

様式(7)

報告番号	甲栄 第 225 号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	西 玉枝
題 目	Excessive dietary phosphorus intake impairs endothelial function in young healthy men: a time- and dose-dependent study (過剰なリン摂取は若年健常男性において血管内皮機能を障害する：時間・用量試験)
<p>近年、リンの過剰摂取が、慢性腎臓病患者だけでなく、一般住民を対象とした研究においても、心肥大や動脈硬化など心血管疾患の発症リスクとなることが報告されている。これらの原因としては、メンケベルグ型動脈硬化として知られているように高リン血症に伴う血管平滑筋の石灰化が関与することが報告されている。一方で、我々は、高リン血症が血管内皮細胞における活性酸素産生を増加させると共に血管内皮型一酸化窒素(NO)合成酵素(eNOS)の活性化が抑制され、有効NO量が低下することでNO依存性の血管拡張反応が低下し、血管内皮機能障害を惹起することを明らかにしてきた。実際に、健常者に高リン食を摂取させると一過性に血流依存性血管拡張反応(FMD)が低下することを見出した。しかしながら、食事からのリン摂取量と摂取後の時間とFMDとの関係性については明らかになっていない。本研究では、食事からのリン摂取がFMDに及ぼす影響について、その用量と時間の関係を明らかにすることを試みた。16名の健常若年男性を対象に、リン400 mg、800 mg、1200 mgを含む食事を準備し、異なるリン含量の食事を無作為クロスオーバーで昼食として摂取させた後、経時的にFMDの測定と血清マーカーの測定を行った。食事は、リン含量以外は同一とし、リンの負荷は中性リン水溶液を用いて行った。試験は少なくとも7日以上の間隔を空けて実施した。</p> <p>リン800 mgおよびリン1200 mgの食事を摂取すると、摂取後1~4時間で有意な血清リン濃度の上昇を認めた。食後の血清リン濃度上昇は、リン摂取量依存的であり、リン1200 mgの食事で最も上昇した。また、血清PTH濃度も上昇し、リン1200 mgの食事で有意な食後リン濃度の上昇を認めた。一方、収縮期血圧、拡張期血圧、血糖値、血清インスリン濃度、Na、K、Clには食事間で有意な差は認められなかった。そこで、高リン食摂取後のFMDへの影響を検討したところ、リン800 mgおよびリン1200 mgの食事摂取後には、明らかなFMDの低下を認めた。FMD低下のピークは、リン800 mgの食事では、食後2時間後であったが、1200 mgの食事では1時間後であった。一方、リン400 mgの食事摂取後には、FMDの有意な低下は認められなかった。また、血清リン濃度およびFMDは、いずれの食事を摂取しても翌朝には正常レベルに回復しており、過剰なリン摂取による血管内皮機能への影響は、一過性であることが明らかとなった。</p> <p>本研究では、リン800 mgとリン1200 mgの食事で用量依存的なFMDへの影響を検討したところ、明確な差は得られなかったものの、いずれもFMDを低下させたことと、リン1200 mgの食事では、ピークがより早く出現したことから、一定の用量依存的なFMD低下作用があることを見出した。また、経時的な検討からは、血清リン濃度上昇が持続する食後4時間まではFMDも有意に低下していたが、翌朝には正常レベルに回復しており、一過性の効果であることを確認した。近年、血清リン濃度の変動が血管内皮機能を障害することも報告されていることや、過剰なリン摂取は、血清リン濃度の日内変動を大きくすることが指摘されている。リンの過剰摂取が、一過性であっても血管内皮機能を低下させたことから、このような食事を頻繁に摂取していれば、血管内皮障害が進行し、動脈硬化や心血管疾患発症のリスク増大につながることを懸念された。</p>	

論文審査の結果の要旨	
報告番号	甲栄第 225 号 氏名 西 玉枝
審査委員	主査 宮本 賢一 教授 副査 近藤 茂忠 准教授 副査 馬渡 一論 講師
<p>題目 Excessive dietary phosphorus intake impairs endothelial function in young healthy men: a time- and dose-dependent study (過剰なリン摂取は若年健常男性において血管内皮機能を障害する：時間・用量試験)</p> <p>著者 <u>Tamae Nishi</u>, Emi Shuto, Mariko Ogawa, Miho Ohya, Misaki Nakanishi, Masashi Masuda, Misaki Katsumoto, Hisami Yamanaka-Okumura, Tohru Sakai, Eiji Takeda, Hiroshi Sakaue, and Yutaka Taketani</p> <p>平成27年 2月17日 Journal of Medical Investigation に受理済</p> <p>要旨</p> <p>本論文は、食事からのリン摂取が血管内皮機能の指標である血流依存性血管拡張反応（FMD）に及ぼす影響について、その用量と時間の関係を明らかにすることを試みたものである。慢性腎臓病患者では、高度に心血管疾患の合併症がみられ、その発症には高リン血症に伴う血管の石灰化や内皮機能障害が重要である。これまでに、健常者においてもリンの過剰摂取によりFMDが低下することが報告されているが、用量ならびに時間依存的な検討はなされていない。本研究では、16名の健常若年男性を対象に、リン400 mg、800 mg、1200 mgを含む食事を準備し、異なるリン含量の食事を無作為クロスオーバーで昼食として摂取させた後、経時的にFMDの測定と血清マーカーの測定を行った。その結果、リン800 mgおよびリン1200 mgの食事を摂取すると、摂取後1～4時間で有意な血清リン濃度の上昇を認めた。食後の血清リン濃度上昇は、リン摂取量依存的であり、リン1200 mgの食事で最も上昇した。また、血清副甲状腺ホルモン濃度も上昇し、リン1200 mgの食事で有意な食後リン濃度の上昇を認めた。そこで、高リン食摂取後のFMDへの影響を検討したところ、リン800 mgおよびリン1200 mgの食事摂取後には、明らかなFMDの低下を認めた。FMD低下のピークは、リン800 mgの食事で、食後2時間後であったが、1200 mgの食事では1時間後であった。一方、リン400 mgの食事摂取後には、FMDの有意な低下は認められなかった。また、血清リン濃度およびFMDは、いずれの食事を摂取しても翌朝には正常レベルに回復しており、過剰なリン摂取による血管内皮機能への影響は、一過性であることが明らかとなった。</p> <p>本研究は、リンを過剰に摂取するほど、血管内皮機能障害が生じやすくなるが、その影響は一過性であることを明らかにしたものである。慢性腎臓病患者のみならず健常者においてもリンの過剰摂取が問題とされており、健康への影響を明らかにしたことは、今後の栄養療法や予防法の開発に重要である。以上のことから、本論文は、博士（栄養学）の学位授与に値すると判定した。</p>	