

令和元年6月13日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04776

研究課題名(和文) 光曝露がサーカディアンリズム関連疾患に及ぼす影響に関する縦断研究

研究課題名(英文) A prospective cohort study on the effect of ambient light exposure on health outcomes

研究代表者

大林 賢史 (OBAYASHI, Kenji)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30596656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：光曝露が生体に及ぼす影響に関する研究は、動物実験やヒトを対象にした小規模な実験研究に限られており、大規模な疫学研究は行われていなかった。本研究では、2010年に開始した平城京コホートスタディの追跡調査を行い、光曝露が健康指標や疾病発症に及ぼす影響を検討した。主な研究結果として、起床後の光曝露の減少や就寝前の光曝露の増加がBMIなどの肥満指標を増加させること、明るい寝室で寝ている群では睡眠の質が悪化し、うつ症状や糖尿病の発症が増加すること、また明るい寝室で寝ている群では動脈硬化が進行することなどを認めた。今後も追跡調査を行い、心血管疾患やがんの発症との関連を検討していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物実験やヒトを対象にした小規模な実験研究で指摘されていた知見が、大規模なリアルワールドデータに基づいた分析で立証されたことは学術的重要性が高いと考える。誰もが日常的に曝露される「光」という普遍性の高い環境因子が疾病発症に関連するという結果から、「疾病予防につながる光の浴び方」を提唱することは社会的反響が大きいと考えられる。また得られた結果は「光曝露の健康影響」に関する介入研究を実施する際に、光曝露の生体への影響度を検討するための重要な基礎資料となると考える。

研究成果の概要(英文)：Previous studies investigating the effects of light exposure on physiology have been limited in experimental laboratory studies with small sample. Here, we followed up a large elderly population in the HEIJO-KYO cohort (launched in 2010) to investigate the effects of light exposure in real-world on human health outcomes. In the results, we observed that decreased light exposure in the morning and increased light exposure before bedtime contributed to obesity risks and that sleeping in the brighter bedroom contributed to worsened sleep quality, incidence of depressive symptoms and diabetes, and progression in atherosclerosis. A long-term follow-up of the cohort are needed to clarify the associations of daily light exposure with the incidence of cardiovascular diseases and cancer.

研究分野：疫学、循環器内科学

キーワード：光曝露 メラトニン サーカディアンリズム 生体リズム 睡眠 うつ症状 肥満 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

(1) サーカディアンリズム障害は多種多様な疾病と関連している

近年の生体リズム（サーカディアンリズム）に関する基礎研究の進歩は著しく、サーカディアンリズムが睡眠だけでなく内分泌・代謝・循環・精神機能など多くの生理現象に関与していることが明らかになってきた。ヒトを対象とした疫学研究においても、サーカディアンリズム障害と関連が強い夜間交代勤務が、肥満症・糖尿病・脂質異常症・高血圧・睡眠障害・うつ・脳卒中・虚血性心疾患・がんなどの多種多様な疾病のリスクになることが報告されている。

(2) 現代人の光曝露様式がサーカディアンリズム障害を引き起こしているかもしれない

生物は外部環境の変化に適応するために、光の情報を利用して進化してきた。そのため光が最も強くサーカディアンリズムに影響を与える環境因子であることが分かっている。現代人は日中に屋内生活をするために日中の光曝露が少なく、夜間に人工照明を使用するために夜間の光曝露が多い傾向がある（図1）。このような現代人の光の浴び方が、サーカディアンリズム障害を引き起こしている可能性がある。

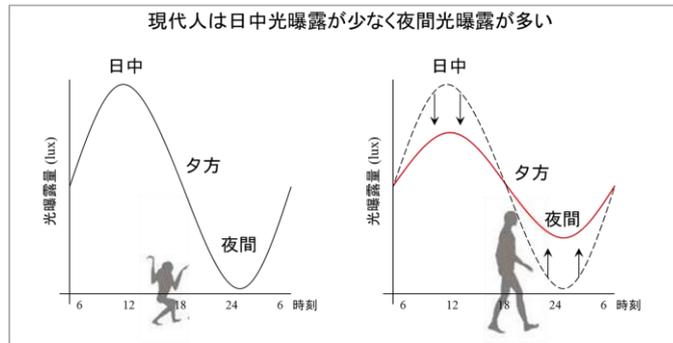


図1. 現代人の光の浴び方（大林ら. アンチ・エイジング医学 2014; 10）

(3) 申請者らは「日常生活の光曝露」を実測した疫学研究を開始した

光曝露が生体に及ぼす影響に関する研究は、動物実験やヒトを対象にした小規模な実験研究に限られており、大規模な疫学研究は行われていなかった。申請者らは「日常生活の光曝露」を実測した疫学研究である平城京コホートスタディを開始した。平成22年～26年のベースライン調査で全対象者（1127名）の自宅を訪問し、日中の光曝露を腕時計型照度ロガーで、夜間の光曝露を寝室に設置した照度ロガーで48時間（1分間隔）測定した。

(4) 横断研究で、光曝露がメラトニン分泌量や疾病と関連することを報告した

ベースライン調査の結果から、日中光曝露の減少がサーカディアンリズムの指標であるメラトニン分泌量の減少と関連すること、メラトニン分泌量の減少が糖尿病、高血圧、夜間頻尿、動脈硬化と関連すること、夜間光曝露の増加が肥満症・糖尿病・脂質異常症・高血圧・睡眠障害・うつ・動脈硬化と関連することをそれぞれ報告した。しかしこれらは横断的関連であり因果の方向について言及することはできない。したがって、さらに縦断的に明らかにすることが必要である。

2. 研究の目的

本研究の主な目的は、平城京コホートスタディの対象者を追跡調査し、日常生活の光曝露が健康指標や疾病発症との関連を縦断的に分析し明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 対象者

奈良県在住の60歳以上の男女1127名（平均年齢：72歳、男性：529名）

(2) 光曝露の測定項目・測定方法

ベースライン調査で光曝露を12:00から翌々日12:00まで3日間連続測定した。時刻と照度を記録する腕時計型照度計（Actiwatch2, Respironics, 米国）を用いて1分間隔で日中の光曝露を測定した。また照度レコーダー（LX-28SD, 佐藤商事, 日本）を対象者宅の寝室（枕元, 高さ60cm）に設置し1分間隔で夜間の光曝露を測定した。光曝露の変数は、これまでの横断解析で使用していた夜間平均（ルクス）や日中平均（ルクス）などを用いる。

(3) 追跡調査の測定項目・測定方法

- (A) 肥満指標：身長・体重・腹囲からBMI (body mass index) や腹囲身長比 (waist height ratio) を算出する。
- (B) うつ症状：Geriatric Depression Scale (GDS) を用いてスコアを算出する。6点以上をうつ症状ありとする。
- (C) 睡眠の質：Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) を用いてスコアを算出する。
- (D) 糖尿病：糖尿病と診断され血糖降下剤を内服している者、あるいは血液検査で空腹時血糖 126 mg/dL 以上かつ HbA1c (NGSP) 6.5%以上の基準を満たした者とする。
- (E) 動脈硬化指標：総頸動脈内膜中膜複合体厚 (CCA-IMT) について、仰臥位で総頸動脈遠位側遠位端 10mm の部分で3箇所 (0mm, 5mm, 10mm) について超音波測定機器を用いて測定する。両側6箇所の平均 IMT および最大 IMT を算出する。

(4) 解析方法 光曝露情報を説明変数として各調整変数を投入し多変量解析を行う。

4. 研究成果

(1) 光曝露と肥満指標の変化

平城京コホートスタディに参加した60歳以上の男女1110人（平均年齢71.9歳）のベースライン調査データと766人の約2年間の追跡データを分析した。肥満指標として、腹囲身長比（WHtR）と体重身長比（BMI）を用いた。日中（離床～入床）の光曝露量を腕時計型の照度ロガーを用いて、夜間（入床～離床）の光曝露量を寝室に設置した照度ロガーを用いて1分間隔で48時間測定した。

横断研究として、腹部肥満群（WHtR ≥ 0.6 ; $n = 138$ ）と非腹部肥満群（WHtR < 0.6 ; $n = 972$ ）で光曝露量を比較した（図2）。日中光曝露量は離床時から就寝前4時間までは非腹部肥満群で多く、その後逆転し、夜間光曝露量は腹部肥満群で多かった。

縦断研究として、年齢や性、カロリー摂取量や身体活動量、睡眠指標などの交絡因子で調整した多変量混合効果線形回帰分析で、就寝前4時間から夜間就寝中の光曝露量が多いほど、その後のWHtRやBMIの増加と有意に関連していた。さらに起床後4時間の光曝露量が少ないほど、その後のWHtRの増加と有意に関連していた。

昼間は屋外でたくさん光を浴びて、夜は人工照明やスマートフォンの光を避けることで肥満を予防できる可能性があると考えられた。

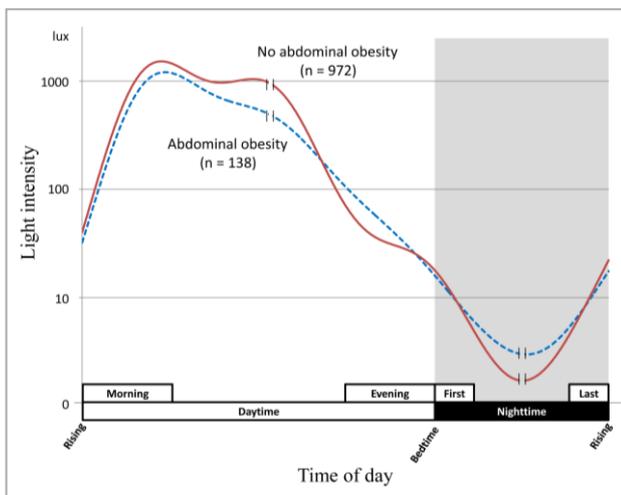


図2. 光曝露と腹部肥満の関連（発表論文14より引用）

(2) 夜間光曝露とうつ症状発症の関連

平城京スタディに参加した奈良県在住の60歳以上の男女1127人のうち、ベースライン時のうつ症状や光曝露のデータがない者、その時のうつスコア〔老年期うつ症状尺度（GDS）〕が6点以上だった者、追跡データを取ることができなかった者を除く863人を研究対象とした。対象者の自宅寝室に照度計を設置し1分間隔で2晩測定し、2晩の平均照度を夜間光曝露量とした。夜間は入床から離床までと定義した。うつ症状は、前述のGDSを用いて6点以上を「うつ症状あり」とした。分析ではうつ症状の新規発症を従属変数、ベースライン時の夜間光曝露量を独立変数としたコックス比例ハザードモデルを用いた。

追跡期間（中央値23カ月）中に863例中73例が新規にうつ症状を発症した。縦軸を平均照度、横軸を入床から離床までの時間経過としたグラフ（図3）では、新規うつ症状発症群では非発症群に比べて入床時の段階で既に10ルクスほど夜間光曝露量が多く、その後も一晩中、光曝露量が多いという関係が示された。

先行の横断研究と同様に5ルクスをカットオフ値として、ベースライン時の基本特性を夜間光曝露量が多い群（平均照度5ルクス以上）と少ない群（平均照度5ルクス未満）で比較したところ、入床時刻、入床時間に有意な差を認めた。年齢、性に加えて、高血圧、糖尿病、睡眠障害、入床時刻、入床時間などの交絡因子を調整した分析を行ったところ、夜間光曝露量が多い群（平均照度5ルクス以上）では少ない群（平均照度5ルクス未満）より、新規うつ症状発症リスクが有意に高くなっていた（ハザード比1.72; 95%信頼区間1.03–2.89）。さらに10ルクスをカットオフ値とした分析を行っても、様の結果だった（ハザード比1.93; 95%信頼区間1.03–3.59）。

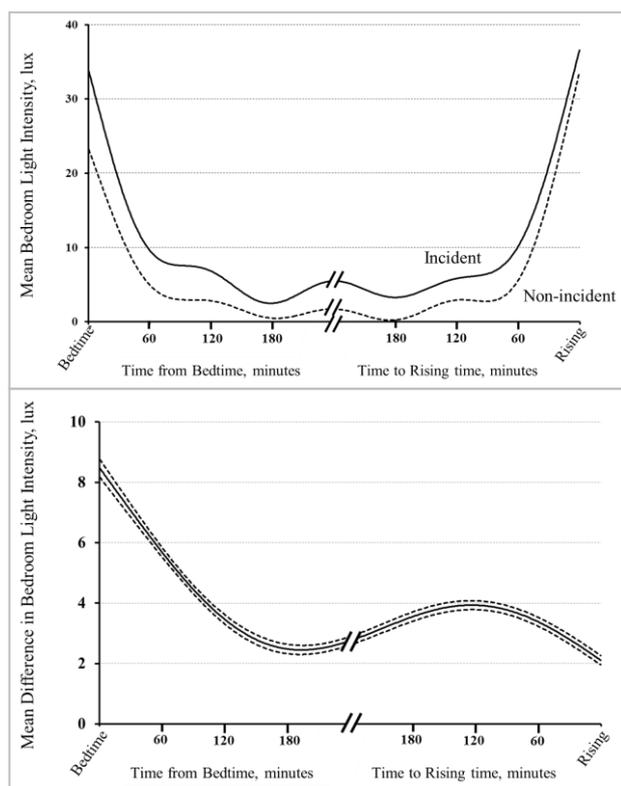


図3. 夜間光曝露とうつ症状の関連（発表論文9より引用）

(3) 夜間光曝露と睡眠の質の変化

平城京スタディに参加者で、寝室照度測定および PSQI スコア測定を実施した 1006 名（平均年齢、71.9 歳）が本縦断研究の対象である。夜間の寝室照度は、自宅寝室に設置した照度計を用いて 1 分間隔で 2 晩測定した。潜在的交絡因子を調整した重回帰分析モデルを用いて分析した。

ベースライン時の夜間平均寝室照度の中央値は 0.7 ルクス（四分位範囲、0.1–3.3）、追跡期間の中央値は 24 カ月で、夜間平均寝室照度が最も少ない第 1 四分位群に対して、第 4 四分位群で PSQI スコアは有意な増加を示した（ $P = 0.033$ ）。年齢、性、BMI、入床時間、身体活動量、日長時間、メラトニン分泌量を調整した多変量分析でも同様の結果であった（調整平均差: 0.49; 95%信頼区間、0.07–0.91）。（SLEEP 2016 発表）

(4) 夜間光曝露と糖尿病発症の関連

平城京スタディ参加者のうち、ベースライン時の血液検査や光曝露のデータがない者、既に糖尿病の治療を受けていた者、血液検査で糖尿病の診断に至った者、追跡データを得ることができなかった者を除く 678 人を研究対象とした。対象者の自宅寝室に照度計を設置し 1 分間隔で 2 晩測定し、2 晩の平均照度を夜間光曝露量とした。夜間は入床から離床までと定義した。分析では糖尿病の新規発症を従属変数、ベースライン時の夜間光曝露量を独立変数としたポアソン回帰分析モデルを用いた。

追跡期間（中央値 42 カ月）中に 678 例中 19 例が新規に糖尿病を発症した。夜間光曝露量が多い群（平均照度 5 ルクス以上、 $n = 128$ ）と少ない群（平均照度 5 ルクス未満、 $n = 550$ ）の糖尿病の粗発生率はそれぞれ $1.61 \times 10^{-3}/\text{月}$ （9 cases/5598 person-months）、 $0.42 \times 10^{-3}/\text{月}$ （10 cases/23592 person-months）であった。夜間光曝露量が多い群の糖尿病発症率は、夜間光曝露量が少ない群より有意に高かった（発生率比、4.79; 95%信頼区間、1.78–12.90）。年齢、性、body mass index、喫煙・飲酒習慣、教育歴、世帯年収、高血圧、カロリー摂取量、身体活動量、入床時刻、離床時間、日中光曝露量から算出した傾向スコアを調整した多変量分析でも有意な結果であった（調整発生率比、3.06; 95%信頼区間、1.06–8.75）。さらに 10 ルクスをカットオフ値とした分析でも同様の結果であった。（日本睡眠学会 2019 発表）

(5) 夜間光曝露と動脈硬化の進行

平城京スタディに参加者で、寝室照度測定および動脈硬化測定を実施した 989 名（平均年齢、71.4 歳）が本縦断研究の対象である。夜間の寝室照度は、自宅寝室に設置した照度計を用いて 1 分間隔で 2 晩測定した。また頸動脈超音波検査をベースライン時と追跡調査時に実施し総頸動脈内膜中膜複合体厚（CCA-IMT）を測定した。潜在的交絡因子を調整した多変量混合効果線形回帰分析モデルを用いて分析した。

ベースライン時の夜間平均寝室照度の中央値は 0.7 ルクス（四分位範囲、0.1–3.3）、平均 CCA-IMT は 0.9 ± 0.1 mm、最大 CCA-IMT は 1.1 ± 0.3 mm であった。追跡期間の中央値は 34 カ月で、夜間平均寝室照度が最も少ない第 1 四分位群に対して、第 4 四分位群で平均および最大 CCA-IMT は有意な増加を示した（ $P < 0.001$ ）。年齢、性、BMI、追跡期間、喫煙飲酒習慣、高血圧、糖尿病、入床時刻、離床時刻、身体活動量、日中光曝露量を調整した多変量分析でも同様の結果であった（調整平均差: 0.03 mm; 95%信頼区間、0.004–0.05; 最大: 0.08 mm; 95%信頼区間、0.03–0.12）。（日本疫学会 2019 発表）

(今後の方針)

対象者の追跡調査を継続的に実施するとともに、サンプルサイズを 3000 名規模に増加し、日常生活の光曝露とハードアウトカム（心血管疾患・がんの発症や死亡）の関連を検討していく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 29 件)

1. 大林賢史、山上優紀、車谷典男、佐伯圭吾. Pre-Awake Light Exposure and Sleep Disturbances: Findings from the HEIJO-KYO Cohort. *Sleep Med.* 2019; 54:121-125.
2. 吉川匡宣、大林賢史、宮田季美恵、西智、上田哲生、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子. Diminished Circadian Blood Pressure Variability in Elderly Individuals with Nuclear Cataract: Cross-Sectional Analysis in the HEIJO-KYO Cohort. *Hypertens Res.* 2019; 42: 204-210.
3. 吉川匡宣、大林賢史、宮田季美恵、上田哲生、車谷典男、佐伯圭吾、緒方奈保子. Association between Glaucomatous Optic Disc and Depressive Symptoms Independent of Light Exposure Profiles: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *Brit J Ophthalmol* (in press) 2018. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312176.
4. 浅井祐志、大林賢史、大梅成崇、小倉萌、武内勝也、山上優紀、田井義彬、車谷典男、佐伯圭吾. Farming Habit, Light Exposure, Physical Activity, and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Affect Disord.* 2018; 241: 235-240.
5. 大林賢史、車谷典男、佐伯圭吾. Gender Differences in the Relationships between Chronic Kidney Disease, Asymmetric Dimethylarginine, and Sleep Quality: The HEIJO-KYO Cohort.

Nitric Oxide. 2018; 79:25-30.

6. 大林賢史、佐伯圭吾. 温熱・光住環境と血圧サーカディアン変動：平城京コホート研究からの知見. 日本衛生学雑誌. 2018; 73:138-142.
7. 大林賢史、山上優紀、岩本淳子、車谷典男、佐伯圭吾. Gender Differences in the Association between Melatonin Secretion and Diabetes in Elderly: the HEIJO-KYO Cohort. Clin Endocrinol. 2018; 89:750-756.
8. 岩本淳子、大林賢史、小林美和、小辻俊通、松井利江、伊藤恭子、吉田修、車谷典男、佐伯圭吾. Decreased Daytime Light Intensity at Non-Window Hospital Beds: Comparisons with Light Intensity at Window Hospital Beds and Light Exposure in Non-Hospitalized Elderly Individuals. Chronobiol Int. 2018; 35:719-723.
9. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. Bedroom Light Exposure at Night and the Incidence of Depressive Symptoms: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. Am J Epidemiol. 2018; 187:427-434.
10. 大梅成崇、大林賢史、浅井祐志、小倉萌、武内勝也、田井義彬、車谷典男、佐伯圭吾. Objective Sleep Quality and Nighttime Blood Pressure in the General Elderly Population: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. J Hypertens. 2018; 36:601-607.
11. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. Platelet Count and Indoor Cold Exposure Among Elderly People: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. J Epidemiol. 2017; 27: 562-567.
12. 大林賢史、佐伯圭吾、根来宏光、車谷典男. Nocturia Increases the Incidence of Depressive Symptoms: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. BJU Int. 2017; 120:280-285.
13. 大滝直人、大林賢史、佐伯圭吾、北川麻衣子、刀根庸浩、車谷典男. Relationship between Breakfast Skipping and Obesity among Older Adults: Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. J Nutr Health Aging. 2017; 21:501-504.
14. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. Ambient Light Exposure and Changes in Obesity Parameters: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:3539-3547.
15. 大林賢史、佐伯圭吾、前川妙子、岩本淳子、坂井隆秀、大滝直人、形岡博史、車谷典男. Melatonin Secretion and Muscle Strength in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016; 26:447-458.
16. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. Gender Differences in the Association between Objective Sleep Quality and Leukocyte Count: The HEIJO-KYO Cohort. Physiol Behav. 2016; 164:19-24.
17. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. Nighttime BP in Elderly Individuals with Prediabetes/Diabetes with and without CKD: The HEIJO-KYO Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11:867-874.
18. 大林賢史、佐伯圭吾、前川妙子、坂井隆秀、北川麻衣子、大滝直人、形岡博史、車谷典男. Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine with Muscle Strength and Gait Speed: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. J Bone Miner Res. 2016; 31:1107-1113.
19. 宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、田中邦彦、西智、森川将行、車谷典男、緒方奈保子. Higher Cognitive Function in Elderly Individuals with Previous Cataract Surgery: Cross-Sectional Association Independent of Visual Acuity in the HEIJO-KYO Cohort. Rejuvenation Res. 2016; 19:239-243.
20. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. Indoor Cold Exposure and Nocturia: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. BJU Int. 2016; 117:829-835.
21. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. Daytime Cold Exposure and Salt Intake based on Nocturnal Urinary Sodium Excretion: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. Physiol Behav. 2015; 152:300-306.
22. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. Short-Term Effects of Instruction in Home Heating on Indoor Temperature and Blood Pressure in Elderly People: A Randomized Controlled Trial. J Hypertens. 2015; 33:2338-2343.

(他 7 件)

[学会発表] (計 86 件)

1. 大林賢史. 照明環境と健康問題. 国際照明デザイナー協会シンポジウム (Enlighten Asia 2019) 2019 年 3 月
 2. 大林賢史、山上優紀、車谷典男、佐伯圭吾. 日常生活における光曝露リズムの記述疫学研究. 日本衛生学会学術総会 2019. 2019 年 2 月
 3. 大林賢史、佐伯圭吾. Pre-Awake Light Exposure and Sleep Disturbances: Findings from the HEIJO-KYO Cohort. SLEEP 2018. 2018 年 6 月
 4. 大林賢史、車谷典男、佐伯圭吾. Physiological Melatonin Levels Relate to Diabetes in Elderly Males but not in Females: The HEIJO-KYO Cohort. ENDO 2018. 2018 年 3 月
 5. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. Gender Differences in the Association between Serum Asymmetric Dimethylarginine, Chronic Kidney Disease, and Quality of Objective/Subjective Sleep: The HEIJO-KYO Cohort. SLEEP 2017. 2017 年 6 月
- (他 81 件)

[その他]

ホームページ等

- ・奈良県立医科大学 疫学・予防医学講座 HP
(<http://www.naramed-u.ac.jp/~epi/index.html>)
- ・Research map
(https://researchmap.jp/obayashi_k/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

研究代表者氏名：大林 賢史

ローマ字氏名：OBAYASHI, Kenji

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：疫学・予防医学講座

職名：准教授

研究者番号：30596656

(2) 研究分担者

研究分担者氏名：佐伯 圭吾

ローマ字氏名：SAEKI, Keigo

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：疫学・予防医学講座

職名：教授

研究者番号：60364056

研究分担者氏名：西 智

ローマ字氏名：NISHI, Tomo

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：眼科学講座

職名：講師

研究者番号：70571214

(3) 研究協力者

研究協力者氏名：車谷 典男

ローマ字氏名：KURUMATANI, Norio

研究協力者氏名：山上 優紀

ローマ字氏名：YAMAGAMI, Yuki

研究協力者氏名：吉川 匡宣

ローマ字氏名：YOSHIKAWA, Tadanobu

研究協力者氏名：形岡 博史

ローマ字氏名：KATAOKA, Hiroshi

研究協力者氏名：宮田 季美恵

ローマ字氏名：MIYATA, Kimie

研究協力者氏名：岩本 淳子

ローマ字氏名：IWAMOTO, Junko