

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康医学領域 社会医療総合医学教育研究分野 氏名 鈴木伸章
<p>(論文題目)</p> <p><b>Association between Polyunsaturated Fatty Acid and Reactive Oxygen Species Production of Neutrophils in the General Population</b> (一般集団における活性酸素種と多価不飽和脂肪酸の関連)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景】</b> 活性酸素種 (ROS) は各種疾患の発生に関与し、炎症や免疫系においても重要な役割を果たすと報告されている。 我々はこれまで好中球が産生する basal ROS (BROS、刺激のない条件下での好中球 ROS 産生量) と stimulated ROS (SROS、異物刺激時の ROS 産生能) を測定し種々の環境下での挙動につき報告してきた。 一方、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) にはエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む <math>\omega</math>3PUFA と、アラキドン酸 (AA) とジホモガンマリノレン酸 (DGLA) を含む <math>\omega</math>6PUFA がある。PUFA と健康との関係については以前より注目され、一部 ROS を介したメカニズムについても論じられてきた。 DGLA は、デルタ 5 デサチュラーゼ (D5D) により AA に不飽和化される。AA と DGLA の比 (AA/DGLA 比) は D5D 活性を予測すると言われ、D5D は生活習慣病の進展に関与すると考えられている。しかし、<math>\omega</math>6 PUFA や D5D 活性と疾患の関連についての報告は、<math>\omega</math>3PUFA に比較すると少ない。 本研究では、地域住民において、PUFA、特に <math>\omega</math>6PUFA の DGLA と AA/DGLA 比が 2 つの ROS 産性能に及ぼす影響を検討した。</p> <p><b>【方法】</b> 2015 年の岩木健康増進プロジェクトの参加者(男性 431 人、女性 682 人のうち、ROS に影響する疾患の既往や薬剤服用歴を有する参加者を除外した計 895 人 (男性 351 人、女性 544 人) を対象とした。 45 歳未満(若年)、45～64 歳(中年)、65 歳以上(高齢)の 3 つの年齢階級と性別により、男性：若年(n=136)、中年(n=133)、高齢(n=82)、女性：若年(n=159)、中年(n=228)、高齢(n=157)の 6 群に分けて検討した。 6 群間の比較については Tukey 法、各 PUFA と BROS・SROS 間の単相関分析 (ピアソンの相関分析) で検討した。また、重回帰分析で各 PUFA と BROS・SROS との相関性を検討した。調整項目は年齢、BMI、エストラジオール値、喫煙習慣とし、p 値は 0.05 未満を有意とした。</p> <p><b>【結果】</b> Tukey 法では、高齢男性群で AA (p=0.000、p=0.000) と DGLA (p=0.000、p=0.000) が有意に低く、女性中年群で AA (p=0.000、p=0.001) が有意に高かった。男女とも年齢が高いほど EPA と DHA は高値になる傾向があった。BROS との単相関分析では、各種</p>	

PUFAのうちAAが若年男性群( $r=0.171$ ,  $p=0.047$ )および女性群( $r=0.220$ ,  $p=0.005$ )と、中年女性群( $r=0.162$ ,  $p=0.014$ )で、EPAが若年男性群( $r=0.175$ ,  $p=0.041$ )、中年女性群( $r=0.142$ ,  $p=0.032$ )と、高齢女性群( $r=0.178$ ,  $p=0.025$ )において有意な関係を認めた。SROSとの単相関分析では、AAが若年女性群( $r=0.169$ ,  $p=0.033$ )、DGLAが若年および中年男女各群(若年男性群:  $r=0.201$ ,  $p=0.019$ 、中年男性群:  $r=0.266$ ,  $p=0.002$ 、若年女性群:  $r=0.291$ ,  $p=0.000$ 、中年女性群:  $r=0.191$ ,  $p=0.004$ )と高齢女性群( $r=0.185$ ,  $p=0.020$ )で、AA/DGLA比が中年男性群( $r=-0.253$ ,  $p=0.003$ )と若年女性群( $r=-0.231$ ,  $p=0.003$ )で有意な関係を認めた。

重回帰分析でBROSと有意な関係を認めたのは、若年男性群におけるAA( $\beta=0.173$ ,  $p=0.047$ )と、EPA( $\beta=0.187$ ,  $p=0.035$ )、中年女性群におけるEPA( $\beta=0.210$ ,  $p=0.031$ )であった。同様にSROSと有意な関係を認めたのは、中年女性群におけるAA( $\beta=0.185$ ,  $p=0.042$ )、若年女性群と中年男女各群におけるDGLA(若年女性群:  $\beta=0.279$ ,  $p=0.002$ 、中年男性群:  $\beta=0.225$ ,  $p=0.012$ 、中年女性群:  $\beta=0.236$ ,  $p=0.019$ )、中年男性群におけるAA/DGLA比( $\beta=-0.222$ ,  $p=0.012$ )であった。重回帰分析では男女ともに高齢群では有意な関係性の残ったPUFAはなかった。

#### 【考察】

本研究では $\omega$ 6 PUFAであるDGLAとAA/DGLA比に着目し、それらが若年と中年でROSと関係する結果を得た。若年と中年でPUFAとROSの関係性が示されたことは、中年以前の者で、食生活を通じたPUFA摂取の影響を有意に受ける可能性を示唆する。高齢でROSと有意な関係性を認めなかった原因として、PUFA以外でROSに影響する要因(生活習慣の長年の蓄積など)が存在する可能性がある。ROSは生体障害と、生体防御の両面を併せ持っているが、多くの先行研究が示すように、PUFAが身体への有益な効果を有するとするならば、ROS産生の増加を通じてその効果が発揮されるものと示唆された。そうであれば、PUFAの影響は、若い年代から観察され、この時期からのPUFA摂取の重要であると考えられる。

本研究はこれまでの報告にない一般住民を対象に性別および年齢別で検討した研究であり、研究数そのものが少なく、詳細な検討については今後の研究を待ちたい。