

氏 名	宮川 尚子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第705号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成26年 3月10日
学位論文題目	Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80  (日本人における長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と循環器疾患死亡リスクの関連：NIPPON DATA80 の24年追跡結果より)
審査委員	主査 教授 前川 聡  副査 教授 松浦 博  副査 教授 扇田 久和

## 論文内容要旨

※整理番号	711	(ふりがな) 氏名	みやがわ なおこ 宮川 尚子
学位論文題目	Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80 (日本人における長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と循環器疾患死亡リスクの関連 : NIPPON DATA80 の 24 年追跡結果より)		
<p><b>【背景】</b>          魚介類由来の長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と循環器疾患リスクとの負の関連が欧米諸国より報告されているが、欧米人に比して魚介類を多く摂取している日本人の一般集団を対象とした、詳細な栄養調査に基づく報告は十分とはいえない。そこで国民栄養調査対象者の長期コホート研究である NIPPON DATA80 における食事性長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と 24 年間の循環器疾患死亡リスクの関連を検討した。</p> <p><b>【方法】</b>          無作為に抽出された日本全国 300 地区の一般住民を対象として、1980 年に実施された循環器疾患基礎調査と国民栄養調査の両方を受検した者のうち、脳卒中や心筋梗塞等の既往を有する者、ベースライン時のデータに欠損があった者などを除外した 9,190 人(男性 4,028 人、女性 5,162 人、平均年齢 50.0 歳)を 1980 年から 2004 年まで 24 年間追跡した。          栄養素摂取量は、国民栄養調査のデータから比例案分法を用いて個人の摂取量を推定した。エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸摂取量を合計した量を長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量とした。          生死は住民票請求によって追跡し、死因は ICD 分類を用いて決定された人口動態統計の原死因を用いた。アウトカムは、循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡および非循環器疾患死亡とした。          Cox 比例ハザードモデルを用いて、性、年齢、生活習慣、循環器疾患の危険因子、栄養素などの交絡因子を調整し、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量を性別に四分位に分けた 4 群間の循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比を算出した。</p> <p><b>【結果】</b>          24 年追跡期間中、879 人の循環器疾患死亡、171 人の冠動脈疾患死亡、417 人の脳卒中死亡、および 1,672 人の非循環器疾患死亡を確認した。本研究対象者における長鎖 n-3 不飽和脂肪酸の摂取エネルギー比率の中央値は 0.73% (0.86g/日) だった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
 2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量を性別に四分位で分けた 4 群の対象者特性は、摂取量が増えるほど年齢、血圧値、血糖値、ナトリウム摂取量は増加し、反対に総エネルギー摂取量、脂質摂取量、都会居住者の割合は減少した。

循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は、摂取量の最も少ない第 1 四分位を基準としたところ、第 2 四分位 0.85 (95%信頼区間 0.70-1.03)、第 3 四分位 0.85 (95%信頼区間 0.70-1.03)、第 4 四分位 0.80 (95%信頼区間 0.66-0.96)と、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量が多いほど有意に低く、トレンド検定でも有意( $p=0.038$ )であった。冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡をアウトカムにした場合も同様の傾向を認めたが統計的には有意ではなかった。非循環器疾患死亡と長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取の関連は認めなかった。

ベースラインの年齢層別に 60 歳未満、60 歳以上に分けて分析した結果、60 歳未満の対象者では、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量と循環器疾患死亡、脳卒中死亡との関連をより強く認めた。

#### 【考察】

日本人を代表する一般成人集団を対象とした 24 年の前向き研究の結果より、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と循環器疾患死亡リスクに負の関連を認め、循環器疾患の危険因子、栄養素を調整すると関連をより強く認めた。先行研究によると、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取による冠動脈保護作用には用量依存性があるが、摂取量が 0.5g/日以上になるとそれ以上摂取しても効果は一定になると報告されている。魚介類摂取の多い日本人である本研究対象者では 90%以上が 1 日 0.5g 以上を摂取しており、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量の最も少ない第 1 四分位の中央値は米国の平均的な摂取量の約 2 倍に相当した。循環器疾患死亡リスクは最も摂取量の多い第 4 四分位で 0.80 と 20%の低下を認め、多量の長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量により用量依存的な循環器疾患死亡リスクの低下が示唆された。

本邦の魚介類または長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と循環器疾患の関連を検討した前向き研究は 3 編あるが、本研究で初めて長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と脳卒中死亡リスクとの有意な負の関連を示した。本邦の先行研究では、追跡期間が約 10 年と短く、また日本人では魚介類の多い食事と関連しているナトリウム摂取量を調整せずに検討しているため、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸による脳卒中リスク低下を過小評価したと考える。また、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸を投与したランダム化比較試験の結果では、循環器疾患死亡リスクに効果なしとの報告もみられるが、投与期間が 6 年未満と短く、心筋梗塞の二次予防を対象とした報告が多い。したがって長期間の長鎖 n-3 不飽和脂肪酸の循環器疾患の一次予防の影響は観察研究でのみ検討が可能であると考え。本報告で、60 歳未満の対象者の長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取と循環器疾患リスクに負の関連がより強くみられたのは、若いころからの魚介類を多く摂取する生活習慣が循環器疾患予防において重要であることを示すものと推察できる。

#### 【結論】

日本人を代表する一般成人集団において、高い長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取は長期の循環器疾患死亡リスク低下に関連しており、特に 60 歳未満においてその関連が顕著であった。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	711	氏名	宮川 尚子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>欧米人に比べて魚介類を多く摂取している日本人における長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量と循環器疾患死亡リスクについての報告は少なかった。そこで、国民栄養調査対象者の長期コホート研究である NIPPON DATA80 のデータを用いて、無作為抽出された日本全国 300 地区から参加した 30 歳以上の一般住民 9190 人 (平均年齢 50 歳、女性割合 56.2%、循環器疾患既往なし) を対象として食事性長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量と 24 年間の循環器疾患死亡リスクの関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 24 年追跡期間中、879 人の循環器疾患死亡、171 人の冠動脈疾患死亡、417 人の脳卒中死亡を認めた。</li> <li>2) これまで欧米からの報告では検討できなかった長鎖 n-3 不飽和脂肪酸の摂取量の範囲が高い集団においても、その摂取量と循環器疾患死亡リスクの間に用量依存的な負の関連を確認した。</li> <li>3) ベースライン時の年齢 (30-59 歳/60 歳以上) で分けたサブグループ解析では、30-59 歳において、長鎖 n-3 不飽和脂肪酸の摂取量と循環器疾患死亡リスク、脳卒中死亡リスクに有意な負の関連を認めた。</li> </ol> <p>本論文は、高い長鎖 n-3 不飽和脂肪酸摂取量と循環器疾患死亡リスクについて新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 590 字)</p>			
(平成 26 年 1 月 30 日 )			