

生活習慣病の予防のための健康指標と食生活との関連についての研究

試験実施計画書

1. 研究課題
2. 研究組織
3. 研究実施期間
4. 研究目的と意義
5. 研究実施手順
 - 1) 対象者
 - 2) 検査項目
 - 3) 解析
6. 本研究についての倫理的な配慮
 - 1) 倫理委員会
 - 2) 本研究についての倫理的な配慮
 - 3) 対象者へのインフォームドコンセント
 - 4) 研究等によって生ずる当該個人への不利益及び危険性の予測

平成 24 年 1 月 ** 日

合 田 敏 尚
(静岡県立大学食品栄養科学部)

研究計画書

1. 研究課題
生活習慣病の予防のための健康指標と食生活との関連についての研究
2. 研究組織

研究代表者：合田敏尚（静岡県立大学食品栄養科学部・教授）

研究分担者：望月和樹（静岡県立大学食品栄養科学部・助教 平成24年4月より山梨大学 生命環境科学部・准教授 として赴任予定）

遠山和成（公益財団法人 SBS 静岡健康増進センター 所長）

長谷川純（公益財団法人 SBS 静岡健康増進センター 企画広報部 専任部長 兼 放射線部 専任部長）

3. 研究実施期間： 承認日（平成24年1月**日）～平成27年3月31日

4. 研究目的と意義

2005年7月から2007年3月にかけて本学倫理委員会の承認[受付番号17-1 研究課題名：個人に対応した栄養指導（健康教育）による新しい健康づくり]のもとに、人間ドック（静岡健康管理センター）において横断研究を行い、生活習慣病の予防のためのバイオマーカーを探索した。その結果、代謝性疾患診断パラメータ（血糖値、血圧、中性脂肪、内臓脂肪量など）の減少にともなって、血液中のALT活性、 γ GTP活性、白血球数、炎症性サイトカインおよび接着因子の血中量が減少することを明らかにした。さらに、生活習慣では、禁酒、運動習慣、ゆっくり食べる食習慣、緑黄色野菜などを多く取る食習慣などが炎症マーカーおよび代謝性疾患診断パラメータの減少と関連があることが明らかとなった。これらの結果は、血液中のALT活性、 γ GTP活性、白血球数、炎症性サイトカインおよび接着因子などの血中量が、生活習慣病の予防のためのバイオマーカーとして使用できる可能性を示している。さらに、これらのバイオマーカーの低下に関連する食習慣が、生活習慣病の発症リスクを低減する可能性が考えられる。そこで、本研究では、これらのパラメータの生活習慣病の発症予防のためのバイオマーカーとしての妥当性を検証するために、対象者の5年後を追跡し、生活習慣病の発症との関連を調べることを目的とする。さらに、生活習慣病の予防のためのバイオマーカーと食生活などの生活習慣との関連も調べることを目的とする。

5. 研究実施手順

1) 対象者

2005年7月-2006年6月の期間に（財）静岡健康管理センター人間ドックで健康診断を受診した者のうち、35-54歳で代謝性疾患の治療を受けていない男性で、2010年7月-2011年6月（5年後 40-59歳）の期間本センターにおいて再受診をしたものを対象者とする。

除外規定

現病歴：代謝性疾患（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、心疾患など）、悪性腫瘍、血液パラメータに影響を及ぼす可能性が高い疾患（特に急性疾患）および精神疾患の現病歴を持つものを除く。

既往歴 代謝性疾患（糖尿病、脂質異常症、高血圧症、心疾患など）および悪性腫瘍の既往歴を持つものを除く。

2) 追跡方法

静岡県立大学の担当者（望月）は、2005年7月-2006年6月の期間に（財）静岡健康管理センターの健康診断の受診者の個人情報を除いたデータベースを（財）静岡健康管理センターの承諾をもとに参照し、35-54歳で代謝性疾患の治療を受けていなかった男性のIDを抽出する（5年後 40-59歳）。（財）静岡健康管理センターの個人情報担当者（長谷川）は、抽出された対象者のIDをもとに2010年7月-2011年6月に当該対象者が受診したときに臨床検査情報を収集し、個人情報を除いた上で、望月に送付する。さらに、長谷川は、該当する対象者のIDを除いた上で、対象者の氏名・住所を研究責任者（合田）に送る。合田は、本調査対象者にこれまでの研究成果および本調査研究の実施に関するお知らせを送る。研究の参加を見送る旨を対象者が連絡してきた場合には、その都度、合田あるいは教授秘書の青島が氏名を長谷川に連絡する。長谷川は該当する辞退者のIDを望月に知らせることによって当該辞退者のデータを解析から除く。このようにして、解析担当者と、IDと個人情報を照合する担当者を区別することにより、個人情報の漏洩を防ぐ。

3) 検査項目

・ 2005年7月-2006年6月

下記の一般健康診査項目、アンケートおよび質問票を用いた食物摂取頻度調査による食事摂取状況

- i) 一般健康診査項目： 性，年齢，身長，体重，BMI，体脂肪率，実測腹囲，腹部総脂肪面積，内臓脂肪面積，皮下脂肪面積，CT ウエスト径，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール，中性脂肪（TG），空腹時血糖値(FPG)，HbA1c，尿酸(UA)，乳酸脱水素酵素(LDH)， γ -グルタミルトランスペプチターゼ(γ GTP)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)，アルカリホスファターゼ(ALP)，アミラーゼ (AMY)，尿素窒素(BUN)，クレアチニン(CRE)，カルシウ

ム(Ca), 総タンパク質 (TP), アルブミン (ALB), アルブミングロブリン比 (A/G), 総ビリルビン (TBil), ヘモグロビン (Hgb), ヘマトクリット (HCT), 赤血球数 (RBC), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC), 血小板数 (PLT), 総白血球数(WBC), 好中球, リンパ球, 好酸球, 好塩基球, 単球, 大型非染色性球(LUC), C 反応性タンパク質 (CRP), 炎症関連指標 (炎症性サイトカイン、アディポネクチンおよび接着因子等の血中濃度など) など。

- ii) アンケート：喫煙習慣, 運動習慣, 睡眠時間, 現病歴, 経観・治療歴, 既往歴, 家族歴, 仕事内容, 血液型, ストレスについて, 性格や行動, 現在の体調, 食習慣 (サプリメントの摂取, 食事時間, 朝食の摂取状況, 夕食の摂取時間, 外食の摂取, 食べる速さ, 腹いっぱい摂取するか, 味付け, 脂肪分の摂取, 間食, ひとりで食事をするか, 野菜果物摂取状況, 糖分飲料摂取状況, 飲酒, 昼間眠い) など
- iii) 食物摂取頻度調査質問票：食べる速さ, 身長, 体重, エネルギー, 水分, たんぱく質, 動物性たんぱく質, 植物性たんぱく質, 脂質, 動物性脂質, 植物性脂質, 炭水化物, 灰分, ナトリウム, カリウム, カルシウム, マグネシウム, リン, 鉄, 亜鉛, 銅, マンガン, レチノール, カロテン, レチノール当量, ビタミン D, ビタミン E, ビタミン K, ビタミン B₁, ビタミン B₂, ナイアシン, ビタミン B₆, ビタミン B₁₂, 葉酸, パントテン酸, ビタミン C, 飽和脂肪酸, 一価不飽和脂肪酸, 多価不飽和脂肪酸, コレステロール, 水溶性食物繊維, 不溶性食物繊維, 繊維総量, 食塩相当量, ショ糖, アルコール, n3 脂肪酸, n6 脂肪酸, n6/n3 比など

・ 2010 年 7 月-2011 年 6 月

- i) 一般健康診査項目： 性, 年齢, 身長, 体重, BMI, 体脂肪率, 実測腹囲, 腹部総脂肪面積, 内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積, CT ウエスト径, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, 中性脂肪 (TG), 空腹時血糖値(FPG), HbA1c, 尿酸(UA), 乳酸脱水素酵素(LDH), γ -グルタミルトランスペプチターゼ(γ GTP), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), アルカリホスファターゼ (ALP), アミラーゼ (AMY), 尿素窒素(BUN), クレアチニン(CRE), カルシウム(Ca), 総タンパク質 (TP), アルブミン (ALB), アルブミングロブリン比 (A/G), 総ビリルビン (TBil), ヘモグロビン (Hgb), ヘマトクリット (HCT), 赤血球数 (RBC), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC), 血小板数 (PLT), 総白血球数(WBC), 好中球, リンパ

球, 好酸球, 好塩基球, 単球, 大型非染色性球(LUC), C 反応性タンパク質 (CRP), 炎症関連指標 (炎症性サイトカイン、アディポネクチンおよび接着因子等の血中濃度など) など。

- ii) アンケート：喫煙習慣, 運動習慣, 睡眠時間, 現病歴, 経観・治療歴, 既往歴, 家族歴, 仕事内容, 血液型, ストレスについて, 性格や行動, 現在の体調, 食習慣 (サプリメントの摂取, 食事時間, 朝食の摂取状況, 夕食の摂取時間, 外食の摂取, 食べる速さ, 腹いっぱい摂取するか, 味付け, 脂肪分の摂取, 間食, ひとりで食事をするか, 野菜果物摂取状況, 糖分飲料摂取状況, 飲酒, 昼間眠い) など

3) 解析

i) 後ろ向きコホート研究の実施

- ① 2005年7月-2006年6月時において、炎症リスクを示す因子 (γ GTP, CRP, 白血球数, 炎症性サイトカイン, 接着因子など) および代謝性疾患の発症を予測する他の指標 (ALT、アミラーゼなど) の血中量が低い群および高い群を抽出し、コホートを形成させる。炎症リスクを示す因子の血中量が低い群および高い群の5年後 (2010年7月-2011年6月) の代謝性疾患 (糖尿病、高血圧症、高脂血症など) の罹患率の違いを調べる。
- ② 2005年7月-2006年6月の期間において、炎症リスクを低減させることが想定される食事パターンを示す対象者あるいは炎症リスクを低減させることが想定される栄養素を多く摂取している対象者およびとそれに該当しない対象者を抽出し、コホートを形成させる。炎症リスクを低減させる食事パターンを持つ群あるいは炎症リスクを低減させる栄養素の多量摂取群とそれ以外の対象群の5年後 (2010年7月-2011年6月) の代謝性疾患 (糖尿病、高血圧、高脂血症など) の罹患率の違いを調べる。さらに、代謝性疾患関連パラメータとの関連も調べる。
- ③ 2005年7月-2006年6月の期間において、BMI、HDL コレステロール、血糖値、中性脂肪、拡張期血圧のパラメータを用い、主成分分析によって統合パラメータを作成する。統合パラメータの数値が低い対象者および数値が高い対象者を抽出し、コホートを形成させる。統合パラメータの数値が低い対象者および数値が高い対象者の5年後 (2010年7月-2011年6月) の代謝性疾患 (糖尿病、高血圧症、高脂血症など) の罹患率の違いを調べる。
- ④ 2005年7月-2006年6月の期間において、肥満指標 (BMI), 脂質代謝関連指標 (中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、血圧指標 (収縮期血圧、拡張期血圧)、血糖指標 (空腹時血糖値、HbA1c) のパラメータのいずれかの値が高い対象者をリスク因子を持つ対象者と定義する。リスク数が少ない対象者、および多い対象者を抽出し、コホートを形成させる。リスク因子数が少ない群および多い群の5年後

(2010年7月-2011年6月)の代謝性疾患(糖尿病、高血圧症、高脂血症など)の罹患率の違いを調べる。

ii) 症例対照研究の実施

- ⑤ 2010年7月-2011年6月において代謝性疾患(糖尿病、高血圧、高脂血症など)を発症していない対象者および発症している対象者を抽出し、2005年7月-2006年6月時において、代謝性疾患の発症に強く関連する因子(一般健康診査項目、アンケート、食物摂取頻度調査質問票、新たに測定した炎症関連因子)を探索する。
- ⑥ 2010年7月-2011年6月において炎症関連マーカーおよび代謝性疾患発症予測マーカー(γ GTP, ALT, CRP, 白血球数など)が高値を示す対象者(症例群)および低値を示す対象者(対照群)を抽出し、2005年7月-2006年6月の期間において、炎症関連マーカーの血中濃度の上昇に強く関連する因子(一般健康診査項目、アンケート、食事頻度調査質問票、新たに測定した炎症関連因子)を探索する。
- ⑦ 2010年7月-2011年6月において肥満指標(BMI)、脂質代謝関連指標(中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、血圧指標(収縮期血圧、拡張期血圧)、血糖指標(空腹時血糖値、HbA1c)のいずれかの値が高い対象者をリスク因子を持つ対象者と定義する。リスク因子数が多い対象者、および少ない対象者を抽出し、2005年7月-2006年6月時において、リスク因子数の増大に強く関連する因子(一般健康診査項目、アンケート、食物摂取頻度調査質問票、新たに測定した炎症関連因子)を探索する。
- ⑧ 2010年7月-2011年6月においてBMI、HDL コレステロール、血糖値、中性脂肪、拡張期血圧のパラメータを用い、主成分分析によって統合パラメータを作成する。2005年7月-2006年6月時において、統合指標の増大に強く関連する因子(一般健康診査項目、アンケート、食物摂取頻度調査質問票、新たに測定した炎症関連因子)を探索する。

6. 本研究についての倫理的な配慮

1) 倫理委員会

本試験は静岡県立大学倫理委員会の承認を得て実施する。本試験はヘルシンキ宣言の趣旨に則り、「臨床研究に関する倫理指針」(平成21年4月試行開始 厚生労働省) (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.htm>) および日本疫学会の「疫学研究を実施するにあたっての倫理指針」(平成18年1月22日 <http://jeaweb.jp/main/shisin.html>) に従い、被験者の人権が損なわれることのないよう、細心の注意を払って実施する。本試験で得られたデータはすべて匿名化し、被験者のプライバシーが侵されることがないように配慮する。

2) 本研究についての倫理的な配慮

研究等の対象となる個人の人権の擁護、プライバシーの保全及び福祉の向上、対象者個人の人権の擁護、プライバシーの保全に関しては、被験者の理簿から住所、氏名、生年月日など個人の特定化に繋がるような個人情報除き、新たな符号で管理する（連結可能匿名化）。この作業は、長谷川純（静岡健康管理センター）が行う。各個人に対して追跡調査を行う際には、その都度、解析担当の望月和樹（静岡県立大学）が、長谷川純に依頼をし、該当する個人の検査項目を選択する。研究の参加を見送る旨を対象者が連絡をしてきたときには、その都度静岡県立大学 栄養生理学研究室の合田および教授秘書の青島が、対象者の氏名を長谷川に連絡し、該当する対象者のIDを望月に知らせることによって該当者を除く。こうすることにより、検査値情報が個人名と対応づけられないようにする。個人情報や遺伝情報が外部に漏洩することのないよう厳重な注意を払う。さらに、解析終了時においてすべてのデータを廃棄する。

3) 対象者へのインフォームドコンセント

本研究は、2005-2006年において本学倫理委員会の承諾のもとに行われた横断研究（受付番号 17-1）の対象者に対して、追跡調査を行うことを目的とする。まず、該当する対象者に対して、郵便にて、2005-2006年における横断研究の成果を説明するとともに2010-2011年における追跡調査を行う旨を説明する（別紙参照）。さらに、研究計画の詳細およびこれまでの成果を記したホームページを作成し、対象者が閲覧できるようにする。さらに、対象者の健康支援に役立たせるために、本研究によって研究成果が得られた折には、随時ホームページにて公表する。対象者には、郵便にて連絡先（栄養生理学研究室 担当 合田および教授秘書青島 Tel:054-264-5533、E-mail: gp1626@u-shizuoka-ken.ac.jp）を明記し、研究不参加に対する意思表示をできるようにしておく。研究不参加の求めがあれば速やかにこれに応じるものとする。

4) 研究等によって生ずる当該個人への不利益及び危険性の予測

本研究では、既に行われた健康診断におけるデータを使用するために、新たな介入や侵襲は伴わないため、個人に対する不利益は基本的にないと考えられる。しかし、個人情報他人に知られることによって、現時点では予測できないような不利益につながる可能性がないとはいえない。そこで、そのようなことがないように対象者の個人情報については厳重に管理する。さらに、本研究の成果を対象者の健康支援に役立たせるために、研究成果を随時ホームページにて公表するものとする。