

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700797

研究課題名（和文） 糖尿病における魚食の有効性に関する研究

研究課題名（英文） Study on the efficacy of fish-based diet in patients with diabetes mellitus.

## 研究代表者

近藤 慶子 (KONDO KEIKO)

滋賀医科大学・医学部・教務補佐員

研究者番号：20566567

研究成果の概要（和文）：fish 食および control 食各 4 週間のクロスオーバー法による検討より、 $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量および血中濃度は fish 食後増加し、control 食後減少した。また、中性脂肪値は fish 食後減少を認め、control 食後には増加した。一方、血管拡張機能の指標である最大血流増加率、血管拡張持続時間および内皮機能指標は fish 食後いずれも有意な改善を認め、この効果は control 食後にも持続していた。以上の結果から、糖尿病において魚食が血管拡張機能を改善し、その効果は持続することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）： Intervention with fish-based diet showed that both dietary intake and serum levels of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids increased, and serum triglyceride level decreased, but not with a control diet. The fish-based diet intervention improved the vascular function assessed with the peak forearm blood flow, duration of reactive hyperaemia, and flow debt repayment. These changes were sustained even after patients discontinued the fish-based diet for 4 weeks (control diet). This study shows that a fish-based diet intervention improves vascular function. The effect was sustained for an additional 4 weeks after stopping the intervention in patients with diabetes mellitus.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 応用健康科学

キーワード：栄養治療、魚食、糖尿病、動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

脂質異常症・冠動脈疾患患者に対する食事療法として魚摂取が推奨されている。魚食による効果には、①抗血栓形成、②抗炎症作用、③中性脂肪低下、④抗不整脈作用などが報告されており（ATVB. 2003; 23: e20-30）、これらの効果は魚に多く含有される  $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸（ $\omega$ -3 PUFA）によるものと考えられているが、詳細な分子機構は不明である。一方、血管拡張機能の低下は心血管イベント

の予知因子であり、早期動脈硬化症の評価に有効と考えられている（Circulation. 2001; 104: 191-6）。我々の施設では、ストレインゲージプレチスモグラフィ法を用いた血管拡張機能検査を行っており、 $\omega$ -3 PUFA の一つであるエイコサペンタエン酸（EPA）製剤の短期投与により血管拡張機能が改善するという結果を得ている。さらに、我々は、健常ボランティア 17 名を対象とし、魚食介入（魚由来の  $\omega$ -3 PUFA 3.0g/日）を 8 週間行い、

血管拡張機能および抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの血中濃度への影響を検討した。その結果、血中 $\omega$ -3 PUFA 濃度の上昇とともに、血中中性脂肪値の低下、血中アディポネクチン濃度の上昇を認めた (JAT.2010; 30; 17(6): 628-37)。これらの変化は魚食介入終了後 $\omega$ -3 PUFA 濃度の低下とともに減少した。一方、血管拡張機能は 8 週間の魚食介入後、著明に改善し、その効果は魚食介入終了後も持続した。このことから、魚食の効能の一部がアディポネクチンおよび血管拡張機能を介した効果である事が示唆されたが、血管拡張機能のレガシーエフェクトと関与する因子は見出せていない。魚食あるいは $\omega$ -3 PUFA の効能について抗炎症作用、単球/マクロファージの浸潤抑制など様々な報告があり、血管拡張機能改善と関連する可能性が示唆される。しかし、これらの報告は細胞レベルあるいは動物レベルでの検討が多く、ヒトを対象とした報告は少ない。

## 2. 研究の目的

ヒトにおける魚食の効能を、動脈硬化リスクの高い糖尿病患者を対象とし検討すること、さらに魚食の有効性を示す評価するマーカーを同定し、適切な魚摂取量を明らかにすること目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1)対象および研究デザイン

2 型糖尿病患者 23 名を対象とし、摂取エネルギー 28kcal/kg、fish 期間および control 期間を各々 4 週間継続する無作為割当てクロスオーバー試験を行った (図 1)。対象者を fish→control (A 群, n=11) または control→fish (B 群, n=12) に割当て以下の栄養指導にて食事介入を行った。

①fish 取期間：魚由来の $\omega$ -3 PUFA を 3.0g/day 以上、6g/3days 以上の摂取を行ってもらう。この期間の摂取カロリーは control 期間と同様に標準体重あたり 28kcal とする。

①control 期間：糖尿病学会の発行する糖尿病治療ガイドラインに沿った食事療法とし、摂取カロリーは標準体重あたり 28kcal とする。ただし、 $\omega$ -3 PUFA を多く含む食品は摂取しないよう指導する。

### (2) 食事調査

試験前、両期間中に 3 日間の食事調査を行い、栄養摂取量を確認した。食事調査はカメラ撮影および記録法を用い詳細に行った。

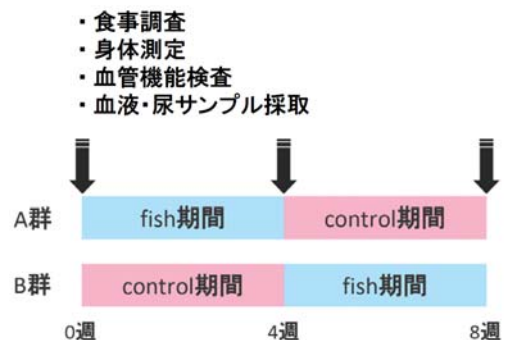


図1 研究デザイン

### (3) 血管機能検査 (図 1)

0 週, 4 週, 8 週に、上腕部反応性充血を用いたストレインゲージプレシスモグラフィ法により血管拡張機能を測定した。図 2 に示すように、駆血解除後の最大血流増加率 (peak FBF)、駆血解除後より血流増加が持続した時間である持続時間 (duration)、血管内皮機能を最も反映するとされている FDR を評価項目とした。

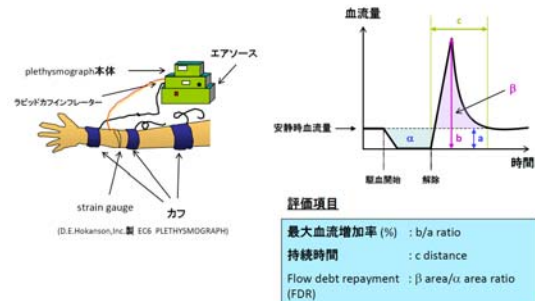


図2 前腕部反応性充血を用いたstrain-gauge plethysmography (血管機能検査)

### (4) 血液および尿検査

0 週, 4 週, 8 週に血液・尿を採取し、炎症マーカー、酸化ストレスマーカー、末梢血単球機能、赤血球膜中脂肪酸分画などを測定し、血管拡張機能との関連因子を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 栄養摂取量の変化 (表 1)

食事調査の結果より、エネルギー摂取量は変化しなかった。エネルギーに占める 3 大栄養素の比率を検討すると、たんぱく質のエネルギー比率は、試験前に比

し fish 期間中に増加し、control 期間中に減少した(16.9±1.9 vs 17.6±1.6 vs 15.4±1.2%, p<0.0001)。また、炭水化物のエネルギー比率は、試験前に比し、fish 期間中に減少し、control 期間中に増加した(55.6±6.4 vs 54.0±5.8 vs 58.2±5.3%, p=0.005)。一方、脂質のエネルギー比率は期間中の変化を認めなかった。脂質のうち、 $\omega$ -3 PUFA(3.2±2.0 vs 4.3±1.4 vs 1.5±0.5g/day, p<0.0001)および魚および魚介類由来の $\omega$ -3 PUFA 摂取量は(0.5±0.6 vs 3.2±1.1 vs 0.2±0.3g/day, p<0.0001)は試験前に比べ fish 期間後有意に上昇し、control 期間後に減少した。

表1 栄養摂取量の変化

	試験前	fish 期間	control 期間	p value <sup>1</sup>	p value <sup>2</sup>
エネルギー (kcal / day)	1794 ± 267	1743 ± 224	1695 ± 280	0.186	
(kcal / kg / day)	34.1 ± 6.0	33.1 ± 4.8	32.2 ± 6.0	0.164	
たんぱく質 (エネルギー%)	16.9 ± 1.9	17.6 ± 1.6	15.4 ± 1.2***	<0.0001	
炭水化物 (エネルギー%)	55.6 ± 6.4	54.0 ± 5.8	58.2 ± 5.3**	0.005	
脂質 (エネルギー%)	25.7 ± 5.6	26.6 ± 5.5	24.7 ± 5.0	0.268	
$\omega$ -3 PUFA (g / day)	3.2 ± 2.0	4.3 ± 1.4**	1.5 ± 0.5***	<0.0001	
$\omega$ -3 PUFA (g / day) (fish)	0.5 ± 0.6	3.2 ± 1.1	0.2 ± 0.3		<0.0001
$\omega$ -6 PUFA (g / day)	9.3 ± 3.3	8.5 ± 2.4	9.4 ± 2.4	0.333	
$\omega$ -6 / $\omega$ -3	3.6 ± 1.9	2.2 ± 1.0	6.4 ± 1.2		<0.0001
魚摂取量 (g / day)	123.5 ± 5.9	159.7 ± 31.9*	44.6 ± 30.8***	<0.0001	
魚摂取回数 (回 / 週)	5.6 ± 2.5	9.6 ± 2.9	0.8 ± 1.6		<0.0001

<sup>1</sup>: Repeated-measures ANOVA, <sup>2</sup>: Friedman test  
<sup>\*</sup> p < 0.05, <sup>\*\*</sup> p < 0.01, <sup>\*\*\*</sup> p < 0.0001 vs 試験前  
<sup>\*</sup> p < 0.05, <sup>\*\*</sup> p < 0.01, <sup>\*\*\*</sup> p < 0.0001 vs fish 期間

(2) 血中脂肪酸濃度の変化 (図3)

血清 EPA 濃度 (A 群: 98.9±36.9 vs 157.8±34.1 vs 69.2±35.4  $\mu$ g/ml, p<0.0001, B 群: 134.0±50.1 vs 73.0±45.9 vs 203.6±46.6  $\mu$ g/ml, p<0.0001) および  $\omega$ -3 PUFA 濃度 (A 群: 339.6±85.9 vs 435.0±57.3 vs 292.7±64.9  $\mu$ g/ml, p<0.0001, B 群: 413.0±93.1 vs 318.1±85.1 vs 503.6±97.5  $\mu$ g/ml, p<0.0001) は、両群ともに試験前に比べ、fish 期間後に有意に上昇し、control 期間後に減少した。一方、血清  $\omega$ -6 PUFA 濃度は両群ともに、試験前に比し、fish 期間後に減少し、control 期間後に上昇した (A 群: 983.3±138.2 vs 877.9±115.2 vs 1042.7

±136.6  $\mu$ g/ml, p<0.0001, B 群: 1043.4±183.0 vs 1225.6±123.7 vs 1039.3±127.8  $\mu$ g/ml, p<0.0001)。赤血球膜中の EPA,  $\omega$ -3 PUFA および  $\omega$ -6 PUFA 濃度も血清中の濃度と同様の変化を認めた。

(3) 体重および代謝パラメーターの変化 (表2)

体重は試験期間中を通して、変化を認めなかった。血中中性脂肪値は、両群ともに、試験前に比し fish 期間後に減少し、control 期間後に上昇した。空腹時血糖値は fish 期間後に上昇する傾向が認められたが、HbA1c は期間中の変化を認めなかった。また、血中 MCP-1, 高感度 CRP, ADMA 濃度および尿中 8-イソプロスタン濃度は両群ともに試験期間中の変化を認めなかった。

表2 体重および代謝パラメーターの変化

	A群 (n=11)			p value
	0week 試験前	4week fish期間後	8week control期間後	
体重 (kg)	53.8 ± 6.5	53.9 ± 6.9	53.4 ± 6.6	0.078
HbA1c (%)	6.9 ± 0.4	6.9 ± 0.4	6.9 ± 0.4	0.272
空腹時血糖値 (mg/dL)	127.2 ± 17.0	132.8 ± 19.7	127.3 ± 17.9	0.061
空腹時インスリン ( $\mu$ U/mL)	5.0 ± 2.4	5.5 ± 2.9	5.0 ± 2.6	0.754
HOMA-IR	1.6 ± 0.9	1.8 ± 1.0	1.6 ± 0.9	0.460
T-cho (mg/dL)	199.7 ± 21.9	192.2 ± 18.9	196.8 ± 22.1	0.307
TG (mg/dL)	107.5 ± 3.4	111.2 ± 61.9	128.0 ± 60.5 <sup>†</sup>	0.015
HDL-cho (mg/dL)	58.7 ± 10.9	60.0 ± 11.2	56.8 ± 12.0	0.186
LDL-cho (mg/dL)	119.5 ± 20.0	109.9 ± 19.6	114.4 ± 20.3	0.099
MCP-1 (pg/mL)	519.2 ± 972.5	550.8 ± 1003.3	514.1 ± 892.4	0.152
高感度CRP (mg/L)	0.60 ± 0.34	0.51 ± 0.42	1.81 ± 3.64	0.490
ADMA ( $\mu$ mol/L)	0.46 ± 0.12	0.47 ± 0.12	0.44 ± 0.14	0.695
尿中8-OHdG (ng/mg*Cre)	12.8 ± 5.6	12.2 ± 5.0	13.8 ± 8.4	0.695

<sup>†</sup>: p < 0.05 vs 4 week (analyzed by post-hoc test)  
p value: Repeated-measures ANOVA

	B群 (n=12)			p value
	0week 試験前	4week control期間後	8week fish期間後	
体重 (kg)	54.1 ± 7.8	54.2 ± 7.8	54.1 ± 7.6	0.966
HbA1c (%)	6.8 ± 0.5	6.8 ± 0.5	6.8 ± 0.5	0.439
空腹時血糖値 (mg/dL)	120.8 ± 22.5	116.3 ± 22.5	122.2 ± 22.6	0.234
空腹時インスリン (mU/mL)	5.5 ± 2.7	5.0 ± 2.9	5.9 ± 3.6	0.231
HOMA-IR	1.6 ± 0.8	1.4 ± 0.7	1.8 ± 1.2	0.143
T-cho (mg/dL)	240.0 ± 37.3	242.2 ± 30.5	236.0 ± 30.9	0.205
TG (mg/dL)	98.1 ± 45.6	133.0 ± 73.6	88.2 ± 36.3 <sup>†</sup>	0.011
HDL-cho (mg/dL)	68.3 ± 11.5	66.0 ± 13.2	69.2 ± 14.8	0.179
LDL-cho (mg/dL)	152.1 ± 37.2	149.6 ± 33.0	149.2 ± 32.2	0.834
MCP-1 (pg/mL)	244.9 ± 21.8	231.7 ± 36.8	213.5 ± 35.5	0.178
高感度CRP (mg/L)	0.49 ± 0.25	0.80 ± 0.72	0.79 ± 0.67	0.182
ADMA ( $\mu$ mol/L)	0.42 ± 0.07	0.43 ± 0.09	0.47 ± 0.10	0.105
尿中8-OHdG (ng/mg*Cre)	9.8 ± 3.0	11.1 ± 5.1	12.4 ± 4.1	0.202

<sup>†</sup>: p < 0.05 vs 4 week (analyzed by post-hoc test)  
p value: Repeated-measures ANOVA

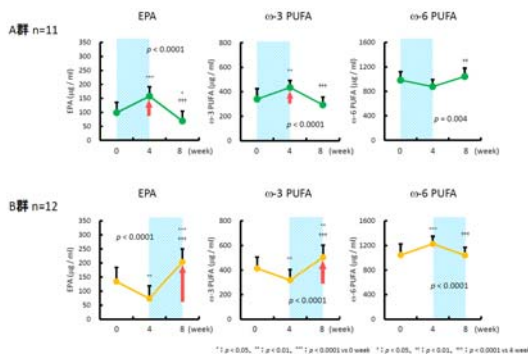


図3 血清中脂肪酸濃度の変化

(4) 血管拡張機能の変化 (図4)

A 群において、試験前に比し血管拡張機能の評価項目のうち peak FBF および FDR は4週後の fish 期間後に有意に改善し、この効果は8週後の control 期間後にも持続した。一方、B 群において、peak FBF, duration および FDR いずれも4週後の control 期間後、変化を認めなかったが、8週後の fish 期間後に有意な改善を認めた。

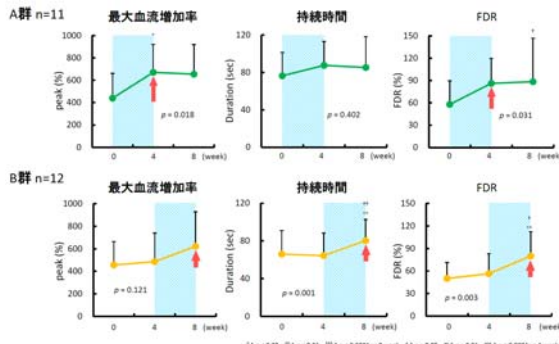


図4 血管拡張機能の変化

(3) 血管機能改善因子の検討

魚食による血管機能改善因子を検討するため、対象者 23 名の fish 期間前後の血管拡張機能の変化とその他の血中および尿中パラメーターの変化との関連を検討した。血管機能と関連すると考えられる炎症、酸化ストレスおよび末梢血単球 M1M2 マーカー、脂肪酸およびその代謝産物、脂質代謝いずれにおいても血管拡張機能の変化との間に関連を認めなかった。

以上の結果から、糖尿病において魚食が血管機能を改善し、その効果は持続することが明らかとなった。血管機能改善因子については、動物・細胞実験を組み合わせ、さらなる検討が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 6 件)

① 近藤慶子, 森野勝太郎, 西尾善彦, 前川聡. 健常者および糖尿病患者において魚摂取により血管機能は改善する. 第 34 回 日本臨床栄養学会総会, 2012 年 10 月 7 日, 東京

② Keiko Kondo, Katsutarō Morino, Keiko Nakao, Atsunori Kashiwagi, Yoshihiko Nishio, Hiroshi Maegawa. Fish-Based Diet improved lipid metabolism and vascular function in the postmenopausal patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The 44th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society, 19 July 2012, Fukuoka, Japan

③ 近藤慶子, 森野勝太郎, 西尾善彦, 中尾恵子, 柏木厚典, 前川聡. 糖尿病患者における魚食が血管拡張機能に及ぼす影響. 第 15 回 日本病態栄養学会年次学術集会, 2012 年 1 月 15 日, 京都

④ Keiko Kondo, Katsutarō Morino, Yoshihiko Nishio, Keiko Nakao, Atsunori Kashiwagi, Hiroshi Maegawa. Fish-Based Diet improved lipid metabolism and vascular function in the postmenopausal Type 2 Diabetic Patients. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes mellitus. 21 October 2011, Tokyo, Japan (poster presentation)

⑤ Keiko Kondo, Katsutarō Morino, Yoshihiko Nishio, Keiko Nakao, Atsunori Kashiwagi, Hiroshi Maegawa. Fish-Based Diet improved lipid metabolism and vascular function in the postmenopausal Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The 71st American Diabetes Association, 27 June 2011, San Diego, CA, America (general poster presentation)

⑥ 近藤慶子, 森野勝太郎, 西尾善彦, 中尾恵子, 柏木厚典, 前川聡. 糖尿病患者における魚食が血管拡張機能に及ぼす影響. 第 54 回 日本糖尿病学会年次学術総会, 2011 年 5 月 21 日, 札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 慶子 (KONDO KEIKO)  
滋賀医科大学・医学部・教務補佐員  
研究者番号：20566567

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：