

博士(栄養学)学位論文

食生活改善プログラムにおける n-3・n-6 系多価不飽和  
脂肪酸の摂取量変化がレムナントリポ蛋白および  
**small, dense LDL** に与える影響

The Effects of Changes in Intake of n-3 & n-6  
Polyunsaturated Fatty Acids on Remnant Lipoprotein and  
Small, Dense LDL during Diet Modifications Program

2016 年

指導教員 田中 明 教授

帰山 由佳

KAERIYAMA, Yuka

女子栄養大学

## 目次

略語一覧 .....	1
第 1 章 序論 .....	4
第 2 章 食生活改善プログラムによるレムナントリポ蛋白 および small, dense LDL の変化	
2.1 目的 .....	19
2.2 方法 .....	20
2.3 結果 .....	23
2.4 考察 .....	25
第 3 章 食生活改善プログラムにおける n-3 系多価不飽和脂肪酸 の目安量の充足維持がレムナントリポ蛋白および small, dense LDL に与える影響	
3.1 目的 .....	32
3.2 方法 .....	33
3.3 結果 .....	34
3.4 考察 .....	37
第 4 章 食生活改善プログラムにおける n-6/n-3 系多価不飽和 脂肪酸の摂取比率の変化がレムナントリポ蛋白および small, dense LDL に与える影響	
4.1 目的 .....	40

4.2 方法 .....	41
4.3 結果 .....	42
4.4 考察 .....	45
第 5 章 総括 .....	48
謝辞 .....	53
引用文献 .....	54
図表一覧 .....	69
図表	

## 略語一覧

- ・ AA: arachidonic acid (アラキドン酸)
- ・ ABCG1: ATP binding cassette transporter G1  
(ATP 結合カセット輸送体 G1)
- ・ ACBA1: ATP binding cassette transporter A1  
(ATP 結合カセット輸送体 A1)
- ・ Apo A: apolipoprotein A (アポリポ蛋白 A)
- ・ Apo B: apolipoprotein B (アポリポ蛋白 B)
- ・ Apo C: apolipoprotein C (アポリポ蛋白 C)
- ・ Apo E: apolipoprotein E (アポリポ蛋白 E)
- ・ ALA: alpha linolenic acid ( $\alpha$  リノレン酸)
- ・ BMI: body mass index (体格指数)
- ・ CAD: coronary artery disease (冠動脈疾患)
- ・ CE: cholesterol ester (コレステロールエステル)
- ・ CETP: cholesterol ester transfer protein  
(コレステロールエステル転送蛋白)
- ・ CM: chylomicron (カイロミクロン)
- ・ CM-R: chylomicron remnant (カイロミクロンレムナント)
- ・ CVD: cardiovascular disease (心血管疾患)
- ・ DHA: docosahexaenoic acid (ドコサヘキサエン酸)
- ・ DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry (二重 X 線吸収法)
- ・ DBP: diastolic blood pressure (拡張期血圧)
- ・ DPA: docosapentaenoic acid (ドコサペンタエン酸)
- ・ EPA: eicosapentaenoic acid (エイコサペンタエン酸)
- ・ EPA/AA: eicosapentaenoic acid/ arachidonic acid

- (エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比)
- ・ FC: free cholesterol (遊離コレステロール)
  - ・ FFA: free fatty acid (non-esterified fatty acid) (遊離脂肪酸)
  - ・ HbA1c: hemoglobin A1c (ヘモグロビン A1c)
  - ・ HDL-C: high density lipoprotein cholesterol  
(高比重リポ蛋白コレステロール)
  - ・ HOMA-R: homeostasis model assessment of insulin resistance  
(インスリン抵抗性指数)
  - ・ HTGL: hepatic triglyceride lipase (肝性トリグリセリドリパーゼ)
  - ・ IDL: intermediate density lipoprotein (中間比重リポ蛋白)
  - ・ IRI: immunoreactive insulin (免疫反応性インスリン)
  - ・ LA: linoleic acid (リノール酸)
  - ・ LCAT: lecithin cholesterol acyl transferase  
(レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ)
  - ・ LDL-C: low density lipoprotein cholesterol  
(低比重リポ蛋白コレステロール)
  - ・ Lp(a) : lipoprotein(a) (リポ蛋白(a))
  - ・ LPL: lipoprotein lipase (リポ蛋白リパーゼ)
  - ・ LRP: low density lipoprotein receptor-related protein  
(LDL 受容体関連蛋白)
  - ・ MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1 (単球遊走因子)
  - ・ MUFA monounsaturated fatty acid (一価不飽和脂肪酸)
  - ・ n-3PUFA: n-3 polyunsaturated fatty acid  
(n-3 系多価不飽和脂肪酸)
  - ・ n-6PUFA: n-6 polyunsaturated fatty acid

- (n-6系多価不飽和脂肪酸)
- ・ PAI- I : plasminogen activator inhibitor-1  
(プラスミノゲン活性化抑制因子)
  - ・ PLTP: phospholipid transfer protein (リン脂質転送蛋白)
  - ・ PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor  
(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)
  - ・ PUFA: polyunsaturated fatty acid (多価不飽和脂肪酸)
  - P/S: polyunsaturated fatty acid/ saturated fatty acid  
(多価不飽和脂肪酸／飽和脂肪酸比率)
  - ・ RemL-C: remnant lipoprotein cholesterol homogenous assay  
(レムナント様リポ蛋白コレステロール(直接法))
  - ・ RLP-C: remnant-like particles lipoprotein cholesterol  
(レムナント様リポ蛋白コレステロール)
  - ・ SBP: systolic blood pressure (収縮期血圧)
  - ・ sd-LDL: small dense LDL (小粒子低比重リポ蛋白)
  - ・ SR-B1: scavenger receptor class B type 1  
(スカベンジャー受容体クラス B タイプ 1)
  - ・ SREBP-1: sterol regulatory element-binding protein  
(ステロール応答列結合たんぱく質)
  - ・ SFA: saturated fatty acid (飽和脂肪酸)
  - ・ TC: total cholesterol (総コレステロール)
  - ・ TG: triglyceride (トリグリセリド)
  - ・ TRL: triglyceride rich lipoprotein (トリグリセリドリッチリポ蛋白)
  - ・ VLDL: very low density lipoprotein (超低比重リポ蛋白)

## 第 1 章

### 序論

#### 1. 動脈硬化惹起性リポ蛋白

動脈硬化性疾患は血圧、血糖、年齢、喫煙などがフラミンガム研究などで古くから危険因子となることが明らかにされてきた。近年ではこれらの因子のほかに動脈硬化性疾患と関連が明らかな因子が存在しており(1)、レムナントリポ蛋白(以下、レムナント)、small, dense LDL(以下、sd-LDL)や酸化 LDL、Lp(a) といった脂質関連因子も含まれる一方で、CRP、感染症など炎症との関連が疑われる因子もある。本章では、動脈硬化の危険因子とされるリポ蛋白のうちレムナントと sd-LDL に焦点をあてた。

##### 1-1. レムナントリポ蛋白(レムナント)

レムナントとは、リポ蛋白が酵素等による代謝を受けて変化した中間代謝産物のことであり、中性脂肪(TG)含量の豊富なリポ蛋白(TG リッチリポ蛋白, TRL)であるカイロミクロン(CM)や超低比重リポ蛋白(VLDL)が代謝を受けたものを総称することが多い(2)。正常血清脂質状態では、レムナントは 1% 以下と非常に少ない。

##### 1-2. small, dense LDL (sd-LDL)

sd-LDL は低比重リポ蛋白(LDL)粒子のうち、LDL 粒子径が 25.5nm 以下とサイズが小さく、比重の高い(比重 1.044-1.063)粒子を指す。正常な LDL に比べて LDL 粒子中のコレステロール含有量(遊離コレステロール(FC)やコレステロールエステル(CE)、リ

ン脂質)が減少し、小型化したものである。LDLの主要構造蛋白で1粒子に1分子あるアポリポ蛋白(Apo)Bに対し脂質成分のコレステロールが少ない。そのため sd-LDLの割合が増えても LDLコレステロール濃度が高くなることは少ない(3)。

## 2. リポ蛋白の代謝とレムナントおよび sd-LDLの形成機序

### 2-1. 内因性リポ蛋白の代謝

通常、空腹時の血液中には VLDL、LDL、高比重リポ蛋白(HDL)の3種類のリポ蛋白が存在する。このうち、構造維持蛋白として ApoB-100を有する VLDLが肝臓で合成されて血中へ分泌される。循環中に VLDL粒子内の TGは、血管内皮細胞の表面に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)によって加水分解され、VLDL-レムナント(VLDL-R)となる。VLDL-Rは、ApoEと ApoB-100をリガンドとして、肝臓の LDL受容体に結合して異化されるが、一部は、LPLおよび肝性リパーゼ(HTGL)により TGが加水分解されて最終産物の LDLとなる(図 1-1)。LDLは ApoB-100を介して LDL受容体に結合し肝臓に取り込まれ、リソソームにより遊離コレステロールに分解されるか、末梢組織に取り込まれ、ステロイドホルモンや細胞膜の産生に利用される。

### 2-2. 外因性リポ蛋白の代謝

食後状態の血中には、食事の脂質(TG、ステロール、リン脂質、脂肪酸など)が一度分解され、TGに再合成されコレステロールとともに構造維持蛋白として ApoB-48と ApoA-Iを有する CMが形成される。CMは小腸上皮細胞から分泌され、リンパ管、胸

管を経て大循環に入り、LPLによりCM粒子内のTGが遊離脂肪酸(FFA)に加水分解され、粒子サイズの小さいCMレムナント(CM-R)となる。その後、HDLからApoCやApoEを受け取り、次第にApoEが増加したCM-Rは、ApoEをリガンドとして、肝臓のLDL受容体やレムナント受容体(LDL受容体以外の受容体でLDL受容体関連蛋白)に結合し、速やかに取り込まれる(図1-1)。

その血中半減期は5分程度と非常に短いため、CM-Rは極めて速やかに代謝され、空腹時の血中に検出されることは稀である。なお、レムナント粒子は、加水分解を受ける前に比べて粒子径は小さいが、密度は大きい。また、TGは減少しているがCEは相対的に増加している。さらに、ApoCに比べてApoEが相対的に増加、加水分解の過程でリゾリン脂質、特にリゾフォスファチジルコリンが増加するなどの特徴をもっている(4)。

### 2-3. レムナントの形成と動脈硬化発症リスク

レムナントの増加はTRLの異化が遅延することにより生じる。

その原因は、①LPL活性の低下または阻害(メタボリックシンドロームや糖尿病などインスリン抵抗性によるもの、またはVLDL分泌亢進とCM-RのLPLをめぐる競合)、②レムナント受容体活性の低下・結合の拮抗(インスリン抵抗性による活性低下・VLDL分泌亢進とCM-Rの出現による受容体との結合の拮抗)③HTGL活性の低下(ネフローゼや家族性HTGL欠損症)、④ApoEの機能不全によるレムナント受容体への結合阻害(家族性Ⅲ型高脂血症)のいずれかである(5,6)。

レムナントは、血管内に侵入し、LDL受容体やリポ蛋白質受容

体関連蛋白(LRP)などの LDL 受容体ファミリーを介して変性を受けずに、動脈壁のマクロファージに容易に取り込まれ、マクロファージの泡沫化を促進する(7, 8, 図 1-2)。さらに、レムナントは炎症性サイトカイン(インターロイキン-1 $\beta$ )の分泌、CD40 発現の亢進(9)、単球走化活性因子の分泌亢進(10)など血管壁に対する炎症性変化や、プラスミノゲン活性化抑制因子(PAI-1)などの発現を亢進(11)させて血栓形成を促進させるなど、動脈硬化惹起および促進の全ての場面で関与しているといえる(図 1-3)。

高レムナント血症は、1979 年 Zilversmit が動脈硬化との関連を指摘(12)して以来、数多くの研究がなされてきた。近年までに冠動脈疾患(CAD)や脳梗塞、頸動脈硬化、末梢動脈硬化に高レムナント血症が関連することは報告(13,14)されており、フラミンガムスタディにおいても高 Remnant like particle lipoprotein-cholesterol (RLP-C)は、HDL-C や LDL-C よりも動脈硬化性疾患の強い独立した危険因子であり、高 RLP-C の CAD に対する寄与度は、女性で多大であることが報告されている(15)。このような報告から、アメリカでは食品医薬品局により高レムナント血症は、CAD の危険因子として認められている。日本人においても、RLP-C が高値のグループは低値のグループに比べて、冠動脈イベント(プラークの破たんと血栓の形成)の発生率が高いなど、CAD との関連性が報告されている(16)。

#### 2-4. sd-LDL の形成と動脈硬化発症リスク

肥満や糖尿病、メタボリックシンドロームなどにより肝臓での TG 合成が亢進することで、TG 含量の高い大型の

VLDL(VLDL1)が分泌される。この VLDL1 が LDL へと変換される際に、通常の VLDL(VLDL2)よりも代謝速度の遅い経路にて異化され、sd-LDL が産生される。インスリン抵抗性存在下では、VLDL1 が増加するとともに、HTGL も増加傾向を示すことから、TG リッチな LDL が水解され小型化し、sd-LDL が増加する(3)。

sd-LDL は血中滞在時間が長いが、LDL 受容体との親和性が低いために肝臓に取り込まれにくく、末梢組織で代謝され、血管壁に取り込まれやすい(17)。また、sd-LDL は酸化抑制効果を有する  $\alpha$  トコフェロールやユビキノール 10 の含有量が少ないため、酸化ストレスが亢進している状態では、容易に酸化変性を受けて酸化 LDL となる。酸化 LDL は毒性が強く、スカベンジャー受容体を介して無制限にマクロファージに取り込まれ、マクロファージにコレステロールを蓄積して泡沫細胞を形成する(3)(図 1-4)。そのほかにも、酸化 LDL はマクロファージから種々のサイトカインを放出させる(18,19)、単球の血管内皮下への遊走促進因子(MCP-1)の誘導を起し、単球のマクロファージへの形成転換を誘導(20)、血管内皮での白血球接着分子の発現促進(21)、細胞増殖因子の発現促進(22)など動脈硬化症状を惹起することが報告されている。

sd-LDL の動脈硬化惹起性は強く、CAD や末梢動脈硬化症、動脈瘤と関連することが多数報告されている(23-27)。sd-LDL の増加は、一般に高 TG 血症や低 HDL-C 血症を呈する症例でみられる(28)。また、レムナントの増加する病態と同じく、sd-LDL はインスリン抵抗性状態で増加する(29)ため、インスリン抵抗性のある状態であれば、正脂血症であっても増加する。sd-LDL を認める

場合の治療法は、レムナントに対する治療と同様に生活習慣の是正によりインスリン抵抗性状態などを改善することが重要であると考えられている。

### 3. 動脈硬化惹起性リポ蛋白の測定

#### 3-1. レムナントの測定法

リポ蛋白は、脂質組成やアポ蛋白あるいは粒子サイズが異なる点をもとに、超遠心分離による定量法や電気泳動による定性法にて測定することができる。レムナントも、超遠心分離法で IDL 分画として定量でき、アガロース電気泳動やポリアクリルアミド電気泳動法によっても定性することは可能である。しかし、超遠心分離法は医療現場ではほぼ不可能であり、アガロース電気泳動法やポリアクリルアミド電気泳動法などは定量性に欠き、臨床的にレムナントを評価することは困難である。

現在、日常に使用されているレムナント様リポ蛋白コレステロール測定法として、R<sub>LP</sub>-C と RemL-C の 2 種類の異なる測定原理の方法がある。それらのキットは厚生労働省の承認を得て臨床に用いられている。この 2 法は同一効能の診断薬として市販されているが、各種高脂血症例において両法の測定結果に乖離が頻繁にみられることが知られている(30)。

RemL-C は、遠沈操作が必要ない点、安価が利点である。また、乖離が頻繁にみられる報告がある一方で、R<sub>LP</sub>-C との相関性のよさを示した報告(31-36)もあることから、前向き研究などで臨床的意義が十分に検討されないまま、今日の臨床現場におけるレムナント検査として定着しつつある。しかし、フラミンガムスタディ

においては、RemL-CはTGの測定結果と同じ臨床意義しか示さず、レムナントを測定していないとの報告(37)もある。RemL-Cは界面活性剤を用いた物理化学的手法によりレムナント分画を測定する原理でもあるため、レムナント分画を正確に分離した上で、直接、性状を検討することが困難であり、またその性状も十分に明らかにされていない(38)。これらのことから、いまだレムナント測定法についての議論が続いている。

### (1) RLP-C

RLP-C法は、抗ApoA-1抗体と抗ApoB-100のモノクローナル抗体による免疫吸着法-酵素法を用いたもので、十分に抗原抗体反応をさせ、これらと反応しないリポ蛋白の分画(非結合分画)を分離する。その後、分離された上澄み(非結合分画)中のコレステロール値を酵素法にて測定する方法である(39)。

ApoB-100はVLDLやVLDL-R、LDLの構成蛋白であり、ApoA-1はHDLの構成蛋白でCMにも存在する。ここで用いられる抗ヒト蛋白ApoB-100モノクローナル抗体は、ApoB-100のB51位を認識するエピトープを有するため、ApoB-48をもつリポ蛋白粒子とは結合しない。したがって、RLPはApoB-100やApoA-1を含むHDL、CM、VLDLやLDLを除いたリポ蛋白の分画であり、この分画にはApoB-48を構成リポ蛋白とするCM-Rが含まれる。

なお、RLP分画にはApoEを多く含むVLDL-Rも含まれる。ApoEリッチなVLDL-Rは、ApoB-100を有するが、ApoEにより抗ヒトApoB-100抗体との結合が競合阻害されるため、RLPとして分離される(40)。高RLP-C血症が動脈硬化リスクであることを

示した報告は多数ある(13-16)。

## **(2) RemL-C (Remnant lipoprotein cholesterol homogenous assay)**

RemL-C は、VLDL-R に特異的に作用する界面活性剤(ポリオキシエチレン-ポリオキシブチレン(POE-POB)ブロック共重合体)と CM-R に対する POE-POB の反応性を高めるためのホスホリパーゼ D を利用して血清中のレムナントを選択的に可溶化し、その後レムナント様リポ蛋白中に含まれるエステル型コレステロールおよび遊離型コレステロールを測定する方法である(31)。

RLP-C よりも密接に IDL を反映するとの報告(34)があるが、レムナント分画を分離できないため、動脈硬化リスクとしてのエビデンスは少ない。

## **3-2 sd-LDL の測定法**

sd-LDL の定量法は、平野らが開発した簡便な沈殿法と直接法がある。

sd-LDL 沈殿法は、血清にポリアニオンと金属イオンを加えるとプラス電荷をもつ ApoB 含有リポ蛋白(CM、VLDL、LDL)が沈殿するが、ヘパリンとマグネシウムの組み合わせでは、全ての ApoB 含有リポ蛋白が沈殿せず、高密度の LDL は上清に留まる。この特性を利用した方法である。

血清とヘパリンとマグネシウムの分離剤を混合し、一定時間(37°C 10 分間)反応後に、遠心分離する。この操作により HDL と sd-LDL を含む上清が分離、抽出される(分離処理：用手法)。さらに、界面活性剤の親水親油平衡(HLB 値)の違いによるリポ蛋白に

対する反応性の変化を利用し、検体中の HDL-C を界面活性剤とコレステロールエステラーゼ、コレステロールオキシダーゼ、カタラーゼの酵素作用により水に分解する。sdLDL 中のコレステロールは、別の界面活性剤とコレステロールエステラーゼ、コレステロールオキシダーゼの酵素作用により過酸化水素を生じる。生成した過酸化水素はペルオキシダーゼ (POD) により、定量的に 4-アミノアンチピリン (4-AA) と N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチルアニリンナトリウム・2水和物 (TOOS) が酸化縮合し、キノン色素となる。このキノン色素を吸光度測定することにより sd-LDL コレステロール濃度を求める(41)。

一方、直接法では、sd-LDL 以外のリポ蛋白中のコレステロールを消去し、sd-LDL-C を測定する方法である。

第一反応として、LDL 以外のリポ蛋白のみに作用する界面活性剤および LDL に反応するスフィンゴミエリナーゼとともに、コレステロールエステラーゼ、コレステロールオキシダーゼ、過酸化水素を消去するカタラーゼを含む酵素液を加え、sdLDL 以外のリポ蛋白中のコレステロールを水と酸素に分解する。

さらに、sdLDL-C のみに作用する界面活性剤を用い、さらに、コレステロールオキシダーゼ、コレステロールエステラーゼの酵素作用を反応させ、過酸化水素を生成させる。生成した過酸化水素は POD の作用により、4-AA と TOOS とを酸化縮合して生じるキノン色素を吸光度測定し、sd-LDL コレステロール濃度を求める(41)。

沈殿法は検体処理や検体保存に制限があるが、直接法は汎用型自動分析装置に対応する sd-LDL-C 測定試薬(「生研」LDL-EX(デ

ンカ生研) )が開発されていることから、近年では直接法での測定が普及している(17)。

#### 4. n-3系多価不飽和脂肪酸による動脈硬化性疾患の予防効果

動脈硬化性疾患予防ガイドライン(42)のステートメントでは、生活習慣の改善は、動脈硬化性疾患の予防の基本であり、薬物療法の導入後も生活習慣改善の指導を継続することは重要であることが強調されている。高TG血症や高RLP-C血症のように血中にTRLが遷延する状態では、総エネルギー量を適正化、脂質エネルギー比を25%程度に是正、炭水化物(少糖類やでんぷんなどの糖質)摂取量の低減を基本に、個々の栄養摂取状況を考慮した個別対応の食事指導が望まれる(43,44)。さらに、総脂質摂取量は制限するものの、n-3系多価不飽和脂肪酸(n-3PUFA)の積極的摂取が推奨されている(42)。

n-3PUFAは必須脂肪酸であり、シソ油、エゴマ油、アマニ油など植物油由来の $\alpha$ リノレン酸(ALA, 18:3)と魚介類由来のエICOSAPENTAエン酸(EPA, 20:5)、ドコサペンタエン酸(DPA, 22:5)、ドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6)などが分類される。厚生労働省研究班による多目的コホート研究(JPHC Study)の食習慣を含む生活習慣のアンケート調査(45)にて、1日のn-3PUFA摂取量が最も多い群(2.1g/日)では最も少ない群(0.3g/日)に比べて、CADの発症リスクが42%減と有意に低下したことが示されている。

中でもEPAやDHAは、さまざまな生理作用を介して生活習慣病予防効果を示すことが知られている。特にTG代謝への作用としては、食後のTG上昇を抑制、肝臓でのVLDLの合成・分泌を

抑制(46)、LPL 活性を亢進(47)、CM-TG 代謝速度を上昇させる(48)などが明らかにされている。これらの作用は、レムナントのうっ滞にも有効であると考えられる。

n-3PUFA である ALA も TG 低下作用をもつが、DHA や EPA ほどその作用は強くない(49)。EPA や DHA は ALA の代謝により体内で合成されるが、その変換率は動物種や食事内容の影響を受ける。また、食事中的 n-6 系多価不飽和脂肪酸(n-6PUFA)のリノール酸は、ALA の EPA や DHA への変換を約 40% 抑制するとの報告もある(49)。

n-6PUFA は n-3PUFA と同じく必須脂肪酸であり、リノール酸(LA, 18:2)、 $\gamma$ リノレン酸(GLA, 18:3)、ジホモ  $\gamma$ リノレン酸(DGLA, 20:3)、アラキドン酸(AA, 20:4)などが分類される。 $\gamma$ リノレン酸やアラキドン酸はリノール酸の代謝産物である。日本人が食品から摂取する n-6PUFA の 98% はリノール酸であり、主な摂取源は大豆油やコーン油、サフラワー油など植物油である。通常の食事摂取では n-6PUFA が不足することはほとんどないと考えられている。逆に、リノール酸は、炎症や平滑筋収縮や血小板凝集など動脈硬化を促進する作用をもつプロスタグランジンやロイコトリエンを生成するため、多量摂取時の安全性が危惧される(50)。

摂取したリノール酸が生体内で  $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸へと鎖長延長や不飽和化される代謝過程の酵素は、ALA から EPA や DHA への鎖長延長・不飽和化の代謝過程の酵素群と共通する。そのため、両者の代謝系が競合することから、n-6PUFA と n-3PUFA のどちらかが多い場合、もう一方や他の系列の不飽和脂肪酸の不飽和化反応が抑制され、n-3PUFA は

n-6PUFA の代謝系に拮抗することで抗炎症作用を発揮すると考えられてきた(51)。このような背景から第 6 次改定日本人の栄養所要量(2000 年)では n-6PUFA/n-3PUFA の比(n-6/n-3 摂取比率)の目安量は 4 とされた。しかし、n-3PUFA の持つ効果は n-6PUFA との競合から生じるのではなく、n-3PUFA 独自の生理作用であること、また n-6PUFA に阻害されないことなどがいくつかの研究で報告(52-56)されたことから、日本人の食事摂取基準 2005 年版から比率ではなく、n-3PUFA、n-6PUFA が絶対量で示されるようになった。

一方、n-3PUFA が少ないと n-6PUFA の影響を受けやすく CAD リスクの炎症マーカーが約 1.5 倍に上昇するとの報告がある(56)。また、動物実験による報告(57,58)では、n-3PUFA 合成酵素のトランスジェニックマウスが野生型マウスに比べて、体内の n-6/n-3 比率が常に低い状態に保たれ、各種炎症性疾患およびがんに対して強い抵抗性を示した。さらに高脂肪食を負荷してもインスリン抵抗性が起こりにくく、体内の n-6/n-3 バランスがメタボリックシンドロームの発症・進行の予防において重要であることも報告されている。

近年の動脈硬化性疾患に関する研究において、血液中の n-3PUFA であるエイコサペンタエン酸と n-6PUFA であるアラキドン酸の比率(EPA/AA 比)がよく用いられ、動脈硬化性疾患患者ではこの血中 EPA/AA 比が低くなることが明らかにされている。レムナントや sd-LDL との関連についても研究がなされており、血中 EPA/AA 比とレムナントや sdLDL と負の相関を示すとの報告もある(59,60)。なお、血中 EPA/AA 比や血清中 n-6/n-3 比は、食

事中の n-6/n-3 比と相関することは明らかにされている(61)。

## 5. 研究目的

レムナントや sd-LDL は、動脈硬化性疾患に対する独立した危険因子になることから、動脈硬化惹起性リポ蛋白として注目されている。動脈硬化性疾患の予防は、食事など生活習慣の改善が基本である。しかし、食事指導の介入や減量教室による血清リポ蛋白の変動に関する報告(62,63)はあるが、レムナントや sd-LDL の変化に関する先行研究は少ない(63)。

n-3PUFA が TG 低下作用など様々な生理作用を有することは知られている。わが国では n-3PUFA を多く含む魚介類を伝統的に多く摂取していたため、虚血性心疾患の発症・死亡率が低く抑えられてきたと考えられている(64)。しかし、近年の食の欧米化により、魚介類の摂取量は平成 6 年度で 1 人平均 97.0 g /日(65) に対して、平成 26 年度では 69.4g/日(66)と、この 20 年間で約 27g/日以上以上の減少がみられ、日本人の魚離れが懸念されている。とはいえ日本人と欧米人では差があり、魚介類摂取量の分布は大きく異なる。秋田県と米国ミネソタ州の血清 n-3PUFA を同方法で測定比較を行った研究(67)では、秋田県では血清 n-3PUFA は 8-18% に対し、ミネソタ州では 2-4%と、両者の分布が全く異なることを示している。

また、n-6PUFA と n-3PUFA の摂取比率(n-6/n-3 摂取比率)も日本で 4 程度に対し、北欧やイギリスでは 15 を超えており、アメリカでは 16-74 であることも報告(68)されている。このように、n-3PUFA、n-6PUFA の摂取量は国・食文化によって全く異なる。

そのため、欧米の研究報告を食文化の異なる日本人に当てはめて考察することは、慎重に考えるべきであり、日本人におけるエビデンスを蓄積していくことが重要であると考えます。

n-3PUFA は、日本人の食事摂取基準 2015 年版では十分な科学的根拠が得られず、推奨量などが設定できないため目安量で設定されている。その目安量を充足維持した場合にレムナントや sd-LDL にもたらす効果についての報告はない。また、食生活の改善とともに n-3PUFA 目安量の充足を維持する、または近づけることが、レムナントや sd-LDL の低下に相乗的な効果をもたらす可能性が考えられるが、検証した報告はない。

我々の普段の食事では n-3PUFA とともに n-6PUFA も摂取している。体内の n-3PUFA と n-6PUFA のバランスにおいて、n-3PUFA が高い状態では各種炎症性疾患やがん強い抵抗性を示し、インスリン抵抗性が起こりにくいなどの報告がある(69)。また、体内の n-6PUFA と n-3PUFA の指標となる血中 EPA/AA 比においてもレムナントと負相関を示すことが報告されている(59)。血中 EPA/AA 比と食事からの n-6/n-3 摂取比率が負相関すること(61)、n-3PUFA の摂取がレムナントの低下や sd-LDL 粒子サイズの増加に有効(70-75)であるとの報告もあることから、n-6/n-3 摂取比率の変化もレムナントや sd-LDL と関連性があることが推測できる。しかし、その関連性を示した報告はない。

以上のことから、本研究は第 2 章にて 6 か月間の食生活改善プログラムの介入によるレムナントや sd-LDL の変化を検討した。第 3 章では、介入期間中に日本人の食事摂取基準 2015 年版の n-3 PUFA の目安量の充足維持と非充足による、レムナントや sd-LDL

の変化を比較した。第 4 章では介入前後の n-6/n-3 摂取比率の増減変化がレムナントや sd-LDL に与える影響を検討した。

## 第 2 章

### 食生活改善プログラムによるレムナントリポ蛋白

#### および small, dense LDL の変化

##### 2.1 目的

偏った食事内容(食事制限)による減量は、体重を減少させることができても、健康面に悪影響をもたらしかねない。個々の食生活に合わせた適切な食事指導や運動指導による減量は、体重を減少させるだけでなく、生活習慣病などの改善・予防にも有効であることはすでに報告されている(76-79)。

女子栄養大学栄養クリニックでは、減量を目的に食事指導と運動指導を総合的に網羅した食生活改善プログラム「ヘルシーダイエットコース」を実施している。このプログラムは 1968 年の開設以来、40 年以上も実施されており、多くの受講者を減量させた実績をもつ。1984 年 Kagawa ら(80)によりコース受講後 1 年未満、2 年未満、3 年未満、4 年未満、6 年未満の 5 つの異なる受講時期のすべてでリバウンドがなかったことが示されている。また、コース参加者の肥満や高血圧関連の遺伝子多型と減量効果に関する報告もなされている。しかし、当コースの受講によるレムナントや sd-LDL の変化については検討されていない。また、日本人の減量を目的とした食事・運動指導の介入による sd-LDL-C の変化に関する報告はある(63)が、レムナントに関する報告はない。

そこで、本章では食事指導を中心とする食生活改善プログラムの参加者を対象に、生活習慣の是正によるレムナントと sd-LDL の変化を検討した。

## 2.2 方法

### (1) 対象者

平成 19～21 年度に女子栄養大学栄養クリニックの「ヘルシーダイエットコース」を受講した女性 40 名(年齢  $62 \pm 1.0$  歳、BMI  $27.6 \pm 0.6$ )を対象とした。本研究は香川栄養学園倫理委員会の審査・承認(香倫委第 44 号)を受けて実施しており、対象者にはプログラムにおけるデータを研究に利用する旨を書面によりインフォームドコンセントを得た。

実施期間中に治療内容、服薬内容が変更した者、肝機能・腎機能に疾患をもつ者、喫煙者は食事指導の介入効果に影響を与える可能性があるため除外した。

### (2) 食生活改善プログラム「ヘルシーダイエットコース」内容

「ヘルシーダイエットコース」は、四群点数法を主体とした食事指導と運動指導、講義を総合的に網羅させた、減量を目的とした 6 ヶ月間のプログラムである。

週 1 回実施される講習にて知識を習得し、次第に間隔をあけ、対象者自身が実践・応用できるようにすることを目的としている。

集団での栄養指導では、管理栄養士による食品や栄養素の説明、食事記録の書き方、四群点数法(81)を使った食事のとり方や外食の選び方の指導、生活習慣病に関する基礎知識を学習する講座、バランスと適量で設計されたモデル昼食の提供、クッキングレッスン、グループディスカッションを実施した。

個別栄養指導では、初回に対象者に合わせた摂取エネルギー量の食事を確認させ、各回(全 7 回)の指導では、日々の食事記録を

もとに個別の食事状況に応じた具体的な問題点の抽出と改善点などを指導した。

### (3) 身体および運動状況の測定・一般血液検査

プログラム介入前と終了時に体重、身長、体脂肪率を測定した。体脂肪率は二重エネルギーX線吸収法(DEXA)によって測定した(HOLOGIC: Discovery)。運動状況は、歩数計にて1週間の歩数の平均値を指標とした。

介入前および終了時に早朝空腹時に採血を行い、処理した血清および血漿による一般生化学検査項目の測定(総コレステロール(TC)、LDL-C、HDL-C、TG、空腹時血糖(FBS)、インスリン(IRI)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、インスリン抵抗性指数(HOMA-R))は株式会社 SRL へ受託した。

レムナントは、RLP-C と RemL-C の2種類のレムナント様リポ蛋白コレステロール定量法にて評価した。

RLP-C の測定には、吸着沈殿法と酵素法(39)を用いた JIMRO II (大塚製薬)を使用し、ApoA1 および ApoB-100 に対するモノクローナル抗体を用いて免疫吸着させたのち、分離した上清のコレステロールを測定した。RemL-C の測定は直接法(31)を用いたメタボリード RemL-C(協和メディックス)を使用し、界面活性剤およびホスホリパーゼ D によりレムナントを選択的に可溶化し、レムナント中に含まれるエステル型コレステロールおよび遊離型コレステロールを定量した。

sd-LDL-C は、直接法(41)を用いた sd-LDL-EX「生研」(デンカ生研)を使用し、測定した。

#### (4) 摂取状況の評価

食品・栄養素摂取状況は食事調査の記録をもとに評価した。

食事調査は、プログラム介入前と終了時に平均的な3日間の食事記録(自記式)をもとに行った。調査用紙回収時に分量・内容、その他不明な点は管理栄養士により確認され、可能な限り正確な値を推定した。

栄養計算ソフト「エクセル栄養君 Ver.5.0」(建帛社)を用い、摂取エネルギー量、各栄養素を算出した。さらに摂取食品群は、摂取量をもとに80kcalを1点として換算し表示した。

なお、算出した多価不飽和脂肪酸は食品成分表に準じて、n-3PUFAは $\alpha$ リノレン酸(ALA)、オクタデカテトラエン酸、イコサテトラエン酸、イコサペンタエン酸(EPA)、ヘンイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸(DHA)の7種類を含み、n-6PUFAはリノール酸(LA)、 $\gamma$ -リノレン酸、イコサジエン酸、イコサトリエン酸、アラキドン酸(AA)、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸の7種類を含む。

#### (5) 統計解析

結果は平均 $\pm$ 標準誤差(SEM)で表し、測定値や食品・栄養素摂取量の介入前後の変化量は、終了時値から介入前値を差し引いて計算(終了時-介入前)し、 $\triangle$ で表記した。

介入前と終了時の測定値の比較は、Wilcoxon signed-rank testを用いた。また、2変量間の相関関係については、Spearman's rank Correlationを用いて算出した。統計解析には、Stat View5.0を用い、統計的有意水準は5%未満とした。

## 2.3. 結果

### (1) 身体計測値と血中マーカーの変化

介入前後の身体計測値および血液検査値を表 2-1 に示した。

終了時の体重や体脂肪率(DEXA)、腹囲、TG、TC、LDL-C、HDL-C、HOMA-R、インスリン、HbA1c、SBP、DBP は介入前に比べて有意に低下した。

RLP-C や RemL-C は有意に低下した。sd-LDL-C は統計学的に有意な低下は認められなかったが、低下傾向はみられた(図 2-1)。

### (2) 栄養素・食品群摂取量の変化

栄養素摂取量およびエネルギー摂取量の変化を表 2-2、食品群の摂取量の変化を表 2-3 に示した。

エネルギー摂取量、脂質摂取量、炭水化物摂取量、脂肪酸総量、SFA、MUFA、PUFA、n-6PUFA、ALA 摂取量は有意に低下した。一方、たんぱく質エネルギー比は有意に増加した。葉酸、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン D、ビタミン C、ビタミン K、カルシウム、マグネシウム摂取量は、介入前後で顕著な差はみられなかった。

摂取食品群の変化では、介入前後で緑黄色野菜の摂取量が有意に増加し、砂糖類、油脂類の摂取量が有意に低下し、それに伴い第 4 群が有意に低下した。

### (3) レムナント・sd-LDL と栄養素摂取量の相関

レムナント・sd-LDL およびそれらに関連する TG の変化量と、影響を与える可能性のある因子や食品群の変化量との相関を表

2-4・表 2-5、その他のリポ蛋白の変化量との相関は表 2-6・表 2-7 に示した。

△RLP-C は △体重 ( $r_s = 0.32, p = 0.04$ )、△体脂肪率 ( $r_s = 0.33, p = 0.04$ )、△n-6/n-3 摂取比率 ( $r_s = 0.38, p = 0.02$ ) と正相関し、△n-3PUFA ( $r_s = -0.32, p = 0.04$ )、△EPA ( $r_s = -0.36, p = 0.03$ ) と負の相関を示した。

△RemL-C は △HOMA-R ( $r_s = 0.39, p = 0.02$ )、△P/S 比 ( $r_s = 0.37, p = 0.02$ )、△n-6PUFA ( $r_s = 0.32, p = 0.045$ )、△n-6/n-3 摂取比率 ( $r_s = 0.34, p = 0.03$ )、△豆類 ( $r_s = 0.33, p = 0.04$ ) と正相関し、△淡色野菜 ( $r_s = -0.38, p = 0.02$ ) と負相関を示した。

△sd-LDL-C は △EPA ( $r_s = -0.44, p = 0.03$ )、△DHA ( $r_s = -0.49, p = 0.02$ )、△淡色野菜 ( $r_s = -0.54, p < 0.01$ ) と負相関を示した。

いずれのマーカーも △エネルギー摂取量や △脂質エネルギー比、△炭水化物エネルギー比とは相関は見られなかった。

△TG は △HOMA-R ( $r_s = 0.34, p = 0.03$ )、△P/S 比 ( $r_s = 0.37, p = 0.02$ )、△n-6/n-3 摂取比率 ( $r_s = 0.37, p = 0.02$ ) と正相関を示し、△魚介類 ( $r_s = -0.33, p = 0.04$ )、△淡色野菜 ( $r_s = -0.32, p = 0.04$ ) と負相関を示した。

△TC、△LDL-C は △体脂肪率 (TC:  $r_s = 0.34, p = 0.04$ , LDL-C:  $r_s = 0.34, p = 0.04$ )、△腹囲 (TC:  $r_s = 0.35, p = 0.03$ , LDL-C:  $r_s = 0.36, p = 0.03$ ) と正相関を示した。△LDL-C は △脂質エネルギー比 ( $r_s = 0.34, p = 0.04$ ) とは正の相関を示した。

△HDL-C はどの変化量とも相関を示さなかった。

介入前値のレムナント・sd-LDL と栄養素摂取量との相関は、表 2-8 に示した。RemL-C は PUFA ( $r_s = 0.43, p = 0.01$ )、n-6PUFA ( $r_s = 0.41, p = 0.01$ ) と正相関を示した。RLP-C は n-6/n-3 摂取比率 ( $r_s$

=0.38,  $p = 0.02$ )と正相関を示し、EPA( $r_s = -0.34, p = 0.03$ )、DHA( $r_s = -0.32, p = 0.047$ )と負の相関関係を示した。sd-LDL-Cはn-6PUFA( $r_s = 0.39, p = 0.04$ )、n-6/n-3 摂取比率( $r_s = 0.46, p = 0.02$ )と正相関を示した。TGはPUFA総量( $r_s = 0.35, p = 0.03$ )と正相関を示した。

#### (4)RLP-C と RemL-C の相関

介入前の RLP-C と RemL-C、 $\triangle$ RLP-C と  $\triangle$ RemL-C の相関図を図 2-2、2-3 に示した。介入前の RLP-C と RemL-C は正の相関( $r_s = 0.38, p = 0.02$ )を示し、 $\triangle$ RLP-C と  $\triangle$ RemL-C はやや強い相関( $r_s = 0.66, p < 0.01$ )を示した。

$\triangle$ TG との相関では、 $\triangle$ RLP-C と  $\triangle$ TG はやや強い正相関( $r_s = 0.64, p < 0.01$ )を示し、 $\triangle$ RemL-C と  $\triangle$ TG は非常に強い正相関( $r_s = 0.96, p < 0.01$ )を示した。

## 2.4. 考察

本研究では、食事指導を主としたプログラム「ヘルシーダイエットコース」の参加者における生活習慣の是正が、レムナントとsd-LDLに与える影響を検討した。

その結果、プログラムの前後で2種類のレムナントが有意に低下し、sd-LDL-Cは統計学的な差はないが低下傾向はみられた。また、体重や体脂肪率などの身体測定値、血圧や耐糖能も有意に低下し、改善がみられた。

本プログラムにおいて「食品群は4群のうち、1群から3群までの食材を各3点ずつ摂取し、4群はエネルギーを合わせるよう

に摂取する」との教育を受けたことにより、緑黄色野菜の摂取量は有意な増加がみられ、終了時では3群が3点以上に増加した。また、砂糖類や油脂類の摂取量が有意に低下し、4群も平均で13.0点から10.7点へと有意に低下した。これらの食品群の摂取変化により、一部のビタミン類や食物繊維の増加傾向がみられ、炭水化物や脂質は過度な摂取が抑えられ、エネルギー摂取量が個々の目標値に近づいた。介入前後の摂取内容の変化は、座学や指導による学習内容の定着や行動変容に起因したものと考えられる。また、運動量の指標である1週間平均歩数は顕著な変動が見られなかったが、意欲の高さから介入前からすでに運動量を増やしていた可能性が推察される。以上のことから、食生活改善プログラムの介入により、行動変容、食事内容や運動量など生活習慣が是正したと考えられる。

インスリンはLPL活性と密接に関連しており、インスリン抵抗性ではLPL・HTGL活性が低下し、レムナント受容体やLDL受容体の活性も低下させるため、レムナントが増加する(82)。また、インスリン抵抗性は、TGに富む大型のVLDL1の分泌を増加させ、HTGLの活性を亢進させるため、sd-LDLの増加を引き起こす(83)。本研究の介入前後でHOMA-Rは有意に低下した。また、 $\Delta$ 体重・ $\Delta$ 体脂肪率は $\Delta$ HOMA-Rと正相関を示し、 $\Delta$ RemL-Cや $\Delta$ TGは $\Delta$ HOMA-Rと正相関を示した。一方、 $\Delta$ RLP-Cは $\Delta$ 体重、 $\Delta$ 体脂肪率と正相関を示した。これらのことから、本研究において食生活の改善による減量やインスリン抵抗性の改善が、TGおよびレムナントの低下をもたらしたと推察される。

その他にレムナントの低下のメカニズムに関して、本章の結果

のみで考察することは限界があるが、減量や運動により核内受容体 PPARs のクロストークが活性化することが報告されている(84-87)。これにより肝臓での PPAR $\alpha$  が活性化され、FFA の  $\beta$  酸化が活性化し、肝臓からの VLDL の分泌が抑制されることで血中 TG、VLDL 分画、FFA が減少し、sd-LDL 分画が減少するとの報告もある(63)。このメカニズムはレムナントの減少にもつながると考えられ、本研究においても体重・体脂肪率が有意に低下していることから、PPAR $\alpha$  の活性化がレムナントの低下に関連した可能性があると推察される。

以上より、食生活の改善プログラムの介入は、生活習慣を是正させ、レムナントの改善に有用な方法であることが明らかになった。

本研究ではレムナントを 2 種類の測定方法を用いて検討した。RLP-C と RemL-C の測定結果は乖離が頻繁にみられるとの報告(30)はあるが、本研究では乖離はみられず正相関がみられた。また、RLP-C、RemL-C とともに TG と強い正相関がみられた。TG 測定は VLDL 分画を反映し、レムナントは VLDL 分画の一部を測定しているため TG とレムナントは強い相関を示すが、レムナントは冠動脈疾患リスクの高い亜分画を反映するため、レムナントの測定は TG 測定とは異なる臨床的意義があるとされている(38)。しかし、RemL-C は TG 値とほぼ同じ臨床的意義しか示さないとの報告(37)があり、本研究においても  $\Delta$ RemL-C は、 $\Delta$ RLP-C とは異なる測定項目と相関を示し、 $\Delta$ TG とほぼ同じ測定項目や栄養素と相関性を示した。また、RemL-C は IDL を中心に測定しており、RLP-C とは異なるレムナント分画を測定している可能性が

あるとの報告(38)や RemL-C は VLDL2 分画や IDL 分画の TC や TG を反映し、RLP-C は VLDL1 分画の TC や TG を反映するとの報告(36)もある。以上の報告と同様に本研究の結果から、RLP-C は TG とは異なる臨床的意義があることが示され、さらに RemL-C とは相関がみられたものの完全に同一のレムナント分画を測定していない可能性が示唆された。

本研究において、レムナントや sd-LDL はいくつかの栄養素や食品群と相関性を示した。△淡色野菜は△TG、△RemL-C、△sd-LDL-C とそれぞれ負の相関を示したことから、淡色野菜の摂取が動脈硬化惹起性の強いレムナントやsd-LDL の変動に関連する可能性が示唆された。しかしながら、本研究ではそのメカニズムを解明することはできなかった。

国内のコホート研究において、血清 RLP-C と EPA 摂取量が負相関することが報告(88)されている。本結果においても、介入前の血清 RLP-C と EPA・DHA 摂取量が負の相関を示し、その報告と一致する。また、本研究では△RLP-C と△EPA 摂取量も負の相関を示した。これは食事のみでの EPA や DHA 摂取量の変化が RLP-C の変化に関連することを示している。これは従来の報告では示されていないことから、新規性のある結果であると考えられる。なお、この関連性は、PPAR $\alpha$  の活性化、SREBP-1c の抑制を介した TG 合成関連酵素の発現抑制などの EPA による作用(89)が関与している可能性が推察される。

EPA、DHA とともに LDL 粒子サイズを増加させること(60,47)や、△EPA と△LDL 粒子サイズは相関がみられる(60)ことが報告されている。本研究においては△sd-LDL-C が△EPA、△DHA と負の

相関を示し、従来の報告を支持する結果が得られた。なお、EPA・DHAは肝臓でのVLDL合成分泌を抑制する(46)ことは知られており、VLDL1-TG値はLDL粒子サイズと負相関を示し、sdLDL-C値とは正相関を示したとの報告(90)もあることから、本研究におけるEPA・DHA摂取量とsdLDL-Cとの関連には、VLDL1-TGが関与している可能性が推察される。

先行研究の多くは、EPAエチルエステル化製剤の投与(負荷)による $\Delta$ 血中EPAと $\Delta$ sd-LDLとの相関性を示しており、本研究のように食事のみによる $\Delta$ EPA・DHA摂取量との相関性を示した報告はない。また、近年、国内の臨床において普及し始めている直接法によるsd-LDL-C測定値の変化量( $\Delta$ sd-LDL-C)と食事による $\Delta$ EPA・DHA摂取量の相関を示した報告はないことから、本結果は $\Delta$ sd-LDL-Cと食事による $\Delta$ EPA・DHA摂取量の相関性を示した最初の評価といえる。

本研究では $\Delta$ n-6/n-3摂取比率が $\Delta$ TG、 $\Delta$ RLP-C、 $\Delta$ RemL-Cと正の相関関係を示した。先行研究では血清TG値と食事のn-6/n-3摂取比率との正相関(68)、RLP-Cと血漿中n-3PUFAとの負相関(73,88)などの報告があり、本研究は従来の報告を支持する結果が得られたと考える。しかし、食事による $\Delta$ n-6/n-3摂取比率と $\Delta$ レムナントとの相関性を示した報告はみあたらないことから、本研究は新しいデータを示すことができたと考える。また、n-6/n-3摂取比率の変化が動脈硬化性惹起性リポ蛋白の改善に有効である可能性が示された。このことに関連し、第4章では介入前後n-6/n-3摂取比率の増減によるレムナントやsdLDLに及ぼす影響を検討した。

## 【研究の限界と課題】

加齢に伴う血清脂質の変化は男女間で異なることが知られている(91)。また女性の閉経前後においてもリポ蛋白動態に差はみられ(92)、閉経後はTRLの生成率は増加しないが、異化率のみが低下することが報告されている(93)。これらのことから本研究では性差や閉経(女性ホルモン)による差を取り除くために閉経後の女性のみを対象とした。しかしながら、研究プロトコールにおいて動物実験のように食事内容や摂取量、運動量などの生活条件を一定にすることができないため、生活条件からの個人差の影響を受けたと考える。また、栄養クリニックにおける食生活改善プログラムでは、食事指導のみならず運動指導、疾患や食事の摂り方に関する学習講座が含まれている。そのため、本結果は食事改善のみの効果ではなく、運動や知識習得・行動変容など様々な改善要素も影響したものと考えられる。

食生活改善プログラムの介入の有効性を確認するには、コントロール(対照群)を設け、無作為化比較試験を行うべきであった。しかし、本研究では健康支援の観点から対照群の設定が困難であったため、前後比較により検討した。

減量や生活習慣病予防を目的とした食事・運動介入による対照研究において、介入をしていない対照群でも体重や体脂肪率が低下することが報告されている(94)。これは非介入でも研究に参加することが、健康意識にプラスに作用した可能性があると考えられている(94)。本研究の結果においても、介入による効果とともに、食生活改善プログラムへの参加による心理的要因(健康意識の高まり)も作用した可能性はありと推察される。

本研究に類似の減量プログラムを使用した研究(95)で、介入群と対照群(採血・身体測定のみ)の13週間の比較試験では、介入群の体重、体脂肪量、腹囲、TG、VLDL粒子径が対照群と比べて、有意に低下したと報告されている。この報告から、本研究で対照群を設けていたとしても、介入による減量やそれに伴う血中脂質の低下は、対照群に比べて顕著にみられた可能性が推測される。しかし、あくまで推測であることから、食生活改善プログラムにおける介入群と対照群との比較試験を再検討する必要があると考える。

## 第 3 章

### 食生活改善プログラムにおける n-3 系多価不飽和脂肪酸の 目安量の充足維持がレムナントリポ蛋白および small, dense LDL に与える影響

#### 3.1. 目的

動脈硬化性疾患の予防に n-3PUFA が有効であることは知られており、日本動脈硬化学会による動脈硬化性疾患ガイドライン 2012(42)では、n-3PUFA の積極的な摂取を推奨している。レムナントや sd-LDL に関する先行研究においても、n-3PUFA による RLP-C の低下(70,73)や sd-LDL 粒子径の増加 (47,60)などの報告がなされている。しかし、その n-3PUFA の有効量は報告により異なる。

わが国では健康増進法に基づき、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましいエネルギー及び栄養素の量の基準が「日本人の食事摂取基準」として 5 年毎に改定、公表されている (50)。メタ・アナリシスなど多くのエビデンスをもとに各種疾患予防や過剰摂取のリスクを精査した上で、推奨量等が設定されるが、日本人の食事摂取基準 2015 年版では、n-3PUFA は目安量で成人男性 2.0~2.4g、成人女性 1.6~2.0g と設定している。n-3PUFA 目安量を充足維持した場合、不足のリスクはほとんどないとされるが、レムナントや sd-LDL に与える影響について検討した報告はない。また、生活習慣の是正とともに n-3PUFA 目安量の充足または、それに近づけることが、レムナントと sd-LDL の低下に相乗的な効果をもたらす可能性が考えられるが、検証し

た報告はない。そこで、本章では食生活改善プログラムの介入において、日本人の食事摂取基準 2015 年版の n-3PUFA 目安量の充足維持と非充足によるレムナントと sd-LDL の変化の違いを検討した。また、介入前に n-3PUFA 目安量を充足していない者において、介入前後の n-3PUFA 摂取量の変化がレムナントや sdLDL-C に与える影響についても検討した。

## 3.2. 方法

### (1) 対象者

第 2 章と同じ対象者とし、さらに各検討の条件により分類した。

#### 検討 3-① n-3PUFA 目安量の充足維持・非充足によるレムナントおよび sd-LDL の変化を比較

介入前と終了時(6 か月後)の栄養評価をもとに、介入前後ともに n-3 PUFA 摂取量が目安量を充足している者を充足維持群(n=8)とした。介入前も終了時も充足していなかった者は非充足群(n=13)とした。n-3 PUFA の目安量は、日本人の食事摂取基準 2015 年版の 50~69 歳女性の目安量(n-3 PUFA 目安量：2.0 g/日以上)を参照した(50)。

#### 検討 3-② 介入前に n-3PUFA 目安量を充足していない者において、介入前後の n-3PUFA 摂取量の増減によるレムナントおよび sd-LDL の変化を比較

介入前に n-3PUFA 目安量(2.0g/日)を充足していない者を抽出し、さらに介入前後に n-3PUFA 摂取量が増加した群(n=11)と減少した群(n=8)に分類した。

## (2) 方法

プログラム内容、身体および運動状況の測定・一般血液検査による評価、食事調査による栄養評価は、第2章と同様の方法とした。

## (3) 統計解析

結果の表示は、第2章と同様に示した。

介入前後の測定値の比較は、Wilcoxon signed-rank test を用い、2群の測定値や△変化量の比較には Mann-Whitney U test を用いた。統計解析には、Stat View5.0 を用い、統計的有意水準は5%未満とした。

## 3.3. 結果

### 検討 3-① 結果

n-3PUFA 目安量の充足維持群と非充足群の各項目の介入前値、△変化量は表 3-1、表 3-2、表 3-3 に示した。

#### レムナント・sd-LDL の変化

介入前の RLP-C、RemL-C、sd-LDL-C は2群に差は見られなかった(表 3-1)。

充足維持群の RLP-C が介入前後で有意に低下した(図 3-1)。非充足群の RLP-C、RemL-C、sd-LDL-C は介入前後で顕著な変化はみられなかった。

△RemL-C、△RLP-C、△sd-LDL-C は、2群に差は認められなかった(図 3-2)。

### 身体計測値・血中検査値の変化

介入前値の比較では、いずれの検査項目も2群で差はなかった。

充足維持群・非充足群ともに、介入前後で体重、体脂肪率、腹囲が有意に低下したが、その $\Delta$ 変化量は2群に差はなかった(表 3-1)。

HOMA-R、HbA1cは、充足維持群のみが介入前後で有意に低下したが、それらの $\Delta$ 変化量は2群間に差はなかった。

LDL-C、HDL-C、1週間平均歩数は、充足維持群・非充足群ともに介入前後に顕著な変化はみられず、 $\Delta$ 変化量も2群間に差は認められなかった。

### 栄養素・食事摂取量の変化

介入前値の比較では、充足維持群のn-3PUFA、EPA、DHA、エネルギー摂取量、魚介類の摂取量は、非充足群に比べて有意に高く、n-6/n-3摂取比率は有意に低値を示した(表 3-2、3-3)。

充足維持群は、緑黄色野菜の摂取量が介入前後で有意に増加したが、その変化量は2群間で差はない(表 3-3)。

非充足群は、介入前後でエネルギー摂取量、砂糖類、油脂類の摂取量が有意に低下したが、それらの変化量は2群間で差はなかった。

$\Delta$ エネルギー摂取量、 $\Delta$ 脂質エネルギー比率、 $\Delta$ 炭水化物エネルギー比率は2群間で差はみられなかった。

### 検討 3-② 結果

介入前に n-3PUFA 目安量を非充足であった者における n-3PUFA 摂取量の増加群と減少群の各項目の介入前値、 $\Delta$ 変化量を表 3-4、表 3-5、表 3-6 に示した。

#### レムナント・sd-LDL の変化

介入前値の比較では、RemL-C、RLP-C、sd-LDL-C は 2 群に差はみられなかった(表 3-4)。

増加群の RemL-C、RLP-C、sd-LDL-C は介入前後で有意に低下し、減少群では介入前後で差はみられなかった(図 3-3)。

$\Delta$ RemL-C、 $\Delta$ RLP-C、 $\Delta$ sd-LDL-C も増加群が減少群に比べて有意に低下した(図 3-4)。

#### 身体計測値・血中検査値の変化

介入前値の比較では、いずれも 2 群で差はなかった(表 3-4)。

増加群は介入前後で体重、体脂肪率、腹囲、TG、SBP、DBP が有意に低下した。減少群では、介入前後で体重、体脂肪率、腹囲が有意に低下した。これらの  $\Delta$ 変化量は 2 群で差はなかった。

#### 栄養素・食事摂取量の変化

介入前値の比較では、全ての栄養素、食品群で差はみられなかった(表 3-5、3-6)。

増加群は、介入前後で脂質エネルギー比、PUFA 総量、P/S 比、n-3PUFA、n-6PUFA、ALA、EPA が有意に増加し、炭水化物エネルギー比が有意に低下した。減少群は、介入前後でエネルギー摂

取量、n-3PUFA、油脂類が有意に低下を示した。

増加群が減少群に比べて、 $\triangle$ PUFA、 $\triangle$ n-3PUFA、 $\triangle$ ALA が有意に増加し、 $\triangle$ 炭水化物エネルギー比は有意に低下を示した。

### 3.4. 考察

本章では検討①として、食生活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-3 PUFA 目安量の充足維持・非充足による、レムナントおよび sd-LDL の変化を比較・検討した。

その結果、充足維持群・非充足群ともに体重、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 が有意な低下を示したが、非充足群は有意差がみられなかった。このことから、生活習慣の是正とともに n-3PUFA 目安量を充足維持することは RLP-C や耐糖能の改善に有用である可能性が示された。

検討②では介入前に n-3PUFA 目安量を充足していなかった者における、介入による n-3PUFA 摂取量の変化がレムナントや sd-LDL に与える影響を比較・検討した。

その結果、両群ともに体重、体脂肪率、腹囲が有意に低下したが、介入により n-3PUFA 摂取量が増加した群は、減少群と比べて $\triangle$ RLP-C、 $\triangle$ RemL-C、 $\triangle$ sd-LDL-C が有意に低下した。また、増加群では介入前後においても TG、RLP-C、RemL-C、sd-LDL-C が有意に低下した。なお、エネルギー摂取量や穀類、砂糖類など炭水化物摂取量の変動は 2 群間に差がみられなかった。このこと

から、本結果のレムナントや sd-LDL の低下は、エネルギー摂取量や炭水化物総量による影響は受けていない可能性が示唆される。

以上の 2 つの検討結果から、食生活改善プログラムの介入による生活習慣の是正は、n-3PUFA 摂取量に関わらず減量や体脂肪率の減少に有効であることが示された。また、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 や耐糖能の改善に有効である可能性が示された。さらに、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 が改善する可能性が示された。

### 【研究の限界と今後の課題】

本章の検討では、充足維持群において減量や耐糖能の改善がみられたが、TG や RemL-C、sdLDL-C は統計学的に有意な低下はみられなかった。これは例数が 10 名以下と少ないことが有意差に影響した可能性が考えられる。

本章における群分けは、食生活改善プログラムの介入前と終了時の食事調査結果の摂取量をもとに分類した。食事調査に用いた食事記録法は、食事の日間変動(43)、過小申告の可能性 (96)、栄養士の熟練度、食事記録の教育レベルなどの影響を受けやすく、習慣的な摂取量を把握するには、正確性に不安定な要素が多いといわれている。しかし、本研究では調査前に対象者に向け、食事記録の方法を指導し、熟練した管理栄養士により記録された食事量や内容を細かく確認している。また、毎日の食事記録の中から、

可能な限り普段の日常生活を代表するような日(3日間)を選んで分析しており、正確性に影響を与える要素は除外している。さらに、第2章では介入前の EPA 摂取量が血清 RLP-C と負相関を示し、先行研究の結果(88)と一致した。以上のことより、本研究の食事調査からは、n-3PUFA とレムナント・sdLDL との関連性や有効性を評価する上では十分に利用しうるデータが得られたと考える。

充足維持群と非充足群との間でレムナントや sdLDL-C の低下に差がみられなかった要因として、充足維持群の EPA+DHA 摂取量の低さが考えられる。充足維持群の全員が、介入前後で n-3PUFA 目安量を充足したが、EPA+DHA 摂取量が 1g/day 以上摂取していたものは 8 名中 4 名のみだった。EPA・DHA は TG に対して用量依存性を示し、健常な高 TG 血症者に EPA+DHA の低用量の投与(0.85g/day)と高用量を投与(3.4g/day)した場合に、高用量の投与で TG が 27% 低下し、低用量の投与では 10% は低下したものの有意な低下ではなかったとの報告がある(97)。また、n-3PUFA によるレムナントの低下、sdLDL 粒子サイズの増加を示した報告の多くは、n-3PUFA 総量ではなく EPA や DHA での投与試験であり、EPA+(or)DHA を 1g/day 以上摂取(投与)させている報告が多い。高脂血症治療薬の EPA 製剤においても、1日の投与量は 1g 以上とされている(EPA 製剤(エパデール):1回 900mg(EPA)を1日2回、 $\omega$ -3 脂肪酸エチル(ロトリガ):2g(EPA+DHA)を1日1回)。以上のことから、充足維持群で EPA+DHA を 1g/day 以上摂取している者の例数を増やして再検討する必要があると考える。

## 第 4 章

### 食生活改善プログラムにおける n-6/n-3 系多価不飽和脂肪酸の 摂取比率の変化がレムナントリポ蛋白および small, dense LDL に与える影響

#### 4.1. 目的

第 2 章において、食事からの n-6/n-3 摂取比率とレムナントや TG の変化量が正相関を示し、n-6/n-3 摂取比率の低下がレムナントの改善に有効である可能性が示された。

現在までに、食事からの n-6/n-3 摂取比率の増減による、レムナントや sd-LDL の変動の差を比較検討した報告はない。そこで、本章では食生活改善プログラムの介入前後の n-6/n-3 摂取比率の増減変化によるレムナントや sd-LDL に与える影響を比較検討した。

血清 TG 値が高値であることは、レムナントや sd-LDL の増加につながる。また、Iso H, et al.による日本人 11,068 名の検討結果(98)において、血清 TG 値が高いほど、冠動脈疾患リスクが高くなることが報告されている。American Heart Association(AHA)の TG と心血管疾患(CVD)とのステイトメント(99)においても、空腹時 TG 値の高さと CVD リスクの高さは相関しており、さらに HOMA-R のような代謝マーカーも考慮すると、TG は 150mg/dL がカットオフ値であるが、空腹時の血清 TG 値は 100mg/dL が最適であるとしている。しかしながら、TG はカットオフ値以上(>150mg/dL)での研究が多く、AHA の推奨する 100mg/dL を基準とした研究報告は少ない。そこで、本研究では、動脈硬化惹起性

リポ蛋白の増加リスクの高い者のみで変化を確認するため、介入前の TG 値が 100mg/dL 以上の者のみを抽出し、n-6/n-3 摂取比率の変化がレムナントや sd-LDL に与える影響も検討した。

## 4.2. 方法

### (1) 対象者

第 2 章と同じ対象者とし、各検討の条件により分類した。

#### 検討 4-① 介入による n-6/n-3 摂取比率の増減がレムナント・sd-LDL に与える影響

介入前後の n-6/n-3 摂取比率が低下したものを減少群(n=22)、増加したものを増加群(n=18)に分類した。

#### 検討 4-② 中・高 TG 値(>100mg/dL)の者における介入による n-6/n-3 摂取比率の増減がレムナント・sd-LDL に与える影響

介入前の血清 TG 値が中・高値(>100mg/dl)の者において、介入前後の n-6/n-3 摂取比率が低下したものを減少群(n=9)、増加したものを増加群(n=8)に分類した。

### (2) 測定方法

#### ① プログラム内容

プログラム内容、身体および運動状況の測定、一般血液検査、食事調査、統計解析は第 2 章・第 3 章と同様とした。

### 4.3. 結果

#### 検討 4-①結果

△n-6/n-3 摂取比率の減少群と増加群の介入前値、△変化量を表 4-1、表 4-2、表 4-3 に示した。

#### レムナント・sd-LDL の変化

介入前の RemL-C、RLP-C、sd-LDL-C は 2 群に差はなかった。

減少群の RemL-C、RLP-C、sd-LDL-C は介入前後で有意に低下したが、増加群では顕著な変化はみられなかった(図 4-1)。

減少群は、増加群に比べ△TG、△RemL-C、△RLP-C が有意に低値を示した(図 4-2)。

#### 身体計測値・血中検査値の変化

介入前のいずれの項目の値も 2 群で差はなかった(表 4-1)。

2 群ともに介入前後で、体重、体脂肪率、腹囲、TC、LDL-C、HOMA-R、HbA1c が有意に低下したが、それらの△変化量は 2 群で差はなかった。

減少群のみ、介入前後で SBP、DBP が有意に低下したが、それらの△変化量は 2 群で差はなかった。

△1 週間平均歩数は 2 群ともに介入前後で顕著な変動はなく、2 群間にも差はみられなかった。

#### 栄養・食事摂取量の変化

介入前値の比較では、減少群の n-6/n-3 摂取比率が有意に高値を示した。

減少群は、介入前後でエネルギー摂取量、脂肪酸総量、SFA、

MUFA、PUFA、n-6PUFA、n-6/n-3 摂取比率、ALA は有意に減少し、たんぱく質エネルギー比、EPA、DHA、魚介類、緑黄色野菜、きのこ類の摂取量が有意に増加した(表 4-2、4-3)。

増加群では、介入前後でエネルギー摂取量、SFA、n-3PUFA、EPA、DHA、魚介類の摂取量が有意に減少し、n-6/n-3 摂取比率は有意に増加した。

△変化量の比較では、増加群は減少群に比べて、△n-3PUFA、△EPA、△DHA、△魚介類摂取量が有意に低値を示し、△n-6/n-3 摂取比率は有意に高値を示した。

△エネルギー摂取量、△脂質エネルギー比率、△炭水化物エネルギー比率は、2群に差は認められなかった。

#### 検討 4-② 結果

中・高 TG 者の △n-6/n-3 摂取比率の増加群と減少群の介入前値、△変化量を表 4-4、表 4-5、表 4-6 に示した。

##### レムナント・sd-LDL の変化

介入前の RemL-C、RLP-C、sd-LDL-C は 2群に差はなかった。

減少群は、介入前後で TG、RemL-C、RLP-C が有意に低下したが、増加群では介入前後で差はみられなかった(図 4-3)。

減少群は増加群に比べて、△TG、△RemL-C、△RLP-C が有意に低値を示した(図 4-4)。

### 身体計測値・血中検査値の変化

介入前の 1 週間平均歩数は減少群で有意に高値を示したが、 $\Delta$  1 週間平均歩数は 2 群に差がなく、どちらの群も介入前後で有意な変動はみられなかった(表 4-4)。

体重、体脂肪率、腹囲、HbA1c は 2 群ともに介入前後で有意に低下した。

減少群の  $\Delta$  体脂肪率、 $\Delta$  HbA1c は、増加群に比べて有意に低値を示した。

### 栄養・食事摂取量の変化

介入前値の比較では、すべての栄養素・食品群は 2 群に差が見られなかった。(表 4-5、表 4-6)

減少群は、介入前後でエネルギー摂取量、脂肪酸総量、PUFA、n-6PUFA、n-6/n-3 摂取比率、ALA が有意に低下し、緑黄色野菜が有意に増加した。増加群では、介入前後で n-6/n-3 摂取比率が有意に増加し、魚介類の摂取量が有意に低下した。

$\Delta$  変化量の比較では、減少群は増加群に比べて、 $\Delta$  n-6/n-3 摂取比率が有意に低値を示し、増加群では  $\Delta$  魚介類が有意に低値を示した。

$\Delta$  エネルギー摂取量、 $\Delta$  脂質エネルギー比率、 $\Delta$  炭水化物エネルギー比率のいずれも 2 群に差はみられなかった。

#### 4.4. 考察

本章では、食生活改善プログラム介入前後の n-6/n-3 摂取比率の変化がレムナントや sd-LDL に与える影響を比較検討した。

その結果、n-6/n-3 摂取比率の減少群は、増加群に比べて  $\Delta$ RLP-C、 $\Delta$ RemL-C、 $\Delta$ TG が有意に低下した。また、減少群は介入前後で、RLP-C、RemL-C、TG が有意に低下したが、増加群では顕著な変動はみられなかった。n-6/n-3 摂取比率の減少群と増加群は、エネルギー摂取量や脂質エネルギー比、炭水化物エネルギー比の介入前値・ $\Delta$ 変化量ともに差がなかったことから n-6/n-3 摂取比率の増加群と減少群のレムナントや sd-LDL の変化量の差は、エネルギー摂取量による影響ではないと推察される。これらの結果は、血清 TG > 100mg/dL 者のみの検討(検討 4-②)においても同様の結果が得られた。

各群の栄養素の摂取変化は、減少群では介入前後で n-6PUFA が有意に低下し、介入後の n-6/n-3 摂取比率は 4 以下に低下した。一方、増加群では  $\Delta$ n-3PUFA、 $\Delta$ EPA、 $\Delta$ DHA 摂取量が、減少群に比べて低下し、介入後の n-6/n-3 摂取比率は 4 以上に増加した。第 2 章においても、 $\Delta$ 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。

これらの結果から、食生活改善とともに n-6/n-3 摂取比率を低く維持させることが、レムナントの低下に有用であることが明らかになった。これは、レムナントや sd-LDL の増加リスクの高い者(TG>100mg/dL)においても、有用であることが示された。

また、第 2 章では、 $\Delta$ RLP-C と  $\Delta$ EPA・ $\Delta$ n-3PUFA、 $\Delta$ sd-LDL-C と  $\Delta$ DHA・ $\Delta$ EPA が負相関を示した。 $\Delta$ RemL-C は  $\Delta$ n-6PUFA と

正相関を示した。これらの相関性も踏まえると、n-6/n-3 摂取比率の低維持には、n-3PUFA を増やすのみならず、n-6PUFA の摂取量を抑えることも有用である可能性が示された。

体内の n-6/n-3 比が高比率では、空腹時 TG や炎症性マーカーが増加することが動物実験にて報告されており(100-102)、ヒトにおいても血中 n-6/n-3 比が血清 TG と正相関することが示されている(68)。一方、体内の n-6/n-3 比の低維持は、インスリン抵抗性の改善、メタボリックシンドロームや動脈硬化性疾患のような炎症性疾患の予防に有効である(57,58,103,104)ことが報告されている。本結果は従来 of 報告を支持する見解が得られたと考える。また、食事による n-6/n-3 摂取比率の変化とレムナントの変化量の関連性を示した報告はほとんどないため、本結果は新しい評価といえる。

$\Delta$ n-6/n-3 摂取比率は  $\Delta$ RLP-C、 $\Delta$ RemL-C、 $\Delta$ TG と正相関を示した。このことから、 $\Delta$ n-6/n-3 摂取比率はレムナントの変動を反映するサロゲートマーカーになりえると考ええる。近年、体内の n-6PUFA と n-3PUFA のバランスの指標として血中の EPA/AA 比を用いる報告が多く、血中 EPA/AA 比が RLP-C と負相関することも知られている(59)。しかし、血中 EPA/AA は採血および測定を行わなければならないが、それに比べて  $\Delta$ n-6/n-3 摂取比率は、採血や測定の必要がなく非侵襲的であるため、動脈硬化性疾患の予防を目的とした食事指導・管理において、対象者に負担を与えない新たな指標としての可能性が期待できると示唆する。

## 【研究の限界と今後の課題】

n-6/n-3 摂取比率の基準値は、日本人の食事摂取基準 2005 年版から設定されなくなり、n-3PUFA・n-6PUFA は絶対量のみで示されることになった。そのため、本章では明確な数値を基準とした比較検討は行わなかった。今後、エビデンスをもとに、レムナントや sd-LDL に有用である比率を検討することが課題となる。

TG > 100 mg/dl の者のみの検討において、例数の少なさが結果に影響を及ぼした可能性は否めない。そのため、例数を増やして再検討することが必要であると考えられる。

n-3PUFA のうち、ALA・EPA・DHA 以外の脂肪酸がレムナントや sdLDL と関連性を示す報告は見当たらないことから、本研究では ALA・EPA・DHA および n-3PUFA 総量のみで検討を行った。

## 第 5 章 総括

レムナントや sd-LDL は、動脈硬化性疾患の独立した危険因子であり、動脈硬化惹起性リポ蛋白と呼ばれている。両者は質的に異常なリポ蛋白である。

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン(42)におけるステイトメントでは、脂質異常症の治療や改善は、食事を含めた生活習慣の是正、肥満者においては減量が基本であり、薬物療法の導入後も食事指導などを継続することが重要であると強調されている。しかし、生活習慣の是正が、レムナントや sd-LDL に与える影響を示した報告は少ない。

そこで第 2 章では、食事指導を主とした食生活改善プログラムによるレムナントや sd-LDL の変化を検討した。

その結果、2 種類のレムナント測定法である RemL-C と RLP-C が介入前後で有意に低下した。sd-LDL-C は有意差がないものの、低下傾向はみられた。また、体重・体脂肪率の減少、血圧や耐糖能に改善がみられ、エネルギー摂取量、砂糖類や油脂類、第 4 群の食品群の摂取量も有意に減少した。その一方で、緑黄色野菜の摂取量が有意に増加した。

これらのことは介入による知識の定着や行動変容によるものと考えられる。また、運動量は介入前後で有意差がみられなかったが、参加者は意欲の高い状態でプログラムに申し込んでいるため、介入前からすでに運動量を増やしていた可能性が推察される。以上のことから、プログラムの介入は、食事を含む生活習慣の是正に有効であることが示唆される。

また、 $\Delta$ 体重・ $\Delta$ 体脂肪率と $\Delta$ HOMA-R が正相関を示した。 $\Delta$ RemL-C や $\Delta$ TG が $\Delta$ HOMA-R と正相関を示し、 $\Delta$ RLP-C が $\Delta$ 体重・ $\Delta$ 体脂肪率と正相関を示した。これらのことから、生活習慣の是正により体脂肪の減少(減量)やインスリン抵抗性が改善され、それに伴い RemL-C や RLP-C が低下したと推察された。すなわち、食生活改善プログラムは減量やインスリン抵抗性の改善とともに、レムナントの改善にも有効な方法であることが明らかになった。

RLP-C と RemL-C は $\Delta$ 変化量も介入前値も正相関を示し、乖離はみられなかった。しかしながら、RLP-C と RemL-C は異なる項目と相関性を示したことから、また、RemL-C は従来の報告(37)のとおり、TG 値とほぼ同じ測定意義を示したことから、RLP-C と RemL-C は同一のレムナント分画を測定していない可能性があり、RLP-C は TG および RemL-C 測定と異なる臨床的意義をもつ可能性が示された。

$\Delta$ RLP-C と $\Delta$ EPA 摂取量、 $\Delta$ sd-LDL-C と $\Delta$ EPA・DHA 摂取量は負の相関を示した。これは従来の報告を支持する結果であるが、食事のみによる EPA・DHA 摂取量の変化と RLP-C や sd-LDL-C の変化の関連性を示したデータは、これまで報告されていない。そのため、本結果は新規性のあるデータを示すことができた。

動脈硬化惹起性リポ蛋白であるレムナントや sd-LDL の低下には、n-3PUFA の摂取が有効である。このことは多くの研究により報告されている(47,60,70-73)。その報告の多くは欧米人を対象としており、食文化の異なる日本人に当てはめて考察することは困難であり、日本人における様々なエビデンスを蓄積していくこと

が重要である。わが国では健康維持・増進、疾患予防のために日本人の食事摂取基準が策定されている。最新の日本人の食事摂取基準 2015 年版では、n-3PUFA の目安量を示しているが、目安量の充足・維持がレムナントや sd-LDL に与える影響については、検証がされていない。

そこで第 3 章では、食生活改善プログラムの介入において日本人の食事摂取基準 2015 年版の n-3 PUFA 目安量の充足維持と非充足によるレムナントや sd-LDL の変化を比較検討した。その結果、2 群間で RLP-C、RemL-C、sd-LDL-C の変化量に差はなかったが、充足維持群では介入前後で RLP-C、HOMA-R、HbA1c が有意な低下を示した。なお、充足維持群・非充足群ともに体重、体脂肪率、腹囲が介入前後で有意に低下したが、変化量に差はみられなかった。さらに第 3 章では、介入前に n-3PUFA 目安量を非充足であった者のみで、介入による n-3PUFA 摂取量の増減変化がレムナントや sd-LDL の改善に与える影響も検討した。その結果、n-3PUFA 摂取量が増加した群は介入前後で RLP-C、RemL-C、sd-LDL-C が有意に低下し、減少群と比べて  $\triangle$ RLP-C、 $\triangle$ RemL-C、 $\triangle$ sd-LDL-C も有意に低下した。両群ともに体重・体脂肪率・腹囲が介入前後で有意に低下したが、それらの変化量に差はみられなかった。

これらの結果から、体重や体脂肪率の低下に n-3PUFA の目安量の充足や摂取量変化による影響はみられなかった。しかし、生活習慣を是正する上で、n-3PUFA 目安量を充足維持することは、RLP-C や耐糖能の改善に有効である可能性が示された。また、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

が改善することも示唆された。

日常の食事では、n-3PUFA と n-6PUFA を単独で摂取することはなく、必ず両方を摂取している。体内での n-3PUFA ・ n-6PUFA のバランスが、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの改善につながるため、バランスの重要性を言及する報告もある(68,69)。しかしながら、食事の n-6/n-3 摂取比率とレムナントや sd-LDL の関連性を示す報告はみあたらない。

そこで第 4 章では、プログラム介入前後の n-6/n-3 摂取比率の増減変化がレムナントや sd-LDL に与える影響を比較、検討した。

その結果、n-6/n-3 摂取比率の減少群は、増加群に比べ  $\Delta$ RemL-C および  $\Delta$ RLP-C、 $\Delta$ TG が有意に低下したが、増加群では顕著な変動はみられなかった。減少群では介入前後で n-6PUFA が有意に減少し、介入後の n-6/n-3 摂取比率は有意に低下した。一方で、増加群では  $\Delta$ n-3PUFA、 $\Delta$ EPA、 $\Delta$ DHA が減少群と比べて有意に低下し、介入後の n-6/n-3 摂取比率は有意に増加した。TG > 100mg/dL の者のみの検討においても、ほぼ同様の結果が得られた。さらに、第 2 章の結果においても、 $\Delta$ n-6/n-3 摂取比率と  $\Delta$ RLP-C ・  $\Delta$ RemL-C ・  $\Delta$ TG がそれぞれ正相関を示した。

これらの結果から、生活習慣の是正をする際に n-3PUFA 摂取量を不足なく確保するとともに、n-6PUFA の過剰摂取を抑え n-6/n-3 摂取比率を低下・低維持することが、レムナントおよび TG の改善に有用である可能性が示された。

以上、本研究の検討から、指導介入(食生活改善プログラム)による生活習慣の是正がレムナントの改善に有効であることが示された。また、生活習慣を是正する上で、n-3PUFA を目安量に近

づけるよう積極的に摂取をすることや、n-6PUFA と n-3PUFA の摂取比率をもとに n-6PUFA の摂取量も考慮することがレムナントや sd-LDL の改善に有効である可能性が示された。

本研究は食事指導を主とした食生活改善プログラムの介入および n-3PUFA、n-6PUFA 摂取変化による RemL-C と RLP-C、sd-LDL-C に与える影響について検討した。現在までにこのような介入報告は少なく、特に RemL-C、RLP-C を同時に検討した報告は少ない。そのため、エビデンスの蓄積のための有用なデータとなると考える。今後のレムナント研究の発展のためにも、レムナントの指標が統一されることを期待したい。

## 謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、終始一貫して丁寧なご助言・ご指導を賜りました、女子栄養大学臨床栄養医学研究室 田中明教授に深甚なる感謝を申し上げます。

本論文を副査としてご精読頂き、貴重なご助言を頂きました女子栄養大学大学院 山田和彦教授、堀江修一教授、川端輝江教授、上西一弘教授に深謝申し上げます。

投稿論文の作成や学会発表にあたり、懇切丁寧なご指導・ご助言を賜りました女子栄養大学大学院 香川靖雄教授、群馬大学大学院保健学研究科 中嶋克行先生、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 藍真澄教授に心より感謝申し上げます。

被験者として研究にご協力賜りました女子栄養大学栄養クリニックヘルシーダイエットコースの参加者の方々に心より感謝申し上げます。血液分析、食事分析および情報提供など本研究の実施に当たりご協力を賜りました元東京医科歯科大学医学部血流制御内科学の検査技師 富江尚子氏、女子栄養大学栄養クリニックの蒲池桂子教授、管理栄養士のスタッフの皆様に心より感謝を申し上げます。

最後に、学位取得にむけて時間を与えてくれ、いつも心の支えになってくれた夫と息子達に心から感謝します。

## 引用文献

- (1) 塚本和久：動脈硬化の危険因子；その他 医学のあゆみ  
**245**(13); 1175-1179: 2013
- (2) Karpe F: Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* **246**(4): 341-355: 1999.
- (3) 平野勉： Small dense LDL. *Medical Technology* **37**(2); 127-131: 2009
- (4) Cohn JS, Marcoux C, Davignon J: Detection, quantification, and characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**(10); 2474-2486: 1999
- (5) 田中明：食後高脂血症 高血糖の管理, *Mebio* **21**(9); 55-61: 2004
- (6) 山村卓：レムナントリポ蛋白の代謝と臨床意義, *Prog Med* **26**(10); 2483-2498: 2006
- (7) Mahley RW: Atherogenic lipoproteins and coronary artery disease: concepts derived from recent advances in cellular and molecular biology. *Circulation* **72**(5); 943-948: 1985
- (8) Fujioka Y, Cooper AD, Fong LG: Multiple processes are involved in the uptake of chylomicron remnants by mouse peritoneal macrophages. *J Lipid Res.* **39**(12); 2339-2349: 1998
- (9) Kamemura K, Fujioka Y, Takaishi H, et al.: Chylomicron remnants upregulate CD40 expression via the ERK pathway and a redox-sensitive mechanism in THP-1 cells. *Atherosclerosis*

- 187**(2); 257-264: 2006
- (10) Domoto K, Taniguchi T, Takaishi H, et al.: Chylomicron remnants induce monocyte chemoattractant protein-1 expression via p38 MAPK activation in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* **171**(2); 193-200: 2003
- (11) Sawka AM, Singh RJ, Hiddinga HJ, et al. :Remnant lipoproteins induce endothelial plasminogen activator inhibitor-1. *Biochem Biophys Res Commun.* **285**(1); 15-19: 2001
- (12) Zilversmit DB: Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* **60**(3); 473-485: 1979
- (13) Krauss RM, Lindgren FT, Williams PT, et al: Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolaemic men. *Lancet* **2**(8550); 62-66: 1987.
- (14) Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, et al.: Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* **109**(16); 1918-1925: 2004
- (15) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al.: Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* **154**(1); 229-236: 2001
- (16) Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al.: Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* **99**(22); 2858-2860: 1999

- (17) 木庭新治：脂質異常症の治療：総論 どのような人を治療するか-虚血性心疾患予防の立場から． *診断と治療* **100**(12); 1995-2000: 2012
- (18) Huang Y, Mironova M, Lopes-Virella MF.: Oxidized LDL stimulates matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **19**(11); 2640-2647: 1999
- (19) Petit L, Lesnik P, Datchet C, Moreau M, Chapman MJ: Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte-derived macrophages: relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**(2); 309-315: 1999
- (20) Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC: Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **87**(13); 5134-5138: 1990
- (21) Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr.: Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* **90**(3); 1138-1144: 1992
- (22) Kume N, Gimbrone MA Jr.: Lysophosphatidylcholine transcriptionally induces growth factor gene expression in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* **93**(2); 907-911: 1994

- (23) St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, et al.: Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **25**(3); 553-559: 2005
- (24) Koba S, Hirano T, Ito Y, Tsunoda F, et al: Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* **189**(1); 206-214: 2006
- (25) Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, Kuivenhoven JA, et al.: Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* **49**(5); 547-553: 2007
- (26) Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, Berneis K: Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* **197**(1); 237-241: 2008
- (27) Rizzo M, Krayenbühl PA, Pernice V, Frasheri A, Battista Rini G, Berneis K: LDL size and subclasses in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int J Cardiol* **134**(3); 406-408: 2009
- (28) Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*

- 92(1); 141-146: 1993
- (29) Austin MA, Edwards KL: Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 7(3); 167-171: 1996
- (30) 瀧野豊, 小西奎子, 松原弘和: レムナント様リポ蛋白コレステロール(RLP-C)の新しい測定試薬「メタボリード RemL-C」の基礎的検討および有用性の評価. *医学と薬学* 56(2); 269-276: 2006
- (31) Miyauchi K, Kayahara N, Ishigami M, et al.: Development of a homogeneous assay to measure remnant lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 53(12); 2128-2135: 2007
- (32) Nakada Y, Kurosawa H, Tohyama J, et al.: Increased remnant lipoprotein in patients with coronary artery disease--evaluation utilizing a newly developed remnant assay, remnant lipoproteins cholesterol homogenous assay (RemL-C). *J Atheroscler Thromb* 14(2); 56-64: 2007
- (33) 田中 忍, 波賀義正, 丹羽欣正, 岡本康幸: 界面活性剤を用いたレムナントリポ蛋白コレステロール測定法と免疫吸着法との比較検討. *臨床化学* 36(1); 61-66: 2007
- (34) Yoshida H, Kurosawa H, Hirowatari Y, et al.: Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay (RemL-C) and a conventional immunoseparation method (RLP-C). *Lipids Health Dis* 7; 18: 2008

- (35) Murano T, Kiuchi M, Moteki M, et al.: Remnant lipoprotein cholesterol level measured by homogeneous assay reflects the quantity of intermediate-density lipoprotein. *Rinsho Byori* **56**(5):367-372. 2008
- (36) Nagashima M, Mori Y, Morita R, et al.: Remnant lipoprotein cholesterol homogenous assay (RemL-C) is closely associated with very-low-density lipoprotein remnants: comparison with the immunoseparation assay. *Rinsho Byori* **56**(11); 973-979: 2008
- (37) Schaefer EJ: Limitations of automated remnant lipoprotein cholesterol assay for diagnostic use. *Clin Chem* **55**(11); 2061-2062: 2009
- (38) 田中明、中島克行:血中トリグリセリド測定とレムナントトリポ蛋白測定の臨床的意義の違い. *医学のあゆみ* **231**(11); 1137-1142: 2009
- (39) Nakajima K, Saito T, Tamura A, et al. : Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* **223**(1-2); 53-71: 1993
- (40) Marcoux C, Tremblay M, Nakajima K, Davignon J, Cohn JS : Characterization of remnant-like particles isolated by immunoaffinity gel from the plasma of type III and type IV hyperlipoproteinemic patients. *J Lipid Res* **40**(4); 636-647: 1999
- (41) 平野勉: 新しい Small,denseLDL 定量法. *日本臨床検査自動化学会会誌* **29**(2); 81-87: 2004

- (42) 日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会, 東京: 2012
- (43) 佐々木敏: 脂質異常症. *診断と治療* **101**(10); 1453-1457: 2013
- (44) 丸山千寿子: 動脈硬化予防: 食事療法. *医学のあゆみ* **245**(13); 1227-1232: 2013
- (45) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S; JPHC Study Group et al.; Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* **113**(2); 195-202: 2006
- (46) von Lossonczy TO, Ruitter A, Bronsgeest-Schoute HC, et al.: The effect of a fish diet on serum lipids in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* **31**(8); 1340-1346: 1978
- (47) Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, et al.: Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr* **86**(2); 324-333: 2007
- (48) Roche HM, Gibney MJ: Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and triacylglycerol metabolism in the postprandial state. *Lipids* **34**(Suppl); S259-265: 1999
- (49) 今泉勝己:  $\alpha$ -リノレン酸の生理作用 *臨床栄養* **92**(4); 409-412: 1998
- (50) 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課栄養指導室: 「日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会」報告書:p118

At:<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>

- (51) Schmitz G, Ecker J: The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* **47**(2); 147-155: 2008
- (52) Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al.: Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* **108**(2); 155-160:2003
- (53) Wan JB, Huang LL, Rong R, Tan R, Wang J, Kang JX: Endogenously decreasing tissue n-6/n-3 fatty acid ratio reduces atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting systemic and vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **30**(12); 2487-2494: 2010
- (54) Serhan CN, Chiang N: Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol* **153**(Suppl 1); S200-S215: 2008
- (55) Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN.: Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* **447**(7146); 869-874: 2007
- (56) Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, et al.: Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* **111**(2); 157-164: 2005
- (57) Kang JX: Fat-1 transgenic mice: a new model for omega-3 research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **77**(5-6):

263-267: 2007

- (58) White PJ, Arita M, Taguchi R, Kang JX, Marette A. Transgenic restoration of long-chain n-3 fatty acids in insulin target tissues improves resolution capacity and alleviates obesity-linked inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice. *Diabetes* **59**(12); 3066-3073: 2010
- (59) Nakamura N, Hamazaki T, Kobayashi M, Ohta M, Okuda K: Effects of eicosapentaenoic acids on remnant-like particles, cholesterol concentrations and plasma fatty acid composition in patients with diabetes mellitus. *In Vivo* **12**(3); 311-314: 1998
- (60) Tani S, Nagao K, Matsumoto M, Hirayama A: Highly purified eicosapentaenoic acid may increase low-density lipoprotein particle size by improving triglyceride metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Circ J* **77**(9); 2349-2357: 2013
- (61) 江藤義春, 佐藤祐子, 田村明: 若年成人女性の食事脂肪酸中 n-6/n-3 比と血中脂肪酸の n-6/n-3 比および全血凝集能との関係. *日本栄養・食料学会誌* **49**(3); 137-141: 1996
- (62) 渡邊早苗, 納谷和余, 恩田理恵, 川島由起子, 柴田茂男: 栄養、食事指導による高脂血症の食習慣改善. *日本循環器管理研究協議会雑誌* **34**(3); 243-252: 1999
- (63) 野又康博, 笹井浩行, 片山靖富, 中田由夫, 大藏倫博, 田中喜代次: 減量が炎症反応と LDL 粒子サイズに及ぼす影響: 中年肥満女性における検討. *肥満研究* **14**(1); 64-71: 2008.
- (64) 山岸良匡, 堀幸, 磯博康: 魚・ $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸摂取と循環器疾患との関連. *日本臨床* **71**(9); 1552 -1557: 2013

- (65) 厚生労働省健康局健康課「平成 6 年度国民栄養調査」結果  
At: [http://www.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkk\\_14\\_1.html](http://www.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkk_14_1.html)
- (66) 厚生労働省健康局健康課「平成 26 年度国民健康・栄養調査」結果の概要  
At: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000106405.html>
- (67) Iso H, Sato S, Folsom AR, Shimamoto T, et al.: Serum fatty acids and fish intake in rural Japanese, urban Japanese, Japanese American and Caucasian American men. *Int J Epidemiol.* **18**(2); 374-381: 1989
- (68) Gupta R, Lakshmy R, Abraham R, Reddy K, Jeemon P, Prabhakaran D: Serum Omega-6/Omega-3 Ratio and Risk Markers for Cardiovascular Disease in an Industrial Population of Delhi. *Food and Nutrition Sciences* **4**(9): 94-97: 2013
- (69) 有田誠: 脂肪酸バランスと炎症の制御. *静脈経腸栄養* **28**(4); 929-932: 2013
- (70) Hamazaki K, Itomura M, Huan M, et al.: n-3 long-chain FA decrease serum levels of TG and remnant-like particle-cholesterol in humans. *Lipids* **38**(4) : 353-358, 2003
- (71) Kelley DS, Adkins Y: Chronic and degenerative diseases: Similarities and differences between the effects of EPA and DHA on markers of atherosclerosis in human subjects. *Proceedings of the Nutrition Society* **71**(2); 322-331: 2012
- (72) Mozaffarian D, Wu JH: (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J Nutr* **142**(3); 614S-625S: 2012

- (73) Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Chung GH, Mackey BE: Docosahexaenoic acid supplementation decreases remnant-like particle-cholesterol and increases the (n-3) index in hypertriglyceridemic men. *J Nutr* **138**(1); 30-35: 2008
- (74) Tatsuno I, Saito Y, Kudou K, Ootake J: Efficacy and safety of TAK-085 compared with eicosapentaenoic acid in Japanese subjects with hypertriglyceridemia undergoing lifestyle modification: the omega-3 fatty acids randomized double-blind (ORD) study. *J Clin Lipidol* **7**(3); 199-207: 2013
- (75) Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* **106**(21); 2747-2757: 2002
- (76) Tanaka K, Okura T, Shigematsu R, et al.: Target value of intraabdominal fat area for improving coronary heart disease risk factors. *Obesity Research* **12**(4); 695-703: 2004
- (77) Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, et al.: Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity* **15**(10); 2478-2484: 2007
- (78) Nakata Y, Okura T, Matsuo T, Tanaka K: Factors alleviating metabolic syndrome via diet-induced weight loss with or without exercise in overweight Japanese women. *Prev Med.* **48**(4); 351-356: 2009
- (79) Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, et al: PPAR $\gamma$  genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity* **17**(10);

1924-1931: 2009

- (80) Kagawa Y, Kagawa A: Secondary prevention of cardiovascular diseases of outpatients of the Nutrition Clinic, In Nutritional Prevention of Cardiovascular Diseases/Lovenberg, W. and Yamori, Y. eds.(1984) Academic Press, New York
- (81) 香川芳子, 川端輝江: 実践で学ぶ 女子栄養大学のバランスのよい食事法—四群点数法による献立づくりの基本. ; 女子栄養大学出版部, pp33-35, 2014.
- (82) 田中明: レムナントとメタボリックシンドローム *The Lipid* **18**(4); 35-40: 2007
- (83) 木庭新治, 平野勉: 脂質代謝異常の病態と管理 *J Jpn Coll Angiol* **46**: 441-448: 2006
- (84) Verreth W, De Keyzer D, Pelat M, Verhamme P, et al.: Weight-loss-associated induction of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma correlate with reduced atherosclerosis and improved cardiovascular function in obese insulin-resistant mice. *Circulation* **110**(20); 3259-3269: 2004
- (85) Forman B, Chen J, Evans R: Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **94**(9); 4312-4317: 1997
- (86) Buse J, Rubin C, Frederich R, Viraswami-Appanna K, et al.: Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week

- monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* **27**(8); 1181-1195: 2005
- (87) Kim H, Haluzik M, Asghar Z, Yau D, et al.: Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist treatment in a transgenic model of type 2 diabetes reverses the lipotoxic state and improves glucose homeostasis. *Diabetes* **52**(7); 1770-1778: 2003
- (88) 日野明日香、足立寿、榎本美佳、平塚章子ほか： N - 3 系脂肪酸は中性脂肪のみならず、R L P コレステロールも低下させ得るか？ 第 21 回公益財団法人明治安田厚生事業団健康医科学研究助成論文集 3; 91-97: 2006
- (89) 横山光宏： EPA の薬理作用とその使用法． *診断と治療* **96**(7); 113-117: 2008
- (90) Hayashi T, Hirano T, Yamamoto T, Ito Y: Intensive insulin therapy reduces small dense low-density lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to triglyceride-rich lipoprotein subspecies. *Metabolism* **55**(7): 879-884; 2006
- (91) 林俊行、平野勉： 糖尿病における性差医療・脂質． *糖尿病* **56**(8); 528-531: 2013
- (92) Nabeno Y, Fukuchi, Y., Matsutani, Y., et al. : Influence of aging and menopause on postprandial lipoprotein responses in healthy adult women. *J Atheroscler Thromb* **14**(3) : 142-150, 2007
- (93) Matthan NR, Jalbert SM, Barrett PH, Dolnikowski GG,

- Schaefer EJ, Lichtenstein AH: Gender-specific differences in the kinetics of nonfasting TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men and premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **28**(10): 1838-1843: 2008
- (94) 山下 弘二, 盛田 寛明, 李 相潤, 佐藤 秀一, 佐藤 秀紀: 地域の高脂血症者に対する運動指導がライフスタイル、QOL、身体特性および日常身体活動量に及ぼす効果. *理学療法科学* **21** (4): 349-355; 2006
- (95) 野又 康博, 松尾 知明, 江藤 幹, 辻本 健彦, 蘇リナ, 室武 由香子, 田中 喜代次: 減量介入研究における血清リポ蛋白質粒子径と HDL 亜分画コレステロール測定の意義. *肥満研究* **18**(2): 126-133; 2012
- (96) Fukumoto A, Asakura K, Murakami K, Sasaki S, et al.: Within- and between-individual variation in energy and nutrient intake in Japanese adults: effect of age and sex differences on group size and number of records required for adequate dietary assessment. *J Epidemiol* **23**(3); 178-186: 2013
- (97) Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG: Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr.* **93**(2); 243-252: 2011
- (98) Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, et al.: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* **153**(5); 490-499: 2001

- (99) Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **123**(20): 2292-2333: 2011
- (100) Jeffery NM, Sanderson P, Sherrington EJ, Newsholme EA, Calder PC: The ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat diet alters serum lipid levels and lymphocyte functions. *Lipids* **31**(7); 737-745: 1996
- (101) Riediger ND, Azordegan N, Harris-Janz S, Ma DW, Suh M, Moghadasian MH: 'Designer oils' low in n-6: n-3 fatty acid ratio beneficially modifies cardiovascular risks in mice. *Eur J Nutr* **48**(5); 307-314: 2009
- (102) Riediger ND, Othman R, Fitz E, Pierce GN, Suh M, Moghadasian MH: Low n-6: n-3 fatty acid ratio, with fish- or flaxseed oil, in a high fat diet improves plasma lipids and beneficially alters tissue fatty acid composition in mice. *Eur J Nutr* **47**(3); 153-160: 2008
- (103) Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, et al.: Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* **292**(12); 1440-1446: 2004
- (104) Fedor D, Kelley DS: Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **12**(2); 138-146: 2009

## 図表一覧

### 【第1章 図表】

- 図 1-1 リポ蛋白の代謝
- 図 1-2 レムナントの動脈硬化惹起性
- 図 1-3 高レムナント血症の動脈硬化促進メカニズム
- 図 1-4 small, dense LDL (sd-LDL)の動脈硬化惹起性

### 【第2章 図表】

- 表 2-1 食生活改善プログラム介入前後の平均値(身体計測値  
および血液検査値)
- 図 2-1 レムナントおよび sd-LDL の推移
- 表 2-2 食生活改善プログラム介入前後の平均値(栄養素摂取量)
- 表 2-3 食生活改善プログラム介入前後の平均値(食品群摂取量)
- 表 2-4  $\Delta$ レムナント・ $\Delta$ sd-LDL と  $\Delta$ 測定項目・ $\Delta$ 栄養素の相関
- 表 2-5  $\Delta$ レムナント・ $\Delta$ sd-LDL と  $\Delta$ 食品群の相関
- 表 2-6  $\Delta$ その他のリポ蛋白と  $\Delta$ 測定項目・ $\Delta$ 栄養素の相関
- 表 2-7  $\Delta$ その他のリポ蛋白と  $\Delta$ 食品群の相関
- 表 2-8 レムナント・sd-LDL(介入前値)との相関
- 図 2-2 RLP-C と RemL-C の測定値の相関
- 図 2-3 TG と RLP-C・RemL-C の測定値の相関

### 【第3章 図表】

- 表 3-1 n-3PUFA 目安量の充足群別 身体計測値・血中検査値
- 図 3-1 n-3PUFA 目安量の充足群別 レムナントおよび sd-LDL  
の推移

図 3-2 n-3 PUFA 目安量の充足群別 レムナントおよび sd-LDL の  
△変化量

表 3-2 n-3PUFA 目安量の充足群別 栄養素摂取量

表 3-3 n-3PUFA 目安量の充足群別 食品群摂取量

表 3-4 介入前に n-3PUFA 目安量を充足していなかった者におけ  
る n-3PUFA 摂取量増減群別 身体計測値・血中検査値

図 3-3 介入前に n-3PUFA 目安量を充足していなかった者におけ  
る n-3PUFA 摂取量増減群別 レムナントおよび sd-LDL  
の推移

図 3-4 介入前に n-3PUFA 目安量を充足していなかった者におけ  
る n-3PUFA 摂取量増減群別 レムナントおよび sd-LDL  
の△変化量

表 3-5 介入前に n-3PUFA 目安量を充足していなかった者におけ  
る n-3PUFA 摂取量増減群別 栄養素摂取量

表 3-6 介入前に n-3PUFA 目安量を充足していなかった者におけ  
る n-3PUFA 摂取量増減群別 食品群摂取量

#### 【第 4 章 図表】

表 4-1 n-6/n-3 摂取比率の増減群別 身体計測値・血中検査値

図 4-1 n-6/n-3 摂取比率の増減群別 レムナントおよび sd-LDL の  
推移

図 4-2 n-6/n-3 摂取比率の増減群別 レムナントおよび sd-LDL の  
△変化量

表 4-2 n-6/n-3 摂取比率の増減群別 栄養素摂取量

表 4-3 n-6/n-3 摂取比率の増減群別 食品群摂取量

- 表 4-4 中・高 TG 値者(>100mg/dL)における n-6/n-3 摂取比率の増減群別 身体計測値・血中検査値
- 図 4-3 中・高 TG 値者(>100mg/dL)における n-6/n-3 摂取比率の増減群別 レムナントおよび sd-LDL の推移
- 図 4-4 中・高 TG 値者(>100mg/dL)における n-6/n-3 摂取比率の増減群別 レムナントおよび sd-LDL の△変化量
- 表 4-5 中・高 TG 値者(>100mg/dL)における n-6/n-3 摂取比率の増減群別 栄養素摂取量
- 表 4-6 中・高 TG 値者(>100mg/dL)における n-6/n-3 摂取比率の増減群別 食品群摂取量

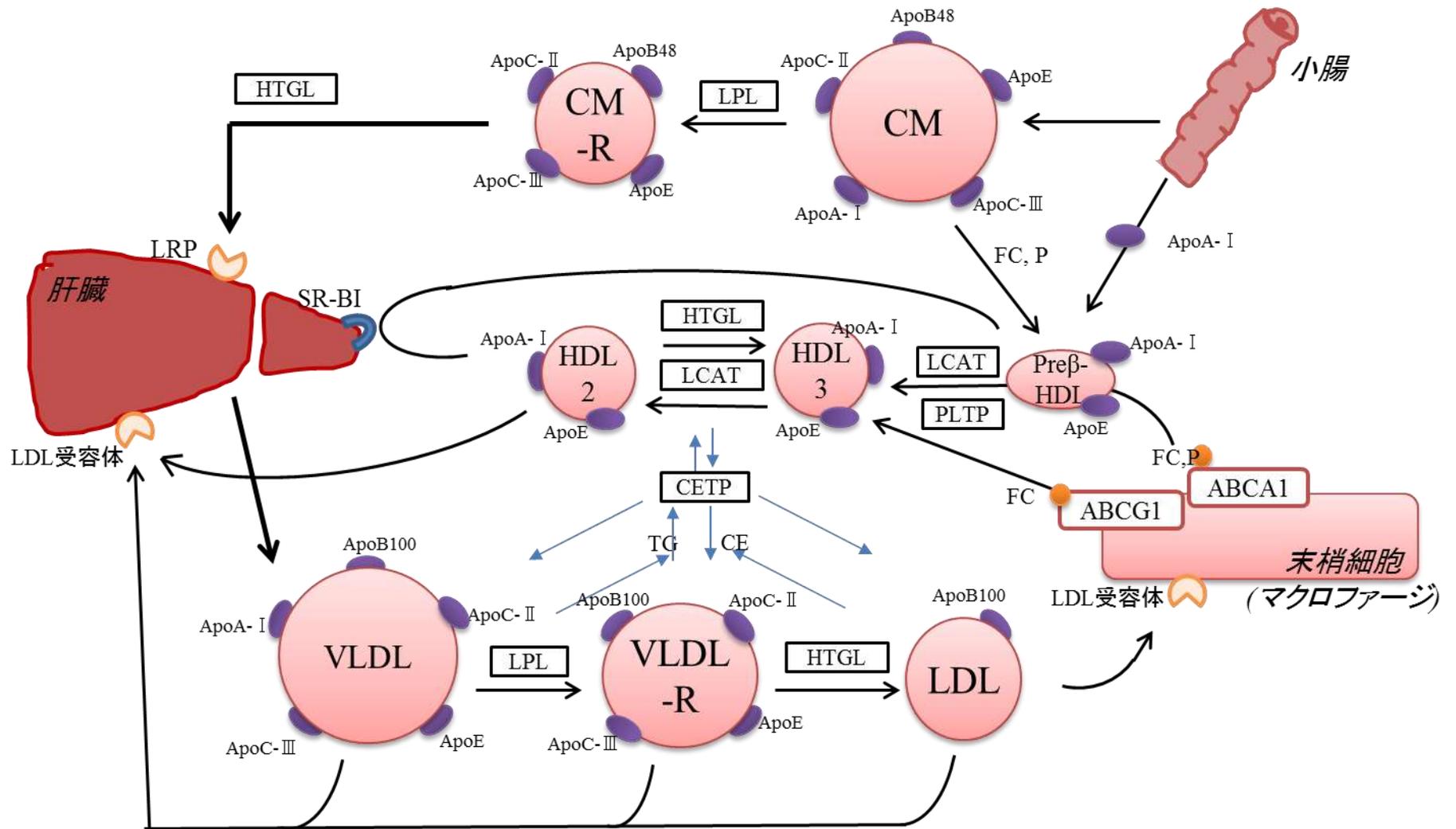


図1-1 リポ蛋白の代謝

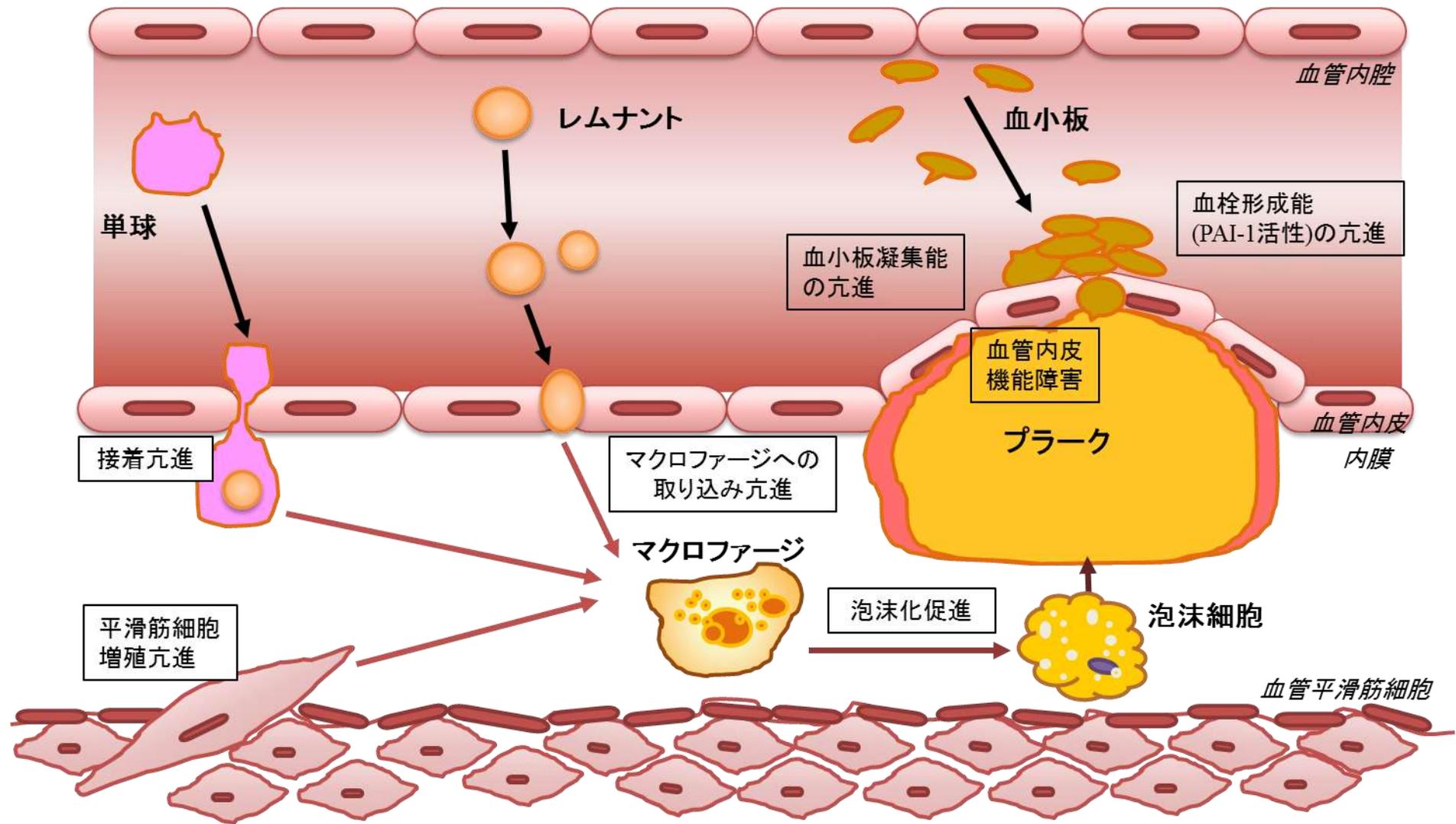


図1-2 レムナントの動脈硬化惹起性

引用文献 5)

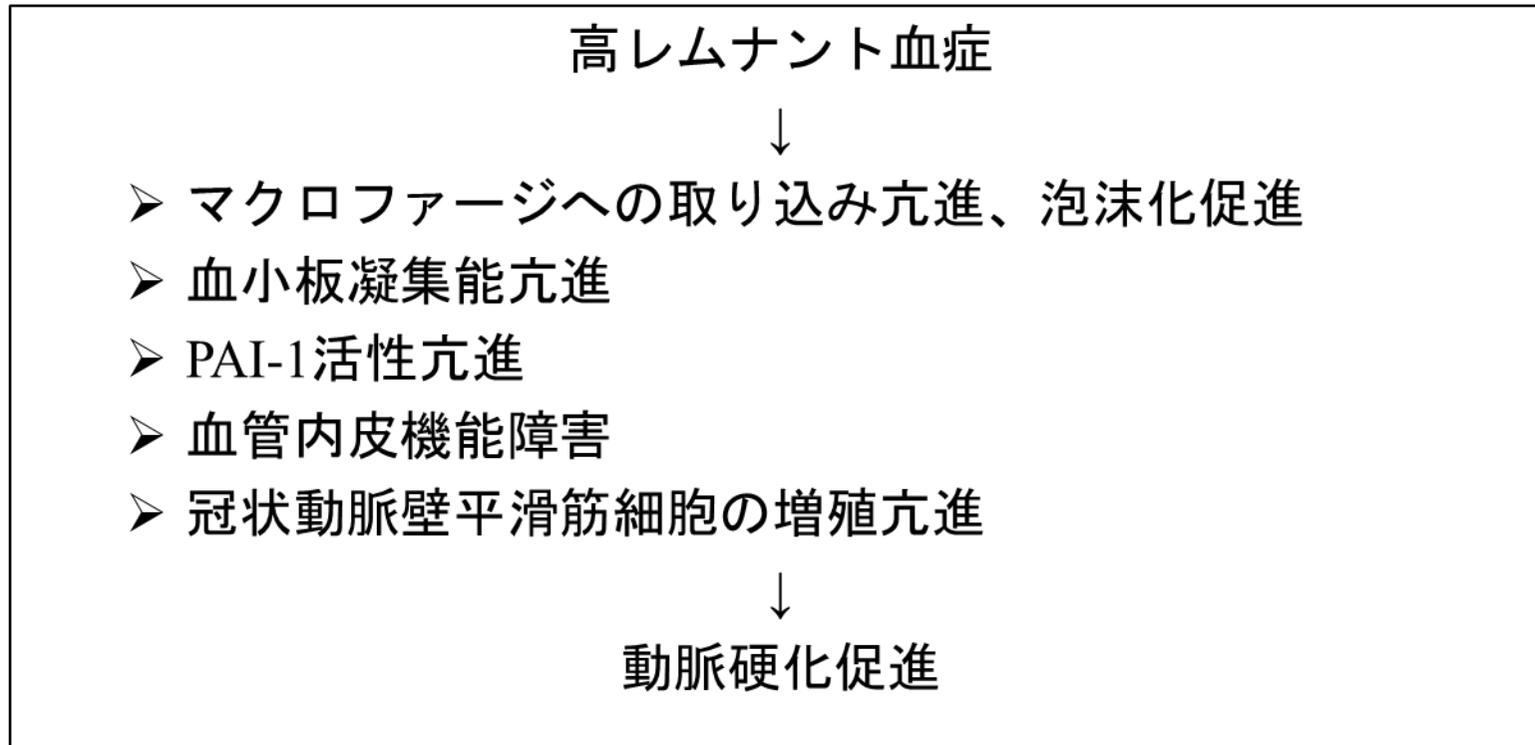


図1-3 高レムナント血症の動脈硬化促進メカニズム 参考文献 5)

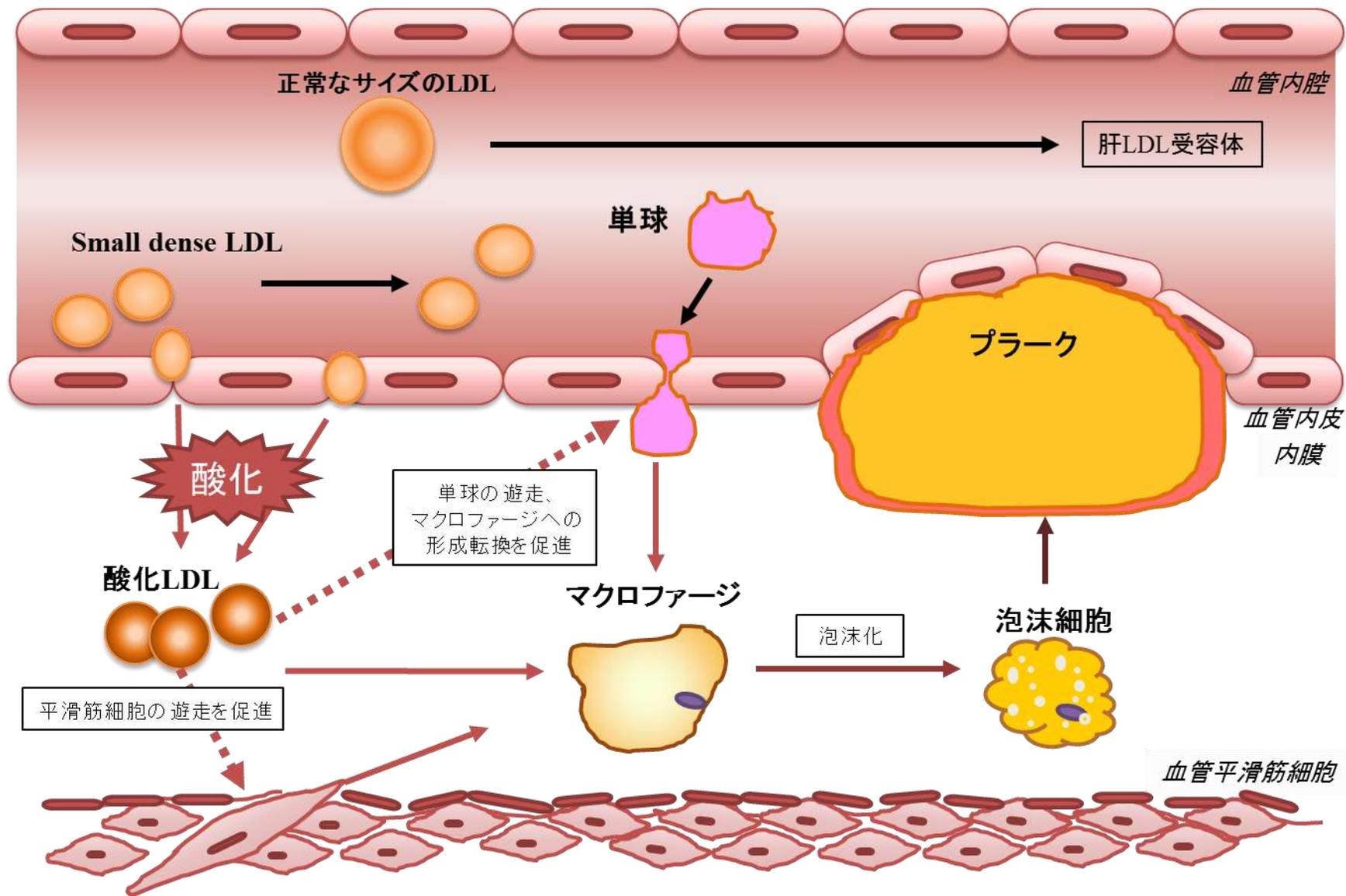


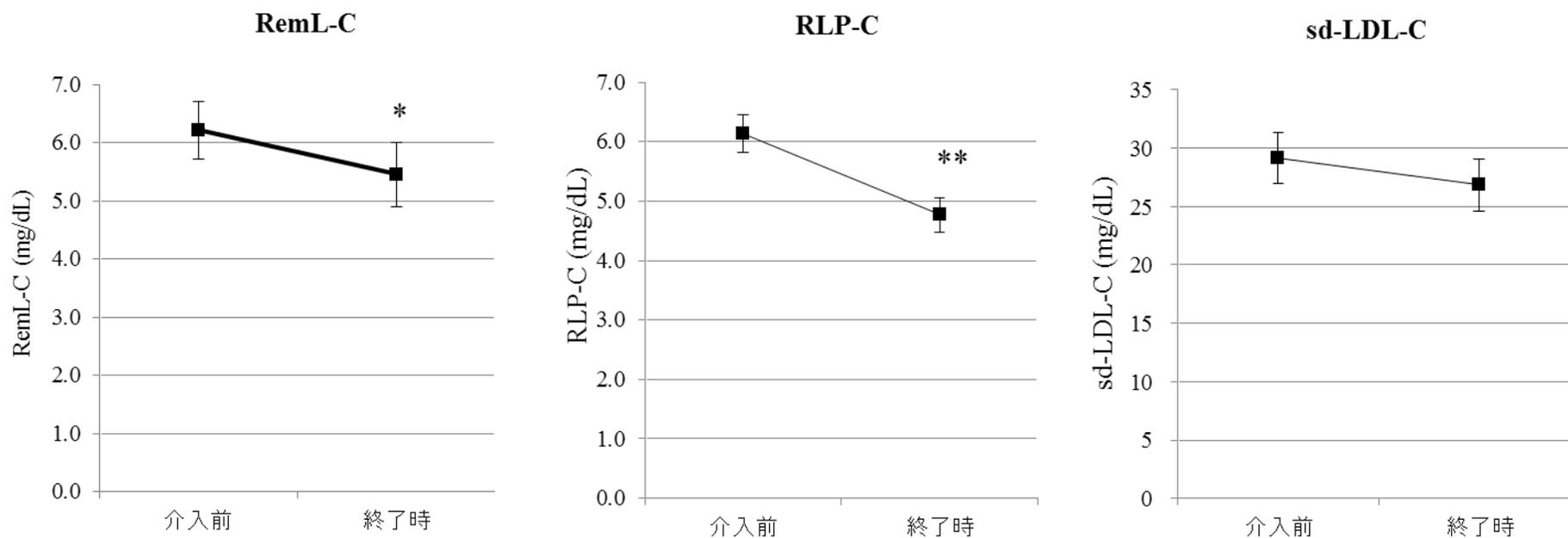
図1-4 small, dense LDL (sd-LDL)の動脈硬化惹起性

引用文献3)

表 2-1 食生活改善プログラム介入前後の平均値  
(身体計測値および血液検査値)

		介入前	終了時	<i>P</i>
年齢	(歳)	62 ± 1.0		ns.
体重	(kg)	65.6 ± 1.7	61.6 ± 1.5	**
BMI		27.6 ± 0.6	25.9 ± 0.6	**
体脂肪率(DEXA)	(%)	36.7 ± 0.9	33.9 ± 1.0	**
腹囲	(cm)	95.1 ± 1.7	89.6 ± 1.7	**
1週間平均歩数	(歩)	7437 ± 444.4	8225 ± 697.9	ns.
TG	(mg/dL)	101.8 ± 7.4	89.1 ± 6.8	*
TC	(mg/dL)	225.0 ± 4.6	214.8 ± 4.4	**
LDL-C	(mg/dL)	139.8 ± 5.0	128.8 ± 4.7	**
HDL-C	(mg/dL)	66.0 ± 2.2	63.8 ± 2.1	*
レムナント(RemL-C)	(mg/dL)	6.2 ± 0.5	5.5 ± 0.6	*
レムナント(RLP-C)	(mg/dL)	6.1 ± 0.3	4.7 ± 0.3	**
sd-LDL-C	(mg/dL)	29.2 ± 2.2	26.9 ± 2.2	ns.
HOMA-R	-	2.1 ± 0.2	1.6 ± 0.2	**
インスリン	(μU/ml)	8.2 ± 0.6	6.5 ± 0.5	**
HbA1c	(%)	5.4 ± 0.1	5.3 ± 0.1	**
SBP	(mmHg)	138.2 ± 3.2	127.5 ± 2.4	**
DBP	(mmHg)	85.3 ± 1.7	79.6 ± 1.6	**

値は平均値±SEMで示した. ns.: not significant, \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$



**図2-1 レムナントおよびsd-LDLの推移**

Mean ± SEM, \*: p < 0.05, \*\*p < 0.01. 介入前 vs. 終了時

表 2-2 食生活改善プログラム介入前後の平均値 (栄養素摂取量)

		介入前	終了時	P
エネルギー摂取量	(kcal)	1732 ± 48.0	1513 ± 34.8	**
脂質エネルギー比率	(%)	24.7 ± 0.8	23.0 ± 0.8	ns.
炭水化物エネルギー比率	(%)	58.3 ± 0.9	59.5 ± 0.9	ns.
たんぱく質エネルギー比率	(%)	15.9 ± 0.3	16.9 ± 0.4	*
脂質	(g)	47.8 ± 2.0	38.9 ± 1.8	**
炭水化物	(g)	251.3 ± 7.6	223.8 ± 4.9	**
たんぱく質	(g)	69.2 ± 2.5	64.1 ± 2.1	ns.
食物繊維	(g)	16.9 ± 1.0	19.0 ± 0.7	ns.
塩分	(g)	8.8 ± 0.4	8.0 ± 0.3	ns.
脂肪酸総量	(g)	40.0 ± 1.7	32.3 ± 1.6	**
SFA	(g)	12.8 ± 0.7	9.8 ± 0.6	**
MUFA	(g)	15.8 ± 0.7	12.9 ± 0.8	**
PUFA	(g)	11.4 ± 0.6	9.4 ± 0.4	*
P/S比		0.95 ± 0.06	1.04 ± 0.06	ns.
n-3PUFA	(g)	2.2 ± 0.1	1.8 ± 0.1	ns.
n-6PUFA	(g)	9.2 ± 0.5	7.5 ± 0.4	*
n-6/n-3摂取比率		4.7 ± 0.3	4.6 ± 0.3	ns.
ALA	(mg)	1230 ± 75.8	990 ± 63.7	*
EPA	(mg)	259 ± 37.2	240 ± 32.0	ns.
DHA	(mg)	470 ± 56.8	430 ± 58.8	ns.
葉酸	(μg)	394 ± 20.4	393 ± 17.4	ns.
ビタミンB <sub>6</sub>	(mg)	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	ns.
ビタミンB <sub>12</sub>	(μg)	7.2 ± 0.8	6.5 ± 0.8	ns.
ビタミンD	(μg)	8.1 ± 0.9	8.8 ± 1.1	ns.
ビタミンC	(mg)	132.6 ± 8.2	141.2 ± 10.2	ns.
ビタミンK	(μg)	284.5 ± 21.1	327.2 ± 26.1	ns.
カルシウム	(mg)	547.0 ± 30.5	543.1 ± 26.3	ns.
マグネシウム	(mg)	288.3 ± 11.3	298.0 ± 10.4	ns.

値は平均値±SEMで示した。ns.: not significant, \*: p<0.05, \*\*p<0.01

表 2-3 食生活改善プログラム介入前後の平均値 (食品群摂取量)

		介入前			終了時			<i>P</i>
乳製品類	(点)	1.2	±	0.14	0.9	±	0.09	ns.
卵類	(点)	0.6	±	0.08	0.6	±	0.07	ns.
魚介類	(点)	1.5	±	0.15	1.3	±	0.14	ns.
肉類	(点)	1.5	±	0.14	1.2	±	0.08	ns.
豆類	(点)	1.0	±	0.11	1.0	±	0.10	ns.
緑黄色野菜	(点)	0.6	±	0.07	0.8	±	0.06	*
その他の野菜	(点)	0.6	±	0.05	0.7	±	0.05	ns.
きのこ類	(点)	0.1	±	0.01	0.1	±	0.02	ns.
いも類	(点)	0.4	±	0.07	0.5	±	0.07	ns.
果物類	(点)	1.1	±	0.12	1.2	±	0.12	ns.
穀類	(点)	8.2	±	0.31	7.7	±	0.22	ns.
砂糖類	(点)	0.4	±	0.05	0.2	±	0.03	*
油脂類	(点)	0.9	±	0.08	0.7	±	0.08	*
第1群	(点)	1.8	±	0.18	1.4	±	0.12	ns.
第2群	(点)	4.0	±	0.20	3.5	±	0.18	ns.
第3群	(点)	2.8	±	0.16	3.2	±	0.16	ns.
第4群	(点)	13.0	±	0.48	10.7	±	0.34	**

値は 80kcal=1点で表示し、平均値±SEMで示した. ns.: not significant, \*: p< 0.05, \*\*p<0.01

表2-4  $\Delta$ レムナント・ $\Delta$ sd-LDLと $\Delta$ 測定項目・ $\Delta$ 栄養素の相関

	$\Delta$ TG		$\Delta$ RemL-C		$\Delta$ RLP-C		$\Delta$ sdLDL-C	
	相関係数( $r_s$ )	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
$\Delta$ 体重	0.20	0.22	0.27	0.10	<b>0.32</b>	<b>0.04</b>	0.11	0.56
$\Delta$ 体脂肪率	0.20	0.24	0.26	0.12	<b>0.33</b>	<b>0.04</b>	0.30	0.12
$\Delta$ 腹囲	0.13	0.42	0.14	0.40	0.003	0.98	0.22	0.25
$\Delta$ HOMA-R	<b>0.34</b>	<b>0.03</b>	<b>0.39</b>	<b>0.02</b>	0.28	0.09	-0.04	0.84
$\Delta$ エネルギー摂取量	0.24	0.14	0.24	0.13	-0.01	0.97	-0.04	0.84
$\Delta$ 脂質エネルギー比率	0.04	0.81	0.10	0.53	-0.1	0.70	0.09	0.65
$\Delta$ 炭水化物エネルギー比率	0.13	0.42	0.06	0.73	0.17	0.29	0.09	0.63
$\Delta$ SFA	-0.12	0.44	-0.05	0.75	-0.10	0.60	-0.02	0.91
$\Delta$ MUFA	0.01	0.97	0.06	0.69	-0.2	0.29	0.15	0.44
$\Delta$ PUFA	0.17	0.28	0.23	0.16	-0.20	0.35	0.02	0.94
$\Delta$ P/S比	<b>0.37</b>	<b>0.02</b>	<b>0.37</b>	<b>0.02</b>	-0.02	0.92	0.06	0.77
$\Delta$ n-3PUFA	-0.13	0.41	-0.1	0.70	<b>-0.32</b>	<b>0.04</b>	-0.22	0.25
$\Delta$ n-6PUFA	0.26	0.11	<b>0.32</b>	<b>0.04</b>	-0.07	0.66	0.11	0.58
$\Delta$ n-6/n-3摂取比率	<b>0.37</b>	<b>0.02</b>	<b>0.34</b>	<b>0.03</b>	<b>0.38</b>	<b>0.02</b>	0.32	0.08
$\Delta$ ALA	0.22	0.19	0.25	0.14	-0.15	0.38	-0.01	0.97
$\Delta$ EPA	-0.28	0.10	-0.24	0.15	<b>-0.36</b>	<b>0.03</b>	<b>-0.44</b>	<b>0.03</b>
$\Delta$ DHA	-0.17	0.30	-0.15	0.37	-0.25	0.14	<b>-0.49</b>	<b>0.02</b>

$\Delta$ (変化量)=終了時の値-介入前の値

表2-5  $\Delta$ レムナント・ $\Delta$ sd-LDLと $\Delta$ 食品群の相関

	$\Delta$ TG		$\Delta$ RemL-C		$\Delta$ RLP-C		$\Delta$ sdLDL-C	
	相関係数( $r_s$ )	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
$\Delta$ 乳製品	0.08	0.61	0.07	0.66	-0.03	0.87	-0.17	0.38
$\Delta$ 卵	0.01	0.96	0.12	0.45	0.13	0.41	-0.29	0.13
$\Delta$ 魚介類	<b>-0.33</b>	<b>0.04</b>	-0.28	0.08	-0.28	0.08	-0.32	0.09
$\Delta$ 肉類	-0.12	0.47	-0.11	0.49	-0.01	0.93	0.18	0.33
$\Delta$ 豆類	0.29	0.07	<b>0.33</b>	<b>0.04</b>	0.09	0.60	0.12	0.51
$\Delta$ 緑黄色野菜	-0.12	0.44	-0.13	0.43	0.20	0.21	-0.07	0.72
$\Delta$ 淡色野菜	<b>-0.32</b>	<b>0.04</b>	<b>-0.38</b>	<b>0.02</b>	-0.30	0.06	<b>-0.54</b>	<b>0.004</b>
$\Delta$ きのこ類	-0.26	0.11	-0.25	0.13	-0.20	0.21	-0.23	0.22
$\Delta$ いも類	0.06	0.7	0.08	0.61	0.05	0.76	0.06	0.75
$\Delta$ 果物類	-0.10	0.53	-0.16	0.32	-0.12	0.46	0.02	0.91
$\Delta$ 穀類	0.18	0.26	0.20	0.21	0.04	0.79	-0.21	0.27
$\Delta$ 砂糖類	0.13	0.43	0.14	0.37	0.001	0.99	-0.08	0.68
$\Delta$ 油脂類	-0.03	0.84	-0.01	0.95	-0.20	0.20	-0.08	0.67

$\Delta$ (変化量)=終了時の値-介入前の値

表2-6 △その他のリポ蛋白と△測定項目・△栄養素の相関

	△TC		△LDL-C		△HDL-C	
	$r_s$	$p$	相関係数( $r_s$ )	$p$	$r_s$	$p$
△体重	0.28	0.08	0.25	0.12	-0.001	0.99
△体脂肪率	<b>0.34</b>	<b>0.04</b>	<b>0.34</b>	<b>0.04</b>	-0.12	0.49
△腹囲	<b>0.35</b>	<b>0.03</b>	<b>0.36</b>	<b>0.03</b>	-0.10	0.54
△HOMA-R	0.27	0.09	0.13	0.41	0.05	0.78
△エネルギー摂取量	-0.16	0.33	-0.28	0.08	-0.03	0.87
△脂質エネルギー比率	0.28	0.08	<b>0.34</b>	<b>0.04</b>	-0.03	0.85
△炭水化物エネルギー比率	-0.11	0.51	-0.22	0.17	0.03	0.87
△SFA	0.04	0.80	0.18	0.25	-0.19	0.23
△MUFA	0.17	0.29	0.18	0.26	-0.0005	0.99
△PUFA	0.19	0.25	0.07	0.65	0.04	0.79
△P/S比	0.17	0.30	-0.06	0.69	0.26	0.10
△n-3PUFA	0.08	0.64	0.03	0.84	0.19	0.23
△n-6PUFA	0.27	0.09	0.13	0.42	0.03	0.85
△n-6/n-3摂取比率	0.07	0.68	0.03	0.86	-0.11	0.47
△ALA	0.23	0.17	0.08	0.62	0.12	0.47
△EPA	-0.15	0.36	-0.08	0.63	0.13	0.45
△DHA	-0.14	0.42	-0.07	0.69	0.06	0.74

△(変化量)=終了時の値-介入前の値

表2-7 △その他のリポ蛋白と△食品群の相関

	△TC		△LDL-C		△HDL-C	
	$r_s$	$p$	相関係数( $r_s$ )	$p$	$r_s$	$p$
△乳製品	-0.12	0.46	-0.003	0.98	-0.21	0.20
△卵	-0.06	0.72	-0.17	0.30	-0.02	0.88
△魚介類	-0.10	0.52	0.01	0.95	0.12	0.46
△肉類	-0.15	0.36	0.09	0.58	-0.22	0.17
△豆類	-0.04	0.81	-0.10	0.54	-0.07	0.66
△緑黄色野菜	-0.08	0.64	-0.05	0.74	0.24	0.13
△淡色野菜	-0.18	0.26	-0.07	0.65	0.25	0.13
△きのこ類	-0.17	0.29	-0.13	0.42	0.13	0.43
△いも類	0.14	0.39	0.10	0.53	0.18	0.26
△果物類	-0.02	0.88	-0.04	0.81	-0.07	0.68
△穀類	0.004	0.98	-0.16	0.33	-0.06	0.72
△砂糖類	-0.02	0.89	-0.01	0.93	-0.28	0.08
△油脂類	0.19	0.25	0.21	0.18	0.17	0.30

△(変化量)= 終了時の値- 介入前の値

表2-8 レムナント・sd-LDL(介入前値)との相関

	TG		RemL-C		RLP-C		sdLDL-C	
	相関係数( $r_s$ )	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
体重	0.1	0.59	0.01	0.98	-0.08	0.61	0.19	0.32
体脂肪率	0.19	0.25	0.07	0.66	-0.12	0.46	0.26	0.18
腹囲	0.25	0.12	0.17	0.30	-0.02	0.90	0.17	0.37
HOMA-R	0.12	0.46	-0.06	0.72	-0.11	0.51	-0.15	0.44
エネルギー摂取量	0.25	0.13	0.27	0.10	0.001	0.99	0.29	0.13
脂質エネルギー比率	0.07	0.64	0.11	0.49	0.06	0.71	0.17	0.38
炭水化物エネルギー比率	-0.01	0.96	-0.03	0.85	0.06	0.74	-0.05	0.80
SFA	0.07	0.65	0.15	0.34	0.1	0.56	0.2	0.29
MUFA	0.02	0.90	0.10	0.58	-0.17	0.30	0.2	0.29
PUFA	<b>0.35</b>	<b>0.03</b>	<b>0.43</b>	<b>0.01</b>	0.17	0.29	0.35	0.06
P/S比	0.22	0.18	0.17	0.30	0.02	0.93	0.07	0.72
n-3PUFA	0.08	0.6	0.05	0.75	-0.16	0.32	-0.01	0.94
n-6PUFA	0.30	0.06	<b>0.41</b>	<b>0.01</b>	0.22	0.17	<b>0.39</b>	<b>0.04</b>
n-6/n-3摂取比率	0.17	0.28	0.29	0.07	<b>0.38</b>	<b>0.02</b>	<b>0.46</b>	<b>0.02</b>
ALA	0.23	0.14	0.30	0.07	0.05	0.76	0.22	0.25
EPA	-0.12	0.47	-0.22	0.17	<b>-0.34</b>	<b>0.03</b>	-0.28	0.13
DHA	-0.02	0.9	-0.15	0.36	<b>-0.32</b>	<b>0.047</b>	-0.19	0.31

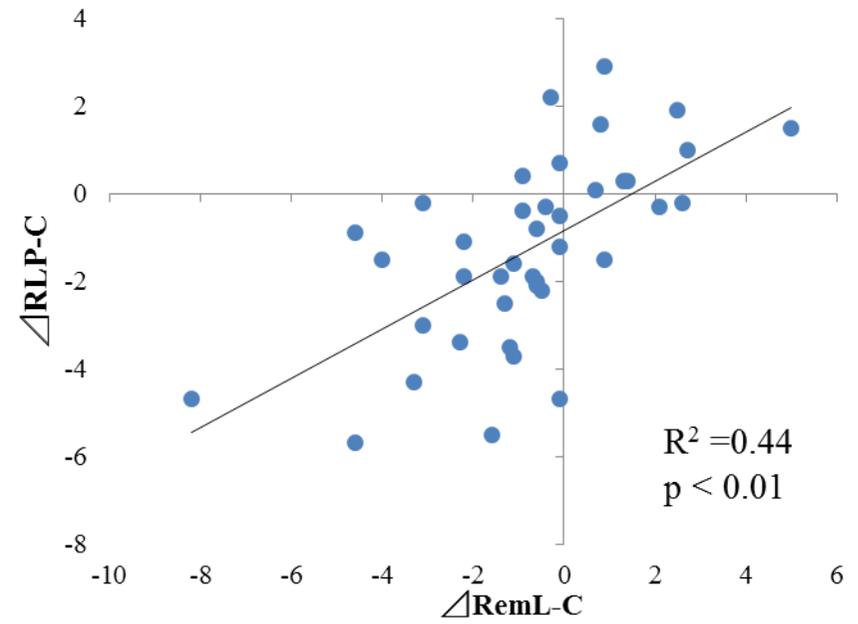
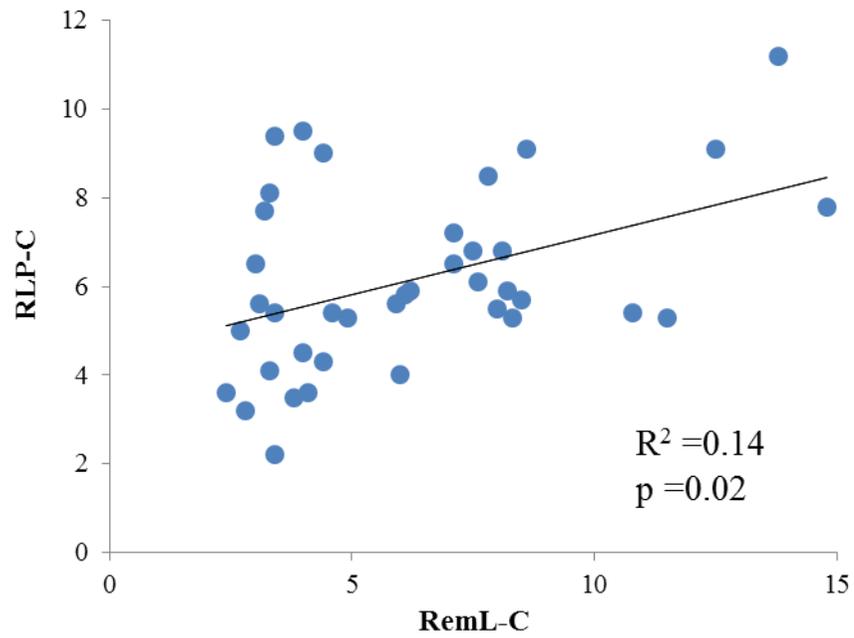


図2-2 RLP-CとRemL-Cの測定値の相関

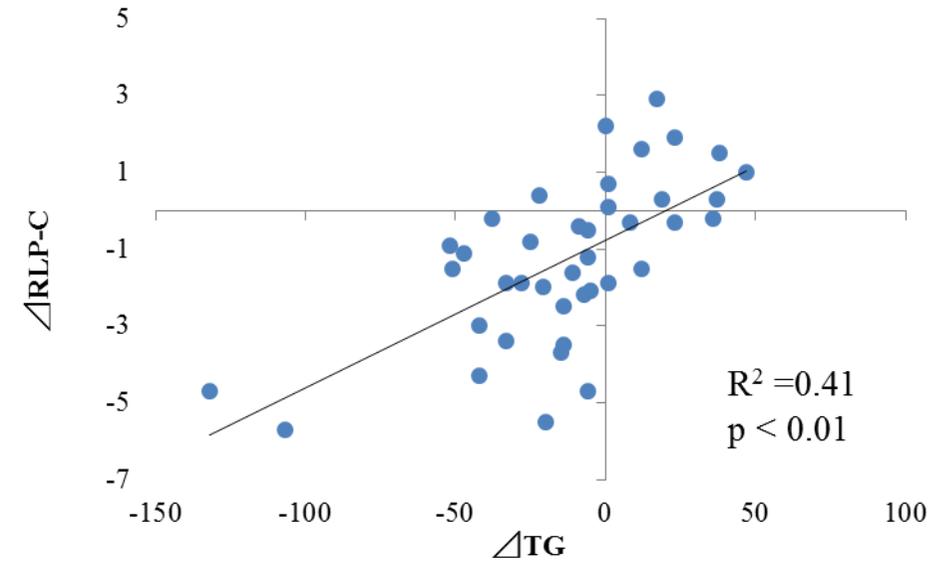
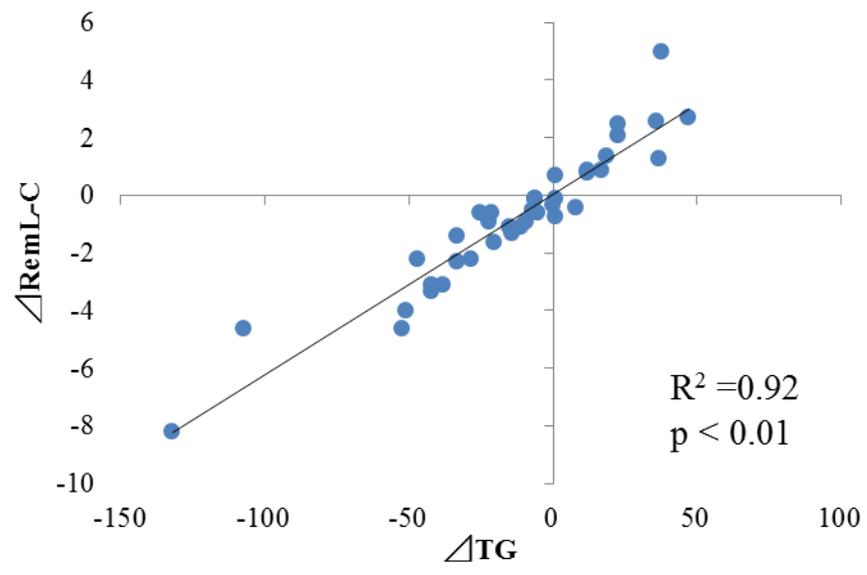
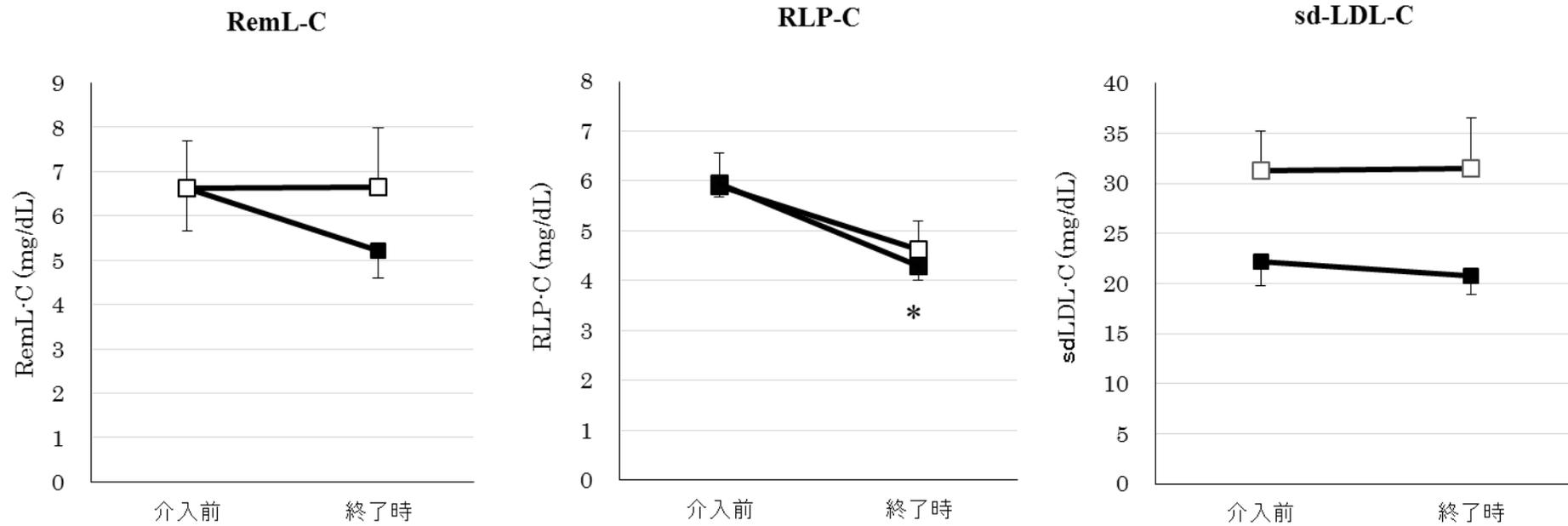


図2-3 TGとRLP-C・RemL-Cの測定値の相関

表3-1 n-3PUFA目安量の充足群別 身体計測値・血中検査値

		充足維持群(n=8)		非充足群 (n=13)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
体重	(kg)	65.2 ± 3.9	-3.8 ± 1.3 *	64.1 ± 2.9	-4.2 ± 0.9 **	ns.	ns.
体脂肪率	(%)	36.4 ± 1.9	-3.1 ± 1.0 *	37.1 ± 1.2	-0.3 ± 3.0 **	ns.	ns.
BMI	-	27.0 ± 1.5	-1.5 ± 0.5 *	27.1 ± 0.9	-1.7 ± 0.3 **	ns.	ns.
腹囲	(cm)	94.8 ± 4.1	-5.5 ± 2.0 *	93.0 ± 2.6	-4.9 ± 0.9 **	ns.	ns.
1週間平均歩数	(歩)	8274 ± 1168.0	1061 ± 1091	6850 ± 648.9	2572 ± 1354	ns.	ns.
TC	(mg/dL)	223.8 ± 12.6	-8.1 ± 7.0	223.8 ± 6.9	-1.9 ± 5.7	ns.	ns.
LDL-C	(mg/dL)	138.4 ± 13.4	-9.0 ± 7.9	140.7 ± 7.7	-6.7 ± 4.7	ns.	ns.
HDL-C	(mg/dL)	64.1 ± 5.9	-1.8 ± 1.6	64.0 ± 3.5	-0.4 ± 2.0	ns.	ns.
TG	(mg/dL)	105.1 ± 11.1	-21.8 ± 9.4	109.2 ± 16.5	-5.4 ± 10.9	ns.	ns.
レムナント(RemL-C)	(mg/dL)	6.6 ± 1.0	-1.4 ± 0.7	6.6 ± 1.1	0.03 ± 0.7	ns.	ns.
レムナント(RLP-C)	(mg/dL)	5.9 ± 0.3	-1.6 ± 0.5 *	5.9 ± 0.6	-1.3 ± 0.7	ns.	ns.
sd-LDL-C	(mg/dL)	22.2 ± 2.4	-1.4 ± 2.0	31.3 ± 4.0	0.2 ± 1.7	ns.	ns.
HOMA-R	-	2.9 ± 0.5	-1.4 ± 0.6 *	1.8 ± 0.2	-0.3 ± 0.3	ns.	ns.
HbA1c	(%)	5.6 ± 0.2	-0.1 ± 0.04 *	5.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.05	ns.	ns.
SBP	(mmHg)	144.0 ± 7.0	-6.6 ± 7.7	132.2 ± 3.9	-10.2 ± 3.8 *	ns.	ns.
DBP	(mmHg)	86.5 ± 3.5	-3.9 ± 4.1	85.2 ± 3.6	-5.7 ± 2.5	ns.	ns.

充足維持群: 介入前後でn-3PUFA目安量を充足維持した群、非充足群: 介入前後でn-3PUFA目安量を充足していなかった群  
 値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, ns.: not significant



**図3-1 n-3PUFA目安量の充足群別 レムナントおよびsd-LDLの推移**

Mean±SEM, ■:充足維持群 □:非充足群, \*: p<0.05, 介入前 vs. 終了時

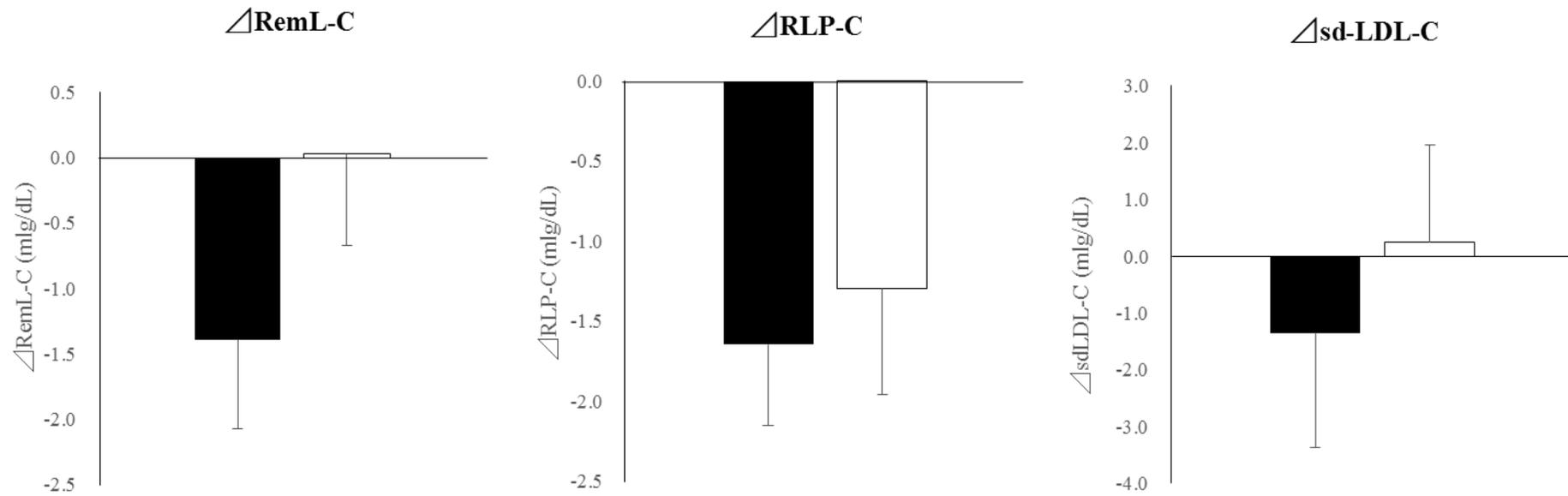


図3-2 n-3 PUFA目安量の充足群別 レムナントおよびsd-LDLの△変化量

Mean±SEM, ■:充足維持群 □:非充足群

表3-2 n-3PUFA目安量の充足群別 栄養素摂取量

		充足維持群(n=8)		非充足群 (n=13)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
エネルギー摂取量	(kcal)	1908±103	-266.6±129.6	1585±72.7	-167.7±64.0 *	0.01	ns.
脂質エネルギー比率	(%)	21.9±1.5	1.5±2.1	23.8±1.2	-1.4±2.0	ns.	ns.
炭水化物エネルギー比率	(%)	59.9±1.9	-1.6±2.6	59.5±1.3	2.0±2.2	ns.	ns.
たんぱく質エネルギー比率	(%)	17.0±0.9	0.7±1.0	15.6±0.5	0.5±0.5	ns.	ns.
脂肪酸総量	(g)	37.5±1.7	-2.1±2.7	35.8±2.7	-5.6±3.5	ns.	ns.
SFA	(g)	12.4±1.1	-1.4±1.1	11.9±1.3	-3.5±1.5	ns.	ns.
MUFA	(g)	14.3±0.9	-0.2±1.5	14.0±1.0	-1.9±1.4	ns.	ns.
PUFA	(g)	10.8±0.7	-0.5±0.8	9.8±0.6	-0.9±1.0	ns.	ns.
P/S比	-	0.9±0.1	0.1±0.1	0.9±0.1	0.2±0.1	ns.	ns.
n-3PUFA	(g)	2.5±0.2	0.3±0.3	1.6±0.1	-0.1±0.1	<0.01	ns.
n-6PUFA	(g)	8.3±0.7	-0.8±0.8	8.2±0.6	-0.8±0.9	ns.	ns.
n-6/n-3摂取比率	-	3.5±0.4	-0.4±0.5	5.5±0.6	-0.2±0.7	<0.01	ns.
ALA	(mg)	1187±122.6	-195±102.8	1084±70.0	-114.9±96.1	ns.	ns.
EPA	(mg)	360±50.4	137±86.1	124±26.2	2.8±28.7	<0.01	ns.
DHA	(mg)	646±92.9	192±185.1	275±43.0	-17±43.8	<0.01	ns.
食物繊維	(g)	16.3±2.8	4.7±2.9	15.9±1.3	2.6±1.7	ns.	ns.

充足維持群: 介入前後でn-3PUFA目安量を充足維持した群、非充足群: 介入前後でn-3PUFA目安量を充足していなかった群  
 値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。\*: p<0.05, \*\*p<0.01, ns.: not significant

表3-3 n-3PUFA目安量の充足群別 食品群摂取量

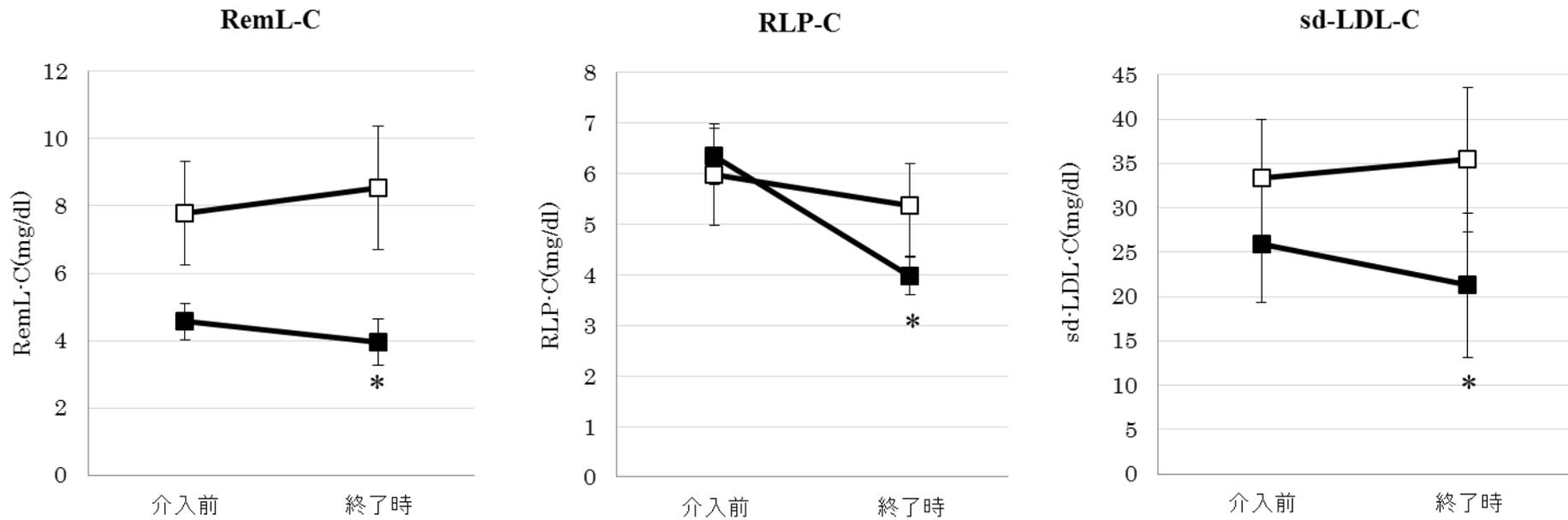
		充足維持群(n=8)		非充足群 (n=13)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
乳製品類	(点)	1.5±0.4	-0.5±0.4	1.2±0.2	-0.4 ± 0.3	ns.	ns.
卵類	(点)	0.6±0.1	-0.1±0.1	0.7±0.2	-0.3 ± 0.3	ns.	ns.
魚介類	(点)	2.3±0.3	-0.01±0.5	1.0±0.2	-0.2 ± 0.1	<0.01	ns.
肉類	(点)	1.3±0.3	-0.1±0.3	1.3±0.2	-0.2 ± 0.3	ns.	ns.
豆類	(点)	1.4±0.3	-0.3±0.2	0.9±0.2	0.1 ± 0.2	ns.	ns.
緑黄色野菜類	(点)	0.5±0.1	0.4±0.1 *	0.8±0.2	0.04 ± 0.1	ns.	ns.
淡色野菜類	(点)	0.5±0.1	0.2±0.2	0.6±0.1	0.01 ± 0.1	ns.	ns.
きのこ類	(点)	0.1±0.04	0.04±0.03	0.1±0.02	0.04 ± 0.02	ns.	ns.
いも類	(点)	0.6±0.3	-0.01±0.3	0.4±0.1	0.2 ± 0.1	ns.	ns.
果物類	(点)	1.4±0.4	0.2±0.4	1.0±0.1	0.1 ± 0.2	ns.	ns.
穀類	(点)	8.7±0.7	-1.0±0.7	7.4±0.5	-0.2 ± 0.5	ns.	ns.
砂糖類	(点)	0.2±0.1	0.02±0.1	0.5±0.1	-0.3 ± 0.1 *	ns.	ns.
油脂類	(点)	0.7±0.1	-0.1±0.2	1.0±0.1	-0.3 ± 0.1 *	ns.	ns.

充足維持群: 介入前後でn-3PUFA目安量を充足維持した群、非充足群: 介入前後でn-3PUFA目安量を充足していなかった群  
 値は 80kcal=1点で表示し、値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。\*:p<0.05, \*\*:p<0.01, ns.: not significant

表3-4 介入前にn-3PUFA目安量を充足していなかった者における  
n-3PUFA摂取量増減群別 身体計測値・血中検査値

		増加群(n=11)			減少群(n=8)			2群の	2群の
		介入前	△変化量		介入前	△変化量		介入前値の差	△変化量の差
体重	(kg)	67.6 ± 4.6	-4.2 ± 1.1	**	60.2 ± 1.8	-2.7 ± 0.7	*	ns.	ns.
体脂肪率	(%)	35.9 ± 2.3	-3.1 ± 0.5	**	36.7 ± 1.2	-2.7 ± 0.9	*	ns.	ns.
BMI	-	27.3 ± 1.6	-1.7 ± 0.4	**	26.6 ± 0.6	-1.2 ± 0.3	*	ns.	ns.
腹囲	(cm)	94.1 ± 4.1	-4.1 ± 1.2	*	91.9 ± 2.4	-4.7 ± 0.9	*	ns.	ns.
1週間平均歩数	(歩)	7442 ± 1030	2632 ± 2173		6902 ± 1023	22.5 ± 888.1		ns.	ns.
TC	(mg/dL)	226.2 ± 8.0	-10.2 ± 6.4		223.3 ± 9.4	3.8 ± 3.9		ns.	ns.
LDL-C	(mg/dL)	142.2 ± 8.8	-12.8 ± 5.4		138.8 ± 11.5	-2.6 ± 3.6		ns.	ns.
HDL-C	(mg/dL)	68.5 ± 4.4	-0.5 ± 2.4		62.5 ± 4.9	-0.9 ± 2.2		ns.	ns.
TG	(mg/dL)	80.5 ± 6.6	-9.3 ± 0.3	*	124.0 ± 25.1	-0.4 ± 17.3		ns.	ns.
レムナント(RemL-C)	(mg/dL)	4.6 ± 0.5	-0.6 ± 0.4	*	7.8 ± 1.5	0.8 ± 1.0		ns.	0.04
レムナント(RLP-C)	(mg/dL)	6.3 ± 0.6	-2.4 ± 0.5	*	6.0 ± 1.0	-0.6 ± 1.0		ns.	0.02
sd-LDL-C	(mg/dL)	25.9 ± 2.0	-4.6 ± 2.0	*	33.4 ± 6.6	2.1 ± 1.6		ns.	0.04
HOMA-R	-	1.8 ± 0.3	-0.2 ± 0.3		1.7 ± 0.3	-0.3 ± 0.2		ns.	ns.
HbA1c	(%)	5.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.1		5.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.05		ns.	ns.
SBP	(mmHg)	140.6 ± 6.3	-17.7 ± 5.7	*	130.4 ± 5.4	-4.6 ± 3.6		ns.	ns.
DBP	(mmHg)	83.6 ± 3.9	-8.6 ± 3.0	*	85.1 ± 3.7	-2.4 ± 2.6		ns.	ns.

増加群: 介入前にn-3PUFA目安量が非充足で、介入前後でn-3PUFA摂取量が増加した群、減少群: 介入前にn-3PUFA目安量が非充足で、介入前後でn-3PUFA摂取量が減少した群、値は平均値±SEMで示した、△変化量=終了時の値-介入前の値。\*: p<0.05, \*\*p<0.01, ns.: not significant



**図3-3 介入前にn-3PUFA目安量を充足していなかった者における  
n-3PUFA摂取量増減群別 レムナントおよびsd-LDLの推移**

Mean±SEM, ■:増加群 □:減少群, \*: p<0.05 介入前 vs. 終了時

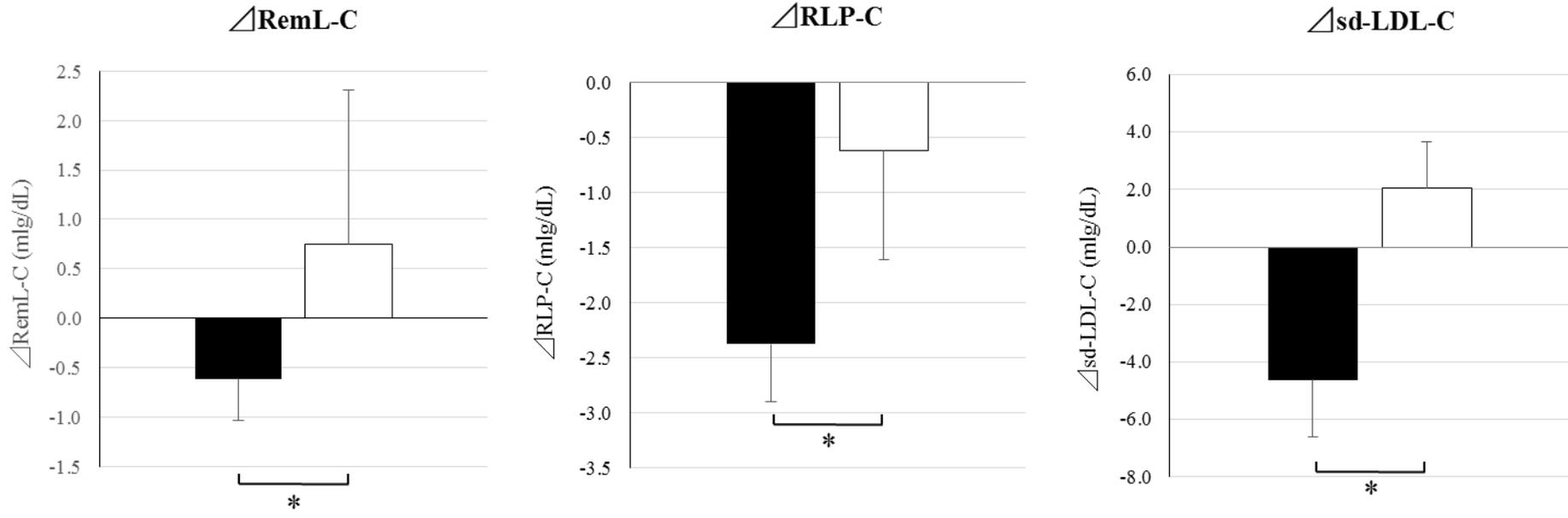


図3-4 介入前にn-3PUFA目安量を充足していなかった者における  
n-3PUFA摂取量増減群別 レムナントおよびsd-LDLの $\Delta$ 変化量

Mean  $\pm$  SEM, ■: 増加群 □: 減少群, \*: p < 0.05

表3-5 介入前にn-3PUFA目安量を充足していなかった者における  
n-3PUFA摂取量増減群別 栄養素摂取量

		増加群(n=11)		減少群 (n=8)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
エネルギー摂取量	(kcal)	1623±117	-35.3±92.4	1565±36.4	-186.6±54.8 *	ns.	ns.
脂質エネルギー比率	(%)	21.5±1.2	3.8±1.7 *	25.8±1.4	-4.0±2.9	ns.	ns.
炭水化物エネルギー比率	(%)	62.3±1.7	-5.9±2.2 *	57.5±1.4	5.0±3.1	ns.	0.02
たんぱく質エネルギー比率	(%)	14.8±0.5	1.9±0.8	15.7±0.6	0.3±0.5	ns.	ns.
脂肪酸総量	(g)	33.5±3.7	4.3±3.4	39.4±3.2	-10.6±4.9	ns.	ns.
SFA	(g)	11.7±1.5	-1.3±1.5	13.3±1.6	-4.4±2.0	ns.	ns.
MUFA	(g)	13.2±1.6	2.2±1.6	15.5±1.2	-4.1±1.9	ns.	ns.
PUFA	(g)	8.6±0.8	2.5±0.9 *	10.5±0.8	-2.0±1.5	ns.	0.02
P/S比	-	0.8±0.1	0.4±0.1 *	0.9±0.1	0.1±0.1	ns.	ns.
n-3PUFA	(g)	1.4±0.1	0.7±0.2 **	1.6±0.1	-0.3±0.1 *	ns.	<0.01
n-6PUFA	(g)	7.2±0.7	1.8±0.8 *	8.9±0.8	-1.7±1.4	ns.	ns.
n-6/n-3摂取比率	-	5.4±0.6	-1.0±0.6	5.8±0.9	-0.3±1.1	ns.	ns.
ALA	(mg)	880±91.1	428±156.4 *	1137±94.4	-227±93.2	ns.	<0.01
EPA	(mg)	115±28.3	76.5±36.5 *	125±37.3	0.3±37.9	ns.	ns.
DHA	(mg)	226±43.9	141.9±61.6	271±61.3	-33.9±64.2	ns.	ns.
食物繊維	(g)	14.1±1.9	3.2±2.0	17.2±1.4	2.0±1.9	ns.	ns.

増加群: 介入前にn-3PUFA目安量が非充足で、介入前後でn-3PUFA摂取量が増加した群、 減少群: 介入前にn-3PUFA目安量が非充足で、介入前後でn-3PUFA摂取量が減少した群、 値は平均値±SEMで示した。 △変化量=終了時の値-介入前の値。 \*: p<0.05, \*\*p<0.01, ns.: not significant

表3-6 介入前にn-3PUFA目安量を充足していなかった者における  
n-3PUFA摂取量増減群別 食品群摂取量

		増加群(n=11)		減少群 (n=8)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
乳製品類	(点)	0.9±0.2	0.1±0.3	1.4±0.3	-0.6 ± 0.3	ns.	ns.
卵類	(点)	0.6±0.1	0.2±0.2	0.8±0.3	-0.3 ± 0.4	ns.	ns.
魚介類	(点)	0.9±0.2	0.3±0.2	1.0±0.2	-0.2 ± 0.2	ns.	ns.
肉類	(点)	1.7±0.3	-0.2±0.4	1.4±0.3	-0.4 ± 0.4	ns.	ns.
豆類	(点)	0.8±0.2	0.05±0.2	0.8±0.2	0.4 ± 0.2	ns.	ns.
緑黄色野菜類	(点)	0.8±0.2	-0.1±0.1	0.7±0.2	0.2 ± 0.1	ns.	ns.
淡色野菜類	(点)	0.5±0.1	0.2±0.2	0.8±0.1	-0.1 ± 0.1	ns.	ns.
きのこ類	(点)	0.1±0.02	0.03±0.04	0.1±0.02	0.1 ± 0.03	ns.	ns.
いも類	(点)	0.4±0.1	0.2±0.1	0.4±0.1	0.3 ± 0.2	ns.	ns.
果物類	(点)	1.1±0.3	-0.1±0.3	1.1±0.1	0.00 ± 0.3	ns.	ns.
穀類	(点)	8.1±0.7	-0.1±0.7	6.7±0.2	0.1 ± 0.3	ns.	ns.
砂糖類	(点)	0.3±0.1	-0.1±0.1	0.5±0.2	-0.4 ± 0.2	ns.	ns.
油脂類	(点)	0.7±0.2	0.4±0.3	1.0±0.1	-0.4 ± 0.1	ns.	<0.01

増加群: 介入前にn-3PUFA目安量が非充足で、介入前後でn-3PUFA摂取量が増加した群、減少群: 介入前にn-3PUFA目安量が非充足で、介入前後でn-3PUFA摂取量が減少した群、値は80kcal=1点で表示し、値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。

\*: p<0.05, \*\*p<0.01, ns.: not significant

表4-1 n-6/n-3摂取比率の増減群別 身体計測値・血中検査値

		減少群(n=22)			増加群(n=18)			2群の	2群の
		介入前	△変化量		介入前	△変化量		介入前値の差	△変化量の差
体重	(kg)	65.5±2.6	-4.3±0.7	**	65.6±2.0	-3.6 ± 0.5	**	ns.	ns.
体脂肪率	(%)	35.6±1.2	-3.4±0.5	**	38.1±1.1	-0.5 ± 2.1	**	ns.	ns.
BMI	-	27.1±0.9	-1.8±0.3	**	28.2±0.9	-1.6 ± 0.2	**	ns.	ns.
腹囲	(cm)	93.8±2.4	-5.4±1.0	**	96.8±2.3	-5.6 ± 0.7	**	ns.	ns.
1週間平均歩数	(歩)	8095±594	907±1017		7607±566	-271 ± 605		ns.	ns.
TC	(mg/dL)	223.9±4.9	-10.9±3.5	**	226.3±8.5	-9.3 ± 5.3	*	ns.	ns.
LDL-C	(mg/dL)	139.3±5.1	-10.4±3.4	**	140.4±9.5	-11.9 ± 4.4	*	ns.	ns.
HDL-C	(mg/dL)	63.7±2.7	-1.5±1.4		68.8±3.5	-3.1 ± 1.3	*	ns.	ns.
TG	(mg/dL)	104.1±11.0	-25.1±7.8	**	99.1±9.7	2.3 ± 6.5		ns.	0.01
レムナント(RemL-C)	(mg/dL)	6.4±0.7	-1.5±0.5	**	6.0±0.7	0.2 ± 0.5		ns.	0.02
レムナント(RLP-C)	(mg/dL)	6.7±0.5	-2.2±0.4	**	5.5±0.4	-0.4 ± 0.4		ns.	<0.01
sd-LDL-C	(mg/dL)	26.4±2.0	-3.1±1.0	*	31.8±3.9	-1.5 ± 1.8		ns.	ns.
HOMA-R	-	2.1±0.3	-0.6±0.3	*	2.1±0.3	-0.5 ± 0.3	*	ns.	ns.
HbA1c	(%)	5.5±0.1	-0.2±0.1	**	5.4±0.1	-0.1 ± 0.03	**	ns.	ns.
SBP	(mmHg)	140.0±5.1	-14.4±5.0	**	136.0±3.4	-13.3 ± 8.0		ns.	ns.
DBP	(mmHg)	84.7±2.2	-6.2±2.0	*	86.1±2.8	-9.6 ± 5.5		ns.	ns.

減少群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が減少した群、増加群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が増加した群  
 値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。\*: p<0.05, \*\*p<0.01, ns.: not significant

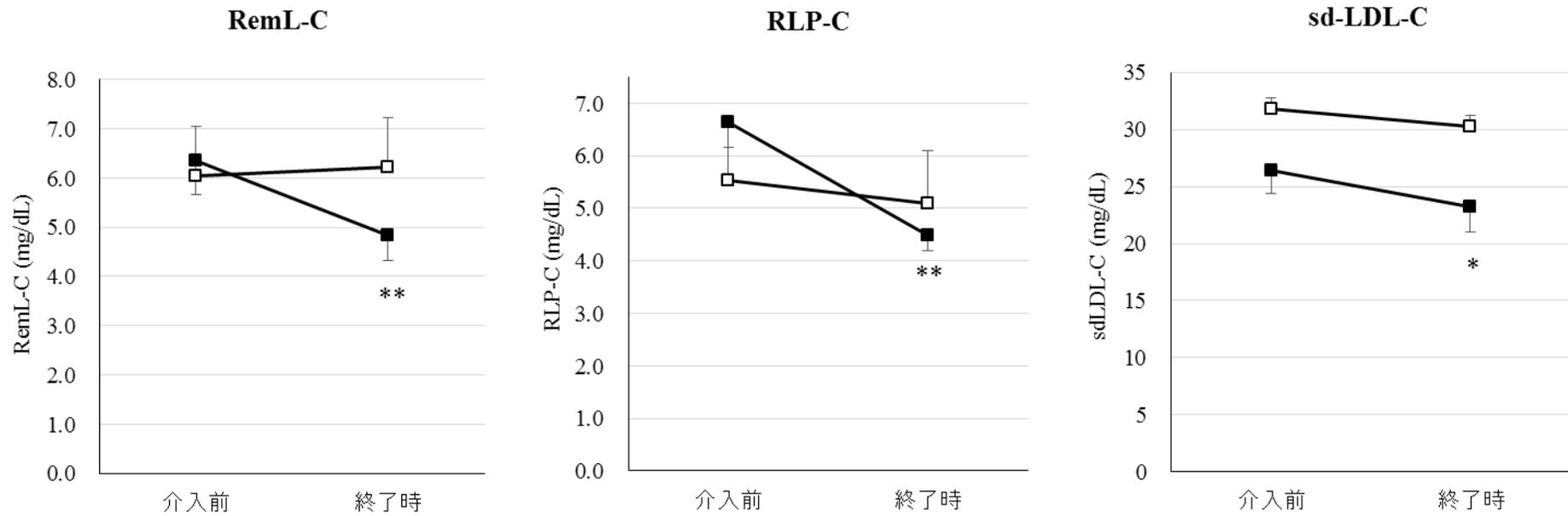


図4-1 n-6/n-3摂取比率の増減群別 レムナントおよびsd-LDLの推移

Mean ± SEM, ■: △減少群 □: 増加群, \*: p < 0.05, \*\*p < 0.01, 介入前 vs. 終了時

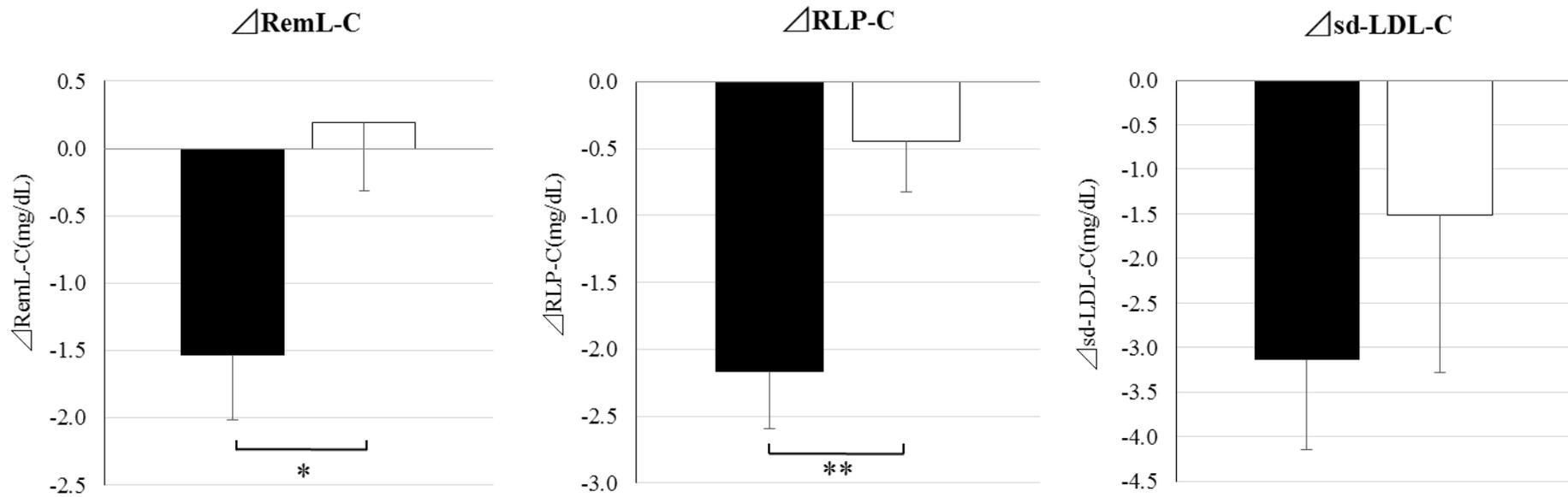


図4-2 n-6/n-3摂取比率の増減群別 レムナントおよびsd-LDLの△変化量

Mean±SEM, ■: △減少群 □: 増加群, \*: p< 0.05, \*\*p<0.01

表4-2 n-6/n-3摂取比率の増減群別 栄養素摂取量

		減少群(n=22)		増加群(n=18)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
エネルギー摂取量	(kcal)	1775 ± 62	-235 ± 68.4 **	1680 ± 75	-201 ± 66.9 *	ns.	ns.
脂質エネルギー比率	(%)	24.6 ± 1.0	-2.3 ± 1.5	24.8 ± 1.2	-1.0 ± 1.7	ns.	ns.
炭水化物エネルギー比率	(%)	58.9 ± 1.0	0.5 ± 1.9	57.5 ± 1.5	2.2 ± 1.9	ns.	ns.
たんぱく質エネルギー比率	(%)	15.4 ± 0.3	1.9 ± 0.6 **	16.6 ± 0.6	-0.04 ± 0.5	ns.	ns.
脂肪酸総量	(g)	39.8 ± 1.7	-8.0 ± 3.0 *	40.3 ± 3.3	-7.1 ± 3.2	ns.	ns.
SFA	(g)	12.7 ± 0.8	-3.2 ± 0.9 *	13.0 ± 1.2	-2.9 ± 1.2 *	ns.	ns.
MUFA	(g)	15.3 ± 0.7	-2.7 ± 1.3 **	16.4 ± 1.4	-3.0 ± 1.4	ns.	ns.
PUFA	(g)	11.7 ± 0.7	-2.6 ± 1.1 *	10.9 ± 0.9	-1.2 ± 1.0	ns.	ns.
P/S比	-	1.0 ± 0.1	0.03 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.2 ± 0.1	ns.	ns.
n-3PUFA	(g)	2.0 ± 0.2	0.1 ± 0.2	2.3 ± 0.2	-0.8 ± 0.3 **	ns.	0.02
n-6PUFA	(g)	9.7 ± 0.6	-2.7 ± 0.9 **	8.5 ± 0.8	-0.4 ± 0.8	ns.	ns.
n-6/n-3摂取比率	-	5.3 ± 0.5	-1.6 ± 0.3 **	3.9 ± 0.3	1.7 ± 0.3 **	0.02	<0.01
ALA	(mg)	1306 ± 112.1	-317 ± 162.5 **	1139 ± 97.8	-148 ± 128.6	ns.	ns.
EPA	(mg)	189 ± 32.5	117 ± 39.5 **	341 ± 68.1	-180 ± 67.5 **	ns.	<0.01
DHA	(mg)	357 ± 55.4	189 ± 77.1 *	603 ± 98.7	-307 ± 94.5 **	ns.	0.02
食物繊維	(g)	16.0 ± 1.3	3.1 ± 1.6	18.0 ± 1.4	0.8 ± 1.2	ns.	ns.

減少群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が減少した群、増加群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が増加した群  
 値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, ns.: not significant

表4-3 n-6/n-3摂取比率の増減群別 食品群摂取量

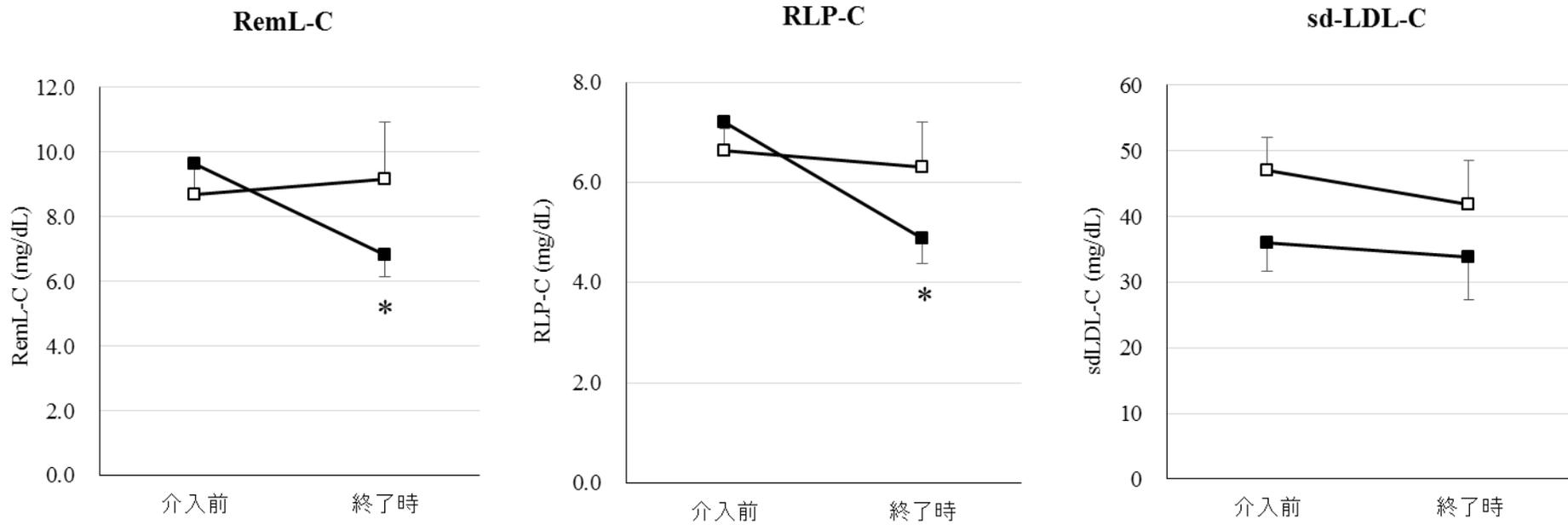
		減少群(n=22)		増加群(n=18)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
乳製品類	(点)	1.2 ± 0.2	-0.3 ± 0.2	1.0 ± 0.2	-0.2 ± 0.2	ns.	ns.
卵類	(点)	0.6 ± 0.1	-0.02 ± 0.2	0.6 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	ns.	ns.
魚介類	(点)	1.2 ± 0.2	0.4 ± 0.2 *	1.8 ± 0.3	-0.8 ± 0.2 **	ns.	<0.01
肉類	(点)	1.4 ± 0.2	-0.3 ± 0.2	1.5 ± 0.2	-0.3 ± 0.2	ns.	ns.
豆類	(点)	1.1 ± 0.2	-0.2 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.2 ± 0.2	ns.	ns.
緑黄色野菜類	(点)	0.6 ± 0.1	0.2 ± 0.1 *	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.1	ns.	ns.
淡色野菜類	(点)	0.6 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	ns.	ns.
きのこ類	(点)	0.1 ± 0.01	0.1 ± 0.03 *	0.1 ± 0.03	0.00 ± 0.02	ns.	ns.
いも類	(点)	0.4 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.1	ns.	ns.
果物類	(点)	1.1 ± 0.1	0.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.03 ± 0.2	ns.	ns.
穀類	(点)	8.7 ± 0.5	-0.9 ± 0.5	7.5 ± 0.3	0.1 ± 0.4	ns.	ns.
砂糖類	(点)	0.4 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	ns.	ns.
油脂類	(点)	0.9 ± 0.1	-0.2 ± 0.2	1.0 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	ns.	ns.

減少群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が減少した群、増加群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が増加した群  
 値は 80kcal=1点で表示し、平均値±SEMで示した。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, ns.: not significant

表4-4 中・高TG値者(>100mg/dL)における  
n-6/n-3摂取比率の増減群別 身体計測値・血中検査値

		減少群 (n=9)			増加群 (n=8)			2群の	2群の
		介入前	△変化量		介入前	△変化量		介入前値の差	△変化量の差
体重	(kg)	65.7 ± 3.5	-4.6 ± 1.1 **		68.1 ± 1.9	-3.1 ± 0.8 *		ns.	ns.
体脂肪率	(%)	37.0 ± 1.7	-3.9 ± 0.8 *		39.6 ± 1.5	-1.6 ± 0.7 *		ns.	0.02
BMI	-	27.1 ± 1.3	-1.9 ± 0.4 **		29.7 ± 0.8	-1.3 ± 0.3 *		ns	ns.
腹囲	(cm)	95.4 ± 4.0	-6.8 ± 1.6 *		101.6 ± 3.0	-6.3 ± 1.3 *		ns	ns.
1週間平均歩数	(歩)	8573 ± 459	3186 ± 1992		6584 ± 805	170 ± 717		0.03	ns.
TC	(mg/dL)	234.1 ± 8.6	-12.4 ± 6.2		250.1 ± 9.9	-20.0 ± 9.1 *		ns	ns.
LDL-C	(mg/dL)	150.0 ± 8.6	-11.1 ± 6.7		168.1 ± 11.9	-21.0 ± 7.6 *		ns	ns.
HDL-C	(mg/dL)	55.4 ± 2.2	-2.0 ± 1.7		58.6 ± 4.7	-4.1 ± 1.7		ns	ns.
TG	(mg/dL)	153.4 ± 16.0	-48.6 ± 15.5 *		132.8 ± 13.2	5.3 ± 13.9		ns	0.03
レムナント(RemL-C)	(mg/dL)	9.7 ± 0.8	-2.8 ± 1.0 *		8.7 ± 0.9	0.5 ± 1.0		ns.	0.03
レムナント(RLP-C)	(mg/dL)	7.2 ± 0.7	-2.3 ± 0.7 *		6.6 ± 0.4	-0.3 ± 0.5		ns.	0.04
sd-LDL-C	(mg/dL)	35.9 ± 4.3	-2.1 ± 2.2		47.0 ± 5.1	-5.1 ± 3.7		ns.	ns.
HOMA-R	-	2.6 ± 0.5	-0.9 ± 0.6		1.8 ± 0.2	-0.02 ± 0.3		ns.	ns.
HbA1c	(%)	5.8 ± 0.3	-0.3 ± 0.2 *		5.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.02 *		ns.	0.04
SBP	(mmHg)	142.0 ± 7.6	-14.9 ± 10.0		136.6 ± 5.7	-9.9 ± 6.8		ns.	ns.
DBP	(mmHg)	86.3 ± 4.1	-5.4 ± 3.6		84.8 ± 5.3	-4.4 ± 3.9		ns.	ns.

減少群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が減少した群、増加群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が増加した群  
値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。\*: p<0.05, \*\*p<0.01, ns.: not significant



**図4-3 中・高TG値者(>100mg/dL)における  
n-6/n-3摂取比率の増減群別 レムナントおよびsd-LDLの推移**

Mean ± SEM, ■: △減少群 □: 増加群, \*: p < 0.05, \*\*p < 0.01 介入前 vs .終了時

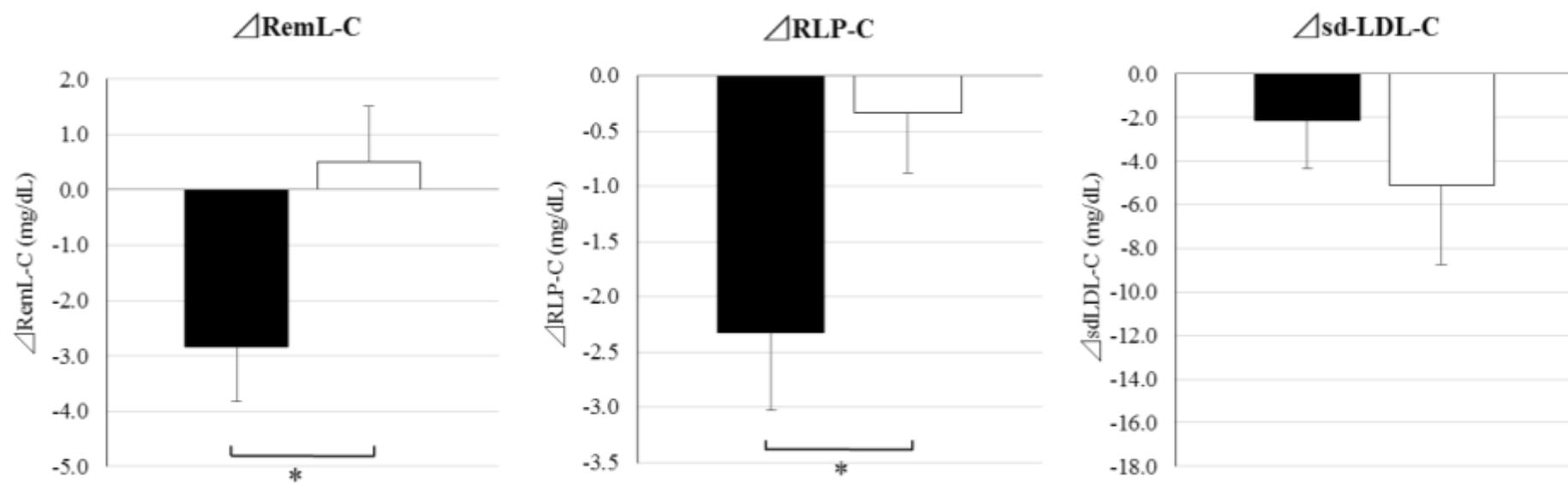


図4-4 中・高TG値者(>100mg/dL)における  
n-6/n-3摂取比率の増減群別 レムナントおよびsd-LDLの $\Delta$ 変化量

Mean $\pm$ SEM, ■:  $\Delta$ 減少群 □: 増加群, \*: p<0.05

表4-5 中・高TG値者(>100mg/dL)における  
n-6/n-3摂取比率の増減群別 栄養素摂取量

		減少群 (n=9)		増加群 (n=8)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
エネルギー摂取量	(kcal)	1889 ± 103.3	-397 ± 129.5 *	1692 ± 158.0	-173 ± 145.1	ns.	ns.
脂質エネルギー比率	(%)	25.6 ± 1.9	-4.5 ± 2.9	24.7 ± 2.5	-1.1 ± 3.2	ns.	ns.
炭水化物エネルギー比率	(%)	58.6 ± 1.9	3.2 ± 3.7	58.4 ± 3.1	0.9 ± 3.8	ns.	ns.
たんぱく質エネルギー比率	(%)	15.1 ± 0.3	1.4 ± 1.0	16.0 ± 1.1	0.8 ± 0.8	ns.	ns.
脂肪酸総量	(g)	41.8 ± 2.3	-12.6 ± 5.0 *	42.0 ± 7.1	-8.1 ± 6.7	ns.	ns.
SFA	(g)	13.7 ± 1.1	-3.8 ± 1.9	13.5 ± 2.4	-2.4 ± 2.3	ns.	ns.
MUFA	(g)	15.5 ± 0.9	-4.2 ± 2.1	16.6 ± 2.9	-3.7 ± 2.7	ns.	ns.
PUFA	(g)	12.5 ± 0.8	-4.6 ± 1.4 *	11.8 ± 2.0	-2.0 ± 2.1	ns.	ns.
P/S比	-	1.0 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.01 ± 0.1	ns.	ns.
n-3PUFA	(g)	2.2 ± 0.2	-0.1 ± 0.4	2.2 ± 0.5	-0.8 ± 0.6	ns.	ns.
n-6PUFA	(g)	10.2 ± 0.9	-4.5 ± 1.1 **	9.6 ± 1.7	-1.3 ± 1.7	ns.	ns.
n-6/n-3摂取比率	-	5.2 ± 0.9	-1.7 ± 0.7 **	4.7 ± 0.6	1.8 ± 0.7 *	ns.	<0.01
ALA	(mg)	1280 ± 112.3	-527 ± 111.0 **	1195 ± 206.3	-212 ± 222.1	ns.	ns.
EPA	(mg)	257 ± 59.4	76 ± 73.2	269 ± 144.7	-168 ± 156.8	ns.	ns.
DHA	(mg)	487 ± 98.9	115 ± 175.7	441 ± 161.9	-289 ± 171.0	ns.	ns.
食物繊維	(g)	15.2 ± 2.1	3.4 ± 3.0	19.1 ± 2.5	0.3 ± 2.2	ns.	ns.

減少群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が減少した群、増加群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が増加した群  
値は平均値±SEMで示した。△変化量=終了時の値-介入前の値。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, ns.: not significant

表4-6 中・高TG値者(>100mg/dL)における  
n-6/n-3摂取比率の増減群別 食品群摂取量

		減少群 (n=9)		増加群 (n=8)		2群の 介入前値の差	2群の △変化量の差
		介入前	△変化量	介入前	△変化量		
乳製品類	(点)	1.9 ± 0.4	-0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.3	0.4 ± 0.3	ns.	ns.
卵類	(点)	0.7 ± 0.3	-0.3 ± 0.3	0.5 ± 0.1	0.05 ± 0.1	ns.	ns.
魚介類	(点)	1.6 ± 0.3	0.2 ± 0.4	1.3 ± 0.4	-0.7 ± 0.4 *	ns.	0.03
肉類	(点)	1.0 ± 0.2	0.03 ± 0.2	1.7 ± 0.4	-0.3 ± 0.4	ns.	ns.
豆類	(点)	1.1 ± 0.2	-0.2 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.02 ± 0.4	ns.	ns.
緑黄色野菜類	(点)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1 *	0.7 ± 0.2	0.1 ± 0.1	ns.	ns.
淡色野菜類	(点)	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.7 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	ns.	ns.
きのこ類	(点)	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.04	0.1 ± 0.05	-0.02 ± 0.04	ns.	ns.
いも類	(点)	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.2	ns.	ns.
果物類	(点)	1.2 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.8 ± 0.2	-0.04 ± 0.2	ns.	ns.
穀類	(点)	9.1 ± 1.0	-1.8 ± 0.9	7.6 ± 0.4	0.2 ± 0.7	ns.	ns.
砂糖類	(点)	0.4 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1	-0.04 ± 0.1	ns.	ns.
油脂類	(点)	0.9 ± 0.2	-0.4 ± 0.2	1.1 ± 0.2	-0.3 ± 0.3	ns.	ns.

減少群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が減少した群、増加群: 介入前後でn-6/n-3摂取比率が増加した群  
値は 80kcal=1点で表示し、平均値±SEMで示した。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, ns.: not significant