

## 論文審査結果の要旨

氏名 帰山由佳

高レムナントリポ蛋白(以下、レムナント)血症および高 small, dense LDL(以下、sd-LDL)血症は、動脈硬化性疾患の独立した危険因子である。レムナントおよび sd-LDL はメタボリックシンドロームに関連した脂質異常症で、その治療には食事や運動など生活習慣の是正が有用である。

高レムナント血症および高 sd-LDL 血症の治療には、n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3PUFA) の摂取が有効であることは、EPA、DHA のサプリメントや薬物を使用した検討で示されている。しかし、生活習慣是正により、n-3PUFA 摂取量とレムナントや sd-LDL の変化との関連を検討した報告は少ない。

わが国では現在、日本人の食事摂取基準 2015 年版にて n-3PUFA の目安量が示されているが、目安量の維持がレムナントや sd-LDL に与える影響については報告がない。日常の食事では n-3PUFA のみならず n-6PUFA も摂取している。体内での n-3PUFA と n-6PUFA のバランスがインスリン抵抗性や血中 TG 値に関連することは報告されているが、食事における n-6/n-3 摂取比率の変化がレムナントや sd-LDL に与える影響については報告がない。

そこで本研究では、生活習慣是正によるレムナントおよび sd-LDL の変化、特に、EPA、DHA 摂取量とレムナントおよび sd-LDL の変化との関連を検討した。さらに、n-3PUFA 目安量の充足維持や n-6/n-3 摂取比率の

変化がレムナントおよび sd-LDL に与える影響を検討した。

第2章では、食事・運動など生活習慣改善プログラム（栄養クリニックのヘルシーダイエットコース）によるレムナントおよび sd-LDL の変化を検討した。対象はコースに参加した肥満閉経女性40名である。6ヶ月間の介入前後における血中レムナントコレステロール、sd-LDL コレステロール（sd-LDL-C）および一般血液検査、身体計測、食事調査の変化、さらに介入前後の変化量（ $\Delta$ 変化量）の相関を解析した。レムナントコレステロールは測定原理の異なる2キット（RLP-C および RemL-C）を用いて評価した。

その結果、介入前後で RLP-C および RemL-C は有意に低下した。Sd-LDL-C は有意ではないが低下傾向であった。体重、体脂肪率、HOMA-R、HbA1c は有意低下、エネルギー摂取量や砂糖類・油脂類摂取量は有意減少、緑黄色野菜は有意増加を認めた。

$\Delta$  RLP-C は  $\Delta$  EPA、 $\Delta$  n-3PUFA と有意負相関、 $\Delta$  体重、 $\Delta$  体脂肪率と有意正相関を認めた。 $\Delta$  RemL-C は  $\Delta$  n-6PUFA、 $\Delta$  HOMA-R と有意正相関を認めた。 $\Delta$  sd-LDL-C は  $\Delta$  EPA、 $\Delta$  DHA と有意負相関を認めた。これらの結果から、生活習慣の改善により減量とインスリン抵抗性が改善し、それに伴い、レムナントが低下したと推測された。また、生活習慣介入による EPA、DHA 摂取量の増加により、RLP-C や sd-LDL-C が低下することが示された。RLP-C は RemL-C よりも動脈硬化リスクとしてのエビデンスが多く、米国 FDA により高 RLP-C 血症が動脈硬化リスクであることが認められている。今回、 $\Delta$  EPA は  $\Delta$  RLP-C とのみ有意負相関を認めた。

第3章では、生活習慣改善プログラムの介入期間中、日本人の食事摂取基準2015年版の n-3PUFA 目安量の充足がレムナントおよび sd-LDL-C の変化に与える影響を検討した。対象は n-3PUFA 目安量をもとに、介入

前後で充足維持した群 (n=8) と非充足群 (n=13) の 2 群である。その結果、2 群ともに体重、体脂肪率、腹囲が介入前後で有意に低下した。また、充足維持群では介入前後で RLP-C、HOMA-R、HbA1c が有意に低下したが、非充足群では有意変化を認めなかった。

また、第 3 章では開始時に n-3PUFA 目安量が非充足だった例において、介入による n-3PUFA 摂取量の増加群 (n=11) と減少群 (n=8) に分け、レムナントや sd-LDL-C の変化を比較検討した。その結果、両群共に体重、体脂肪率、腹囲が有意に低下したが、増加群は介入前後において TG、RLP-C、RemL-C、sd-LDL-C が有意に低下し、減少群に比べて  $\Delta$  RLP-C、 $\Delta$  RemL-C、 $\Delta$  sd-LDL-C も有意に低下した。一方、減少群では介入前後ではこれらの有意変動を認めなかった。以上より、生活習慣の是正は、n-3PUFA 摂取量にかかわらず減量や体脂肪率の減少に有用であり、生活習慣の是正と同時に、n-3PUFA 目安量を充足維持することは、RLP-C や HbA1c 低下に有用であることが示された。また、生活習慣を是正する際に n-3PUFA 目安量が非充足であっても、n-3PUFA 摂取量を目安量に近づけることでレムナントや sd-LDL が低下することが示された。

第 4 章では生活習慣介入前後の n-6/n-3 比の変化がレムナントや sd-LDL に与える影響を、介入前後の n-6/n-3 比の減少群 (n=22) と増加群 (n=18) に分類し、比較検討した。その結果、n-6/n-3 摂取比率の減少群は、増加群に比較して  $\Delta$  RLP-C、 $\Delta$  RemL-C、 $\Delta$  TG が有意に低下した。減少群は介入前後で n-6PUFA が有意に低下し、介入前後の n-6/n-3 摂取比率は低下した。増加群は介入前後で n-3PUFA、EPA、DHA 摂取量が低下し、介入後の n-6/n-3 摂取比率は増加した。また、第 2 章の生活習慣介入前後の検討においても、 $\Delta$  n-6/n-3 摂取比率と  $\Delta$  RLP-C、 $\Delta$  RemL-C、 $\Delta$  TG が正相関を示した。以上より、n-3PUFA 摂取量を確保した上で n-6PUFA

摂取量の過剰を抑え、n-6/n-3 摂取比率を低下させることがレムナントの低下につながることを示された。

本研究は、①生活習慣介入によりレムナントおよび sd-LDL が低下し、特に、EPA および DHA 摂取量の増加がレムナントおよび sd-LDL を低下させることを示した。②生活習慣の是正は、n-3PUFA 摂取量にかかわらず減量や体脂肪率の減少に有用であり、生活習慣の是正と同時に、n-3PUFA 目安量を充足維持することは、RLP-C や HbA1c 低下に有用であることを示した。また、生活習慣を是正する際に n-3PUFA 目安量が非充足であっても、n-3PUFA 摂取量を目安量に近づけることでレムナントや sd-LDL が低下することを示した。③n-3PUFA 摂取量を確保した上で n-6PUFA 摂取量の過剰を抑え、n-6/n-3 摂取比率を低下させることがレムナントの低下につながることを示した。これらはいずれも新知見であり、博士（栄養学）の学位の授与に値するものと認められる。

【論文審査委員】

(委員長) 教授 田中 明  
教授 山田 和彦  
教授 堀江 修一  
教授 川端 輝江  
教授 上西 一弘