

平成 28 年 7 月 1 日提出

ヒトを対象とした研究計画書

1. 研究課題名

「日本食摂取の脂質代謝および慢性炎症改善効果検証のための無作為化比較介入研究
—脂質異常症患者における検討—」

2. 研究実施体制

研究責任者：家政学研究科 食物・栄養学専攻・教授 丸山千寿子

研究実施者：家政学研究科 食物・栄養学専攻・教授 丸山千寿子

家政学研究科 食物・栄養学専攻 1 年 四條裕里、尾木美弥

研究協力者：寺本内科・歯科クリニック 寺本民生

所沢ハートセンター 池脇克則

綾織誠人

個人情報管理責任者：家政学部食物学科 助教 亀山詞子

3. 研究期間

平成 28 年 7 月 20 日～平成 30 年 3 月 31 日

4. 研究の目的と期待される成果

脂質異常症、2 型糖尿病、高血圧などの動脈硬化性疾患危険因子は内臓脂肪蓄積肥満を上流とし、これらの予防は喫緊の国家的課題として「21 世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本 21）」の目標に定められているものの、現在のところ成果が期待できていない。同様の事態は欧米のみならずアジア諸国でこれまでに類のない速度で問題となっている。

近年、肥満にともなって脂肪組織が酸化ストレスに暴露され炎症状態を引き起こすこと、慢性炎症が過栄養による生活習慣病の基盤病態であり動脈硬化を進展させることが明らかにされ、減量とともに炎症の予防・治療に有効な食事療法の開発が求められている。これまでに、種々の食品由来抗酸化物質や n-3 系多価不飽和脂肪酸による抗炎症作用が *in vitro* および動物実験により報告されており、これらを含む魚類、大豆、野菜・果物、未精製穀類を摂取することが、体重減少作用とは独立して抗炎症作用を発揮する可能性が指摘されている。しかしヒトを対象とした検討はない。我が国において、これらの食品の消費量は近年減少しており、相対的に肉類や動物性脂類および精製穀類

の摂取が増加することが生活習慣病の発症要因であるとされている。

日本動脈硬化学会では、魚類、大豆製品、野菜・果物、未精製穀類の充足を可能にする食事を「日本食 (The Japan Diet)」と定義し、これらの積極的な摂取を薦めている。これまで、DASH (Dietary Approach to Stop Hypertention) 食の LDL-コレステロール低下作用や抗動脈硬化作用については膨大な介入研究があり高い評価を得ている。しかし、日本食については 1960 年代に世界から抗動脈硬化的な食事として注目されたにも関わらず、横断的な観察疫学研究のみで、エビデンスレベルの高い介入研究により動脈硬化予防作用について検証した報告は皆無である。

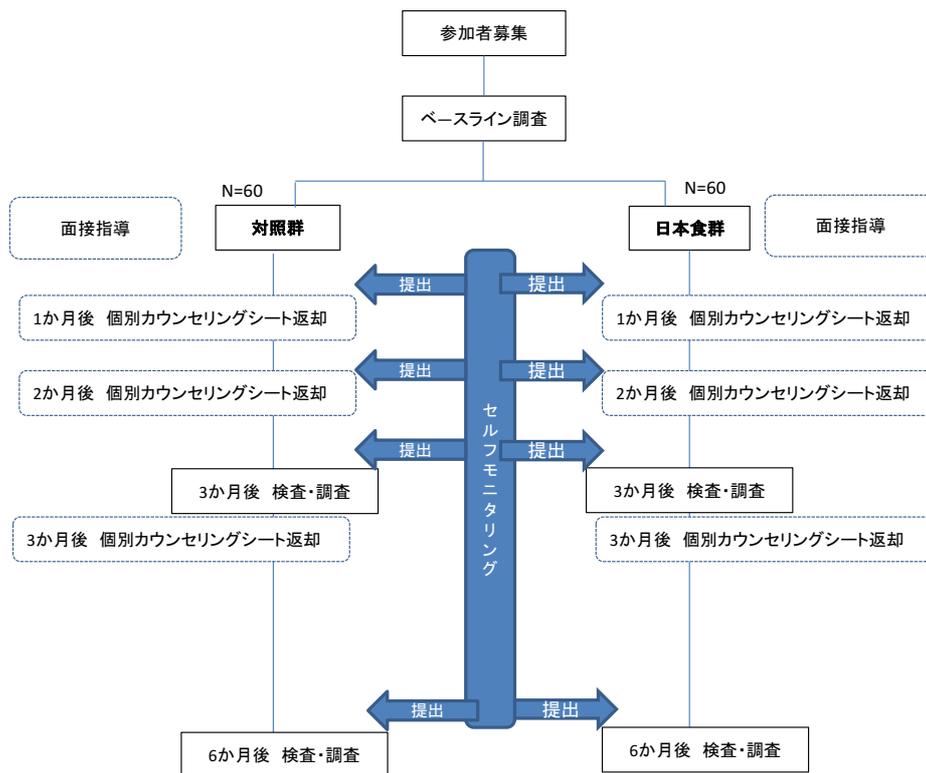
本研究では、脂質異常症患者を対象として無作為化比較介入試験により「日本食」摂取の抗動脈硬化作用を慢性炎症リスク改善の視点から明らかにしようとするものである。

予想される Primary outcome は「日本食群」は「対照食群」と比較して血中 LDL-コレステロールおよび酸化 LDL が低下する。Secondary outcome として「日本食群」では「対照食群」と比較して、血中酸化マーカー・抗酸化マーカー・炎症性バイオマーカーが改善する。

5. 研究の方法

1) 研究のデザインと内容

二重盲検無作為化比較介入試験で以下の (図) のように行う。



研究参加者をランダムに盲検化して「日本食群」と「対照食群」に分け、以下の介入を3か月間行う。

「対照食群」には、栄養素バランスよく適正体重を維持するために14食品群の推奨摂取量の摂取方法について指導を行う。毎日、体重のセルフモニタリングを行ってもらい、1か月ごとに結果を提出してもらおう。これをもとに、管理栄養士による個別カウンセリングシートを渡す。

「日本食群」には、「対照食群」の内容に加えて「日本食」構成食品の摂取を促す指導を行う。毎日体重と「日本食」の摂取状況のセルフモニタリングを行ってもらい、1か月ごとに結果を提出してもらおう。これをもとに、管理栄養士による個別カウンセリングシートを渡す。また、「日本食」の摂取を助けるために、青魚の缶詰、麦飯、海藻をそれぞれ週に2食分供与する。

両群とも初回栄養指導時及び介入終了時に直前3日間の食事摂取量調査を留め置き秤量法にて実施する。初回栄養指導前、3か月後、6か月後に以下の測定と採血、採尿を実施する。

2) 評価項目

- i) 身体計測：身長、体重、臍周囲径
- ii) 検温、血圧測定

iii) 生化学・栄養指標検査

糖代謝指標：血糖、インスリン、ヘモグロビン A1c、アディポネクチン

脂質代謝指標：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、
トリグリセリド、レプチン、脂肪酸組成

肝機能指標：AST、ALT、 γ -GTP

腎機能指標：BUN、UA、Cre

酸化指標：MDA-LDL、LOX1、PON1、尿中イソプラスタン

抗酸化指標：カロテノイド、トコフェロール

炎症性バイオマーカー：高感度 CRP、TNF- α 、IL-6、MCP-1

一般生化学検査と酸化関連指標のうち青字の指標は外部委託し、その他の指標は栄養教育・臨床栄養学研究室で測定・計算する。測定者は参加者の割り付けを知りえない。

iv) 3日間食事摂取量調査による栄養素等摂取量算出

v) 生活習慣調査（添付）

3) 統計解析の方法

各指標のベースライン時に対する3か月後、6か月後の変化量の比較を共分散分析で行い、生化学指標の変化に対する食品群別摂取量の影響について多変量解析を用いて検討する。

6. 研究参加者の選定方法

1) 選定方針

都内内科クリニックの通院患者を対象として、研究参加者を募集する。

研究参加者は、下記の条件をすべて満たすものとする。

- ① 日本人
- ② 30～60歳
- ③ 体格指数 BMI>22
- ④ 脂質異常症患者（空腹時 LDL-C > 140mg/dL、 and/or TG> 150mg/dL）
- ⑤ 生活療法のみ、もしくは薬物療法の内容が6か月以上不変

除外規定

- ① 喫煙者
- ② サプリメントあるいは健康食品常用者

- ③ 妊婦
- ④ 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）
- ⑤ 動脈硬化性疾患の既往
- ⑥ CKD stage3 以上（eGFR<60）
- ⑦ HbA1c >8%
- ⑧ 甲状腺機能異常

2) 研究対象者数およびその設定根拠

参加者数は120名とする。研究対象者数の算定は、 α エラー0.05、 β エラー0.2としたときに、2群間のLDL-コレステロール濃度10%の差を得るには各群45名を要する。参加者の脱落率が20%、割り付け時の除外者出現率が5%とすると、最低116名を登録する必要がある。よって120名を参加人数とする。

7. 研究内容等の参加者への説明および方法

対象のリクルートは説明文書（添付資料）を配布して参加希望者を募り、参加希望者に面接にて詳細に本研究の説明を行う。この際、参加しなくても今後不利益になることはないことを明らかにする。

8. 研究参加者からの研究参加同意の取得方法

参加者は説明を受けたのち、文書による自筆の署名のあるインフォームド・コンセント（書式 添付資料）を持参もしくは郵送にて提出する。

9. 収集する資料・データの取り扱い

① 匿名化の有無、匿名化データと個人の連結の可否

得られた資料はすべて個人が特定できないように個人情報管理責任者が連結可能匿名化を行う。

② 資料・データの保管場所、保管責任者、保管期間、廃棄の方法

保管場所：食物学科栄養教育・臨床栄養学研究室内の鍵のかかる保管庫

保管責任者：丸山千寿子

保管期間：結果の公開後3年または終了報告書後5年のいずれか遅い方

廃棄の方法：調査票類は焼却、血液・尿はオートクレーブによる滅菌処理をしたのちに医療廃棄物として処理する。

③ 論文発表・学会発表・公開を含めた資料・データの利用法

研究の成果は、学会発表および学術論文として投稿し公表する。

- ④ 他の研究機関・公的機関・研究者への提供予定の有無
無

10. 参加者の人権擁護のための配慮

① 配慮すべき個人情報、その他人権擁護のための方策

参加者は研究実施者および研究協力者にはオープンだが、測定者には匿名化される。得られた資料はすべて個人が特定できないように個人情報管理責任者が連結可能匿名化を行い、全ての個人情報の保護に努める。得られた資料は研究計画書に記載した以外の研究には使用せず、他の研究に使用する場合は改めて同意を得る。

結果の公表は研究参加者を特定できないように集団の値としてのみ行う。

② 身体上の安全管理等の点からの措置

該当せず

③ 研究参加における参加者の自由意思の保障の明示方法

リクルート時の説明文書およびインフォームドコンセント書式に、この研究に参加することは参加者の自由意思によるものであり、参加しないことによって不利益を得ることではないことを明示する。

④ 研究参加者等からの相談等への対応方法

研究参加者等から本研究に関する相談は、随時、面接、e-mail、電話、FAX 等で研究責任者等が誠意を持って対応する。

11. 研究参加者の安全対策のための方策

生じる負担並びに予想されるリスクとこれを最小化する対策：

・採血量が1回につき約30mlであり通常診療時と比べて多いが、人間ドック等における採血量とほぼ同量である。採血時の負担を軽減するためにリラックスできる環境で熟練した看護師と医師により行う。

・採血時および介入期間中に体調上の問題が生じた参加者は、ただちに研究参加を中止する。

・介入期間中に体重測定と食事について毎日記録することは精神的に負担となる場合もある。これを防ぐために、1か月ごとに記録を提出してもらい、不満を表出させ、カウンセリングによって前向きに取り組めるようにする。

・対照群は介入群と比べて血中脂質減少量が少ないことが懸念される。3か月後の評

価で、医師の判断により薬物療法を含めた治療法の変更を考慮する。

・対照群で6か月まで遂行できた患者のうち、希望者に介入群と同様の日本食指導を行う。

保険加入：無

重篤な事象が生じた場合の補償：該当せず

12. 研究に関する情報公開の方法

UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録し公開する。登録番号 UMIN000022955

13. 利益相反に関する状況

本研究は、特定の民間企業等の利益に資するものではなく、またこれらからの制限を受けて実施するものではない。

14. 倫理審査を必要とする理由

人を対象とする介入研究である。

(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 文部科学省・厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/>)

「脂質代謝および慢性炎症改善に対する食事療法の効果研究」への
ご参加お願い

◇目的

肥満は単に体重が重いということではなく、過剰に蓄積された脂肪細胞が糖尿病、高血圧、脂質異常症などの原因となります。これらの異常が起こると心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患を発症しやすくなるため、肥満の予防と改善は健康長寿の基本といえます。

近年、肥満は慢性炎症を伴うこと、動脈硬化は過栄養による炎症によって引き起こされていることが明らかにされ、減量とともに炎症の予防・治療に有効な食事療法の開発が求められています。そこで、私たちは皆様にご参加いただき、脂質異常症を改善するための食事療法によって慢性的な炎症状態を改善させるのかどうかを検証し、その有効性の根拠を明らかにしたいと考え、本研究を計画しました。この研究では、これまでに治療効果が得られるとみなされている2パターンの食事のいずれかについて、実践していただくことにしました。

つきましては、以下の条件をすべて満たす方に、本研究へのご参加をお願い申し上げます。

- ⑥ 日本人
- ⑦ 30～60歳
- ⑧ 医師が研究に参加することを許可した方

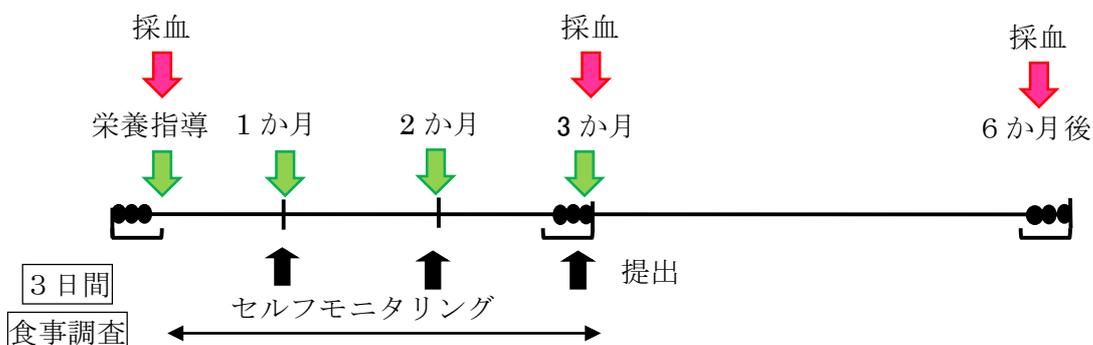
なお、以下のいずれかにあたる方は研究に参加いただくことはできません。

- ⑨ 喫煙している、または禁煙を始めて3か月以内である
- ⑩ サプリメントや健康食品を使っている
- ⑪ 妊娠している

なお、この研究へのご参加は、あなたの自由意思によるものです。参加を拒否することによってあなたに不利益を生ずることは絶対にありません。また、個人の結果について、他に漏れることは決してなく、学会報告などについては集団として統計解析した結果を用いるため、個人の特定は決してできません。

◇ 内容

具体的な内容を図に示しました。



- 1) 採血前3日間の食事摂取量調査に記入いただきます
- 2) 採血の前日より12時間以上の空腹で指定の場所にお越しいただき、以下の指標を測定します。
 - i) 身体計測：身長、体重、臍周囲径
 - ii) 血圧測定
 - iii) 血液・尿生化学検査：空腹時採血（約30mL）、採尿
糖代謝指標：血糖、インスリン、ヘモグロビンA1c、アディポネクチン
脂質代謝指標：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、レプチン、脂肪酸組成
肝機能：AST、ALT、 γ -GTP
腎機能指標：BUN、UA、Cre
酸化指標：MDA-LDL、LOX1、PON1、尿中イソプラスタン
抗酸化指標：カロテノイド、トコフェロール
炎症性バイオマーカー：高感度CRP、TNF- α 、IL-6、MCP-1
- 3) 生活習慣に関する調査表にご記入いただきます。
- 4) 食事療法について栄養指導を受けていただきます。
- 5) 3か月間、セルフモニタリングシートに指定事項を記入し、1か月ごとに提出していただきます。これに対して管理栄養士による栄養指導コメントをお渡しいたします。
- 6) 3か月後の採血前3日間の食事摂取量調査に記入いただきます。
- 7) 採血の前日より12時間以上の空腹で指定の場所にお越しいただき、開始時と同様の指標を測定します。管理栄養士による栄養指導コメントをお渡しいたします。

- 8) さらに3か月間、食事療法を続けていただきます。
- 9) 研究開始から6か月後の採血前3日間の食事摂取量調査に記入いただきます。
- 10) 採血の前日より12時間以上の空腹で指定の場所にお越しいただき、開始時と同様の指標を測定します。

◇結果について

集団として統計処理した結果は、医学関係の学会や論文で発表させていただきます。

◇プライバシーの保護

検査結果、調査内容など、個人情報は一切他にもらすことはありません。結果は個人が特定できないように、全て番号に変えて解析いたします。

◇研究参加の辞退

この研究への参加を拒否することや、止めたいと思ったときにはいつでも止めることができます。これによってあなたに治療上の不利益を生ずることはないことをお約束いたします。

日本女子大学大学院 家政学研究科食物・栄養学専攻 教授 丸山 千寿子

(〒112-8681 文京区目白台2-8-1 Tel 03-5981-3428)

ご協力いただける方は、別紙にご記入下さい。