

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00912

研究課題名(和文) 食事誘導性概日ペースメーカー理論を応用した生活習慣病の一次予防戦略

研究課題名(英文) Primary prevention of lifestyle-related diseases based on the food-entrainable circadian pacemaker

研究代表者

大津留 晶(Ohtsuru, Akira)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00233198

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)：災害被災地域における、生活習慣病に関連する調査によって、肥満などの生活習慣パラメーターと並んで避難生活が、メタボリック症候群、糖尿病、高血圧などの発症のリスクとなっていることが示された。肝機能異常の改善を指標とした一次予防の戦略の検討では、朝食を欠食しないことと運動が、有意に寄与することが認められた。一方、間食、夜食、食事のスピード、飲酒などの要因、睡眠やメンタルヘルスは関連が認められなかった。また、メタボリック症候群の発症に、トラウマストレスが関連していることが示された。尚、当初予定していた研究に遂行できない部分もでた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

震災後1-2年以内にメタボリック症候群や糖尿病、その他の生活習慣病を、新規に発症するケースは、避難生活を送る人が、そうでない人と比べて1.4倍～2倍程度多かった。特に避難の影響は急な生活習慣病の発症に関連していた。一次予防において運動や睡眠などによる改善の寄与が不十分であり、より複合的な要因が疑われた。トラウマスコアとの関連がある病態もあることより、発症の多様性に交感神経系が関連している可能性が示唆された。ゆっくりと発症してくる一般的な生活習慣病と、災害後の生活習慣病発症様式の違いに着目した一次予防の戦略の重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Like lifestyle parameters such as obesity, evacuation was shown in a significant risk factor of developing metabolic syndrome, diabetes, hypertension in the survey of lifestyle-related diseases in disaster-affected areas. Focusing on the primary prevention strategy, it was found that eating three times a day without skipping breakfast and exercise significantly contributed to the improvement of liver dysfunction. On the other hand, no relation was observed between factors such as snacks eating habit, midnight meals, meal speed, alcohol consumption, sleep and general mental health status. It was also shown that traumatic stress is associated with the onset of metabolic syndrome. In addition, some research plan could not be carried out.

研究分野：内科学一般

キーワード：生活習慣病 一次予防 メタボリック症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原子力災害の避難区域住民に対し、県民健康調査の一環として健康診査と生活習慣病関連の調査、妊産婦調査等を震災後行ってきた。我々のその時点における結果を見ると、世界的な大災害で一般的に増加する、新生児・乳児死亡率増加などは認めなかったが (Fukushima J Med Sci 60:1-7, 2014.)、生活習慣に関連する肥満・糖尿病・高血圧などの割合が増加し、睡眠状況とメンタルヘルスの悪化を認めた (Lancet 386: 479-88, 2015.)。受診者の内、過去の特定健診との比較が可能な約 2 万 7 千人のデータでは、震災後の 2011 年度は BMI や HbA1c が著増していた。この規模の集団において、1 年間でこれほどの急激な変化を示す報告はなく、災害に伴う避難などにより受診者のライフスタイルが糖尿病の新規発症に関与したと推測された。このような状況で、どのような一次予防が有効かは、複合的問題だが、避難生活を送っている住民にとって、複雑な予防を行うことは現実的に困難であり、一方で、この状態を続けてゆけば将来の心血管疾患やがん関連疾患など、看過できない健康問題の発生が懸念される。小児においても同様に体重増加傾向が 2011 年度は認められた (Fukushima J Med Sci 61:1-10, 2015.)。

食事のカロリーや糖質・脂質の組成、味付け、早食い習慣などが、肥満や体重増加に関連することは確かだが、食生活の一次予防において、より上流の原因として、何が重要なのかについては、測定方法上のバイアスもあり、結果にばらつきが大きい。食事の回数や時間帯については、朝食欠食者は肥満のリスクが 4.5 倍 (Am J Epidemiol 158: 85-92, 2003.)、夜食症候群の体重増加 (Am J Clin Nutr 88:900-905, 2008) などの報告があるが、病態メカニズムからの十分なエビデンスがまだ得られていなかった。さらに摂食で規定される新規概日リズムと、光で規定される概日リズムとが、相互作用が示唆されたことから (Carcadian Adaptation to Meal Timing, Frontiers in Neurosciences 7:185-195, 2013.)、食欲調整ホルモン感受性と睡眠覚醒リズムによる生活習慣病予防メカニズム解明への、戦略的アプローチが期待された。

生活習慣の中では、睡眠障害も食欲を亢進することが知られている。睡眠リズムは環境から受ける明暗刺激により概日リズムを形成し、松果体・視交叉上核・網膜に存在する共通の E-box, D-box, RRE 配列を認識する転写因子群による制御で、同調する 25 時間周期を形成している。食欲抑制ホルモンであるレプチンは夜間高めで昼間は低めという体内時計に基づく一峰性のパターンを示す。一方、グレリンは就寝後と毎食前の一 4 峰性の全く異なるリズムを刻む (New Engl J Med 346:1623-30, 2002.)。この 4 峰性のリズムは、食事時間で規定される視床下部リズム (Food-entrainable circadian pacemaker) で制御されると考えられている (Proc Natl Acad Sci U S A 103:12150-5, 2006) 。このことを実際のヒトの生活の視点で考えてみると、決まった時間に食事をしていれば、その時間がくるとお腹がすき、そうでない時間は食べたいと思わないという食事時間で条件づけられる生理的な概日リズムの存在が、基礎研究で明らかになってきたことを背景にしている。それらは、体内時計の脱同調を補正しようと予想され、避難者でよく見られる不眠などへの予防も可能かもしれない。本研究だけでその意義が十分解明されるというわけではないが、生活習慣病の一次予防に、この機序を応用することが可能かどうかを明らかにする意義がある。すなわち規則的な食習慣 体重減少 インスリン・レプチン感受性改善という従来の考え方でなく、規則的食事時間 食事誘導性概日リズム誘導 体内時計の改善 インスリン・レプチン感受性改善 肥満抑制という新しい仮説が想定される。さらにそれが明暗刺激で規定される睡眠リズムへも影響あるかどうかについても検討する意義があるかもしれない。生活習慣関連病態の中で、食事誘導性概日リズムを応用した一次予防戦略のアプローチが理論的な背景となっている。

2. 研究の目的

県民健康調査のなかで、生活習慣病関連パラメーターと一次予防介入パラメーターを比較検討し、どのような病態でどのような一次予防の有効性が期待できるかを検討することを目的とする。

調査の結果をもとに、一次予防のメカニズムについて、特にレプチン、グレリン、インスリンなどに着目して、光刺激による概日リズムと食事誘導性概日ペースメーカーリズムの相互作用から検討する。

3. 研究の方法

年齢、性別、身長、体重、BMI、血圧、血糖、HbA1c、LDL-C、HDL-C、TG、UA などのデータを、生活習慣病関連のパラメーターとして、特にライフスタイルの変化と新規生活習慣病発症に着目して、まとめる。次に、食事時間、睡眠時間、夜食、朝欠食の頻度、メンタルストレススコア (K6, SDQ) などのデータとの関連を検討する。一次予防介入パラメーターが、生活習慣病発症やそのパラメーターの悪化に、どの程度関連があるかを多変量にて解析する。

それらの結果をもとに、一次予防のメカニズムについて分析可能な仮説が考えられた場合、特にレプチン、グレリン、インスリンなどに着目して、光刺激による概日リズムと食事誘導性概日ペースメーカーリズムの相互作用から検討する。

4. 研究成果

震災前後のデータを 40-74 歳の 8547 名の集団で、平均 1.33 年の観察と比較した場合、メタボリック症候群の新たな発症が、男性の 13.8%、女性の 5.4%とでみられた。また避難生活を送

っていた人では、男性が19.2%、女性が6.6%で、避難生活を送っていない人では、男性が11.0%、女性が4.6%であった。メタボリック症候群の発症要因の多変量解析において、年齢、男性、体重の増加、腹囲の増加は有意に関連していた。ORはそれぞれ1.02, 2.86, 1.17, 1.14であった。避難生活のORは1.75であった。一次予防と関連する、運動習慣、良い睡眠、アルコール飲酒は、メタボリック症候群新規発症に有意な関連がみられなかった。(Hashimoto S, et al. J Atheroscler Thromb 24: 327-337, 2017.)

同様に震災前後で、40歳~74歳の31252名に対し、平均2.2年の観察期間で、高血圧症の新規発症に対する要因を分析した。新規発症は、男性が27.5%(12.8%/年)、女性は20.9%(9.6%/年)であった。一次予防に関連する習慣の中で、震災後に男女とも、あるいは避難の経験の有無にかかわらず有意に増加したパラメーターと悪い習慣は、血圧の上昇、過体重の割合、睡眠の質の低下であった。高血圧発症の要因の年齢を補正した単変量解析では、男女ともBMI、過体重割合、週3回以上の夜食、避難の経験が有意に関連していた。また最近の過剰飲酒と週3回以上の間食は男性だけ有意となった。一方、運動習慣、睡眠、朝食の欠食、早食いなどは男女とも有意差は見られなかった(Ohira T, et al. Hypert 68: 558-564, 2016.)

生活習慣病の代表的な、メタボリック症候群と高血圧について、過体重はいずれにも共通の要因であるが、一次予防因子は両者で異なっていた。一方、避難経験は、いずれの新規発症に明らかに有意であった。そこで高血圧と糖尿病の重要な合併症である慢性腎疾患について、震災前後のデータ(平均観察期間2.46年)のある9780名について、避難との関連を調べた。年齢、性別、ベースラインの腎機能、肥満度、糖尿病歴、高血圧歴、高脂血症歴、喫煙歴などで補正すると、eGFRでみる新規腎機能低下は、HR1.48で避難は有意に関連するが、新規の尿蛋白は、HR1.21で避難との有意性はなかった(Hayashi Y et al. Clin Exp Nephrol 21:995-1002, 2017.)

震災後の新規の肝機能障害については、肥満などのメタボリック症候群のマーカーと、飲酒の習慣と、避難の経験が、有意にはたらいっていた。この中で避難による肝機能異常は、過飲酒群よりも飲酒量が少ない群や飲酒(-)の群に、有意に見られた(Takahashi A, et al. J Epidemiol 27: 180e185, 2017.)。飲酒との関連がない非アルコール性脂肪肝(NAFLD)によると思われる肝機能異常の改善には、間食・夜食、食事のスピードなどの改善よりも、朝食を欠食しないことと、運動が大きく寄与しており、睡眠やメンタルヘルスの状況は関連が認められないことが示された(Takahashi A, et al. Medicine 97: 42e12890, 2018.)。一方、喫煙習慣の割合は全体として下がっているが、メンタルヘルスと関連していることが示された(Nakano H, et al. BMJ Open. 8: e018943, 2018.)

メタボリック症候群の新規発症には、トラウマストレスと関連していることが示された(Takahashi A, et al. J Atheroscler Thromb 27:2020 Jan 31.)。これらの結果から、災害後の生活習慣病の急激な発症や、避難の経験が独立した要因になっていることに、交感神経系の緊張の持続の関与が示唆された。加えて成人だけでなく子供においても、肥満傾向や高脂血症が認められた(Kawasaki Y, et al. Pediatr Int 2020 Jan 21.)

一次予防のメカニズム研究は十分でなかったが、研究の結果を総合すると、規則的な食事は、インスリンとレプチンの感受性を増感させるとともに、代謝の概日リズムにより酸化を促し、内臓脂肪を分解する方向性があることが示唆された。またアルコール飲酒はレプチンを低下させるが、グレリン・インスリンには変化がみられなかった。これらは、調査から得られた交感神経系が亢進状態の生活習慣病の発症機序に、関連する可能性が示唆され、今後の検討の重要性がうかがわれた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takahashi A, Ohira T, Okazaki K, Yasumura S, Sakai A, Maeda M, Yabe H, Hosoya M, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Suzuki H, Shimabukuro M, Sugiura Y, Shishido H, Hayashi Y, Nakano H, Kobashi G, Kamiya K, Ohira H.	4. 巻 97
2. 論文標題 Effects of lifestyle on hepatobiliary enzyme abnormalities following the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e12890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000012890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakano H, Ohira T, Maeda M, Yabe H, Ohtsuru A, Suzuki Y, Harigane M, Horikoshi N, Nagai M, Zhang W, Takahashi H, Yasumura S, Iso H, Kamiya K	4. 巻 8
2. 論文標題 Associations of disaster-related and psychosocial factors with changes in smoking status after a disaster: a cross-sectional survey after the Great East Japan Earthquake.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e018943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2017-018943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi A, Ohira T, Uemura M, Hosoya M, Yasumura S, Hashimoto, Ohira H, Sakai A, Ohtsuru A, Satoh H, Kawasaki Y, Suzuki H, Sugiura Y, Shishido H, Hayashi Y, Takahashi H, Nakano H, Kobashi G, Ozasa K, Ohto H, Abe M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Changes in Hepatobiliary Enzyme Abnormality After the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-00776-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Satoh H, Ohira T, Nagai M, Hosoya M, Sakai A, Yasumura S, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Suzuki H, Takahashi A, Sugiura Y, Shishido H, Hayashi Y, Takahashi H, Kobashi G, Ozasa K, Hashimoto S, Ohto H, Abe M, Kamiya K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Evacuation is a risk factor for diabetes development among evacuees of the Great East Japan earthquake: A 4-year follow-up of the Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 30517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabet.2017.09.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang W, Ohira T, Yasumura S, Maeda M, Otsuru A, Harigane M, Horikoshi N, Suzuki Y, Yabe H, Nagai M, Nakano H, Hirosaki M, Uemura M, Takahashi H, Kamiya K, Yamashita S, Abe M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Effects of socioeconomic factors on cardiovascular-related symptoms among residents in Fukushima after the Great East Japan Earthquake: a cross-sectional study using data from the Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e014077 ~ e014077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2016-014077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Y, Nagai M, Ohira T, Satoh H, Sakai A, Ohtsuru A, Hosoya M, Kawasaki Y, Suzuki H, Takahashi A, Sugiura Y, Shishido H, Takahashi H, Yasumura S, Kazama JJ, Hashimoto S, Kobashi G, Ozasa K, Abe M.	4. 巻 21
2. 論文標題 The impact of evacuation on the incidence of chronic kidney disease after the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 995 ~ 1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1395-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto S, Nagai M, Fukuma S, Ohira T, Hosoya M, Yasumura S, Satoh H, Suzuki H, Sakai A, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Takahashi A, Ozasa K, Kobashi G, Kamiya K, Yamashita S, Fukuhara SI, Ohto H, Abe M	4. 巻 24
2. 論文標題 Influence of Post-disaster Evacuation on Incidence of Metabolic Syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 327, 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.35824	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang W, Ohira T, Abe M, Kamiya K, Yamashita S, Yasumura S, Ohtsuru A, Masaharu M, Harigane M, Horikoshi N, Suzuki Y, Yabe H, Yuuki M, Nagai M, Takahashi H, Nakano H	4. 巻 27
2. 論文標題 Evacuation after the Great East Japan Earthquake was associated with poor dietary intake: The Fukushima Health Management Survey.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 14, 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.je.2016.08.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Y, Nagai M, Ohira T, Satoh H, Sakai A, Ohtsuru A, Hosoya M, Kawasaki Y, Suzuki H, Takahashi A, Sugiura Y, Shishido H, Takahashi H, Yasumura S, Kazama JJ, Hashimoto S, Kobashi G, Ozasa K, Abe M.	4. 巻 21
2. 論文標題 The impact of evacuation on the incidence of chronic kidney disease after the Great East Japan Earthquake: The Fukushima Health Management Survey.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 995,1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1395-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi A, Ohira T, Okazaki K, Yasumura S, Sakai A, Maeda M, Yabe H, Hosoya M, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Shimabukuro M, Kazama J, Hashimoto S, Watanabe K, Nakano H, Hayashi F, Ohto H, Kamiya K, Ohira H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Effects of psychological and lifestyle factors on metabolic syndrome following the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.52225.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki Y, Nakano H, Hosoya M, Yasumura S, Ohira T, Satoh H, Suzuki H, Sakai A, Ohtsuru A, Takahashi A, Kobashi G, Kamiya K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Influence of post-disaster evacuation on childhood obesity and hyperlipidemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 669, 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ohtsuru A, Midorikawa S, Ohba T, Miyazaki M.
2. 発表標題 Difficulties of communication for survey and decision aids in the responses after nuclear disaster
3. 学会等名 Phoenix Leader Education Program (Hiroshima Initiative) for Renaissance from Radiation Disaster The 7th International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担 者	緑川 早苗 (Midorikawa Sanae) (10325962)	福島県立医科大学・医学部・准教授 (21601)	