

氏 名	井 上 拓 郎		
学位 (専攻分野の名称)	博 士 (環境共生学)		
学位記番号	甲 第 893 号		
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 20 日		
学位論文題目	<b>メタボリックシンドロームの診断基準に用いられるバイオマーカーにおけるリコペンの有効性</b>		
論文審査委員	主査 教 授・博士 (農芸化学)	古 庄 律	
	教 授・博士 (農芸化学)	山 内 淳	
	教 授・博士 (医学)	高 橋 信 之	
	教 授・博士 (身体教育学)	上 岡 洋 晴	

## 論文内容の要旨

### 第 1 章 序論

メタボリックシンドローム (以下, MetS) の有病率増加は世界的な問題となっており, 日本でも 40~74 歳の 3 人に 1 人が MetS が強く疑われる者または予備群と推定されている。MetS は糖尿病や心血管疾患などの重大な疾患に繋がるため予防が重要であり, 容易に日常生活に取り入れることができる簡便な予防方法の提示が望まれる。

MetS を予防するためのアプローチの 1 つとして食生活の改善が挙げられる。健康な食生活において, ビタミンやミネラル, 食物繊維, ファイトケミカルなどを豊富に含む野菜の摂取は欠かせない要素の 1 つである。これまでに複数の疫学研究によって, 野菜と果物が豊富な食事の摂取が MetS のリスクと負の相関を示すことが報告されている。

トマトは世界での生産量が多い野菜の 1 つであり, 生で食される他, 調理して食されることも多く, 地中海食といった伝統料理を通して古くから摂取されてきた。また, 飲料, 調味料, サプリメントなどの加工品を通して摂取されており, 世界的に最も多く摂取される野菜の 1 つである。トマトに多く含まれる赤色のカロテノイド, リコペンは, 強い一重項酸素消去能を持つことから, 体内で発生する活性酸素や酸化ストレスの消去に働くことが期待され, ヒトの健康に与える影響を調査した一次研究が数多く報告されている。

近年, トマトやリコペンの摂取が MetS の予防に有効であるかを検証したシステマティック・レビュー (以下, SR) が複数報告されており, MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーである血中中性脂肪濃度, 血中 HDL-コレステロール (以下, HDL-c) 濃度, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 空腹時血糖値に与える影響について評価した SR も報告されている。しかし, これらの先行研究は, 文献検索を実施する際の言語が英語, その他のゲルマン語/ロマンス語に限定されているものがほとんどであることに加えて, 文献検索に使用された文献データベースの数が 1~4 つと少なく, 文献検索の網羅性に課題があると考えられた。

そこで、本研究では、リコペンの経口摂取が MetS 改善作用を持つか否かを明らかにするために、リコペンの経口摂取が MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーに与える影響を、先行研究と比較してより網羅的な文献検索（言語による制限を行わず 15 のデータベースを使用した文献検索）を行った上で、メタアナリシスを含む SR によって厳格に評価した。

## 第2章 ウエスト周囲径に対する有効性

目的：ウエスト周囲径は、内臓脂肪面積 100 cm<sup>2</sup> 以上相当を目安に設定されており、MetS か否かを診断する上での第一段階の基準であることから最初に着目すべき項目である。本章では、リコペンの摂取がウエスト周囲径に与える影響についてメタアナリシスを含む SR で評価した。

方法：本研究のプロトコールは International prospective register of systematic reviews への事前登録を行った（登録番号 CRD42018104595）。研究の適格基準は、参加者：18 歳以上の者、介入：リコペンを含む試験食品の摂取、比較対照：リコペンを含まない、リコペンが低濃度の試験食品の摂取、または何も介入を行わない場合、評価項目：ウエスト周囲径、研究デザイン：ランダム化、準ランダム化、非ランダム化の並行群間比較試験およびクロスオーバー試験とした。15 のデータベースを用いて言語による制限を行わずに文献検索を実施し、独立した 2 名以上で適格基準に合致する文献の抽出、構造化抄録の作成、データの抽出、文献の質評価を行った。統計分析ソフトウェア「Review Manager (Windows 版, Ver. 5.3.5)」を用いてメタアナリシスを実施した。各研究における効果の大きさのばらつきを考慮した変量効果モデルを用いて標準化平均差（以下、SMD）を統合した。メタアナリシスは事前に 6 つの感度分析（①研究デザインがランダム化並行群間比較試験かそれ以外かで分けた解析、②サンプルサイズが極端に大きい研究を除いた解析、③試験食品の形態がサプリメントタイプかそれ以外かで分けた解析、④試験食品の摂取期間の長短で分割した解析、⑤リコペン摂取用量の多寡で分割した解析、⑥試験参加者が健康な人か疾病を有する人かで分けた解析）を設定したが、②⑤は実施しなかった。また、ファンネルプロットを作成し出版バイアスの有無を判断した。

結果：適格基準に合致する文献が 4 編（5 trial arms）抽出され、全て中程度のバイアスリスクと判断された。これらの文献でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は 134 名で、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲径が有意に低下していた（SMD = -0.36 [95% CI: -0.70, -0.01],  $p = 0.04$ ）。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、試験食品の形態がサプリメントタイプの 2 編（リコペン摂取用量が 10 mg/日、15 mg/日）、試験食品の摂取期間が 4 週間より長い 4 trial arms（摂取期間はいずれも 8 週間）で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲径が有意に低下していた。

結論：リコペンの摂取がウエスト周囲径の低下に有効であることが示唆された。また、リコペンを 10～15 mg/日、8 週間摂取することでウエスト周囲径の低下が期待できると考えられた。

### 第3章 血中中性脂肪濃度，血中 HDL-c 濃度に対する有効性

目的：血中中性脂肪濃度が高い状態と血中 HDL-c 濃度が低い状態は，MetS のリスク因子であるだけでなく，心血管疾患のリスク因子でもある。本章では，リコペンの摂取が血中中性脂肪濃度，血中 HDL-c 濃度に与える影響についてメタアナリシスを含む SR で評価した。

方法：本研究のプロトコールは International prospective register of systematic reviews への事前登録を行った（登録番号 CRD42018104595）。研究の適格基準は，評価項目を血中中性脂肪濃度，血中 HDL-c 濃度とする以外は，第2章と同様とした。また，文献検索，文献の抽出，構造化抄録の作成，データの抽出，文献の質評価，メタアナリシス，出版バイアスの判断も第2章と同様に実施した。

結果：適格基準に合致する文献が 22 編抽出され，19 編が中程度の，2 編が低い，1 編が高いバイアスリスクと判断された。データが入手できなかった 6 編を除き，16 編をメタアナリシスに使用した。血中中性脂肪濃度は，15 編（17 trial arms）でメタアナリシスを行った結果，試験参加者人数の合計は 996 名で，対照群とリコペン摂取群とで有意差は見られなかった（SMD = -0.01 [95% CI: -0.14, 0.12],  $p = 0.86$ ）。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。また，いずれの感度分析においても有意差は見られなかった。血中 HDL-c 濃度は，15 編（18 trial arms）でメタアナリシスを行った結果，試験参加者人数の合計は 923 名で，対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた（SMD = 0.22 [95% CI: 0.03, 0.41],  $p = 0.03$ ）。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では，研究デザインがランダム化並行群間比較試験以外の 5 編，試験参加者の属性が疾病を有する人の 12 trial arms で実施したメタアナリシスで，対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた。

結論：リコペン摂取が血中中性脂肪濃度に与える影響は小さいと考えられた。リコペンの摂取が血中 HDL-c 濃度の上昇に有効であることが示唆された。また，血中 HDL-c 濃度が低い人に対しての方がリコペン摂取の効果が見られやすいことが示唆された。

### 第4章 収縮期血圧，拡張期血圧に対する有効性

目的：血圧が高い状態は，MetS のリスク因子であるだけでなく，冠動脈疾患や脳卒中のリスク因子でもある。本章では，リコペンの摂取が収縮期血圧，拡張期血圧に与える影響についてメタアナリシスを含む SR で評価した。

方法：本研究のプロトコールは International prospective register of systematic

reviews への事前登録を行った（登録番号 CRD42018104595）。研究の適格基準は、評価項目を収縮期血圧、拡張期血圧とする以外は、第 2 章と同様とした。また、文献検索、文献の抽出、構造化抄録の作成、データの抽出、文献の質評価、メタアナリシス、出版バイアスの判断も第 2 章と同様に実施した。

結果：適格基準に合致する文献が 11 編抽出され、9 編が中程度の、2 編が低いバイアスリスクと判断された。データが入手できなかった 3 編を除き、8 編をメタアナリシスに使用した。収縮期血圧は、8 編（9 trial arms）でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は 612 名で、対照群とリコペン摂取群とで有意差は見られなかった（SMD = -0.26 [95% CI: -0.56, 0.03],  $p = 0.08$ ）。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、研究デザインがランダム化並行群間比較試験以外の 3 編、試験参加者の属性が疾病を有する人の 5 trial arms、事後に設定した試験参加者の属性が高血圧者の 3 trial arms で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で収縮期血圧が有意に低下していた。拡張期血圧は、7 編（8 trial arms）でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は 496 名で、対照群とリコペン摂取群とで有意差は見られなかった（SMD = 0.01 [95% CI: -0.24, 0.25],  $p = 0.94$ ）。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、事後に設定した試験参加者の属性が高血圧者の 3 trial arms で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で拡張期血圧が有意に低下していた。

結論：血圧が高い人に対して、リコペン摂取が収縮期血圧、拡張期血圧の低下に有効であることが示唆された。

## 第 5 章 空腹時血糖値に対する有効性

目的：空腹時血糖値が高い状態は、MetS のリスク因子であると同時に MetS の下流にある 2 型糖尿病の特徴でもある。本章では、リコペンの摂取が空腹時血糖値に与える影響についてメタアナリシスを含む SR で評価した。

方法：本研究のプロトコールは International prospective register of systematic reviews への事前登録を行った（登録番号 CRD42018104595）。研究の適格基準は、評価項目を空腹時血糖値とする以外は、第 2 章と同様とした。また、文献検索、文献の抽出、構造化抄録の作成、データの抽出、文献の質評価、メタアナリシス、出版バイアスの判断も第 2 章と同様に実施した。

結果：適格基準に合致する文献が 15 編抽出され、13 編が中程度の、1 編が低い、1 編が高いバイアスリスクと判断された。データが入手できなかった 5 編を除き、10 編（11 trial arms）をメタアナリシスに使用した。これらの文献でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は 750 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が低下する傾

向が見られた (SMD = -0.15 [95% CI: -0.31, 0.00],  $p = 0.05$ )。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、研究デザインがランダム化並行群間比較試験の 8 trial arms, 事後に設定した試験参加者の属性が 2 型糖尿病患者の 2 編で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が有意に低下していた。

結論：リコペンの摂取が空腹時血糖値の低下に有効である可能性が示唆された。特に、2 型糖尿病患者など血糖値のコントロールが悪い人に対して、リコペン摂取が空腹時血糖値の低下に有効であることが示唆された。

## 第 6 章 リコペン摂取の安全性

リコペンの安全性については、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、アメリカ国立衛生研究所などに情報が纏められている。これらによると、普通の食品や食事に含まれる量であれば妊娠中・授乳中を含めて安全であると思われること、サプリメントで摂取した場合には 15~45 mg 日の用量で 6 ヶ月間は安全に使用されているが、妊娠中・授乳中については安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらないことが提示されている。また、本研究で適格基準に合致した文献の範囲では、リコペン摂取によって重篤な有害事象が発現したとの報告は無かった。

本研究でメタアナリシスに含めた文献におけるリコペン摂取量は 6~50 mg/日の範囲であり、特に 7~30 mg/日の文献が多かった。リコペン摂取量が報告されていない文献がありリコペンの多寡での感度分析を行えていないため、効果を発揮するのに必要なリコペン摂取量を推定することが難しいが、7~30 mg/日の文献が多かったことから、30 mg/日以下の量で上記のバイオマーカーの改善効果が期待できるものと推察される。例えば、市販のトマトジュースには 15~60 mg/200mL 程度の、生トマトには数 mg/100g 程度のリコペンが含まれる。そのため、通常の食品から十分に摂取できる量で効果を期待できると考えられるが、サプリメントから摂取する場合には過剰摂取にならないように注意する必要があると思われる。

## 第 7 章 終章

MetS は放置すると重大な疾患に繋がっていくため予防が重要であり、日常生活の中に容易に取り入れることができる簡便な予防方法が望まれる。本研究では、メタアナリシスを含む SR によって、リコペンの摂取が MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーに与える影響を評価した。言語での制限をせずに 15 の文献データベースを用いて網羅的な文献検索を行ったところ、先行研究で見落とされていた文献を抽出することができ、リコペン摂取によるウエスト周囲径の低下、血中 HDL-c 濃度の上昇、空腹時血糖値の低下など新規の知見を得ることができた。従って、リコペンの経口摂取には一定の MetS 改善作用が期待できること、

特に、バイオマーカーの数値の悪い人に対してより効果が見られやすいことを明らかにした。MetS の予防方法の 1 つとして適切な食事が挙げられるが、トマトのように世界的に生産量が多く簡便に入手できる野菜の摂取が MetS 改善に繋がる可能性を示した本研究成果は、MetS 予防推進の一助になると考える。

本研究では明らかにすることができなかったが、どの程度の用量を摂取すると効果が発揮されるか、どのような摂取方法がより有効であるか、といった点が明確にできると、より分かりやすく役に立つ MetS 予防方法にできると考える。

## 審査報告概要

メタボリックシンドローム (MetS) の有病率増加は世界的な問題となっている。本研究は、トマトに豊富に含まれるリコペンの経口摂取が MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーに与える影響を、メタアナリシスを含むシステムティック・レビュー (SR) によって厳格に評価した。リコペンがウエスト周囲径の低下、血中 HDL コレステロール濃度の上昇、空腹時血糖値の低下に有効であることを初めて明らかにした。また、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値に対しては、数値が悪い人においてリコペンによる改善効果が高いことの科学的根拠も明らかにした。トマトは世界的に生産量が多く、入手しやすい野菜の 1 つであり、生鮮トマトやその加工品を通したリコペン摂取は日常生活の中で比較的容易にできる MetS 対策になりうることを示した。

これらの研究成果等を詳細に検討した結果、審査員一同は博士 (環境共生学) の学位を授与する価値があると判断した。