

200926016A

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

わが国の女性における生活習慣病の実態把握と  
発症要因の探索及び介入に関する研究  
(H19-循環器等(生習)一般-018)

平成 21 年度 研究報告書

主任研究者 太田博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)

分担研究者 松村康弘 (桐生大学医療保健学部 教授) ほか

平成 22 (2010) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

わが国の女性における生活習慣病の実態把握と  
発症要因の探索及び介入に関する研究  
(H19-循環器等 (生習) 一般-018 )

平成 21 年度 研究報告書

主任研究者 太田博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)  
分担研究者 松村康弘 (桐生大学医療保健学部 教授) ほか

平成 22 (2010) 年 4 月

## 目 次

I	総括研究報告	P1
	わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究 (H19-循環器等 (生習) 一般-018 )	
	太田 博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)	
II	分担研究報告	
1.	中高年ボランティア女性を対象とした研究	P14
	太田 博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授)	
	(資料) 論文4編	
2.	大規模成人女性を対象とした研究	P70
	松村 康弘 (桐生大学医療保健学部 教授)	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	P91
IV	研究成果の刊行物・別刷	P93

## I 総括研究報告

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

わが国の女性における生活習慣病の実態把握と  
発症要因の探索及び介入に関する研究  
(H19-循環器等 (生習) ー一般-018 )

## 1. 研究の概要

わが国では 2008 年には 65 歳以上の高齢人口が全人口の 21.1%を占め、過去最高となり完全な高齢化を呈し、この年代の女性における 65 歳以上の前期高齢女性は 1616 万人、75 歳以上の後期高齢女性は 823 万を占めるに至っている。メタボリックシンドローム (metabolic syndromes : Mets) の罹患数は膨大で、中高年女性の QOL を著しく損ない健康寿命の短縮にもつながることから悪性腫瘍対策と共に Mets および生活習慣病対策は今世紀における最重要課題の 1 つとなっている。

現在わが国で不足している女性における Mets および生活習慣に対する健康影響についてのエビデンスを積み上げるため、大きく 2 つの集団 (研究①「中高年ボランティア女性を対象とした研究」および研究②「大規模成人女性を対象とした研究」) について、Mets および生活習慣病の実態を把握し、それと生活習慣および保健習慣との関連について検討する。さらに研究①と研究②において、その相違を検討する。

研究①では、平成 21 年度は平成 20 年度に引き続き、食事・運動の生活習慣から、Mets および骨粗鬆症との疾患関連性を検討するとともに両者に共通する生活習慣を見出そうとするものである。加えて、骨・血管相関を支持する介在因子として、現在いくつか想定されているが、それらはいずれも単一疾患に関する単一因子によるもので、骨と血管の両疾患に共通して関与するという複数の因子に関するエビデンスではない。そこで本研究では同時に検討することによって介在因子をより明確にするものである。具体的には、Mets および骨粗鬆症のハイリスク集団の超早期発見およびライフスタイル改善による Mets 進展抑制を通じた予防法の確立の一助として、従来の指標であるウエスト周囲径に加え、Impedance 法により臓器脂肪の蓄積や脈波伝播速度 (PWV) により血管硬化度を評価する。加えて Mets および骨粗鬆症に介在する因子としてビタミン B6、葉酸、ビタミン B12、ホモシステイン、ペントジシンなどと、両疾患の評価指標および生活習慣との関連性、さらには栄養素摂取および身体活動状況の調査結果から関連性を解析する。また、食事・運動の観点から指導・介入を行い、その改善効果の検証を行う。

研究②では、全国 47 都道府県の 25 歳以上の女性看護職（現時点では 1 万 7 千人がコホートメンバーとして確定済み、ベースライン調査対象者は約 5 万人）を対象とした大規模コホート研究である日本ナースヘルス研究において、ベースラインデータ及び追跡データの確定を行い、Mets の発生の実態を把握するとともに、生活習慣・保健習慣等との関連を横断的および縦断的に分析する。平成 20 年度は、平成 19 年度に引き続き(1) コホート・メンバーの調査票データの確定とデータクリーニングを実施するとともに、① Mets を含めた生活習慣病の有病・発生・死亡状況の把握及びその妥当性の検討、②生活習慣・保健習慣の妥当性およびその変化に関する検討を行った。

## 2. 研究の目的、必要性及び期待される成果

わが国の閉経後女性は脂質代謝が劣化し、高脂血症の頻度が高まり、同じ頃から高血圧傾向となる。これは過食、運動不足などの不健康な生活習慣によるものである。研究①では脂質代謝の劣化に伴う高脂血症、高血圧の発症時期である更年期女性におけるメタボリックシンドローム（Mets）の罹患と栄養素摂取状況、身体活動量との関連性を明確化し、食習慣・運動習慣等のライフスタイルの改善を通じた発症予防法および進展抑制法を検討・提唱することを第 1 の目的とする。また、現行の Mets 診断基準の根幹をなす腹囲基準値については議論のあるところであり、本研究ではウエスト周囲径に替わる指標として血液的にはアディポネクチンを、また臓器脂肪の蓄積を Impedance 法により、さらに血管硬化度の評価として脈波伝播速度を検討する。これらによって、Mets の潜在患者数および発症とライフスタイルとの関連性が明確化され、予防および進展防止の啓発を行うことが可能となり、研究を通じた予防方法の構築により将来的な罹患者の減少が期待される。そして、これに関連する医療費の抑制や、健康寿命の延伸が図られ、医療経済効果のみならず、患者の幸福に資することが期待される。

一方、喫煙・飲酒・栄養・運動など日常生活習慣や各種の保健習慣において、疾患予防の観点からのエビデンスが、大規模疫学研究によって提供されてきた。しかしながら、そ

の多くは男女共通の要因探索が主であった。生活習慣は男女で大きく異なり、また標的となる疾患も異なるため、女性における生活習慣の健康影響についてのエビデンスは現在大きく不足している。そこで、全国の女性看護職を対象とした日本ナースヘルス研究の追跡調査を継続しながら、約5万人のベースライン調査（横断調査）データを用いて疾病の既往の実態を年齢やリプロダクティブヘルス歴などとの関連から詳細な整理を行ない、次第に蓄積される追跡調査データを活用して高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、動脈硬化性疾患等の生活習慣病の発生の実態と生活習慣・保健習慣などとの関連を分析することを第2の目的とする。これによって、女性特有の健康問題を解明し、女性の生涯ステージに応じた健康ケアの疫学的エビデンスの蓄積に寄与することが期待される。

### 3. この研究に関連する国内・国外における研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

米国の Framingham study によれば、急性心筋梗塞に対する3大危険因子として、高コレステロール血症、高血圧、喫煙がある。しかしわが国におけるその危険因子は欧米とは異なり、高コレステロール血症に代わって糖尿病があげられている。しかもこの危険因子には明らかな性差があり、男性では高血圧喫煙、糖尿病の順であるが、女性では喫煙、糖尿病、高血圧の順である。これらはいずれも栄養摂取過多、運動不足、喫煙や飲酒などのライフスタイルが密接に関連している。これらのリスクファクターはウイメンズ・ヘルスケアを指向した研究①におけるボランティア女性を対象とした調査研究にて抽出が十分に可能であり、この時期におけるライフスタイルを同時に調査することで両者の関連性が明確化され、その是正・改善により一次予防や疾患の進展抑制は十分に可能であると考えられる。なお、対象者を女性に限り、しかもより若年である更年期からのこれからの取組は未だなされておらず、その独創性と斬新性が示唆される。

一方、研究②である日本ナースヘルス研究は、米国の Nurses' Health Study チームと緊密に連携をとっているわが国では初めての大規模女性コホート研究であり、女性に特徴的な生活習慣・保健習慣と、各種疾病との関連や女性に固有のリプロダクティブヘルスとの関連についての大規模疫学研究は、わが国では皆無である。日本ナースヘルス研究によって、女性における根拠に基づいた適切な健康管理法を見出すことはきわめて重要といえる。さらに、本研究では生活習慣・保健習慣の変化を、2年に一度定期的に繰り返し調査しており、曝露要因の変化の把握を加味している点が独創的といえる。また、対象者も全国47都道府県のすべてに分布しているという際立った特徴があるため、疾病発生、リプロダクティブヘルス、保健習慣などの実態や関連における都市・地方間の異なる特徴などを明らかにする可能性がある。

#### 4. 申請者がこの研究に関連して現在までに行った研究状況

研究①は中高年健常ボランティア女性を対象に Metabolic Syndrome (Mets) と骨粗鬆症との関連について検討を行った。その結果、Mets も内臓脂肪の蓄積だけに留まっている間は体重増加とアディポネクチンの低下により、骨密度 (BMD) の増加を呈する。しかし内臓脂肪の蓄積から、高血糖、高 HbA1c、高 TG 血症、高血圧、高 CRP を呈すると BMD の低下を来す Mets の予備段階では BMD は増加し、骨粗鬆症を併発しないが Mets が進行して血管が硬化し、動脈硬化を来たしてくると BMD は低下し、骨粗鬆症化を呈するので、Mets と骨粗鬆症は併発することとなる。

従って、Mets に至らない内臓脂肪の蓄積の段階で予防策を講じれば、脂質・糖代謝異常や高血圧の防止が可能となり、動脈硬化も抑止できると考える。すなわち、動脈硬化が抑止できれば骨粗鬆症化も招かないこととなる。健全老化のためには健康教育などの介入により Mets の初期段階における内臓脂肪の蓄積を持続させないことが重要であると考えられる。これらから心血管系イベントや糖尿病合併症の併発および骨粗鬆症性骨折など複数の生活習慣病の防止が可能となる。



研究②は、日本看護協会、全国 47 都道府県看護協会、全国保健師長会および日本更年期医学会の協力を得て平成 13 年から実施中で、研究実施組織も既に確立しており、多数の研究者等の協力のもと平成 18 年度末には約 2 万人からなるコホートが確立される予定である。なお、分担研究者の松村はフォローアップ委員会の責任者であり、運営委員会・データ管理解析委員でもある。このように本研究課題を遂行する研究組織及び研究環境は整っており、匿名化された調査票情報のデータマネジメントを行うデータセンターの体制も整備されている。また、日本ナース・ヘルス研究は米国の Nurses' Health Study と連携を持ちながら進めている。すなわち、ハーバード大学公衆衛生大学院疫学部アレクサンダー・ウォーカー、同栄養学部ウォルター・ウィレット、および同国際保健学部マイケル・ライシユなどと情報交換を行っている。

本研究では調査票による自己申告により、生活習慣・保健習慣の調査を行っている。しかし、質の高い研究であるためには、曝露情報としての各種習慣についての正確な情報の把握が前提となる。そのため、自己申告による生活習慣・保健習慣の情報が正確であるかどうかを確認する妥当性検討を横断的に実施し、さらに追跡期間中における変化に関する検討を平成 19 年度および平成 20 年度に実施してきている。また、コホート研究におけるベースライン時における各種疾患の有病状況を検討し、その後の追跡期間中における各種疾患の発生状況も把握し、その妥当性についても検討を継続している。これらの結果を踏まえて、今後生活習慣・保健習慣と疾病発生状況の関連を横断的に検討することはもちろんのこと、コホート内症例対照研究のデザインを用いて、縦断的に検討する準備を整えつつある。

## 5. 研究計画・方法及び倫理面への配慮

### 1) 目的

中高年女性におけるメタボリックシンドロームへの潜在状況とライフスタイルを把握し、その予防や進展抑制の戦略を確立する。

## 2)方法

### ①前向きコホート研究および介入研究

### ②対象

- ・ ボランティア女性（約 200 名/各年次）

### ③調査項目

- ・ 背景情報：略名，月経の有無，現在の月経状態，妊娠・分娩歴，既往歴，服薬状況，喫煙，飲酒などの嗜好
- ・ 身体計測：身長，体重，ウエスト周囲径，内臓脂肪量，血圧，脈波伝播速度
- ・ 血液検査：総コレステロール(C)，LDL-C，HDL-C，TG，血糖，HbA1c，アディポネクチン
- ・ ライフスタイル調査：a.身体活動：Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaires（JALSPAQ） 質問紙への記入  
b.栄養総摂取量：「自記式食事歴：Diet History Questionnaire(DHQ)」質問表への記入

### ④データ収集

ボランティア女性を対象とするコホートを構築し，年 2 回の計測を実施する。

<項目> 第 1 年次 第 2 年次 第 3 年次

- ・ 背景 ○
- ・ 身体計測 ○ ○ ○
- ・ 血液検査 ○ ○ ○
- ・ 生活習慣 ○ ○ ○

### ⑤介入方法

内臓脂肪蓄積を防ぐ目的で，栄養指導およびストレッチによる運動指導を行い，それらの介入効果を検討する。栄養効果については DHQ にて，また運動効果については JALSPAQ にて各々評価する。

⑥解析

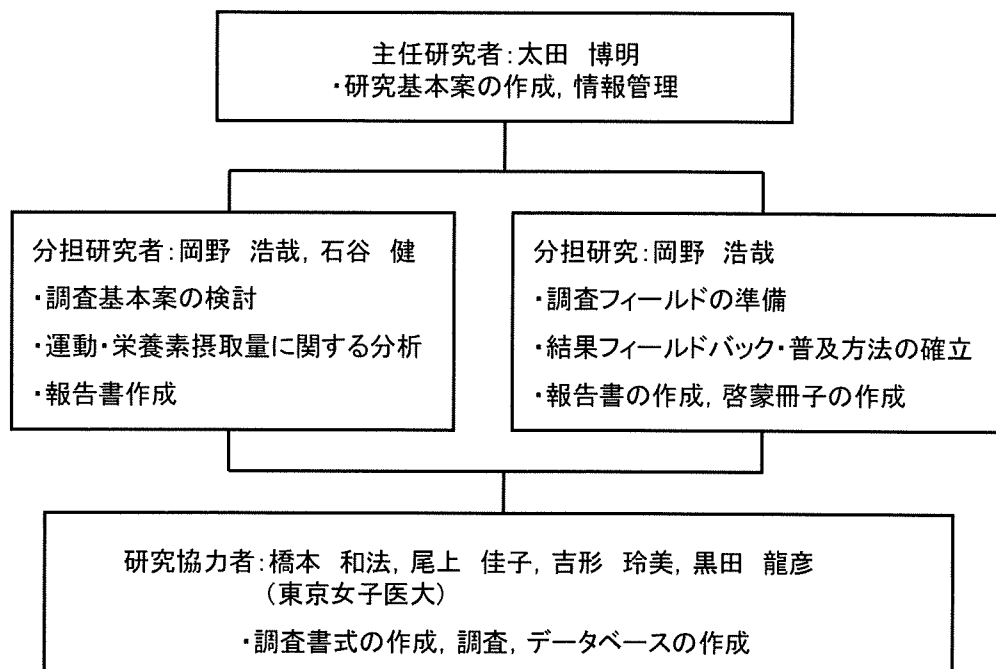
・身体活動（生活項目別の消費エネルギー量・時間）と検査値および Mets 発症との関連性  
各種栄養摂取量・摂取エネルギー量と検査値および Mets 発症との関連性

3)研究組織・作業分担

研究組織 太田博明（主任研究者）：研究基本案の作成，情報管理，研究総括，報告書作成

岡野浩哉，石谷 健（分担研究者）：調査基本案の検討，コホートのリクルート，栄養摂取・身体活動に関する分析

橋本和法，尾上佳子，吉形玲美，黒田龍彦（研究協力者）：調査書式・データベースの作成，調査



研究②では，生活習慣・保健習慣や健康状態について，下記の点などを解明する。

・平成 18 年度に確定されたコホート・メンバーの調査票データの確定とデータクリーニング  
平成 18 年度で確定される 5 万名以上の看護職から回答された調査票データの論理チェックを行い，データの確定を行う。このうち，10 年間の追跡調査への参加に同意している約 17,000 名のコホート・メンバーを確定する。平成 13 年度，14 年度など早期から参加しているメンバーについては，既に 2 年後調査，4 年後調査が終了していることから，同様のデータクリーニングを行う。

- ・生活習慣・保健習慣・疾患の把握に関する妥当性の検討
- ・ベースライン調査（横断調査）データを用いた疾病の既往の実態把握及び生活習慣との横断的関係の検討

- ・コホート・メンバーのフォローアップ（2，4，6，8年後追跡調査）

日本ナースヘルス研究では、参加募集を平成18年度末に終了し、以降は全てのコホート・メンバーが追跡調査の段階に入ることになる。本研究期間中は、既に確立した研究体制の質の改善を図りながら、2年間隔の追跡調査を継続的に実施する。なお、2年間隔の追跡調査の実施時期は、調査開始時期はコホート・メンバーによって異なる。また、追跡が不能になった参加者についての住民基本台帳の照会や厚生労働省が所管する人口動態統計調査の目的外使用に基づいた死因の確認を行う。

- ・疾病発生・死亡と生活習慣・保健習慣・リプロダクティブヘルスとの関連の検討

追跡調査によって得られた疾病発生および死亡発生に関する情報に基づき、女性の生活習慣・保健習慣（女性ホルモン剤使用，サプリメント使用，検診受診など）・リプロダクティブヘルスと疾患発生との関連について検討を進める。

#### 4)倫理面への配慮

##### 研究①

1)施設の倫理委員会にて研究計画の審査を受け、開始した。

2)インフォームド・コンセント

登録に先立って、調査担当者は説明文章を対象者に渡し、以下の内容を文書にて説明した上で、同意書に氏名・日付を記入する。

- ① この研究の目的は、ライフスタイルと生活習慣病との関係を確認すること
- ② 調査研究における依頼事項は身体測定，質問票への記入，採血であること
- ③ 検査結果に応じ，食事・運動指導が行われること
- ④ 参加されなくてもなんら不利益を受けないこと
- ⑤ プライバシーは保護されること

3)プライバシーの保護と対象者識別

情報のやりとりは、直接手渡しすることを原則とする。情報管理者である主任研究者の指示の下、研究協力者は集積された情報を連結可能匿名化し、作成した対応表は外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネットに保管する。鍵は情報管理者が管理する。上記の対応表や情報を廃棄する場合は、連結不可能匿名化し、焼却処分する。

##### 研究②

日本ナース・ヘルス研究は、文部科学省・厚生労働省通知の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。この研究課題にかかわる倫理およびプライバシーの保護は、次のとおりである。

①調査脱落者および死亡者についての調査は、参加について書面にて同意した調査参加者について実施している。健康状態についての10年以上にわたる追跡調査が予定されていること、同意後でもいつでも参加を取りやめることができること、追跡が不能になった場合には住民基

本台帳などの照会を行うこと等について書面による説明を行い、文書による同意を取得している。

②個人識別情報へのアクセスは、研究分担者（日本ナース・ヘルス研究の主任研究者である林）が指名した研究者に限定され、対象者番号を付与した上で、厳重に保管管理されている。

③データ解析に際しては、対象者番号を用いて匿名化された調査票情報のみを取り扱う。

④研究計画については、独立研究評価委員会の審査・承認（平成14年10月9日）、群馬大学医学部のIRB（施設内審査委員会）の承認（平成13年7月30日）および国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認（平成15年2月3日）を既に得ている。なお、研究計画書を

「<http://www.niph.go.jp/wadai/ibra/keikakusho/03007a.pdf>」において公表し調査参加者を含めて誰もが研究計画について知りえるようにしている。

## 6. 本研究の成果（予定を含む。）

（主任研究者）

太田 博明

- S Orito, T Kuroda, Y Onoe, Y Sato, H Ohta. Age-related Distribution of Bone and Skeletal Parameters in 1,322 Japanese Young Women. *J Bone Miner Metab.*2009 27(6):698-704.
- A Kumar, S Mittal, S Orito, K Ishitani, H Ohta. Impact of dietary intake, educational status and physical activity on bone mineral density among North Indian Women. *J Bone Miner Metab.*2010 28:192-201.
- T Kuroda, Y Onoe, Y Miyabara, R Yoshikata, S Orito, K Ishitani, H Okano, H Ohta. Influence of maternal genetic and lifestyle factors on bone mineral density in adolescent daughters: A cohort study in 387 Japanese daughter-mother pairs. *J Bone Miner Metab.*2009 27:379-385.
- H Ohta, T Kuroda, Y Onoe, S Orito, M Ohara, M Kume, A Harada, N Tsugawa, T Okano, S Sasaki. The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19 ~ 25 years. *J Bone Miner Metab.*2009 :27(6):682-688.
- M Shimizu, Y Onoe, M Mikumo, Y Miyabara, T Kuroda, R Yoshikata, K Ishitani, H Okano, H Ohta. Variations in circulating osteoprotegerin and soluble RANKL during diurnal and menstrual cycles in young women. *Horm Res* 2009 71:285-259
- Y Onoe, T Kuroda, Y Miyabara, R Yoshikata, S Orito, K Ishitani, H Ohta. Relationship between skipping breakfast and bone mineral density in young Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2009 in submission
- H Ohta ,T Kuroda, Y Onoe, C Nakano, R Yoshikata, S, K Ishitani, K Hashimoto, M Kume. Familial correlation of bone mineral density, birth data and lifestyle factors among adolescent daughters, mothers and grandmothers. *J Bone Miner Metab* 2010 in press
- T Kuroda, M Shiraki, S Tanaka, H Ohta: Contributions of 25-hydroxyvitamin D,

co-morbidities and mass to mortality in Japanese postmenopausal women. Bone 2009; 44 168-172.

- M Mikumo, H Okano, R Yoshikata, K Ishitani, H Ohta: Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. J Bone Miner Metab. 2009; 27(1): 89-94.
- R Yoshikata, Y Miyabara, Y Onoe, H Okano, H Ohta. Possible risk factor for postmenopausal women: Postprandial hypertriglyceridemia. The Journal of Obstetrics and Gynecology Research 2008; 34(6):1032-1036.
- Y Miyabara, Y Onoe, A Harada, T Kuroda, S Sasaki, H Ohta. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese Women. J Bone Miner Metab. 2007;25(6):414-418
- 太田博明. 特集によせて 漢方医学とアンチエイジング-メタボリックシンドロームを中心に-. 漢方と最新治療. 2009; 18(1): 3-10.
- 太田博明. 更年期から取り組むトータルヘルスケア-その重要性と実践のために-. 更年期と加齢のヘルスケア. 2007;6(6): 32-39
- 尾上佳子, 黒田龍彦, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 若年女性における大腿骨頸部骨密度にはn-3系多価不飽和脂肪酸摂取量と身体活動のライフスタイルが関与する Osteoporosis Japan, 17(1):19-23,2009
- 石谷 健, 太田博明: 産婦人科領域からみたアンチエイジングと漢方医学の関わり 漢方と最新治療, 18(1)33-36,2009.
- 太田博明: 産婦人科で果たす女性の健康支援としての役割 (特別講演) 日本産科婦人科学会雑誌 61(8):1708-1726, 2009.
- 吉形玲美, 太田博明: 女性ホルモンのデータの読み方とHRTについて アンチ・エイジング医学 5(5):83-89,2009.
- 太田博明: 骨粗鬆症と女性のQOL-骨粗鬆症にならないために- 産婦人科治療 99(5):435-441,2009.
- 太田博明: 産婦人科で果たす女性のメタボリックシンドローム対策 (日本医師会生涯教育講座) 東京都医師会雑誌 62(10):32-43, 2009.
- 大原麻美, 石谷 健, 中野千枝, 橋本和法, 太田博明: メタボリックシンドロームにおける診断スクリーニングとしての体成分分析の有用性-合併症数および脈波伝播速度による検証- 東京女子医科大学雑誌 79(12):505-509, 2010.

(分担研究者)

松村 康弘

- Hayashi K, Mizunuma H, Fujita T, Suzuki S, Imazeki S, Katanoda K, Matsumura Y, Kubota T, Aso T. Design of the Japan Nurses' Health Study: A prospective occupational cohort study of women's health in Japan. Industrial Health 2007; 45(5): 679-686.

- Fujita T, Hayashi K, Katanoda K, Matsumura Y, Lee JS, Takagi H, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T. Prevalence of diseases and statistical power of the Japan Nurses' Health Study. *Industrial Health* 2007; 45(5): 687–694.
- Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, Nakazawa M, Ataka Y, Patarapotikul J, Nuchnoi P, Tokunaga K, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R. *J Hum Genet.* 2007 Epub
- Katanoda K, Kim H-S, Matsumura Y. A new quantitative index for dietary diversity (QUANTIDD) and its annual changes in the Japanese. *Nutrition* 2006; 22(3): 283–287.
- Ohashi J, Naka I, Tokunaga K, Inaoka T, Ataka Y, Nakazawa M, Matsumura Y, Ohtsuka R. Mitochondrial DNA variation suggests extensive gene flow from Polynesian ancestors to indigenous Melanesians in the northwestern end of the Bismarck Archipelago. *Am J Phys Anthropol.* 2006;130(4): 551–556.
- Fukuyama S, Inaoka T, Matsumura Y, Yamauchi T, Natsuhara K, Ohashi J, Kimura R, Ohtsuka R. Anthropometry of 5–19-year-old Tongan children with special interest in sex difference and age at emergence of overweight *Annals of Human Biology* 2005; 32(6): 714–723.
- Katanoda K, Nitta H, Hayashi K, Matsumura Y. Is the National Nutrition Survey in Japan representative of the entire Japanese population? *Nutrition* 2005; 21: 964–966.
- Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, Ohashi Y, Kadowaki T, Tsugane S Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I *Diabet Med.* 2005; 22(3): 323–331.
- Katanoda K, Matsumura Y. Dietary Diversity in the Japanese National Dietary Guidelines. *Nutrition Reviews* 2005; 63(1): 37.
- 村田沙和美, 川戸美由紀, 谷脇弘茂, 栗田秀樹, 橋本修二, 亀井哲也, 松村康弘, 小栗重統, 岡山 明, 中村好一, 柳川 洋. 保健統計に基づく糖尿病と高血圧の受療者数と有病者数の年次推移 厚生指標 2005; 52(10): 23–27.
- 片野田耕太, 廣田晃一, 松村康弘. 自治体区分別にみた健康日本 21 地方計画における数値目標策定 状況 日本公衆衛生雑誌 2005; 52(9): 817–823.

林 邦彦

- Hayashi K, Mizunuma H, Fujita T, Suzuki S, Imazeki S, Katanoda K, Matsumura Y, Kubota T, Aso T. Design of the Japan Nurses' Health Study: A prospective occupational cohort study of women's health in Japan. *Industrial Health* 2007; 45(5): 679–686.
- Fujita T, Hayashi K, Katanoda K, Matsumura Y, Lee JS, Takagi H, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T. Prevalence of diseases and statistical power of the Japan Nurses' Health Study.

Industrial Health 2007; 45(5): 687-694.

- Mizunuma H, Shiraki M, Shintani M, Gorai I, Makita K, Itoga S, Mochizuki Y, Mogi H, Iwaoki Y, Kosha S, Yasui T, Ishihara O, Kurabayashi T, Kasuga Y, Hayashi K.  
Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss. J Bone Miner Metab 2006; 24 (1): 11-15.
- Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. BJU International. 2005; 96 (9): 1314-8.
- Maeno T, Ohta A, Hayashi K, Kobayashi Y, Mizunuma H, Nakai S, Ohashi Y, Suzuki S. Impact of reproductive experience on women's smoking behaviour in Japanese nurses. Public Health. 2005; 119(9): 816-824.
- Osuga Y, Hayashi K, Kobayashi Y, Toyokawa S, Momoeda M, Koga K, Yoshino O, Tsutsumi O, Hoshiai H, Terakawa N, Taketani Y. Dysmenorrhea in Japanese women. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2005; 88: 82-83.
- 林 邦彦. 疫学調査研究からみたホルモン補充療法. 産婦人科治療 90(5): 841-8, 2005  
林邦彦. WHI 研究とは-その意義と意味するところ. 骨粗鬆症治療 4: 18-24, 2005

7. 健康危険情報  
特になし



厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

研究(1) 報告書

中高年ボランティア女性を対象とした研究

主任研究者	太田博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室	主任教授)
分担研究者	橋本和法 (東京女子医科大学産婦人科学教室	講師)
	石谷 健 (東京女子医科大学産婦人科学教室	准講師)
研究協力者	尾上佳子 (東京女子医科大学産婦人科学教室	研究員)
	吉形玲美 (東京女子医科大学産婦人科学教室	助教)
	宮原優子 (東京女子医科大学産婦人科学教室	助教)
	黒田龍彦 (東京女子医科大学産婦人科学教室	研究生)

## 1. 研究要旨

昨年度に引き続き中高年ボランティア女性を対象として、通常老化からメタボリックシンドローム (Met-s)、さらには動脈硬化をはじめとした生活習慣病への移行過程を探索した。その結果、アディポネクチンがその指標となる可能性が示唆されたこと、またライフスタイルの調査より、体重や体脂肪面積が大きい対象者では、運動エネルギー量が増大していることが判明した。一方本研究の対象では、高血糖状態で生成される終末糖化産物である AGE(advanced glycation endproducts)は他の Met-s 指標との関係は認められなかったが、その阻害因子である esRAGE(endogenous secretory receptor of AGE)は VFA, PBF, hsCRP, インスリンとの間に有意な負相関を認めた。

すなわち、アディポネクチンを指標とし、身体活動量を高めることによって、Met-s の進展が阻止され、生活習慣病への罹患を阻止することが可能となることが判明した。また通常老化の段階では、AGE 生成が顕著な状態には至っていないため、AGE と他の因子との関連性は薄いと推測された。一方、esRAGE は Met-s に至る前の初期段階から生活習慣病を反映する指標のひとつとなりうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

メタボリックシンドローム (Met-s) は栄養摂取と運動の励行が各々関与する生活習慣病であることが判明しており、生活習慣がその罹患のリスク因子となることが十分想定されるが、その種の研究は未だ知る限りではない。平成 20 年度においては、①Met-s に至らない内臓脂肪の蓄積の段階で予防策を講じることによって脂質・糖代謝異常や高血圧の防止が可能となり、動脈硬化も抑止できること、②動脈硬化が抑止できれば骨粗鬆症化も招かないこと、③内臓脂肪を指標とする健全老化対策が必要であることを報告した。

そこで今年度は昨年度に引き続き構築しつつある 40 歳以上 80 歳未満の中高年ボランティア女性 221 名を対象に、①通常老化者から Met-s、さらには動脈硬化をはじめとした生活習慣病への移行過程を探索することを目的とした。また、②生活習慣 (身体活動状況) を把握

することにより、通常老化者における Met-s から生活習慣病への以降過程に与える影響についても検討した。身体活動調査は既に validation を有する日本動脈硬化学会 Physical Activity Working Group が作成した身体活動量質問紙である JALSPAQ を用いることによって厳密な把握を行った。

AGE(advanced glycation endproducts)は、高血糖状況下で還元糖から非酵素的タンパク質修飾によって不可逆的に生成される終末糖化物質であり、pentosidine はその 1 つであると考えられている。また AGE の特異的受容体の 1 つである RAGE(receptor for AGE)は、一回膜貫通型の網膜周皮細胞等の細胞表面に存在する受容体として単離された。RAGE は immunoglobulin の superfamily に属し、一個の V 領域と二個の C 領域からなり、リガント結合には V 領域が必要とされている。なお、RAGE のリガンドは AGE s だけでなく、amphotepin, アミロイド  $\beta$ -蛋白, s100/calgranulins, high-mobility group box 1 protein(HMGB1)などがある。AGE は RAGE と結合することにより情報が伝達され、細胞内で酸化ストレスを亢進し、アポトーシスや機能異常を惹起し、血管障害の原因の 1 つとされている。

一方、RAGE には三つの isoform が存在し、内在性分泌型終末糖化物質受容体の es(endogenous secretory)RAGE は、C 端を欠いた splicing valiant で、細胞外に分泌され、細胞外にて AGE を捕捉することにより AGE-RAGE 結合を阻害し、AGE の細胞への作用を抑制すると考えられており、組織内に存在する RAGE の量を反映することから、心血管疾患のマーカーとして期待されている。また、2 型糖尿病において性別に関わらず、AGE に比して esRAGE が低値であると椎体骨折が増加することが示されている。さらにこの関係は骨密度とは独立していることから、AGE-RAGE 系が骨質に関与することが示唆されている。また網膜色素細胞上皮由来因子 PEDF(pigment epithelium-derived factor)も AGE-RAGE 作用を阻止することが報告されている。そこで③これらの因子の通常老化から Met-s, 生活習慣病への移行過程における関与についてもあわせて検討した。

## B. 研究方法

本研究は、昨年度に引き続き、40～80歳の健常ボランティア女性221名(平均年齢 $58.6 \pm 9.0$ 歳)について解析対象とした。

研究方法としては、年齢、既往症、治療薬服用歴等の基本背景情報を聴取した後、身長、体重、腹囲および血圧を実測し、腰椎骨密度をDXA (Dual)Energy X-ray Absorptiometry)法にて測定した。血液採取により、関連血中因子130項目〔脂質代謝(TC, HDL-C, TG), 糖代謝(FBS, HbA1c), 骨代謝(ucOC), アディポネクチン, 高感度CRP, ホモシステイン, ペントシジン等〕に加え、AGE, esRAGE, PEDFの各血中濃度を測定した。また、インピーダンス法にて体脂肪率(PBF), 内臓脂肪面積(VFA)を計測し、脈波伝播速度(PWV)により、動脈硬化への傾きを把握した。さらに調査対象者の生活習慣を把握するために質問票を用いて食事調査(DHQ: Self-administered Diet History Questionnaire)および身体活動調査(JALSPAQ: Self-administered Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire)を施行した。

## C. 研究成果および考察

### 結果 1. 通常老化から生活習慣病への進展

昨年度の解析より各検査の平均値はMet-sの診断基準を超えず、また、Met-sと診断された者はわずか2.3%(5例)であり、対象者の大部分は健常者ないしは通常老化者であることが判明している。そこで、今年度はこれらの対象者の動脈硬化をはじめとした生活習慣病への移行過程の探索をおこなった。その結果、内臓脂肪面積の増加に伴い、脂肪細胞より分泌される分泌蛋白であるアディポネクチンは低値を示すことを確認した(図1)。一方、血圧、糖代謝指標(FBS, HbA1c)、炎症マーカー(hsCRP)は上昇しており、脂質代謝指標(TG, HDL-C, TC)は劣化を示した。さらにPWV値は高値となり、動脈硬化傾向を呈した(図2～5)。

Met-sは内臓脂肪の蓄積に起因するが、本研究の対象である通常老化者においても、内臓