

未来社会創造事業 探索加速型
「世界一の安全・安心社会の実現」領域
終了報告書(探索研究期間)

令和3年度 研究開発終了報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：藤原 浩／ Hiroshi Fujiwara]

[国立大学法人金沢大学 医薬保健研究域医学系・教授／Professor, Faculty of Medicine,
Institute Medical, Pharmaceutical and Health, Kanazawa University]

[研究開発課題名：高齢社会を支える若年成人の生活習慣リスク
／Social risk of young adult health associated with lifestyle]

実施期間：令和元年11月1日～令和4年3月31日

§ 1. 研究実施体制

(1)「金沢大学」グループ(国立大学法人金沢大学)

① 研究開発代表者:藤原 浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系、教授)

② 研究項目

- ・研究統括と本格研究への展開の検討
- ・生活習慣異常モデルマウス作成
- ・新規パラメーター分子の同定

(2)「荒木 慶彦」グループ(学校法人順天堂大学)

① 主たる共同研究者:荒木 慶彦 (学校法人順天堂大学大学院医学研究科、先任准教授)

② 研究項目

- ・SWATH 解析による新規パラメーター分子の同定
- ・抗体作製

(3)「藤原 智子」グループ(京都ノートルダム女子大学)

① 主たる共同研究者:藤原 智子 (京都ノートルダム女子大学現代人間学部、教授)

② 研究項目

- ・生活習慣についての実態調査

§ 2. 研究実施の概要

生殖活動が可能となるために、思春期には中枢機能や生殖臓器が身体とともに著しく成長変化し、若年成人期にはそれらの機能が成熟して生殖機能や行動の基盤が確立され、新しい生体リズムと生活行動のネットワークが形成される。一方でこの時期は学生や社会人などの社会的な自立に伴い「食」「運動」「睡眠」を含めた生活習慣が大きく変化する時でもあるため、これらのライフステージでの生活習慣の乱れが生殖機能や生活行動の基盤に及ぼす影響を医学的に検討する必要がある。

現在日本の若い女性の間には欠食や美容目的のダイエット等が広がっている。本研究共同研究者の藤原智子は、先行研究で女子学生の実態調査を実施し、朝食欠食に婦人科疾患の兆候である月経痛が伴うことを明らかにし、朝食が1日の活動開始時期に相当することに着目して「朝食欠食は概日リズムに干渉し、生殖機能に悪影響を及ぼす」可能性を提唱してきた。また過去にダイエット経験がある学生においてダイエットを終了した後には月経痛が増強することも見出した。これらの知見は「若年女性の食生活習慣による概日リズムの乱れは生殖機能を障害し、その異常が記憶され将来にも悪影響を及ぼす」可能性を示している。しかしながらこれまで摂食リズムが生殖機能に及ぼす作用の詳細は検討されてこなかった。

そこで本研究では思春期から若年成人期における生活習慣に焦点をあて、#1生活習慣異常モデルマウスの作成、#2生活習慣異常モデルマウスに誘導される機能変化の検討、#3生体リズムと生活行動の再構築の

“ずれ”と“ひずみ”に連動するパラメーターの同定、#4生活習慣が行動異常や臓器機能異常を誘導する機序の解明、#5不適切な生活習慣の実態調査、#6本格研究への展開の検討、の6つの研究開発項目を掲げ、探索的に不適切な生活習慣で誘導される疾患とその発症機序の解明や診断マーカーを同定し、発症機序に基づいた予防法、診断法および治療法を提言することを目指した。

その結果、動物実験で思春期から若年成人期に相当する若年雌マウスにおいて、空腹リズム異常をはじめとする「食」「運動」「睡眠」生活習慣異常モデルマウスを作成することに成功した。このモデルマウスにおいては、特に活動周期と食餌のリズムを脱同調させると摂食量が減少することが観察された。さらに脱同調の期間を延長して空腹リズム異常の負荷をかけたところ視床下部の遺伝子発現が誘導された。そこで生殖機能障害を誘導する機序として時計遺伝子の関与を想定して解析をすすめたところ、朝食欠食のモデルマウスにおいて食餌摂取が子宮時計遺伝子のリズムを直接制御することが実証された (Hosono et al., *Curr Dev Nutr*, 2021)。また子宮特異的時計遺伝子 *Bmal1* 欠損マウスを作出してその表現型を解析したところ、子宮の妊娠維持機構に異常が生じていることが示された。一方で、妊婦を対象にしたアンケート調査で、若年期に月経痛を呈していた患者は妊娠高血圧症候群の罹患率が高いことが示された (Nakayama et al., *J Obstet Gynaecol Res*, 2020)。これらの知見から産婦人科疾患の新しい発症機序として、思春期および成人期のダイエットや朝食欠食などの不適切な食習慣が、生殖臓器およびその機能の発達と成熟を損ない産婦人科疾患の潜在的な進行を誘導し、将来の産婦人科疾患の発症につながる可能性を想定することとなり、この新しい病態を Adolescent Dietary Habit-induced Obstetric and Gynecologic Disease (ADHOGD) と呼称することを誌上で提唱した (Fujiwara T, et al., *Nutrients*, 2020)。

以上の成果は 2021 年 6 月 20 日に神戸で第 144 回近畿産科婦人科学会学術集会の教育講演「女性生殖機能と時間生物学」で研究開発代表者の藤原浩が発表し、また 7 月 3 日には京都で公開講座「若年女性の朝食欠食と生殖機能—時計遺伝子が刻む負の記憶—」を共同研究者の藤原智子と研究開発参加者の小野政徳が担当して開催した。さらに 2021 年 11 月 3 日に開催された第 20 回日本内分泌学会北陸支部学術集会で研究開発参加者の小野政徳が教育講演として「概日リズムと女性生殖機能の新展開」を、また 2022 年 1 月 8-9 日に開催された第 26 回日本生殖内分泌学会で同じく研究開発参加者の小野政徳が教育講演として「産婦人科時間生物学による子宮機能の新たな展開」を発表した。

発表論文

- 1: Nakayama M, Ono M, Iizuka T, Kagami K, Fujiwara T, Sekizuka-Kagami N, Maida Y, Obata T, Yamazaki R, Daikoku T, Fujiwara H. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with dysmenorrhea in early adulthood: A cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Nov;46(11):2292-2297.
- 2: Fujiwara T, Ono M, Mieda M, Yoshikawa H, Nakata R, Daikoku T, Sekizuka-Kagami N, Maida Y, Ando H, Fujiwara H. Adolescent dietary habit-induced obstetric and gynecologic disease (ADHOGD) as a new hypothesis-possible involvement of clock system. *Nutrients*. 2020 May 2;12(5):1294.
- 3: Hosono T, Ono M, Daikoku T, Mieda M, Nomura S, Kagami K, Iizuka T, Nakata R, Fujiwara T, Fujiwara H, Ando H. Time-restricted feeding regulates circadian rhythm of murine uterine clock. *Curr Dev Nutr*. 2021 Apr 9;5(5):nzab064.