来の多価不飽和脂肪酸摂取量には、漁村において 3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量が若干多い傾向が認められたが、有意な相違ではなかった。

食事由来の 3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量と血清 EPA・DHA 値は正の相関関係が認められたが、6 系 3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量と血清 AA 値との間には正の相関関係は認められなかった。

(5) 多価不飽和脂肪酸と腎障害の発症、進展についての縦断的検討

平成 21 年に田主丸検診を受診した 1943 名について平成 25 ~ 27 年の間に追跡調査を施行

し、血圧や尿アルブミンの検査を実施した。126 名が既に死亡されており、約 900 名について追跡調査が可能であった。

ベースライン時・フォローアップ時ともにアルブミン尿陰性であった者は全体の 74% であった。ベースライン時にアルブミン尿陰性であったが、フォローアップ時に陽性に増悪しているものは、全体の 13%、前者の約 14% 認めた。

ベースライン時のアルブミン尿とフォローアップ時のアルブミン尿を腎障害の進展の指標として検討を行った結果、約 68% において、アルブミン尿の増加が認められた。アルブミン尿の増加に関係する因子の検討を行った結果、ベースライン時の年齢 ($p < 0.0001$)、収縮期血圧 ($p < 0.01$)、BUN ($p < 0.01$)、クレアチニン ($p, 0.05$) および空腹時血糖 ($p < 0.05$) において有意な関連が認められ、ベースライン時の血清 EPA/AA 比は有意な関連は認められなかった。さらに多変量ロジスティックス回帰分析結果、年齢および空腹時血糖値が他と独立してアルブミン尿の増加に関係することが明らかになった。

以上のことより、約 5 年間の縦断研究において、ベースライン時の血清 EPA/AA 比は、将来の腎機能増悪の予測因子とはなりえないことが示された。

< 引用文献 >

1. Dyerberq J, et al. Lancet 1978,
2. Dyerberq J, et al. Scand J Clin Lab Invest Suppl.1982
3. Kromhout D, et al. N Engl J Med 1985;312:1205-9
4. Yokoyama M, et al. Lancet 2007;369:1090-98,
5. Matsuzaki M, et al. Circulation J 2009
6. Matsuzaki M, et al. Circulation J 2009
7. Itakura H, et al. J Atheroscler Thromb 2011;18:99-107.

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 3 件)

- (1) Ako Fukami, Hisashi Adachi, Mika Enomoto, Maki Otsuka, Eita Kumagai, Sachiko Nakamura, Ayako Yoshimura, Aya Obuchi, Yume Nohara, Erika Nakao and Yoshihiro Fukumoto Association of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio with

microalbuminuria in a population of community-dwelling Japanese, Atherosclerosis. 2015 Apr;239(2):577-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.033.(査読有)

- (2) Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Yoshimura A, Obuchi A, Hori K, Nohara Y, Nakao E, Fukumoto Y: Plasma renin activity and resting heart rate in a population of community-dwelling Japanese: The Tanushimaru Study. Am J Hypertens 28(7): 894-899, 2015.7 (査読有)
- (3) Enomoto E, Adachi H, Fukami A, Yoshimura A, Obuchi A, Nakamura S, Nohara Y, Nakao E, Umeki Y, Hori K, Fukumoto Y: Circulating inflammatory and hemostatic biomarkers are associated with all-cause death and cancer death in a population of community-dwelling Japanese: the Tanushimaru Study. Clin Med Insights Cardiol 8(suppl 3): 43-48, 2015.4(査読有)

【学会発表】(計 3件)

- (1) Fukami A et al. Association of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio with microalbuminuria in a population of community-dwelling Japanese. 2016 Asian Pacific Congress of Nephrology, Perth, Australia, Sep.17-21.2016
- (2) Umeki Y, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Nohara Y, Nakao E, Hayabuchi H, Fukumoto Y: Hypoalbuminemia predicts all-cause death and cause specific death: 15-year follow-up study in a community-based cohort (Tanushimaru Study) 12th Asian Congress of Nutrition, Yokohama, Japan, May 14-18, 2015
- (3) Fukami A, Adachi H, Enomoto M, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Nakao E, Fukumoto Y.
Serum zinc-2-glycoprotein levels were associated with carotid intima media thickness in females in a population of community-dwelling Japanese. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, Italy, June 12-15, 2015

【図書】(計 0件)

【産業財産権】

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

【その他】
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

深水 亜子 (FUKAMI, Ako)
久留米大学医学部・助教
研究者番号：90449926

(2) 研究分担者

なし()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし()

研究者番号：