

令和 4 年 11 月 21 日現在

機関番号：34431

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01831

研究課題名（和文）疲労・細胞外小胞マーカーを用いた心身双方の疾患予防に関する調査・介入研究

研究課題名（英文）Survey and Intervention Research on Prevention of Both Mental and Physical Diseases Using Fatigue and Extracellular Vesicle Markers

研究代表者

福田 早苗（Sanae, Fukuda）

関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授

研究者番号：50423885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：次の3つの検証を実施した。1．自覚的疲労度と疾患（肝臓疾患・代謝内分泌疾患等）の関連を大規模集団で検証し、2．自覚的疲労度と細胞外小胞マーカーの関連を数百人規模で明らかにし、3．大規模集団で実施可能な疾患予防のための介入方法を開発及び検証した。結果、3000名近い対象の疲労度と疾患の関連を明らかにすることができた。細胞外小胞マーカーに関しては一般サンプルの疲労得点との単相関は認められなかったが、疲労は年代・性別の影響が大きいので、それらを考慮した解析を実施する。生活習慣を中心としたプログラムはうつ病から復職する対象者で効果があり、一般サンプルにも応用可能であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疲労を疾患の1つととらえ、独自に開発したバイオマーカーを用いた研究成果となった。今後更に発展させることで、疲労のバイオマーカーにより一般労働者等の疲労度を客観的に表すことが可能になるかもしれない。また、生活習慣等を用いたアプローチを導入することで疲労回復可能なプログラム開発を任意型健康診断の場で実施可能となるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：The following three studies were conducted: 1) to examine the relationship between subjective fatigue and diseases (liver diseases, metabolic endocrine diseases, etc.) in a large sample, 2) to clarify the relationship between subjective fatigue and extracellular vesicle markers in several hundred subjects, and 3) to develop and test interventions for disease prevention that can be implemented in a large sample.

As a result, we were able to clarify the relationship between fatigue level and diseases in nearly 3000 subjects. As for the extracellular vesicle markers, there was no single correlation with the fatigue scores of the general sample, but since fatigue is greatly affected by age and gender, we will conduct an analysis that takes these factors into account. The program focusing on lifestyle was effective for subjects returning to work after depression, suggesting that it can be applied to the general sample as well.

研究分野：健康科学

キーワード：疲労 ストレス 細胞外小胞

1. 研究開始当初の背景

強い疲労は、明確な疾病の有無に関わらず、しばしば訴えられる症状の1つである。例えば、疾病がない労働者において、疲労度が高い人は自律神経の異常やメタボリック症候群症状の増加と関連があることを明らかにした(福田ら 2015)。一方、疾病(ガンや肝臓疾患、糖尿病、うつ病)がある患者では、「疲労」が予後を左右することが知られており、申請者らも、人工透析患者において疲労度の高い人は予後不良であることを明らかにした(Koyama, Fukuda, 2010)。さらに、神経内分泌-免疫及び炎症系の機能低下はメタボリック症候群などの代謝内分泌疾患だけでなく、うつ病や疲労にも関わることが明らかになりつつある。疲労を主訴とする代表的な疾患である慢性疲労症候群では、脳内グリア細胞の発現異常が生じることや(Nakatomi, et al. 2014, J Nucl. Med.)、酸化ストレスが急性疲労や一過性の労働者の疲労を数値化できる指標の1つとなること(Fukuda et al. 2016)が明らかになり、また分担研究者の江口暁子らと共に、血中の細胞外小胞マーカーである循環微小粒子(活性化した細胞や障害を受けた細胞から放出される粒子)の増加が慢性疲労症候群の病態やCRP(C-reactive protein)と相関があることを見出している(Eguchi, Fukuda et al. 2020 Brain, Behavior, Immunity.)。江口らは、肝臓疾患や肥満において粒子成分は疾患特異的なバイオマーカーになることや(Eguchi et al. 2016, Hepatology, Eguchi et al. 2016, J Mol Med, Povero, et al. 2014)、標的細胞の活性化を引き起こし病態進行に寄与する病態伝達体であることを明らかにした(Povero, et al. 2015, Cell Mol Gastroenterol Hepatol, Eguchi, et al. 2015, Plos ONE, Povero, et al. 2013, Science Signaling)。このことから、疲労においても、細胞外小胞マーカーの成分(タンパク質やmicroRNA等)を同定することで、疲労特異的な新規バイオマーカーの開発や、疲労に関連する疾患の特定が期待される。

一方疲労回復のメカニズムについても次の点が明らかになりつつある。疲労が強い患者では、エネルギー代謝や産生に深くかかわるコエンザイム Q10 濃度の著しい低下が認められ、コエンザイム Q10 を摂取することで、客観的・主観的双方の疲労評価項目が改善することを見出している(Fukuda et al. 2016)。これらの結果は、疲労回復は、たんに快適な日常生活をおくる為だけでなく、疾病発症予防や疾病発症後の良好な予後のために重要であることを示唆している。また、透析患者における疲労の役割(疲労が高い透析患者は予後が不良である)を明らかにし、疲労を訴える透析患者にビタミン等、疲労に効果のある成分を含有した飲料を与えたところ、免疫機能と自律神経機能の一部に回復が認められることも明らかにした(Fukuda et al. 2015)。

これらの成果から、疾病の改善には疲労回復が重要である可能性を見出し、さらに明確な疾病がない人も疲労予防(回復)により疾病予防が可能であるとの仮説を持つに至った。疲労予防の手法として、分担研究者の長見まき子が、Proactive coping(ストレスフルであると予測される出来事が起こる前にそれを予防する、もしくは緩和するために計画された対処法)を高めるセルフケアプログラム「Proactive Stress Management プログラム」の開発や、生活習慣指導、認知行動療法、等含めた職場復帰プログラムを開発実施している。

本研究に至るまでに1)疲労は単なる「疲れ」ではなく、心身双方の疾患にかかわる1つの病態であること、2)慢性疲労症候群において血中の細胞外小胞が新しい疲労バイオマーカーになること、3)疲労を主張する患者へのサプリメント投与は、疲労回復や疾患状態の改善につながること、4)疲労予防に役立つセルフケアプログラムの開発の成果を得てきたが、これらの成果は、小規模集団が対象で、また慢性疲労症候群など疲労の中でも特定の疲労を対象にした成果

であった。そこで本研究課題では、我々が見出した疲労バイオマーカーを大規模集団や様々な疲労（疾患あり、疾患なし）で検証し、疾病予防を主眼とした疲労予防（回復）の介入方法の開発へと発展させることとした。

2. 研究の目的

疲労と疾患の関連が指摘され始めているが、分子機構を含む全容は解明されていない。また、上述したコエンザイム Q10 のようなエネルギー産生にかかわるバイオマーカーは感度もよいが、疾患特異的でないという問題点があり、疲労特異的なバイオマーカーは確立されていない。研究代表者の福田は、疲労のバイオマーカー探索とそれをういた食品などの介入効果を検証してきた。疲労により抗酸化力が低下することを見出し、疲労のバイオマーカーとして抗酸化力の様々な外的なストレスを原因として神経内分泌-免疫系の異常が生じ、その結果として疲労に代表される諸症状を引き起こすという仮説を考えている。また、小規模集団を対象とした研究で、1) 慢性疲労における血中の細胞外小胞マーカーの増加や、2) 自覚的な疲労度と疾患（メタボリック症候群の発症等）には関連があることを明らかにした。そこで本研究では、細胞外小胞マーカーを用いた大規模集団での検証と疾患予防法の開発を目的とし、次の3つを検証することを目的とした。

1. 自覚的疲労度と疾患（肝臓疾患・代謝内分泌疾患等）の関連を大規模集団で検証する
2. 自覚的疲労度と細胞外小胞マーカーの関連を数百人規模で明らかにする
3. 大規模集団で実施可能な疾患予防のための介入方法を開発及び検証する

3. 研究の方法

1及び2. 自覚的疲労度と疾患（肝臓疾患・代謝内分泌疾患等）の関連を大規模集団で検証する及び自覚的疲労度と細胞外小胞マーカーの関連を数百人規模で明らかにする

A 施設の任意型健康診断参加者（以下健康診断）に参加し、研究の趣旨説明後、質問紙記入と同意を得た 2460 名を対象に第一次調査を（2019 年 1 - 2 月）実施した。第二次調査は 2020 年 6 月、9-10 月）にかけて 693 名に調査を実施した。Checklist Individual Strength (CIS)、職業性ストレス簡易調査票のうち仕事のストレス要因(17 項目)を使用し、仕事のパフォーマンスレベル、仕事に対する満足感を尋ねた。労働時間、睡眠時間、運動の頻度についても尋ねた。健康診断項目から、性別、年齢、既往歴、治療歴、飲酒、喫煙、身長・体重、腹囲、最高血圧・最低血圧、血液生化学データ（AST、ALT、 γ GTP 等）などを解析項目として使用した。本参加者のうち血液のバイオマーカー研究への使用を承諾した対象者 86 名については細胞外小胞バイオマーカーの測定を実施した。2020 年には追加で 14 名の血液サンプルを得た。こちらは現在鋭意解析中である。統計解析は IBM SPSS version 24（IBM、東京）を用いて行なった。本研究は関西福祉科学大学倫理委員会（No.18-16）の承認を受けて実施した。

3. 大規模集団で実施可能な疾患予防のための介入方法を開発及び検証する

関西福祉科学大学 EAP 研究所における復職支援プログラムの効果検証を実施した。復職支援プログラムには生活習慣改善が一つの柱となっており内容は一般の労働者等にも十分応用可能である。対象者は復職支援プログラム SPICE 参加者 51 名（男性 37 名、女性 14 名）であり、開始時年齢は 39.5 ± 9.93 歳であり、疾患名はうつ病が併存例を含め 29 名であった。調査の項目は、参加者の基本属性（年齢・性別・休職回数等）、利用開始時の特性不安・状態不安、その他の質問紙であった。本研究は関西福祉科学大学倫理委員会（No.17-12）の承認を受けて実施した。

4 . 研究成果

上記1に関連し、第一次結果の解析を実施した。有効回答率は男性1409名、女性999名で、平均年齢は男性49.7±9.00歳、女性48.9±8.16歳であった。疲労得点は年代によって差があり（20代、30代、40代の疲労得点が高く、年代を追う毎に下がっていく）既往歴が有の比率は年代を追う毎にあがっていくため、既往歴の有無による疲労得点の差は年代毎に分けて検討を行った。その結果、30代のみで既往歴の有無によって疲労得点に有意な差があることが明らかとなった。次に疲労得点と健康診断の結果の関連を年代毎（男女合算）に検討した。20代と70代以上は人数が少なかったため30代、40代、50代、60代の結果のみをここでは述べる。30代で疲労得点と相関があった項目は、中性脂肪であった。40代で疲労得点と相関があった項目は、腹囲、HDLコレステロール（負の相関）、中性脂肪、クレアチニン（負の相関）、eGFR、血糖、HbA1cであった。50代で疲労得点と相関があった項目は、腹囲、白血球数、総ビリルビン（負の相関）、総コレステロール（負の相関）、HDLコレステロール（負の相関）であった。60代で疲労得点と相関があった項目は、腹囲、ヘモグロビン（負の相関）、MCHC（負の相関）、ALPであった。各年代で共通して疲労得点と関連のある項目は腹囲と中性脂肪であったことから、疲労と代謝には関連があることが示唆された。また、30代で既往歴有の対象者は、既往歴無の対象者に比べ疲労得点が高かったことから、疲労と疾患の関連も示唆された。今後対象者の人数を増やし、性別・年代を分けた詳細な解析を実施することで、疲労が疾患や疾患前段階の指標となる可能性について検証する必要がある。第二次調査の結果も併せて解析を行う。

上記2に関連し、任意型健康診断受診の86名を対象にアンケート調査と血液中細胞外小胞マーカー解析を実施した。細胞外小胞バイオマーカーは慢性疲労症候群との関連の論文は2019年度に論文に掲載された（Eguchi, Fukuda et al. 2020Brain, Behavior, Immunity.）。現在、追加したサンプルを併せて解析を実施しているが、年代や性別などを考慮した解析を更に進めるべきである。

上記3に関連し、疾患予防のための介入の検討を、休職中のうつ病対象者に生活習慣等の改善プログラムを実施し効果検証を行った。コントロール群が設定できていないが、生活習慣病改善等を含めたプログラム参加者は90%以上が3か月後も就業可能となっており、本プログラムを一般労働者等へアレンジし介入を実施することで疲労回復効果が得られる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Eguchi Akiko, Fukuda Sanae, Kuratsune Hirohiko, Nojima Junzo, Nakatomi Yasuhito, Watanabe Yasuyoshi, Feldstein Ariel E.	4. 巻 84
2. 論文標題 Identification of actin network proteins, talin-1 and filamin-A, in circulating extracellular vesicles as blood biomarkers for human myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 106-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2019.11.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 福田早苗、長尾早枝子、田中邦彦、横山美江	4. 巻 14
2. 論文標題 母乳中物質を用いた母親及び児の健康状態の関連研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本疲労学会誌	6. 最初と最後の頁 24-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 福田早苗、上田和希、中富康仁他	4. 巻 12
2. 論文標題 EAP研究所における復職支援SPICE修了者の特徴	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 関西福祉科学大学EAP研究所紀要	6. 最初と最後の頁 19-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 江口暁子、福田早苗
2. 発表標題 血中微粒子成分であるactin network proteinは慢性疲労症候群のバイオマーカーである
3. 学会等名 第42回分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田早苗、中川良、江口暁子
2. 発表標題 任意型健康診断参加者における疲労と健康診断結果の関連研究
3. 学会等名 日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田早苗・他8名
2. 発表標題 復職支援プログラムSPICE修了者の特徴解析
3. 学会等名 第26回産業ストレス学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	江口 暁子 (Eguchi Akiko) (00598980)	三重大学・医学系研究科・特任講師(研究担当) (14101)	
研究分担者	長見 まき子 (Nagami Makiko) (10388663)	関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授 (34431)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------