

よび歩数は、3次元加速度計 (Actimarker EW4800; パナソニック社製、日本) を用いて評価した。この加速度計には3軸方向 (x: 上下, y: 左右, z: 前後) の加速度センサーが内蔵されており、各軸方向の加速度を合成した加速度値が算出された (17)。活動強度は、3軸の合成加速度の標準偏差によって算出され、1分毎の加速度値 (Km) は以下の式で算出された。

$$K_m = \sqrt{\frac{1}{n-1} \left(\sum_{k=1}^n x_i^2 + \sum_{k=1}^n y_i^2 + \sum_{k=1}^n z_i^2 \right) - \frac{1}{n} \left[\left(\sum_{k=1}^n x_i \right)^2 + \left(\sum_{k=1}^n y_i \right)^2 + \left(\sum_{k=1}^n z_i \right)^2 \right]}$$

x_i, y_i, z_i は1分毎における各軸方向の加速度を示しており、 n は1分間にサンプリングされる個数である。加速度値のサンプリング周波数は20Hzであり、算出された加速度値は内蔵されたアルゴリズムによってMETsに変換され、1分毎に平均した値が時刻暦とともに内蔵メモリに蓄積された。この3次元加速度計は、それにより得られた身体活動量が、7種類の家事作業と7水準の歩行におけるダグラスバックを用いて得られた酸素摂取量との間に高い相関 ($r=0.93$) が認められており、また、二重標識水法によって測定された総消費エネルギーとの間にも高い相関 ($r=0.84$) が認められており、妥当性が検証されたものである (18)。

被験者は、起床から就寝までの間、水泳や入浴のような水中での活動以外において、3次元加速度計を腰部に装着した。装着した28日間のうち、平日および休日を含む14日以上の日数において、3METs以上の強度における身体活動量 (METs・時) および歩数の1日あたりの平均値を算出した。また、1日における3METs以上の身体活動に費やした時間についても算出した。身体活動量については、運動基準の週23METs・時と比較するため、得られた1日あたりの身体活動量 (METs・時) から週あたりの身体活動量 (METs・時/週) を求めた。この週あたりの身体活動量が23METs・時以上の者を運動基準達成者、23METs・

時未満の者を運動基準未達成者とした。

D. 統計解析

性別や地域における各変数の比較には、対応のないt-testを用いた。また各分類における男女の度数を比較するために、 χ^2 検定を行った。各変数の関係は、Pearsonの相関係数の検定により行い、週あたりのMETs・時と1日あたりの歩数との関係については直線回帰分析により検討した。運動基準である週23METs・時に相当する1日あたりの歩数を検出するため、受診者動作特異性曲線 (Receiver Operating Characteristic curve: 以下ROC曲線) を用いて検討した。連続的な任意の歩数における週23METs・時に対する感度および特異度を求め、ROC曲線を作成し、AUC (area under curve) を獲得した。ROC曲線の左肩ポイント (感度=1, 1-特異度=0) に最も近い距離にある値を求め、これをカットオフ歩数とした。得られたカットオフ歩数における週23METs・時に対する感度と特異度、陽性および陰性適中度を求め、そのカットオフ歩数の妥当性を検討した。

結果は、平均値±標準偏差で示し、有意水準は危険率5%未満とした。解析にはSPSS 16.0 (SPSS Japan社、日本) を用いて行った。

C. 研究結果

A. 被験者特性

本研究における被験者特性は、平均年齢は54.2±10.8歳であった。男性の平均年齢は54.1±11.2歳で、女性は54.3±10.4歳であり、男女において年齢に差は認められなかった。生活習慣病危険因子においては、BMI、血糖値、中性脂肪、血圧が男性において有意に高い値であり、HDLコレステロールが女性において有意に高い値を示した。いずれの生活習慣病危険因子においても、全被験者の平均値は基準値の範囲内にあり、本研究の被験者の生活習慣病リスクが低いことが示された。

B. 日常生活における身体活動量

本研究における全被験者の平均歩数は1日あたり8708±3281歩であり、身体活動量は週23.1±14.6 METs・時であった。これは、平成21年に発表された国民健康・栄養調査の平均歩数を（男性7214歩、女性6352歩）大きく上回っており、本研究の被験者は身体活動量の高い集団であると考えられる。

週あたりの身体活動量と1日あたりの歩数との間には、有意な正の相関が認められた ($r=0.744$, $p<0.01$)。身体活動量の基準値である週23METs・時を達成している被験者の割合は、46.5%（男性41.6%、女性50.8%、男性 vs 女性： $p<0.01$ ）であった。

C. 週23METs・時と歩数との関係

本研究では、週23METs・時に相当する1日あたりの歩数を決定するため、ROC曲線を用いてカットオフ歩数を求め、その歩数を用いた際の週23METs・時に対する感度および特異度、陽性および陰性適中度から妥当性を考慮した。歩数と身体活動の運動基準値達成者・未達成者とのROC曲線を図1に示した。AUCは0.864であり ($p<0.01$)、カットオフ値として8640歩（感度79.0%、特異度77.4%）であった。

また、週あたりのMETs・時と1日あたりの歩数との回帰分析から週23METs・時に相当する歩数を求めた。独立変数に身体活動量（METs・時/週）、従属変数に歩数（歩/日）を取り、回帰直線を引いたところ、全被験者において $y=164x-4982$ の式が得られ ($p<0.05$)、週23METs・時に相当する歩数は8687歩だった。

さらに欧米において身体活動量の基準となっている中強度以上の身体活動を1日30分以上という基準について、中強度の身体活動を3METs以上と定義し、ROC曲線により歩数を算出したところ、7127歩（感度83.0%、特異度77.2%）であった。

D. 考察

東京都を中心とするコホートであるNEXISにお

いて、同様な分析を行った結果では、週23Exに相当する歩数は9980歩であり、長野県佐久市を中心とするコホートであるSCOPにおいては8640歩と比較して有意に高かった。東京都と長野県という地域の差により、週23メッツ・時を達成するための歩数に1340歩の差が認められた。ROC曲線によって求めた歩数のカットオフポイントは、回帰直線により算出した歩数と同様の傾向を示した。

2つのコホートの間には約1340歩の差が認められた。週あたりの中高強度身体活動量および歩数を比較すると、東京を中心としたNEXISで有意に高いものの、カットオフ歩数は高値を示している。これらカットオフ歩数における地域差は、通勤形態の違いや農業従事の有無などの“身体活動の質”の差が影響を及ぼしている可能性が考えられる。さらにParkらによると、本研究において使用した3次元加速度計は、55 m/分=3.3 km/時程度の遅い歩行速度において歩数を有意に過小評価することが報告された。したがって、歩行速度の遅い集団を含む場合、週23メッツ・時に相当する歩数が高く見積もられるかもしれない。

本研究では、地域別で見た場合、そのカットオフ歩数は1日8640歩～9980歩の範囲に分布した。したがって、週23メッツ・時に相当する歩数は、おおよそ1日8500～10,000歩と表現するのが妥当であると考えられる。この知見は、エクササイズガイドにおいて推奨されている歩数である1日8000歩～10,000歩とほぼ一致しており、その妥当性を支持するものであった。

E. 結論

本研究では、「健康づくりのための運動基準2006」で示された身体活動量の基準値である週23メッツ・時に相当する歩数を、23歳から69歳までの健康な男女1064名において検証した。その結果、全被験者における週23メッツ・時に相当する歩数は、1日8640歩であった。また東京のコ

ホートとの比較で地域別に検討した結果，週 23
メッツ・時の中強度以上の身体活動量に相当する
歩数は，おおよそ 1 日 8500～10,000 歩に相当す
ることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

村上晴香，川上諒子，大森由美，宮武伸行，森
田明美，宮地元彦．健康づくりのための運動基
準 2006 における身体活動量の基準値週 23 メッツ
時と 1 日あたりの歩数との関連．体力科学
2012;61:183-191.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

佐久健康長寿コホートの構築と基本特性

研究研究者 森田明美（独）国立健康・栄養研究所

研究要旨 本研究では、佐久総合病院人間ドック科受診者を対象にコホートを作成することにより、働き盛りの年代層で、食事、運動等の生活習慣などの要因が他の要因との相互作用を含めどのように関与するかを分析し、糖尿病や循環器疾患など生活習慣病に進展する要因を明らかにすることを目的とした。2009年からスタートした、ベースラインの登録は、2012年3月末までに3872人に達した。年齢層としては、50～60代が70%以上を占め、生活習慣病の有病率が予想より高い集団となった。また、男性の腹囲平均値は85.3cmとメタボリックシンドロームの基準値を超えていた。登録後の、糖尿病などの進展を見ると、やはりベースラインデータの悪いものが糖尿病に進展していたが、境界型から正常に戻る者も4割以上存在した。今後も登録を続ける予定だが、予防への要因を見るためには、より若い世代の参加者を募ることや、過去データを用いた後ろ向き分析も重要であることが示唆された。

A. 研究目的

2008年から開始された特定健診・保健指導においては、腹部内臓脂肪肥満を基礎とするメタボリックシンドローム予防に主眼が置かれた。しかしながら、特定保健指導の対象者ではなくとも、糖尿病をはじめとする、生活習慣病予備軍は数多く存在し、特定健診の基準を考え直すべきだという意見も散見される。

本研究では、佐久総合病院人間ドック科受診者を対象にコホートを作成することにより、働き盛りの年代層で、食事、運動等の生活習慣などの要因が他の要因との相互作用を含めどのように関与するかを分析し、メタボリックシンドロームから、また、メタボリックシンドローム以外のリスク保有者からも、糖尿病や循環器疾患など生活習慣病に進展する要因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象：佐久総合病院1泊人間ドック受診者の中で、年齢30～79歳の者。このうち、事前（人間ドック受診案内時）に研究の目的・実施方法・研究の実施に際して起こりうる利益と不利益ついで

て文章での説明書を送付し、ドック受診時に受付で再度確認説明して、参加者に十分な理解を得た上で署名により本研究への参加の同意を得た者を本研究の対象者とした。

1泊ドックの受診者総数約45000名から、2012年度末までに、5～6000名をコホート化する予定である（図1）。

調査項目：健診時に、人間ドックの一般的項目に加え、コホート参加者には独自に追加検査を、医師・栄養士・看護師等が実施した。本研究で解析に用いた調査項目は、身体計測（身長・体重・腹囲・体脂肪・内臓脂肪-CTおよびインピーダンス法）、生化学指標（血液・尿）、血圧、既往歴、現病歴、家族歴、生活習慣（食物摂取状況-BDHQおよび4日間食事記録、食行動、飲酒、喫煙、運動）、動脈硬化度（baPWV）遺伝子多型、身体活動量（加速度計）、性格傾向（NEO-FFI、うつ傾向、肥満に対する考えなどのアンケート）などである。データ管理および解析方法：データは佐久総合病院人間ドック科、および国立健康・栄養研究所で保管し、それぞれの検査項目の結果は、解説を加えて対象者個人に返却した。解析用データベースは個人情報情報を排除して、アクセスで作成し、統

計解析は、SAS および SPSS など解析用ソフトを用いて行った。解析方針としては、身体計測指標、各生化学検査項目、生活習慣、および性格傾向による生活習慣病の発症に及ぼす影響の大きさや交互作用を検討することとした。

倫理的配慮：本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、国立健康・栄養研究所の倫理委員会および佐久総合病院倫理委員会の審査を受けて実施された。

C. 研究結果

2009年1月よりコホート登録を開始し、2012年3月末までに、3872人の登録を得た(図2)。1月平均100人程度の参加者があり、検査実施の人数制限などがあることから、1日当たりの参加人数は1日ドック受診者の1/3程度となっている。

参加者を性別・年齢別で見ると、男女比は6:4程度であり、男性の方が多い。年齢では60歳代が最も多く、次いで50歳代であり、50~69歳までが全体の70%以上を占めた(図3)。

血液検査結果等が判明している、3566人について基本的特性を分析したところ(表1)、BMIは女性の平均が22.3kg/m²に対して男性は23.7kg/m²とやや高く、男性では腹囲の平均は85.3cmとメタボリックシンドロームの診断基準を上回っていた。血圧、脂質、血糖値などは、男女ともに平均値でメタボリックシンドロームの基準を上回るものはなかった。問診による生活習慣病の有病率を見てみると、高血圧:23.8%、脂質異常症:13.8%、糖尿病:8.5%であった。また、各疾病で服薬中の者の割合は、高血圧では98%、脂質異常症では93%であったのに対し、糖尿病では57%に留まっていた。

糖尿病の進展に関しては、コホート登録時に糖尿病ではないと診断された者(1243名)の、追跡健診時(約1年:平均373日後)の状況を見ると、正常型(926人)から、糖尿病型へは5名、境界型に153名に移行していた。一方、登録時境界型(317人)から、糖尿病型22名、境界型のまま157名、正常型138名と移行しており、境界型からも約半分が正常型にもどり、糖尿病型への移行は7%にとどまっていた(図4)。境界型から糖尿病型へ進展したグループは、登録時の空腹時血糖やHbA1cが有意に高い値を示していた。

D. 考察

本研究で構築しているコホートは、次のような特徴を持つ。

- ・本研究参加者である佐久総合病院人間ドック受診者は、過去の受診データが残っているため、後ろ向き分析が可能である。
- ・今後も人間ドックを継続して受診する可能性が高いため、確実に前向き分析が可能である。
- ・追加検査による最新の方法によるベースラインデータを測定できるため、今までのコホート研究とは異なるリスクマーカーを発見・開発できる。コホート登録者には、参加時点で、過去の健診データや今後の受診時のデータに関する閲覧・データベース化についても承諾をとっており、現在は、参加者の2000年以降の健診データとの突合も試みている。また実際に初期のコホート登録者では、1年後のドック健診を既に受診している者もあり、今回の分析では、糖尿病の進展について検討した。

ベースラインデータは、まだ基本的な解析を続けている途中であるが、当初の予想よりも登録者の平均年齢が高かった。また、ほぼ継続して健診を受けている集団であり、疾病罹患は低いことを予想していたが、生活習慣病の有病率は低くない集団であることが示唆された。ただし、糖尿病の境界型から糖尿病型への進展率が低いことから、やはりHealthy BiasまたはHealthy Effectがある集団とも考えられる。

本コホートでは、後ろ向き分析が可能であるため、有病者がいつ発症したかが判明した場合、発症前のドックデータからリスクを解析することも可能である。しかしながら、登録時ベースラインデータの豊富さを有効に生かすためには、生活習慣病発症前の世代を登録し、前向きに追跡していくことが重要だと考えており、30、40代に対するリクルートを強化することが今後の課題である。今回の糖尿病進展分析では、やはり、ベースライン時の状態が増悪と関連しているため、発症前予防を考えると、若年世代への取り組みの重要性がより明確となった。

また、男性で腹囲の平均値が大きいことからわかるように、一部の対象者は、特定健診・保健指導の動機付け支援、積極的支援の該当者になっており、実際に保健指導を受けているため、介入を受けたサブコホートを設定しての解析も可能と

考えられる。

来年度以降もコホート登録を引き続き行い、当初予定の 5000 人の対象者獲得を目指すと共に、ベースラインデータおよび過去の受診データ解析より、メタボリックシンドロームリスクに関連する要因の検討や、生活習慣病発症を促進する要因についての解明に取り組む予定である。

E. 結論

コホート登録者は、3800 人に達し、女性より男性が多く、50～60 歳代が中心であった。男性ではやや腹囲の平均値が大きかった。既に治療中・服薬中の有病者も多いことから、予防への効果を見るためには、より若い世代の参加者を募ることや、過去データを用いた後ろ向き分析も重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakade M, Aiba N, Morita A, Miyachi M, Sasaki S, Watanabe S: What behaviors are important for successful weight maintenance? Journal of Obesity, 2012 in print

田中憲子、笠原靖弘、森田明美、宮地元彦: 生体電気インピーダンス法による皮下脂肪厚の推定、肥満研究, 2011 (印刷中)

2. 学会発表

片桐諒子、森田明美、佐々木敏、渡邊昌、宮地元彦、饗場直美、出浦喜丈、肥満克服プログラムグループ: 健診受診者の運動・栄養介入 Saku Control Obesity Program 介入群における体重減少に関与した食品群の検討, 第 22 回日本疫学会学術総会, 2012, 1, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

なし

佐久健康長寿コホート

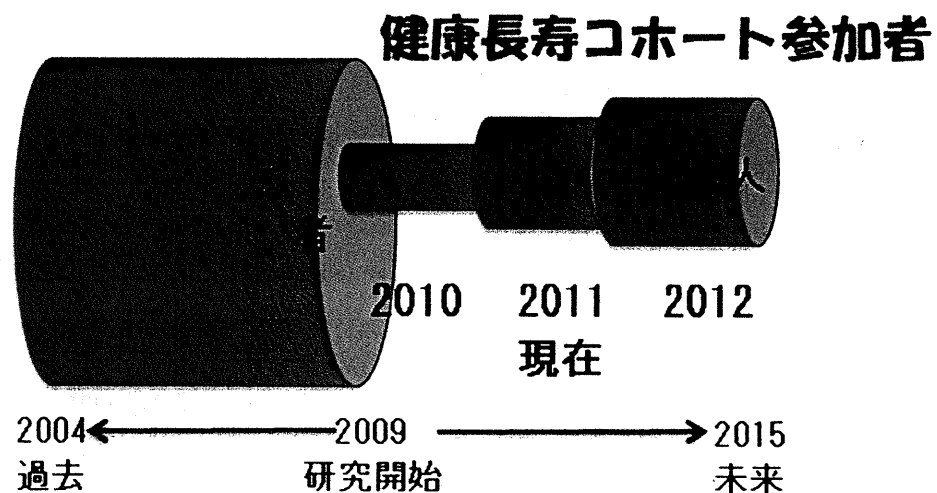


図 1 健康長寿コホートの参加登録の推移

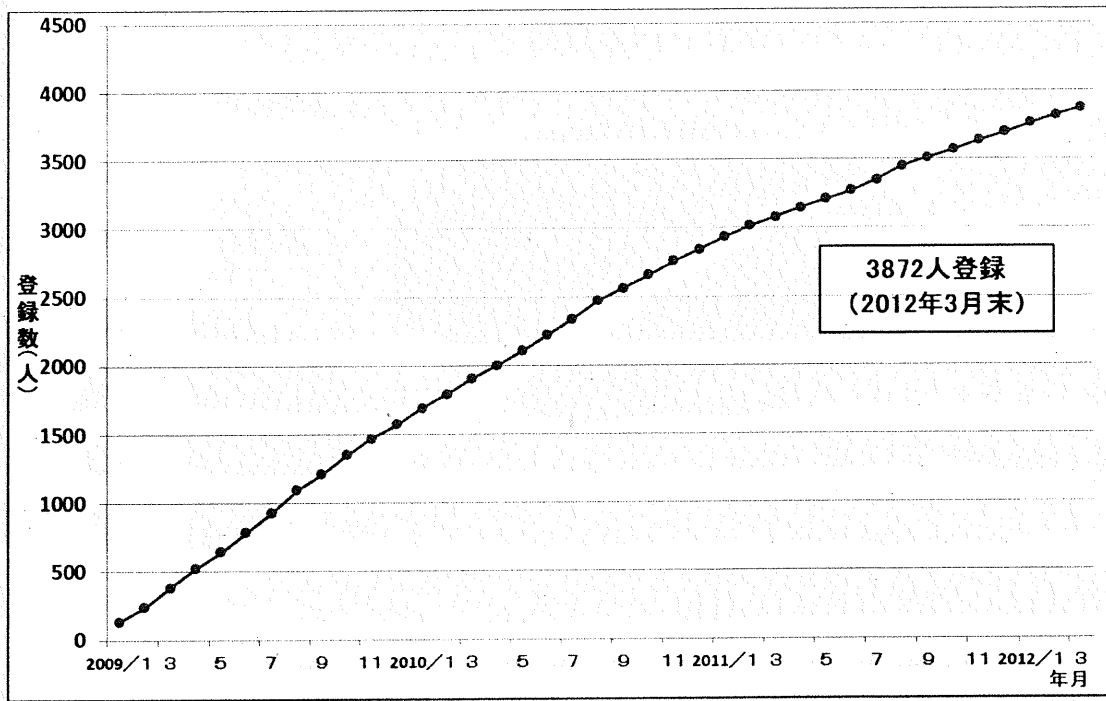


図2 参加登録者数の推移

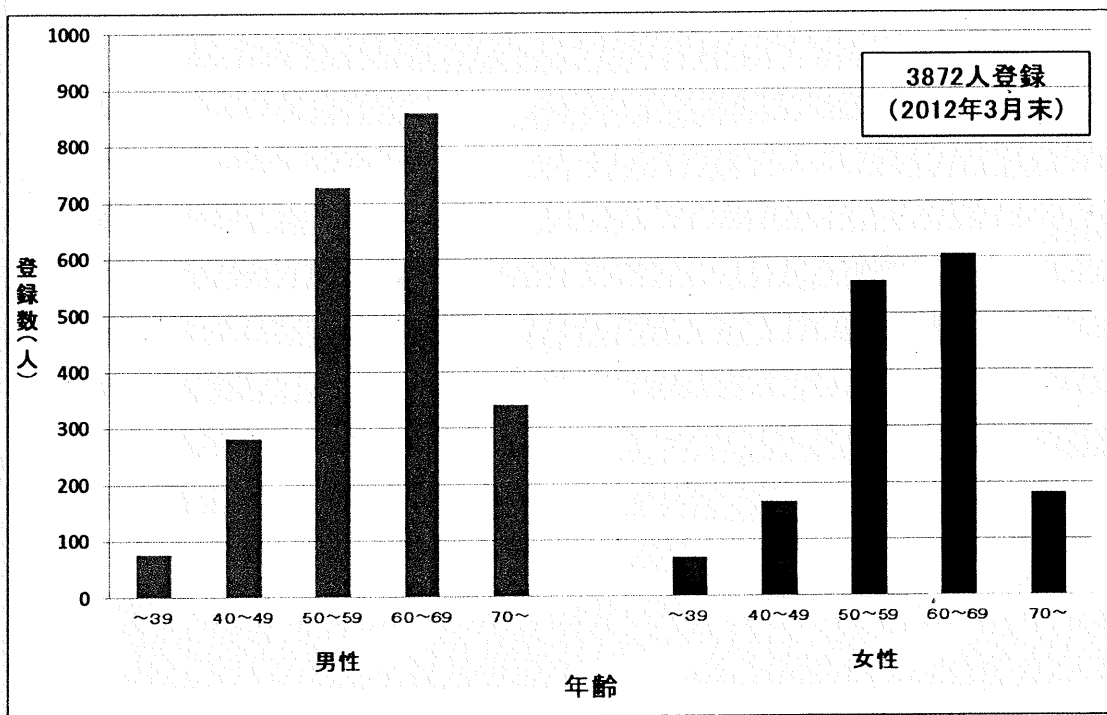


図3 参加登録者の性別・年齢別分布

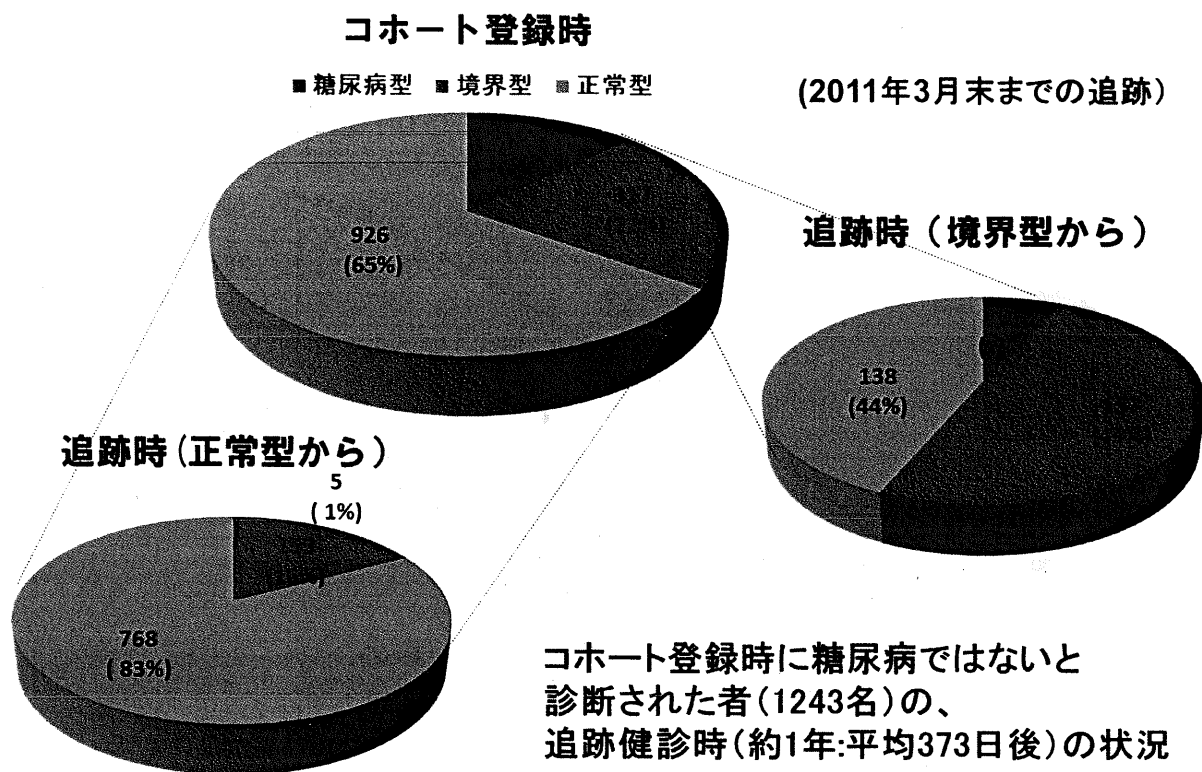


図4 コホートにおける糖尿病発症状況

表1 対象者の基本特性

(2011年10月末まで)

	Men (n=2113)	Women (n=1453)
Age (years)	59.4 ± 9.7	58.9 ± 9.4
Height (cm)	168.0 ± 6.1	155.5 ± 5.5
Weight (kg)	67.0 ± 9.7	53.9 ± 8.2
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 2.9	22.3 ± 3.2
Waist circumference (cm)	85.3 ± 7.9	80.7 ± 9.0
Systolic blood pressure (mmHg)	120 ± 15	113 ± 15
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 ± 11	70 ± 11
Total cholesterol (mg/dl)	199 ± 31	209 ± 32
HDL cholesterol (mg/dl)	55 ± 14 (1793)	64 ± 14 (1227)
LDL cholesterol (mg/dl)	119 ± 28	122 ± 29
Triglyceride (mg/dl)	123 ± 78	93 ± 46
Fasting glucose (mg/dl)	105 ± 17	99 ± 15
HbA1c (%) (JDS)	5.4 ± 0.6	5.4 ± 0.5

Values are means ± SD.

分担研究報告書

糖尿病進展及び合併症進展予防に関する生物統計学的研究

研究分担者 水野正一 国立健康・栄養研究所 栄養教育（客員研究員）

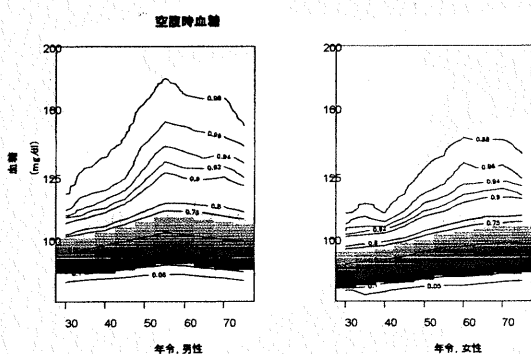
研究要旨

長野県佐久総合病院人間ドック受診者をコホート対象者としてデータベース化の提案と構築を行い、倫理委員会を通しての解析提案をおこなった。このことによって、糖尿病発症のリスクなどを経時的、多面的に解析する土台の構築できた。

A. 研究目的

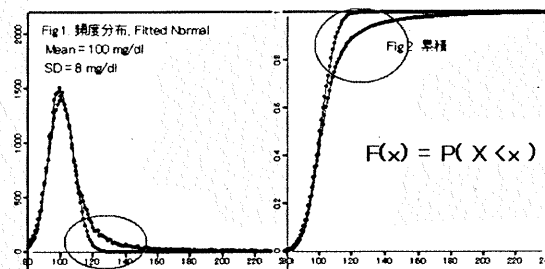
糖尿病は、空腹時血糖値をみると最近の特徴として、男性では 40 歳近くから、女性では 10 年ほど遅れて 50 歳近くから有病率が高まり、「糖尿病は年齢と関係しない」、「加齢以外の要因があって個人差が大きい」との認識がされるようになった。

図 1. 空腹時血糖



糖尿病進展予防は早期からの対策が重要との視点から、長年にわたる一人間ドック成績を栄養疫学的 Retrospective Prospective Cohort として縦断データベースの構築と、解析提案を行ったので報告する。

B. 研究方法

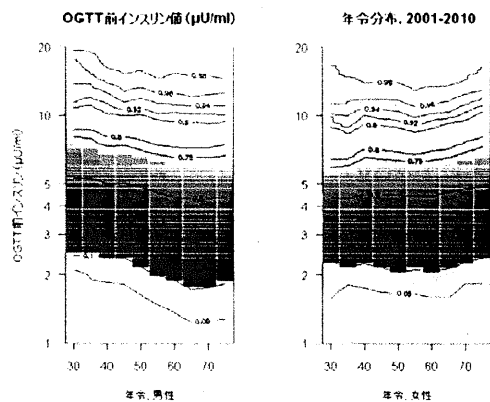


空腹時血糖値の分布は 110mg/dl 以上でべき乗分布が認識される。このことの背景に、不可逆的変化の蓄積効果が推定され、(1) インスリン分泌の面からは膵β細胞の枯渇、(2)分泌されたインスリン有効利用の面からは、インスリン抵抗性の増大が考えられる。両者の時間発展は個人差も大きく複雑な様相が考えられ、ここでは、10年間の蓄積データにおける年齢分布を観察し、これらの時間発展の考察に資するものとした。

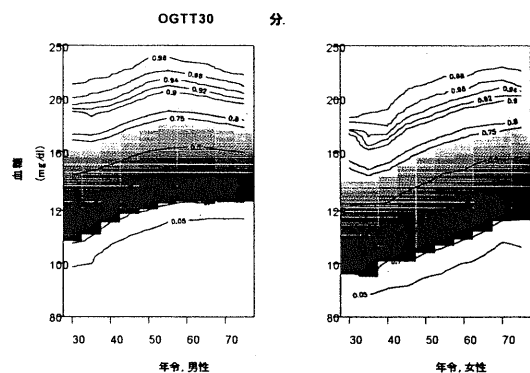
C. D. E. 研究結果、考察と結論

指標として、空腹時血糖(図 1)), OGTT 血糖 30, 60, 120 分値, インスリン前, インスリン 30 分, インスリン分泌指数, HOMA-R, HbA1C を観察した。

図 2. インスリン OGTT 前値

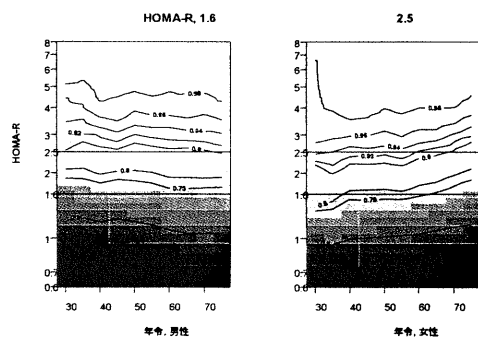


男性は 50 歳以前から空腹時インスリン値の上昇がみられた。女性は年齢と正の相関
 図 3. OGTT30 分血糖値



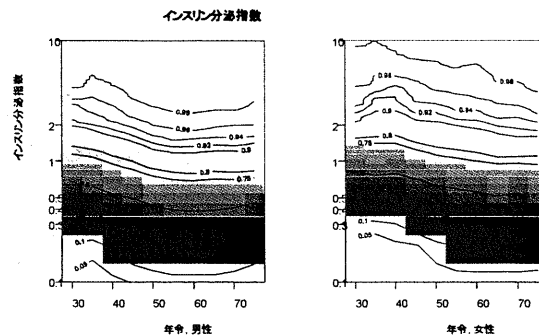
男性は、女性に比して 50 歳前後で OGTT30 分血糖値の上昇の山が観察された。

図 4. HOMA-R



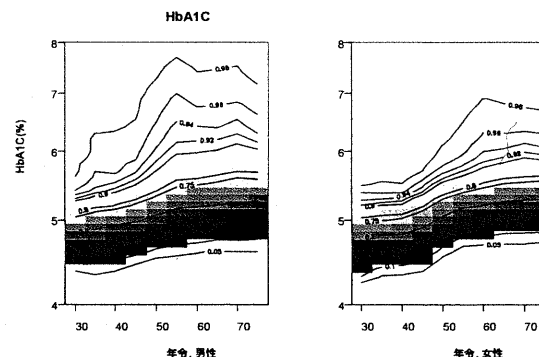
男性は、女性に比して年齢の若いところで高いという特徴がみられた。一方、女性は年齢とともに上昇する傾向がみられた。

図 5 インスリン分泌指数



男性では、30 歳→50 歳にかけて、インスリン分泌指数の減少が、女性に比して急な傾向が観察された。これには、若い人たちのインスリン分泌能力の増大が考えられるかもしれないことと、若いときのインスリン分泌がその後の枯渇に結びつきやすいのか、両方の面から、今後の考察の重要性が示唆された。

図 5. HbA1C



男性では年齢 50 歳以上においても、HbA1C=5.5% までに全体の 75%、HbA1C=6% までに 90% の値が分布した。HbA1C 6.0% 以上に分布するようになると、個人差の大きくなる（分散のはばが大きくなる）ことが観察された。

以上、糖尿病進展において、男性にかかる付加に関しては、多面的、総合的、複合的な考察の必要性が示唆されたものとする。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Y Tatsumi, Y Ohno, A Morimoto, Y Nishigaki, F Maejima, S Mizuno, S Watanabe. U-shaped relationship between body mass index and incidence of diabetes. Diabetology International. (in press)
2. A Morimoto, Y Ohno, Y Tatsumi, Y Nishigaki, F Maejima, S Mizuno, S Watanabe. Risk of smoking and body mass index for incidence of diabetes mellitus in a rural Japanese population.. Preventive Medicine. (in press)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

大規模コホートにおける肥満リスクとグレリン遺伝子多型等との関連性

研究分担者 山田晃一 独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養教育プログラム

研究要旨

肥満者を集めた「佐久肥満克服プログラム」に於いて、(プレプロ)グレリン遺伝子多型が少数型ホモの女性は肥満しやすいと考えられるのに、それ程厳しくない栄養指導や運動指導によって減量が可能であり、又、DHQと食行動アンケートを用いて、その理由(原因)を追究すると、これら少数型ホモの女性は意外にも元来、「小食」であり、「食動機」や「代理摂食」の項目の得点も正常女性並みに低く、食べ物に対する欲求や執着心が低いことが示唆されている。今年度は、「佐久健康長寿プログラム」に於いて、肥満所見との相関を再確認し、DHQ等のアンケート結果から、グレリン遺伝子多型が食嗜好にも影響を及ぼすことを見出した。

A. 研究目的

食生活や運動習慣などについて同様の生活習慣改善指導を行っても、その効果には個人差が大きく見られる。肥満、糖尿病等の生活習慣病は遺伝子多型などの「遺伝的要因」と食習慣、運動習慣をはじめとする「生活習慣要因」等が複雑に関連して発症に至り、また予後に影響する。生活習慣病を予防し、その罹患率を低下させる為には、健常者を対象として行われる集団検診等の際に、「疾病の兆候は未だ現れていないが疾病になりやすい遺伝因子を持っており、将来に疾病になる可能性がある者(リスク保持者¹⁾)」を抽出し、早期からきめ細かいテーラーメイドの生活習慣改善指導をすることが有効と考えられる。又、疾病の兆候がある者(ハイリスク者)や既に疾病に罹患している者に対して、的確な治療や生活習慣の改善指導を行うためにも、遺伝性素因の診断は必要である。アドレナリン受容体遺伝子など、一部の遺伝子多型に於いては、多型と疾病の因果関係からさらに研究が進み、適切な生活習慣への改善処方についての報告がされ始めている。生活習慣病を予防し、或いは治療するためには多型(体質)ごとの食生活や運動の改善マニュアルを処方することが重要で、到達すべき目標である。我々も、肥満者を対象とした「佐久肥満克服プログラム」に於いて、レプチンおよびその受容体遺伝子、或いは(プレプロ)グレリン遺伝子の多型が、介入開始前の肥満や糖尿病、脂質代謝に顕著に相関していることを見出した。これが減量効果にも影響を及ぼすのか、どのような改善マニュアルが減量や血糖値、血中コレステロール値の改善に有効であるのか、を検証するのが本課題の内容である。

B. 研究方法

肥満や糖尿病、動脈硬化などの生活習慣病にならないための、遺伝子多型ごとの食生活マニュアル、運動マニュアルを作成するには、以下の段階を踏んで研究を進める必要があると考える。

Step 1 肥満者を集めた「佐久肥満克服プログラム」に於いて、遺伝子多型と介入開始前の検診データと

の相関を調べ、「生活習慣病になりやすい遺伝子多型」をリストアップする。

Step 2 この「佐久肥満克服プログラム」に於いて、Step 1の「生活習慣病になりやすい遺伝子多型」ごとに生活習慣改善指導の内容と介入開始1~3年後の検診データ(減量効果、血糖値等の変化)との関係をもて、生活習慣病にならないための普遍的な処方を考える。

Step 3 人間ドック受診者の中から参加を募った「佐久健康長寿プログラム」のBMIが25~28ぐらいの「肥満予備軍」の対象者に対し、Step 2で案出した遺伝子多型ごとの生活習慣改善処方を実践(特定保健指導等で)し、その対象者の検診データを介入開始から数年間の追跡調査をし、予防効果をみる。

Step 4 この「佐久健康長寿プログラム」の参加者の中で、現在BMIは25以下だが、「生活習慣病になりやすい遺伝子多型」を持っている「リスク保持者」に対し、Step 2で案出した遺伝子多型ごとの生活習慣改善処方を提供し、その参加者の検診データを介入開始から数年間の追跡調査をし、予防効果をみる。

現在、Step 1はほぼ終了(22遺伝子41ヶ所の多型を解析)し、Step 2を行っている。

C. 研究結果

1. 健康長寿プログラムに於いて、肥満者、標準体重者男女、約200人ずつ(合計、960人)の(プレプロ)グレリン遺伝子+3056T>Cの多型解析を行い、少数型アリル頻度に違いは無かったものの、肥満女性群に限ると、少数型ホモ(C/C型)の女性は平均のBMIが高値だった。

2. (プレプロ)グレリン遺伝子が少数型ホモの女性(多型の場所によって多少があり、6~16%程度存在)について、DHQと食行動アンケートを用いて、食欲と食事傾向を調べた。まず、食行動アンケートから、「料理が余るともったいないので食べてしまう」等の「食動機」の項目や「冷蔵庫に食べ物が無いと落ち着かない」等の「代理摂食」の項目の得点が標準体重女性並みに低く、食べ物に対する欲求や執着心が低いことが示唆された。この結果を食行動

ダイアグラムに表すと、少数型ホモの肥満女性では8角形の右側と右下が凹んでいることがわかる(図1)。

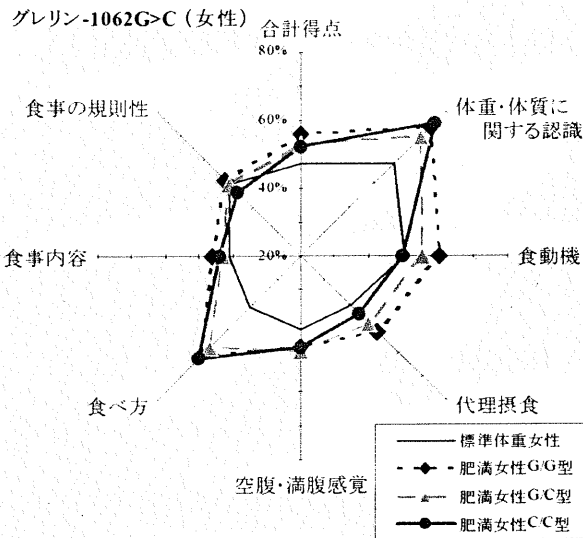


図1. 肥満女性におけるグレリン+3056T>C遺伝子多型別の三大栄養素のエネルギー摂取比率比較

3. グレリン遺伝子+3056T>Cが少数型ホモ(C/C型)の女性は、食行動アンケートのQ.40「太るのは運動不足のせい」に対する得点(賛同の度合い)が有意に高く、運動量(歩数)との相関を見ると、少数型ホモの女性は $7,048 \pm 2,897$ 歩、大多数型の女性は $8,352 \pm 3,349$ 歩で、少数型ホモの女性では大多数型女性よりも平均値が約1,300歩少なかったので、実際に運動不足であった可能性がある。

4. グレリン遺伝子が少数型ホモの女性はDHQの結果から、食事摂取重量、エネルギー、蛋白質、脂質、炭水化物等の摂取量がおしなべて低く、予想に反して「小食」だったが、三大栄養素によるエネルギー摂取比率で表すと(図2)、特に蛋白質と脂質の比率が低く、(相対的に炭水化物の比率は高く、)少数型ホモの女性は蛋白質と脂質をあまり好まないことが示唆された。

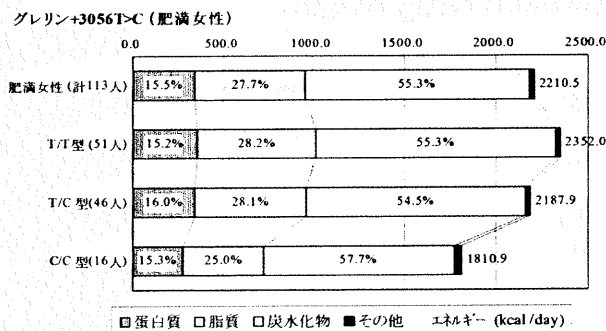


図2. 肥満女性におけるグレリン-1062G>C遺伝子多型別の食行動傾向の比較(食行動オクタグラム)
(8角形が外側な程、肥満に繋がる悪い癖が多いことを示している)

5. グレリン遺伝子が少数型ホモの女性は食行動アンケートのQ.20「甘いものに目が無い」に対する得点が有意に低く、一般的に女性は甘いものに目が無いのに、少数型ホモの女性はその傾向が有意に低く、菓子類をあまり好まないことがうかがえた。実際、DHQのデータからも、砂糖類の摂取量は有意に低い。

D. 考察

グレリン遺伝子が少数型ホモの女性は小食と考えられるが、このグループはカルシウムや乳類の摂取量も元々少ないので、一般の肥満者に対する一律の厳しいカロリー制限をこの亜型の女性達に対して適用してしまうと、骨粗鬆症のリスクが高くなると考えられる。また、グレリン多型による肥満の全容はまだ分かっていないが、減量のための処方としては、軽度のカロリー制限(その際、カルシウムや乳類の摂取量を減らさないこと)と、軽度の運動処方まで十分と思われる。

E. 結論

プレプログレリンの少数型ホモの女性は肥満しやすいが、それ程厳しくない栄養指導や運動指導によって減量が可能である。これら少数型ホモの女性は意外にも、小食であり、「食動機」や「代理摂食」の項目の得点も正常女性並みに低く、食べ物に対する欲求や執着心が低いことが示唆された。又、この多型の女性は蛋白質と脂質をあまり好まず、菓子類もそれ程は好まない。この様に、グレリン遺伝子多型は食事摂取量、食行動、そして食嗜好にも影響する。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

H. 現在投稿中の論文

Minor Homozygotes for Ghrelin Gene SNPs Are Light Eaters, Apparently Have a Poor Appetite, and Do Not Prefer Sweets in Obese Woman: A Baseline Study. Jun Takezawa, Kouichi Yamada, Akemi Morita, Naomi Aiba, Satoshi Sasaki and Shaw Watanabe, submitted to *PLoS ONE*

分担研究報告書

生活習慣病予備群に対する、生活習慣病発症要因、保健指導効果を
検証するための大規模コホートの設定

研究分担者 出浦喜丈 佐久総合病院人間ドック

研究要旨

佐久総合病院人間ドック受診者を対象に大規模コホートを設定し、受診者の生活習慣病の発症要因、特定保健指導をはじめとする生活習慣改善の効果などについて検証することを目的とする。平成 21 年度から始まったコホート登録者に対して、通常の間ドックの健診項目に加えて、食事栄養調査、身体活動調査、性格心理調査、メタボリックシンドローム関連遺伝子やアディポサイトカイン等の検査などを追加して実施した。平成 21 年 1 月から平成 23 年 12 月までの 3 年間で総計 3 6 9 4 名の登録者を得た。これらのコホート登録者が本研究のコアとする一方、登録者の母集団となる佐久病院人間ドック受診者は、1 年間に 1 万 3 千人以上の受診者（2 日ドック：5 千人／年、1 日ドック：8 千人／年）があり、約 9 0 % リピーターであり、2 0 年以上の長期間のデータの蓄積がある。これらの全受診者のデータベース化を行うことで、全受診者のコホート化を進めることが可能になる。平成 2 3 年度には、これらの人間ドック全受診者の食生活、運動習慣、検査データなどを、長期フォローアップが可能なデータベース化をおこない、糖尿病発症に係る基本的なデータ集計・解析をおこなった。今後、これらの人間ドックの縦断的データベースを活用して、糖尿病をはじめとする生活習慣病、様々な健康障害のリスクファクター、糖尿病や CKD などの自然史、進展様式の解析に活用できる大規模コホートを作成した。

A. 研究目的

佐久病院人間ドックでは、平成 1 8 - 2 0 年度までの 3 年間、肥満克服プログラム（SCOP）を実施して、BMI 3 0 以上高度肥満者 2 4 0 名に対する介入研究を実施した。食事・運動等の介入により、肥満、高血圧、肝機能、高脂血症などの生活習慣病関連因子の改善効果があったことを報告した。これらの研究成果を踏まえて、人間ドック受診者に対象を広げ、大規模コホートを設定して、メタボリックシンドローム関連因子や、生活習慣病への進展率や発症リスク、H 2 0 年度より始まった特

定保健指導の効果など明らかにすることが目的である。一方、人間ドックでは、全受診者の 2 0 年以上の健康診断データが蓄積されているので、レトロスペクティブにも分析することも可能である。2 日ドック（一泊 2 日）と 1 日ドック受診者は、1 年間に 1 3 0 0 0 人以上で、ほぼ 9 0 % がリピーターのため、これら受診者のデータを、データベース化することで、長期フォローアップを可能にして、生活習慣病発症のリスクファクターや進展様式を明らかにするため活用することが可能と考えられる。

B. 研究方法

コホートの直接の登録対象者は、佐久病院 2 日ドック（1泊2日）対象者で、平成 21 年度研究報告のとおりの手続きによって、コホート参加を希望する 20 歳以上の男女に対して、毎週月水金曜日の 3 日間、1日に10-15名程度に対する調査を実施した。2日ドックでは、通常検査項目として、ほぼ全員に IRI を含む糖負荷試験を実施しているのが特徴であり、耐糖能異常者の精密健診が可能である。通常検査項目に加えて、登録者には、コホート研究に必要な詳細な食事栄養調査、身体活動量調査、性格心理特性アンケート調査、動脈硬化度などを実施した。一部の登録者には、腹部 CT による内臓脂肪の測定（5名/日）を実施した。国立健康栄養研究所等関連機関で後日に肥満関連遺伝子検査やアディポサイトカイン等の測定を実施するため、血液の一部を凍結保存した。詳細は共同研究者の分担研究報告書（渡邊、森田、宮地、饗庭ほか）を参照されたい。コホート登録者を含めて、ドック受診者に対しては、必要に応じて保健指導を行うが、メタボリックシンドローム特定保健指導該当者に対しては、積極支援、動機づけ支援による特定保健指導を実施している。

C. 研究結果

1. コホート登録者の実績

平成 21 年 1 月から 23 年 11 月 31 日までの 3 年間に、表のように 3694 名の登録者を得た。1 日ドック受診者は、8000 人以上/年で、より多いが、登録業務のための時間的制約もあり、受診者が 5000 人/年の 2 日ドック受診者を対象とした。2 日ドック受診者のリピーター率は 90% を超え、長期フォローアップしやすい利点もある。

表 1：平成 21 年—23 年のコホート登録者

年度	H21	H21	H23	合計
参加者	1905	1175	614	3694

（平成 21 年 1 月—平成 23 年 12 月まで）

2. コホート登録者のデータ解析

コホート登録者の食事栄養調査、身体活動量調査、性格心理特性アンケート調査等の解析結果については、本研究班の分担研究者（森田、饗庭、宮地等）の各報告書を参照されたい。

3. ドック受診者のデータベース化とコホート化の試み：ドック受診者とコホート登録者の全体像を示すと下図のような関係となる。

図 1：渡辺作成図より引用



平成 22 年度の間ドック受診者中の生活習慣病関連疾患・有所見者の割合（ドック学会判定基準 CDEF による判定）の一部を表 2 に示す。

22 年度には、要精密検査・治療（D、E の判定者）の追跡調査をおこなった。

表 2：生活習慣病（予備軍を含む）の頻度（人数）

生活習慣病	の頻度： 受診者数： 13,920 人			
疾患	C	D	E	F
高血圧	813	122	50	3255
耐糖能異常	1165	379	88	1111
高脂血	3211	305	36	1924
高尿酸	1026	117	25	697

C:要指導 D:要精査 E:要治療 F:治療中

表 3：ドック受診者の精密検査受診率

DE判定疾患・項目	精検受診率	精検未受診率
感覚器疾患	77.30%	22.70%
循環器疾患	89.50%	10.50%
生活習慣病関連疾患	60.40%	39.60%
呼吸器疾患	95.00%	5%
消化器疾患	93.50%	6.50%
乳房疾患	100%	0%
婦人科	84.60%	15.40%
泌尿器疾患	86.60%	13.40%
血液疾患	83.20%	16.80%
その他	85.50%	14.50%

佐久病院人間ドックの精検受診率（D, E の要精検、要治療判定者の医療機関受診率）は、平成 20 年度受診者の述べ 4912 件の調査結果で（平成 22 年 4 月調査実施）、精検受診率は 82.9%と高かった。いわゆる生活習慣病関連項目では、60.4%と他項目に比較して低値だったが、精密検査の受診率を上げ、また、90%前後の高いリピーター率を利用して健診データの長期追跡をすることで、これらの生活習慣病の進展や保健指導の効果を分析する大規模コホートを設定することができると考える。

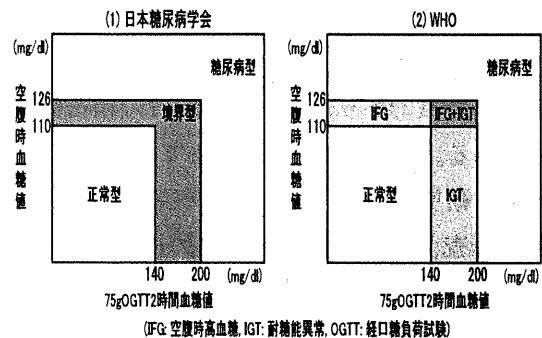
H20 年度から特定保健指導も始まり、健保組合や、市町村から委託を受けた該当者に対しては、人間ドックとして、特定保健指導も実施しているが、平成 21 年度の該当者 439 名中実施者 319 名（実施率 70.4%）、平成 22 年度は 406 名中実施者 176 名（実施率 43.3%）、平成 23 年度（11 月まで）は、242 名中 72 名（29.8%）で、実施率が下がっている。今後、特定保健指導のあり方や課題、効果についても評価を進める予定である。

4. 2001 年—2010 年のドック受診者の縦断的データベースの作成と耐糖能異常者の予備的解析：

人間ドック受診者の全健診データを活用して、長期フォローアップを可能とするデータベースづくりを実施した。23 年度の作業として、2001-2010 年の 10 年間の縦断的データベースを作成した。これらのデータベースを使用して、WHO 耐糖能異常の診断基準にもとづいて、2006—2010 年の 5 年間の連続受診者における糖尿病発症リス

クの基礎的解析を実施した。2 日ドックでは、IRI を含む糖負荷試験をほぼ全員に実施しているので、受診者のインシュリン指数やインシュリン抵抗性（HOMA-IR）が、追跡できる。WHO の糖尿病診断基準（正常型、境界型 IGT, IFG, IGT&IFG、糖尿病型）によって解析した。

図 2：糖尿病診断基準



2006 年—2010 年の 5 年間の縦断的データベースの基礎的解析では、正常者に比べて多変量調整後も、耐糖能異常 IGT がある者は約 6 倍、空腹時高血糖 IFG がある者は約 13 倍、両方ある者は約 15 倍、糖尿病発症リスクが上昇した。

インスリン分泌不全、インスリン抵抗性を示した受診者の解析でも、正常な者に比べて多変量調整後も、インスリン分泌不全のある者は約 5 倍、インスリン抵抗性のある者は約 3 倍、インスリン分泌不全と抵抗性の両方ある者は約 7 倍、糖尿病発症リスクが上昇した。インスリン分泌不全と抵抗性ではインスリン分泌不全の方がハザード比は高かった。今後は、これらのデータを、長期、詳細に追跡、分析することで糖尿病発症要因、進展要因の解析をすすめる予定である。

（添付の縦断データ解析資料：表 3、表 4、表 5、図 3、図 4 を参照）

D. 考察

3 年間の登録者数は、3694 名に達した。登録者を対象とした食生活質問票、運動行動調査、心因調査などについて解析を進めた。これらのコホート登録者の解析結果については、分担研究者の報

告書を参照されたい。平成 23 年度は、ドック受診者のデータベース化作業を進めた。2001 年—2010 年の 10 年間のデータの解析では、糖尿病の発症リスクに関する予備的分析結果が得られた。人間ドックでは、20 年以上におよぶ 4 万人以上の受診者の健康データが保存されている。これらをデータベース化することで、多くの生活習慣病関連リスクの解析や発展経過が分析できる大規模コホートとして活用できると考えられる。今後は、設定したドック受診者の縦断的データベースを活用して、糖尿病をはじめとする様々な生活習慣病発症と進展に関する研究を進める計画である。

E. 結論

H21 年・H22 年・H23 の 3 年間で 3694 名のコホート登録者を得た。各調査項目の分析を進めている。さらに、2001 年—2010 年の 10 年間の人間ドック受診者の縦断的データベースを作成して、糖尿病の発症進展要因に関する予備的分析をおこなった。今後、設定したドック全受診者の大規模コホートを活用して、糖尿病をはじめとする様々な生活習慣病発症と進展に関する研究を進める計画である。

(データベースの作成、基本的解析については、共同研究者として、大阪大学大学院医学系研究科(博士課程)の森本明子氏、辰己由佳子氏の協力を受けた。)

参考文献

1. 厚生労働省科学研究補助金による糖尿病戦略等研究事業 健診受診者のコホート化と運動、栄

養介入による生活習慣病予防研究班

○H20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊昌

2. 特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する保健指導効果検証および評価手法の開発に関する研究班

○平成 21 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊昌

○平成 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊昌

F. 研究発表

1. 論文発表

医と食投稿予定

境界型糖尿病 一佐久総合病院人間ドック科コホート研究より—

辰巳友佳子¹、森本明子¹、出浦喜丈²、水野正一²、大野ゆう子¹、渡邊昌³

¹大阪大学大学院医学系研究科、²佐久総合病院人間ドック科、³(社)生命科学振興会

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表3：10年間の2日ドック受診者の空腹時血糖値と75gOGTT2時間値による耐糖能異常者の頻度 (n (%))

	正常型	IGT	IFG	IFG+IGT	糖尿病型
2001	3352 (68.0)	684 (13.9)	244 (5.0)	221 (4.5)	425 (8.6)
2002	3070 (63.9)	685 (14.3)	346 (7.2)	266 (5.5)	439 (9.1)
2003	3099 (64.2)	651 (13.5)	318 (6.6)	276 (5.7)	482 (10.0)
2004	3030 (63.1)	694 (14.4)	339 (7.1)	265 (5.5)	477 (9.9)
2005	2963 (62.1)	733 (15.4)	345 (7.2)	255 (5.3)	479 (10.0)
2006	3277 (65.8)	688 (13.8)	360 (7.2)	213 (4.3)	439 (8.8)
2007	3244 (65.6)	639 (12.9)	384 (7.8)	235 (4.8)	443 (9.0)
2008	3230 (65.8)	659 (13.4)	355 (7.2)	226 (4.6)	441 (9.0)
2009	3117 (63.3)	703 (14.3)	371 (7.5)	266 (5.4)	465 (9.4)
2010	2987 (62.7)	740 (15.5)	351 (7.4)	243 (5.1)	442 (9.3)

図3：ドック受診者の耐糖能異常者の頻度 (表1をグラフ化)

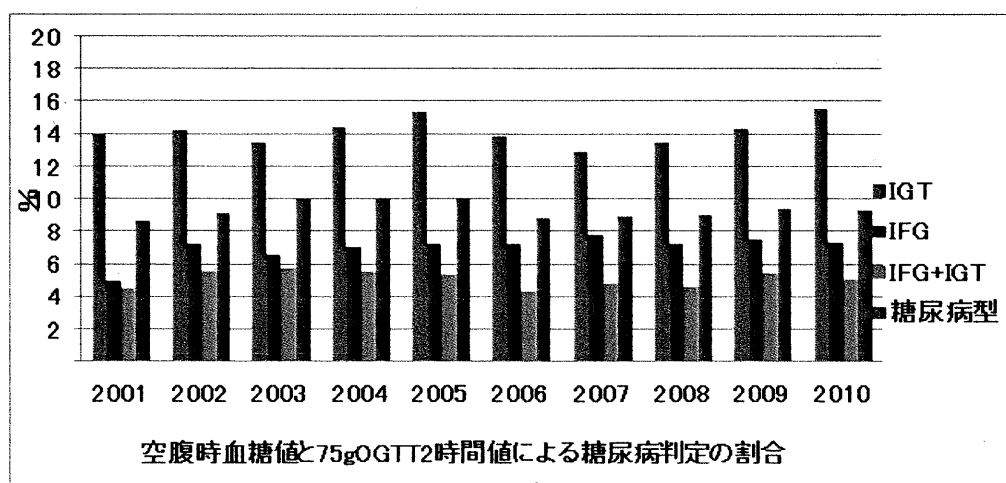


図4：空腹時血糖と75g糖負荷試験によるインスリン分泌不全、インスリン抵抗の頻度

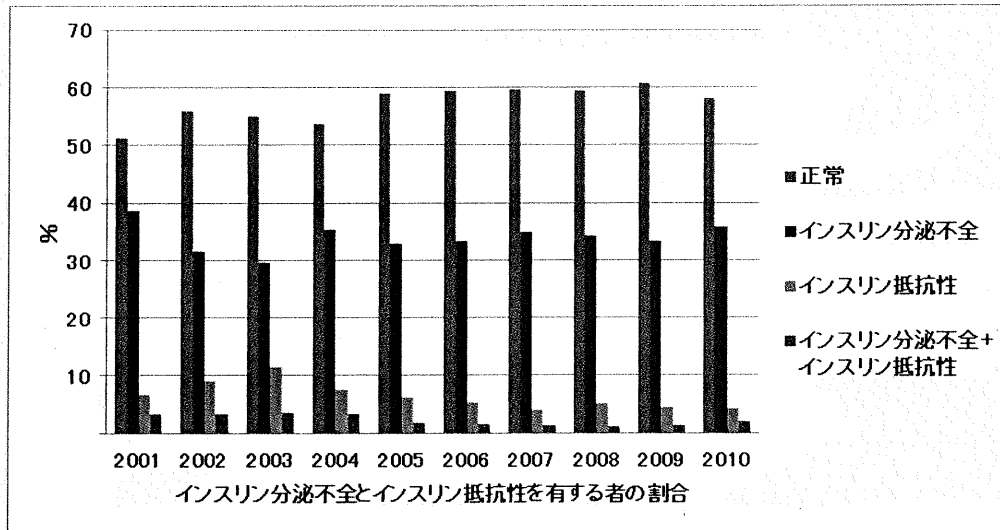


表4：耐糖能異常と空腹時高血糖が糖尿病発症に与える影響：ハザード比と95%信頼区間

	正常	IGT	IFG	IGT+IFG
n	2,705	587	295	173
model 1	1	7.38 (5.30-10.26)	14.94 (10.69-20.88)	19.45 (13.57-27.87)
model 2	1	6.26 (4.48-8.76)	12.82 (9.12-18.02)	15.26 (10.50-22.19)

Model 1: Crude

Model 2: 年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール、肥満度、飲酒習慣、喫煙習慣、運動量を調整

応答変数：糖尿病発症 (75gOGTT2 時間血糖値 200mg/dl 以上または空腹時血糖値 126mg/dl 以上)

説明変数：IGT と IFG

耐糖能異常 IGT(impaired glucose tolerance)：75gOGTT2 時間血糖値 140mg/dl 以上 200mg/dl 未満

空腹時高血糖 IFG(impaired fasting glucose)：空腹時血糖値 110mg/dl 以上 126mg/dl 未満

表5：インスリン分泌不全と抵抗性が糖尿病発症に与える影響：ハザード比と95%信頼区間

	正常	インスリン分泌不全	インスリン抵抗性	インスリン分泌不全+抵抗性
n	2,289	1,203	177	23
model 1	1	5.30 (3.95-7.10)	4.65 (2.83-7.64)	12.37 (5.66-27.05)
model 2	1	5.10 (3.79-6.86)	2.98 (1.78-5.01)	7.34 (3.26-16.53)

Model 1: Crude

Model 2: 年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール、肥満度、飲酒習慣、喫煙習慣、運動量を調整

応答変数：糖尿病発症 (75gOGTT2 時間血糖値 200mg/dl 以上または空腹時血糖値 126mg/dl 以上)

説明変数：インスリン分泌不全 (インスリン分泌指数 0.4 以下), インスリン抵抗性 (HOMA-IR2.5 以上)

分担研究報告書

特定保健指導対象者以外も含めた生活習慣病予備群に対する保健指導効果の検証及び評価手法の開発に関する研究

分担研究者（独）国立国際医療研究センター 糖尿病・代謝症候群診療部長 野田光彦

研究要旨

日本人肥満者における食事のGlycemic Index・Glycemic Loadと耐糖能・メタボリックシンドロームに関する検討

A. 研究目的

耐糖能異常の有病率は年々増加傾向で、社会的な問題となっている (Wild S, et al. Diabetes Care. 2004). 耐糖能と炭水化物の摂取の関連に関しては、炭水化物の質と量が重要であるという概念から、glycemic index (GI) と glycemic load (GL) が提唱された (Jenkins DJ, et al. Am J Clin Nutr. 1981, Wolever TM, et al. Am J Clin Nutr. 1994). GIは炭水化物の質の指標であり食品の血糖上昇度をブドウ糖などと比較し算出し (Jenkins DJ, et al. Am J Clin Nutr. 1981), GLは炭水化物の質と量の指標でGIと炭水化物の量を積算し算出を行う (Foster-Powell K, et al. Am J Clin Nutr. 2002). GI・GLと耐糖能に関する先行研究では、関連がありとするものや (Foster-Powell K, et al. Am J Clin Nutr. 2002), なしとするものもあり (Barclay AW, et al. Diabetes Care. 2007), 最終的な結論には至っていない。

先行研究では、米飯が主であるアジア人は、パンが主食である西洋人と比較しGI・GLと糖尿病リスクの関連には相違があると予想されている。中国人女性を対象とした研究では、GI・

GLと2型糖尿病のリスクとの正の関連が報告されている (Woo J, et al. Eur J Clin Nutr. 2003). また、日本人女性を対象とした研究ではGI・GLと、メタボリックシンドロームとの関連や (Murakami K, et al. Am J Clin Nutr. 2006), 米飯摂取と2型糖尿病リスクとの正の関連 (Nanri A, et al. Am J Clin Nutr. 2010) が報告されている。先行研究の結果から、アジア人でのGI・GLと耐糖能との関連が予想されたが、女性に限定された研究結果であり、より幅広い対象者での解析が必要であると考えた。

B. 研究方法

本研究は佐久総合病院で施行されている、肥満者を対象とした栄養・運動教育の効果を検討するランダム化比較試験 (Saku Control Obesity Program) の2次解析である。対象者は佐久総合病院に健康診断を受診した日本人肥満者で、同病院人間ドックで診察や採血を施行し、内臓脂肪面積・皮下脂肪面積は臍部のCTで評価を行った。HbA1c (国際標準値) (%) は HbA1c (JDS値) に0.4%を加えたNGSP相当値を用いた。食事内容は、妥当性研究の行われた日記