

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25750346

研究課題名(和文)玄米の血管機能に及ぼす影響ならびに新規血管機能改善因子の同定

研究課題名(英文)Effects of fiber-rich diet with brown rice on endothelial function

研究代表者

近藤 慶子(KONDO, KEIKO)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：20566567

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病患者28名を対象とし、玄米群(B群)および白米群(W群)を設け、2ヶ月間のRCTを行い、介入終了後、両群ともに白米食にて2ヶ月間経過観察した。食物繊維摂取量はB群でのみ介入後増加し、4ヶ月で元の摂取量まで減少した。空腹時血糖値、グリコアルブミン、LDL・総コレステロール値は介入後B群で減少し、介入終了後は元に戻った。以上のように、臨床検査値は介入終了後に元のレベルにもどったが、血管内皮機能はB群でのみ介入後改善を認め、この効果は介入終了後も持続した。以上の結果から2型糖尿病患者において玄米を用いた高繊維食は血管内皮機能を改善し、その効果は持続することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Twenty-eight patients with type 2 diabetes mellitus were randomly assigned to a brown rice (n=14) or white rice (n=14) diet and were followed for 2 months. After intervention, both groups were followed by white rice diet for 2 months. In the brown rice group, the intake of dietary fiber increased after the intervention and decreased after the follow-up period. The levels of fasting plasma glucose, glycoalbumin, and total and LDL-cholesterol improved after the intervention and returned to the baseline levels after the follow-up period in brown rice group. Endothelial function significantly improved after the intervention and these effects were sustained after the follow-up period in the brown rice group, although metabolic parameters were returned to the baseline levels after the follow-up period. This study suggested the intervention with brown rice improves endothelial function. The effect was sustained for an additional 2 months after stopping the intervention in type 2 diabetes.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：食事介入 玄米 血管内皮機能 2型糖尿病

1. 研究開始当初の背景

糖尿病、メタボリックシンドロームは近年急増しており、その原因の一つとして食生活の欧米化が考えられている。日本人の食事摂取は 1975 年代をピークにエネルギー摂取量は減少傾向にあるが、脂質摂取の増加中でも動物性脂肪増加に伴った飽和脂肪酸の増加、食物繊維の減少、単純糖質の増加といった摂取栄養素の質的变化が顕著になっている。食物繊維は食後血糖上昇を抑えることが報告されており¹⁾、観察研究では食物繊維摂取が多いほど心血管疾患死亡リスクが低いことが明らかとなっている²⁾。玄米は食物繊維を多く含有している食品の一つであり、食後血糖上昇を抑制することが報告されている³⁾。この食後血糖上昇抑制効果は食物繊維によるものと考えられているがメカニズムの詳細は不明である。一方、糖尿病では動脈硬化性疾患の発症率が高くなり、糖尿病状態では血管内皮機能が低下していることが報告されている⁴⁾。我々の施設では、ストレインゲージプレチスモグラフィ法を用い、血管機能を評価している。この方法を用いて、我々は肥満・耐糖能異常者において玄米を用いた 2 ヶ月間の食事介入が血管機能および糖・脂質代謝に及ぼす影響について検討した。その結果、2 ヶ月の介入後血管内皮機能は著明に改善し、その効果はフォローアップ後も持続していた。既報では、食物繊維の効能は、血糖降下作用、抗炎症作用、アディポサイトカインの分泌改善、腸内細菌叢の改善など様々な報告があり、玄米の血管機能改善と関連する可能性が示唆される。しかし、これらの報告は細胞レベルおよび動物レベルでの検討、あるいは疫学的観察研究のものがほとんどであり、ヒトを対象とした介入研究による報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究では、動脈硬化リスクの高い糖尿病患者を対象とし、玄米を用いた食事介入が血管内皮機能を改善するかどうか、またこの効果は玄米介入終了後も持続するかどうかを検討する事を目的とした。さらに、血管内皮機能改善のレガシーエフェクトに注目し、腸内細菌叢の変化や抗炎症作用など、介入により比較的長期に変化が持続する可能性のある因子の解析を行った。

3. 研究の方法

本学附属病院に外来通院中の 2 型糖尿病患者を対象とし、主食の種類別に玄米群あるいは白米群を設け、2 ヶ月間のランダム化比較試験 (RCT) を実施した。さらに、血管内皮機能のレガシーエフェクトを評価するため、RCT 終了後 2 ヶ月間、両群ともに白米食にてフォローした (図 1)。

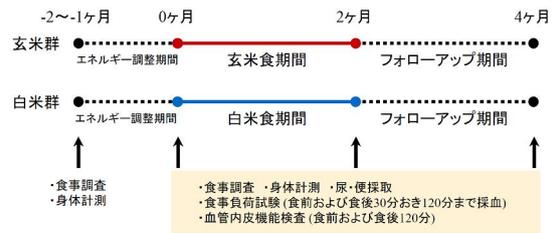


図1 試験デザイン

試験期間と試験内容は以下のとおりである。

① エネルギー調整期間(試験開始前 1-2 ヶ月間)

通常の栄養指導を行い、糖尿病ガイドラインに準じた食事摂取期間とする。

② 玄米食または白米食(通常食)期間(2 ヶ月間)

エネルギー調整期間終了後、被験者を玄米食群は玄米ごはんを、白米食群は白米ごはんを宅配にて提供し、主食を置き換える。主食量は各個人の設定エネルギー量により調整する。

③ フォローアップ期間(2 ヶ月間)

玄米食または白米食期間後、①の期間と同様、エネルギー調整期間を設ける。

0 ヶ月、2 ヶ月、4 ヶ月に食事負荷試験を実施した。負荷食として、玄米群は玄米、白米群は白米を各 250kcal 分とした。負荷前および負荷後 120 分に前腕部反応性充血を用いたストレインゲージプレチスモグラフィ法により血管機能を測定した (図 2)。また、血液 (負荷前および負荷後 30 分おきに 120 分まで)・尿・便を採取し、炎症マーカー、酸化ストレスマーカー、腸内細菌叢などを測定し、血管内皮機能の改善およびキャリーオーバー効果との関連因子を検討した。

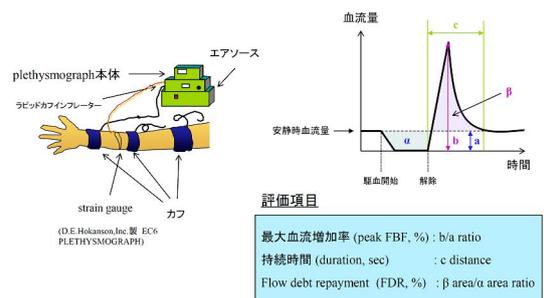


図2 前腕部反応性充血を用いたStrain-gauge plethysmography (血管内皮機能検査)

4. 研究成果

①対象者の特性

図 3 に対象者のフローを示す。選定基準に合致した 2 型糖尿病患者 117 名のうち 29 名がエントリーした。研究期間中、1 名がドロップアウトし 28 名を解析対象とした。白米群の 1 名は安静時振戦のため血管内皮機能の評価が困難であったため、血管内皮機能の解析は 27 名で行った。

男性は玄米群・白米群ともに9名(64%)であった。平均年齢は玄米群65.2歳、白米群68.1歳、平均糖尿病罹病期間は玄米群16.3年、白米群14.2年であった(表1)。

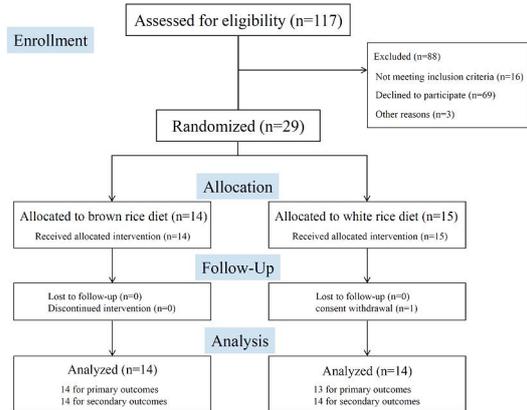


図3 対象者フロー

表1 対象者特性

	玄米群 (n=14)	白米群 (n=14)
男/女 (n)	9/5	9/5
年齢 (歳)	65.2±8.7	68.1±6.8
服薬状況 (n [%])		
経口血糖降下薬	11 (78.6)	14 (100)
脂質改善薬	5 (35.7)	8 (57.1)
降圧薬	3 (21.4)	4 (28.6)
糖尿病罹病期間 (年)	16.3±10.1	14.2±7.3

②栄養摂取量の変化

栄養摂取量の変化を表2に示す。エネルギーおよび3大栄養素の摂取量は研究期間中を通して両群ともに変化を認めなかった。また、ビタミンB1、マグネシウムなどの微量栄養素摂取量も両群ともに変化しなかった。一方、総食物繊維摂取量は玄米群でのみ試験前に比べ介入中約1.4倍増加し、終了後4ヶ月では元の摂取量まで減少した(13.9 vs 19.5 vs 13.0g/day)。

表2 栄養摂取量の変化

		0M	2M	4M	0-2M (95%CI)	0-4M (95%CI)
エネルギー (kcal/day)	玄米群	1819	1871	1783	51.7 (-77.8 to 181.2)	-36.1 (-132 to 59.9)
	白米群	1777	1805	1760	27.7 (-101.8 to 157.2)	-17.8 (-113.8 to 78.1)
たんぱく質 (%kcal)	玄米群	16.3	15.8	15.7	-0.5 (-1.7 to 0.7)	-0.6 (-1.6 to 0.5)
	白米群	16.8	16.1	16.4	-0.7 (-1.9 to 0.5)	-0.4 (-1.5 to 0.6)
脂質 (%kcal)	玄米群	25.5	27.2	27.0	1.8 (-1.3 to 4.8)	1.5 (-1.2 to 4.1)
	白米群	24.6	24.9	25.1	0.3 (-2.7 to 3.4)	0.5 (-2.2 to 3.2)
炭水化物 (%kcal)	玄米群	54.2	52.9	53.2	-1.3 (-5.1 to 2.6)	-1 (-4.7 to 2.7)
	白米群	53.9	55.6	53.0	1.7 (-2.1 to 5.6)	-0.9 (-4.6 to 2.8)
総食物繊維 (g/day)	玄米群	13.9	19.5	13.0	5.6 (3.8 to 7.4)	-0.9 (-2.8 to 0.9)
	白米群	16.5	15.3	16.2	-1.2 (-2.9 to 0.6)	-0.3 (-2.2 to 1.5)
不溶性食物繊維 (g/day)	玄米群	9.9	14.1	9.3	4.1 (2.8 to 5.5)	-0.7 (-2 to 0.7)
	白米群	12.2	11.3	11.7	-0.9 (-2.3 to 0.5)	-0.5 (-1.8 to 0.9)
水溶性食物繊維 (g/day)	玄米群	3.1	4.6	2.8	1.6 (1.2 to 2)	-0.3 (-0.8 to 0.2)
	白米群	3.7	3.1	3.4	-0.5 (-1 to -0.1)	-0.2 (-0.7 to 0.3)

③体重および代謝パラメータの変化(表3)

体重および血圧は両群ともに試験期間中、変化を認めなかった。HbA1cは、両群ともに2ヶ月後、4ヶ月後減少したが統計学的に有意な変化ではなかった(玄米群:6.7 vs 6.5 vs 6.5%, 白米群:6.8 vs 6.7 vs 6.6%)。空腹時血糖値(玄米群:122 vs 114 vs 122mg/dl, 白米群:127 vs 126 vs 130mg/dl)およびグリコアルブミン(玄米群:17.0 vs 16.7 vs 17.0%, 白米群:18.0 vs 18.2 vs 18.0%)は2ヶ月の介入後玄米群で減少し、介入終了後は元のレベルに戻った。また、LDL(玄米群:134 vs 109 vs 123mg/dl, 白米群:111 vs 111 vs 108mg/dl)・総コレステロール値(玄米群:197 vs 189 vs 196mg/dl, 白米群:189 vs 189 vs 187mg/dl)は介入後玄米群で減少し、介入終了後は元に戻った。高感度CRPは玄米群で2ヵ月後、4ヶ月後に減少した(874 vs 500 vs 534ng/ml)。

表3 体重および代謝パラメータの変化

		0M	2M	4M	0-2M (95%CI)	0-4M (95%CI)
体重 (kg)	玄米群	63.2	62.6	62.8	-0.6 (-1.1 to 0)	-0.4 (-1.2 to 0.5)
	白米群	66.3	66	66.1	-0.3 (-0.8 to 0.3)	-0.2 (-1 to 0.7)
SBP (mmHg)	玄米群	121.9	119	120.3	-4.8 (-11.6 to 1.9)	-1.6 (-9.5 to 6.2)
	白米群	124.9	120.1	125.7	-2.9 (-9.7 to 3.8)	0.8 (-7.1 to 8.6)
DBP (mmHg)	玄米群	70.7	68.4	68.6	-2.3 (-5.5 to 0.9)	-2.1 (-6.1 to 1.8)
	白米群	69.1	69	70.6	-0.1 (-3.3 to 3)	1.5 (-2.5 to 5.5)
空腹時血糖値 (mg/dL)	玄米群	122.3	114.4	121.7	-7.9 (-16 to 0.1)	-0.6 (-9.1 to 8)
	白米群	126.6	125.6	129.9	-1.1 (-9.1 to 7)	3.2 (-5.3 to 11.8)
HbA1c (%)	玄米群	6.7	6.5	6.5	-0.2 (-0.4 to 0)	-0.2 (-0.5 to 0)
	白米群	6.8	6.7	6.6	-0.1 (-0.3 to 0.1)	-0.2 (-0.4 to 0.1)
グリコアルブミン (%)	玄米群	17	16.7	17	-0.4 (-1.1 to 0.4)	-0.1 (-0.8 to 0.6)
	白米群	18	18.2	18	0.2 (-0.6 to 1)	0 (-0.7 to 0.7)
LDLコレステロール (mg/dL)	玄米群	113.6	109.4	112.9	-4.2 (-12.4 to 4)	-0.7 (-8.1 to 6.6)
	白米群	111.3	110.6	108.2	-0.6 (-8.9 to 7.6)	-3.1 (-10.4 to 4.3)
HDLコレステロール (mg/dL)	玄米群	63.6	59.3	62.4	-4.4 (-7.8 to -1)	-1.3 (-5.4 to 2.8)
	白米群	54.6	54.2	55.8	-0.4 (-3.8 to 3)	1.2 (-2.9 to 5.3)
総コレステロール (mg/dL)	玄米群	196.9	188.9	196	-8 (-18.2 to 2.2)	-0.9 (-10 to 8.3)
	白米群	188.5	189	187.1	0.5 (-9.7 to 10.7)	-1.4 (-10.6 to 7.7)
高感度CRP (ng/mL)	玄米群	873.5	499.5	534.4	-374 (-734.9 to -13.1)	-339.1 (-668.1 to -10.1)
	白米群	351.8	471	443.1	119.2 (-241.7 to 480.1)	91.3 (-237.7 to 420.3)
Total PAI-1 (ng/mL)	玄米群	17.6	15.5	16.1	-2.1 (-5.9 to 1.8)	-1.5 (-6.3 to 3.3)
	白米群	16.3	16.2	17.4	-0.1 (-3.9 to 3.8)	-1.1 (-3.6 to 5.9)
Leptin (ng/mL)	玄米群	7.1	6.6	7.1	-0.5 (-1.6 to 0.5)	0 (-1.9 to 1.8)
	白米群	9	9.3	9.6	0.3 (-0.8 to 1.4)	0.7 (-1.2 to 2.5)
尿中8-isoprostane (ng/g·Cre)	玄米群	152.3	161.2	211.1	8.9 (-21.2 to 38.9)	58.9 (-56.6 to 174.3)
	白米群	150.9	158.9	297.2	8 (-22 to 38.1)	146.3 (30.9 to 261.8)
ADMA (μmol/L)	玄米群	0.5	0.43	0.47	-0.1 (-0.2 to 0)	0 (-0.2 to 0.1)
	白米群	0.52	0.5	0.55	0 (-0.1 to 0.1)	0 (-0.1 to 0.2)
Adiponectin (ng/mL)	玄米群	8.2	7.7	8.1	-0.5 (-1.1 to 0)	-0.1 (-0.9 to 0.8)
	白米群	7.9	8.1	8.3	0.2 (-0.3 to 0.8)	0.4 (-0.4 to 1.3)

④腸内フローラおよび血中短鎖脂肪酸濃度の変化

腸内フローラ解析の結果、玄米群でのみBifidobacterium属の増加(4.0→9.3%)およびBacteroides属(38.4→30.8%)の減少を認めた(図4)。また、短鎖脂肪酸のうち、酢酸の血中濃度は玄米群でのみ2ヶ月後有意な上昇を認め(81.7 vs 107.9 vs 77.6 μmol/l)、酪酸(1.7 vs 2.4 vs 1.5 μmol/l)、プロピオン酸(2.5 vs 3.2 vs 2.3 μmol/l)も有意ではないものの、上昇した。これらの濃度はいずれも4ヶ月後に減少した(表4)。

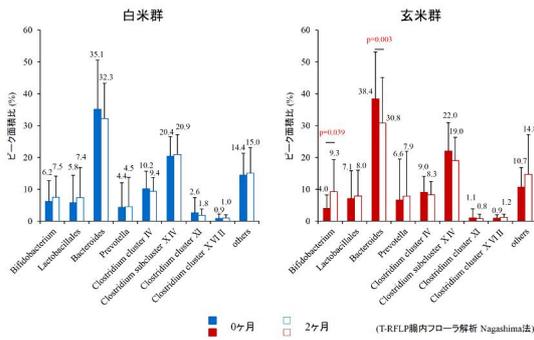


図4 腸内細菌叢の変化

表4 血中短鎖脂肪酸濃度の変化

		0M	2M	4M	0-2M (95%CI)	0-4M (95%CI)
酢酸 ($\mu\text{mol/L}$)	玄米群	81.7	107.9	77.6	26.1 (11.7 to 40.5)	-13.1 (-31.4 to 5.3)
	白米群	93.6	85.4	80.6	-8.3 (-22.7 to 6.1)	-4.1 (-22.4 to 14.3)
酪酸 ($\mu\text{mol/L}$)	玄米群	1.7	2.4	1.5	0.8 (0 to 1.5)	-0.2 (-0.9 to 0.6)
	白米群	1.6	1.6	1.4	0 (-0.8 to 0.7)	-0.2 (-1 to 0.6)
プロピオン酸 ($\mu\text{mol/L}$)	玄米群	2.5	3.2	2.3	0.7 (-0.2 to 1.6)	-0.2 (-1.5 to 1.1)
	白米群	2.6	2.8	3	0.1 (-0.8 to 1.1)	0.4 (-0.9 to 1.7)
イノ酸 ($\mu\text{mol/L}$)	玄米群	0.4	0.4	0.3	0 (-0.3 to 0.4)	-0.1 (-0.4 to 0.2)
	白米群	0.8	0.9	0.7	0 (-0.3 to 0.4)	-0.1 (-0.4 to 0.1)

⑤ 食事負荷試験における血糖およびインスリンの変化

食事負荷後血糖値は、玄米群（玄米負荷）で白米群（白米負荷）に比し有意に低値であった。また、食事負荷後のインスリン濃度は、玄米群で白米群に比し低値であった。この結果は、0ヶ月、2ヶ月、4ヶ月の各ポイントにおいて同様であった。一方、各群における試験期間中の変化は、両群ともに認めなかった。

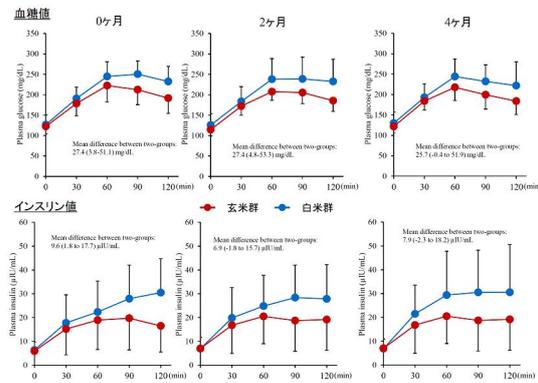


図5 食事負荷試験における血糖値およびインスリン値

⑤ 血管内皮機能の変化

血管内皮機能の評価項目である最大血流増加率（玄米群: 408 vs 527 vs 502%, 白米群: 387 vs 344 vs 409%）、持続時間（玄米群: 60 vs 69 vs 66sec, 白米群: 62 vs 61 vs 63sec）、FDR（玄米群: 46 vs 67 vs 60%, 白米群: 48 vs 42 vs 52%）はいずれも玄米群で介入後改善を認めこの効果は介入終了後も持続した。

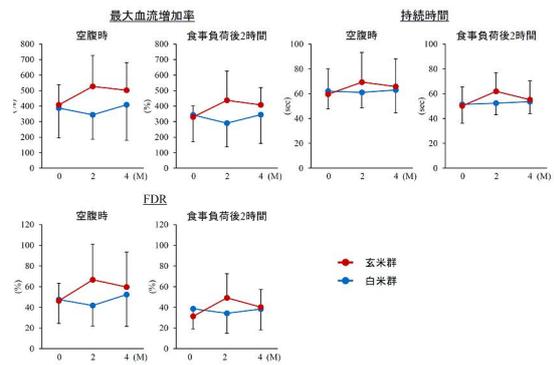


図6 血管内皮機能の変化

以上の結果から、2型糖尿病患者において玄米を用いた高繊維食は血管内皮機能を改善し、この効果は介入終了後、食物繊維摂取量が減少しているにもかかわらず持続した。高繊維食による抗炎症作用が血管内皮機能改善の *persistesnt effect* の一部を説明する可能性も考えられるが、さらなる検討が必要である。

<引用文献>

- 1) N Engl J Med. 2000; 342 (19): 1392-8
- 2) Arch Intern Med 2011; 171(12): 1061-8
- 3) J Med Invest. 2005; 52: 159-64
- 4) Circulation. 2001; 104: 191-6

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2件）

① Keiko Kondo, Katsutaro Morino, Yoshihiko Nishio, Motoyuki Kondo, Keiko Nakao, Fumiyuki Nakagawa, Atsushi Ishikado, Osamu Sekine, Takeshi Yoshizaki, Atsunori Kashiwagi, Satoshi Ugi, Hiroshi Maegawa. A Fish-Based Diet Intervention Improves Endothelial Function in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Crossover Trial. *Metabolism* 63(7): 930-40, 2014 (査読有)

② Keiko Kondo, Atsushi Ishikado, Katsutaro Morino, Yoshihiko Nishio, Satoshi Ugi, Sadae Kajiwara, Mika Kurihara, Hiromi Iwakawa, Keiko Nakao, Syoko Uesaki, Yasutami Shigeta, Hiromichi Imanaka, Takeshi Yoshizaki, Osamu Sekine, Taketoshi Makino, Hiroshi Maegawa, George L King, Atsunori Kashiwagi. A high-fiber, low-fat diet improves periodontal disease markers in high-risk subjects: a pilot study. *Nutr Res* 34(6): 491-8, 2014 (査読有)

〔学会発表〕（計7件）

① Keiko Kondo, Katsutarō Morino, Atsushi Ishikado, Keiko Nakao, Fumiyuki Nakagawa, Fumio Nikami, Osamu Sekine, Ken-ichi Nemoto, Makoto Suwa, Motonobu Matsumoto, Taketoshi Makino, Atsunori Kashiwagi, Satoshi Ugi, Hiroshi Maegawa. Post-prandial Improvement in Endothelial Function by Brown Rice Diet Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The 75th American Diabetes Association, June 2015, Boston, MA, America

② 近藤慶子, 森野勝太郎, 石角 篤, 中尾恵子, 中川史之, 仁神史生, 関根 理, 根本憲一, 諏訪 淳, 松本元伸, 牧野武利, 柏木厚典, 卯木智, 前川 聡. 糖尿病患者において玄米を用いた高繊維食は血管内皮機能を改善する. 第55回 日本糖尿病学会年次学術総会, 2015年5月21-24日, 山口

③ Keiko Kondo, Katsutarō Morino, Yoshihiko Nishio, Motoyuki Kondo, Keiko Nakao, Fumiyuki Nakagawa, Atsushi Ishikado, Osamu Sekine, Takeshi Yoshizaki, Atsunori Kashiwagi, Satoshi Ugi, Hiroshi Maegawa. A Fish-Based Diet Intervention Improves Endothelial Function in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus: A Lipidomics Approach to Understand the Mechanisms. The 50th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 15-19 September 2014, Vienna, Austria

④ 近藤慶子, 西尾善彦, 石角 篤, 森野勝太郎, 中尾恵子, 仁神史生, 上崎聖子, 関根理, 根本憲一, 今中宏真, 松本元伸, 牧野武利, 柏木厚典, 卯木 智, 前川 聡. 糖尿病患者において高繊維食は血管内皮機能を改善する. 第34回 日本肥満症治療学会学術集会, 2014年7月4-5日, 滋賀

⑤ Keiko Kondo, Katsutarō Morino, Atsushi Ishikado, Keiko Nakao, Fumio Nikami, Osamu Sekine, Ken-ichi Nemoto, Motonobu Matsumoto, Taketoshi Makino, Atsunori Kashiwagi, Satoshi Ugi, Hiroshi Maegawa. Improvement of Endothelial Function by Brown Rice Diet was Associated with Change of Gut Microflora Composition in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The 74th American Diabetes Association, 13-17 June 2014, San Francisco, CA, America

⑥ 近藤慶子, 森野勝太郎, 石角 篤, 中尾恵子, 仁神史生, 関根 理, 根本憲一, 松本元伸, 牧野武利, 柏木厚典, 卯木 智, 前川 聡. 玄米を用いた高繊維食は糖尿病患者の血管内皮

機能を改善する. 第54回 日本糖尿病学会年次学術総会, 2014年5月22-24日, 大阪

⑦ 近藤慶子, 森野勝太郎, 石角 篤, 中尾恵子, 仁神史生, 関根 理, 吉崎 健, 松本元伸, 牧野武利, 柏木厚典, 卯木 智, 前川 聡. 玄米を用いた高繊維食が血管機能に及ぼす影響. 第17回 日本病態栄養学会年次学術集会, 2014年1月11-12日, 大阪

〔図書〕 (計1件)

① 近藤慶子, 森野勝太郎, 三浦克之, 前川聡. 日本医療企画. 肥満・糖尿病患者における高食物繊維食の効果. ヘルスケアレストラン. 2014年, 第22巻第12号, p.16-17

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 慶子 (KONDO KEIKO)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号: 20566567