

2020年度 東洋大学審査学位論文要旨

微量栄養素による骨代謝への影響および脂質異常症をはじめとする生活習慣病の予防

東洋大学大学院 食環境科学研究科
食環境科学専攻 博士後期課程
4 C10180002 芹澤奈保

[論文構成]

本論文の構成は以下の通りである。

序論

第1章 食塩制限が早朝第二尿中のミネラル (Na, K, Ca, Mg, P, Zn) 排泄量に与える影響

第2章 ビタミン B₂ および α -トコフェロールの単独・併用摂取による血漿ホモシステイン濃度低下の検討

第3章 α -トコフェロール・ δ -トコトリエノールの短期摂取による血中動態と脂質代謝および骨代謝改善の検討

[要旨]

現在、日本では国民の健康寿命の延伸を図ることが求められている。今後、更なる健康寿命延伸を図るために、厚生労働省は次の3分野を中心に取組を推進している。1) 次世代を含めたすべての人の健やかな生活習慣形成、2) 疾病予防・重症化予防、3) 介護予防・フレイル対策、認知症予防である。健康寿命を延伸するには疾病予防や介護予防が必須である。さらに、わが国の男女共同参画における基本計画の中に、生涯を通じた女性の健康保持増進対策の推進が掲げられている。これはライフステージにおける女性の健康保持を目的とするもので、疾病や介護予防には早期から取り組むことが重要である。そこで本研究では、女性や若年層の疾病予防を考えるうえで、基礎的知見となる介入研究に着手した。

第1章

ミネラルの過不足が糖尿病などの生活習慣病と関連することが知られている。血漿ミネラル濃度はヒトの健康状態を示す指標の一つであるが、ホメオスタシスにより厳密に一定の範囲内に維持されている。そのため、ミネラルの栄養状態の指標として血漿ミネラル濃度を用いることは難しい。疾病予防の観点からヒトのミネラルの過不足を判断する指標は未

でない。ミネラルの栄養状態（過不足）を判定し、ミネラルの過不足と疾病との関係を直接的に明らかにすることが、課題である。したがって本研究ではミネラルの栄養状態を示す指標として尿中ミネラルに着目した。本研究では、女子大生を対象に、ナトリウム (Na) 制限群 (NaCl: 6g/d) の早朝第二尿中 (Early Morning Urine: EMU) ミネラル (Na、カリウム [K]、カルシウム [Ca]、マグネシウム [Mg]、リン [P]、亜鉛 [Zn]) 排泄量を測定し、対照群 (NaCl: 12g/d) の EMU-ミネラル排泄量と比較した。ミネラルの栄養状態の指標として、EMU-ミネラル排泄量を検討し、食塩制限が EMU に及ぼす影響について検討した。その結果、Na 制限群の EMU-Na、P、Ca、Mg、Zn は対照群よりも有意に低かった。また、Na 制限群を、回復期において、NaCl: 12g/d にしたところ、回復期の EMU-Na、K、Ca、Mg、Zn は出納期と比較し、有意に高い値を示したが、EMU-P は有意に低い値を示した。食塩制限 (NaCl: 6g/d) は EMU-ミネラル (Na、K、Ca、Mg、P、Zn) 排泄量の変化を引き起こす要因の一つであると結論づけた。さらに、本研究結果から、食事の Na 摂取量は、K や骨ミネラル (Na、Ca、Mg、P、Zn) の代謝出納に影響を及ぼす一要因であることが示された。

第2章

女性アスリートにおける健康問題は、「エネルギー摂取不足」「無月経」「骨の健康・骨粗鬆症」があり、「女性アスリートの三主徴(FAT)」として American College of Sports Medicine (ACSM) によって 2007 年に提唱された。中でも、陸上競技は疲労骨折の多い競技であることが知られている。メチオニンの中間代謝物であるホモシステイン (HCY) は骨代謝異常の独立した危険因子として報告されており、疲労骨折との関連も示唆されている。HCY のメチオニンへの代謝は 2 つの経路で代謝されるが、そのうちの 1 つの再メチル化経路では、5,10-メチルテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) に触媒されることで、5-メチルテトラヒドロ葉酸からメチオニンが生成される。MTHFR 遺伝子の 677 番目にある C677T 塩基のホモ (TT) 型やヘテロ (CT) 型への変異は、高 HCY 血症を介した骨折と関連しており、骨折の独立した危険因子として同定されている。

本研究は、C677T 遺伝子多型の TT 型および CT 型を持つ女子陸上長距離選手を対象に、V.B₂: 28 mg/d・ α -トコフェロール (α -TP): 60 mg/d の単独・併用摂取による血中 HCY 濃度低下を目的に介入研究を実施した。その結果、V.B₂ と α -TP を単独または併用で 14 日間摂取すると、いずれの場合も血漿 HCY 濃度が有意に低下した。また、V.B₂+ α -TP 群では、 α -TP 群と比較して血漿 HCY 濃度が有意に低下した。V.B₂ による MTHFR の触媒活性とメチオニン代謝の促進、および α -TP による抗酸化が血漿 HCY 濃度を低下させたと考えた。したがって V.B₂ と α -TP を摂取することで女子陸上長距離選手において疲労骨折を予防できる可能性が示唆された。

第3章

日本人の死因（令和元年人口動態統計）の第2位は心疾患、4位に脳血管疾患がある。国民生活基礎調査（平成28年）においては、要介護になる原因の第2位に脳血管疾患、4位に骨折・転倒がある。壮年期以降に発症することが多い生活習慣病や骨粗鬆症およびそれらが引き起こす疾患は、若年期からの予防が重要となり、若年期から予防することで最終的に健康寿命の延伸につながると考えた。そこで、本研究では抗酸化能を有し、骨代謝へ有用といわれている α -TP およびコレステロール生成経路の HMG-CoA 還元酵素に作用する δ -トコトリエノール (δ -T3) に着目した。 α -TP はこれまでに、骨疾患保有者や、閉経後の女性に対し研究が行われてきたが、骨粗鬆症や骨折予防を目的にした若年者への介入報告はこれまでにない。さらに、健康な若年男女を対象に δ -T3 の血中動態を明らかにした報告や、14日間の短期摂取による α -TP や δ -T3 の血中濃度変化の報告は少ない。そこで本研究では、 α -TP や δ -T3 を摂取した場合の血中動態や脂質代謝・骨代謝への影響を明らかにすることを目的に介入研究を行った。本研究結果で、14日間の δ -T3 の短期摂取は血漿 δ -T3 濃度を有意に増加させることが明らかとなった。同じように α -TP 摂取により、血漿 α -TP 濃度および δ -T3 に有意な増加が認められた。本研究結果の最も注目すべき点は、これまでに報告の少ない健康な若年男女に δ -T3 を 14日間投与し、短期摂取での有意な血漿 δ -T3 濃度増加の証明と、その具体的な血漿 δ -T3 濃度 ($0.40 \pm 0.19 \mu\text{mol/L}$) を見出したことである。また、 α -TP においても、4週間以上の摂取と同レベルの血漿 α -TP 濃度 ($31.8 \pm 9.6 \mu\text{mol/L}$) に 14日間で到達することを明らかにした。このことは、 δ -T3 や α -TP の血中への疾病予防効果、疾患改善効果が短期摂取でも作用する可能性を示した。さらに、 δ -T3 摂取後に HDL は増加傾向を示した。本研究の知見により、 δ -T3 は HDL 増加の機能性を有することが示唆された。

総括

女性や若年層において生活習慣病をはじめとする疾病の予防には、ライフステージにおける早期からの適切な食習慣の形成が望ましく、本論文は若年層の女性の疾病予防を考えた際、基礎的知見となる微量栄養素の摂取量や摂取期間に着目した。第1章では、ミネラルの栄養状態把握の指標の候補である EMU は Na 摂取量の影響を受けることを明らかにした。第2章での研究は、V.B₂ と α -TP の併用摂取という新しい手法で女子陸上長距離選手の血漿 HCY 濃度低下を証明した。この結果は、V.B₂ と α -TP の投与が、血漿 HCY のレベルを減少させ、「女性アスリートの三主徴 (FAT)」の一つである疲労骨折を予防することを示唆した。また、第3章は、これまで血漿内濃度が具体的に明らかにされてこなかった血漿 δ -T3 濃度は、14日間の δ -T3 短期摂取後に有意なレベルで上昇することを証明した。これらの知見から、女性や若年層において、Na の適量摂取や、V.B₂、 α -TP、 δ -T3 の日常的な血漿濃度の維持は疾病の一次予防に深く寄与することが示唆された。