

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	東岡 真由
審査委員	主査 山口 修 副査 伊賀瀬 道也 副査 田中 景子 副査 西村 隆 副査 三宅 映己

### 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

### 審査結果の要旨

#### 【背景と目的】

レジスチンは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としてマウスにおいて見いだされた。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。以上の背景から、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。 $n-3$  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  $n-6$  PUFA と拮抗することによる抗炎症作用を有する。これまで、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。本研究において申請者は、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の検討を行った。

#### 【対象と方法】

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-1R、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実施された。

#### 【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  $p=0.045$ )。

#### 【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。

本論文は、久山町研究参加者をベースとした横断的研究によって、sEPA/AA 比と sDHA/AA 比が血清レジスチン比と負に相関することを示した報告である。本報告でなされた血中脂肪酸濃度との直接的な関連は、初めての報告であり重要な結果と十分な考察が提示された。公開審査会は、令和元年 8 月 21 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後に、審査員から本研究に関する以下の質問がなされた。

検体の採取時期と測定時期によるサンプル安定性や結果の正当性、糖尿病治療中の患者における HOMA-1R 検討におけるデータの取扱、肥満患者において相関性が弱くなった理由、EPA および DHA の日内変動や再現性の有無、本研究のようなバイオマーカー研究において food intake まで踏み込んだコメントを論文中に記載することの是非、コーホート研究として行われている久山町研究を本研究では横断研究とした理由、本研究による結果を一般化可能な限界についての検討、総エネルギー値で補正したことの是非及び必要性、本研究の今後の展望について、予防医学としてどのように本研究を応用可能か、EPA と DHA いずれの摂取が血清レジスチン値の低下にとってより望ましいか、EPA や DHA がレジスチンを低下させる分子機構、久山町研究における申請者の貢献内容について、などの多岐にわたる質問に対し日本語で応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。