論文審査結果の要旨

氏名　田島　亜紀子

Homocysteine（Hcy）は、心疾患、脳卒中、末梢血管疾患などの独立した危険因子であると共に、妊娠合併症や神経管閉鎖障害との関連も報告されている。

Hcy は、不可欠アミノ酸である Methionine が代謝されることにより体内で生成される。体内で生成された Hcy は、BHMT（betaine-homocysteine methyltransferase)や MS（methionine synthase）を介した再メチル化や、CBS（cystathionineβ-synthase）を介した Transsulfuration 経路により代謝される。これらの代謝経路で葉酸、ビタミン B_6、B_{12}は消費される。そのため、血中 Hcy 濃度は、葉酸、ビタミン B_6、B_{12}摂取量が不足すると上昇することが多くの先行研究によって報告されている。しかし、これら３つのビタミン以外の食事因子との関連は不明である。そこで本研究では、血清 Hcy 濃度と３つのビタミン以外の食事因子との関係、及び血清 Hcy 濃度と関連性がみられた食事因子と血清 Hcy 代謝物質との関係を検討することとした。研究デザインは、若年女性 227 名を対象とした食事と血中マーカーに関する観察研究である。この観察研究では、デジタル画像を併用した連続 7 日間の目安量記録法により食事調査を行った。また、食事調査終了翌日、空腹時採血を行い、血清 Hcy とその代謝物を LC-MS/MS で分析した。本論文における研究 1～3 では、この観察研究で得

られたデータを用い、それぞれの目的に応じた解析を行った。研究 1 では、葉酸やビタミン B_6、B_{12} 以外の栄養素や食品摂取が、Hcy 濃度と関連しているか検討、研究 2 では、研究 1 において Hcy 濃度と関連のあった食物繊維について、食品給源の違いにより Hcy 濃度との関係が異なるか検討、研究 3 では、研究 1 及び研究 2 の結果より Hcy 濃度との関連が示された果実類及びきのこ類由来の食物繊維が、血清 Hcy 代謝物とどのように関係しているのか検討を行うこととした。

【研究 1】Hcy 濃度と栄養素摂取量との関係について、重回帰分析にて検討した。調整因子を年齢、BMI、月経周期、ピル内服の有無、身体活動量としたモデル 1 では、Hcy 濃度とたんぱく質、水溶性･不溶性食物繊維及び食物繊維総量、ビタミン A、E、K、B_2、B_{12}、葉酸、ビタミン C、カリウム、カルシウム摂取量など、様々な栄養素と負の関連が認められた。モデル 2 では、モデル 1 の調整因子に、ビタミン B_6、B_{12} 摂取量を追加し、さらにモデル 3 では、葉酸摂取量を追加した。その結果、Hcy との関連は水溶性･不溶性食物繊維及び食物繊維総量との間にのみ残った。重回帰分析のモデル 3 と同じ調整因子を用いて、食品群別摂取量を三分位に分け、Hcy 濃度との関係を共分散分析にて検討したところ、果実類やきのこ類の摂取量との間に負の関連が認められた。

【研究 2】研究 1 において、食物繊維摂取量と Hcy 濃度との関連が認められたことから、異なる食品給源からの食物繊維摂取量と血清 Hcy 濃度との関連について、研究 1 と同様のモデルで重回帰分析を行った。その結果（モデル 3)、果実類及びきのこ類から摂取した水溶性･不溶性食物繊維及び食物繊維総量において、Hcy 濃

度と有意な負の関連が認められた。その理由として、果実類から摂取した食物繊維が腸内細菌によって発酵され、葉酸が腸内細菌によって生成されたことにより、Hcy 濃度と関連したと考えた。また、きのこ類の食物繊維にはβ-グルカンが含まれており、きのこ類のβ-グルカンには免疫賦活作用が認められている。含有する食物繊維の種類は食品によって異なるため、その違いが結果に影響した可能性が考えられた。

【研究 3】研究 2 において、果実類やきのこ類から摂取した食物繊維と Hcy 濃度との間には、負の関連が認められた。そこで、果実類やきのこ類から摂取した食物繊維と血清 Hcy 代謝物との関係を検討することとした。研究 1 及び研究 2 と同様のモデル 3 で重回帰分析を行った。その結果、果実類から摂取した水溶性･不溶性食物繊維及び食物繊維総量は、5-methyltetrahydrofolate（5MTHF）濃度と有意な正の関連を示した。このことから、果実類から摂取した食物繊維が腸内細菌によって発酵され、葉酸が生成されたことで MS を活性化させ、再メチル化が促されたと考えられ、研究 2 の仮説を裏づける結果となった。また、きのこ類から摂取した水溶性･不溶性食物繊維及び食物繊維総量は、Cystathionine 濃度と有意な正の関連を示し、Methionine 濃度や Glycine 濃度と負の関連を示した。このことは、きのこ類に含まれる食物繊維が Hcy を Cystathionine に代謝する CBS を活性化させ、それにより Transsulfuration 経路が亢進したものと推察した。

【総括】果実類やきのこ類に含まれる食物繊維と血清 Hcy との間に負相関が認められ、その作用機序としては、Hcy を消去する異

なる２種の代謝経路がそれぞれ活性化することで、その濃度を低く保つ可能性が示唆された。今まで、血中 Hcy 濃度と食物繊維摂取量が、負の関連を示すことを報告した論文は存在する。しかし、本研究は、食物繊維の給源や Hcy 代謝物まで含めて検討したものであり、食物繊維の質の違いと Hcy 低下に関するメカニズムを解明する上での一助になったと考えられる。

審査会では以下の通り指摘があった。論文中における Hcy の血中、血清、血漿の使い分け及び Hcy 代謝物を血清で分析した理由を明確にすること。エネルギーと栄養素摂取量の算出を七訂の食品成分表で行った理由、日本人の葉酸及びビタミン B_6 摂取量について、限界の一つとして遺伝子多型を分析していないこと、エリタデニンやビタミン D、β-グルカンの作用や機能性について、対象者の年齢や条件を揃えて検討したことが限界でもあるが強みでもある、等について論文中に記載すること。これらすべてについて修正を行った。

炎症は加齢とともに増加するため、若年女性は炎症状態が低いと予想される。しかし、そのような対象者においても、食物繊維摂取量と血清 Hcy 濃度との間に関連性を見出すことができた意義は大きい。

以上より、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　川端　輝江

教授　香川　靖雄

教授　石原　理

教授　小西　史子

教授　上西　一弘