

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10638

研究課題名(和文) やせ型若年層における短期的・長期的な疾患発生メカニズムの解明

研究課題名(英文) The mechanism for short- and long-term risk of disease onset among underweight young adults

研究代表者

坂本 愛子 (SAKAMOTO, Aiko)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：00721854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：健康な若年層におけるやせの健康状態への影響を解明するため、やせに見られる生活習慣の特徴、やせと糖脂質代謝や高血圧との関連について検討を行った。やせ症例では運動頻度が少なく、甘味菓子類の摂取頻度が多かった。短期的な脂質代謝バランスに対して、特に女性のやせ症例では好ましくない影響があることが明らかとなり、また、ベースラインのBMI低値は、その後のLDLコレステロール値上昇に対する危険因子であった。さらに、若年層の持続的なやせが、将来的な高血圧発症の独立したリスクファクターとなりうる可能性も示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国のやせ傾向を認める若年層では、その背景に、運動頻度の減少や偏った食習慣が見られることが明らかとなり、脂肪量のみならず、筋肉量も減少していることが示唆され、持続するやせが、将来の健康状態に悪影響を及ぼす可能性が示された。この数年間は社会状況の影響もあり、運動頻度の減少などの生活環境の変化が全般的に見られやすいと推察され、今後、長期的な影響が懸念される。今回の結果は、定期的な健康診断を通じた適切な体重管理や、生活習慣に関する保健指導などの重要性を広く発信していく上で有用な知見と考える。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the influence of underweight on health condition among healthy young adults, we assessed lifestyle characteristics of underweight subjects, and we analyzed the association of low BMI with glycolipid metabolism and hypertension. Young individuals with low BMI were found to exercise less frequently and eat a sweet snack more frequently than those with normal or high BMI. Underweight had a short-term adverse impact on lipid metabolism, especially in young women. In addition, low BMI at baseline was a long-term predictor of LDL-cholesterol elevation. Furthermore, persistent low BMI was suggested to be independently associated with future risk of hypertension in young adults.

研究分野：衛生学および公衆衛生学分野関連

キーワード：やせ 若年層 公衆衛生

1. 研究開始当初の背景

肥満が高血圧や高脂血症、糖尿病と密接な関連があり、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子であることは周知の事実である。その一方で、近年では、若年層なかでも若い女性を中心に、偏ったボディイメージによる、やせ志向が目立ち、厚生労働省国民健康・栄養調査でも、20～30歳代女性のやせの増加傾向や、食事によるエネルギー摂取量の減少が見られており、やせが健康に及ぼす影響が懸念されている。

これまでの検討結果から、申請者は、健診受診者を対象とした検討で、運動頻度が少ないほど、やせの割合が増加することを明らかにした(Sakamoto A. AHA Scientific Sessions 2018)。このことは、現在の本邦におけるやせは、脂肪量のみならず、筋肉量も減少していることを示唆する。さらに、経年健診受診者を対象に、BMIで層別化した各群で、HDLコレステロールと中性脂肪の1年間での変化の相関を男女別に検討したところ、女性のやせ群のみ、HDLコレステロールの改善と中性脂肪の低下との間に、有意な相関を認めなかった(Sakamoto A. AHA Scientific Sessions 2018)。このことは、性別によって、やせのもたらす影響が異なることを示すとともに、BMI低値が脂質代謝に悪影響を及ぼす可能性を提起している。

近年、肥満パラドックスと呼ばれる概念が注目されている。これは、冠動脈疾患治療後の集団で、肥満症例は正常体重や低体重症例とくらべて、心臓死や全死亡のリスクが低い(Gruberg L. J Am Coll Cardiol, 2002)という報告を契機に提唱された、従来の常識とは矛盾する概念で、現在も議論が続いている。このほかにも、やせと健康障害については、肥満症例では脳卒中発症後の生存率が良い(Jackson RS. J Vasc Surg, 2012)、透析症例では低体重のほうが死亡率が高い(Kalantar-Zadeh K. Am J Epidemiol, 2012)などの報告が見られ、肥満パラドックスに影響を及ぼしうる要因として、筋肉量や栄養状態などが指摘されている(Stenholm S. Curr Opin Nutr Metab Care, 2008; Casas-Vara A. Nutrition, 2012)。しかしながら、これらの報告の大半は、すでに疾病を有する母集団、あるいは、疾患に対する治療後の母集団を対象としており、健康な若年層におけるやせに着目した検討結果はほとんど見られない。わが国からは、慢性心不全症例での検討において、高BMI群は低BMI群よりも、心臓死や心不全入院のリスクが低い(Komukai K. Circ J, 2012)といった報告が見られるものの、肥満パラドックスに関する本邦からの報告は必ずしも十分でなく、海外の報告と同様の検討結果が、わが国における検討でも得られるかどうかについては依然として不明な点も多い。

2. 研究の目的

若年層におけるやせが、将来的な各種疾患の発生やその後の転機に関与する可能性、さらに、そのメカニズムについて探索し、健康増進や予防戦略へのアプローチに有用な、やせに関する新たな指標を確立していくための基盤の構築を目指す。

具体的には、やせ型若年層にみられる食事や運動などの生活習慣の特徴、脂質代謝や糖代謝に対するやせの短期的な影響、および、各種疾患発生イベントに対するやせの長期的影響に焦点をあてながら、検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 東京大学保健センターで健康診断を受診した35歳未満の受診者のうち、研究にご承諾をいただいた症例を対象とした横断観察研究、コホート研究を行う。

(2) BMI 18.5 kg/m²未満を「やせ」、BMI 25.0 kg/m²以上を「肥満」と定義する。これまでの解析結果から、やせは全体の20%程度であり、女性に限定した場合は25%程度を占めている。

(3) 運動や食習慣に関する検討には、健康診断受診時に全受診者に対して実施している生活習慣調査の結果を用いる。この調査には、飲酒や喫煙習慣に加え、30分以上の運動頻度、居住形態、睡眠時間など詳細なデータが含まれており、食習慣では、欠食や外食頻度、さらに、米・肉・魚介類・卵・野菜・豆類・乳製品・海藻類・果物・加糖飲料・甘味菓子・スナック菓子といった品目別摂取頻度の調査結果がある。

(4) 糖脂質代謝パラメータに関する血液検査関連測定項目について、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、HbA1cなどの値は、通常の健診項目に含まれる。糖脂質代謝パラメータの経年変化率を算出する。

(5) やせの改善症例、非改善症例によって、検討結果が異なるかどうかの各種検証については、次年度の健診時点で、やせが改善したかどうかによって比較検討を行う。さらに、より長期間でのやせ改善群、非改善群でも同様に解析する。

(6) やせの程度による検討においては、やせ症例をBMI値によってサブグループ化し、検討結果に違いが見られるかどうかに関して解析を行う。

(7) 多変量解析の際は、年齢、性別に加えて、BMI変化も共変量とする。さらに、運動習慣や食習慣において、やせに特徴的な傾向が認められるものがあれば、その頻度や、関連する健診時の血液検査測定項目も共変量に追加した上で、多変量解析を実施する。

4. 研究成果

(1) やせにみられる生活習慣の特徴についての検討

食習慣では、朝食の欠食頻度は、やせ群と非やせ群の間で明らかな統計学的有意差を認めなかったものの、やせ症例では非やせ症例よりも、スナック菓子や甘いお菓子類の摂取頻度が有意に高く、食事バランスに課題のある可能性が示された。また、やせ症例では非やせ症例とくらべて、運動時間が有意に短く、座っている時間も長い傾向が見られた。さらに、若年層では運動頻度の減少に伴い、やせの割合の段階的な増加傾向が、中高年層と比較して顕著であることが示された。

これらの運動習慣・食習慣に関して、やせの改善群と非改善群の間で違いが見られるかどうか、さらなる比較検討を行った。やせの改善群と非改善群との間において、運動頻度には明らかな有意差を認めなかった。食習慣に関する解析を行ったところ、肉類や魚介類、卵、野菜の摂取頻度には両群間で明らかな有意差がなかった一方で、やせの非改善群では、加糖飲料や甘味菓子の摂取頻度が、やせ改善群よりも有意に多かった。続いて、やせの程度によって、食習慣に違いがあるかどうか検討したところ、今回の母集団においては統計学的有意差を認めなかった。

以上の解析結果をとおして、わが国の健康な若年層において、運動習慣や食習慣をはじめとした生活習慣の偏りが、やせ、すなわち、BMI 低値と密接に関わっていることが明らかとなった。

(2) やせと糖脂質代謝パラメータの経年変化の関連についての検討

初回健診時と次年度の健診時での BMI および糖脂質代謝パラメータの変化率の関連について検討を行ったところ、女性のやせ群および正常体重群では、BMI 変化率と HDL コレステロール値の変化率との間に有意な相関を認めなかった。これに対して、女性の肥満群と、男性のやせ群、正常体重群、肥満群では、BMI 変化率と HDL コレステロール値の変化率の間に、いずれも有意な負の相関関係が見られた。検討期間をさらに延長して同様の解析を行ったところ、女性の正常体重群では、BMI 変化率と HDL コレステロール値の変化率との間に有意な負の相関が見られるようになったものの、女性のやせ群では、引き続き、両者の間に統計学的な相関関係を認めなかった。

年齢、性別を共変量とした場合、ベースラインの BMI 低値は、その後の経過での LDL コレステロール値の増悪に対する独立した危険因子であった。さらに、BMI の変化を共変量に追加した場合も、ベースラインの BMI 低値は、LDL コレステロール値増悪の有意なリスクファクターであった。糖代謝に関し、HbA1c 値についても同様の解析を行ったところ、今回も母集団においては、LDL コレステロール値において見られたような結果は得られなかった。

これらの結果をとおして、健診受診若年症例において、ベースラインでの BMI 低値は、その後の LDL コレステロール値の増悪に対する独立した危険因子であることが明らかとなった。

(3) やせの血圧上昇への影響についての検討

続いて、若年層のやせが、その後の収縮期血圧上昇に対して影響を及ぼすかどうかについて、検討を行った。年齢や性別、BMI の変化を共変量とした多変量解析を行ったところ、ベースラインの BMI 低値は、その後の血圧上昇に対する独立した危険因子であった。さらにこれまでの検討結果から、やせ症例では運動頻度や甘味類の摂取頻度に偏りが見られる傾向が明らかになっていることから、運動頻度とベースラインの HbA1c 値を共変量に追加して同様の解析を行った。この場合においても、ベースラインの BMI 低値は、血圧上昇に対する有意なリスクファクターであることが明らかとなった。

以上の結果から、健康な若年層におけるやせが、将来的な収縮期血圧上昇に対して、好ましくない影響を及ぼす可能性が示された。

(4) やせの程度や改善の有無と高血圧発症との関連についての検討

健診初年度における若年層のやせ症例のみを対象として、次年度にやせが改善した群と、やせが改善しなかった群の 2 群に分けて、ベースラインの BMI 値と高血圧発症との関連について検討を行った。年齢、性別、BMI 変化、運動頻度、および、初年度の HbA1c 値を共変量とした場合、やせの非改善群では、ベースラインの BMI 低値が、その後の血圧上昇に対する独立した危険因子であった。その一方で、やせ改善群では、両者の間に明らかな統計学的関連を認めなかった。やせ症例において、BMI 低値の程度によって、その後の血圧上昇との関連に違いが見られるかどうかについても解析を行ったところ、明らかな関連を認めなかった。

続いて、やせが改善したかどうかの検討期間を延長し、健診初年度に続いて次年度もやせを認めたものの、その次の年度にやせが改善した症例まで対象を拡大して解析した。ベースラインの BMI 値と高血圧発症の関連について検討を行ったところ、持続的なやせを認める群では、初年度の BMI 低値が収縮期血圧上昇に対する独立した危険因子であり、この傾向はやせの持続期間が長いほうがより顕著であった。その一方で、次年度あるいはその次の年度にやせが改善した群では、初年度の BMI 値と収縮期血圧上昇の間に統計学的な関連を認めなかった。

これらの解析結果から、健康な若年層において、持続的な BMI 低値が将来的な高血圧発症に対する危険因子となりうることを示唆された。

今回の各種検討から得られた結果をとおして、わが国の健康な若年層のやせの背景には、運動不足や偏った食習慣などが見られることが明らかとなり、BMI 低値が脂質代謝異常に及ぼす影響、さらに、持続的なやせが将来的な高血圧発症に対する危険因子となりうる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 久末 直子、坂本 愛子、柳元 伸太郎、八尾 厚史	4. 巻 71
2. 論文標題 SARS-CoV-2を含む多種ウイルス迅速抗原同定定性検査キットの有用性に関する検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 712-718
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14932/jamt.22-20	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 坂本 愛子	4. 巻 24
2. 論文標題 特集 循環器疾患バイオマーカー 有用性と可能性 識る10【Expertise】IgG4 は冠動脈疾患のバイオマーカーになるか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart View	6. 最初と最後の頁 980-984
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18885/HV.0000000320	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 坂本 愛子、柳元 伸太郎、細井 恩、小室 一成
2. 発表標題 教職員健診受診若年層における、やせと生活習慣および高血圧リスクに関する検討
3. 学会等名 第59回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aiko Sakamoto, Kenichi Aizawa, Kohei Uemura, Issei Komuro, Yutaka Matsuyama, Ryoza Nagai
2. 発表標題 Increased Serum Immunoglobulin G4 Level is a Novel Predictor of Cardiovascular Events Independent of Established Risk Factors: Results from the REAL-CAD Study
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aiko Sakamoto, Shintaro Yanagimoto, Kimie Tanaka, Issei Komuro, Kazuhiko Koike
2. 発表標題 Low Body Mass Index Independently Predicts Future Risk of Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Apparently Healthy Women
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiko Sakamoto, Masae Uehara, Jiro Ando, Issei Komuro
2. 発表標題 Computed Tomography Attenuation of Pericardial but Not Intrathoracic Fat is a Novel Predictor of Long-term Cardiovascular Events Independent of Fat Volume
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 愛子
2. 発表標題 会長特別企画11: 冠動脈瘤を原点から知る 「IgG4関連心血管病変 - 冠動脈瘤・冠動脈周囲炎の視点から - 」
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------