

氏 名	荒 木 理 沙
学 位 の 種 類	博士（学術）
学 位 記 の 番 号	乙第 60 号
学位授与年月日	2014（平成 26）年 2 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	動脈硬化の新規危険因子候補である高ホモシステイン血症の効果的な予防及び改善のための食事摂取法に関する研究
論 文 審 査 委 員	主査 丸山千壽子（人間発達学専攻 教授） 副査 本間 健 （人間発達学専攻 教授） 副査 五関正江 （人間発達学専攻 教授） 副査 梅垣敬三 （独立行政法人国立健康・栄養研究所 情報センターセンター長）

論 文 の 内 容 の 要 旨

血中ホモシステイン（Hcy）濃度の上昇は、血管内皮障害や平滑筋細胞増殖を介して動脈硬化促進的に作用する。欧米諸国では高 Hcy 血症が動脈硬化の危険因子とされ、Hcy 代謝に必要な葉酸等のビタミン B 群欠乏や MTHFR 遺伝子多型等の遺伝素因のほか、加齢や性別、喫煙等の影響が明らかにされている。日本ではまだ高 Hcy 血症が動脈硬化の確立された危険因子とみなされていないが、食生活の欧米化に伴い今後日本でも高 Hcy 血症が増加する可能性が危惧される。そこで、高 Hcy 血症の効果的な予防及び改善のための食事摂取法に関する検討を行なった。

本研究は序章と第 1 章：日本人を対象とした調査研究 [研究 1-3]、第 2 章：介入研究 [研究 4] および培養細胞を用いた実験研究 [研究 5]、総括で構成される。

第 1 章 日本人における高 Hcy 血症の実態及び血中 Hcy 濃度と Hcy 代謝に関わる諸因子に関する検討

日本人の血中 Hcy 濃度に関するデータは少なく、動脈硬化のリスクが高いとされる男性や糖尿病患者の Hcy 代謝指標について、食習慣や遺伝素因の関連をあわせて検討した報告はない。わが国では葉酸の主な供給源となる野菜摂取量が特に 20-40 代で少なく、高 Hcy 血症に対する予防的措置を講じるために実態について把握する意義は大きい。そこで、20 代 [研究 1] 及び 30-40 代 [研究 2] 勤労男性と 2 型糖尿病患者 [研究 3] を対象として断面調査を実施した。

研究 1 では対象とした 20 代勤労男性の約 1 割が軽度-中等度高 Hcy 血症であり、MTHFR 遺伝子多型変異ホモ型である TT 型の Hcy 濃度が高く、葉酸濃度が低いことが明らかであった。MTHFR 遺伝子多型で調整して Hcy 代謝指標と食習慣の関連を検討すると、主成分分析で抽出された野菜、海藻、きのこ・こんにゃく、果物、大豆・大豆製品、大豆以外の豆・豆製品、魚で構成される“日本食パターン”スコアと Hcy 濃度が逆

相関、葉酸濃度が正相関を示し、これらの食品の複合的摂取が高 Hcy 血症予防に有用である可能性が示唆された。

研究 2 で対象とした 30-40 代勤労男性では軽度-中等度高 Hcy 血症者が約 3 割と多かった。対象の Hcy 濃度と葉酸濃度は逆相関関係にあった。研究 1 の“日本食パターン”の構成食品摂取頻度得点の合計は、喫煙者で葉酸濃度と正相関を示した。中年男性の喫煙者においても“日本食パターン”を構成する食品の摂取が血清葉酸濃度の良好な維持を介して高 Hcy 血症予防に関与する可能性が示唆された。

研究 3 で対象とした 2 型糖尿病患者は全体的に Hcy 濃度が低く、葉酸と V. B12 濃度は比較的高く、この特徴は女性で顕著だった。男性は女性より海藻・きのこ、野菜、果物、大豆・大豆製品、魚の摂取頻度とこれらを組み合わせた食事パターンのスコアが低く、糖尿病の食事療法におけるこれらの食品の積極的摂取状況に性差があることが示唆された。このスコアは対象全体と男性において Hcy 濃度と逆相関を示し、2 型糖尿病患者においてもこれらの食品の複合的摂取が血中 Hcy 濃度に影響することが示された。

研究 1-3 で Hcy 代謝に対して共通に有効性が示唆された食品は、葉酸, V. B6, V. B12, V. B2 の供給源となるものであり、これらの複合的摂取は良好な Hcy 代謝維持に有用であることが示唆された。

第2章 葉酸とビタミンB2の相互作用がHcy代謝に及ぼす影響に関する検討

これまでに葉酸や V. B6, V. B12 の Hcy 低下効果は多数報告されているが、食事由来のテトラヒドロ葉酸 (THF) は V. B2 依存性の MTHFR により 5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-MTHF) に変換され Hcy の再メチル化により Hcy を低下させる。第 1 章において V. B2 の Hcy 代謝への関与も示唆されたが、V. B2 が Hcy 代謝に及ぼす影響についての研究は極めて少ない。

研究 4 では 20 代健常男性を対象とし、葉酸と V. B2 サプリメントの短期投与試験を実施した。葉酸群と葉酸&V. B2 群の血中葉酸濃度は 2 週間で顕著に上昇し、葉酸投与の即効性が確認された。しかし、血中葉酸濃度変化量は両群で差がなく、Hcy 濃度は葉酸群でのみ低下した。葉酸&V. B2 群の Hcy 低下作用は軽度であったが、総コレステロールおよび LDL-コレステロール濃度が低下傾向を示し、動脈硬化予防の観点からは、葉酸サプリメント摂取時に V. B2 を同時摂取することの有用性が示唆された。

そこで研究 5 では、Hcy の前駆体であるメチオニン (Met) の無添加及び添加条件下で、サプリメント型の 5-MTHF または食事由来型の THF と V. B2 の相互作用が肝細胞培養上清中の Hcy と葉酸濃度変化に及ぼす影響を検討した。Met 存在下の 5-MTHF 添加では Hcy 濃度が増加したが、V. B2 との同時添加によって Hcy 濃度は低値となり、V. B2 が 5-MTHF による Hcy の再メチル化を促進したと推察された。一方、THF 添加では V. B2 添加による Hcy 濃度低下作用は認められず、核酸代謝に必要な 5, 10-メチル THF 濃度が維持され、THF が核酸代謝の保持に優先的に働いた可能性が考えられた。

以上より、日本人男性及び 2 型糖尿病患者において、V. B2 を含め Hcy 代謝に必要なビタミンを複合的に含む食事の摂取が高 Hcy 血症の予防に有効な可能性を明らかにした。また、高 Hcy 血症の改善にサプリメント型の葉酸と V. B2 の組み合わせが有効となる可能性が示唆されたが、食品由来葉酸摂取時の代謝メカニズムの解明についてはさらなる検討が必要である。

論文審査結果の要旨

血中ホモシステイン(Hcys)濃度の上昇は、血管内皮障害や平滑筋細胞増殖を介して動脈硬化促進的に作用することが明らかにされており、欧米諸国では高Hcys血症が動脈硬化の危険因子とみなされている。血中Hcys濃度はメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子多型変異ホモ型で著しく高値になるため、高Hcys血症は遺伝素因の関与が強く、その予防や治療には葉酸サプリメントの投与が推奨されている。一方、日本ではまだ高Hcys血症が動脈硬化の確立された危険因子とするエビデンスはなく、日本に特徴的な環境要因が血中Hcys濃度の正常化に関与している可能性が推測されている。しかし、日本人における高Hcys血症の実態についてはほとんど検討されていない。

申請者はこのような状況下で、日本人の若年成人において食生活が欧米化し葉酸供給源の一つとなる野菜摂取量が不足していることに注目し、日本でも高Hcys血症の増加が懸念されるため、遺伝素因を凌駕する食生活のあり方を食品群レベルで提案するとともに、葉酸サプリメントを単独で摂取することの有用性についてメカニズムの解明を試みている。

本研究は序章と第1章〔研究1-3〕、第2章〔研究4-5〕および総括で構成されている。

序章

本研究の背景となる先行研究を詳細に検討整理し、日本人における動脈硬化性疾患の発症抑制をめざして高Hcys血症の抑制対策を講じる必要性を提言している。

第1章〔研究1-3〕

研究1および研究2では、日本人勤労男性を対象として断面調査を実施した結果、20代の約1割、30-40代の約3割が軽度-中等度高Hcys血症であり、MTHFR遺伝子多型変異ホモ型で血中Hcys濃度が高く、血中葉酸濃度が低いことを明らかにしている。また、野菜、海藻、きのこ・こんにゃく、果物、大豆・大豆製品、大豆以外の豆・豆製品、魚で構成される“日本食パターン”スコアが、MTHFR遺伝子多型に関わらず血中のHcys濃度と逆相関、血中葉酸濃度と正相関を示し、特に喫煙者ではこれらの食品の複合的摂取が高Hcys血症予防に有用である可能性を示唆している。

研究3では動脈硬化のリスクとされる2型糖尿病の患者を対象に調査を行い、男性は女性と比べて血中Hcys濃度が高く、海藻・きのこ、野菜、果物、大豆・大豆製品、魚の摂取頻度とこれらを組み合わせた食事パターンスコアが低いことを明らかにしている。

第1章の研究を通して、日本食パターンの食品群の複合的摂取がHcys代謝の良好な維持に有用であることを初めて明らかにし、また、このパターンはHcys代謝に重要な役割を担うとされている葉酸、V. B6、V. B12のほかにV. B2の供給源となる食品を含むことに注目している。

第2章〔研究4-5〕

第2章では第1章で注目したV. B2のHcys代謝への関与について検討している。

研究 4 では20代健常男性に葉酸とV. B2サプリメントの短期投与試験を行い、葉酸の血中Hcys低下作用に即効性があることを確認している。一方、V. B2と葉酸の同時摂取による血中Hcys低下作用は軽度で、V. B2のHcys代謝への関与は弱いものの、LDL-コレステロール濃度が低下傾向であったことから、葉酸サプリメントとV. B2を同時摂取することの抗動脈硬化的意義を示している。

研究 5 では、培養細胞を用いた実験研究を行い、メチオニン存在下ではサプリメント型の5-メチルテトラヒドロ葉酸とV. B2との同時添加によってHcys濃度が低値となったことから、V. B2が5-メチルテトラヒドロ葉酸によるHcysの再メチル化を促進したと推察している。一方、食品由来型のテトラヒドロ葉酸添加ではV. B2添加によるHcys濃度低下作用は認められず、5, 10-メチルテトラヒドロ葉酸濃度が維持されて核酸代謝の保持に優先的に働いた可能性を示している。

第2章では、高Hcys血症の改善にサプリメント型の葉酸とV. B2の組み合わせが有効となる可能性を示唆したが、食品由来葉酸摂取時の代謝メカニズムについてはさらなる検討が求められる。

総括

本研究により得られた成果を総括したうえで研究限界について述べ、今後の課題を論じている。

以上を要約すると、本研究は日本における高 Hcys 血症に対して環境要因としての食生活に注目し、MTHFR 遺伝子の変異に関わらず複数の食品を日本食型とみなされる組み合わせパターンで食べることの有用性を初めて提案しており独創性がある。これにより、これまで高 Hcys 血症のリスクが高いとされてきた男性や糖尿病患者においても血中葉酸濃度を良好に維持し、高 Hcys 血症予防の可能性が高まることを明らかにしている。また、高 Hcys 血症の改善にサプリメント型の葉酸と V. B2 を併用する意義を検討している。各研究における方法は適切であり、ヒトを対象とした研究では十分な倫理的配慮がなされている。残された課題として、MTHFR 遺伝子変異ホモ型条件における検討と、食品群の摂取について量的検討を行うことが望まれるが、得られた結果は、動脈硬化予防に大きく貢献し、人間生活学分野に大きく寄与するものである。

よって、本論文は、博士（学術）の学位論文として価値あるものと認める。