

2024年3月7日

国立大学法人東北大学

いつもの食事が血液中の脂質に反映される 一般住民4,000人の脂質濃度と食習慣との相関を解析

【発表のポイント】

- 東北メディカル・メガバンク計画^(注1)のコホート調査^(注2)の参加者、約4,000人分の血漿中の脂質濃度と食習慣を関連解析したところ、数十種の脂質分子と複数の食習慣との間の相関を発見しました。
- このうち、近年様々な健康効果が知られるようになってきた奇数脂肪酸^(注3,4)の濃度を高める上で、日本人集団において乳製品摂取が有効である事が示唆されました。乳製品摂取と奇数脂肪酸の相関の検出は、アジア地域では初めてとなります。また、特定の脂質がこの相関を介する可能性が示唆され、乳製品由来の奇数脂肪酸代謝を解明するヒントが得られました。
- さらに、菓子類の摂取がオメガ3脂肪酸^(注5)を減らし、オメガ6脂肪酸^(注6)を増加させる可能性があることが分かりました。菓子類の過剰摂取が必須脂肪酸のバランスを崩し、心血管疾患などのリスクを高める可能性が示唆されました。

【概要】

血液中の脂質濃度は、私達が毎日食べる食事から直接的な影響を受けており、健康状態や疾患の発症に深く関係しています。しかし、アジア人集団で数千人の規模で両者の関連を解析した例はこれまでありませんでした。

東北大学東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)は、1万人近いコホート調査参加者に対して血漿中脂質濃度のメタボローム解析を実施しています。ToMMo生命情報システム科学分野の木下賢吾教授らの研究グループは、このうち約4,000人分について、食習慣と血漿中の脂質濃度を解析し、多くの有意な相関を見出しました。これらの相関には、世界の様々な集団で検出されてきたバイオマーカーが含まれており、特に乳製品摂取と奇数脂肪酸の関連については、アジア地域では初めて検出されました。さらに、この乳製品と奇数脂肪酸の相関が、スフィンゴ脂質^(注7)を介したものである可能性が示唆されました。これらに加えて、菓子類摂取がオメガ3脂肪酸を減らし、オメガ6脂肪酸を増加させる可能性があることが示されました。

この研究成果は、国際学術誌 Metabolomics に2024年3月5日(日本時間)にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

今日、様々な種類の血液中の脂肪酸が、人の健康に対して異なる影響を与えることが知られています。例えば、高濃度の飽和脂肪酸は心筋梗塞のリスクを高め、オメガ 3 脂肪酸は予防的に働きます。このように人の健康を語る上で欠かせない脂肪酸は、食事の影響を大きく受けることが分かっており、健康に生きるための食生活を提案する上で、脂肪酸は欠かせない観点です。

1950 年代以降、世界中で実施されてきた集団調査で、食事から摂取された脂肪酸の種類によって、健康に与える影響が異なることが分かってきました。脂肪酸は、炭素と水素でできた鎖状の構造を持っており、この構造の多様性によって様々な種類に分けられます。例えば、飽和脂肪酸や、トランス脂肪酸といった脂肪酸が、高コレステロール血症や冠動脈疾患と関わっていることが示されました(参考文献 1)。他方で、魚介類摂取と関連のあるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサペンタエン酸(DPA)といったオメガ 3 脂肪酸は、心筋梗塞のリスクを低減させるとして注目を集めてきました(例として、参考文献 2、3、4)。今日では、オメガ 3 脂肪酸の様々な効用が知られるようになり、高脂血漿の治療薬としても用いられています。

近年、その健康効果が注目を集めている脂肪酸に、奇数脂肪酸があります。2 型糖尿病、心血管疾患、心不全などの慢性疾患の発症リスクと奇数脂肪酸の関連が知られるようになり、近年では、ヒト初代細胞系を用いて奇数脂肪酸の臨床的な優れた性能が評価されています(参考文献 5)。様々な効果が期待されている奇数脂肪酸ですが、アジア地域の個体群調査において、乳製品摂取と奇数脂肪酸との間の関連は今の所指摘されていません。

このように、食事と脂質、疾患との関連を調査した個体群調査は、人の健康に欠かすことのできない知見を提供してきました。そこで本研究グループは、大規模な日本人集団の血中脂質濃度を、近年発達してきた様々な種類の脂質を一度に測定できる手法を用いて測定し、食習慣との間の関連解析を実施しました。

今回の取り組み

今回研究グループは、2013 年より実施されている、東北メディカル・メガバンク機構地域住民コホート参加者のうち、食物摂取頻度調査票(FFQ)によって食習慣が推定できた約 4,000 名について、血漿中の脂質濃度を測定し、関連解析を実施しました。

食習慣情報として、FFQ で調査した 138 の食品・飲料に関するアンケート情報をもとに、15 の食品群の 1 日あたりの平均摂取量を計算しました。集計した食品群は、肉類、穀類、豆類、卵類、野菜類、漬物類、果物類、油脂類、魚介類、乳製品、大豆製品、海藻類、菓子類、芋類、きのこ類となります。血漿中脂質濃度は、MxP Quant 500 Kit (Biocrates Life Sciences AG, Innsbruck, Austria)^(注 8)を用いて、9 つの脂質サブクラスに渡る 439 種の脂質種について測定しました。これらの値から、年齢、

性別、BMI などの影響を、統計モデルを用いて排除し、1 日あたりの食品群摂取量 (g/day) と脂質濃度との間の解析を実施しました。

解析は、50 歳以下と、50 歳よりも高齢の 2 つの年齢グループについて実施し、どちらの年齢群でも有意な相関のうち、他の食品群の影響によって見出されている偽相関の可能性のある相関を排除すると、83 個の食品群摂取量と血漿中脂質濃度の相関が見出されました(表 1)。この 83 個の相関のうち主なものは、下記のようになっていました。

・魚介類と脂質の相関

まず、本研究で測定した食品群摂取量と脂質濃度の評価をするために、検出されることが期待される相関が検出されているかを検討し、日本人を含む世界各地の集団において確認されてきた、魚介類摂取と EPA、DPA の相関を確認しました。本研究で用いた食品群摂取量と脂質濃度は、食事のバイオマーカー検出に用いることができる品質を備えていることが示唆されました。

これに加えて、炭素の鎖の長さが 26 で、二重結合を 1 つ含む C26:1 という脂肪酸が魚介類摂取と相関しました。C26:1 は、魚介類に豊富に含まれる脂肪酸であると考えられ、オメガ 3 脂肪酸以外の脂肪酸グループにも魚食の影響を見ることができました。

・菓子類摂取と脂質の相関

魚介類摂取とは対称的に、菓子類摂取はオメガ 3 脂肪酸や、オメガ 3 脂肪酸を含む可能性のある脂質と負に相関し、オメガ 6 脂肪酸を含む可能性の高い脂質と正に相関しました。これらの相関は、魚介類摂取量や、そのほかの食品群で制御しても有意であることから、菓子類摂取がオメガ 3 脂肪酸濃度を減らし、オメガ 6 脂肪酸濃度を上昇させる可能性があることが示されました。オメガ 6 脂肪酸は、オメガ 3 脂肪酸と体内で拮抗することが知られているため、菓子類から摂取されたオメガ 6 脂肪酸がオメガ 3 脂肪酸濃度を減少させた可能性があります。オメガ 3 脂肪酸の様々な効用を考えると、この結果は菓子類摂取には注意が必要であることを示しています。

・乳製品と脂質の相関

乳製品摂取量と、奇数脂肪酸 C17:0 を有する脂質との相関が見出されました。アジア地域に居住しているアジア人を対象とした集団解析において、乳製品摂取と奇数脂肪酸の相関が見出されたのは本研究が初めてとなります。更なる解析の結果、乳製品摂取由来の奇数脂肪酸の代謝において、スフィンゴリエリン(SM)^(注9)という種類の脂質が重要な役割を果たしている可能性が示されました。この結果は、SM は奇数脂肪酸の輸送に関わっていることを示しているかもしれません。

今後の展開

本研究は、日本人集団の食習慣と血漿中脂質濃度の関連解析を実施しました。本研究の成果が社会に与える影響としては、奇数脂肪酸の効用がより一層解明された時に、体内の奇数脂肪酸濃度を高める上で、日本人集団においても乳製品摂取が有効であることの証拠となります。奇数脂肪酸とは別に、本研究の結果はオメガ 3 脂肪酸を減少させ、オメガ 6 脂肪酸を上昇させる可能性がある菓子類摂取に注意が必要であることを示しています。

学術的な意義としては、乳製品由来の奇数脂肪酸の吸収において、SM(OH) C14:1 という基準分子を発見したことにあります。本研究で用いた脂質測定プラットフォームでは、この脂質の詳細な構造やアイソマー^(注 10)の分離は難しいですが、乳製品摂取由来の奇数脂肪酸代謝においてスフィンゴ脂質が重要な役割を担っている可能性が示されました。このことは、脂肪酸の代謝や輸送系を解明する上で、重要なヒントになります。

表 1. 各食品群摂取量と有意に 관련된 脂質

| 食品群 | 正に 관련된 脂質 | 負に 관련된 脂質 |
|-----|--|--|
| 魚介類 | PC aa C36:0, PC aa C36:5, PC aa C36:6, PC aa C38:0, PC aa C38:5, PC aa C38:6, PC aa C40:3, PC aa C40:6, PC aa C42:0, PC aa C42:1, PC aa C42:2, PC aa C42:5, PC aa C42:6, PC ae C30:1, PC ae C32:2, PC ae C34:0, PC ae C36:0, PC ae C38:0, PC ae C38:6, PC ae C40:2, PC ae C40:5, PC ae C40:6, SM C26:1, DHA, EPA, Cer (d18:1/26:1) , CE (20:5) , CE (22:5) , CE (22:6) , TG (16:0_38:6) , TG (16:0_40:7) , TG (16:0_40:8) , TG (18:0_38:6) , TG (18:1_38:6) , TG (18:1_38:7) , TG (18:2_38:6) , TG (20:5_34:1) , TG (20:5_34:2) , TG (20:5_36:2) , TG (20:5_36:3) , TG (22:5_34:1) , TG (22:5_34:2) , TG (22:6_32:0) , TG (22:6_32:1) , TG (22:6_34:1) , TG (22:6_34:2) , TG (22:6_34:3) | PC aa C36:3 |
| 菓子類 | PC ae C34:2, PC ae C36:2, PC ae C36:3, SM (OH) C14:1, Cer (d18:1/22:0) , Cer (d18:2/22:0) , Cer (d18:2/24:0) , Hex3Cer (d18:1_22:0) | lysoPC a C16:1, PC aa C38:6, PC aa C40:6, PC aa C42:5, PC ae C38:0, TG (16:0_38:6) , TG (16:0_38:7) , TG (16:1_38:5) , TG (18:1_38:6) , TG (18:1_38:7) , TG (18:2_38:6) , TG (20:5_34:1) , TG (22:6_32:0) , TG |

| | | |
|-----|--|-----------------------------|
| | | (22:6_34:1) ,TG (22:6_34:2) |
| 乳製品 | lysoPC a C17:0, PC ae C30:0, PC ae C36:2, SM (OH) C14:1, SM (OH) C16:1, Cer (d16:1/23:0) | |
| 肉類 | PC ae C36:4, PC ae C38:4, PC ae C38:5 | |
| 穀類 | TG (16:1_34:3) | PC aa C28:1 |
| 油脂類 | | PC aa C32:1 |

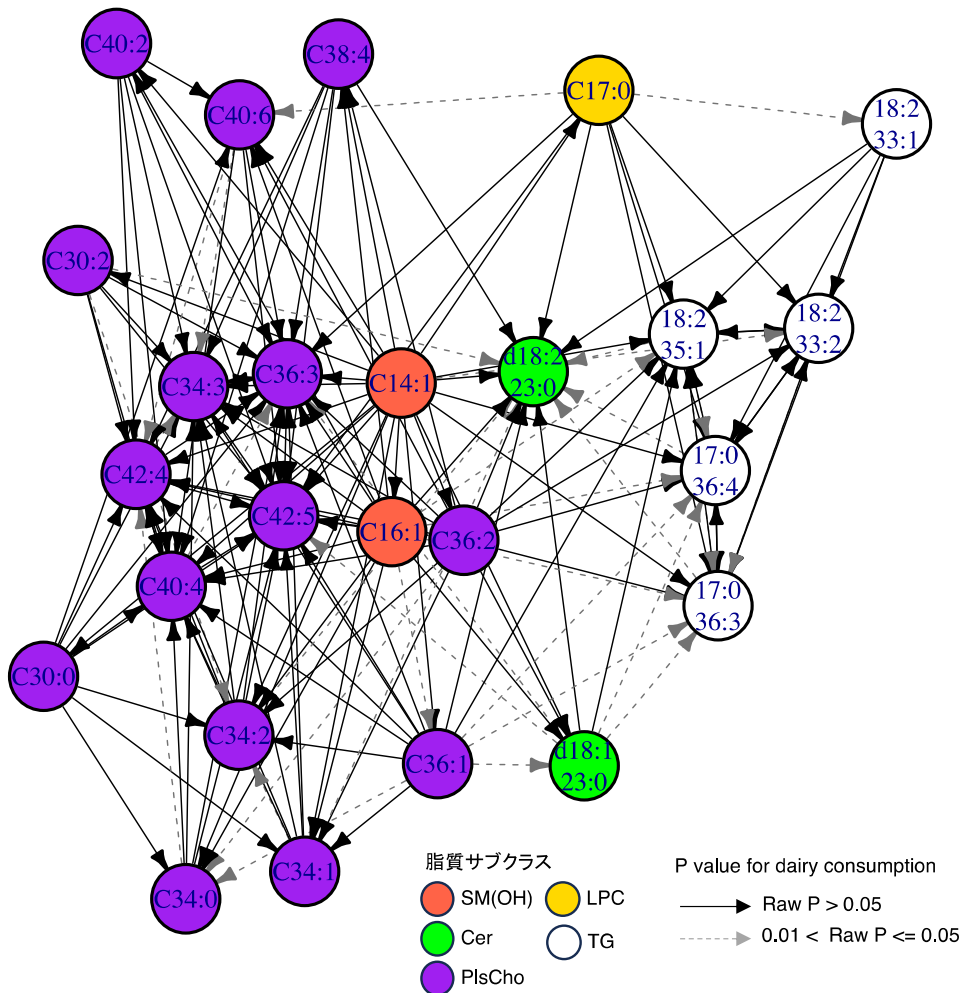


図 1. 乳製品摂取と、奇数脂肪酸を有する可能性のある各脂質の相関制御ネットワーク。このネットワーク上の矢印は、乳製品摂取量と矢印の先の脂質との間の相関を、矢印の元の脂質を用いて制御した時に、相関が有意ではなくなった場合に 2 つの脂

質を繋いでいる。これらの脂質は全て、他の脂質で乳製品摂取との間の相関を制御しない場合は、 $P < 0.001$ レベルで乳製品摂取と正に相関している。相関が抑制される程度に応じて、矢印の色と形が変化している。

【謝辞】

本研究は AMED ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム(東北メディカル・メガバンク計画)事業「東北メディカル・メガバンク計画(東北大学)(JP21tm0124005)」、大規模ゲノム解析に必要な計算基盤構築とゲノム解析に関する研究(JP21tm0424601)、文部科学省先端研究基盤共用促進事業、センターオブイノベーション(COI)プログラム、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(AMED)(JP22ama121019)、および、JSPS 科研費 19H03893、20H05939 の助成を受け実施されました。

【用語説明】

注1. 東北メディカル・メガバンク計画

東日本大震災が被災者に与えた長期的影響と、がんや心血管疾患などの主要疾患の発症率に及ぼす遺伝子と環境の相互作用を評価するために、宮城県、および岩手県を中心として立ち上げられたコホート調査およびバイオバンク事業。一般住民を対象とした地域住民コホート調査と家系情報付きの三世代コホート調査があり、本研究では地域住民コホート調査参加者を対象としている。2015 年度より、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)が研究支援担当機関の役割を果たしている。<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>

注2. コホート調査

一定の集団について、長期に渡って生活習慣と疾患の発症について調査し、生活習慣または特定の事象の暴露と疾患発症リスクとの関係を明らかにする疫学の分析手法。

注3. 脂肪酸

脂質の一種で、炭素、水素、酸素から成っており、炭素原子が鎖状につながった構造の一方の端に、カルボキシル基がついている。生体内には、アルブミンと結合して遊離状態で存在しているほか、中性脂肪やリン脂質などのより大きな脂質の構成要素として存在している。

注4. 奇数脂肪酸

炭素の鎖の長さが奇数個である脂肪酸。近年、健康リスクを低減させる効果が注目を集めている。

注5. オメガ 3 脂肪酸

炭素の鎖のメチル末端から数えて 3 つ目の結合が二重結合をもつ脂肪酸で、人が体内で合成できない必須脂肪酸。

注6. オメガ 6 脂肪酸

炭素の鎖のメチル末端から数えて 6 つ目の結合が二重結合をもつ脂肪酸で、人が体内で合成できない必須脂肪酸。

注7. スフィンゴ脂質

生体膜を構成する主要な脂質の一つで、シグナル伝達など複数の機能を担っている。

注8. MxP Quant 500 Kit (Biocrates Life Sciences AG, Innsbruck, Austria)

オーストリアの Biocrates 社によって販売されている、代謝物濃度測定キット。

注9. スフィンゴミエリン(SM)

スフィンゴ脂質の一種で、スフィンゴイドに脂肪酸と、新水性頭部としてホスホコリンをもつ。神経細胞の軸索を覆う構成成分として知られている。

注10. アイソバー

全く同じか、非常に近い質量を持つ異なる構造の分子のこと。

【参考文献】

1. Kromhout, D., Menotti, A., Bloemberg, B., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., ... & Toshima, H. (1995). Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the seven countries study. *Preventive medicine*, 24(3), 308-315.
2. Dyerberg, J. H. E. S. J., Bang, H. O., Stoffensen, E., Moncada, S., & Vane, J. R. (1978). Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis?. *The Lancet*, 312(8081), 117-119.
3. Okuda, M., Sasaki, S., Bando, N., Hashimoto, M., Kunitsugu, I., Sugiyama, S., ... & Hobara, T. (2009). Carotenoid, tocopherol, and fatty acid biomarkers and dietary intake estimated by using a brief self-administered diet history questionnaire for older Japanese children and adolescents. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 55(3), 231-241.
4. Turunen, A. W., Männistö, S., Kiviranta, H., Marniemi, J., Jula, A., Tiittanen, P., ... & Verkasalo, P. K. (2010). Dioxins, polychlorinated biphenyls, methyl mercury and omega-3 polyunsaturated fatty acids as biomarkers of fish consumption. *European journal of clinical nutrition*, 64(3), 313-323.
5. Venn-Watson, S. K., & Butterworth, C. N. (2022). Broader and safer clinically-relevant activities of pentadecanoic acid compared to omega-3: Evaluation of an emerging essential fatty acid across twelve primary human cell-based disease systems. *PloS one*, 17(5), e0268778.

【論文情報】

タイトル: Dietary habits and plasma lipid concentrations in a general Japanese population

著者 : Mitsuharu Sato, Eiji Hishinuma Naomi Matsukawa, Yoshiko Shima, Daisuke Saigusa, Ikuko N. Motoike, Mana Kogure, Naoki Nakaya, Atsushi Hozawa, Shinichi Kuriyama, Masayuki Yamamoto, Seizo Koshiba, and Kengo Kinoshita*

*責任著者:東北大学東北メディカル・メガバンク機構 教授 木下賢吾

掲載誌:Metabolomics

掲載日:2024年3月5日

DOI : 10.1007/s11306-024-02087-1

URL : <https://doi.org/10.1007/s11306-024-02087-1>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

基盤情報事業部長

生命情報システム科学分野 教授

木下 賢吾(きのした けんご)

電話番号:022-274-5952

(報道に関すること)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

広報戦略室長

長神 風二(ながみ ふうじ)

電話番号:022-717-7908

Email:tommo-pr@grp.tohoku.ac.jp