

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24258

研究課題名(和文)胎児期からの慢性炎症予防戦略および食事・ストレスの関わりについての疫学研究

研究課題名(英文)Epidemiological study on prevention of chronic inflammation from fetal period and relation between diet and stress

研究代表者

釜野 桜子(KAMANO, Sakurako)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・講師

研究者番号：00612574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、コホート研究に参加している日本人中高年を対象に、成人後の食事を含む生活習慣の慢性炎症への影響および出生情報と食事やストレスとの慢性炎症に対する相互作用を明らかにすることを目的とした。

研究の結果、男性において朝食欠食および短時間睡眠と、慢性炎症と関連するメタボリック症候群との有意な正の関連がみられた。また、血清高感度CRP値をアウトカムとした解析では、低出生体重群で総エネルギー摂取量が多いと血清高感度CRP値が高いという交互作用が有意であった。このことから、低出生体重と慢性炎症との関連に食要因が関わっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、日本人中高年を対象に胎児期環境および成人後の食事・ストレス状況の慢性炎症状態への相互作用を検討したものである。

研究の結果、特に男性における朝食欠食と短時間睡眠がメタボリック症候群と関連する可能性があること、低出生体重で生まれても、エネルギー摂取量を過剰にしないよう気を付けることで慢性炎症を抑えうる可能性が示唆された。これらの結果より、胎児期や出生直後の環境だけでなく、成人までの食事などの生活習慣がその後の慢性炎症やそれに伴う疾患の予防に役立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to determine the effect of lifestyle, including diet, on chronic inflammation in adulthood and the interaction of birth characteristics with diet and stress on chronic inflammation in middle-aged and older Japanese population. The results of the study showed a significant positive association of breakfast deprivation and short sleep duration with metabolic syndrome (related chronic inflammation) in men. In the analysis of serum high sensitivity (hs)-CRP levels, there was a significant interaction between higher total energy intake and higher serum hs-CRP levels in the low birth weight group. This results suggest that dietary factors may be involved in the association between low birth weight and chronic inflammation.

研究分野：疫学

キーワード：慢性炎症 メタボリック症候群 栄養 朝食欠食 睡眠時間 出生体重

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、DOHaD 仮説により、胎児期の低栄養状態（低出生体重等に反映される）が生活習慣病のリスクとなることが徐々に明らかになりつつある。また、成人になるまでの食習慣を含む生活習慣やストレス状況は生活習慣病の予防に重要であると考えられている。よって、生活習慣病発症のリスクである慢性炎症状態と出生情報や食事、ストレスとの関わりを明らかにすることは、その後の健康維持のために重要な知見となる。

メタボリック症候群は、肥満、高血圧、耐糖能障害、脂質異常症（中性脂肪高値、HDL 低値）などの危険因子が集積する状態のことで、心血管疾患等のリスクが上昇することが知られている。また、メタボリック症候群と慢性炎症のメカニズムは関連しており、慢性炎症の病態解明に寄与すると考えられている。朝食を欠食すると、概日リズムが乱れ様々な悪影響を及ぼすことが報告されている。睡眠時間もまた概日リズムに影響するため、朝食欠食と睡眠時間のメタボリック症候群に対する相互作用を検討することも重要であると考えられる。

低出生体重と炎症との関連についての検討は多くない (deRosset L, et al., Ann Epidemiol. 2015)。いくつかの研究では、出生時体重と成人期の CRP との間に統計的に有意な逆相関が認められたが、その関連を食要因が修飾するかどうかについての研究は少ない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、朝食摂取状況を含む食事や睡眠時間について慢性炎症と関連するメタボリック症候群への影響を男女別に検討し、またそれらの組み合わせの影響を検討することであった。また、慢性炎症の指標である血清高感度 CRP 値をアウトカムとし、胎児期環境の指標である出生体重と食要因との交互作用を検討した。

### 3. 研究の方法

#### **研究1：メタボリック症候群と食事および睡眠時間についての研究**

日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) の参加者 (35~69 歳) のうち、解析に使用したデータの欠損、既往歴のある者等を除外した、29799 名のベースラインデータを男女別に解析した。朝食摂取状況を含む食要因、睡眠時間、主観的ストレス、既往歴やその他の生活習慣は自記式質問票にて尋ねた。メタボリック症候群の判定には、NCEP ATP III revised definition のアジア人向けの基準を一部改変（腹囲の代わりに BMI を使用）して用いた。統計解析は多変量ロジスティック回帰分析を用い、交絡因子を調整した朝食欠食ならびに睡眠時間とメタボリック症候群（およびその構成因子）との関連を解析した。モデル 1 は年齢と調査地区を調整し、モデル 2 はさらに教育レベル、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動量、総エネルギー摂取量、閉経年齢（女性のみ）を調整した。モデル 3 では BMI を追加調整した。朝食欠食・睡眠時間の組み合わせとメタボリック症候群との関連についても検討した。

#### **研究2：血清 CRP 値に対する出生体重と食要因との交互作用についての研究**

J-MICC Study 徳島地区の参加者 (出生情報があり血清高感度 CRP 値を測定した者) のうち、解析に使用したデータの欠損、既往歴のある者等を除外した、1369 名を対象に解析した。出生体重は、< 2500g, > 2500g の 2 カテゴリーとした。慢性炎症の指標である血清高感度 CRP 値をアウトカムとし、重回帰分析を用いて出生体重と食要因 (エネルギーや各種栄養素摂取量) との交互作用を検討した。交絡因子として、性別、年齢、調査グループおよび BMI を調整した。

### 4. 研究成果

#### **研究1**

慢性炎症の病態解明に寄与すると考え、メタボリック症候群をアウトカムとして解析を行った。曝露要因は食事要因のうち朝食摂取状況（摂取の有無）、また睡眠時間（短時間、中程度、長時間）やその他の生活習慣要因を検討した。結果、対象者のほとんどが朝食摂取者であり、短時間睡眠者は約 12%、長時間睡眠者は約 18%であった。統計解析の結果、朝食欠食と睡眠時間（特に短時間睡眠）がメタボリック症候群の有病率と関連していることを見出した (Table 1, 2)。男女別に解析すると、女性より男性の方が関連は強く、男性においてメタボリック症候群の有病率が高いことやハイリスクな生活習慣者の割合が高いことが理由として示唆された。主観的ストレスの影響を検討したところ、これらの関係を修飾してはいなかった。また食事全体の質スコア（栄養パターン）を算出し、解析結果を修飾するか検討を行ったところ、男性において朝食欠食とメタボリック症候群との正の関連は、健康的な栄養パターンを調整すると減弱した。一方、栄養パターンは睡眠時間の結果には影響はなかった。このことから、朝食欠食とメタボリック症候群の正の関連は一部、食事の質を介していることも示唆された。

Table 1: 朝食欠食とメタボリック症候群との関連

	男性		女性	
	朝食摂取者 (6-7 日/週)	朝食欠食者 (0-5 日/週)	朝食摂取者 (6-7 日/週)	朝食欠食者 (0-5 日/週)
	(n = 12931) OR	(n = 1982) OR (95% CI)	(n = 13385) OR	(n = 1501) OR (95% CI)
<b>メタボリック症候群</b>				
モデル 1	1	1.29 (1.15-1.45)	1	1.15 (0.95-1.37)
モデル 2	1	1.26 (1.12-1.42)	1	1.00 (0.82-1.21)
<b>肥満 (BMI ≥25kg/m<sup>2</sup>)</b>				
モデル 1	1	1.13 (1.02-1.25)	1	1.20 (1.05-1.37)
モデル 2	1	1.15 (1.03-1.28)	1	1.18 (1.02-1.36)
<b>血圧高値</b>				
モデル 1	1	1.11 (1.00-1.23)	1	0.94 (0.84-1.07)
モデル 2	1	1.19 (1.07-1.33)	1	0.94 (0.82-1.06)
モデル 3	1	1.16 (1.04-1.30)	1	0.88 (0.77-1.00)
<b>中性脂肪高値</b>				
モデル 1	1	1.34 (1.21-1.49)	1	1.23 (1.04-1.45)
モデル 2	1	1.21 (1.09-1.36)	1	1.05 (0.88-1.25)
モデル 3	1	1.18 (1.05-1.32)	1	0.98 (0.82-1.18)
<b>低HDLコレステロール</b>				
モデル 1	1	1.41 (1.18-1.67)	1	1.20 (1.00-1.44)
モデル 2	1	1.20 (0.99-1.43)	1	1.08 (0.89-1.31)
モデル 3	1	1.16 (0.96-1.39)	1	1.03 (0.84-1.25)
<b>血糖高値</b>				
モデル 1	1	1.08 (0.98-1.20)	1	1.21 (1.05-1.39)
モデル 2	1	1.08 (0.97-1.20)	1	1.17 (1.00-1.35)
モデル 3	1	1.05 (0.94-1.17)	1	1.11 (0.96-1.29)

OR, オッズ比; 95% CI, 95% 信頼区間

Table 2: 睡眠時間とメタボリック症候群との関連

	男性			女性		
	<6時間/日	>6時間 and <8時間/日	≥8時間/日	<6時間/日	>6時間 and <8時間/日	≥8時間/日
	(n = 1510) OR (95% CI)	(n = 10133) OR	(n = 3270) OR (95% CI)	(n = 2169) OR (95% CI)	(n = 10540) OR	(n = 2177) OR (95% CI)
<b>メタボリック症候群</b>						
モデル 1	1.27 (1.12-1.44)	1	1.02 (0.93-1.13)	1.15 (0.98-1.34)	1	1.10 (0.95-1.27)
モデル 2	1.28 (1.12-1.45)	1	1.02 (0.92-1.12)	1.13 (0.96-1.32)	1	1.07 (0.93-1.24)
<b>肥満 (BMI ≥25kg/m<sup>2</sup>)</b>						
モデル 1	1.40 (1.24-1.56)	1	0.91 (0.83-1.00)	1.31 (1.16-1.47)	1	1.03 (0.91-1.16)
モデル 2	1.40 (1.25-1.57)	1	0.92 (0.84-1.01)	1.28 (1.13-1.44)	1	1.02 (0.90-1.14)
<b>血圧高値</b>						
モデル 1	1.08 (0.96-1.21)	1	1.13 (1.03-1.23)	1.05 (0.95-1.16)	1	1.04 (0.94-1.15)
モデル 2	1.10 (0.98-1.23)	1	1.12 (1.03-1.22)	1.05 (0.95-1.16)	1	1.04 (0.94-1.15)
モデル 3	1.01 (0.90-1.14)	1	1.19 (1.09-1.31)	1.01 (0.91-1.13)	1	1.06 (0.95-1.18)
<b>中性脂肪高値</b>						
モデル 1	1.04 (0.92-1.17)	1	1.14 (1.04-1.25)	0.92 (0.79-1.07)	1	1.16 (1.01-1.34)
モデル 2	1.04 (0.92-1.18)	1	1.13 (1.03-1.24)	0.91 (0.78-1.06)	1	1.16 (1.01-1.33)
モデル 3	0.96 (0.84-1.09)	1	1.21 (1.10-1.33)	0.87 (0.75-1.02)	1	1.20 (1.04-1.38)
<b>低HDLコレステロール</b>						
モデル 1	0.99 (0.80-1.22)	1	0.97 (0.83-1.14)	1.13 (0.96-1.33)	1	1.23 (1.06-1.43)
モデル 2	0.98 (0.79-1.21)	1	0.99 (0.84-1.16)	1.10 (0.93-1.30)	1	1.22 (1.05-1.41)
モデル 3	0.90 (0.73-1.12)	1	1.04 (0.88-1.23)	1.05 (0.89-1.24)	1	1.26 (1.08-1.46)
<b>血糖高値</b>						
モデル 1	1.15 (1.02-1.29)	1	0.94 (0.87-1.03)	0.97 (0.86-1.10)	1	1.07 (0.96-1.20)
モデル 2	1.15 (1.03-1.29)	1	0.93 (0.86-1.01)	0.96 (0.85-1.09)	1	1.06 (0.95-1.19)
モデル 3	1.10 (0.97-1.23)	1	0.96 (0.88-1.05)	0.93 (0.82-1.06)	1	1.08 (0.96-1.22)

OR, オッズ比; 95% CI, 95% 信頼区間

## 研究 2

慢性炎症の指標である血清高感度 CRP 値をアウトカムとし、胎児期環境の指標である出生体重と食要因との交互作用を検討した。結果、低出生体重群で総エネルギー摂取量が多いと高感度 CRP 値が高いという交互作用が有意であった ( $P$ -interaction = 0.049, Figure 1)。主観的ストレスはこれらの影響を修飾していなかった。このことから、低出生体重で産まれると総エネルギー摂取量の多さと相互作用して慢性炎症状態を引き起こしやすい可能性が考えられた。

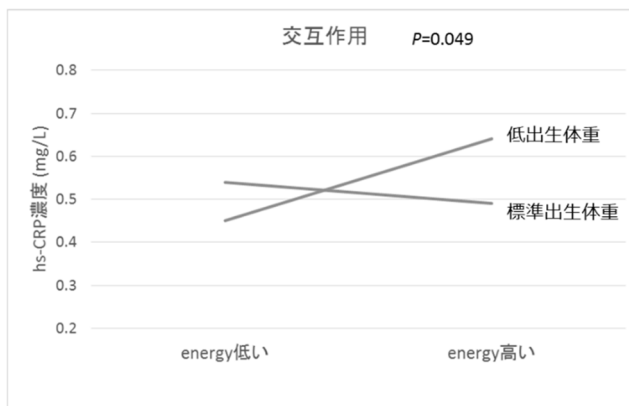


Figure 1: 高感度 CRP 値に対する出生体重とエネルギー摂取量の交互作用

まとめと今後の展望：

今回の検討で、特に男性において朝食欠食と短時間睡眠がメタボリック症候群および慢性炎症と関連する可能性があること、低出生体重で産まれても、エネルギー摂取量を過剰にしないよう気を付けることで慢性炎症を抑えうる可能性が示唆された。慢性炎症は今回検討したメタボリック症候群だけでなく、がんや循環器疾患およびそれらによる死亡率に寄与しうるため、今後、それらと食要因、出生情報や生活習慣との関連を検討していく必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 釜野 桜子、上村 浩一、有澤 孝吉
2. 発表標題 朝食欠食および睡眠時間とメタボリック症候群との関連:J-MICC Study
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 釜野 桜子
2. 発表標題 母親の妊娠期間中の特性および3歳児の食習慣と児の体格との関連
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 釜野 桜子、有澤 孝吉、NGUYEN TIEN VAN、上村 浩一、for the J-MICC Study Group
2. 発表標題 朝食欠食および睡眠時間とメタボリック症候群との関連:J-MICC Study
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

J-MICC STUDY (日本多施設共同コホート研究)  
<http://www.jmicc.com/>

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