

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：34312

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00903

研究課題名(和文) ポスト思春期における日常生活と食生活リズムの非同期が誘起する生殖機能障害の解析

研究課題名(英文) Analysis of reproductive dysfunction induced by asynchrony between daily life and dietary life rhythm in post-adolescent stage

研究代表者

藤原 智子 (FUJIWARA, Tomoko)

京都ノートルダム女子大学・現代人間学部・教授

研究者番号：60310744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：思春期後の性成熟完成期「ポスト思春期」の食生活習慣のなかで朝食欠食とダイエットに注目し、女子大学生に対するアンケート調査とポスト思春期モデルのラットによる検証実験を実施した。その結果、女子大学生には根強いやせ志向があることが確認されたが、動物実験より食餌制限による生殖機能障害は摂食リズムの乱れによって増悪する可能性があることが明らかとなった。これらの知見は日常生活リズムにおける食事制限のタイミングがポスト思春期女性の性機能に悪影響を与える可能性を示しており、若年女性に対するダイエットに関して生殖機能障害のリスクを下げる食育プログラムの作成に貢献すると評価できる。

研究成果の概要(英文)：To investigate relationship between reproductive function and dietary habits, we conducted the questionnaire survey for female college students corresponding to “post-adolescent stage” when the sexual maturation proceeds after menarche. The results showed that skipping breakfast is associated with dysmenorrhea and irregular menses. Consequently, to further confirm the adverse effects of the inadequate timing of food intake during circadian rhythm on reproductive function, we additionally performed animal experiments using young adult female rats, and found that estrus cycle was disturbed when food intake was strictly limited to the non-active period (light phase). These results strongly suggest that the timing of food intake during circadian rhythm is one of important factors that regulate female reproductive function. Our findings will also contribute to developing a new dietary education program to reduce the adverse effects on reproductive functions in young women.

研究分野：食生活学

キーワード：ポスト思春期 生殖機能 摂食リズム ダイエット 食育プログラム

1. 研究開始当初の背景

一般に食生活習慣は個人の健康に影響を及ぼす重要な因子であり、現在のみならず将来の Quality of life (QOL)も左右するという観点からとらえるべき問題である。現在、日本の若い女性の間には欠食、ファストフード摂取、食の洋風化および美容目的のダイエット等が広がっているが、これと並行して子宮内膜症など月経障害をおこす婦人科疾患が若年女性に増加してきていることが最近問題となっている。

一方、性機能の成熟期である思春期の食生活の重要性についてはこれまで多くの報告がなされてきたが、思春期以後さらに性機能が完成しつつある女性(18-22歳)には適切な医学的分類用語が存在せず、食生活において自立を始めつつある時期にもかかわらず彼女達を対象とした将来の疾患に対する予防的な食生活指導およびその指標は十分でなかった。そこで著者らはこの時期を「ポスト思春期」と位置づけ、食生活習慣と生殖機能障害間の関係を明らかにする目的で思春期後の性成熟完成期にある女子学生を対象に長期にわたってアンケート方式による実態調査を実施してきた。

その結果、朝食を欠食する習慣のある学生には月経痛が多いこと(Fujiwara T: *Int J Food Sci Nutr*, 2003)、また約半数近くの学生が月経前症候群を有し、月経痛の程度も強く、婦人科疾患が若年女性の間で潜在的に進行している可能性があること(Fujiwara T and Nakata R: *The Open Med Inf J*, 2007)、性成熟完成期の学生は美容目的のダイエット志向が根強く60%以上に本格的なダイエットの経験があるが、現在ダイエット中の学生では月経周期異常が増加するのに対して、過去にダイエット経験がある学生では現在の月経周期異常はないものの月経痛の程度が強い、すなわちダイエットを終了した後も長期にわたって女性の生殖機能に悪影響があること(Fujiwara T: *Int J Food Sci Nutr*, 2007)、食生活の選択は比較的本人の自由に任せられた環境にある場合が多いため、これら思春期後に始まった食生活習慣の乱れが様々な月経障害の発症に関連していること(Fujiwara T, et al: *Int J Food Sci Nutr*, 2009)、などの可能性が示された。これらの知見から著者らは、女性の Reproductive Healthをトータルに考えた場合「ポスト思春期」を思春期に次ぐ重要な期間として捉えるべきであると提言した(Fujiwara T and Nakata R: *Appetite*, 2010)。

さらに、これらの一連の研究の中で、その成果として重要なふたつの仮説を着想するに至った。

一つは「胎児期で暴露した栄養摂取異常による発育遅滞が出生後の栄養摂取の正常化で成長曲線が速やかに正常児に追いつくものの、胎児期のプログラミングが成熟後の成人病発症の増大に強い影響を与える」というBarkerらの説が「ポスト思春期」の性成熟完成期にもあてはまる可能性を示したもので、「性成熟完成過程における女性において食生活の乱れで生じた生殖機能の異常は、その後の食生活習慣の改善とともに正常化されたように思われても、母性を担う時期に再び顕在化して重大な支障を生じる」という新しい概念である(Fujiwara T: *Int J Food Sci Nutr*, 58, 437-444, 2007;平成19-20年度基盤研究C研究代表者 藤原智子)。

上記の仮説を証明する目的で思春期雌ラットに食餌制限を与えたところ、明期(ラット非活動期)に比べてラットの生活活動期である暗期に食事制限を課した場合には、性機能の障害が強く発現することが観察され、「生活リズムと乖離した食餌制限は生殖機能に相乗的または相加的な悪影響を及ぼす」というもう一つの新しい考えが導き出された(Fujiwara T and Nakata R: *Appetite*, 55, 714-717, 2010)。そこで「ポスト思春期」にあたるボランティア女子学生30名の食事内容と基礎体温を3ヶ月にわたり詳細に記録して検討したところ、大多数の学生のエネルギー摂取量が食事摂取基準を平均20%下回っており、BMI値は正常範囲以内で月経周期異常はないものの基礎体温からは軽度の卵巣機能不全を呈しているという事実が判明した(平成21-23年度基盤研究C研究代表者 藤原智子)。さらにラットで解析したところ、生活活動期である暗期に食餌制限を課した場合には、障害された性機能の回復に長期間を要すること、またその傾向は思春期直後に強いことが観察された(平成24-26年度基盤研究C研究代表者 藤原智子)。

2. 研究の目的

上述の一連の研究から得られた知見は「ポスト思春期」の軽度のダイエットでは体重維持に関しては適応できているが、その水面下で通常のパラメーターでは感知できない生殖機能異常が潜在的に進行している可能性を示唆している。そこで成人女性の生殖機能の健全性を確保することを念頭に置き、これまでの成果に基づいて性成熟完成期である

「ポスト思春期」の適切な食事生活の提言を目指すため、摂食リズムと生活活動期のリズムの不整合性が「ポスト思春期」女性の生殖機能に対する作用に関する知見をさらに得る目的で本研究を計画した。

3. 研究の方法

これまでの調査に準じて、女子大学生を対象に思春期と現在の食生活様式(朝食の有無など食事回数、食事の摂取時間帯、ダイエットの有無とその時期や期間)と 婦人科疾患の症状(月経痛、月経不順、月経前症候群様の訴え)をアンケート調査した。並行して、「ポスト思春期」の食生活ラットモデルを用いて、食餌制限負荷実験を行い、その後、体重の変化を測定下に通常の食餌摂取に戻して経過を観察した。この時食餌制限の方法として明期(ラット非活動期)とラットの生活活動期である暗期に食餌制限を課した群に分け、膣内擦過細胞診を用いて estrus cycle の周期性を確認して視床下部-下垂体-卵巣機能の成熟度を評価した。食餌制限直後および4週間後に、頸椎脱臼法にてラットを sacrifice して組織を摘出し、卵巣、下垂体、視床下部から RNA を抽出し、定量 RT-PCR 法によって性周期調節に関する遺伝子の発現量解析を行った。また、卵巣組織から最大長軸系の卵巣断面切片を作成し、発育卵胞の数と大きさ、排卵後の黄体の数を組織学的に観察することで卵巣機能の評価を行った。

4. 研究成果

アンケート調査からポスト思春期女性のやせ志向が根強いことが確認されたが、約4分の1はすでに BMI18.5 未満のやせ体型に属しており、とくに BMI17.5 未満にあってさらにやせ志向を持つ者は、BMI17.5 以上のやせ志向者と比較して有意に月経痛の程度が強いという結果が得られた。

また、検証実験からカロリー制限中は明期給餌群(活動期飢餓群)、暗期給餌群(非活動期飢餓群)ともに性周期の乱れが観察され、さらに明期給餌群(活動期飢餓群)においてより強い黄体形成(排卵)の抑制が見られ、給餌の時間帯により卵巣機能に対する抑制作用が異なることが示された。

回復期にはいずれも性周期の乱れはなくなり、排卵も再開された。しかし、視床下部における GnRH の mRNA 発現は、制限直後には明期給餌群(活動期飢餓群)で暗期給餌群(非活動期飢餓群)より有意に低下していたが、4週間の回復後には逆に有意に高くなり、カ

ロリー制限期に摂食リズムと日内リズムが乖離していた非活動期群ではリズムが同調していた活動期群に比べて卵巣機能不全からの回復が遅れることが示されたことから、ダイエット中の食事のタイミングはその後の生殖機能の回復に影響する可能性が示唆された。

以上の結果は摂食リズムが生殖機能抑制の重要な因子であることを示唆しており、近い将来に母性を担う「ポスト思春期」女性に対する有効な食育プログラムの開発を進める上で意義ある知見といえる。

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 4 件)

藤原智子、将来の妊孕性確保を目指した女子大学生への食教育、CAMPUS HEALTH、査読有、Vol.55、No.2、2018(印刷中)

Fujiwara T. “Dietary Habits Affecting Reproductive Functions in Young Women” Reproductive System and Sexual Disorder International Journal, 査読有, Vol.1, No.2, 2017
DOI: 10.15406

藤原智子、食生活と性機能、臨床産婦人科、査読有、Vol.70、No.6、2016、533-539

Fujiwara T, Nakata R. “Smartphone usage during meals is a potential risk for weight gain in post adolescent female students” Integrative Food, Nutrition and Metabolism, 査読有, Vol.3, No.5, 2016, 424-426
DOI: 10.15761

[学会発表](計 6 件)

Fujiwara T, Nakata R, Fujiwara H. “Food restriction against daily circadian rhythm affects the post-diet recovery of hypothalamic function in the young female rats” BIT's 5th International Congress of Gynaecology and Obstetrics, 2017

Fujiwara T, Kondo Y, Nakata R. “Timing of diet during daily circadian rhythm affects the post-diet recovery of

hypothalamic function in the young female rats” The 19th Biennial International ARAHE Congress, 2017

藤原智子、山岸郁乃、中田理恵子、過度に痩せているポスト思春期の女性は月経痛を有する、日本家政学会第 68 回大会、2016

藤原智子、山岸郁乃、井上裕康、中田理恵子、藤原浩、活動期に対応したラットの摂食行動はカロリー制限による卵巣機能抑制の新たな制御因子か？、日本栄養・食糧学会第 70 回大会、2016

Fujiwara T, Yamagishi F, Matsumoto A, Nakata R. “Diet during active phase impairs reproductive function in post-adolescent female rats” 12th Asian Congress of Nutrition, 2015

藤原智子、山岸郁乃、中田理恵子、長時間のスマートフォンの利用は若年女性の食事摂取認識力を低下させる可能性がある、日本調理科学会平成 27 年度大会、2015

〔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：
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

藤原 智子 (FUJIWARA, Tomoko)
京都ノートルダム女子大学・現代人間学部・教授
研究者番号：60310744

(2)研究分担者

中田 理恵子 (NAKATA, Rieko)
奈良女子大学・生活環境科学系・准教授
研究者番号：90198119

藤原 浩 (FUJIWARA, Hiroshi)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：30252456