

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590809

研究課題名(和文) 老化制御に関するポピュレーションベース追跡研究

研究課題名(英文) The follow-up study on aging regarding energy consumption by population approach

研究代表者

西尾 信宏 (NISHIO, NOBUHIRO)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00278631

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者のQOL維持および介護負担が問題になっている。老化促進および緩和に関連する因子の特定と、その因子を活用した対策が期待されるが、現在まで老化促進・緩和を特定する確実なバイオマーカーは知られていない。カロリー制限(CR)の老化防止効果や、健康寿命増大は、霊長類においては确实視されており、いくつかの血中因子の変動が見られる。ヒトのボランティア群においても同様な変化が見られる。今回地域一般地域住民の方においても摂取エネルギーと血中因子に同様な変化が見られるかを観察することを目的に、同意をいただいた方を対象に精密な栄養調査を行い、摂取エネルギーを計算するとともに、血中因子の変動を探索した。

研究成果の概要(英文)：QOL maintenance and care burden of the elderly has become a problem. Specific and factors related to accelerated aging and relaxation, but measures utilizing the factor is expected reliable biomarkers for identifying senescence accelerated and mitigation to date is not known. And anti-aging effects of calorie restriction (CR), healthy life expectancy increase, in the primates are almost certain, change of some of the blood factor is seen. Also similar changes in the volunteer group of people I seen. The purpose of it is also to observe whether seen a similar change in energy intake and blood factor in the direction of this regional general local residents, to perform precise nutrition survey of those who have received the consent, to calculate the energy intake as well as to explore the variation of the blood factors.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：エネルギー制限 食事調査

## 1. 研究開始当初の背景

20世紀初頭、米国の MaCay はラットに実施したカロリー制限 (CR) が平均寿命と最長寿命を延長し、慢性変性疾患を抑制または軽減することを示す最初の科学的データを発表した。以来多くの動物実験の研究から「自由摂食 (ad libitum) 時よりも少なく、かつ栄養失調とならない程度のカロリー摂取量の削減」と定義されたカロリー制限 (CR) がマウス等において老化を遅らせ最長寿命を延長し、発がんやほとんどの慢性疾患の発症を予防する上で有効であることが示されてきた。このように適切な栄養を摂取して実施する CR が健康に与える有益な効果について科学的根拠が蓄積している反面、日本をはじめとする先進国や発展途上国では、カロリーの過剰摂取やデスクワーク中心の生活習慣が原因となって肥満や糖尿病が広まっている。我が国では急速に高齢化が進展するとともに、寝たきりや認知症の高齢者が急速に増加し、高齢者の QOL および介護が問題となっている。こうした中で地域においても健康寿命の延長という観点から老化因子の特定と予防対策への活用が期待されている。CR の老化防止効果や生活習慣病罹患減少、健康寿命増大は、霊長類 (サル) についても報告されている。またヒトの CR ボランティア群においては、体脂肪量の減少等、虚血性心疾患危険因子の改善が認められている。また CRP 値や TNF- $\alpha$  値の低下が認められている。また CR を実施しているグループでは、血中 TGF- $\beta$  の低下、血中ペントシジンの低下、血清 T3 濃度低下等動物実験と近似する傾向が報告されている。一方現在までヒトの一般集団における CR の効果については研究がなく、短期・少人数のボランティアの知見にとどまっている。現在まで老化を特定する確実なバイオマーカーは知られていないが、上述の項目はヒトにおいても動物レベルにおいてもエネルギー制限に関連する可能性があり、すなわち老化抑制と関連する因子である可能性がある。一方 CR によるヒトの老化防止効果等を検証するにあたり、ランダム化比較臨床試験においてヒトに長期的な CR を行うことは極めて困難である。またどの程度のエネルギー制限がヒトの寿命延長に効果があるかは決定されていない。ヒトについても 30%あるいはそれ以上の CR を行った報告もあるが、10~20%程度の CR は、各栄養素の基準 1 日摂取量値が保たれていれば、自由摂食時に対して正常で健全なレベルのエネルギー摂取とみなされ、健康で活動的な生活がおくれると言われている。この程度のエネルギー制限 (低摂取) は、一般の市民においてもみられる状態であり、実際かつて沖縄の住民は平均的な日本人より低いカロリーを摂取しており、脳卒中や心臓

病、がんの死亡率が低く、他県に比べて 100 歳以上の長寿者が多いと報告された。代表研究者は動物実験により、カロリー制限が動物の ADL を向上させること、およびアレルギー症状が抑制されることを報告してきた。これらの経験より地域において食事調査により住民の栄養摂取状況とエネルギー摂取を測定し、血中 CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、アディポネクチン、血清 T3 濃度等の各種血液指標との関連を解析するとともに、エネルギー摂取とがん、循環器疾患罹患との関連について客観的なデータが求められていると考えた。

## 2. 研究の目的

地域において食事調査により住民の栄養摂取状況とエネルギー摂取を測定し、血中 CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、ペントシジン、血清 T3 濃度等の各種血液指標との関連を解析するとともに、エネルギー摂取とがん、循環器疾患罹患の関連についてさらに精度の高い追跡研究による客観的なデータが求められていると考え、本研究を企画した。調査予定地域において大規模住民健診を実施している健診機関の協力を得て、健診と同日に食事調査を実施する。また血清 T3 濃度、ペントシジン、CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  1 などエネルギー摂取に関連すると考えられる指標を測定し、食事調査より得られる個々のエネルギー摂取量とこれらの指標の相関を一般地域住民のレベルで明らかにする。また同意が得られた者については過去の血液検査結果および前記以外の過去の研究において利用後同意を得て凍結保存されていた血清を利用して血中エネルギー制限関連項目を測定する。このように複数回血中因子を追跡的に測定することにより、エネルギー関連血中因子の時系列での変化、およびデータの再現性と信頼性を確認でき、老化制御因子の確立へつなげる知見の確認を期待できる。同様に過去の栄養調査の結果を収集し、また対象者について地域医療機関と保健所の協力を得て追跡調査を行い、観察期間におけるがん罹患および脳卒中、急性心筋梗塞、突然死等の循環器疾患罹患を把握し、罹患者のエネルギー摂取状況との関連を検討する。

エネルギー制限がヒトに及ぼす影響を検証するにあたり、ランダム化比較臨床試験により長期的な CR を行うことはきわめて難しい。欧米においてもヒトの CR についての研究は小規模または短期間の観察によるものが多く、また調査対象者も若年層が多い。その成果も限定的と言える。アカゲザルのように長命の哺乳類に CR を行い、老化に対する影響を検討する研究も行われているがその効果を判定するには 20 年以上

を要している。一方 CR がヒトに及ぼす有用な効果については強い期待と関心が寄せられている。

本研究はランダム化比較臨床試験ではないが、精度の高い食事調査を利用して個々の摂取カロリーを求め、CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、血中ペントシジン、血清 T3 濃度などエネルギー摂取に関連すると考えられる指標との関連を追跡研究により検討する、他に類を見ないものである。このような追跡研究は、本地域のように住民の協力を得て坂田（連携研究者）ら多くの研究者・協力者が JACC study や動脈硬化基金研究など重要な疫学調査を実施してきたエリアで初めて実施可能となると言える(文献 7)。精密な食事調査はその実施が容易ではなく、ヒトにおいてエネルギー（カロリー）摂取について介入を行うことは極めて困難である。このような精密な食事調査も本地域のような協力体制が確立している地区ではじめて可能と考えられる。人種差および社会習慣の差異も勘案すると日本人の一般集団を対象とした研究によりエネルギー摂取状況が血中指標で示されるならば、わが国の健康増進のためにエネルギー制限を普及させる上でその有用性はきわめて大きい。

### 3. 研究の方法

和歌山県 H 町において同意を得た健診参加者を対象に DHQ（自記式食事歴法質問票）を用いて栄養調査を行う。DHQ は摂取カロリーについても信頼性と妥当性が明らかにされている。食事調査は、期間内に 2 回行い、また同意を得たものについては同じく DHQ を利用した過去の栄養調査結果より摂取エネルギーを収集することにより、長い期間にわたるエネルギー摂取状況を高い信頼性で把握できる。エネルギー制限に関連すると報告された指標（血清 T3 濃度、ペントシジン、TNF- $\alpha$  等）を測定し、また同意が得られた者については過去の血液検査結果および過去の研究において利用後凍結保存されていた血清を利用して血中エネルギー制限関連項目を測定する。このように複数回血中因子を測定することにより、エネルギー関連血中因子の変化、およびデータの再現性と信頼性を確認でき追跡研究により老化制御因子の確立へつなげる知見を収集した。

### 4. 研究成果

ヒトにおいても実験動物同様に、エネルギー制限により、老化の防止、寿命の延長効果があると考えられている。動物においてはエネルギー制限により TNF- $\alpha$ 、T3 等の変化が観察されている。ヒトの一般集団にお

いては介入によるエネルギー制限は困難であるため、地域住民を対象に調査紙を用いた摂取エネルギー測定および各種エネルギー制限関連項目との関連を検討した。現在も解析中であるが、TNF- $\alpha$  と摂取エネルギーが関連する傾向がみられた。またに高感度 CRP およびアディポネクチンが関与している可能性がみられた。

### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

西尾 信宏 ( NISHIO NOBUHIRO )

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号: 00278631

#### (2) 研究分担者

竹下 達也 ( TAKESHITA TATSUYA )

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20150310

北野 尚美 ( KITANO NAOMI )

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号: 40316097

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：

