

氏名	亀山 詞子
学位の種類	博士 (学術)
学位記の番号	乙第75号
学位授与年月日	2020 (令和2) 年2月17日
学位授与の要件	日本女子大学学位規程第5条第2項該当
学位論文題目	動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す脂質異常症食事療法の開発研究
論文審査委員	主査 丸山千寿子 (人間発達学専攻 教授) 副査 佐藤 和人 (人間発達学専攻 教授) 五関 正江 (人間発達学専攻 教授) 池脇 克則 (防衛医科大学校 教授)

論文の内容の要旨

動脈硬化に依拠する心疾患と脳血管障害は、日本人の死因の約四分の一を占め、要介護要因の2割以上であり、これらの発症予防は健康寿命延伸の観点から喫緊の課題である。動脈硬化性疾患の主要な高リスク病態には、脂質異常症、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病がある。また、メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤とし、脂質異常、糖代謝異常、血圧上昇を複数合併し、その程度が軽度であっても、動脈硬化性疾患の易発症病態である。そのため、動脈硬化性疾患の予防は、これらの複数の危険因子の管理を包括的に行なう必要がある。

一方で近年、急性冠症候群患者の5%以上が家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia : FH) であることが報告された。FHは低比重リポ蛋白質 (low density lipoprotein: LDL) 受容体関連遺伝子変異による遺伝子疾患であり、診断技術の進歩により確定診断例が増え、本邦ではヘテロ接合体は200~500人に1人程度と高頻度にみられ、患者は30万人以上と推定されている。さらに、極めて重症のホモ接合体は100万人に1人の頻度で認められる。FHは冠動脈疾患発症と進展のリスクが著しく高いが、これまでは一般に知られていなかった。FHの早期発見と適切な治療開始は動脈硬化性疾患発症予防において極めて重要な課題となっている。

動脈硬化性疾患の一次予防では、禁煙、食事療法、運動療法など生活習慣の改善が基本であり、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」(日本動脈硬化学会)では、生活習慣改善を一定期間行なったうえで、その効果が不十分であった場合に個々の病態に対して薬物療法の適用を考慮することとしている。薬物療法が疾患に応じて多剤を用いるのとは異なり、食事療法は複数の危険因子の改善を目指して包括的に栄養素摂取量の是正をはかるため効果が期待される。動脈硬化性疾患予防のために推奨される食事療法が提示されてきた歴史を振り返ると、1960年代の国際共同研究の結果が始点となる。当時、日本人の冠動脈疾患

死亡率は極めて少なく、血清コレステロール濃度が低いことが注目された。その理由は、日本人の食事が欧米と比べて脂質、飽和脂肪酸の摂取量が少ないこと、食品レベルでは、肉類、油脂類の摂取が少なく、魚類、大豆・大豆製品が多いこととされた。一方、当時は日本人の脳卒中死亡率が著しく高かったことから、高血圧と過剰な食塩摂取の改善が主要課題であった。そのため国を挙げた食塩制限や高血圧治療対策の結果、今日までに血圧は低下し、脳卒中死を減少させた。ところが、血中コレステロール濃度は、食生活の欧米化に伴って増加し続けており、現在では脂質異常症を疑われる者が日本人成人の23.4%を占めるまでになっており、動脈硬化性疾患予防において脂質異常症対策が課題であると考えられる。

食事療法の実践においては、栄養素処方を食品の質と量に置き換えて示す必要がある。これまでに、糖尿病治療のための食事療法では、1965年に「糖尿病治療のための食品交換表」が発行されて以降、改訂が重ねられ食品群別摂取量の目安が示されている。一方「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では、動脈硬化性疾患予防のための食事療法として、適正な体重を維持し、脂肪エネルギー比率、飽和脂肪酸エネルギー比率、コレステロール摂取量を抑え、n-3系多価不飽和脂肪酸、食物繊維の摂取を増やすことを推奨している。食品の選択については、これまでの疫学研究の結果から、肉の脂身や動物脂肪を控え、大豆、魚、野菜、海藻、きのこ、果物、未精製穀類を積極的に摂取する有用性が推察され、これらの食品を取り合わせ減塩した日本食パターンの食事 (The Japan Diet) が推奨されている。脂質異常症の食事療法はこのガイドラインに従っているが、食品の量の検討は十分にされておらず、ガイドラインで推奨している食事療法の効果は検討が不十分である。また、FH患者や薬物療法下の食事療法については全く検討されていない。さらに、脂質代謝異常と糖代謝異常は合併しやすく、食後の高脂血症や高血糖も動脈硬化性疾患の独立した危険因子とされることから、これを視野に入れた食事療法も検討しなければならない。

そこで、本研究は動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す脂質異常症の食事療法を開発するために、脂質異常症患者の食事摂取状況の実態を踏まえ、食事療法における課題を明らかにし、標的となる食品群を明らかにすることを目的とした。さらに、食後の糖・脂質代謝の観点から1回の食事における食品の組み合わせによる影響を検討する。

第1章：日本人脂質異常症患者における食品および栄養素等摂取量の実態 [研究1]

脂質異常症は動脈硬化性疾患の主要な危険因子である。日本人の血清コレステロール濃度は、1960年代には欧米諸国と比べて低かったものの、食生活の欧米化に伴い増加し、国民健康・栄養調査結果では脂質異常症を疑われる者が23.4%を占め、定期健康診断の血中脂質の有所見率は3割を超えるまでになっている。高LDL-C血症については、1980年代後半に発売されたスタチンをはじめとした薬物療法が広く行なわれており、直近の国民健康・栄養調査結果ではコレステロール低下薬の使用率が15%以上もいることが確認されている。しかし、スタチンによる心血管イベント抑制効果は約30%しかなく、残余リスク対策として食事療法が期待される。また、脂質低下薬の服用の有無により食事摂取状況が異なるという海外の報告もあり、薬物療法下の食事療法の開発が求められる。

栄養指導を効果的に行なうためには、対象者の食品摂取状況を把握して、摂取を是正すべき食品・食品群を明らかにし、目標を設定するが、そのためには食品および栄養素等

取の実態把握が必要不可欠である。ところが、最近の日本人脂質異常症患者の食事摂取状況は報告されておらず、食事療法で推奨されている食品の摂取量の現状を把握できていない。

そこで、本研究では現在の日本人脂質異常症患者の食品群別摂取量および栄養素等摂取量の実態を把握し、糖・脂質代謝指標との関連も踏まえ課題を抽出し、食事療法の標的となる食品群を明らかにすることを目的として食事調査を行なった。

医療機関に通院中の30歳から65歳の脂質異常症患者で栄養指導を受けていない104名（男性51名／女性53名）を対象とし、受診前1週間のうち3日間の食事調査を留め置き秤量法により行なった。受診時に、身体計測と空腹時採血を行ない、食事記録は管理栄養士による確認のうえ回収した。

栄養素摂取量は、高LDL-C血症治療薬の服用の有無にかかわらず、「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド」の推奨量に適合していない者が多かった。すなわち、脂質異常症の治療のための栄養処方における各栄養素指示量の上限より過剰であった者は、脂肪エネルギー比率で83%、飽和脂肪酸で77%、コレステロールで88%、食塩相当量は95%以上を占めていた。一方、食物繊維は不足しており、ガイドラインの推奨量を満たしたのは3%以下であった。エイコサペンタエン酸（eicosapentaenoic acid：EPA）とドコサヘキサエン酸（docosahexaenoic acid：DHA）は摂取を増やすことが推奨されながらも推奨量はガイドラインで定められていないが、合計摂取量が1990年代に行なわれた大規模疫学研究における最小量摂取群の0.3g未満だった者が30%もいた。

食品群別摂取量では、肉・肉加工品類の摂取量の中央値は89gで最大301gと多かった。魚類は10%の患者が全く摂取しておらず、野菜類は脂質異常症の食事療法で推奨されている350g以上を摂取していたのは28%と少なかった。海藻・きのこ・こんにゃくは、低エネルギーで食物繊維含有量が多い食品として日本で伝統的に広く摂取されているが、摂取量の中央値は22gと少なかった。未精製穀類は46%の患者が全く摂取していなかった。

各栄養素の摂取源となる食品群を明らかにするために、各食品群からの栄養素摂取量の総栄養素摂取量に対する比率を食品群別寄与率として算出した。肉・肉加工品類と菓子・菓子パン類を合わせると、脂質の36%、飽和脂肪酸の46%、コレステロールの31%にそれぞれ寄与していた。魚類はEPAとDHA摂取量の64%に寄与していた。食物繊維摂取量には野菜類と海藻・きのこ・こんにゃくが合計で46%寄与していた。

食品群別摂取量と糖・脂質代謝指標の関連を検討するために、糖・脂質代謝指標を従属変数とし、エネルギー摂取量1000kcal当たりの食品群別摂取量、薬の種類別服薬の有無、性別、年齢、体格指数を独立変数とした重回帰分析を行なった。その結果、LDL-C濃度はLDL-C治療薬の非服用者ではえび・いか・貝などのその他の魚介類・魚加工品および菓子・菓子パン類と正、種実類と負の関連にあり、服用者では動物脂・飽和脂肪酸の多い植物油・マーガリンの摂取量が正の関連を示した。トリグリセライド（TG）濃度は、穀類、アルコール、野菜類が正の関連を示した。血糖降下薬を服用していない患者では、空腹時血糖値と種実類が正、乳・乳製品、大豆・大豆製品が負の関連を示し、インスリンとは乳・乳製品が負の関連を示した。

これらのことから、研究1では、日本人脂質異常症患者においては、薬物療法の有無にかかわらず、現在示されている脂質異常症の食事療法における推奨摂取量に適合していな

い栄養素摂取量にある者が多いことを確認した。飽和脂肪酸摂取を減らすためには、動物脂、肉・肉加工品類のみならず、菓子・菓子パン類の摂取を考慮する必要性が示唆された。また、魚類、野菜、海藻・きのこ・こんにゃく、未精製穀類の摂取が少ないことが課題として明らかになった。さらに、これまで注目されていなかった、えび・いか・貝などのその他の魚介類のLDL-C濃度に対する影響を検討する必要がある。

第2章：日本人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における食品および栄養素等摂取量の実態およびMTP阻害薬（Lomitapide）服用時の食事療法の検討 [研究2]

家族性高コレステロール血症ホモ接合体（homozygous familial hypercholesterolemia：HoFH）はLDL受容体関連遺伝子の対立遺伝子双方に異常を持ち、顕著な高LDL-C血症を呈する難病であり、若年期に冠動脈疾患を発症する。強力なLDL-C低下治療が必須であるが、HoFHはLDL受容体活性が欠損しているため、LDL受容体の活性増強を介して効果を発揮する薬剤はほとんどの患者において無効であり、LDL-C管理目標に到達困難となる。そのため、体外循環装置を用いて血漿からLDL粒子を直接除去する血液浄化療法（LDLアフェレシス）が選択される。LDL-Cはアフェレシス直後には60～80%減少するが、その後急速に血中に増加停滞するため、1～2週間おきに1回2～3時間の実施が求められ、患者のQOLも低下する。

最近、LDL受容体を介さない新たな作用機序の薬として、小腸でのカイロミクロンの合成と肝臓での超低比重リポ蛋白の産生を抑制するミクロソームトリグリセライド転送蛋白（microsomal triglyceride transfer protein：MTP）阻害薬（Lomitapide）が上市された。しかし、脂質の吸収低下による腹痛、下痢などの副作用が高頻度に生じるため薬物療法導入前から脂肪エネルギー比率を20%未満とする厳重な低脂肪食を実践しなければならない。ところが、第1章で確認できたように、日本人の脂質摂取量は一般に増加しており、患者が日常的に低脂肪食を長期継続することは不可能と懸念される。一方、Lomitapide治療においてはLomitapideによる吸収低下に起因して脂溶性成分が欠乏するとされ、ビタミンEと必須脂肪酸をサプリメントで摂取することが推奨されている。これまでに4ヶ国での国際的Ⅲ相試験が実施されたもののLomitapide服用中の食事摂取量と栄養状態についての報告はない。

そこで、日本人HoFH患者の食品群別摂取量と栄養素等摂取量の実態、およびLomitapide治療に必須の低脂肪食を実践する上での課題を明らかにするために、世界で初めてLomitapide服用中のHoFH患者の食事摂取量と栄養状態を調査した。

本研究は、国内6施設で行なわれたLomitapideの有効性および安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検Ⅲ相試験に参加した日本人HoFH患者で、56週間のLomitapide治療を完了した35歳から75歳の8名（男女各4名）を対象とした。LomitapideのⅢ相試験は、Lomitapide服用開始前の導入期（-6～0週）、Lomitapideを各患者の最大耐用量まで漸増させる漸増期（0～26週）、最大耐用量を継続的に服用する維持期（26～56週）からなる。

試験実施に当たり、栄養教育のプログラムを作成し、各施設の管理栄養士には栄養指導の要点を指導し、各回の指導項目のチェックシートを配布した。また、指導に用いる低脂肪食の栄養指導資料（脂質の多い食品を無脂肪または低脂肪の食品に替える方法、油脂の使用を減らす調理法、市販食品の脂質含有量を把握する方法）を作成し、必ず利用するこ

ととした。Lomitapide服用開始6週前に脂肪エネルギー比率を20%E未満とする低脂肪食の栄養指導とサプリメント（ビタミンEと必須脂肪酸の摂取を開始し、その後2～5週に1回、合計16回の栄養指導を各施設の管理栄養士により行なった。食事調査は各受診前の2日間の食事を留め置き秤量法で調査した。

導入期の栄養素摂取量の範囲は個人差が大きく、推奨される摂取量と比較して摂取過剰の者もいた。脂肪エネルギー比率は導入期には8人中5人が目標の20%Eを超えていたが、漸増期には減少し、維持期には最大21.8%Eに抑えることができた。飽和脂肪酸は、導入期には目標の7%Eを超えていた患者が2名いたが、漸増期および維持期には全ての患者で7%E未満に抑えることができた。食品群別摂取量の推移でみると、油脂類は導入期から終始少なかった。脂質含有量が少ないえび・いか・貝などの魚以外の魚介類の摂取量は導入期には少なかったが、漸増期および維持期には増加した。魚・魚加工品類の摂取量の中央値は、導入期はわずか29gだったが、漸増期43g、維持期63gとなった。導入期の魚・魚加工品類の摂取量は血清EPA濃度と正の相関を示したが、漸増期、維持期には関連は認められなかった。導入期には脂質の多い肉類（脂質 $\geq 10\text{g}/100\text{g}$ と脂質の少ない肉類（脂質 $10\text{g}/100\text{g}$ ）の摂取量が同程度だったが、維持期には脂質の少ない肉類の方が多かった。脂質摂取量への食品群別寄与率の平均は導入期には肉・肉加工品類20%、穀類17%、油脂類15%、大豆・大豆製品14%、魚類14%だったが、維持期には、肉・肉加工品類のみが13%と著しく減っていた。油脂類と脂質の多い肉類の摂取量を減らすことで低脂肪食を実現できたと推察された。

また、Lomitapide服用中に、やせ傾向の患者も含め8人中7人で体重が減少し、血清必須脂肪酸とビタミンE濃度がサプリメント投与にもかかわらず減少した。十分なエネルギー摂取量を確保するための指導と、脂溶性成分の不足を予防するための対策が必要であることが確認できた。

研究2では、HoFHが非常に稀な疾患であるために本研究の対象者数は少ないが、頻回の栄養指導により

油脂類のみならず肉類、魚介類などの脂質含有食品の摂取量を変えることで低脂肪食の実施が可能となり、56週間のLomitapideの服用を継続できた。しかしながら、習慣的な1日の脂質摂取量の評価では消化器症状の副作用との関連は評価できず、各食事1回当たりの脂質摂取量についての検討が課題となった。

第3章：主食・主菜・副菜の同時摂取が食後糖・脂質代謝指標に及ぼす影響 [研究3]

これまでに、食事の脂質は食後のTG濃度を用量依存的に増加させることが報告されている。一方で、食後血糖値は主に食事に含まれる糖質の量と質により決定されるが、糖質と同時に摂取する脂質や蛋白質、食物繊維も影響することが示唆されている。食後高脂血症や食後高血糖は脂質異常症や糖尿病とは独立した動脈硬化性疾患の危険因子といわれている。そこで、研究3では、1回の食事における食品摂取量の影響を食後の糖・脂質代謝の観点から検討することとした。

食事を摂取すると膵 β 細胞に作用してインスリン分泌を促進する消化管ホルモンであるインクレチン [グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulinotropic polypeptide : GIP) およびグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1 :

GLP-1)] が分泌される。GIPは栄養素を脂肪細胞に蓄積し肥満を助長する作用を有しており、これらのホルモンの日常の食事摂取後の応答を検討する意義は大きい。

そこで、脂質異常症の食事療法で推奨される量の食品を組み合わせで主食・主菜・副菜を摂取した時の食後糖・脂質代謝指標の変化を検討するために、ランダム化単盲検クロスオーバーデザインを用いてウォッシュアウト期間を1週間として食事負荷試験を行なった。

対象は、直近の健康診断において疾患が認められていない30歳から49歳の男性9名とした。試験食は、主食の量を同一とした以下の4種類とした。S食（コントロール）：主食のみ、SM食（低脂質食）：主食＋主菜、SMF食（適度な脂質食）：主食＋主菜＋油、SMFV食（バランス食）：主食＋主菜＋油＋副菜。SMFV食は、日本人のために推奨されているエネルギー比率に合わせ、蛋白質15%E、脂質29%E、炭水化物56%Eとした。

試験食の糖質量はほぼ一定であり、脂質量は、S食に対してSM食は約10g多く、SMF食とSMFV食ではさらに約10g多い。コレステロール量は主菜を含む食事では約200mgである。空腹状態で採血を行なった後、試験食を提供し、食事開始後180分まで4回採血を行なった。各採血時点で糖・脂質代謝指標を測定した。

食後TG濃度は、S食では変化しなかったが、脂質を含むその他の食事では60分後以降に空腹時と比べて増加した。TGの180分までの上昇曲線下面積（incremental area under the curve:IAUC）は脂質摂取量の用量依存的に大きかった。食後TG濃度は、適度な脂質食（SMF食）に加え推奨量の野菜を摂取しても（SMFV食）抑制されなかった。一方、食後血糖はS食で最も上昇したが、血糖のIAUCはS食に対してSMFV食は63%に抑えられていた。食後のGIP濃度は脂質の用量依存的に増加したが、野菜類を加えること（SMFV食）により増加が抑制された。GLP-1とインスリンは全ての試験食摂取後に空腹時と比べて上昇したが試験食間の違いは有意な差には至らなかった。

以上のことから、1回の食事で主食と同時に適量の脂質と蛋白質を含んだ主菜と副菜を組み合わせで摂取することは、主食のみと比べて食後血糖上昇を抑制することが確認された。また、食後GIP濃度は脂質摂取により上昇したが、野菜の同時摂取で上昇が抑制された。これらは、主菜と副菜の同時摂取による複合的効果と考えられる。しかし、食後TG濃度は適量とされる脂質の摂取でも軽度の上昇し、野菜120gを同時に摂取してもTG上昇は抑制できなかった。このことから、食後高脂血症予防のためには1回の食事で摂取する食品の種類と組み合わせ量を示す必要性が示唆された。

以上の章からなる本研究により、受療中の脂質異常症患者において、現在示されている脂質異常症の食事療法における推奨栄養素摂取量に適合していない摂取量にある者が多い現状が明らかになった。脂質異常症患者の食事摂取の実態から、飽和脂肪酸摂取を減らすためには、従来指導されてきた動物脂、肉・肉加工品類を控えるだけでなく、現在の日本においては菓子・菓子パン類の摂取を控えることが重要であることが明らかになった。また、えび・いか・貝などの魚以外の魚介類は脂質含有量が少なくコレステロールが多い食品であるが、これらの食品が脂質異常症の食事療法において標的となるか否かについてさらに検討が必要である。なお、動脈硬化予防に摂取が推奨される魚類、野菜、海藻・きのこ・こんにゃく、未精製穀類については摂取を増やすための教育方法の開発が課題であることが示唆された。さらに、推奨されている栄養処方を満たすために主食・主菜・副菜を

そろえた食事は、食後TG上昇は抑制できなかったものの、食後血糖上昇の抑制に有効だった。食後高脂血症や食後高血糖の予防のためには、食品摂取量は1日総量のみならず1回の食事で摂取する食品の種類と量を示す必要性があり、さらに検討が必要である。

今後、動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す脂質異常症食事療法の構築に向け、上記の課題解決に向けて食事療法の介入による検証が必要である。

論文審査結果の要旨

脂質異常症、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患の主要な高リスク病態である。日本人の死因の上位を占め、要介護要因となる動脈硬化性疾患の発症と再発予防は喫緊の課題であり、これら複数の危険因子を包括的に管理することが求められる。特に一次予防では生活習慣の改善が治療の基本であり、薬物療法が疾患の合併状態に応じて多剤併用するのに対して、食事療法では複数の危険因子を同時に改善する食生活を実現させなければならない。

直近の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」では、主に大規模疫学調査の結果をもとに、エネルギーと脂質をはじめとした1日の推奨栄養素量を示すとともに、具体的な食品の種類に言及した。注目すべきは、冠動脈疾患の発症率が欧米と比べて低く、低栄養からも脱却した1970～1980年頃の日本人の食生活をモデルとして「日本食(The Japan Diet)」パターンの食事が提案されたことである。日本食では、肉の脂身や動物脂を控えて、大豆、魚、野菜、海藻、きのこを増やし、果物、未精製穀類を取り合わせて食べることを推奨している。脂質異常症の食事療法はこのガイドラインに沿っているが、欧米化して久しい日本人の食生活実態に適したものといえるのか、全く検討されていない。一方、複数の脂質異常症治療薬が用いられているが、これらの薬物療法下における食事療法の方針についての検証はない。また、最近になって冠動脈疾患の発症・進展のリスクが著しく高い遺伝子疾患の家族性高コレステロール血症(familial hyper-cholesterolemia: FH)が日本においても高頻度に存在することが明らかになったが、FH患者の食事療法については海外でも検討が不十分である。

このように、脂質異常症治療における食事療法はいまだ科学的根拠に乏しいのが実情であり、日本人におけるエビデンスとなる研究が求められている。本論文ではこれらの課題にむけて積極的な研究を実施したものである。

本論文は次の3章から構成されている。

第1章：日本人脂質異常症患者における食品および栄養素等摂取量の実態 [研究1]

第2章：日本人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における食品および栄養素等摂取量の実態およびMTP阻害薬(Lomitapide)服用時の食事療法の検討 [研究2]

第3章：主食・主菜・副菜の同時摂取が食後糖・脂質代謝指標に及ぼす影響[研究3]

第1章では、現在の日本人脂質異常症患者の食事調査を行なう横断的検討を行った。その結果、飽和脂肪酸やコレステロールの過剰摂取と食物繊維不足の実態を、原因となる食品群の種類として明らかにするとともに、薬物療法の有無により血中糖脂質指標に影響す

る食品が異なることを示唆した。ここでは従来注目してきた食品に加えて、えび・いか・貝などや菓子・菓子パン類などの影響を検討する必要性を指摘した。

第2章では希少疾患であるFHホモ接合体患者を対象としたLomitapideの第III相試験において、服用時に必須の低脂肪食を実践するための食事指導媒体を作成し、実践状況をモニタリングした。頻回の栄養指導により、油脂類のみならず肉類や魚介類などの脂質含有食品の摂取量を変えることで低脂肪食の実施が可能となることを示し、Lomitapideの服用を継続できたが、副作用を防止するためには1回の食事ごとの栄養素摂取量について課題が残された。

第3章では、2章の課題を検討するためにランダム化単盲検クロスオーバーデザインで日常的な量の主食・主菜・副菜を組み合わせる食事負荷試験を行ない、主食・主菜・副菜をそろえた食事は食後血糖上昇抑制に有効であることを明らかにした。一方、脂質量は容量依存的に食後TGを上昇させたことから、1回の食事で摂取する食品の種類と量について留意する意義を示した。

以上の章からなる本研究により、受療中の脂質異常症患者において、現在示されている脂質異常症の食事療法における推奨栄養素摂取量に適合していない者が多い現状が明らかになった。特に、従来指導されてきた動物脂、肉・肉加工品類を控えるだけでなく、現在の日本においては市販加工食品である菓子・菓子パン類や、従来はコレステロール含有量が多いにも関わらず標的とならなかった、えび・いか・貝などを課題として抽出したことの新規性は高い。また、新規薬物療法を支援する食事療法の意義を確認できたことから、複合的な治療戦略において食事の果たす役割が期待される。さらに、日常的な量で主食・主菜・副菜をそろえた食事は食後血糖上昇抑制には有効であるものの、食後TG上昇は抑制できないことを示したことは、栄養指導と食事療法の効果について科学的根拠を示したものと評価できる。今後、動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す脂質異常症食事療法の構築に向け、残された課題解決に向けて食事療法の介入による検証が必要であろう。

以上より、審査委員会は、研究課題の重要性、研究手法の妥当性、研究成果の分析ならびに考察の適切性、研究の発展性などを審査した結果、本論文はいずれも高く評価でき、博士（学術）授与に十分値すると全員一致で判断した。