

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 19 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790688

研究課題名（和文）小児期のサーカディアンリズム・メラトニンと成長や肥満に関する研究

研究課題名（英文）Circadian rhythms and endogenous melatonin in childhood in relation to growth and obesity

研究代表者

和田 恵子（WADA KEIKO）

岐阜大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00532673

研究成果の概要（和文）：

幼児約 600 名、学童約 2500 名を対象に、体格、出生時状況、生活リズム、睡眠の質、夜間照明の強さ、食習慣、運動習慣、行動情緒、生活環境、育児環境、親の身体的、精神的特徴等の情報収集と早朝尿の採取を行った。学童の一部では、健康診断の結果から、肥満・メタボリックシンドロームなどの情報を得た。生活習慣アンケート、尿中ホルモン測定値、健康診断の結果を分析し、小児期での内因性メラトニンと体格、精神的因子、睡眠等の生活環境要因との関連を評価した。

研究成果の概要（英文）：

Subjects were about 600 preschoolers and 2,500 elementary school students. Information related to children's height, weight, birth weight and lifestyles including sleep, light exposure at night, diet, physical activity, behavior problems, the time in front of screens, passive smoking, and mother's anthropometric and psychological characteristics was obtained from parent or self-administered questionnaires. At the same time, parents provided their children's first-void morning urine for measurements of 6-sulfatoxymelatonin. Among some children, overweight and metabolic syndrome were diagnosed by health checkup. We assessed the association of sex, age, body mass, sex steroid hormones, and lifestyle factors with the levels of melatonin in children. We also aimed to investigate whether endogenous melatonin was associated with the parameters of sleep and behavioral problems.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000 円	990,000 円	4,290,000 円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学、サーカディアンリズム

## 1. 研究開始当初の背景

松果体ホルモンであるメラトニンは、サーカディアンリズムの調節作用、催眠作用をもつとされており、睡眠と密接に関係する。メラトニンの分泌は太陽光への暴露に

より左右されるとされ、夜間が分泌のピークである。メラトニン分泌を規定する他の生活環境要因はまだよくわかっていない。メラトニンの原料は食事からのトリプトファンとされるが、高トリプトファン食を

含め、食事とメラトニンの関連は明らかでない。また、運動により分泌が促進されると期待されているがよくわかっていない。出生時要因、受動喫煙などの生活環境によりメラトニン値が左右される可能性もある。よって、内因性メラトニンに関連する生活環境要因に関する疫学研究は重要である。また、小児で内因性メラトニンを測定できた研究は極めて少ない。

成長ホルモンは、夜間睡眠時に分泌のピークをもつホルモンで、体格の成長を導くとともに、性腺発育促進作用をもち思春期の発来に関与する。小児期の睡眠は、成長ホルモンの分泌、体格の成長や二次性徴に必須かつ重要な因子であるのだが、小児期の睡眠時間、睡眠の質、睡眠時の環境などの事項が実際に成長ホルモンの分泌にどのように関わるかはあまりわかっていない。睡眠だけでなくサーカディアンリズム全体が小児期の成長に関与する可能性もある。今までにも、実験的なメラトニン投与による成長ホルモン亢進作用や性腺抑制作用が報告されており、サーカディアンリズムの示す指標であるメラトニンが直接的、間接的に成長ホルモン、体格の成長や二次性徴に影響を及ぼすかもしれない。しかしながら、疫学的にメラトニンと成長ホルモンや性成熟の関連をしらべた研究は少ない。

小児期の肥満が成人期の肥満やメタボリックシンドロームにつながることから、その予防は重要である。また、成人期の肥満に関連した生活習慣や嗜好の多くが小児期より始まっている。高脂血症や高インスリン血症を有する肥満児では既に動脈の内皮障害も確認されている。小児期に生活習慣病の発症を規定する要因を調査する意義は高い。

近年、成人を中心に睡眠と肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化性疾患との関連が指摘されている。例えば、睡眠時無呼吸症候群と血圧値との関連、睡眠時間と心血管疾患との関連などが報告されている。さらに、睡眠を含めたサーカディアンリズム全体が肥満やメタボリックシンドロームに関与する可能性もあるが詳細はわかっていない。近年、サーカディアンリズムの示す指標であるメラトニンと糖尿病やメタボリックシンドロームとの関連も報告されている。メラトニンがサーカ

ディアンリズムと肥満・メタボリックシンドロームを結びつける機序に係るかもしれない。小児期でサーカディアンリズム・メラトニンが肥満やメタボリックシンドロームに及ぼす影響を調査した研究は少ない。

2010年より、国内でもメラトニンは不眠症の治療薬として成人で使用され始めており、睡眠と関連したリラックス作用などの精神効果も期待されている。しかしながら、小児において行動情緒といった精神的因子と内因性メラトニンの関連を示す報告は少ない。

## 2. 研究の目的

小児期においてメラトニンの分泌に関連する生活環境要因、メラトニンと成長ホルモンの相互作用、サーカディアンリズム・メラトニンが体格の成長・二次性徴・精神的因子に及ぼす影響、肥満・メタボリックシンドローム等の疾患への影響について検討すること。

## 3. 研究の方法

学童を対象とした研究として、各年、小学4年生と小学1年生の約1200名に対して調査を行った。生活リズム、睡眠の質、夜間照明の強さ、食習慣、運動習慣、行動情緒、出生時状況、生活環境等の情報収集と早朝尿の収集を行った。小学4年生は、同時に健康診断（身体測定、血圧測定、空腹時採血等）が行われていたので、そのデータも入手した。

幼児を対象とした研究では、各年、ある幼稚園に通う3～6歳児約300名と、平成24年度には卒園児約100名も対象に調査を行い、保護者アンケートと早朝尿の採取を行った。

生活リズムについては、起床・就寝時間、昼寝時間、食事の摂取時刻、活動時間などを取り上げた。睡眠習慣について、養育者に尋ねる Sleep habits questionnaire の項目や本人の自覚症状（不眠症状、昼間の眠気）、夜間照明の強さなどを評価した。テレビ・ビデオの視聴時間も聴取した。

食習慣は、申請者らがすでに開発した食事摂取頻度調査を用いて把握した。また、食行動に関する項目（食べる速さ、孤食、朝食摂取の有無）も調査した。

運動習慣については、学童ではBoothらがSPANSの調査で用いた質問紙(J Sci Med Sport 2005)を利用した。

行動情緒について、幼児・小学生低学年向けにはSDQ (the Strengths and Difficulties Questionnaire)を用いて評価した。小学生高学年では、Berlesonらの開発したうつ尺度であるDSRS (Depression Self-Rating Scale for Children)を用いた。

幼児の対象では、同幼稚園で過去に生活習慣と内因性・外因性ホルモンやアレルギーに関する研究を行っており、この時得られた尿検体にて測定したメラトニンの代謝物である6-sulfatoxymelatonin値と身体特徴、行動特徴、性ホルモンレベル、生活環境要因、精神的因子等との関連を評価した。

#### 4. 研究成果

内因性メラトニン値が、児の年齢や体格により左右される一方で、睡眠の質、睡眠時間、就寝時の寝室の明るさ、座位生活時間、受動喫煙との明らかな関連はみられなかった(Ann Epidemiol. 2013;23(2):60-5)。

内因性メラトニン値が低い児で、行動的問題(特に多動性)が多くみられた(Ann Epidemiol. 2013 (in press))。

小児において、内因性メラトニンに関連する体格や生活環境要因についての研究、内因性メラトニンが児の行動に及ぼす影響を調べた疫学研究は極めて少ないため、本研究から得られた知見の意義はとて高い。今後、得られた検体でメラトニンの測定をすすめ、アンケート情報やメタボリックシンドロームや動脈硬化指標との関連などについて検討していく予定である。

#### 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 13 件)

1. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Watanabe K, Ando K, Nagata C. Associations of endogenous melatonin and sleep-related factors with behavioral problems in preschool Japanese children. Ann Epidemiol. 2013 (in press) 査読有
2. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Masue T, Watanabe K, Ando K, Nagata C. Associations of urinary 6-sulfatoxymelatonin with demographics, body mass, sex steroids, and lifestyle factors in preschool Japanese children. Ann Epidemiol. 2013 Feb;23(2):60-5. 査読有
3. Wada K, Nagata C, Nakamura K, Iwasa S, Shiraki M, Shimizu H. Light exposure at night, sleep duration and sex hormone levels in pregnant Japanese women. Endocr J. 2012 May 31;59(5):393-8. 査読有
4. Tsuji M, Tamai Y, Wada K, Nakamura K, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K, Nagata C. Associations of intakes of fat, dietary fiber, soy isoflavones, and alcohol with levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women. Cancer Causes Control. 2012 May;23(5):683-9. 査読有
5. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Masue T, Ando K, Nagata C. Associations of birth weight and physical activity with sex steroids in preschool Japanese children. Cancer Causes Control. 2012 Feb;23(2):231-8. 査読有
6. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Watanabe K, Ando K, Nagata C. Seaweed intake and urinary sex hormone levels in preschool Japanese children. Cancer Causes Control. 2012 Feb;23(2):239-44. 査読有
7. Tsuji M, Nakamura K, Tamai Y, Wada

- K, Sahashi Y, Watanabe K, Ohtsuchi S, Ando K, Nagata C. Relationship of intake of plant-based foods with 6-n-propylthiouracil sensitivity and food neophobia in Japanese preschool children. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Jan;66(1):47-52. 査読有
8. Masue T, Wada K, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K, Deguchi T, Nagata C. Associations of urinary 6-sulfatoxymelatonin with biomarkers related to cardiovascular disease in Japanese women. *Metabolism.* 2012 Jan;61(1):70-5. 査読有
9. Nagata C, Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Shimizu H. Associations of physical activity and diet with the onset of menopause in Japanese women. *Menopause.* 2012 Jan;19(1):75-81. 査読有
10. Tamai Y, Wada K, Tsuji M, Nakamura K, Sahashi Y, Watanabe K, Yamamoto K, Ando K, Nagata C. Dietary intake of vitamin B12 and folic acid is associated with lower blood pressure in Japanese preschool children. *Am J Hypertens.* 2011 Nov;24(11):1215-21. 査読有
11. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Sahashi Y, Watanabe K, Ohtsuchi S, Yamamoto K, Ando K, Nagata C. Seaweed intake and blood pressure levels in healthy pre-school Japanese children. *Nutr J.* 2011 Aug 10;10:83. 査読有
12. Sahashi Y, Tsuji M, Wada K, Tamai Y, Nakamura K, Nagata C. Validity and reproducibility of food frequency questionnaire in Japanese children aged 6 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2011;57(5):372-6. 査読有
13. Nagata C, Wada K, Nakamura K, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Associations of body size and reproductive factors with circulating levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women. *Cancer Causes Control.* 2011 Apr;22(4):581-8. 査読有
- [学会発表] (計 5 件)
1. 和田恵子, 中村こず枝, 辻美智子, 玉井裕也, 渡辺香織, 大土早紀子, 山本景子, 安藤京子, 永田知里, 幼児期のテレビ視聴時間と行動的問題の関連」日本癌学会学術総会、大阪、2013/1/24-26
2. 和田恵子, 中村こず枝, 玉井裕也, 辻美智子, 渡辺香織, 大土早紀子, 山本景子, 安藤京子, 永田知里, 幼児期の尿中メラトニンと体格・生活環境要因との関連、日本がん疫学・分子疫学研究学会総会、広島、2012/7/5-6
3. 和田恵子, 中村こず枝, 辻美智子, 玉井裕也, 渡辺香織, 大土早紀子, 山本景子, 安藤京子, 永田知里, 幼児期の行動的問題と睡眠習慣、内因性メラトニンとの関連、日本疫学会学術総会、東京、2012/1/27-28
4. Keiko Wada, Kozue Nakamura, Michiko Tsuji, Yuya Tamai, Chisato Nagata, Associations between seaweed intake and sex steroids in preschool Japanese children、日本癌学会学術総会、名古屋、2011/10/3-5
5. 和田恵子, 中村こず枝, 辻美智子, 玉井裕也, 渡辺香織, 大土早紀子, 山本景子, 安藤京子, 永田知里, 幼児における出生体重と尿中性ホルモンの関連、がん予防大会、京都、2011/6/20-21
6. 研究組織  
 (1)研究代表者  
 和田 恵子 (WADA KEIKO)  
 岐阜大学・医学系研究科・助教  
 研究者番号：00532673  
 (2)研究分担者  
 ( )  
 研究者番号：  
 (3)連携研究者  
 ( )  
 研究者番号：