

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460847

研究課題名(和文)小児におけるインスリン抵抗性と摂取する脂肪酸の種類との関連の検討

研究課題名(英文)Eicosapentaenoic Acid/Arachidonic Acid Ratio and Insulin Resistance in Japanese Junior High School Students

研究代表者

西村 理明(Nishimura, Rimei)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20343535

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)：EPA/AA比は、心血管疾患の危険因子であるが、アジア人小児における報告はない。新潟県津南町における2015～2017年度の中学3年生で、本人ならびに保護者の同意を得た175人(男児/女児115/60人)を対象とし、EPA/AA比と、インスリン抵抗性指数を調査した。EPA/AA比[中央値(25-75%)]は0.13(0.09-0.16)、インスリン抵抗性指数は1.7(1.4-2.2)であった。男女のEPA/AA比は0.12(0.09-0.16) / 0.13(0.09-0.16)で、有意差を認めなかった($p=0.375$)。インスリン抵抗性とEPA/AA比に有意な相関関係を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：The eicosapentaenoic acid (EPA)/arachidonic acid (AA) ratio in adults is known to be an independent risk factor for cardiovascular disease. However, very few reports are available on the EPA/AA ratio in Asian children. An epidemiological study was conducted to investigate the EPA/AA ratio and insulin resistance in 175 (115 boys and 60 girls) ninth-graders in Tsunan Town, Niigata Prefecture in Japan. The medians and interquartile ranges in the participants were as follows: EPA/AA ratio, 0.13 (0.09-0.16) and HOMA-IR, 1.7 (1.4-2.2). EPA/AA ratio was not significantly different between the boys and girls at 0.12 (0.09-0.16) and 0.13 (0.09-0.16) ($P = 0.375$). There was no significant correlation between EPA/AA ratio and HOMA-IR. The present study appears to suggest that EPA levels are likely to be high not only in adults but in adolescents in East Asia.

研究分野：疫学

キーワード：脂肪酸分画 インスリン抵抗性 小児

1. 研究開始当初の背景

わが国における死因の第2位と第3位は脳血管疾患と虚血性心疾患であり、これらは動脈硬化に起因する。その危険因子である高血圧・糖尿病発症のリスク因子である肥満の発現は小児期、特に思春期前後にさかのぼるとする報告が続いている(Whitaker R, et al. N Engl J Med 1997; 337:869-873)。また、思春期前まで非肥満の小児が、思春期以降に肥満になることが将来の心血管疾患の危険因子であることも指摘されている(Barker D, et al. N Engl J Med 2005; 353:1802-1809)。我が国においても、生活習慣の欧米化により、小児肥満が年々増加している。そして、小児期からメタボリック症候群が形成され、近い将来、我が国の動脈硬化性疾患の発症が若年化し、健康寿命が短縮することが危惧される。また、このことは、医療経済的にも我が国に大きな影響を与えることは間違いない。

高血圧・糖尿病そしてメタボリック症候群発症の根底にはインスリン抵抗性が存在する。しかしながら、小児において、インスリン抵抗性に焦点をあてて地域住民を対象とした正確な疫学調査を行い、その予知因子、特に食生活との関連を明らかにする研究は十分になされていない。

私達は、すでに日本の代表的な米作地域である新潟県中魚沼郡津南町において、中学3年生における同意の得られた全生徒を対象として、空腹時血糖値とインスリン値を測定しインスリン抵抗性を評価してきた。しかし、インスリン抵抗性ありと診断された児童において肥満を認めたのは男女ともに25%未満であった(Nishimura R, et al. J Diabetes Investig. 2017; 8: 672-676)。つまり、我が国の小児においては肥満とインスリン抵抗性の関連は強くない。そこで、関連する因子を検討するため、インスリン抵抗性が強い児童を対象に調査を行ったところ、食習慣(偏食、糖の過剰摂取等)との密接な関

連が示された。

ドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)に代表される ω -3不飽和脂肪酸には抗炎症作用があることが知られていたが、これまでそのメカニズムは不明であった。近年、 ω -3不飽和脂肪酸は、G蛋白質共役受容体の1つであるGPR120を介してマクロファージ誘導性の炎症反応を抑え、さらにこの炎症反応が引き起こすとされるインスリン抵抗性も改善できることが報告された(2)。

以上より、山間部の児童における不飽和脂肪酸の摂取量が、インスリン抵抗性と関連している可能性を考えた。摂取している脂肪酸の偏りとインスリン抵抗性の関連が明らかになれば、将来の生活習慣病の発症予防につなげることができる。しかし、このような視点から、小児のインスリン抵抗性と摂取している脂肪酸の種類に関連を検討した研究は、現在の所、皆無である。

また、EPAは食生活(特に魚の摂取)と関連があるため、民族性による違いが報告されているが、アジア人小児を対象としたEPA/AA比に関する報告はない。そこで我々は、日本の代表的な米作地域である新潟県中魚沼郡津南町において、中学3年生のEPA/AA比の分布を調査した。

2. 研究の目的

成人の高血圧・糖尿病の発症には肥満とインスリン抵抗性が深く関与する。海外では、思春期から顕在化した肥満が、成人時の肥満に高率に移行すると報告されているが、私達は、中学生におけるインスリン抵抗性の存在が、必ずしも肥満と関連しないことを報告した。そしてインスリン抵抗性が高い児童を対象に調査したところ、食習慣がインスリン抵抗性に寄与している可能性が示された。一方、近年、不飽和脂肪酸の摂取が耐糖能の悪化を予防する可能性が示されてい

る。

そこで本研究では、新潟県の山間部の長寿町の小児において、インスリン抵抗性と摂取している脂肪酸との関連を調査し、食習慣、特に摂取する脂肪酸の種類に介入することで、生活習慣病の発症予防に寄与できるか否か検討することを目的とする。

3. 研究の方法

新潟県中魚沼郡津南町には中学校が1校あり、各学年の生徒数は約100人である。津南町における2015～2017年度の中学三年生の健診対象者のうち、本人ならびに保護者の同意を得た児童175人(男児/女児115/60人、65.7/34.3%)を対象とした。

本研究では本人ならびに保護者より同意を得られた児童を対象に、採血による空腹時のインスリン値、血糖値、インスリン抵抗性指数、HbA1c値、脂肪酸分画およびEPA/AA比(*詳細は後述)、さらに身長・体重、血圧の測定等を行い、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-R指数を求め、摂取している脂肪酸の種類との関連を検討した。

*脂肪酸分画は、血中のエイコサペンタエン酸(EPA)、アラキドン酸(AA)、ジホモ-リノレン酸、ドコサヘキサエン酸を測定する。EPA/AA比であるが、EPAは、サバなどの青身魚に多く含まれ、AAは飼料で植物由来のリノール酸を摂取する豚や牛の肉に多く含まれ、かつこれらは食事由来の脂肪酸であるため、これらの比は摂取している脂肪酸の指標となる。

さらに、2017年度において、肥満度よりインスリン抵抗性と関連すると考えられる、体脂肪率を体組成計(INBODY 270)にて測定し、体脂肪率とEPA/AA比の関連についても検討した。

すべての値は中央値(25-75パーセンタイル)で示し、男女間の値をMann-Whitney検定を用いて検討した。また、相関に関しては、

Pearsonの相関係数を使用した。

4. 研究成果

測定結果の中央値(25-75パーセンタイル)はそれぞれ、EPA/AA比 0.13(0.09-0.16)、TC 160(140-175)mg/dl、TG 56(39-73)mg/dl、HDL-C 62(52-69)mg/dl、肥満度 -0.8(-7.5-9.4)%、空腹時血糖値 94(90-98)mg/dl、HbA1c 5.4(5.2-5.6)%、インスリン抵抗性指数1.7(1.4-2.2)であった。男児のEPA/AA比は0.12(0.09-0.16)で、女児は0.13(0.09-0.16)であった。

男女間で比較すると、TC(男児/女児) 154(137-167)/172(155-189)mg/dl, $p < 0.001$ 、HDL-C 60(52-66)/63(55-73)mg/dl, $p = 0.023$ 、インスリン抵抗性指数 1.6(1.3-2.1)/1.9(1.5-2.5), $p = 0.044$ は女児で有意に高く、空腹時血糖値 95(91-99)/92(89-96)mg/dl, $p = 0.005$ は男児で有意に高かった。EPA/AA比は男女間で有意差を認めなかった($p = 0.375$)。

2017年度において、体脂肪率を測定できたのは、男児40名、女児15名であり、体脂肪率はそれぞれ、14.5(12.3-18.5)%、31.6(28.2-34.5)%と女児で有意に高かった。男女ともに、体脂肪率とEPA/AA比、ならびにインスリン抵抗性指数との間に有意な相関を認めなかった。EPA/AA比と有意な正の相関関係にあるのは、男女ともにHDLであった(相関係数はそれぞれ、0.427, 0.485)。これは、中学生においてもより健康的な食生活が、EPA/AA比と関連している可能性を示唆している可能性がある。

本研究は日本人中学3年生を対象としたEPA/AA比の分布を示した初めての報告である。欧州の2～9歳の小児1401人を対象とした報告では、EPA/AA比の平均値 \pm SDは男児/女児 0.03 \pm 0.01/0.03 \pm 0.01と本研究より低かった(4)。また、欧州の小児958人(平

均年齢10.2歳)を対象とした別の報告では、EPA/AA比の中央値(25-75パーセンタイル)は男児/女児 0.06(0.05-0.08)/ 0.06(0.05-0.08)とこちらも本研究より低値であった(5)。EPA値は魚の摂取量と関連があり、民族差として東アジア人が高値であると報告されている(Lancet. 2007;369:1090-1098)。17歳を対象とした検討でも同様の報告がある(6)。対象年齢が研究ごとに異なり単純比較はできないが、本研究の結果と過去の欧州の報告の結果から(4-6)、成人だけでなく青年期でも東アジア人でEPA値が高い可能性が考えられる。

日本人を対象とした報告は、成人におけるEPA/AA比と生活習慣病に関する疫学調査として農村地域で行われた久山町研究がある(7)。40歳以上の約3000人を対象としたEPA/AA比の中央値は0.41であった。また、EPA/AA比<0.25で全死亡率および心血管疾患による死亡率が上昇すること報告された。久山町研究と本研究の結果と比較すると、津南町の小児におけるEPA/AA比は極めて低く、魚の摂取が少ない可能性がある。しかし、欧州の小児を対象とした報告でもEPA/AA比は成人より低値となっている(4, 5)。成人と小児ではEPA/AA比の正常値が異なる可能性があり、値の評価方法に注意する必要があると考える。

本研究は横断研究であり、小児期のEPA/AA比と将来の心血管疾患疾患との関連は評価できない。今後、小児期のEPA/AA比の意義や評価方法が明らかになることが望まれる。

引用文献

1) Nishimura R, Sano H, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Ebara F, Matsudaira T, Ishikawa S, Sakamoto T, Tajima N, Utsunomiya K. Population-based cross-sectional study on insulin resistance and insulin-secretory capacity in Japanese school children. *J Diabetes Investig.* 2017;

8: 672-676.

2) Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010 Sep 3;142(5):687-98.

3) Ninomiya T, Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Ozawa M, Yoshida D, et al. Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis.* 2013;231:261-267.

4) González-Gil EM, Santabárbara J, Siani A, Ahrens W, Sioen I, Eiben G, et al. Whole-blood fatty acids and inflammation in European children: the IDEFICS Study. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:819-823.

5) Harris C, Demmelmair H, von Berg A, Lehmann I, Flexeder C, Koletzko B, et al. Associations between fatty acids and low-grade inflammation in children from the LISAPLUS birth cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71:1303-1311.

6) Gopinath B, Moshtaghian H, Flood VM, Louie JC, Liew G, Burlutsky G, et al. Pattern of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and fish consumption and retinal vascular caliber in children and adolescents: A cohort study. *PLoS One.* 2017;12:e0172109.

7) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369:1090-1098.

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)

1) Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, Inoue K, Hach T, Salsali A, Lund SS, Broedl UC. Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:11.

2) Nishimura R, Osonoi T, Kanada S, Jinnouchi H, Sugio K, Omiya H, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Effects of luseogliflozin, a sodium-glucose

co-transporter 2 inhibitor, on 24-h glucose variability assessed by continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:800-4.

3) Nishimura R, Omiya H, Sugio K, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin improves glycaemic control, assessed by continuous glucose monitoring, even on a low-carbohydrate diet. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 702-6.

4) 西村理明, 田嶋 尚子, 泉 和生, 林野 泰明, 折笠 秀樹, 野田 光彦ほか 糖尿病データベース構築委員会, 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究 1 型糖尿病のベースラインデータ JDCP study 2 . 糖尿病 2015; 58: 426-436.

5) Nishimura R, Sano H, Shirasawa T, Matsudaira T, Miyashita Y, Ochiai H, Kokaze A, Tajima N, Utsunomiya K. Changes in the Composition of Adiponectin Fractions over a 3-Year Period in Children: A Population-Based Cohort Study. *Child Obes.* 2016; 12: 440-445.

6) Nishimura R, Omiya H, Sugio K, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin improves glycaemic control, assessed by continuous glucose monitoring, even on a low-carbohydrate diet. *Diabetes Obes Metab.* 2016: 18:702-6.

7) Nishimura R, Izumi K, Hayashino Y, Origasa H, Noda M, Ueki K, Tajima N, A large-scale observational study to investigate the current status of diabetes complications and their prevention in Japan: research outline and baseline data for type 1 diabetes? *JDCP study 2, Diabetol Int* 2016; 7: 4-11.

8) Nishimura R, Sano H, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Ebara F, Matsudaira T, Ishikawa S, Sakamoto T, Tajima N, Utsunomiya K. Population-based cross-sectional study on insulin resistance and insulin-secretory capacity in Japanese school children. *J Diabetes Investig.* 2017; 8: 672-676.

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[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

西村理明 (Nishimura, Rimei)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号:20343535