

《原著》

一般住民における食事摂取と血清レプチン、グレリン濃度との関係

大里怜子¹、高橋一平²、植村望^{1,3}、
徳田糸代⁴、沢田かほり¹、樗木武治⁵、
鈴木伸章^{1,6}、福井真司⁷、倉内静香⁸、
中路重之¹

- 1 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
- 2 医療法人社団リラ・溝口病院
- 3 キシヤメディカルフィットネス
- 4 弘前大学大学院医学研究科オーラルヘルスケア学講座
- 5 松山大学
- 6 青森県立中央病院
- 7 尚絅学院大学
- 8 青森県立保健大学

キーワード

1. 食事
2. レプチン
3. グレリン
4. 肥満
5. 一般住民

肥満予防に資することを目的として、一般住民を対象に通常の食事の状況とレプチン、グレリンとの関連を調査した。対象者は、2011 年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診を受診した一般住民のうちから選別した 458 名とした。男女別、年齢別 (60 歳未満と 60 歳以上)、臍周囲径による肥満度別で 4 群に分けて、各群における血中レプチンおよびグレリンと食事摂取量 (エネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、食物繊維) との関連を検討した。その結果、男性の 60 歳未満の非肥満群においてレプチン濃度と炭水化物摂取割合に正の関連がみられ、その他の栄養素のとの間に負の関連がみられた。また、グレリンとの栄養素摂取量との間に関連はみられなかった。

体力・栄養・免疫学雑誌 第 30 巻 第 1 号 3-12 頁 2020 年

【緒言】

わが国では食事の欧米化に伴い肥満が急増し、とくに男性の肥満者 (body mass index (BMI) 25 以上) の割合は約 30%に達している。肥満は 2 型糖尿病や脂質異常症、高血圧のほか、腎疾患や睡眠時無呼吸症候群、変形性関節症などの多くの健康障害を引き起こし、ひいては日本人の全死因の約 30%を占める脳血管疾患、虚血性心疾患発症にもつながる¹⁾。

肥満は、摂取エネルギーと消費エネルギーのアンバランスによって引き起こされる²⁾。したがって、食事のコントロールが肥満予防の重要因子となる。

近年、食欲を調整するホルモンとしてレプチンやグレリンの研究が進展している。レプチンは脂肪細胞から分泌され、視床下部を介して食欲を抑制して肥満を制御することが知られている³⁾。マウスを用いた研究では、レプチン遺伝子の突然変異のある肥満マウスの血漿からは、レプチンが検出されず⁴⁾、このようなマウスでは、レプチンの欠乏により、飽食シグナルが伝達されず、過食をもたらし肥満となり^{3,5)}、肥満マウスにレプチン注入すると血漿レプチンが増加し体重減少したとの報告がある⁶⁾。さらに、ヒトにおける血中レプチンは体重減少後では減少し⁷⁾、肥満者においては高値を示す⁸⁾ことが知られており、BMI や体脂肪率と正相関を示すことも報告されている⁸⁾。また、肥満者では血中レプチンが増加しているにも関わらず、

やせにくいことから、レプチン抵抗性が示唆されているが⁹⁾、レプチン抵抗性の基本原理や適切なレプチン濃度についてはまだ分かっていない。

一方、グレリンは胃などで産生され、視床下部に働いて食欲を増進させるため、レプチンに拮抗するホルモンであると言われている¹⁰⁾。血中グレリンは神経性食欲不振症患者などでは高く¹¹⁾、肥満症患者では低値を示して BMI と負の相関を示すことなどが報告されている¹²⁾。

以上のように、肥満との関連がわかってきているレプチンとグレリンであるが、その作用機序はまだまだ不明な点が多い。性差や年齢、睡眠や運動といった生活習慣 (食事も含む) の影響¹³⁻¹⁹⁾や、疾病との関連性も報告されている。特に食事は、体重や体脂肪率の増減により、間接的に血中レプチン・グレリン濃度に影響を与えることは容易に推測できるが、各栄養素の摂取割合による影響も注目されている²⁰⁾。本研究ではこの点に着目することとした。

食欲ホルモンと食事摂取との関連性を検討した先行研究では、血中レプチンは空腹時に低値で食後に上昇し²¹⁾、反対にグレリンは空腹時に高値で食後に低下する²²⁾ことが報告されている。食事内容との関連を調査した研究では、血中レプチンは高脂質食摂取時が高炭水化物食摂取時よりも低下すること²³⁾や、高エネルギーであるほど食後の血中グレリン濃度抑制が強く

²⁴⁾、脂質やたんぱく質よりも特に炭水化物による抑制効果が強いことなどが報告されている²⁵⁾。また一方で、高脂質低炭水化物食で血中レプチンが増加するとの報告や²⁶⁾、低脂質高炭水化物食で血中グレリンに変化がみられないとする報告もある²⁷⁾。このように、血中レプチンやグレリンは食事の内容やタイミングによってダイナミックに挙動することが知られている。

日本人を対象とした食欲ホルモンと食事摂取との関連性を検討した先行研究では、女子大生の食事摂取状況とレプチンの関連性を調査した研究^{20,28)}がみられる。これらの結果では、高レプチン群において、食物繊維の摂取量²⁰⁾や大豆製品の摂取量²⁸⁾が少ない傾向がみられた、と報告されている。つまり、食物繊維や大豆製品の摂取量が少ないと、レプチン濃度が高くなることが考えられ、食事内容の違いが、食欲ホルモンへ影響を与える可能性が示唆される。しかしながら、先行研究はいずれも女子大生を対象としたものであり、男性や幅広い年齢層に関して疫学的に調査した研究やグレリンに関する報告はほとんどみられない。

そこで本研究では、一般住民を対象とし、通常（日常）の食事下での食事摂取及び各栄養素摂取量とレプチン、グレリンとの関連を疫学的に調査することで、各栄養素摂取量や摂取割合とレプチン、グレリンの関連性について検討することを目的とした。すなわち、食事の摂取内容の違いが、食欲ホルモンの分泌濃度に影響を与える可能性を検討することで、食欲のコントロールにつながる食事の内容について推察し、日常の肥満予防に関連した食生活の指導に資する可能性があると考えられる。

【方法】

1. 対象者

対象者は、2011 年岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診を受診した 20 歳以上の一般住民 809 名（男性 307 名・平均年齢 54.6 歳、女性 502 名・平均年齢 55.7 歳）である。このうち、糖尿病罹患、がん、脳卒中、虚血性心疾患、慢性腎疾患の既往歴のある者、欠損値のある者を除外した 458 名（男性 181 名、女性 277 名）を解析対象者とした。

2. 測定項目と測定方法

1) 基本属性調査

対象者には、事前に自己記入式の質問用紙を配布し、健診当日に個人面接を行い回答の確認後アンケートを回収した。調査項目は年齢、性別、現病歴、既往歴、服薬状況、閉経の有無、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、運動習慣の有無、睡眠時間であった。

2) 簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ)

エネルギーおよび栄養素摂取量は簡易型自記式食

事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire: BDHQ) を用いた。BDHQ は、過去 1 か月間の食事習慣を尋ね、専用の解析プログラムを用いて摂取栄養素・摂取食品を定量的に調べるために開発された DHQ (self-administered diet history questionnaire) の簡易版であり、A4 版 4 枚、80 項目の質問からなる食事調査法である。大規模な栄養疫学研究に用いることを目的に開発され、栄養素および食品摂取量算出値の妥当性が確認されている^{29,30)}。本研究では、算出された総エネルギー摂取量および脂質、たんぱく質、炭水化物、食物繊維の摂取量を解析に用いた。

3) 血液生化学検査

採血は、早朝空腹時に肘正中皮静脈より行った。レプチンおよびグレリンの測定は、採血した血清を氷冷後、-80℃で保存し、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構果樹研究所に委託し、Bio-Plex2000 サスペンションアレイシステム (BIO-RAD 社製) により定量測定した。

4) 身体組成測定

身体組成値は、(株) タニタ社製・マルチ周波数体組成計 (MC-190、東京) を用いて体重、体脂肪量を測定し、身長を計測した後、BMI を算出した。また臍周囲径を測定した。

3. 解析方法

食欲調整ホルモンの血中濃度には、前述のとおり性差や加齢の影響が考えられることから、対象を、男女ごとに 60 歳未満と 60 歳以上に区分した。なお、加齢による影響として、60 歳で区分した理由は、女性では閉経によりホルモンバランスが大きく変化するため、全員が月経なしと答えた年齢層で区切るために 60 歳を採用した。さらにメタボリックシンドロームの診断基準³¹⁾を参照に、臍周囲径により非肥満群 (男性 85cm 未満、女性 90cm 未満) と肥満群 (男性 85cm 以上、女性 90cm 以上) に区分した。各群におけるレプチンおよびグレリン (目的変数) と食事関連指標 (説明変数) との関連を重回帰分析により検討した。食事関連指標は、エネルギー、脂質、たんぱく質、炭水化物および食物繊維の摂取量及び 1,000kcal 当たりの摂取量 (エネルギー比) とし、各栄養素ごとの関連をみるため、1 つずつを説明変数として解析した。調整項目は年齢、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、運動習慣の有無、閉経の有無、睡眠時間とした。また、高血圧とグレリン、レプチンの血中濃度との関連の報告^{32,33)}がみられることから、本研究では高血圧治療の影響を考慮し、高血圧治療薬服用の有無について調整項目として加えた。さらに、レプチンは体脂肪量に影響されることが明らかのため、体重、体脂肪量をそれぞれ調整項目に加えた場合も検討した。

表 1 対象者の特徴 (男性)

	60 歳未満			60 歳以上		
	臍周囲径 85cm 未満(n=46)	臍周囲径 85cm 以上(n=65)	P	臍周囲径 85cm 未満(n=23)	臍周囲径 85cm 以上(n=47)	P
年齢 (歳)	45.7 ± 9.1	46.6 ± 9.9	0.549	68.4 ± 7.0	67.6 ± 6.2	0.688
体重 (kg)	63.5 ± 6.1	75.4 ± 9.1	<0.001	58.8 ± 5.6	69.4 ± 7.5	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.1 ± 1.9	25.7 ± 2.4	<0.001	22.5 ± 1.7	25.8 ± 2.1	<0.001
臍周囲径 (cm)	78.9 ± 4.4	90.7 ± 5.9	<0.001	80.7 ± 2.6	92.2 ± 5.2	<0.001
体脂肪量 (kg)	10.1 ± 2.7	17.3 ± 5.3	<0.001	11.4 ± 2.4	16.9 ± 4.3	<0.001
レプチン (pg/ml)	1061 ± 717	2677 ± 2039	<0.001	1190 ± 760	2026 ± 1433	<0.001
グレリン (pg/ml)	775 ± 408	697 ± 316	0.538	532 ± 303	588 ± 451	0.925
エネルギー摂取量 (kcal/日)	2250 ± 603	2302 ± 653	0.611	2385 ± 772	2278 ± 647	0.657
たんぱく質摂取量 (g/日)	77.4 ± 26.7	70.9 ± 23.7	0.366	87.7 ± 48.1	80.8 ± 25.5	0.837
脂質摂取量 (g/日)	55.7 ± 20.3	51.8 ± 20.3	0.395	58.3 ± 30.0	54.6 ± 18.5	0.995
炭水化物摂取量 (g/日)	309.3 ± 96.2	314.8 ± 110.3	0.811	326.1 ± 105.0	307.3 ± 87.4	0.561
食物繊維摂取量 (g/日)	11.6 ± 4.4	11.2 ± 4.2	0.751	14.9 ± 7.2	14.2 ± 4.3	0.935
たんぱく質エネルギー比 (g/1000kcal)	34.3 ± 6.9	30.9 ± 6.3	0.016	35.3 ± 11.2	35.7 ± 6.2	0.406
脂質エネルギー比 (g/1000kcal)	24.8 ± 5.9	22.5 ± 6.5	0.051	23.6 ± 6.6	24.2 ± 6.0	0.657
炭水化物エネルギー比 (g/1000kcal)	137.5 ± 20.8	136.6 ± 25.0	0.783	138.7 ± 21.8	136.5 ± 21.2	0.694
食物繊維エネルギー比 (g/1000kcal)	5.1 ± 1.2	4.9 ± 1.5	0.422	6.1 ± 1.8	6.4 ± 1.6	0.413
喫煙習慣有り (人)	18 (39.1%)	27 (41.5%)	0.617	0 (0%)	6 (12.7%)	0.105
飲酒習慣有り (人)	34 (73.9%)	55 (84.6%)	0.148	18 (78.2%)	34 (72.3%)	0.248
運動習慣有り (人)	15 (32.6%)	26 (40.0%)	0.427	10 (43.4%)	18 (38.2%)	0.678

平均値±標準偏差、マン・ホイットニーのU検定、喫煙習慣・飲酒習慣・運動習慣については χ^2 検定

表 2 対象者の特徴 (女性)

	60 歳未満			60 歳以上		
	臍周囲径 90cm 未満(n=134)	臍周囲径 90cm 以上(n=20)	P	臍周囲径 90cm 未満(n=86)	臍周囲径 90cm 以上(n=37)	P
年齢 (歳)	45.1 ± 10.3	49.4 ± 8.6	0.067	68.2 ± 6.0	68.8 ± 6.0	0.527
体重 (kg)	53.7 ± 6.1	68.4 ± 9.3	<0.001	50.3 ± 5.3	62.0 ± 7.8	<0.001
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 2.4	27.6 ± 3.4	<0.001	22.3 ± 2.1	26.9 ± 3.2	<0.001
臍周囲径 (cm)	77.5 ± 6.7	97.3 ± 8.5	<0.001	80.3 ± 6.0	96.7 ± 5.3	<0.001
体脂肪量 (kg)	15.2 ± 4.3	26.5 ± 7.2	<0.001	14.8 ± 3.7	24.1 ± 6.2	<0.001
レプチン (pg/ml)	4002 ± 2473	9684 ± 4993	<0.001	3292 ± 2056	6000 ± 3585	<0.001
グレリン (pg/ml)	1047 ± 496	839 ± 503	0.053	756 ± 596	596 ± 481	0.124
エネルギー摂取量 (kcal/日)	1658 ± 469	1823 ± 462	0.099	1713 ± 456	1823 ± 460	0.219
たんぱく質摂取量 (g/日)	61.4 ± 21.8	70.4 ± 24.8	0.049	70.2 ± 26.3	75.9 ± 27.1	0.217
脂質摂取量 (g/日)	48.9 ± 17.5	49.4 ± 20.0	0.885	45.5 ± 17.3	48.6 ± 15.2	0.165
炭水化物摂取量 (g/日)	227.2 ± 68.6	256.8 ± 65.7	0.049	249.1 ± 63.0	261.5 ± 74.6	0.321
食物繊維摂取量 (g/日)	11.6 ± 4.4	12.4 ± 3.9	0.218	13.1 ± 5.0	14.0 ± 5.4	0.540
たんぱく質エネルギー比 (g/1000kcal)	34.3 ± 6.9	30.9 ± 6.3	0.179	35.3 ± 11.2	35.7 ± 6.2	0.589
脂質エネルギー比 (g/1000kcal)	24.8 ± 5.9	22.5 ± 6.5	0.195	23.6 ± 6.6	24.2 ± 6.0	0.639
炭水化物エネルギー比 (g/1000kcal)	137.5 ± 20.8	136.6 ± 25.0	0.687	138.7 ± 21.8	136.5 ± 21.2	0.387
食物繊維エネルギー比 (g/1000kcal)	5.1 ± 1.2	4.9 ± 1.5	0.847	6.1 ± 1.8	6.4 ± 1.6	0.737
喫煙習慣有り (人)	15 (11.2%)	4 (20.0%)	0.474	2 (2.3%)	1 (2.7%)	0.818
飲酒習慣有り (人)	49 (36.6%)	8 (40.0%)	0.908	6 (7.0%)	5 (13.5%)	0.279
運動習慣有り (人)	41 (30.6%)	8 (40.0%)	0.400	33 (38.4%)	14 (37.8%)	0.955

平均値±標準偏差、マン・ホイットニーのU検定、喫煙習慣・飲酒習慣・運動習慣については χ^2 検定

統計解析には IBM SPSS Statistics version 21 (IBM 社, 東京) を用い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 倫理的配慮

対象者には、研究の主旨、研究協力の中断の保証、

匿名性の確保およびデータ管理の方法について、文書および口頭にて本人に説明した。その上で、本人に研究協力の了承を文章で得た。岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された。(承認番号 2011-033)

表 3 レプチンと栄養素摂取割合との関係 (男性)

			60 歳未満				60 歳以上			
			臍周囲径 85cm 未満 (n=46)		臍周囲径 85cm 以上 (n=65)		臍周囲径 85cm 未満 (n=23)		臍周囲径 85cm 以上 (n=47)	
			β	P	β	P	β	P	β	P
エネルギー摂取量	(kcal/日)	M1	0.04	0.764	-0.10	0.363	-0.15	0.540	-0.22	0.140
		M2	0.05	0.722	-0.03	0.820	-0.18	0.456	-0.24	0.151
		M3	0.01	0.925	0.07	0.399	-0.36	0.087	-0.17	0.131
たんぱく質エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	-0.37	0.007	0.03	0.774	0.19	0.378	0.11	0.334
		M2	-0.37	0.009	-0.01	0.956	0.18	0.391	0.07	0.158
		M3	-0.34	0.001	-0.07	0.418	-0.07	0.728	-0.02	0.886
脂質エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	-0.39	0.006	0.05	0.679	0.22	0.435	0.20	0.813
		M2	-0.39	0.007	0.03	0.773	0.22	0.425	0.15	0.467
		M3	-0.36	0.007	-0.07	0.445	-0.09	0.725	0.07	0.547
炭水化物エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	0.38	0.010	-0.10	0.453	0.04	0.838	-0.23	0.207
		M2	0.38	0.012	-0.07	0.613	0.03	0.887	-0.17	0.280
		M3	0.38	0.008	-0.05	0.632	0.02	0.917	-0.15	0.272
食物繊維エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	-0.45	0.001	-0.05	0.732	0.32	0.167	0.17	0.491
		M2	-0.26	0.076	-0.03	0.827	0.33	0.149	0.12	0.186
		M3	-0.42	0.001	-0.03	0.765	0.24	0.317	-0.00	0.993

重回帰分析

調整項目 M1 : 年齢、喫煙の有無、飲酒の有無、運動習慣の有無、睡眠時間、高血圧治療薬服用の有無

M2 : M1 と体重

M3 : M1 と体脂肪量

β : 標準化係数

5. 利益相反申告

本研究は、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構果樹研究所より資金援助を得て実施されている。利害関係については、弘前大学臨床研究利益相反マネジメント委員会へ報告した。

【結果】

1) 対象者の特徴

対象者の特徴を表 1、2 に示した。男性の 60 歳未満では、肥満群は非肥満群と比べ、体重、BMI、臍周囲径、体脂肪量、レプチンが有意に高値を示した (すべて $P < 0.001$)。また、たんぱく質エネルギー比が有意に低値を示した ($P = 0.016$)。男性の 60 歳以上では、肥満群は非肥満群と比べ、体重、BMI、臍周囲径、体脂肪量、レプチンが有意に高値を示した (すべて $P < 0.001$)。女性の 60 歳未満では、肥満群は非肥満群と比べ、体重、BMI、臍周囲径、体脂肪量、レプチンが有意に高値を示した (すべて $P < 0.001$)。また、たんぱく質摂取量、炭水化物摂取量が有意に高値を示した (いずれも $P = 0.049$)。女性の 60 歳以上では、肥満群は非肥満群と比べ、体重、BMI、臍周囲径、体脂肪量、レプチンが有意に高値を示した (すべて $P < 0.001$)。

2) レプチンと栄養素の関係

レプチンと栄養素摂取割合の関連を表 3、4 に示した。

男性では、60 歳未満の非肥満群において、炭水化物

エネルギー比が多くなると、レプチン濃度も高まる傾向を示した ($P = 0.010$)。一方、たんぱく質エネルギー比、脂質エネルギー比、食物繊維エネルギー比との間には、エネルギー比が多くなると、レプチン濃度は低くなる傾向を示した (各々 $P = 0.007$ 、 $P = 0.006$ 、 $P = 0.001$)。体重や体脂肪量を調整項目に入れた場合でも同様の傾向を示した。60 歳未満の肥満群と 60 歳以上ではいずれも関連はみられなかった。

女性では、60 歳未満の非肥満群において、エネルギー摂取量が多くなると、レプチン濃度は低くなる傾向を示し ($P = 0.001$)、この傾向は体重、体脂肪量で調整してもみられた (各々 $P = 0.004$ 、 $P = 0.013$)。また、炭水化物エネルギー比が多くなると、レプチン濃度も高まる傾向を示した ($P = 0.011$)。この傾向は体重で調整してもみられたが ($P = 0.044$)、体脂肪量で調整した場合はみられなくなった。一方、脂質エネルギー比が多くなると、レプチン濃度は低くなる傾向を示したが ($P = 0.040$)、体重または体脂肪量で調整した場合はみられなくなった。60 歳未満の肥満群と 60 歳以上ではいずれも関連はみられなかった。

3) グレリンと栄養素の関係

グレリンと栄養素摂取の関連を表 5、6 に示した。男女共にいずれの群においても摂取量、摂取割合ともに関連はみられなかった。

表 4 レプチンと栄養素摂取割合との関係 (女性)

			60 歳未満				60 歳以上			
			臍周囲径 90cm 未満 (n=134)		臍周囲径 90cm 以上 (n=20)		臍周囲径 90cm 未満 (n=86)		臍周囲径 90cm 以上 (n=37)	
			β	P	β	P	β	P	β	P
エネルギー摂取量	(kcal/日)	M1	-0.29	0.001	-0.08	0.786	-0.06	0.623	0.16	0.327
		M2	-0.21	0.004	-0.22	0.231	-0.08	0.399	0.07	0.688
		M3	-0.16	0.013	-0.14	0.287	-0.13	0.143	-0.03	0.828
たんぱく質エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	-0.04	0.641	0.11	0.364	-0.01	0.946	0.03	0.774
		M2	-0.05	0.457	-0.11	0.619	0.08	0.398	0.06	0.708
		M3	-0.02	0.775	0.04	0.820	0.01	0.934	0.09	0.545
脂質エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	-0.18	0.040	0.01	0.932	0.03	0.866	0.05	0.679
		M2	-0.10	0.171	-0.03	0.865	-0.06	0.550	0.05	0.717
		M3	-0.03	0.678	0.01	0.959	-0.09	0.298	0.12	0.385
炭水化物エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	0.23	0.011	-0.08	0.529	-0.02	0.891	-0.10	0.453
		M2	0.15	0.044	-0.03	0.901	-0.01	0.937	-0.06	0.700
		M3	0.06	0.379	-0.07	0.658	0.06	0.526	-0.11	0.431
食物繊維エネルギー比	(g/1000kcal)	M1	-0.10	0.301	-0.08	0.517	0.03	0.843	-0.04	0.732
		M2	-0.11	0.142	-0.16	0.528	0.02	0.834	0.02	0.894
		M3	-0.09	0.161	-0.09	0.607	0.06	0.498	0.14	0.923

重回帰分析

調整項目 M1 : 年齢、喫煙の有無、飲酒の有無、運動習慣の有無、睡眠時間、高血圧治療薬服用の有無、閉経の有無

M2 : M1 と体重

M3 : M1 と体脂肪量

β : 標準化係数

【考察】

本研究は、一般住民の通常の食事と食欲調整ホルモンである血清中のレプチンとグレリン濃度との関係を調査した研究である。

本研究は、体脂肪量で調整した重回帰分析を採用しており、レプチン分泌を司る脂肪の影響を排除しようとしている。したがって、比較的純粋に食事内容とレプチンの動向との関係、すなわち、食事摂取内容によってレプチンの挙動がどのように変化するかをみている。しかも、それは実験的に極端な栄養構成のものではなく日常的・一般的な食事摂取の少なくとも 10 時間後のレプチンの変化である。

以下、エネルギー摂取量及び各栄養素・食物繊維摂取エネルギー比とレプチンの関係を考察する。

エネルギー摂取量では、女性の 60 歳未満非肥満群において、エネルギー摂取量が多くなると、レプチン濃度は低くなる傾向を示した (体重、体脂肪量の調整でやや減弱)。先行研究では、正常月経周期を持つ女性の月経期における摂取エネルギーは血清レプチンと負の相関を認めたとの報告や³⁴⁾、不規則な過食がレプチン分泌の日内変動に影響を与え、レプチンの分泌上昇が認められない³⁵⁾、との報告がある。本研究では、60 歳未満の非肥満女性において先行研究と同様の関連がみられたことから、摂取エネルギー量の増加によりレプチン濃度が低下する可能性が示唆された。女性

のみでこのような傾向がみられたことの一因として、エストロゲンの影響が示唆された。エストロゲンは、レプチン機能を亢進する作用を持ち⁴¹⁾、レプチンと相互に関係を持ちながら摂取エネルギー量に影響を与えている可能性が考えられる。しかしながら、本研究においては 60 歳未満の女性群は平均年齢 45.7 歳と年齢層が高かったため、年齢群をさらに詳細に分けての検討が必要であると考えられた。

脂質エネルギー比とレプチン濃度との関係について、男性および女性の 60 歳未満非肥満群において、エネルギー比が多くなると、レプチン濃度は低くなる傾向を示したが、女性では体重、体脂肪量の調整で関係は消失した。脂質摂取とレプチンの関係を検討した先行研究において、動物実験では高脂肪食は低レプチンに關与し³⁶⁾、またヒトでは高脂肪食が 24 時間以内の血清レプチンレベルを減少させる²³⁾、と報告されている。一方、本研究における対象集団の脂質の摂取量は、平成 29 年度国民健康・栄養調査の脂質摂取量³⁷⁾と比べて同程度であることから、日常の食事の範疇でも脂肪の摂取が増えるとレプチン濃度に影響を与える可能性が示唆された。しかし、そのメカニズムの詳細については明らかではない。

炭水化物エネルギー比とレプチン濃度との関係について、男性および女性の 60 歳未満非肥満群において、エネルギー比が多くなると、レプチン濃度は高

表 5 グレリンと栄養素摂取割合との関係 (男性)

男性		60 歳未満				60 歳以上			
		臍周囲径 85cm 未満 (n=46)		臍周囲径 85cm 以上 (n=65)		臍周囲径 85cm 未満 (n=23)		臍周囲径 85cm 以上 (n=47)	
		β	P	β	P	β	P	β	P
エネルギー摂取量	(kcal/日)	0.11	0.460	0.06	0.671	-0.12	0.677	0.10	0.519
たんぱく質エネルギー比	(g/1000kcal)	0.02	0.890	-0.05	0.664	-0.06	0.698	0.18	0.182
脂質エネルギー比	(g/1000kcal)	0.00	0.993	-0.10	0.310	0.01	0.972	0.18	0.185
炭水化物エネルギー比	(g/1000kcal)	-0.09	0.416	-0.06	0.550	-0.15	0.362	-0.17	0.294
食物繊維エネルギー比	(g/1000kcal)	0.20	0.112	-0.09	0.445	0.10	0.523	-0.11	0.434

重回帰分析

調整項目 年齢、喫煙の有無、飲酒の有無、運動習慣の有無、睡眠時間、高血圧治療薬服用の有無

β : 標準化係数

表 6 グレリンと栄養素摂取割合との関係 (女性)

女性		60 歳未満				60 歳以上			
		臍周囲径 90cm 未満 (n=134)		臍周囲径 90cm 以上 (n=20)		臍周囲径 90cm 未満 (n=86)		臍周囲径 90cm 以上 (n=37)	
		β	P	β	P	β	P	β	P
エネルギー摂取量	(kcal/日)	0.11	0.858	0.15	0.563	-0.12	0.677	0.10	0.519
たんぱく質エネルギー比	(g/1000kcal)	-0.03	0.776	-0.07	0.811	0.05	0.689	0.17	0.380
脂質エネルギー比	(g/1000kcal)	0.00	0.993	-0.10	0.310	0.01	0.972	0.18	0.185
炭水化物エネルギー比	(g/1000kcal)	-0.06	0.547	-0.21	0.460	0.05	0.684	-0.02	0.929
食物繊維エネルギー比	(g/1000kcal)	0.05	0.572	-0.42	0.183	0.05	0.671	0.03	0.870

重回帰分析

調整項目 年齢、喫煙の有無、飲酒の有無、運動習慣の有無、睡眠時間、高血圧治療薬服用の有無、月経の有無

β : 標準化係数

くなる傾向を示したが、女性では体重、体脂肪量の調整で関係は消失した。炭水化物摂取とレプチンの関係を検討した先行研究では、高炭水化物食によって食後のレプチン上昇率が上がるという報告³⁸⁾や、レプチンの増加は高脂肪/低炭水化物食よりも低脂肪/高炭水化物で大きいという報告²³⁾がある。本研究結果では、男性の 60 歳未満の非肥満群では炭水化物摂取割合の増加によりレプチン濃度が上昇する傾向がみられ、先行研究と同様の結果を示した。高炭水化物食が脂肪組織における糖の吸収と糖代謝を促進させ、よってレプチン濃度の上昇を招いた可能性が示唆された²³⁾。

たんぱく質エネルギー比とレプチン濃度との関係について、男性の 60 歳未満非肥満群において、エネルギー比が多くなると、レプチン濃度は低くなる傾向を示した。先行研究では、たんぱく質摂取とレプチンの有意な関係を示唆する報告は存在しない。一方、本来食事は各栄養素が相互に影響を及ぼしている可能性が考えられる。本研究では、栄養素と食欲ホルモンの重回帰分析の際、説明変数に栄養素を 1 つずつ加えて検討したが、栄養素の互いの影響をみるため、各栄養素の摂取割合に関する相関関係を表 7、8 に示した。その結果、たんぱく質の摂取割合と炭水化物の摂取割合

との間に負の関連 ($P < 0.001$) がみられたことから、相対的な炭水化物摂取割合の減少により、レプチン濃度が低下した可能性が考えられた。さらには詳細に検討するためには、重回帰分析において、説明変数に加える栄養素を複数にする必要があると考えられた。

食物繊維エネルギー比とレプチン濃度との関係について、60 歳未満非肥満群において、男性ではエネルギー比が多くなると、レプチン濃度は低くなる傾向を示した。食物繊維摂取とレプチンの関係を検討した先行研究では、日本の女子大生を対象とした研究で、食物繊維の摂取量と血清レプチン濃度の間に負の相関がみられたことが報告されている²⁰⁾。

本研究では、男性の 60 歳未満の非肥満群において同様な結果がみられた。食物繊維の摂取量および摂取割合の増加により、血糖値の上昇が抑制³⁹⁾され、よって脂肪組織における糖の吸収と糖代謝を抑制し、レプチン濃度の上昇を抑えた可能性が示唆された。

本結果では、男性 60 歳未満非肥満者において、高炭水化物食ではレプチン濃度が上昇し、高たんぱく質、高脂質、高食物繊維食ではレプチン濃度は低下することが示唆された。一般に、炭水化物は主に主食となる食品に多く含まれ、たんぱく質、脂質、食物繊維は主

表 7 栄養素摂取割合の相関関係 (男性)

		たんぱく質 エネルギー比 (g/1000kcal)		脂質 エネルギー比 (g/1000kcal)		炭水化物 エネルギー比 (g/1000kcal)		食物繊維 エネルギー比 (g/1000kcal)	
		r	P	r	P	r	P	r	P
エネルギー摂取量	(kcal/日)	0.061	0.415	0.008	0.920	-0.096	0.201	-0.081	0.277
たんぱく質エネルギー比	(g/1000kcal)			0.761	<0.001	-0.294	<0.001	0.521	<0.001
脂質エネルギー比	(g/1000kcal)					-0.371	<0.001	0.418	<0.001
炭水化物エネルギー比	(g/1000kcal)							0.126	0.091

表 8 栄養素摂取割合の相関関係 (女性)

		たんぱく質 エネルギー比 (g/1000kcal)		脂質 エネルギー比 (g/1000kcal)		炭水化物 エネルギー比 (g/1000kcal)		食物繊維 エネルギー比 (g/1000kcal)	
		r	P	r	P	r	P	r	P
エネルギー摂取量	(kcal/日)	0.189	0.002	0.167	0.006	-0.200	0.001	-0.030	0.618
たんぱく質エネルギー比	(g/1000kcal)			0.512	<0.001	-0.676	<0.001	0.368	<0.001
脂質エネルギー比	(g/1000kcal)					-0.807	<0.001	0.122	0.042
炭水化物エネルギー比	(g/1000kcal)							-0.091	0.130

菜や副菜などいわゆる「おかず」となる食品に多く含まれる。すなわち、本結果より、男性の比較的若年 (60 歳未満) 非肥満者では、日常の食事において、主食が多く、「おかず」が少ない食事パターンがレプチン濃度を上昇させることが示唆された。一方、食事を一定の摂取エネルギーに対する栄養素の摂取割合でみた場合、炭水化物の摂取割合が増えると、他の栄養素の摂取割合が減ることから、炭水化物摂取割合の増加に伴うレプチン濃度の増加に影響されて、他の栄養素について摂取割合が減少し、レプチン濃度が増加傾向を示した可能性も否定できない。さらに詳細に検討するためには、重回帰分析において、説明変数に加える栄養素を複数にして検討する必要性がある。

一方、このような傾向は男性の 60 歳以上群や肥満群、あるいは女性ではみられなかった。前者に関しては、先行研究では、肥満者では、レプチン濃度が高値であるにも関わらず十分に機能しないレプチン抵抗性が報告されているが⁴⁰⁾、これが最大の理由と考えられる。後者の男女差については、以下のようにいくつかの可能性が考えられるが詳細は不明である。

- ① 性ホルモンによる摂食調節機構への影響⁴¹⁾
- ② 男性では高炭水化物摂取が脂肪組織における糖の吸収と糖代謝を促進させレプチン分泌を上昇させることが示唆されたが²³⁾、女性では、エストロゲンの糖代謝調整能力が発揮されレプチン分泌が抑制された。

また、年齢とレプチンの関係については、加齢と共に低下したとする報告⁴²⁾や、加齢と共に増加したとする報告⁴³⁾などがある。本研究の 60 歳以上の対象者では、レプチン濃度の低下が観察された。加齢により体内の脂肪は皮下脂肪型から内臓脂肪型に移行するな

ど、質的・量的に変化し、脂肪組織の機能も低下することが報告されている⁴⁴⁾。よって本研究では、加齢による体内の脂肪の変化に伴い、レプチンの分泌機能の低下が生じている可能性が示唆された。

一方、本研究では食事内容とグレリンの間には関係はみられなかった。グレリンの血中濃度は、食事前や空腹時において血中濃度がピークに達して空腹感を強め、食物摂取によって急激に低下することが知られる^{22,45)}。また、食事の影響との関連性を報告した先行研究においては、食後について調査を行っていた²⁴⁾。グレリン分泌の詳しい機序はまだ不明であるが、本研究では早朝空腹時での採血を行っており、採血前の食事内容の影響よりも、日内変動の影響が大きかった可能性が示唆された。よってグレリンと日常的な食事内容の関連性を調査する場合は、食後採血を複数回にわたって行うことが望ましいと考えられた。

【謝辞】

本論文の作成に当り、本研究の趣旨を理解し快く協力していただいた岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診参加者の皆様と調査関係者の皆様に心から感謝いたします。

(受稿 2019/12/6 受理 2019/12/25)

【文献】

- 1) 健康日本 21 (第 2 次) 国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkounippon21_01.pdf) 最終アクセス日 2019 年 12 月 2 日 (last access on 2 Dec 2019)
- 2) 菱田明、佐々木敏：日本人の食事摂取基準 (2015

- 年度版) , 東京 : 第一出版 ; 2014:45-58.
- 3) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- 4) Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*.1995;269:543-6.
- 5) Coleman DL: Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978;14:141-8.
- 6) Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidathusein N, Denton DA, Friedman JM: Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8878-83.
- 7) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, et al: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- 8) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, et al: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J MED* 1996;334:292-5.
- 9) 坂野僚一 : 特集 ; 摂食調整機構とその破綻に伴う疾患群「レプチン抵抗性」. *Pharma Medica* 2016;34;5:49-53.
- 10) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- 11) Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, et al: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-8.
- 12) Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
- 13) Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Saveria G, Sisto A, et al: Anorexia of Aging: Risk Factors, Consequences, and Potential Treatments. *Nutrients* 2016;8:69.
- 14) Hotta Y, Yatsuya H, Toyoshima H, Matsushita K, Mitsuhashi H, Takefuji S, Oiso Y, et al: Low leptin but high insulin resistance of smokers in Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:358-64.
- 15) Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemacher T, Kraus T, Ramskogler K, Lesch O, Bayerlein K, et al: Alcoholism, craving, and hormones: The role of leptin ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1963-7.
- 16) Hulver MW, Houmar JA: Plasma leptin and exercise-Recent findings. *Sports Med* 2003;33:473-82.
- 17) Douglas JA, Deighton K, Atkinson G: Acute Exercise and Appetite-Regulating Hormones in Overweight and Obese individuals: A Meta-Analysis. *J Obes* 2016;2016:2643625. doi: 10.1155/2016/2643625
- 18) Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E: Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1:e62.
- 19) Rosenbaum M, Leibel RL: Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1784-9.
- 20) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, et al: Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition* 2007; 23:461-8.
- 21) Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, et al: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344-7.
- 22) Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, et al: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240-4.
- 23) Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K: High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48:334-41.
- 24) Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS: Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1319-24.
- 25) Koliaki C, Kokkinos A, Tentolouris N, Katsilambros N: The effect of ingested macronutrients on postprandial ghrelin response: a critical review of existing literature data. *Int J Pept.*2010;710852.doi:10.1155/2010/710852
- 26) Lin S, Thomas TC, Storlien LH, Huang XF: Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. *J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:639-46.
- 27) Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA,

- Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS, et al: Roles of Leptin and Ghrelin in the Loss of Body Weight Caused by a Low Fat, High Carbohydrate Diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1577-86.
- 28) Yamanaka M, Yasutomo H, Tachibana E, Tsukahara T, Kitagawa M: Body fat mass and nutrient intake in relation to serum leptin levels in female Japanese students. *名古屋学芸大学健康・栄養研究所年報* 2015;7:55-63.
- 29) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, et al: Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* 2012;22:151-9.
- 30) Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, et al: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* 2011;14:1200-11.
- 31) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* ; 2005;94:794-809.
- 32) Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y, Shimamoto K: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1171-4.
- 33) Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, et al: Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol* 2001;280:R1483-87.
- 34) 丸山智美、鈴江緑衣郎: 正常月経周期内におけるレプチン、性ステロイドホルモン及びエネルギー摂取変動 *栄養学雑誌* 2000;58:261-5.
- 35) Taylor AE, Hubbard J, Anderson EJ: Impact of Bings eating on metabolic and leptin dynamics in normal young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ;84:428-34.
- 36) Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M: Estrogen increases in vivo leptin in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997;154:285-92.
- 37) 平成 29 年度「国民健康・栄養調査」結果の概要 (http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkgaiyou_7.pdf) 最終アクセス日 2019 年 11 月 22 日 (last access on 22 Nov 2019)
- 38) Ninomiya Y, Shigemura N, Yasumatsu K, Ohta R, Sugimoto K, Nakashima K, Lindemann B: Leptin and sweet taste. *Vitam Horm* 2002;64:221-48.
- 39) 海老原清：食物繊維の栄養・生理機能に関する研究. *日本栄養・食糧学会誌* 2008;61:3-9.
- 40) Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS: Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311-4.
- 41) 鷹股亮、森本恵子：摂食調節における性差と性ホルモンの役割 *実験医学* 2017;35:945-50.
- 42) Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R: Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
- 43) Haffner SM, Stem MP, Miettinen H, Wei M, Gingerich RL: Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes*. 1996;45:822-4.
- 44) 池上龍太郎、清水逸平、吉田陽子、南野徹：老化による制御. *実験医学* 2018;36:2739-43.
- 45) Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.

Relationship between Dietary Intake and Levels of Serum Leptin and Ghrelin Concentration among the General Population

Reiko OOSATO¹, Ippei TAKAHASHI², Nozomi UEMURA^{1,3}, Itoyo TOKUDA⁴,
Kaori SAWADA¹, Takeharu CHISYAKI⁵, Nobuaki SUZUKI^{1,6}, Shinji FUKUI⁷,
Shizuka KURAUCHI⁸, Shigeyuki NAKAJI¹

1 Department of Social Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

2 Medical Corporation LYRE Mizoguchi Hospital

3 Kishiya Medical Fitness

4 Department of Oral Health Care, Hirosaki University Graduate School of Medicine

5 Matsuyama University

6 Aomori Prefectural Central Hospital

7 Shokei Gakuin University

8 Aomori University of Health and Welfare

In order to determine a possible preventive measure against obesity, the relationships between ordinary diet and levels of serum leptin and ghrelin concentrations were investigated among general population in Japan. Subjects were 458 adults who had participated in the Iwaki Health Promotion Project 2011. They were divided into different genders, age (60 years and less and 60 years and over), and into further 4 groups according to the extent of obesity based on their umbilical circumference, then the relationship between dietary intake (total energy, protein, lipid, carbohydrate and dietary fiber) and levels of serum leptin and ghrelin concentrations were examined. As a result, a level of leptin was positively correlated with carbohydrate intake in non-obese males who were less than 60 y.o., although it was negatively correlated with all the other nutrients. No correlation was found between level of ghrelin and nutrient/dietary fiber intakes.

Keywords: dietary intake, leptin, ghrelin, obesity, general population

別刷請求先：大里怜子

弘前大学大学院医学研究科社会医学講座

〒036-8562 青森県弘前市在府町 5

Tel: 0172-39-5041, Fax : 0172-39-5038

E-mail: reiko-o@iwate-pu.ac.jp