

平成 30 年 10 月 24 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460840

研究課題名(和文) ポピュレーションアプローチによるエネルギー摂取に着目した老化制御に関する追跡研究

研究課題名(英文) Follow-up study about the aging control which aimed at energy absorption 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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者のQOL維持と介護負担が課題になっている。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、生活習慣病の減少、健康寿命の増大は、動物においては確実視されており、いくつかの血中因子の変動が観察される。ヒトのボランティア群においても同様な変化が知られている。一般の地域住民においても摂取エネルギーの大小と血中因子に同様な変化が見られるかを探索することを目的に、同意をいただいた方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、血中因子の変動を調べた。

研究成果の概要(英文)：Increase of elderly people is an important problem. Regarding accelerating or suppressing aging, utilizing factors are expected but reliable biomarkers 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 tendency was observed among the volunteer human group. The purpose of this 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 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、発がんや多くの慢性疾患の発症を予防する上で有効であると示されてきた。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維持およびその介護の負担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とともに、血中CRP値やTNF- $\alpha$ 値の低下が報告されている。一方現在までヒトの一般集団におけるCRの効果については報告がなく、短期・少人数のボランティアの知見にとどまっている。現在まで老化推進や抑制を特定する確実なバイオマーカーは知られていないが、前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考えられる。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- $\alpha$ 、アディポネクチン等の各種血液指標との関連の解析を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- $\alpha$ 、アディポネクチン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。

調査予定地域の自治体および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CRP、TNF- $\alpha$ などの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。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がる知見の収集が期待できる。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討するにあたり、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く、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年以上の歳月を要している。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- $\alpha$ などエネルギー摂取の増減を反映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。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。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と考え実施した。

### 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(日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論文で報告にされている。食事調査は、期間内に行い、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可能性があると報告された因子(高感度CRP、TNF-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がる知見を収集した。

### 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、本調査を行った。動物においてはエネルギー制限によりTNF-、CRP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。

本研究においては、2016年に実施した調査結果の解析を中心とした。今回の参加者の年齢は20代から70代であり、男性より女性の参加者が多かった。以後の解析は主に30代から70代の参加者について行なった。また摂取エネルギーが非常に高いものと低いものについては、それらを含めた場合と除去した場合で計算を行った。

調査対象者の食事調査結果より計算した摂取エネルギー(カロリー)を、いくつかの段階に分割し、それぞれの群において、高感度CRP、TNF-、レプチン、およびアディポネクチンの平均値を求め、比較したところ、なかでも高感度CRPとTNF-においては摂取エネルギーが高い群において、高値をとる傾向がみられた。検討した指標の中でも、高感度CRPは、循環器疾患発症を予測する因子とする報告があり、また肥満や、年齢、身体活動の程度に影響を受けるとの報告がある。これらの影響を調整するため、年齢、BMI、身体活動についての調整を行い、摂取エネルギー

で分割した群を比較した場合にも、高感度CRPは摂取エネルギーが高い群において、高値をとる傾向がみられた。レプチンおよびアディポネクチンについては、分割した摂取エネルギー群間で差がみられたが、U字型あるいは山型を示す傾向にあった。このことから適正なエネルギー摂取量が存在する可能性も考慮に値すると考えた。2016年の調査以前にわれわれが科学研究費の補助を得て収集したデータと結合し、調査数を拡大しての解析を行う方針である。また今回の解析を踏まえると、ここまで用いた以外の生活習慣を調整因子として追加しての解析が望ましいと考えた。

### 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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等 なし

### 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  
なし( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
なし( )

研究者番号:

(4)研究協力者  
なし( )