

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 東岡 真由

論 文 名 血清エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比と  
血清ドコサヘキサエン酸/アラキドン酸比は  
血清レジスチン値と負に関連する：久山町研究

---

### 学位論文要旨

#### 【背景・目的】

レジスチンはマウスにおいて脂肪細胞から分泌され、インスリン抵抗性を惹起するアディポカインである。ヒトにおいては、主に単球やマクロファージに発現しており、インスリン抵抗性及び炎症や動脈硬化と関連する。過去の疫学研究では、レジスチンは糖尿病や心血管病と関連することが報告されている。動物実験では、レジスチン抗体を投与することでインスリン抵抗性が改善した。これらの背景から、レジスチンの血中濃度に影響を与える要因を検討することは重要であると考えられる。 $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸(PUFA)であるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)は、アラキドン酸(AA)などの  $\omega$ -6 PUFA と拮抗することによる抗炎症作用を有する。近年、 $\omega$ -3 PUFA の摂取量と血中レジスチンに負の関連があることが報告されているが、血中脂肪酸濃度と血中レジスチンの関連をみた報告はない。そこで、日本人一般住民における血清 EPA/AA (sEPA/AA) 比、血清 DHA/AA (sDHA/AA) 比と血清レジスチンの関連について検討した。

#### 【方法】

福岡県久山町の地域住民を対象とした疫学調査である久山町研究の参加者のうち、2002年に健診を受診した40歳以上の一般住民3,200人を対象とした。対象者をsEPA/AA比の4分位(Q1:<0.28, Q2:0.29-0.41, Q3:0.42-0.59, Q4:0.60-3.31)を用いて4群に分類し、一般線形モデルを用いて血清レジスチンとの関連を横断的に検討した。血清DHA/AA比の4分位(Q1:<0.75, Q2:0.76-0.93, Q3:0.93-1.15, Q4:1.15-4.05)を用いても同様に検討を行った。多変量調整の調整因子は、BMI、推定糸球体濾過量、白血球数、HOMA-IR、総エネルギー摂取量、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣を用いた。血清レジスチン値は分布に偏りがあり、結果は幾何平均値を示した。本研究は九州大学 臨床研究倫理審査委員会の承認を受けている。

【結果】

対象者における血清レジスチンの幾何平均値は 10.3 ng/mL であった。血清 EPA/AA 比の上昇に伴い性・年齢調整後の血清レジスチンの幾何平均値は有意に低下した(Q1 群 11.3, Q2 群 10.6, Q3 群 10.3, Q4 群 9.4 ng/mL, 傾向性  $p < 0.001$ )。この関連は、多変量調整後も変わらなかった。また、sEPA/AA 比が 1 log-SD 上昇する毎に多変量調整後の血清レジスチンは 3 ng/mL 低下した。肥満の有無での層別解析では、非肥満群は肥満群に比べ sEPA/AA 比と血清レジスチンの負の関連がより強い傾向を認め、有意ではないがわずかな異質性がみられた(異質性  $p = 0.06$ )。一方、糖尿病や高血圧、インスリン抵抗性の有無による層別解析では、群間で関連の強さに違いを認めなかった(異質性  $p > 0.1$ )。

血清 DHA/AA 比の解析においても、sDHA/AA 比の上昇に伴い性・年齢調整後の血清レジスチンの幾何平均値は有意に低下し(Q1 群 11.1, Q2 群 10.6, Q3 群 10.1, Q4 群 9.7 ng/mL, 傾向性  $p < 0.001$ )、この関連は、多変量調整後も変わらなかった。血清 DHA/AA 比が 1 log-SD 上昇する毎に、多変量調整後の血清レジスチンは 2 ng/dL 低下した。非肥満群は肥満群に比べ sDHA/AA 比と血清レジスチンの関連がより強く、有意な異質性を認めた(異質性  $p = 0.045$ )。

【考察】

先行研究では  $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸の摂取量と血中レジスチンの負の関連が報告されているが、脂肪酸摂取量の評価は食事調査票に基づくものであった。本研究では、より客観的な指標である血中の脂肪酸濃度を用いて、sEPA/AA 比と sDHA/AA 比は血清レジスチンと負に関連することを明らかにした。

レジスチンは腫瘍壊死因子  $\alpha$  やインターフェロン  $\gamma$ 、インターロイキン 6 などの炎症性サイトカインにより発現が惹起される。EPA や DHA はその代謝産物の炎症収束作用や、細胞膜で AA と拮抗することによる抗炎症作用を有することから、炎症性サイトカインを抑制することで、レジスチンを低下させる機序が考えられる。また、EPA は 3T3-L1 マウス脂肪細胞において、レジスチン mRNA を低下させる事も報告されており、サイトカインを介さないレジスチン低下作用も示唆される。AA は脂肪組織に蓄積しやすいことが分かっており、肥満群では非肥満群と比較し、AA の蓄積のため EPA や DHA の抗炎症効果を介したレジスチン低下作用が減弱する可能性が想定された。

【結論】

わが国の地域一般住民において、sEPA/AA 比と sDHA/AA 比は血清レジスチンと負に関連した。

キーワード (3~5)	レジスチン 栄養 脂肪酸 炎症 一般住民
-------------	----------------------------------