

表題： 脂質栄養に関する疫学へのコメント ～分析計測屋的立場から～

著者名： 吉田 敏

所属機関： 岐阜大学工学部生命工学科(〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

キーワード： 疫学、脂肪酸、統計、ケモメトリックス、脂質栄養

Title: A Comment on Epidemiology of Lipid Nutrition –from the view point of
Analytical Chemistry-

Author: Satoshi Yoshida, PhD.

Institution: Gifu University, Fac. Engineering, Dept. Biomolecular Science (1-1
Yanagido, Gifu, 501-1193 Japan)

Address: 4-22-603 Shima-shinmachi, Gifu, 502-0907 Japan

Tel&Fax: 058-293-2655 (Gifu Univ)

Email: xyosida@gifu-u.ac.jp

Abstract:

One of the major subjects of the Japan Society for Lipid Nutrition is to build up the national guideline of lipid nutrition, which is described in the regulations of the society. It is very important for the society and even for citizens to realize the evidences provided by epidemiology of lipid nutrition. However, there are some inconsistent evidences obtained by some trials of evidence-based nutrition, and the logic in some aspects of epidemiology seems difficult to reconcile some analytical and biological chemists to application of cell lipid metabolic evidences to human

collectives. I will propose a chemometric approach for the evidence-based (lipid) nutritional research in combining the data of changes of lipid nutritional state for individuals and epidemiological evidences for the collective.

Keywords. Chemometrics, Epidemiology, Fatty acids, Lipid nutrition, Statistics.

1. はじめに

この小論は、第15回日本脂質栄養学会岐阜大会において開かれた、シンポジウム「脂質栄養に関する疫学研究」での指定発言として発表したものを、まとめたものであることをまずお断りしておく。疫学研究は、筆者自身の専門領域とは異なるが、学会活動の目的の一つとされる「脂質栄養指針」を作る、という方向においては疫学研究が非常に重要な意味を持つ研究であることは言を待たない。実際、国の栄養指針を形成する上で、疫学研究に基づく様々なエビデンスが、最重要なものとして使われ、参照されている。しかし、疫学研究の成果の中には、一見これまでの基礎医学的、生物化学的データと矛盾するようなものも、時々見られる。また、疫学研究の中においても、違うグループの研究が正反対の成果を発表するようなことも、たまに見られる。このような時、基礎生化学や分析化学的仕事をしているものとしては、若干のもどかしさを感じる時があり、もう一度疫学の持っている論理を、異分野の我々もしっかりと理解しておく必要がある、と考えてこのようなシンポジウムを企画し、発言を行った。この小論では、これまでの疫学研究に対する、基礎的分析化学的視点からの試論としてまとめてみたい。

2. EBLNを観る視点

ここでは、脂質栄養に関する疫学研究を、EBLN (Evidence-based lipid nutrition) と表すことにする。普通言われている EBN (栄養疫学; 文献1) を、特に脂質栄養の領域に当てはめた言葉であり、EBN の中の一領域であるとお考え頂きたい。まず確認しておきたいのは、疫学、ということの定義である。教科書的には、「疫学とは、人集団における疾患の分布と頻度、およびそれらに影響を与える要因に注目する基礎医学である」と述べられている。(文献2) 即ち、疫学は「統計学」であり、集団に対する科学である、という点である。この場合、EBLN を観る視点として、注意すべき点を4つ挙げる。

- (1) 疾患の因子(要因)は多様であり、様々な交絡因子が存在する、
- (2) 相関関係は因果関係とは違う、
- (3) 統計上の母集団の見極めが重要、
- (4) 疫学では集団が対象であり、個人は点である。

この中で、(1)は、人間集団を扱う場合の個人差の要因に注意することを言っているし、(2)は、本当の因果関係を知ることが困難なことが多いので、相関関係しか分からない時に注意すべき視点である。とはいえ、我々が疫学に期待するのは、因果関係の強さを知ることと、これからどうなるかを予想すること、というのが主となっているので、誤解を生むことがある。また、これは、「個人に関する因果関係は分からない」といういわゆる「反事実」(事実に反した観察できない事象を比較の対象としているモデル)という、疫学で扱っている考え方にも関連する。つ

まり、ほぼ均一な生体分子を扱う基礎生物化学での「SampleとControl」の仕分けが、本質的に人間個人を扱う場合は出来ない、ということである。人は Only One であり、一度しかない人生を送っているのである。また(3)の母集団の扱いでは、例えば日本の大学の全受験生を母集団とした場合のセンター試験の成績と大学の入学試験の成績の相関関係と、その部分集合となっているある大学に入学した学生たちの中でのそれらの相関関係は、異なる場合がある(文献3)、というように注意が必要である。さらに、(4)では、例えばたくさんの生徒についてみたときに、課外活動の成績と学業(授業)成績とが良い相関があるという場合でも(文献3;一部改変して引用;図1)、学業成績を上げるために課外活動を活発にして課外活動の成績を上げようというような方針は、あり得るけれども良い方 図1 方針かどうかは不明である。というのは、生徒個人の一人ひとりにとっては、課外活動の時間を増やせば学業での学習準備がおろそかになりやすいので学業成績が下がる可能性のほうが大きいことが、すぐ予見されるからである。これは、集団での統計的な傾向(相関)と、個人レベルでの傾向とが食い違うことがある、という例である。

3. 母集団の選び方による相関関係の差異の例(肥満率と寿命との関係)

筆者のように疫学が専門でなくても、公開されているデータを利用して、右のような(図2)いわゆる「地域相関研究」を行うことは出来る。右の分析は、全国340万人以上を対象にした各県別の肥満率(BMI25以上の人の割合;平成16年社会保険庁発表資料による)と、同じ県別の寿命(0歳平均余命;平成12年厚生労働省発表資料による)との相関を表したもので、東日本の男女別、西日本の男女別にグラフ化している(肥満率も寿命も4,5年程度の短期間では大きな変化はないという前提で比較している)。東日本では、男では比較的良い「逆相関関係」が見られ、女では弱い「逆相関関係」が見られる。それに対し、西日本では男は「相関なし」、女は弱い「相関関係」が見られる。東と西を一緒にして全国で比較したときは、男女とも肥満率と寿命との間には有意な相関関係はなかった。このように、かなり大規模な母集団での比較でも、母集団をどのようにとるかで相関関係の結果は、まるで逆になることがあるという例である。

これらの地域相関研究では、「肥満率が高くなれば寿命は短くなる」ということは明確にはいえない、という結論が得られるだけであるように思われる。筆者は疫学が専門ではないので、分析のし方が甘いかもしれないが、公開されている資料だけではこの程度の解析しか出来ない。ここでは、同じ民族であっても母集団をどう選ぶかで、かなり大規模な比較研究でも結論が変わってくる、という事を言いたいためにしている。しかし、その疫学的意味についてはここでは言及しない。

少なくとも論理的には、「肥満率と寿命との間には明確な因果関係はない」、ともいえる。なぜならば、因果関係が明確ならば、母集団のサイズや地域を変えても同様な傾向が見られるはずだからである。

なお、ここでは示さないが、東日本でも西日本でも、県民所得と寿命との関係は弱い「相関関係」を示し、県民所得と肥満率との関係は有意な「逆相関関係」を示すデータを得ていることを申し添えたい。県民所得のような社会的活動度の指標ほうが、寿命や肥満率にとってはより本質的に重要なことなのかもしれない、とも思える。

4. 疫学研究に期待していること

疫学研究は、定義からわかるように「集団」を対象にした研究であるが、一般の人たちも含め、我々が疫学研究に期待しているのは、例えば、「個々人が生活習慣に関係した代謝性疾患にかかる確率を予想すること」である。つまり、「私(やあなた)がこのような生活習慣を続けたら、あと10年後そのような代謝性疾患(心筋梗塞など)にかかる確率はどれくらいになるか」を知りたい、ということである。そのために、様々な疫学研究、特に、コホート研究などがなされ、例えばアメリカの5000人以上を対象にして35年間追跡調査したフラミンガム研究や、日本での40年間追跡した九州の久山町研究が有名である。これらの研究によって、例えばある栄養成分を多く摂った集団と、少ない集団を長期間にわたって調べると、癌や心筋梗塞の発症率が有意に減ったとか、変わらなかった、などの成果が明らかにされている。このような大規模なコホート研究の成果は、信頼性が高く国の様々な栄養指針などに取り入れられているはずである。ただ、この場合でも、あくまでデータは「集団」に対しての統計値であるので、個々人それぞれへの指針とは若干意味が違う。集団全体に対する指針なのである。

さてここで、本来知りたい「個々人の将来予測」をする場合、当然ながらその個々人それぞれの現在の状態と過去の状態(履歴)を知らなければ、将来予測は出来ない。コホート研究の場合、集団の統計的な履歴と現状を把握出来るので、ある程度「集団の」将来予測は、ある確率で可能となる。しかし、このコホート研究の場合でも、個々人それぞれの将来予測をするのが目的にはなっていないし、少なくとも個々人の将来予測をするためのデータが少ない(年数回の測定だけでは個々人のデータがどのような周期で変動しているものかを知りえない)。図3に概念的に示したように、一般に、個々人の様々な因子の経時的パターン(多元スペクトル)を知らないと、集団的データ(個々人の合成データ)から 図3 個々人のデータの振る舞いを予想することは出来ない。この個々人の「多元スペクトル」を知る方法は、コホート研究、症例対照的研究、縦断的横断的研究、介

入的研究、などにも適用可能であるが、基本的に数百～数千の膨大な説明変数を扱う必要が出てくる。その説明変数の中には、例えば、脂肪酸組成のデータも入るだろうし、LDL, HDL, 過酸化脂質の量などのデータも入るだろう。

Chemometrics (ケモメトリックス) の分野では(文献4)、因子分析法、主成分分析法、PLS 法、ニューラルネットワークス法などの多変量解析法により、潜在変数を利用したモデリングをおこない、物質の赤外スペクトルや NMR スペクトルなど分光学的情報(数百～数千の説明変数を含んでいる)を使って、構造と機能の相関を調べる。その一定のスペクトル情報(構造情報)からその物質の活性(匂いとか味とか抗菌活性とか)などの機能情報を予測する手法として、近年分析化学の分野ではよく使われるようになってきた。我々が近年進めている人体組織(体液等含む)の赤外スペクトルからその脂肪酸組成を推定する研究は、その一つである。

これは、疫学につなげて考えてみると、個人の「多元スペクトル」(構造情報)をもとに、活性(癌になりやすいか、心筋梗塞を起こしやすいか、等)という機能情報を、すでに知られているいくつかの集団の例をもとにモデリングして潜在変数を決め、未知の個人の「多元スペクトル」からその活性を定量的に予測する(例えば心筋梗塞を起こす確率は何%か、のような)ことに対応する。この場合の個人の「多元スペクトル」は、いわば **metabolome (+transcriptome)** に対応すると考えても良いかもしれない。従って、この方向性は、「ニュートリメタボロミックス (Nutrimetabolomics)」と表現しても良いかもしれない。

これが可能になれば、集団の統計的振る舞いから、個々人の「多元スペクトル」をもとに、将来的予測をすることにつながることになるだろう。このことは、疫学に対して我々が望んでいることである。

最近注目されるようになってきた、ニュートリゲノミックス(個々人の遺伝子の転写活性を測定し栄養学と連携する研究領域)(文献5)も、それに近い一つの方角であると思う。つまり、ゲノム疫学から個人の体質遺伝子検査を行い、そのデータを使ってフェノタイプを改善するために、個人の栄養指導を目指すわけであるが、**transcriptome** で説明変数が極めて多くなるので新たな情報処理方法の開発も課題となっているように、ここでもケモメトリックスに似た手法が必要になっている。遺伝子検査は、近年マイクロアレイ法などのかなりハイスループットな手法が開発されているが、脂質栄養の分野(特に脂肪酸組成の検査など)ではまだまだハイスループットな手法が出来ていない。上記のような、本当に望む疫学が可能になるには、まず最低の条件としてハイスループットな手法の確立が重要となるだろう。

5. おわりに

この小論では、疫学に期待するところを述べたが、非専門領域からの期待であり分かりにくい説明になったかもしれない。

若干発想を変えて、少し乱暴な見方になるかもしれないが別の視点で眺めると、疫学というのは、言ってみれば「熱力学」に対応すると考えてみたい。つまり、疫学が人間集団を扱うように、温度、圧力、エンタルピー、エントロピーなどマクロな分子集団としての情報を扱うのが、熱力学、ということになる。この場合、分子は点として扱われる。一方、分子レベルの持つエネルギーの分布関数(内的システム)から、統計的(確率論的)にマクロな集団としての現象を記述するのが、統計物理学である。

この意味で、疫学は熱力学に対応するので、点としての個の内的システムの振る舞いには、疫学では原理的にアプローチ出来ないことになる。一方、この統計物理学に相当する新しい疫学の研究領域は、まだ興っていないように思われる。個の内的システム(個人の「多元スペクトル」に対応)を扱うケモメトリックス(あるいはメタボロミックス)的手法と、マクロ的な疫学とがうまくジョイントすれば、新しい疫学となり、それが本当に我々一人ひとりが知りたいものになるのではないか、と考えられる。

謝辞

この小論を掲載して頂く機会をあたえて下さいました脂質栄養学会編集委員会に感謝いたします。また、第 15 回大会において疫学関連のシンポジウムを企画立案する際にご尽力くださいました、名古屋市立大学大学院医学研究科・徳留信寛教授に感謝いたします。

文献

1. 佐々木敏、等々力英美・編著 EBN 入門、第一出版 (2000).
2. Greenberg, RS. 編著(熊倉・高柳 監訳)、医学がわかる疫学(第 3 版)、新興医学出版社 (2004).
3. 甘利俊一、竹内啓、竹村彰通、伊庭幸人 編、多変量解析の展開(統計科学のフロンティア5)、岩波書店 (2002).
4. 宮下芳勝、佐々木慎一 著、ケモメトリックスー化学パターン認識と多変量解析ー (コンピュータケミストリィ シリーズ 3)、共立出版 (1995).
5. Davis CD, Hord NG. J Nutr. ;135:2694-7 (2005).

Figures 図説

図 1. 課外活動と授業の成績との仮想的な関係 (文献 3 より改変して引用)

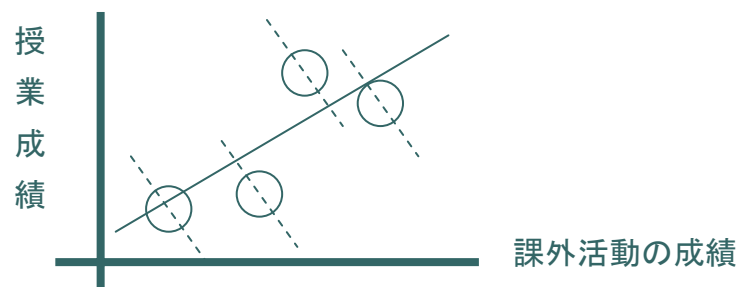


図2. 県別肥満率と寿命との関係の地域差

この中で、東日本とは岐阜愛知など中部以東、西日本とは滋賀三重など関西以西を表す。

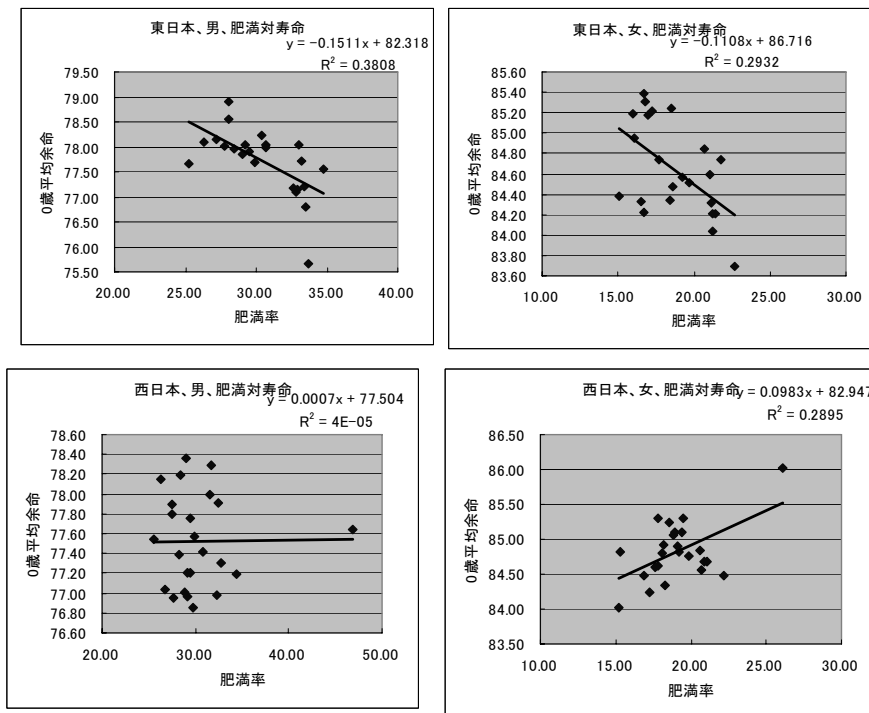


図 3. 個人の多元スペクトルの変化 (概念図)

