

博士論文

生活習慣及び遺伝要因が小児期の肥満に及ぼす影響

(The effect of lifestyle and genetic factor on obesity in childhood)

2022年3月

木村圭子

山口大学大学院 創成科学研究科

生活習慣及び遺伝要因が小児期の肥満に及ぼす影響

(The effect of lifestyle and genetic factor on obesity in childhood)

概要

本研究では、小児期（幼児期、学童期、青年期）の生活習慣、遺伝要因と肥満との関連を調査し、肥満予防のための公衆衛生的アプローチを検討した。食物繊維摂取が学童期の子ども肥満および血圧、血中脂質パラメーターに及ぼす影響を明らかにすること（調査 1：10～11 歳の横断研究）、*FTO* 遺伝子多型が幼児期から青年期の体格変化に及ぼす影響を明らかにすること（調査 2：3 歳、10 歳、13 歳に渡る縦断研究）、さらに、学童期から青年期にかけて身体活動が *FTO* 遺伝子多型と体格変化に及ぼす影響を明らかにすること（調査 3：13 歳、18 歳に渡る縦断研究）、を本研究の目的とした。

調査 1 では、学童期の食物繊維摂取は肥満およびコレステロール高値のリスク低減に有効であることが示唆された。

調査 2 では、幼児期から学童期にかけて *FTO* 遺伝子の影響が強くなり、中学生の年代になるとこの影響は逆に減弱し、部活動等が始まるこの時期の身体活動の影響が関連している可能性があることが推測された。

調査 3 では、青年期で、身体活動量が多いほど BMI の増加を弱め、*FTO* 遺伝子多型の影響を減弱させた。

本論文の構成は 5 章からなる。

第 1 章では、緒言として、研究の背景と本研究の目的を述べる。

第 2 章では、食物繊維摂取が学童期の子ども肥満および血圧、血中脂質パラメーターに及ぼす影響を検討した。

第 3 章では、*FTO* 遺伝子多型が幼児期から青年期の体格変化に及ぼす影響を検討した。

第 4 章では、身体活動が *FTO* 遺伝子多型と体格変化に及ぼす影響について検討した。

第 5 章では、結言として、本研究のまとめと今後の研究の方向性、今後の展望を述べた。

目次

第1章 緒言	5
1-1. 国内外の肥満の動向.....	5
1-2. 肥満発症に関わる因子.....	7
1-3. 肥満と食習慣.....	8
1-4. 肥満と身体活動.....	11
1-5. 肥満遺伝子について.....	11
1-6. 年齢による <i>FTO</i> 遺伝子リスクと肥満の関連.....	14
1-7. <i>FTO</i> 遺伝子と環境因子の因果関係と本研究の目的	15
参考文献	18
第2章 食物繊維摂取が学童期の子どもの肥満および血圧、血中脂質パラメーターに及ぼす影響	25
2-1. 目的	25
2-2. 対象と方法	25
2-3. 結果	27
2-3-1. 肥満と食物繊維摂取量の関連.....	27
2-3-2. 血圧、血中パラメーターと食物繊維摂取量の関連.....	27
図表	28
2-4. 考察	39
2-5. まとめ	42
参考文献	43
第3章 <i>FTO</i> 遺伝子多型が幼児期から青年期の体格変化に及ぼす影響	46
3-1. 目的	46
3-2. 対象と方法	46
3-3. 結果	47
図表	48
3-4. 考察	53
3-5. まとめ	55
参考文献	56
第4章 身体活動が <i>FTO</i> 遺伝子多型と体格変化に及ぼす影響.....	58
4-1. 目的	58
4-2. 対象と方法	58

4-3. 結果	60
図表	61
4-4. 考察	67
4-5. まとめ	70
参考文献	71
第5章 結言	74
5-1. 本研究で得られた結果とまとめ.....	74
5-2. 今後の研究の方向性.....	75
5-2-1. 小児肥満のハイリスクアプローチ及びポピュレーションアプローチ.....	75
5-2-2. 今後の課題と展望.....	88
参考文献	89
謝辞	92
関連研究業績一覧	94

第1章 諸言

1-1. 国内外の肥満の動向

肥満とは、一般的に正常な状態に比べて体重が多い状態、あるいは体脂肪が過剰に蓄積した状態をいう。肥満には、原発性肥満と二次性肥満がある。原発性肥満は、摂取エネルギーが消費エネルギーより多い場合で、二次性肥満は他の疾病により体重増加、脂肪蓄積がみられる場合をいう。本論文での述べる肥満は、原発性肥満をさす。

肥満の増加は、欧米をはじめアジアなど世界的な現象であり、世界中の過体重の人は、22億人（世界人口の約3分の1）いることが報告されている(1)。米国を例に挙げると、過去20年間に、小児期から青年期の過体重者は2倍以上になった。我が国では、1970～2000年（昭和45年～平成12年）の30年間で肥満傾向児の割合は2倍～3倍に増加し、2007年（平成19年）以降の肥満傾向児の割合は若干低下傾向にある（図1）(2)。2018～2019年（平成30～令和1年）にかけては小・中学生の肥満傾向児は増加している（図2）(3)。近年の成人肥満の割合は、男性で33.0%、女性で22.3%である（図3）(4)。

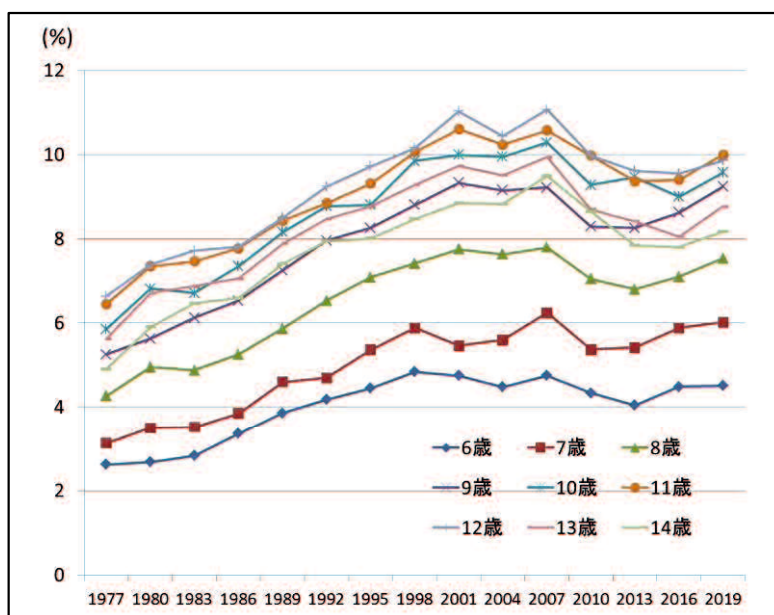


図1 肥満傾向児の割合（文部科学省 学校保健統計調査より）(2)

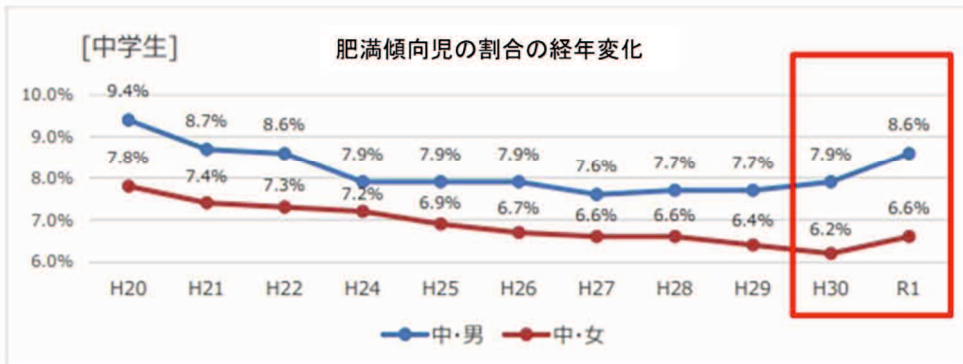
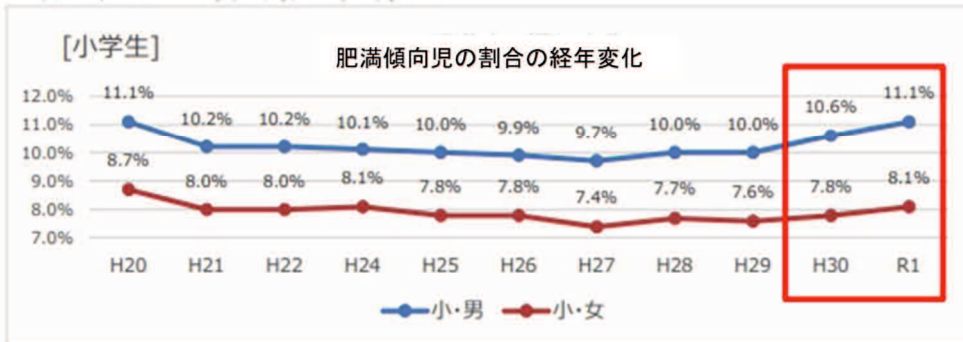


図2 肥満傾向児の割合の経年変化
 (スポーツ庁 令和元年度全国体力・運動能力、運動習慣等調査結果より) (3)

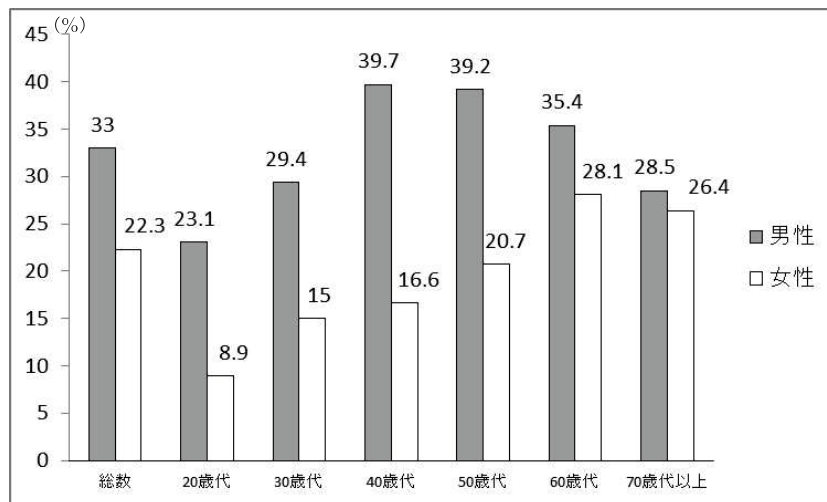


図3 成人肥満者の割合
 (厚生労働省出典 令和元年国民健康・栄養調査結果より) (4)

小児期の肥満は公衆衛生上の問題であり、小児期に過体重である子どもはそうでない子どもにくらべて、将来成人肥満になりやすい。子どもの肥満は高頻度で成人肥満に移行す

るトラッキング現象（小児期の異常や特徴が成人まで持ち越されること）が知られており、海外の報告では、15歳の時点で肥満であった場合、35歳時点でそのまま肥満である可能性は約50%、18歳時点で肥満であれば約70%が肥満のままとなることが報告されている（5）。小児期のBMIは成人期のBMIの良い指標であり、重要なパラメーターになる（6）。

成人の肥満は、糖尿病、心血管系疾患のリスクが増加する。15件のコホート研究を集積したメタアナリシスでは、成人期の早期（18～24歳）の体重増加は、成人期の後期（25歳以上）の体重増加より2型糖尿病発症リスクが高かったとの報告がある（7）。2017年患者調査（厚生労働省）によると、2005～2017年にかけて糖尿病有病率は約250～330万人に増加した（8）（図4）。

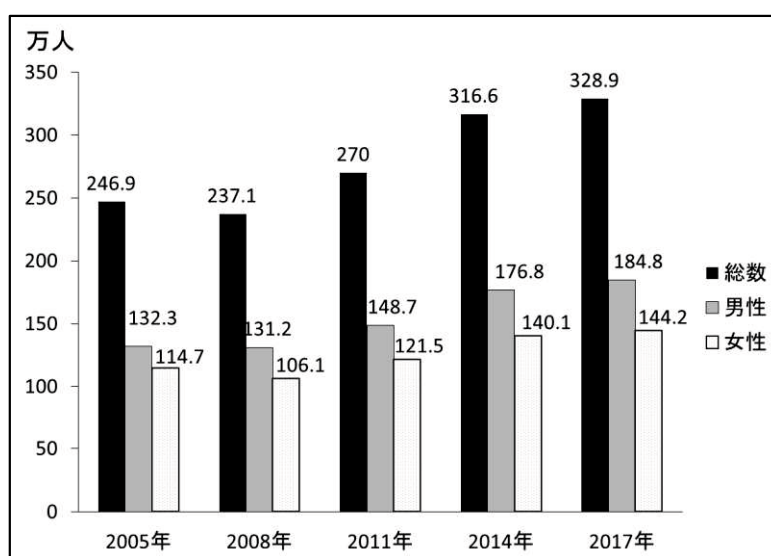


図4 糖尿病有病率の変化
（厚生労働省 2017年患者調査より）（8）

1-2. 肥満発症に関わる因子

成人期の肥満発症の成因として環境因子、遺伝因子が挙げられる。環境因子としては、胎生期環境に由来する肥満発症因子は、バーカー仮説が挙げられる。男女とも、出生時から6か月ごろまでにBMIが急激に増加し、その後徐々に低下し、5歳ごろに再度増加に転じBMIが再増加する現象をアディポシティリバウンドと呼ぶ。近年、このアディポシティリバウンドが食生活の影響などで3歳前の早期に起こる早期アディポシティリバウンドといわれる幼児期の急激な体重増加が後に肥満に繋がることも報告されている（9）。更に、小児期での食事の偏り、身体活動の低下から起こる小児肥満、小児生活習慣病がある。成人になってからの不摂生でも肥満は発症する。その他には、心理的特性であるストレスや

うつ・不安なども要因として挙げられる。遺伝因子としては、大きくわけて、単一遺伝子疾患（例として、レプチン・レプチン受容体遺伝子異常、プロピオメラノコルチン

(*POMC*) 遺伝子異常、メラノコルチン4型受容体 (*MCR4-R*) 遺伝子異常など) と多因子疾患 (多数の肥満遺伝子が作用) がある(10)。

本研究では、様々な成因の中でも、特に影響が強いと言われる、小児期 (学童期、青年期) の食事、身体活動と遺伝因子に着目した (図5)。



図5 ライフコースにおける肥満発症に関わる因子

1-3. 肥満と食習慣

環境因子である食事に関しては、これまで多くの研究で、体重コントロールと肥満に対する影響が報告されてきた。主に肥満リスクを弱めるものの調査としては、低脂質摂取、低炭水化物摂取、高たんぱく質摂取、果物、野菜、ナッツ類等の摂取が報告されている。成人での調査を例に挙げると、過体重者や肥満者が対象の28試験をまとめたメタアナリシスでは、脂質からの総エネルギー摂取量を10%減少させると、18か月程度の短期間であれば約9kgの体重減少がみられたが、長期の体重減少には期待できないことが示されている(11)。近年話題になっている炭水化物制限でも、システマティックレビューとメタアナリシスで、低炭水化物食(エネルギー比率で4~40%、20g/日以下~50g/日など)は低脂質食(エネルギー比率で20~30%など)に比べて体重減少の優位性がみられたが、これも短期間(1年以内)の結果であり、長期間の有効性は示されていない(12)。また、食品の血糖値の上昇程度を示すグリセミックインデックス(GI)が体重減少にもたらす影響も一貫していない(13)。

高たんぱく質食は、たんぱく質が少ない食事に比べ短期間の体重減少をもたらすいくつかの知見があるものの、大規模で長期間の研究が不足している (14)。アメリカ人を対象とした4年間の前向き調査では、野菜、全粒穀類(Whole grain)、果物、ナッツ、ヨーグルトは、摂取量と体重変化で負の関連がみられたことが報告されている (15)。果物や野菜には、食物繊維が含まれており、満腹感を促すため、結果的にエネルギー摂取の低下を導くことが考えられるかもしれない (16)。成人では、食物繊維の豊富な食事で慢性疾患のリスクの軽減 (縦断研究) (17)、体重増加の減少 (縦断研究) (18) で、より少ない体重 (横断研究) (19) の効果が示されている。炭水化物と健康に関するシステマティックレビューとメタアナリシスでは、食物繊維摂取量と生活習慣病の発症率または死亡率との関連を検討した疫学研究のほとんどが負の関連を示す (20)。成人では、低脂質摂取、低炭水化物摂取、高たんぱく質摂取などの食事と体重コントロールの研究結果が多く報告されており、近年、報告された総説では体重減少をもたらす食事について、体重減少の達成と実行に着目して特徴をまとめている (21) (図6)

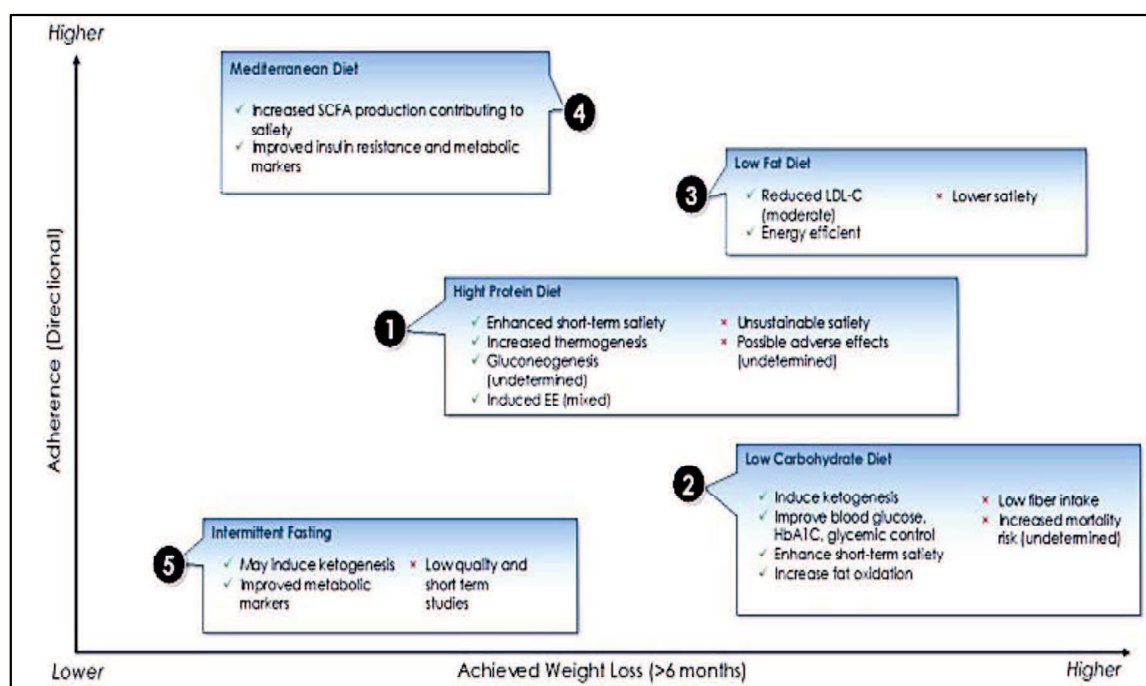


図6 効果的な体重減少アプローチ (成人) (21)

子どもを対象とした体重コントロールと肥満に対する影響を調査した研究は、成人と比較してとても少ない。たんぱく質摂取に関しては、産まれてから7歳くらいまでのたんぱく質摂取量の違いが体重増加や肥満に関連しているかに着目した研究が多い。近年報告されたレビューによると、2歳時点で高たんぱく質摂取であった子どもは、幼児期の体脂肪増加がみられたが、BMIの増加や肥満に関連しているかどうかはエビデンスが不足していると結論付けている (22)。脂質摂取に関しては、2018年に報告されたコクランシステマテ

イックレビュー (CDSR : The Cochrane Database of Systematic Review) によると、コホート研究とランダム化比較試験 (RCT : Randomized controlled trial) では、子どもの脂肪摂取は体脂肪の増加がみられる傾向があるが、総脂質摂取と体重の関連については、ほとんどの研究のエビデンスの質が低く一貫性がないと結論付けている (23)。炭水化物に関しては、子どもを対象とした肥満に関する前向き研究は少なく、低グリセミックインデックスの食事 (食物繊維が多くエネルギー密度が低い食品などを組み合わせた食事のこと) や食物繊維摂取量だけに着目した研究が多い。低グリセミックインデックスの食事と肥満の関係をみたシステマティックレビューとメタアナリシスでも、この食事が肥満リスクを予防するかどうかは更なる研究が必要であるとしている (24)。食物繊維と肥満予防に関しては、成人である程度の肥満リスクの予防がみられているため、欧米では子どもを対象とした研究が着目されている。いくつかの調査では食物繊維は過体重に有効であったが (横断研究 3 件) (25-27)、他の 2~14 歳の子どもの対象とした調査では、体脂肪、BMI、過体重とは関連がなかったとの報告が多い (横断研究 2 件、縦断研究 5 件) (28-34) (図 5)。また、子どもの食物繊維摂取量による血圧や血中脂質などの血液中パラメーターとの影響は調査研究が非常に乏しい (35-36)。Gopinath らは、12~17 歳の女性で総食物繊維量は BMI と関係なく血圧と負の関連がみられたことを示している (36)。この結果は肥満の有無とは関係なかったが、炭水化物の量と質 (食物繊維量やグリセミックインデックス) を改善することは青年期の子どもたちの血圧に有益な影響を与える可能性が高いとしている。アメリカでは、6~11 歳の子どもの平均的な食物繊維摂取量は 12.6 g/日であり (37)、これは目安量よりも少ない (9~13 歳の男性 31 g/日、女性 26 g/日) (38)。更に、フランスとイタリアの 10~14 歳の子どもの食物繊維摂取量は 13.8 g~21.6 g/日であり (39)、これらも目安量よりも少ない (40)。このように、諸外国では現在の平均摂取量と目安量にはギャップがあることがわかる。日本では、3 歳以上で目標量 (下限のみ) が設定されているが、「乳児および小児における食物繊維の健康影響は、その摂取量実態も含めて、日本人ではまだ十分に明らかになっておらず、小児における食物繊維の目標量の設定に資する研究 (観察研究及び介入研究) を進める必要がある」と日本人の食事摂取基準 2020 年版に記述されている (41)。最近では、7~14 歳の日本の子どもの食物繊維摂取量は 16.6 g/日との報告があり (42)、これは北アメリカの子どもの摂取量と比較的同じくらいか少ないくらいである (25-26, 37, 43)。日本人の食物繊維の主な摂取源は野菜であり (44)、一方ヨーロッパでは全粒穀類 (Whole grain) などが主な摂取源である (45-46)。食生活の違いと摂取量の違いから、日本人の子どもにとって食物繊維摂取がどれくらい肥満発症に影響があるかわかっていない。

1-4. 肥満と身体活動

ここ数十年、体重コントロールにおける身体活動の役割について膨大な研究が蓄積されているが、大多数は肥満者を対象とした運動による体重減少の効果を中心とした介入試験が非常に多い。最近の18~30歳の健康な成人を対象とした12か月の前向き調査では、週末の激しい運動は12か月後の体重と体脂肪と逆相関がみられ、週末の身体活動が長期的な体重管理に重要な役割を果たしていると結論づけている(47)。30~60歳の日本人男女483人を対象とした横断研究では、メタボリックシンドロームあり、なしのグループで週当たりのメッツ時間を比較したところ、ありのグループは有意に低値を示した。26.5メッツ時間/週以上の中等度の身体活動は、中高年の日本人におけるメタボリックシンドロームおよびメタボリックシンドローム予備軍の発症リスクを低下させる可能性が示唆された(48)。

子どもの肥満予防に関しても、食事だけでなく、身体活動について考慮することが重要である。米国若年者縦断的健康調査では、青年期男女12,759人を対象に調査したところ、ベースライン時(11~19歳)に中強度から高強度の身体活動(5~8メッツ;スケート、サイクリングなど)をしていた子どもたちは、成人時の肥満を予防したとの報告がある(約10~20%肥満頻度が減少)(49)(図5)。米国健康・成長研究では、9~10歳の黒人1,152人と白人1,135人の女性を18歳または19歳まで前向きに追跡調査したところ、追跡終了時には、活動的な女性では、非活動的な女性に比べBMIが約2~3kg/m²少なかったことがわかった。(50)。近年報告された30件の横断研究と6件の縦断研究を纏めたシステマティックレビュー(対象年齢5~16歳)によると、歩数が多いほど肥満を予防することができるという結果を得ている(51)。このシステマティックレビューに含まれていた日本国内の横断研究では、9~10歳の男女を対象に、生活習慣と肥満の関連をみている。身体活動量(歩数/日)とBMI、体重、脂肪率は、男女ともに有意な負の関連が認められ、女性の方がより関連が強いという男女の結果の違いがみられた(52)(図5)。身体活動が有用かどうかをさらに理解するために、学童期から青年期の男女でBMI、食事摂取も測定する前向き研究が必要である。

1-5. 肥満遺伝子について

肥満関連遺伝子には幼少期に極端な表現型(実際に現れた性質。個体の持つ遺伝子型によって影響を受ける)を呈するものから、年齢と共に肥満としての表現型を示してくるものまで幅がある。前者による肥満は環境因子の影響が少なく、原則として単独の遺伝子に変異があつて発症する単一遺伝子疾患・先天性疾患で、後者は複数の遺伝素因に環境因子が重なって発症する多因子疾患・遅発性疾患である(10)。

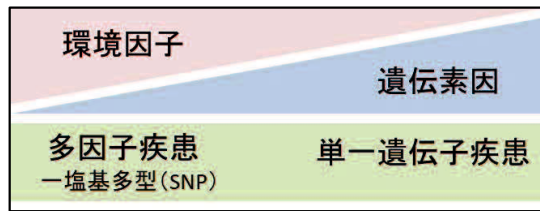


図7 肥満関連遺伝子と環境因子

多因子疾患には、遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) の関与が明らかになっている (図7)。ある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で 1%以上の頻度で見られることを一塩基多型という。これまでに、子どもにおける肥満に関連する遺伝子が多く発見されてきた (表1) (53-62)。

表1 子どもの集団でBMIの増加と関連がみられる遺伝子 (53-62)

遺伝子 (Nearest Genes)	BMIまたは体重との関連	主なコホート研究
BDNF	BMI/体重	EYHS(Kilpeläinenら 53) Obeldicks Intervention (Scheragら 54) BCAM (Xiら 55) ABC (Morganら 56)
FTV5	BMI	EYHS(Kilpeläinenら 53), ALSPAC(Flksら 57)
FTO	BMI/体重	EYHS(Kilpeläinenら 53) Obeldicks Intervention (Scheragら 54) ALSPAC and SCOOP-UK(Willerら 58) NFBC(Kaakinenら 59) GINI and LISA(Rzehakら 60) ALSPAC and NFBC(Fraylingら 61) GENESIS(Scottら 62)
GNPDA2	BMI	ALSPAC and SCOOP-UK(Willerら 58) BCAM (Xiら 55)
KCNJ11	体重	ABC (Morganら 56)
KCTD15	BMI	ALSPAC and SCOOP-UK(Willerら 58)
MCR4	BMI	ALSPAC and SCOOP-UK(Willerら 58) Obeldicks Intervention (Scheragら 54) BCAM (Xiら 55)
MTCH2	BMI/体重	EYHS(Kilpeläinenら 53)
NEGR1	BMI	ALSPAC and SCOOP-UK(Willerら 58)
PFKP	体重	ABC (Morganら 56)
PTER	体重	ABC (Morganら 56)
SDCCAG8	BMI	Obeldicks Intervention (Scheragら 54)
SEC16B	BMI	ABC (Morganら 56)
TMEM18	BMI	ALSPAC and SCOOP-UK(Willerら 58)
ABC: Auckland Birthweight Collaborative		
ALSPAC: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children		
BCAM: Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome Study		
EYHS: The European Youth Heart Study		
GINI: The German Infant Nutrition Intervention Study		
GENESIS: Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study		
NFBC: Northern Finland Birth Cohort 1966		
LISA: Influences of Lifestyle-Related Factors on Immune System and Development of Allergies in Childhood		

() は著者と文献番号

近年、肥満遺伝子の中でも fat mass and obesity associated gene (*FTO*) 遺伝子が着目されている (表 2) (61-68)。大規模なゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) で、*FTO* 遺伝子の一塩基多型が異なる集団の子どもと成人の肥満に関与することが 2007 年に報告された (61)。ヨーロッパ人は 74%、アフリカ系アメリカ人は 76%、アジア人は 28~44% の人たちが、少なくとも *FTO* 遺伝子リスクアレルを一つは保持している (64)。

表 2 *FTO* 遺伝子の特徴 (61-68)

対象	特徴	参考文献
成人 子ども	ヒトの肥満と 2 型糖尿病に関連している	(Frayling ら 61、 Scuteri ら 62)
成人 子ども	身体活動で <i>FTO</i> 遺伝子リスクアレルの影響を弱めることができる	(Scott ら 63、 Kilpeläinen ら 64)
成人 子ども	体重と食欲に関連している	(Dina ら 65)
子ども	エネルギー摂取に関連している 多型の人には高エネルギー食品を好む傾向	(Cecil ら 66)
子ども	<i>FTO</i> 遺伝子をもたらす高 BMI は総エネルギー摂取と関連、 さらに低たんぱく摂取は <i>FTO</i> 遺伝子と肥満の関連を減弱	(Qi ら 67)
マウス	<i>FTO</i> 遺伝子の RNA は視床下部にある	(Gerken ら 68)

() は著者と文献番号

更に、国内外の *FTO* 遺伝子と BMI の関連を調査した研究をレビューしたところ (69)、リスクアレルが野生型の場合、リスクアレルを持たない集団に比し、白人の成人では BMI が 0.5~3.4kg/m² 高く、肥満リスクが 1.2~1.3 倍、白人の子どもでは、肥満リスクが 1.2~2.1 倍であった。アジア人の成人では、肥満リスクが 1.2~1.4 倍、主に中国人を対象としたアジア人の子どもは 1.2~1.79 倍であった。国内での小児の先行研究では、Okuda らが 2011 年に症例対象研究で肥満リスクが 2.2 倍であったことを報告した (70)。*FTO* 遺伝子は出生時体重や体格指標と関連はないが、生後 2 週の乳児ですでに体重増加との関連がみられていることや (71)、年齢によって *FTO* 遺伝子の影響が様々であることが報告されていることか

ら、幼児期から青年期にかけての縦断調査をすることは意義深い。一般的に、肥満は遺伝要因と環境要因の交互作用によって引き起こされる多因子疾患と言われている。遺伝子と環境の交互作用とは「疾患リスクに対する環境的曝露の影響が、遺伝要因によって個々に異なること」または「疾患リスクに対する遺伝要因の影響が環境曝露によって個々に異なること」と定義される(72)。具体的には、多くの方が肥満に対する何らかの要因をもっているが、それは民族性や家族歴に左右される。食事やライフスタイルの変化があれば、肥満が発症しない人もいる。また、同じ食事や同じ生活様式で過ごしても、遺伝的背景の違いによって、体重増加や肥満の起こりやすい人もいる。肥満の発症をよく理解するには、遺伝子要因と環境要因の交互作用を調査することも重要である。

1-6. 年齢による *FTO* 遺伝子リスクと肥満の関連 (図 8)。

FTO 遺伝子多型による BMI の増加は、スペインの子どもで生後 2 週間から(71) ドイツの子どもの調査で 3 歳から(60)、フィンランドの子どもの調査で 7 歳から発現した(73)。10 歳の中国人の子供(男性 877 人、女性 811 人)で *FTO* 遺伝子多型による BMI の増加がみられたのは 0.54%(74)、11.9 歳から 14.3 歳のヨーロッパ系アメリカ人とアフリカ系アメリカ人の子供(1,978 人)で 0.24%と報告されている(75)。オランダの調査では学童期から思春期では *FTO* 遺伝子の影響が弱まり、20 歳以降から再び強くなることが報告されている(76)。イギリスの調査では 11~36 歳の間で関連が強くなることが報告されている(77)。しかしながら、アジア系の子供たちの縦断研究はこれまでに報告されていない。

運動不足は体重増加の原因となる重要なファクターである(78)。ヨーロッパ系とアジア系の成人を対象とした最近のメタアナリシスでは、*FTO* 遺伝子リスクアレルが BMI に及ぼす影響は、身体活動が低い人よりも高い人の方がおよそ 30%低かった(64)。子どもの研究では、6~18 歳の生徒の身体活動が遺伝子に及ぼす影響を調査したいくつかの報告は影響があるものとならないものがあり、結果が一致していない(影響あり：横断研究 4 件(63, 79-81)、影響なし：横断研究 2 件、縦断研究 2 件(73, 82-84))。大規模なヨーロッパの研究では、*FTO* 遺伝子リスクアレルと身体活動の交互作用は BMI に着目した場合、有意であったことを示している(79-80)。しかしながら、この大規模なヨーロッパの研究を含むメタアナリシスの報告では、対象者の身体活動が低い方から 10%を「非活動的」と定義した場合、一塩基多型と身体活動の BMI との関連は、有意ではなかった(64, 79-80)。これは、身体活動の測定方法と非活動的の定義が異なっていた。青年期の *FTO* 遺伝子リスクアレルと長期的な身体活動が肥満に及ぼす影響を示したエビデンスは非常に少なく、私が知る限りアジア人の子どもたちを対象とした長期的な研究は報告されていない。

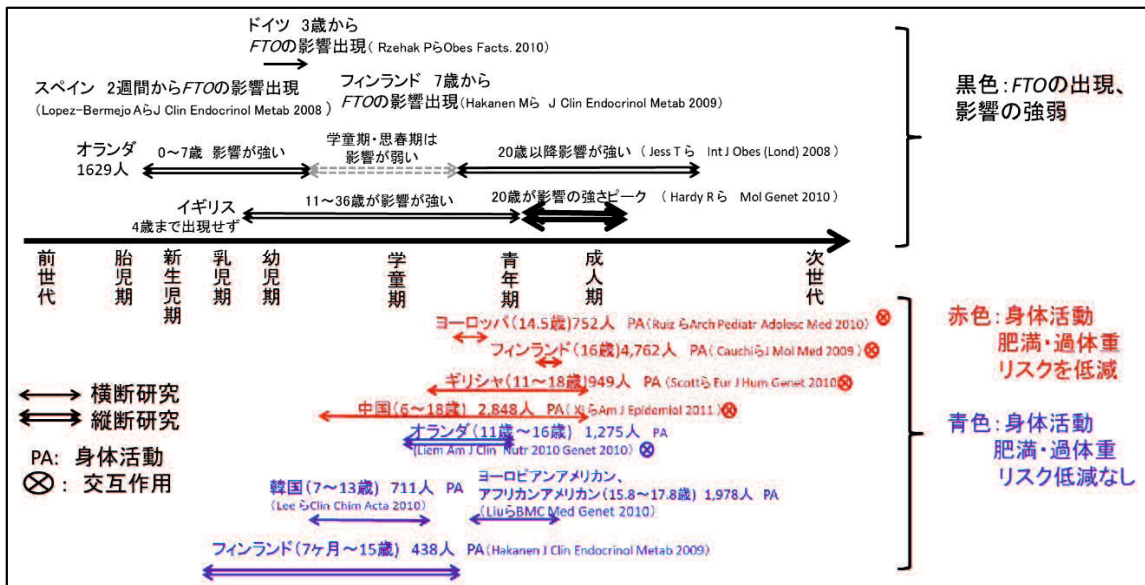


図8 年齢による *FTO* 遺伝子リスクと肥満の関連

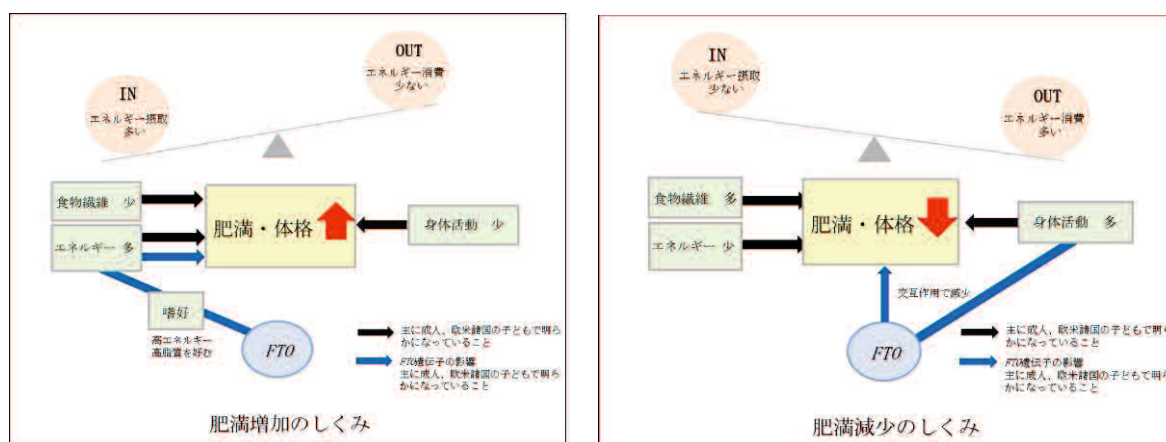
1-7. *FTO* 遺伝子と環境因子の因果関係と本研究の目的

肥満に関する *FTO* 遺伝子と環境因子の因果関係を纏めると図のようになる (図9)。基本的に肥満はエネルギー摂取量が多く (IN)、エネルギー消費量が少ない (OUT) と発症する。環境因子として、身体活動量が多いことと、食物繊維摂取が多いこと (嵩による総エネルギー量が減少することや、脂質の吸収率が減少することなどが挙げられる) で、肥満を予防できることがわかっている。エネルギー必要量は、WHO の定義では「ある身長・体重と体組成の個人が、長期間に良好な健康状態を維持する身体活動レベルの時、エネルギー消費量との均衡が取れるエネルギー摂取量」と定義している。現在、自由な生活下におけるエネルギー必要量を正確に測定するのは極めて難しい。成人では、短期間に体重が大きく変動しない場合には、エネルギー消費量=エネルギー摂取量=エネルギー必要量が成り立ち、自由な生活下で一定期間のエネルギー消費量を最も正確に測定する方法は、現時点では二重標識水法であるが、この方法は高価であり、特殊な測定機器も必要で広く用いることはできない (41)。他の方法として、食事アセスメントによって得られるエネルギー摂取量があるが、過少申告と日間変動という2つの問題から真のエネルギー摂取量として考えるのは困難である (41)。そのため、現在、日本人の食事摂取基準では、推定エネルギー必要量を総エネルギー消費量の推定値から求めている (推定エネルギー必要量=基礎代謝基準値 (kcal/kg 体重/日) × 参照体重 (kg) × 身体活動レベル) (41)。

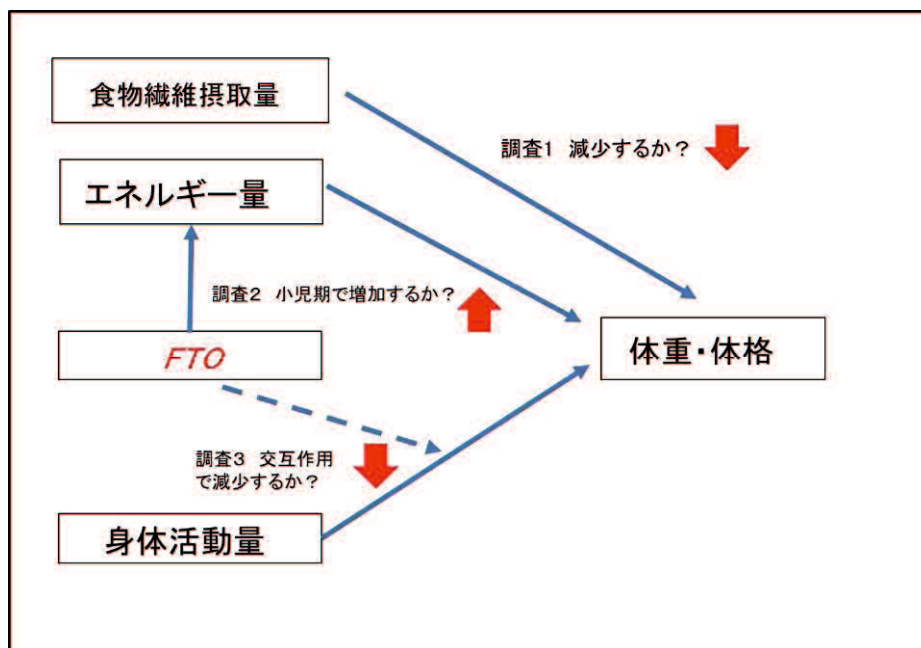
遺伝因子として、*FTO* 遺伝子は体格 (BMI) や肥満を増加させる影響を与え、更に、高エネルギーや高脂質を好むという嗜好に影響を与えることが報告されている。*FTO* 遺伝子と

身体活動の交互作用により肥満を予防できることが海外の報告で示唆されている。*FTO* 遺伝子リスクアレルアレルを保持することで身体活動量が減少したり、食物繊維を好まない、ということではない。

本研究で明らかにしたいことを纏めると図のようになる（図 10）。成人では肥満に対する食物繊維の影響が見られており、子どもではその関連が明らかになっておらず特にアジア人の子どもの食物繊維摂取量の実態、肥満に対する影響は明らかになってないことから、本研究では食物繊維だけに着目し、調査 1 として日本人の子どもの食物繊維摂取量が肥満リスクに及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。諸外国では *FTO* 遺伝子の形質の表現型は、新生児期から始まり、成人期までの間でその影響は異なることが報告されているが、アジア人の子どもの *FTO* 遺伝子多型と肥満の関連は明らかでなく、発達段階によってそれは異なることが予想される。調査 2 では、日本人の幼児期から青年期（本研究では 3 歳、10 歳、13 歳）で *FTO* 遺伝子多型の体格に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。学童期から青年期では部活動などの激しい身体活動が増加する時期であること、さらに肥満遺伝子との関連は不明であることから、調査 3 では、学童期から青年期（本研究では 13~18 歳）にかけて、*FTO* 遺伝子多型の体格に及ぼす影響は身体活動で減弱されるのかを明らかにすることを目的とした。



FTO 遺伝子と環境因子の因果関係（図 9）



本研究で明らかにしたいこと (図 10)

本研究の仮説として次の3点を設定する。

- (1) 調査1では「食物繊維摂取量の違いによって肥満への影響が異なる」ことを仮説とした。
- (2) 調査2では「子どもの年齢によって *FTO* 遺伝子多型が及ぼす肥満への影響は異なる」ことを仮説とした。
- (3) 調査3では、「学童期から青年期の子どもの *FTO* 遺伝子多型がもたらす体格との関連は身体活動で減弱される」ことを仮説とした。

参考文献

1. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
2. 総務省統計局, 独立行政法人統計センター. 統計で見る日本, 学校保健統計調査, 年齢別 肥満傾向児の出現率の推移 (昭和 52 年度~平成 29 年度). URL: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00400002&tstat=000001011648&cycle=0&tclass1=000001020135&second2=1>. (アクセス 2021 年 6 月 23 日)
3. スポーツ庁. 令和元年度全国体力・運動能力、運動習慣等調査結果. https://www.mext.go.jp/sports/content/20191225-spt_sseisaku02-000003330_2.pdf (アクセス 2021 年 6 月 23 日)
4. 厚生労働省. 令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> (アクセス 2021 年 6 月 23 日)
5. Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* 1999;70:145S-148S.
6. Kubo T, Furujio M, Ueda Y, et al. Predicting obesity in early adulthood in Japanese women. *J Paediatr Child Health*. 2008;44:33-37.
7. S Kodama, C Horikawa, K Fujiwara et al. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev* 2014;15:202-14.
8. 厚生労働省. 患者調査の概況 https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20-kekka_gaiyou.html (アクセス 2021 年 6 月 23 日)
9. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes* 2006; Suppl 4:S11-7.
10. 原一雄、門脇孝. テーラーメイド医療~糖尿病における現状と展望~ 第5回 肥満関連遺伝子の最新情報. 月刊糖尿病. Vol.4 No.11 医学出版, 東京, 2012 年
11. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does effect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-1173.
12. Chawla S, Tessarolo Silva F, Amaral Medeiros S, et al. The Effect of Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets on Weight Loss and Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12:3774.
13. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the glycemic index and glycemic load for body weight, diabetes, and cardiovascular disease. *Nutrients* 2018;10:1361.

14. Halton TL, Hu FB. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2004;23:373-85.
15. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392-404.
16. He K, Hu FB, Colditz GA, et al. Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women. *Int Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1569-1574.
17. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, et al. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996;275:447-451.
18. Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, et al. Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1237-1245.
19. Howarth NC, Huang TT, Roberts SB, et al. Dietary fiber and fat are associated with excess weight in young and middle-aged US adults. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:1365-1372.
20. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434-445.
21. Hwalla N, Jaafar Z. Dietary Management of Obesity: A Review of the Evidence. *Diagnostics (Basel)* 2020;11:24.
22. Ferré N, Luque V, Closa-Monasterolo R, et al. Association of protein intake during the second year of life with weight gain-related outcomes in childhood: A systematic review. *Nutrients* 2021;13:583.
23. Naude CE, Visser ME, Nguyen KA, et al. Effects of total fat intake on bodyweight in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No. : CD012960.
24. Kong AP, Chan RS, Nelson EA, et al. Nelson and J. C. N. Chan. Role of low-glycemic index diet in management of childhood obesity. *Obesity Reviews* 2011;12:492-498.
25. Hanley AJ, Harris SB, Gittelsohn J, et al. Overweight among children and adolescents in a Native Canadian community: prevalence and associated factors. *Am J Clin Nutr* 2000;71:693-700.
26. Brauchla M, Juan W, Story J, et al. Sources of dietary fiber and the association of fiber intake with childhood obesity risk (in 2-18 year olds) and diabetes risk of adolescents 12-18 year olds: NHANES 2003-2006. *J Nutr Metab* 2012 2012:736258. doi: 10.1155/2012/736258.
27. Fulgoni VL 3rd, Brauchla M, Fleige L, et al. Association of whole-grain and

- dietary fiber intake with cardiometabolic risk in children and adolescents. *Nutr Health* 2020;26:243-251.
28. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, et al. Activity, dietary intake, and weight changes in a longitudinal study of preadolescent and adolescent boys and girls. *Pediatrics* 2000;105:E56.
 29. Butte NF, Cai G, Cole SA, et al. Metabolic and behavioral predictors of weight gain in Hispanic children: the Viva la Familia Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1478-1485.
 30. Buyken AE, Cheng G, Günther AL, et al. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, added sugar intake, or fiber intake to the development of body composition between ages 2 and 7 y. *Am J Clin Nutr* 2008;88:755-762.
 31. Kring SI, Heitmann BL. Fiber intake, not dietary energy density, is associated with subsequent change in BMI z-score among sub-groups of children. *Obes Facts* 2008;1:331-338.
 32. Cheng G, Karaolis-Danckert N, Libuda L, et al. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, and fiber and whole-grain intakes during puberty to the concurrent development of percent body fat and body mass index. *Am J Epidemiol* 2009;169:667-677.
 33. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Dietary glycemic index and glycemic load in relation to risk of overweight in Japanese children and adolescents: the Ryukyus Child Health Study. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:925-936.
 34. Lin Y, Huybrechts I, Vereecken C, et al. Dietary fiber intake and its association with indicators of adiposity and serum biomarkers in European adolescents: the HELENA study. *Eur J Nutr* 2015;54:771-82.
 35. Ruottinen S, Lagström HK, Niinikoski H, et al. Dietary fiber does not displace energy but is associated with decreased serum cholesterol concentrations in healthy children. *Am J Clin Nutr* 2010;91:651-661. 17.
 36. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, et al. Influence of high glycemic index and glycemic load diets on blood pressure during adolescence. *Hypertension* 2012;59:1272-1277.
 37. O'Neil CE, Nicklas TA, Zhanovec M, et al. Consumption of whole grains is associated with improved diet quality and nutrient intake in children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Public Health Nutr* 2011;14:347-355
 38. National Research Council. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*.

- http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Energy/energy_full_report.pdf. (アクセス 2021年6月23日)
39. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrate and dietary fiber. *EFSA Journal* 2010;8:1462.
 40. Prentice A, Branca F, Decsi T, et al. Energy and nutrient dietary reference values for children in Europe: methodological approaches and current nutritional recommendations. *Br J Nutr* 2004;92:S83-S146.
 41. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 第一出版, 東京, 2020.
 42. 厚生労働省. 令和元年国民健康栄養調査結果 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>. (アクセス 2021年6月23日)
 43. Kranz S, Brauchla M, Slavin JL, et al. What do we know about dietary fiber intake in children and health? The effects of fiber intake on constipation, obesity, and diabetes in children. *Adv Nutr* 2012;3:47-53.
 44. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, et al. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J* 2013;12:159.
 45. Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, et al. Dietary fiber intake in relation to coronary heart disease and all-cause mortality over 40 y: the Zutphen Study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1119-1125.
 46. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, et al. Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1016-1024.
 47. Drenowatz C, Gribben N, Wirth MD, et al. The Association of physical activity during weekdays and weekend with body composition in young adults. *J Obes*. 2016;2016:8236439.
 48. Kim J, Tanabe K, Yokoyama N, et al. Association between physical activity and metabolic syndrome in middle-aged Japanese: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2011;11:624.
 49. Gordon-Laisen P, Adair LS, Popkin BM. Ethnic differences in physical activity and inactivity patterns and overweight status. *Obes Res*. 2002;10:141-149.
 50. Kimm SY, Glynn NW, Obarzanek E, et al. Relation between the changes in physical activity and body-mass index during adolescence: a multicenter longitudinal study. *Lancet* 2005;366:301-307.
 51. Miguel-Berges ML, Reilly JJ, Moreno Aznar LA, et al. Associations between

- pedometer-determined physical activity and adiposity in children and adolescents: systematic review. *Clin J Sport Med* 2018;1:64-75.
52. Munakata H, Sei M, Ewis AA, et al. Prediction of Japanese children at risk for complications of childhood obesity: gender differences for intervention approaches. *J Med Invest* 2010;57:62-8.
 53. Kilpeläinen TO, den Hoed M, Ong KK, et al. Obesity-susceptibility loci have a limited influence on birth weight: a meta-analysis of up to 28,219 individuals. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):851-60.
 54. Scherag A, Kleber M, Boes T, et al. SDCCAG8 obesity alleles and reduced weight loss after a lifestyle intervention in overweight children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:466-70.
 55. Xi B, Shen Y, Zhang M, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet* 2010;11:107.
 56. Morgan AR, Thompson JM, Murphy R, et al. Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study. *BMC Med Genet* 2010;11:125.
 57. Elks CE, Loos RJ, Sharp SJ, et al. Genetic markers of adult obesity risk are associated with greater early infancy weight gain and growth. *PLoS Med.* 2010;7:e1000284.
 58. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009;41:25-34.
 59. Kaakinen M, Läärä E, Pouta A, et al. Life-course analysis of a fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene variant and body mass index in the Northern Finland Birth Cohort 1966 using structural equation modeling. *Am J Epidemiol* 2010;172:653-65.
 60. Rzehak P, Scherag A, Grallert H, et al. Associations between BMI and the *FTO* gene are age dependent: results from the GINI and LISA birth cohort studies up to age 6 years. *Obes Facts* 2010;3:173-80.
 61. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94.
 62. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007;3:e115.

63. Scott RA, Bailey ME, Moran CN, et al. *FTO* genotype and adiposity in children: Physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1339-43.
64. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: A meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med* 2011;8:e1001116.
65. Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;;39:724-6.
66. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. An obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008;11;359:2558-66.
67. Qi Q, Downer MK, Kilpeläinen TO, et al. Dietary Intake, *FTO* Genetic Variants, and Adiposity: A Combined Analysis of Over 16,000 Children and Adolescents. *Diabetes* 2015;64:2467-76.
68. Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007;30;1469-72.
69. Shinozaki K, Okuda M. The effects of fat mass and obesity-associated gene variants on the body mass index among ethnic groups and in children and adults. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16:588-95.
70. Okuda M, Hinoda Y, Okayama N, et al. Association between the *FTO* gene and overweight in Japanese children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2011;12:494-500.
71. Lopez-Bermejo A, Petry CJ, Diaz M, et al. The association between the *FTO* gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1501-5.
72. Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med* 1996;25:764-770.
73. Hakanen M, Raitakari OT, Lehtimäki T, et al. *FTO* genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1281-7.
74. Wang J, Mei H, Chen W, et al. Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(4):542-7.
75. Liu G, Zhu H, Dong Y, et al. Influence of common variants in *FTO* and near *INSIG2* and *MC4R* on growth curves for adiposity in African-and European American youth. *Eur J Epidemiol* 2011;26:463-73.

76. Jess T, Zimmermann E, Kring SI, et al. Impact on weight dynamics and general growth of the common *FTO* rs9939609: A longitudinal Danish cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1388-94.
77. Hardy R, Wills AK, Wong A, et al. Life course variations in the associations between *FTO* and *MC4R* gene variants and body size. *Hum Mol Genet* 2010;19:545-52.
78. Summerbell CD, Douthwaite W, Whittaker V, et al. The association between diet and physical activity and subsequent excess weight gain and obesity assessed at 5 years of age or older: A systematic review of the epidemiological evidence. *Int J Obes (Lond.)* 2009;33:S1-92.
79. Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, et al. Combined effects of *MC4R* and *FTO* common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med (Berl)* 2009;85:537-46.
80. Ruiz JR, Labayen I, Ortega FB, et al. Attenuation of the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: The HELENA study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:328-33.
81. Xi B, Wang C, Wu L, et al. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2011;173:1256-62.
82. Liem ET, Vonk JM, Sauer PJ, et al. Influence of common variants near *INSIG2*, in *FTO*, and near *MC4R* genes on overweight and the metabolic profile in adolescence: the TRAILS (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey) Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:321-8.
83. Lee HJ, Kim IK, Kang JH, et al. Effects of common *FTO* gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. *Clin Chim Acta* 2010; 411:1716-22.
84. Liu G, Zhu H, Lagou V, et al. *FTO* variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Med Genet* 2010;11:57.

第2章 食物繊維摂取が学童期の子どもの肥満および血圧、血中脂質パラメーターに及ぼす影響

2-1. 目的

日本人の子どもの食物繊維摂取量の実態と食物繊維摂取量が肥満リスクおよび血圧、血中脂質パラメーターに及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

2-2. 対象と方法

対象：

2006～2010年の間に小学5年生（10～11歳）であった児童を対象とした。周南市のすべての小学校の5年生に、自記式質問票と血液検査を行った。児童からのアセント及び児童の保護者からインフォームドコンセントを得た。7,108人の児童が参加し、5,873人の児童の質問票と身体活動記録が揃った。記入漏れ（n=186）、心血管疾患、脂質異常症、糖尿病または腎臓病（n=39）、信頼性の欠ける食事記録の児童（n=48）は除いた。最終的に、5,600人の児童（男性2,882人、女性2,718人）を解析した。本研究のプロトコールは、山口大学附属病院倫理審査委員会、周南市の教育委員会に承認された（H17-14:平成17年5月18日、H17-14-2:平成18年3月22日、H22-158:平成23年1月22日）

質問票：

簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ：brief-type self-administered diet history Questionnaire）では、1か月の食習慣を聞いて、国内の食品成分表（1）を元に、専用の栄養計算プログラムによって食品摂取量と栄養素摂取量を算出した（2）。BDHQ（全4ページ）は、16日間の食事記録と比較して妥当性が確認された簡易的な質問票である（3-5）。食事記録の食物繊維摂取量とBDHQの食物繊維摂取量のピアソンの相関係数は、成人で0.71～0.76であり、相関がみられている（5）。児童に、BDHQを使用した研究は、脂肪酸とカロテノイドでバイオマーカーを標準基準として妥当性を得ている（5-6）。食物繊維摂取量は1,000キロカロリー当たりのエネルギー密度法で計算した。食物繊維摂取量は、総食物繊維、水溶性食物繊維、不溶性食物繊維の3つに分類した。日本人の食事摂取基準により、身体活動が軽度のカテゴリー（PAL1：Physical Activity Level 1）の推定エネルギー必要量の半分未満（男性974kcal、女性874kcal）は、「過少エネルギー摂取」とし、一方、身体活動が高度のカテゴリー（PAL3：Physical Activity Level 3）の推定エネルギー必要量1.5倍（男性3,750kcal、女性3,374kcal）を「過大エネルギー摂取」とした（7）。これらはBDHQの回答として不適当とし、解析から除外した。

生活習慣質問票では、兄弟姉妹の数、親の婚姻の状況、運動の頻度、子どもと親の喫煙状況を含む調整因子を調査した。歴年齢は誕生日と身体計測を実施した日の差から小数第1位まで計算した。

アウトカム指標：

身長と体重は2006～2010年の4～7月の間に行われた健康診断の際に下着の状態に計測した。身長は0.1cm単位で、体重は0.1kg単位で計測した。体格指数（BMI：body mass index）は体重（kg）を身長（m）の2乗で除した。

BMI-SDS（body mass index standard deviation score）はLamda-Mu-Sigma法（LMS法）と基準データを引用して計算した（8-9）。Lはラムダ（ λ ）（Box-Cox 変換係数あるいは歪度）を、Mはミュー（ μ ）（中央値）を、Sはシグマ（ δ ）（変動係数）を意味する。これらのパラメーターを用いることにより、標準との較差をより明確に把握できる。

過体重と肥満はIOTF（International Obesity Task Force）の基準によって判定した。これは成人のBMI 25kg/m²を過体重、30kg/m²を肥満となるパーセンタイル値を基準にした。「過体重」は「肥満」を含めてパーセンテージ（%）で示した。

健康に関する指標として血圧、血中脂質パラメーターを測定した。血圧は5分間安静後、自動モニター（オムロンHEM707、HEM757、HEM780）で測定した。血液サンプルは、5～6月の間、学校で午前中に採取し、血清総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪を測定した（7600-110S形日立自動分析装置で測定）。

血清脂質高値および血圧高値は、男女それぞれ対象集団の上位10%、HDLコレステロール低値は対象集団の下位10%と定義した。

統計解析：

対象者の特徴では、連続変数は平均と標準偏差（SD）で表し、カテゴリ変数は、数とパーセンテージで表した。脂質摂取量、炭水化物摂取量はエネルギー比率を表した。食物繊維摂取量は性別で5分位（Q1-Q5）に分類し、中央値と平均値を示した。BMIと血圧、血中脂質パラメーターは、食物繊維摂取量の5分位（Q1-Q5）に分類し、平均と標準誤差（SE）で示した。

多変量解析で食物繊維摂取量5分位の多重線形回帰分析を行い、過体重、肥満、血清脂質高値、血圧高値のオッズ比（ORs）と95%信頼区間（95%CI）をロジスティック回帰分析で算出した。調整因子（生活習慣質問票で調査した年齢、兄弟姉妹の数、親の婚姻の状況、週当たりの運動の頻度、子どもと親の喫煙状況、BDHQで調査したエネルギー摂取量、脂質摂取量、炭水化物摂取量）で調整した。血圧、血中脂質パラメーターの平均とオッズ比（ORs）はBMI-SDSも調整因子に加えた。SASバージョン9.2を用いて統計解析した。p値が0.05未満を有意とした。

2-3. 結果

2-3-1. 肥満と食物繊維摂取量の関連

表1に対象者の特徴を示した。過体重（肥満を含む）は、男性で12.3%、女性で9.3%であった。HDLは男性の方が高く、中性脂肪は女性の方が高く有意差がみられた。血圧は女性の方が高値を示した。エネルギー摂取量、炭水化物（%）のエネルギー比率（SD）は男性が高値を示した。脂質のエネルギー比率（SD）は女性が高値を示した。身体活動3回/週以上の人は男性よりも女性の方が多かった。総食物繊維摂取量の平均は、男性で5.9g/1,000kcal、女性で6.2g/1,000kcalであった（表2）。図1（男性）と図2（女性）に食物繊維摂取量とアウトカム指標のヒストグラムを示した。中性脂肪は、当日絶食でない児童も含まれているため結果がばらついてしまった可能性がある。食物繊維摂取量は、男女共にBMIとBMI-SDSと有意な負の関連がみられた（男性両方とも $p < 0.001$ 、女性両方とも $p < 0.001$ 、表3、表4）。総食物繊維摂取量は、男女共に過体重と肥満の割合に有意な関連がみられた（過体重：男性でOR Q5 vs. Q1、0.71, 95% CI 0.48-1.05, $p = 0.018$ 、女性でOR Q5 vs. Q1、0.40, 95% CI 0.24-0.65, $p = 0.001$ 、肥満：男性でOR Q5 vs. Q1、0.33, 95% CI 0.13-0.83, $p = 0.029$ 、女性でOR Q5 vs. Q1、0.13, 95% CI 0.02-1.04, $p = 0.031$ 、表5、6）

2-3-2. 血圧、血中脂質パラメーターと食物繊維摂取量の関連

女性の総食物繊維摂取量、水溶性食物繊維摂取量、不溶性食物繊維摂取量は、調整因子で調整後、総コレステロールおよびLDLコレステロールと負の関連がみられた（総食物繊維摂取量：それぞれ、 $p = 0.013$ 、 $p = 0.002$ 、水溶性食物繊維摂取量：それぞれ、 $p = 0.015$ 、 $p = 0.002$ 、不溶性食物繊維摂取量：それぞれ、 $p = 0.009$ 、 $p = 0.001$ 、表4）。更に、女性では、高総食物繊維摂取量、高水溶性食物繊維摂取量、高不溶性食物繊維摂取量は高総コレステロールと高LDLコレステロールのリスクが低かった。（総食物繊維摂取量：それぞれ、OR Q5 vs. Q1、0.66, 95% CI 0.44-0.99, $p = 0.004$ 、OR Q5 vs. Q1、0.49, 95% CI 0.32-0.74, $p < 0.001$ 、水溶性食物繊維摂取量：それぞれ、OR Q5 vs. Q1、0.68, 95% CI 0.45-1.04, $p = 0.007$ 、OR Q5 vs. Q1、0.51, 95% CI 0.34-0.77, $p < 0.001$ 、不溶性食物繊維摂取量：それぞれ、OR Q5 vs. Q1、0.71, 95% CI 0.48-1.06, $p = 0.004$ 、OR Q5 vs. Q1、0.56, 95% CI 0.37-0.84, $p < 0.001$ 、表6）。男性で、高総食物繊維摂取量と高不溶性食物繊維摂取量は、高総コレステロールのリスクが低かった（OR Q5 vs. Q1、0.60, 95% CI 0.39-0.92, $p = 0.014$ 、OR Q5 vs. Q1、0.61, 95% CI 0.39-0.93, $p = 0.032$ 、表5）。総食物繊維摂取量と水溶性食物繊維摂取量は、男女共に血圧と負の関連傾向がみられたが、有意な低いリスクはみられなかった（表5、6）。

表1 対象者の特徴

	男性 (2,882 人)	女性 (2,718 人)	p 値
年齢 歳 (SD)	10.6 (0.3)	10.6 (0.3)	0.985
BMI kg/m ² (SD)	17.4 (2.6)	17.1 (2.4)	<.001
BMI-SDS (SD)	0.0 (1.1)	0.1 (1.1)	0.356
総コレステロール mg/dl (SD)	173.7 (26.3)	172.9 (25.9)	0.132
LDL コレステロール mg/dl (SD)	92.4 (22.0)	93.2 (21.2)	0.137
HDL コレステロール mg/dl (SD)	70.4 (14.3)	67.3 (13.5)	<.001
中性脂肪 mg/dl (SD)	150.5 (90.3)	162.0 (87.6)	<.001
収縮期血圧 mmHg (SD)	106.0 (11.5)	106.6 (11.4)	0.086
拡張期血圧 mmHg (SD)	63.9 (9.4)	64.5 (8.9)	0.024
エネルギー摂取 kcal (SD)	1923.5 (431.6)	1710.4 (378.9)	<.001
炭水化物 (%) のエネルギー比率 (SD)	56.6 (5.0)	55.7 (5.1)	<.001
脂質のエネルギー比率 (SD)	27.7 (41.6)	28.5 (41.6)	<.001
過体重 (%)	354 (12.3)	253 (9.3)	<.001
肥満 (%)	58 (2.0)	32 (1.1)	0.014
兄弟姉妹 一人 (%)	285 (9.9)	289 (10.6)	
二人 (%)	1391 (48.3)	1344 (49.4)	0.297
三人以上 (%)	1206 (41.8)	1085 (39.9)	
身体活動 3 回/週以上 (%)	1313 (45.6)	2028 (74.6)	<.001
ひとり親 (%)	394 (13.7)	403 (14.8)	0.221
親が喫煙者 (%)	1419 (49.2)	1363 (50.1)	0.504

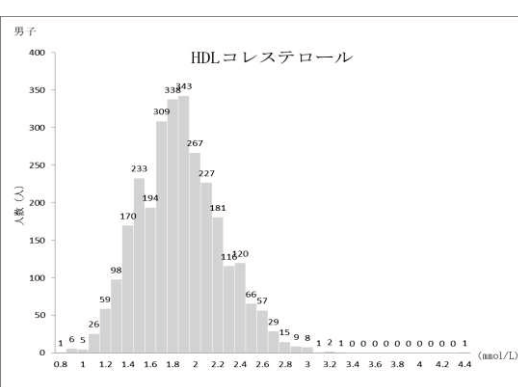
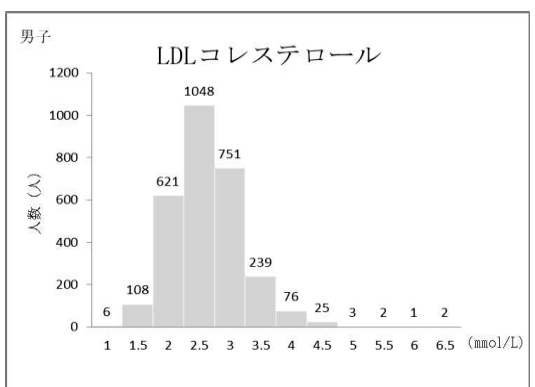
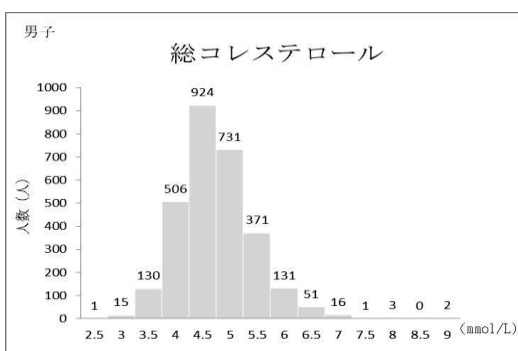
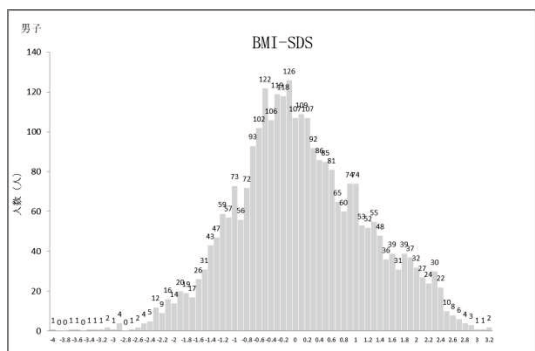
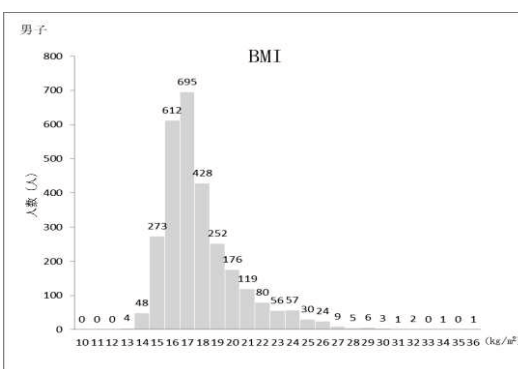
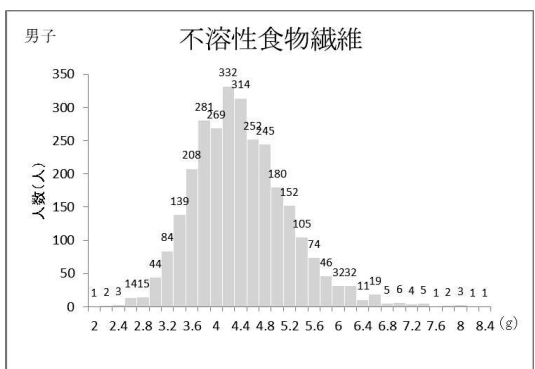
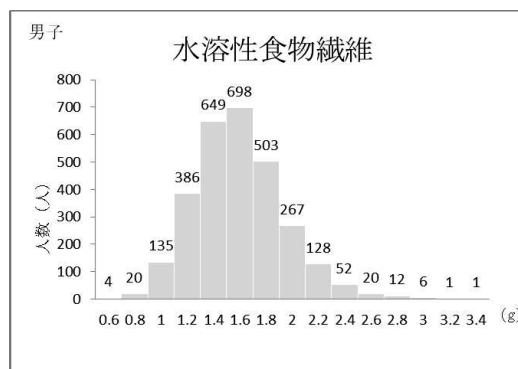
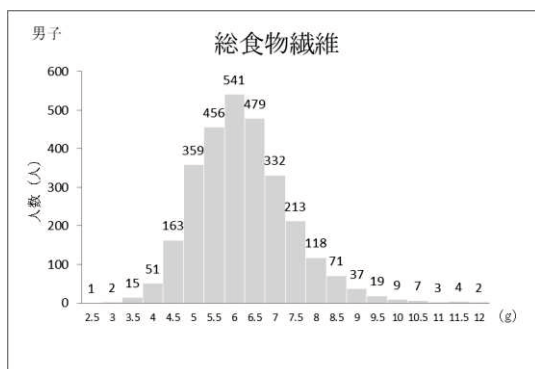
SD : 標準偏差 BMI : ボディマスインデックス、BMI-SDS : BMI 標準偏差スコア

LDL : 低密度リポ蛋白質、HDL : 高密度リポ蛋白質

過体重は肥満を含む

表2 食物繊維摂取量の5分位カテゴリ（中央値）

	平均値	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
男性（人数）		576	577	576	577	576
総食物繊維（g/1,000kcal）	5.9	4.6	5.3	5.9	6.4	7.5
水溶性食物繊維 （g/1,000kcal）	1.5	1.1	1.3	1.5	1.6	1.9
不溶性食物繊維 （g/1,000kcal）	4.3	3.4	3.9	4.2	4.6	5.3
女性（人数）		543	544	544	544	543
総食物繊維（g/1,000kcal）	6.2	4.7	5.5	6.1	6.7	7.8
水溶性食物繊維 （g/1,000kcal）	1.5	1.1	1.3	1.5	1.7	2.0
不溶性食物繊維 （g/1,000kcal）	4.4	3.4	4.0	4.4	4.8	5.5



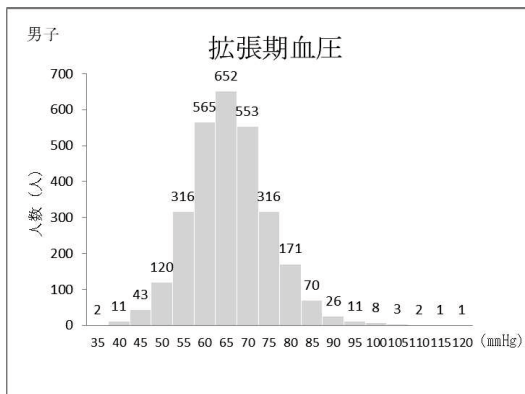
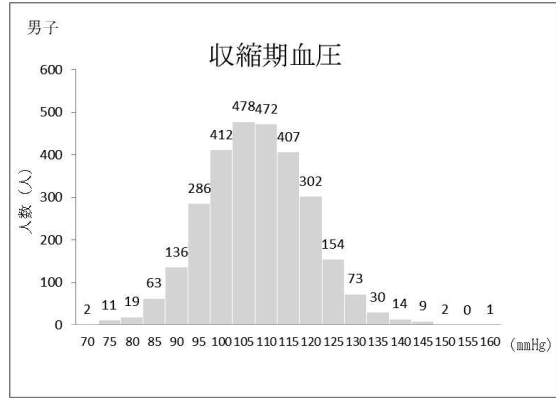
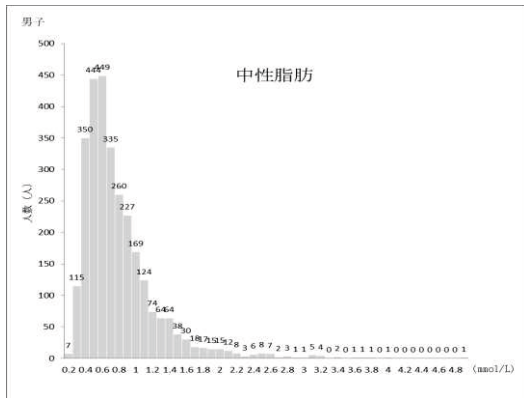
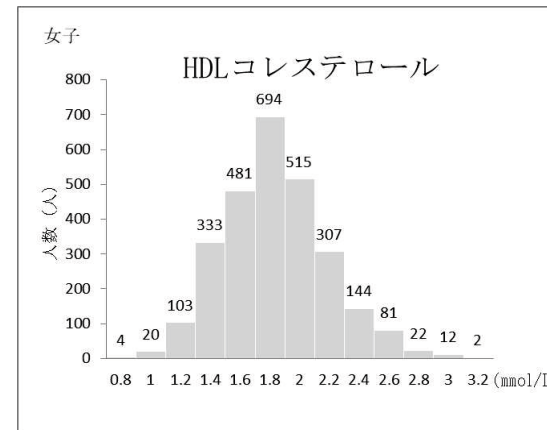
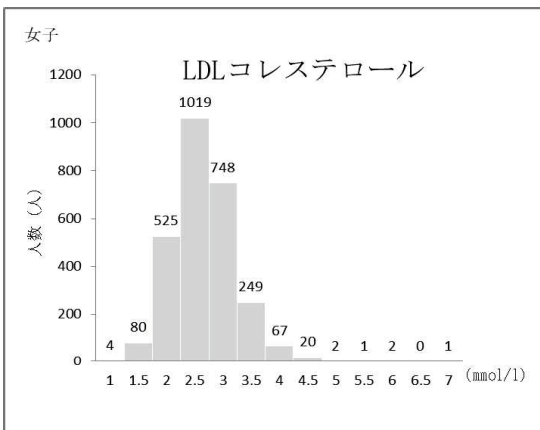
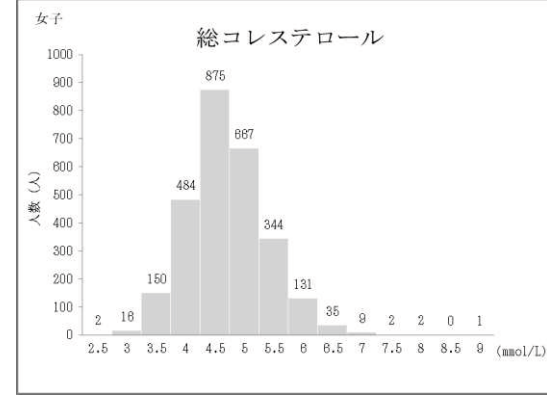
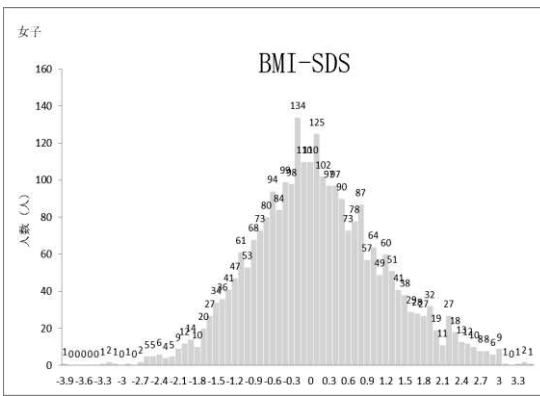
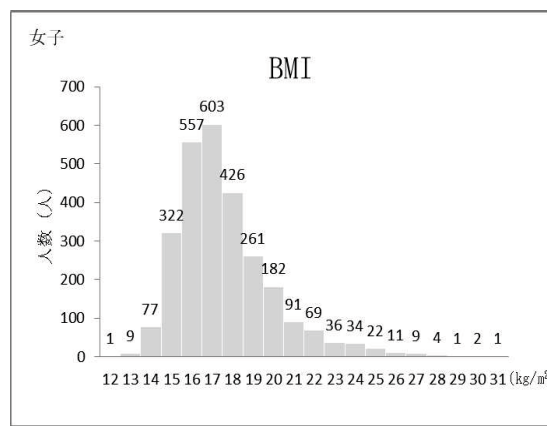
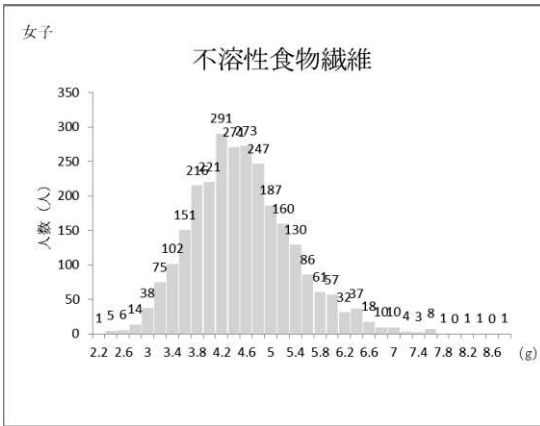
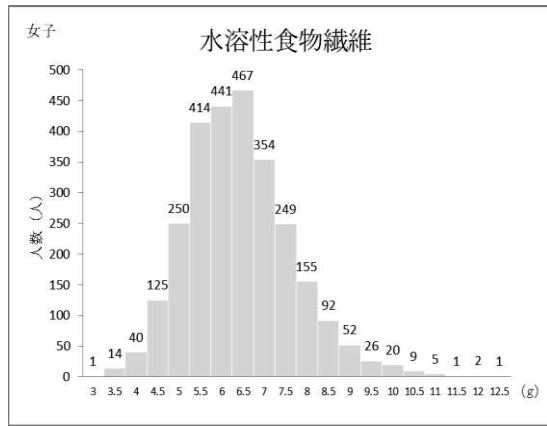
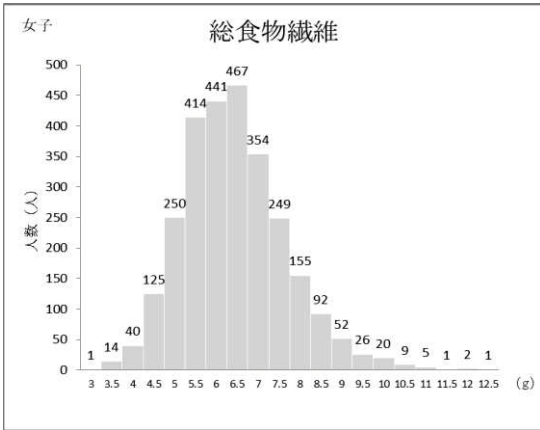


図1 男性の食物繊維摂取量及びアウトカム指標のヒストグラム



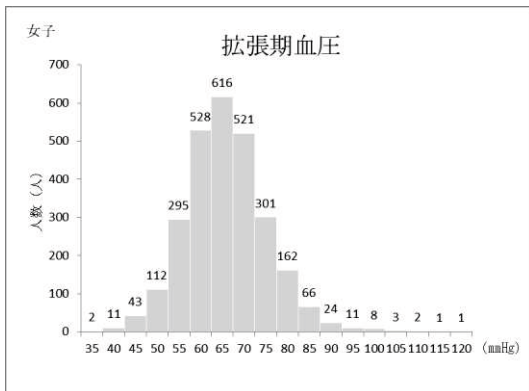
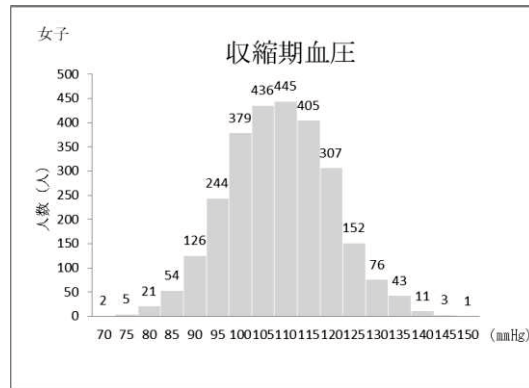
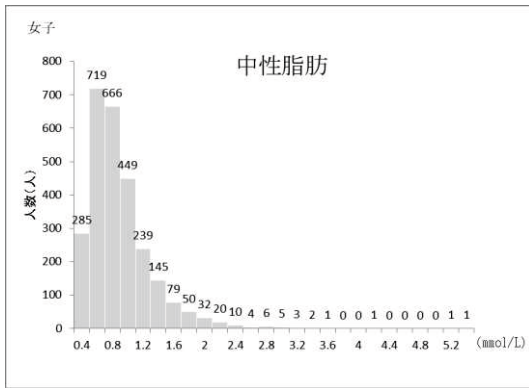


図2 女性の食物繊維摂取量及びアウトカム指標のヒストグラム

表3 食物繊維摂取量の5分位ごとのBMIおよび血圧、血中脂質パラメーター（平均値およびSE）（男性）

	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		p値
人数(人)	576		577		576		577		576		
総食物繊維											
BMI (kg/m ²)	17.6	0.1	17.6	0.1	17.5	0.1	17.3	0.1	17.0	0.1	<.001
BMI-SDS	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.001
総コレステロール (mmol/L)	4.5	0.1	4.5	0.1	4.5	0.0	4.5	0.0	4.5	0.0	0.656
LDLコレステロール (mmol/L)	2.4	0.1	2.4	0.1	2.4	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.370
HDLコレステロール (mmol/L)	1.8	0.1	1.8	0.1	1.8	0.0	1.8	0.0	1.8	0.0	0.545
中性脂肪 (mmol/L)	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	0.253
収縮期血圧 (mmHg)	106.5	0.5	106.3	0.5	106.4	0.5	105.8	0.5	105.2	0.5	0.047
拡張期血圧 (mmHg)	64.2	0.4	63.9	0.4	63.8	0.4	64.3	0.4	63.3	0.4	0.278
水溶性食物繊維											
BMI (kg/m ²)	17.6	0.1	17.5	0.1	17.4	0.1	17.3	0.1	17.1	0.1	<.001
BMI-SDS	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	<.001
総コレステロール (mmol/L)	4.5	0.1	4.5	0.1	4.5	0.0	4.5	0.0	4.5	0.0	0.611
LDLコレステロール (mmol/L)	2.4	0.1	2.4	0.1	2.4	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.508
HDLコレステロール (mmol/L)	1.8	0.1	1.8	0.1	1.8	0.0	1.8	0.0	1.8	0.0	0.84
中性脂肪 (mmol/L)	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	0.295
収縮期血圧 (mmHg)	106.5	0.5	106.4	0.5	106.3	0.5	106.0	0.5	105.0	0.5	0.030
拡張期血圧 (mmHg)	63.9	0.4	63.6	0.4	64.5	0.4	64.2	0.4	63.2	0.4	0.471
不溶性食物繊維											
BMI (kg/m ²)	17.6	0.1	17.5	0.1	17.4	0.1	17.4	0.1	17.1	0.1	0.001
BMI-SDS	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	-0.1	0.1	0.001
総コレステロール (mmol/L)	4.5	0.1	4.5	0.1	4.5	0.0	4.5	0.0	4.5	0.0	0.803
LDLコレステロール (mmol/L)	2.4	0.1	2.4	0.1	2.4	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.416
HDLコレステロール (mmol/L)	1.8	0.1	1.8	0.1	1.8	0.0	1.8	0.0	1.8	0.0	0.410
中性脂肪 (mmol/L)	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	1.8	0.0	1.7	0.0	0.355
収縮期血圧 (mmHg)	106.3	0.5	106.3	0.5	106.5	0.5	105.8	0.5	105.4	0.5	0.125
拡張期血圧 (mmHg)	64.0	0.4	63.9	0.4	64.0	0.4	64.2	0.4	63.4	0.4	0.476

SE: 標準誤差 BMI: ボディマスインデックス、BMI-SDS: BMI標準偏差スコア
 BMIおよびBMI-SDSは、年齢、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、親の喫煙、脂肪および炭水化物エネルギー摂取量で調整した。
 血中脂質と血圧は、年齢、BMI、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、親の喫煙、脂肪および炭水化物エネルギー摂取量で調整した。

表4 食物繊維摂取量の5分位ごとのBMIおよび血圧、血中脂質パラメーター（平均値およびSE）（女性）

	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		p 値
人数 (人)	543		544		544		544		543		
総食物繊維											
BMI (kg/m ²)	17.3	0.1	17.3	0.1	17.1	0.1	17.1	0.1	16.6	0.1	<.001
BMI-SDS	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	<.001
総コレステロール (mmol/L)	4.5	0.1	4.5	0.1	4.5	0.0	4.4	0.0	4.4	0.0	0.013
LDLコレステロール (mmol/L)	2.5	0.1	2.4	0.1	2.4	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.002
HDLコレステロール (mmol/L)	1.8	0.1	1.7	0.1	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	0.764
中性脂肪 (mmol/L)	1.8	0.1	1.9	0.1	1.9	0.0	1.8	0.0	1.8	0.0	0.628
収縮期血圧 (mmHg)	106.9	0.5	107.0	0.5	106.8	0.5	106.5	0.5	105.7	0.5	0.065
拡張期血圧 (mmHg)	64.9	0.4	64.6	0.4	64.6	0.4	64.6	0.4	63.7	0.4	0.061
水溶性食物繊維											
BMI (kg/m ²)	17.3	0.1	17.3	0.1	17.0	0.1	17.1	0.1	16.8	0.1	<.001
BMI-SDS	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.001
総コレステロール (mmol/L)	4.5	0.1	4.5	0.1	4.5	0.0	4.4	0.0	4.4	0.0	0.015
LDLコレステロール (mmol/L)	2.5	0.1	2.4	0.1	2.4	0.0	2.4	0.0	2.4	0.0	0.002
HDLコレステロール (mmol/L)	1.7	0.0	1.8	0.1	1.7	0.0	1.7	0.0	1.8	0.0	0.967
中性脂肪 (mmol/L)	1.8	0.1	1.8	0.1	1.9	0.0	1.8	0.0	1.8	0.0	0.503
収縮期血圧 (mmHg)	107.2	0.5	106.8	0.5	106.9	0.5	106.2	0.5	105.6	0.5	0.016
拡張期血圧 (mmHg)	64.9	0.4	64.7	0.4	64.7	0.4	64.5	0.4	63.6	0.4	0.027
不溶性食物繊維											
BMI (kg/m ²)	17.4	0.1	17.2	0.1	17.3	0.1	17.0	0.1	16.7	0.1	<.001
BMI-SDS	0.2	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	<.001
総コレステロール (mmol/L)	4.5	0.1	4.5	0.1	4.5	0.0	4.4	0.0	4.5	0.0	0.009
LDLコレステロール (mmol/L)	2.5	0.1	2.4	0.1	2.4	0.0	2.3	0.0	2.4	0.0	0.001
HDLコレステロール (mmol/L)	1.8	0.1	1.7	0.1	1.7	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0	0.489
中性脂肪 (mmol/L)	1.8	0.1	1.9	0.1	1.9	0.0	1.8	0.0	1.8	0.0	0.816
収縮期血圧 (mmHg)	106.9	0.5	107.1	0.5	106.4	0.5	106.6	0.5	105.8	0.5	0.083
拡張期血圧 (mmHg)	64.9	0.4	64.6	0.4	64.5	0.4	64.5	0.4	63.8	0.4	0.073

SE : 標準誤差 BMI : ボディマスインデックス、BMI-SDS : BMI標準偏差スコア
 BMIおよびBMI-SDSは、年齢、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、親の喫煙、脂肪および炭水化物エネルギー摂取量で調整した。
 血中脂質と血圧は、年齢、BMI、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、親の喫煙、脂肪および炭水化物エネルギー摂取量で調整した。

表5 食物繊維摂取量と肥満、血圧、血中脂質パラメーターのオッズ比（95%信頼区間）
（男性）

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p 値
総食物繊維						
過体重 (人)	80	90	66	66	52	
	1	1.30 (0.92-1.82)	0.90 (0.63-1.29)	0.93 (0.64-1.34)	0.71 (0.48-1.05)	0.018
肥満 (人)	20	10	10	11	7	
	1	0.51 (0.23-1.12)	0.47 (0.21-1.05)	0.550 (0.25-1.21)	0.33 (0.13-0.83)	0.029
高総コレステロール (人)	70	58	62	48	42	
	1	0.78 (0.54-1.14)	0.88 (0.60-1.27)	0.66 (0.44-0.99)	0.60 (0.39-0.92)	0.014
高LDLコレステロール (人)	60	59	74	62	35	
	1	1.06 (0.72-1.58)	1.51 (1.03-2.21)	1.26 (0.84-1.88)	0.75 (0.48-1.19)	0.63
HDLコレステロール低値 (人)	63	66	52	41	53	
	1	0.89 (0.60-1.31)	1.11 (0.74-1.68)	1.43 (0.92-2.23)	0.96 (0.63-1.46)	0.416
高中性脂肪 (人)	57	71	51	60	42	
	1	1.52 (1.02-2.26)	1.11 (0.73 - 1.71)	1.44 (0.94-2.19)	1.10 (0.70-1.73)	0.798
収縮期血圧高値 (人)	64	71	71	63	59	
	1	1.12 (0.77-1.63)	1.18 (0.81-1.72)	1.01 (0.68-1.51)	1.03 (0.69-1.54)	0.903
拡張期血圧高値 (人)	76	76	70	72	53	
	1	1.10 (0.77-1.57)	1.05 (0.73-1.51)	1.11 (0.76-1.60)	0.84 (0.57-1.25)	0.489
水溶性食物繊維						
過体重 (人)	86	81	67	64	56	
	1	1.01 (0.72-1.41)	0.85 (0.59-1.21)	0.84 (0.58-1.21)	0.70 (0.48-1.03)	0.041
肥満 (人)	19	13	7	12	7	
	1	0.72 (0.34-1.50)	0.36 (0.14-0.88)	0.72 (0.33-1.56)	0.36 (0.14-0.92)	0.047
高総コレステロール (人)	59	60	68	51	42	
	1	1.01 (0.68-1.48)	1.18 (0.81-1.73)	0.86 (0.57-1.29)	0.73 (0.47-1.13)	0.118
高LDLコレステロール (人)	57	65	73	57	38	
	1	1.25 (0.85-1.85)	1.57 (1.06-2.31)	1.22 (0.81-1.83)	0.86 (0.54-1.35)	0.606
HDLコレステロール低値 (人)	68	63	50	42	52	
	1	1.04 (0.71-1.53)	1.28 (0.85-1.92)	1.52 (0.98-2.34)	1.10 (0.73-1.67)	0.24
高中性脂肪 (人)	59	65	55	59	43	
	1	1.27 (0.85-1.89)	1.15 (0.76-1.75)	1.35 (0.89-2.05)	1.04 (0.67-1.63)	0.726
収縮期血圧高値 (人)	68	66	68	65	61	
	1	0.96 (0.66-1.40)	1.04 (0.71-1.51)	0.97 (0.66-1.43)	0.98 (0.66-1.45)	0.934
拡張期血圧高値 (人)	79	71	70	77	50	
	1	0.94 (0.66-1.35)	1.00 (0.69-1.44)	1.13 (0.79-1.63)	0.74 (0.49-1.10)	0.412
不溶性食物繊維						
過体重 (人)	82	83	67	67	55	
	1	1.12 (0.80-1.58)	0.87 (0.61-1.25)	0.90 (0.62-1.29)	0.71 (0.48-1.05)	0.039
肥満 (人)	21	8	10	11	8	
	1	0.38 (0.16-0.88)	0.43 (0.19-0.94)	0.52 (0.24-1.13)	0.35 (0.14-0.83)	0.036
高総コレステロール (人)	68	61	55	56	40	
	1	0.89 (0.61-1.30)	0.81 (0.55-1.20)	0.84 (0.57-1.24)	0.61 (0.39-0.93)	0.032
高LDLコレステロール (人)	60	63	63	67	37	
	1	1.20 (0.81-1.77)	1.28 (0.86-1.89)	1.39 (0.94-2.06)	0.79 (0.50-1.25)	0.73
HDLコレステロール低値 (人)	66	60	55	38	56	
	1	1.02 (0.69-1.50)	1.09 (0.73-1.63)	1.65 (1.06-2.57)	0.99 (0.65-1.49)	0.375
高中性脂肪 (人)	59	70	51	57	44	
	1	1.47 (0.99-2.18)	1.08 (0.71-1.65)	1.26 (0.83-1.92)	1.06 (0.68-1.66)	0.934
収縮期血圧高値 (人)	61	69	78	60	60	
	1	1.22 (0.83-1.79)	1.44 (0.98-2.10)	1.05 (0.70-1.57)	1.12 (0.75-1.69)	0.912
拡張期血圧高値 (人)	76	72	75	71	53	
	1	1.06 (0.74-1.52)	1.15 (0.80-1.65)	1.08 (0.75-1.57)	0.83 (0.56-1.23)	0.475

LDL：低密度リポ蛋白質、HDL：高密度リポ蛋白質

過体重は肥満を含む

過体重および肥満のオッズ比は、年齢、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、両親の喫煙、エネルギー摂取量、脂肪摂取量、炭水化物摂取量で調整した。

その他のパラメータのオッズ比は、年齢、BMI-SDS、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、両親の喫煙、エネルギー摂取量、脂肪摂取量、炭水化物摂取量で調整した。

表6 食物繊維摂取量と肥満、血圧、血中脂質パラメーターのオッズ比（95%信頼区間）
（女性）

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p 値
総食物繊維						
過体重（人）	60	58	54	54	27	
	1	0.99 (0.67-1.47)	0.88 (0.59-1.31)	0.86 (0.58-1.30)	0.40 (0.24-0.65)	0.001
肥満（人）	10	9	7	5	1	
	1	1.05 (0.41-2.66)	0.80 (0.29-2.18)	0.62 (0.20-1.89)	0.13 (0.02-1.04)	0.031
高総コレステロール（人）	66	57	56	33	50	
	1	0.79 (0.54-1.16)	0.77 (0.52-1.13)	0.43 (0.27-0.67)	0.66 (0.44-0.99)	0.004
高LDLコレステロール（人）	75	65	55	39	42	
	1	0.78 (0.54-1.12)	0.66 (0.45-0.97)	0.44 (0.29-0.67)	0.49 (0.32-0.74)	<.001
HDLコレステロール低値（人）	65	60	55	46	41	
	1	0.99 (0.67-1.47)	1.00 (0.66-1.50)	1.18 (0.77-1.81)	1.09 (0.70-1.70)	0.485
高中性脂肪（人）	61	57	60	47	42	
	1	0.99 (0.67-1.47)	1.11 (0.75-1.65)	0.87 (0.58-1.33)	0.85 (0.55-1.32)	0.388
収縮期血圧高値（人）	78	75	66	60	54	
	1	1.00 (0.70-1.43)	0.89 (0.62-1.29)	0.82 (0.56-1.19)	0.83 (0.56-1.23)	0.194
拡張期血圧高値（人）	67	62	59	61	46	
	1	0.92 (0.63-1.34)	0.92 (0.62-1.36)	0.98 (0.67-1.45)	0.82 (0.54-1.25)	0.527
水溶性食物繊維						
過体重（人）	56	66	45	49	37	
	1	1.19 (0.80-1.75)	0.77 (0.50-1.19)	0.85 (0.56-1.29)	0.60 (0.38-0.95)	0.007
肥満（人）	9	9	9	2	3	
	1	1.01 (0.39-2.61)	1.07 (0.41-2.82)	0.23 (0.05-1.11)	0.38 (0.10-1.48)	0.042
高総コレステロール（人）	61	59	59	37	46	
	1	0.92 (0.62-1.35)	0.89 (0.60-1.31)	0.53 (0.34-0.82)	0.68 (0.45-1.04)	0.007
高LDLコレステロール（人）	75	60	63	36	42	
	1	0.74 (0.51-1.08)	0.79 (0.54-1.14)	0.43 (0.28-0.66)	0.51 (0.34-0.77)	<.001
HDLコレステロール低値（人）	66	55	57	44	45	
	1	1.15 (0.77-1.72)	0.93 (0.62-1.40)	1.22 (0.79-1.87)	1.09 (0.71-1.68)	0.639
高中性脂肪（人）	62	59	50	48	48	
	1	0.97 (0.66-1.42)	0.86 (0.57-1.29)	0.84 (0.56-1.27)	0.90 (0.60-1.37)	0.458
収縮期血圧高値（人）	76	79	64	62	52	
	1	1.05 (0.74-1.49)	0.89 (0.61-1.30)	0.87 (0.60-1.27)	0.75 (0.51-1.12)	0.094
拡張期血圧高値（人）	63	68	64	55	45	
	1	1.07 (0.73-1.56)	1.07 (0.72-1.58)	0.91 (0.61-1.36)	0.79 (0.512-1.21)	0.201
不溶性食物繊維						
過体重（人）	63	49	61	50	30	
	1	0.78 (0.52-1.17)	0.96 (0.65-1.41)	0.75 (0.50-1.13)	0.43 (0.27-0.68)	0.001
肥満（人）	12	7	8	4	1	
	1	0.70 (0.27-1.83)	0.82 (0.32-2.08)	0.41 (0.13-1.32)	0.11 (0.01-0.87)	0.015
高総コレステロール（人）	65	63	49	33	52	
	1	0.91 (0.63-1.32)	0.69 (0.46-1.02)	0.44 (0.30-0.68)	0.71 (0.48-1.06)	0.004
高LDLコレステロール（人）	73	74	44	39	46	
	1	0.96 (0.67-1.37)	0.53 (0.35-0.79)	0.45 (0.30-0.69)	0.56 (0.37-0.84)	<.001
HDLコレステロール低値（人）	64	55	63	43	42	
	1	1.01 (0.68-1.52)	0.85 (0.57-1.26)	1.12 (0.77-1.85)	1.03 (0.66-1.61)	0.663
高中性脂肪（人）	60	57	58	51	41	
	1	1.06 (0.71-1.57)	1.11 (0.75-1.64)	1.00 (0.66-1.50)	0.86 (0.56-1.34)	0.516
収縮期血圧高値（人）	79	71	69	62	52	
	1	0.97 (0.68-1.39)	0.91 (0.63-1.31)	0.87 (0.60-1.27)	0.78 (0.53-1.17)	0.193
拡張期血圧高値（人）	68	56	64	61	46	
	1	0.86 (0.58-1.26)	1.00 (0.68-1.46)	1.00 (0.68-1.48)	0.82 (0.54-1.24)	0.643

LDL：低密度リポ蛋白質、HDL：高密度リポ蛋白質

過体重は肥満を含む

過体重および肥満のオッズ比は、年齢、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、両親の喫煙、エネルギー摂取量、脂肪摂取量、炭水化物摂取量で調整した。

その他のパラメータのオッズ比は、年齢、BMI-SDS、兄弟姉妹の数、親の婚姻状況、身体活動、喫煙、両親の喫煙、エネルギー摂取量、脂肪摂取量、炭水化物摂取量で調整した。

表7 結果のまとめ

性別	用量依存的に負の関連がみられたもの	リスクが低かったもの (Q1とQ5を比較した場合)
男子	総食物繊維摂取量とBMI, BMI-SDS ($p < 0.001$, $p = 0.001$)	総食物繊維摂取量と過体重、肥満リスク (過体重: 71%リスクが低かった) (肥満: 33%リスクが低かった)
	水溶性食物繊維摂取量とBMI, BMI-SDS (いずれも $p < 0.001$)	水溶性食物繊維摂取量と過体重、肥満リスク (過体重: 70%リスクが低かった) (肥満: 36%リスクが低かった)
	不溶性食物繊維摂取量とBMI, BMI-SDS (いずれも $p = 0.001$)	不溶性食物繊維摂取量と過体重、肥満リスク (過体重: 71%リスクが低かった) (肥満: 35%リスクが低かった)
	総食物繊維摂取量と収縮期血圧 ($p = 0.047$)	総食物繊維摂取量と総コレステロール値 (60%リスクが低かった)
	水溶性食物繊維摂取量と収縮期血圧 ($p = 0.03$)	不溶性食物繊維摂取量と総コレステロール値 (61%リスクが低かった)
女子	総食物繊維摂取量とBMI, BMI-SDS (いずれも $p < 0.001$)	総食物繊維摂取量と過体重、肥満リスク (過体重: 40%リスクが低かった) (肥満: 13%リスクが低かった)
	水溶性食物繊維摂取量とBMI, BMI-SDS ($p < 0.001$, $p = 0.001$)	水溶性食物繊維摂取量と過体重、肥満リスク (過体重: 60%リスクが低かった) (肥満: 38%リスクが低かった)
	不溶性食物繊維摂取量とBMI, BMI-SDS (いずれも $p < 0.001$)	不溶性食物繊維摂取量と過体重、肥満リスク (過体重: 43%リスクが低かった) (肥満: 11%リスクが低かった)
	総食物繊維摂取量と総コレステロール値 ($p = 0.013$)、LDLコレステロール値 ($p = 0.002$)	総食物繊維摂取量と総コレステロール値、LDLコレステロール値 (総コレステロール値: 66%リスクが低かった) (LDLコレステロール値: 49%リスクが低かった)
	水溶性食物繊維摂取量と総コレステロール値 ($p = 0.015$)、LDLコレステロール値 ($p = 0.002$)	水溶性食物繊維摂取量と総コレステロール値、LDLコレステロール値 (総コレステロール値: 68%リスクが低かった) (LDLコレステロール値: 51%リスクが低かった)
	不溶性食物繊維摂取量と総コレステロール値 ($p = 0.009$)、LDLコレステロール値 ($p = 0.001$)	不溶性食物繊維摂取量と総コレステロール値、LDLコレステロール値 (総コレステロール値: 71%リスクが低かった) (LDLコレステロール値: 56%リスクが低かった)

2-4. 考察

本研究では、日本人の10~11歳の生徒を対象に、食物繊維摂取量と肥満および血圧、血中脂質パラメーターの関連を調査した。食物繊維摂取量は、男女共に、BMI および過体重、肥満リスクと用量依存的に負の関連がみられた。更に、総食物繊維摂取量は、BMI に関係なく総コレステロールと負の関連がみられた。これらのことから、日本人の子どもにおいて、食物繊維摂取量が多いほど肥満と高コレステロール血症のリスクが低いことが示唆された。いくつかの報告を除いては(10-11)、多数の横断研究で食物繊維と体重で負の関連がみられていないか、限られた効果しかみられていない(12-19)。10~19歳のネイティブカナディアンの子どもの対象とした研究では、食物繊維摂取量は過体重のリスクの低下と関連していた(10)。更に、12~18歳の最近のアメリカの子どもの横断研究では、食物繊維を多く摂取していた子どもでは、過体重のリスクがより低かったことが報告されている(11)。本研究の男性の高食物繊維摂取グループと低食物繊維摂取グループの過体重と肥満のリスクは、先に述べた報告と同程度であった。食物繊維摂取量と過体重で有意な負の関連がみられた研究では、平均食物繊維摂取量が4.5g~6.2g/1,000kcalであったが(10-11)、限られた効果しかみられていない研究では、7.4g~10.9g/1,000kcalであった(13-17, 19)。最近のヨーロッパの研究では、対象者の子どもは食物繊維を8.4g/1,000kcal 摂取しており、エネルギー調整した水溶性食物繊維と不溶性食物繊維は体脂肪率およびウエストヒップ比と正の関連がみられている(19)。

日本人の食事摂取基準2020年度版の小児における食物繊維の目標量は、成人と同じ方法で算出されており、10~11歳では男女共に13g/日以上と設定されている(20)。本研究結果の食物繊維摂取量を一日あたりに換算すると、男性で8.8g/日(Q1)~14.4g/日(Q5)、女性で8.0g/日(Q1)~13.3g/日(Q5)と幅がある。摂取量が少ないグループは目標量に到達しておらず、摂取量が多いグループは目標量に到達していることがわかる。これらのことから、本研究は現在の小児の目標量13g/日を支持する結果となり、一つのエビデンスとして寄与することができた。更に、日本人生徒における食物繊維摂取量の目標量は、現在の北アメリカやヨーロッパの目安量や推奨量(表8参照)より少なくとも肥満に対して有益な効果が得られるかもしれないことが推察された。

体重減少に寄与しているかもしれないと言われている食物繊維の効果の理由として、全体のエネルギー密度とエネルギーを含む栄養素の吸収の減少及び食欲増進の減少から生じる全体的なエネルギー摂取の減少が挙げられる(21)。高食物繊維の食品は、高脂質食品のようなエネルギーに変換されやすい食品と比べて、エネルギー密度が低い。更に、嵩の多い食品は食べるのに時間がかかり、胃内に残ると自発的なエネルギー摂取を制限するのかもしれない(22)。

食物繊維と血中脂質の関連をみている少数の報告がある。大規模な成人を対象とした横断研究では、総食物繊維摂取と不溶性食物繊維摂取は高コレステロール血症と負の関連が

みられている (23)。13ヶ月～9歳のフィンランドの子どもの研究では、0.239g/kcalの食物繊維摂取は、0.17mmol/Lの総コレステロール濃度の低下と関連していた (24)。コレステロール値の低下メカニズムとして考えられるのは、食物繊維は、糞便中のコレステロール排泄の増加と肝臓でのコレステロール再生の減少作用があることが挙げられる (25)。今回、本研究では食物繊維摂取量と中性脂肪では関連がみられなかった。これは、当日絶食でない児童が含まれていたことが影響しているのかどうかはわからない。

本研究では、男性は総食物繊維摂取量と水溶性食物繊維摂取量、女性は水溶性食物繊維摂取量で血圧と負の関連がみられた。健康な成人を対象にした食物繊維摂取と血圧の効果を示した疫学データは限られており、更に子どもを対象とした報告はかなり少ない

(24, 26)。フィンランドの子どもの研究では、食物繊維摂取量は収縮期血圧と拡張期血圧に関連がなかった (24)。一方、オーストラリアの女性を対象とした研究では、12歳の時点で最も総食物繊維摂取量が多かった生徒は、5年後の調査で、BMIに関係なく対照群よりも有意に収縮期血圧が低かった (26)。本研究では、水溶性食物繊維は男女共により低い血圧と関連していたが、これは高血圧のリスクが低いとまでは言えない結果であった。

本研究の強みとして、サンプルサイズが大きく比較的参加率が高いことが挙げられる。しかしながら、いくつかの限界を考慮しなければいけない。第一に、横断研究は因果関係を支持しない。過体重者と肥満者は、野菜や果物の摂取量を過大評価するような食生活習慣の誤った報告をするかもしれない。第二に、使用した子どものBDHQは食事記録との妥当性が検証されていない。最後に、本研究では、対象者の二次性徴の情報を収集できなかった。ホルモンの変化は体組成や血圧や血中脂質パラメーターに影響するかもしれない。これらのことから、得られた結果は注意深く解釈しなければならない。

表8 日本と諸外国の食物繊維摂取量

	目標量、目安量、推奨量	参考文献	実際の摂取量	参考文献
日本	目標量 6～7歳 10g/日以上 8～9歳 11g/日以上 10～11歳 13g/日以上 12～14歳 17g/日以上 15～17歳 男 19g/日以上 女 18g/日以上	日本人の食事摂取基準 2020年版 厚生労働省「日本人の食事 摂取基準」策定検討会報告 書	6.0～6.2g/1,000kcal (約12g/日)	本研究
アメリカ・カナダ	目安量 9～13歳 男 31g/日 女 26g/日 14～18歳 男 38g/日 女 26g/日	Institute of Medicine of the national academies Dietary Reference intakes for Energy, Carbohydrate, Fibe, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino acids	アメリカ 6～11歳 14.0g/日 12～19歳 14.6/日 6～11歳 14.7g/日 12～19歳 15.3/日	United States Department of Agriculture(2014) US Food and Drug Administration (2015)
イギリス	推奨量 2～5歳 5～11歳 20g/日 11～16歳 25g/日 17歳以上 30g/日	British Nutrition Foundation Nutrition Requirements_Revised August 2017.pdf	4～11歳 11.1g/1,000kcal 11～18歳 11.8g/1,000kcal	Public Health England & Food Standards Agency (2014) National Diet and Nutrition Survey Results from Years 1, 2, 3 and 4 (combined) of the Rolling Programme (2008/ 2009 – 2011/2012). London: Public Health England.
北欧諸国(デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン)	推奨量 1～17歳 2～3g/MJ 18歳以上 3g/MJ	Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity	デンマーク 4～13歳 17g/日 14～17歳 18g/日 フィンランド 4～6歳 13.5g/日 13.8歳 16.4g/日	Pedersenら 2010 Hoppuら 2010 Kyttalaら 2010
オーストラリア ニュージーランド	目安量 4～8歳 18g/日 9～13歳 男 24g/日 女 20g/日 14～18歳 男 28g/日 女 22g/日	Nutrient Reference Values for Austraria and New Zealand Inculding Recommended Dietary Intakes VERSION 1.2 UPDATED SEPTEMBER 2017	オーストラリア 4～8歳 18.6g/日 9～13歳 22.3g/日 13～18歳 24.6g/日	Autrralian Government Department of Health and Ageing 2012

2-5. まとめ

成人では、食物繊維摂取量と肥満との関連を示した疫学研究は国内外で多数存在している。国内では、子どもの食物繊維摂取量は、日本人の食事摂取基準が対象とする生活習慣病の発症や重症化予防に直接関与しているとする報告は乏しく、目標量を算定するのは難しいとされている。本研究では、日本人の子どもの食物繊維摂取量の実態を把握し、それがどのくらい肥満と関連しているかを明らかにすることが課題であった。第2章では、学童期の子どもを対象に食事調査、生活習慣調査、身体計測、血液検査を行い、食物繊維摂取量と肥満リスクと血圧、血中脂質パラメーターを統計解析した結果、以下のような結論を得た。

- (1) 学童期の子どもの総食物繊維摂取量は、男性で 5.9g/1,000kcal、女性で 6.2g/1,000kcal であった。これは、1日あたりのエネルギー摂取量に換算すると、男性で 8.8g/日～14.4g/日、女性で 8.0g/日～13.3g/日と、欧米の子どもたちよりも摂取量が少ないことがわかった。
- (2) 総食物繊維摂取量、水溶性食物繊維摂取量、不溶性食物繊維摂取量は、男女共に、用量依存的に肥満リスクが低いことがわかった。一番摂取量が多いグループと一番少ないグループでは約 3g/1,000kcal の総食物繊維摂取量の差があり、一番多いグループは一番少ないグループよりも、男性で 70%、女性で 40% 肥満リスクが低かった。
- (3) 総食物繊維摂取量、不溶性食物繊維摂取量は、BMI に関係なく男性で 60～70% 高総コレステロールのリスクが低かった。
- (4) 総食物繊維摂取量、水溶性食物繊維摂取量、不溶性食物繊維摂取量は、BMI に関係なく女性で 60～70% 高コレステロールのリスクが低く、40～50% 高 LDL コレステロールのリスクが低かった。
- (5) 本研究は現在の小児の目標量 13g/日を支持する結果となり、一つのエビデンスとして寄与することができた。食物繊維摂取は肥満およびコレステロール高値のリスク低減に有効であることがわかった。

参考文献

1. 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会. 5訂増補日本食品標準成分表. 財務省印刷局, 東京, 2005.
2. Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, et al. Date 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.
3. Sasaki S, Yanagibori R & Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. J Epidemiol 1998;8:203-215.
4. Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, et al. Comparison of relative validity for food group intake estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16-day dietary records in Japanese adults. Public Health Nutr 2011;14:1200-1211.
5. Kobayashi S, Honda S, Murakami K, et al. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. J Epidemiol 2012;22:151.
6. Okuda M, Sasaki S, Bando N, et al. Carotenoid, tocopherol, and fatty acid biomarkers and dietary intake estimated by using a brief self-administered diet history questionnaire for older Japanese children and adolescents. J Nutr Sci Vitaminol 2009;55:231-241.
7. 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書, 第一出版, 東京, 2014.
8. Cole TJ, Green PJ. Smoothing centile curves: The LMS method and penalized likelihood. Stat. Med. 1992; 11: 1305-19.
9. Inokuchi M, Hasegawa T, Anzo M, et al. Standardized centile curves of body mass index for Japanese children and adolescents based on the 1987-1981 national survey data. Ann Hum Biol 2006;33:444-53.
10. Hanley AJ, Harris SB, Gittelsohn J, et al. Overweight among children and adolescents in a Native Canadian community: prevalence and associated factors. Am J Clin Nutr 2000;71:693-700.
11. Brauchla M, Juan W, Story J, et al. Sources of dietary fiber and the association of fiber intake with childhood obesity risk (in 2-18 year olds) and diabetes risk of adolescents 12-18 year olds: NHANES 2003-2006. J Nutr Metab 2012;2012:736258.
12. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, et al. Activity, dietary intake, and weight

- changes in a longitudinal study of preadolescent and adolescent boys and girls. *Pediatrics* 2000;105:E56.
13. Butte NF, Cai G, Cole SA, et al. Metabolic and behavioral predictors of weight gain in Hispanic children: the Viva la Familia Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1478-1485.
 14. Davis JN, Alexander KE, Ventura EE, et al. Associations of dietary sugar and glycemic index with adiposity and insulin dynamics in overweight Latino youth. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1331-1338.
 15. Buyken AE, Cheng G, Günther AL, et al. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, added sugar intake, or fiber intake to the development of body composition between ages 2 and 7 y. *Am J Clin Nutr* 2008;88:755-762.
 16. Kring SI, Heitmann BL. Fiber intake, not dietary energy density, is associated with subsequent change in BMI z-score among sub-groups of children. *Obes Facts* 2008;1:331-338.
 17. Cheng G, Karaolis-Danckert N, Libuda L, et al. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, and fiber and whole-grain intakes during puberty to the concurrent development of percent body fat and body mass index. *Am J Epidemiol* 2009;169:667-677.
 18. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Dietary glycemic index and glycemic load in relation to risk of overweight in Japanese children and adolescents: the Ryukyus Child Health Study. *Int J Obes* 2011;35:925-936.
 19. Lin Y, Huybrechts I, Vereecken C, et al. Dietary fiber intake and its association with indicators of adiposity and serum biomarkers in European adolescents: the HELENA study. *Eur J Nutr* 2015;54:771-82.
 20. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 第一出版, 東京, 2020.
 21. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev* 2001;59:129.
 22. Samra RA, Anderson GH. Insoluble cereal fiber reduces appetite and short-term food intake and glycemic response to food consumed 75 min later by healthy men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:972-979.
 23. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1185-1119.
 24. Ruottinen S, Lagström HK, Niinikoski H, et al. Dietary fiber does not displace energy but is associated with decreased serum cholesterol concentrations in healthy children. *Am J Clin Nutr* 2010;91:651-661.
 25. Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular

disease. *Physiol Behav* 2008;94:285-292.

26. Gopinath B, Flood VM, Rohtchina E, et al. Influence of high glycemic index and glycemic load diets on blood pressure during adolescence. *Hypertension* 2012;59:1272-1277.

第3章：FTO遺伝子多型が幼児期から青年期の体格変化に及ぼす影響

3-1. 目的

FTO 遺伝子多型が幼児期から青年期の体格変化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3-2. 対象と方法

対象者：

周南市在住の2006年時点で小学5年生(10歳)を対象に、2009年で中学2年生(13歳)まで前向きに調査し、3歳時のデータは後ろ向きに調査した。小学5年生と中学2年生で、身体計測、血液検査を実施した。周南保健センターに登録されている3歳児健診のデータも使用した。3歳児健診のデータは、暗号化された住民基本台帳番号を用いて照合させた。対象者が5年生の時に、生徒からのアセント及び生徒の保護者からインフォームドコンセントを得た。3歳時健診のデータ及び中学2年生のデータ欠損値のなかった2006年の小学5年生66人の児童(男性37名、女性29名)を本研究の対象とした。本研究のプロトコールは、山口大学附属病院倫理審査委員会、周南市の教育委員会に承認されている(H17-14:平成17年5月18日、H17-14-2:平成18年3月22日、H22-158:平成23年1月26日、H22-158-[1]:平成29年3月22日、H27-046:平成27年6月4日、第105号:平成18年2月6日)。

身体計測：

2006年と2009年の4月に、学校で身長と体重を0.1cm、0.1kg単位でそれぞれ計測した。3歳時健診は、母子健康法に基づいて自治体で実施されたもので身体計測、尿検査、歯科検診を含む。本研究では3歳児の身長と体重を使用した。BMIは体重(kg)を身長(m)の2乗で除して計算した。BMIの標準偏差スコア(BMI-SDS)はLamda-Mu-Sigma法と基準データを引用して計算した(1-2)。肥満を含む過体重は、IOTFのカットオフ値であるBMI 25kg/m²相当のパーセンタイル値を基準として判定した。BMI変化、BMI-SDS変化は10歳から3歳、13歳から10歳、13歳から3歳の値を減算し求めた。

FTO遺伝子検査：

2006年の5~6月の午前中に、学校で5年生の生徒の血液を採取した。血液は抗凝固剤のエデト酸二ナトリウム(EDTA-2Na)が入った採血管に入れ、一般的なヨウ化ナトリウム法で

DNA を抽出した (3)。FTO_{rs1558902} の一塩基多型の判定には、TaqMan 遺伝子アッセイ C_8917111_10 (Applied Biosystems, Forester City, CA, USA) を使用した。遺伝子型の判定方法は、過去の報告のとおりである (4)。反応は、384 穴のマイクロプレートで行った。分析量 $5 \mu\text{l}$ は、TaqMan 遺伝子型マスター液 (Applied Biosystems)、アッセイ液と 10~20ng DNA 希釈液を蒸留水の中に混合したものである。ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で、DNA 分解に 50°C 、2 分、変性 (2 本鎖 DNA を 1 本鎖にさせる) に 95°C 、10 分、アニーリング (プライマーと呼ばれる短い DNA 分子を、標的 DNA の隣接領域に結合させる) に 60°C 、1 分、サイクル (DNA の増幅) を 90°C 、15 秒 40 回させた。PCR 増幅の蛍光発光は、ABI Prism 7900HT (Applied Biosystems)、遺伝子型判定は Sequence Detection System software (Applied Biosystems) を使用した。本研究の遺伝子型 (AA、AT、TT 型の割合) はハーディワインベルグ平衡 (集団の遺伝子型に偏りがいないか) の判定を行った。

統計解析：

ハーディワインベルグ平衡はカイ二乗検定を用いて評価した。BMI 及び BMI-SDS 変化は平均±標準偏差で表した。年齢は誕生日と血液採取日から小数第一位まで計算した。優性モデル (リスクアレル保持者：AA と AT、非リスクアレル保持者：TT の比較) では、性別と年齢を調整し、一般化線形モデルの多重線形回帰分析を用いてデータを分析した。SAS バージョン 9.2 を用いて統計解析を行い、 p 値が 0.05 未満を有意とした。

3-3. 結果

遺伝子型はハーディワインベルグ平衡に適合していた (TT:35、AT:26、AA:5、 $p = 0.955$)。過体重の生徒は、3 歳時で 5% ($N = 3$ 、男性 3 人)、10 歳時で 14% ($N = 9$ 、男性 4 人、女性 5 人)、13 歳時で 12% ($N = 8$ 、男性 4 人、女性 4 人) であった。表 1 は、3 歳、10 歳、13 歳の対象者の身体計測値を平均と標準偏差で表した。BMI は男女共に 3~13 歳の間増加したが、BMI-SDS の変化は、女性で減少した (表 2)。図 1 は、各年齢の BMI および BMI-SDS のヒストグラムを示した。表 3 は、FTO 遺伝子リスクアレルが BMI に及ぼす影響を示した。FTO 遺伝子リスクアレル保持は、10 歳の男性で BMI 及び BMI-SDS に強く関連していたが (それぞれ $\beta = 1.779$ 、 $p = 0.027$ 、 $\beta = 0.812$ 、 $p = 0.03$)、女性では関連がみられなかった。3 歳の BMI で調整してみたところ、10 歳の男性で FTO 遺伝子リスクアレルと BMI の関連は変わらずみられ ($\beta = 1.548$ 、 $p = 0.043$)、BMI-SDS も関連がみられた ($\beta = 0.534$ 、 $p = 0.044$)。しかし、3 歳と 13 歳では関連がみられなかった。FTO 遺伝子リスクアレル保持は、男性で、3 歳から 10 歳の間、BMI 変化で正の関連がみられた ($\beta = 1.656$ 、 $p = 0.040$) (表 4)。しかしながら、10 歳から 13 歳の間は BMI 変化及び BMI-SDS 変化で負の関連がみられた ($\beta = -0.875$ 、 $p = 0.016$ 、 $\beta = -0.512$ 、 $p = 0.008$)。女性ではこのような関連

はみられなかった。

表 1. 対象者の特徴

	3 歳	10 歳	13 歳
男性	N = 37	N = 37	N = 35
年齢 (歳)	3.09 ± 0.1	10.64 ± 0.3	13.65 ± 0.3
身長 (cm)	92.8 ± 2.7	138.5 ± 6.2	159.6 ± 8.0
体重 (kg)	13.6 ± 1.2	33.3 ± 7.8	47.8 ± 10.3
BMI (kg/m ²)	15.8 ± 0.9	17.2 ± 2.6	18.6 ± 2.6
BMI-SDS	-0.2 ± 0.8	-0.1 ± 1.1	-0.1 ± 1.0
女性	N = 29	N = 29	N = 27
年齢 (歳)	3.09 ± 0.2	10.63 ± 0.3	13.6 ± 0.3
身長 (cm)	92.8 ± 3.3	141.6 ± 7.8	155.8 ± 5.0
体重 (kg)	14.0 ± 1.9	37.2 ± 10.0	48.6 ± 7.9
BMI (kg/m ²)	16.2 ± 1.5	18.3 ± 3.4	20.0 ± 2.9
BMI-SDS	0.2 ± 1.1	0.5 ± 1.3	0.2 ± 1.0

BMI : ボディマスインデックス、BMI-SDS : BMI 標準偏差スコア

データは平均±標準偏差を示す

表 2. BMI の変化

	3 歳から 10 歳	10 歳から 13 歳
男性		
ΔBMI (kg/m ²)	1.4 ± 2.3	1.4 ± 1.0
ΔBMI-SDS	0.1 ± 1.1	0.0 ± 0.5
女性		
ΔBMI (kg/m ²)	2.1 ± 2.9	2.0 ± 1.8
ΔBMI-SDS	0.3 ± 1.2	-0.2 ± 0.7

BMI : ボディマスインデックス、BMI-SDS : BMI 標準偏差スコア

ΔBMI : BMI の変化、ΔBMI-SDS : BMI-SDS の変化

データは平均±標準偏差を示す

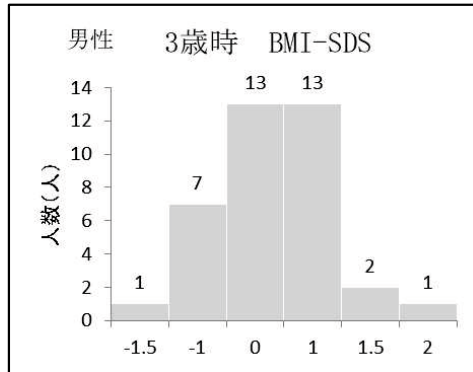
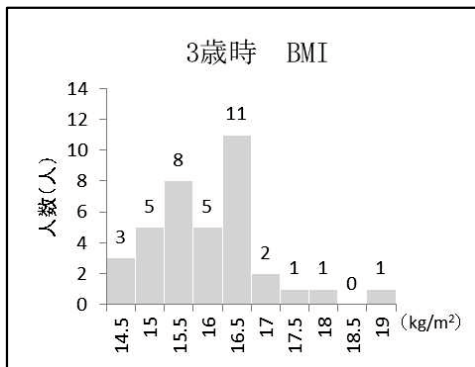


図 1-1 3歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (男性)

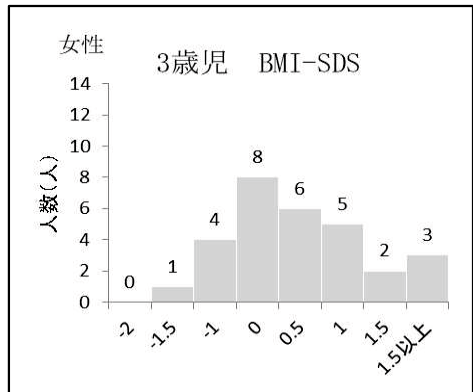
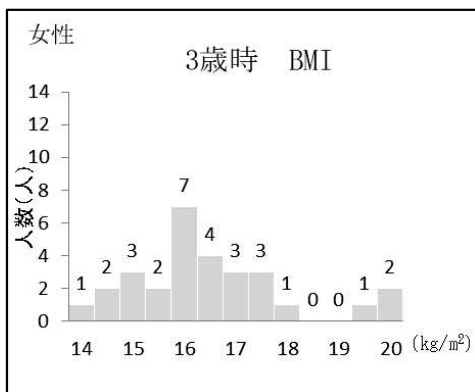


図 1-2 3歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (女性)

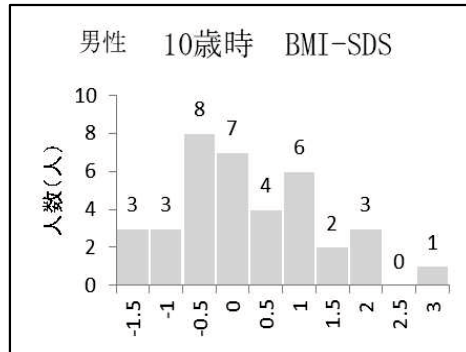
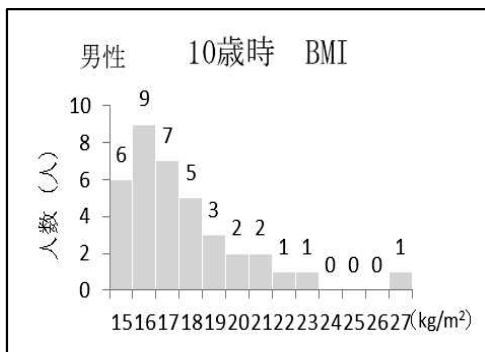


図 1-3 10歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (男性)

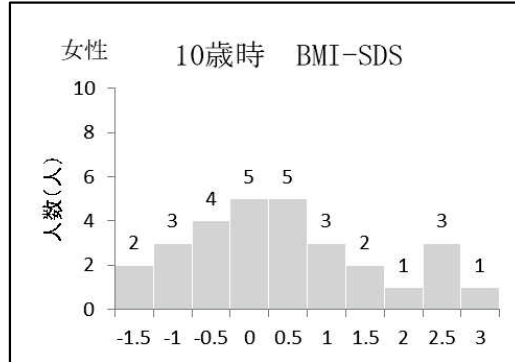
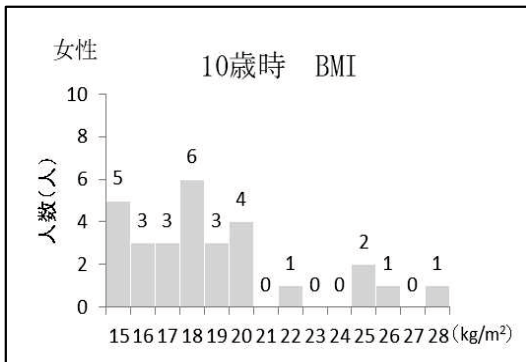


図 1-4 10 歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (女性)

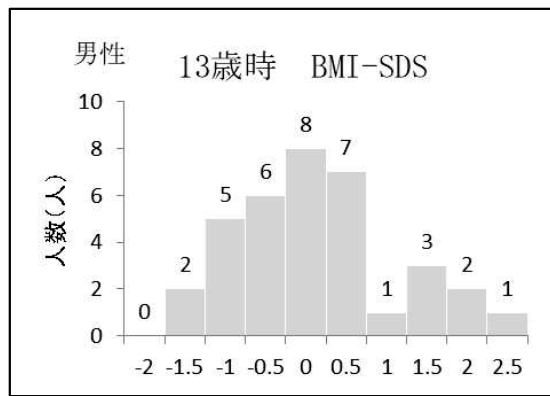
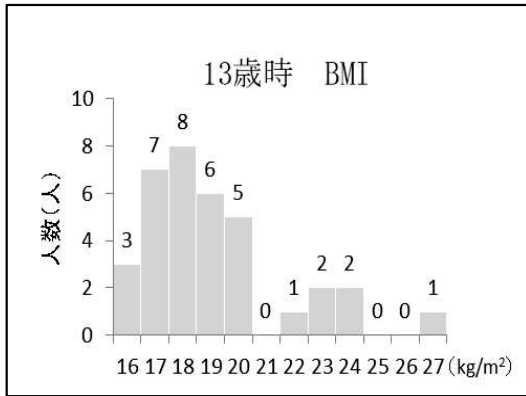


図 1-5 13 歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (男性)

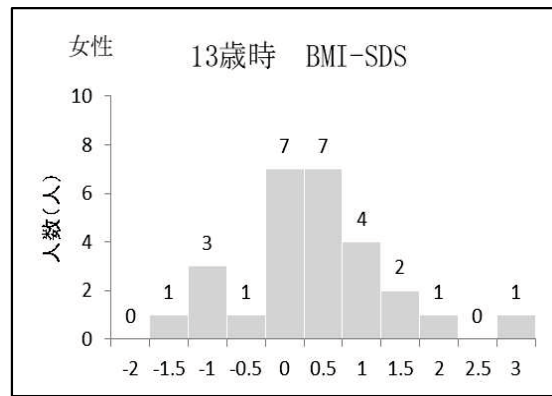
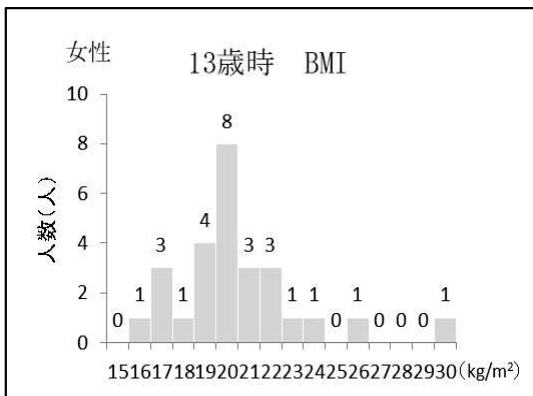


図 1-6 13 歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (女性)

表 3. *FTO* 遺伝子と BMI (優性モデル: AA, AT vs. TT)

	3 歳			10 歳			13 歳		
	β	SE	<i>p</i>	β	SE	<i>p</i>	β	SE	<i>p</i>
BMI									
男性	0.331	0.347	0.347	1.779	0.769	0.027	0.313	0.340	0.364
女性	0.369	0.559	0.515	1.724	1.382	0.224	0.487	0.423	0.261
BMI-SDS									
男性	0.270	0.299	0.373	0.812	0.358	0.030	0.313	0.340	0.364
女性	0.188	0.428	0.664	0.549	0.518	0.300	0.487	0.423	0.261

SE: 標準誤差、BMI: ボディマスインデックス、BMI-SDS: BMI 標準偏差スコア
 β (係数) は性別と年齢で調整した

表 4. *FTO* 遺伝子と BMI 変化 (優性モデル AA, AT vs. TT)

	3 歳から 10 歳			10 歳から 13 歳			3 歳から 13 歳		
	β	SE	<i>p</i>	β	SE	<i>p</i>	β	SE	<i>p</i>
Δ BMI									
男性	1.656	0.773	0.040	-0.875	0.343	0.016	1.021	0.868	0.249
女性	1.691	1.116	0.144	0.098	0.857	0.910	1.520	1.156	0.203
Δ BMI-SDS									
男性	0.674	0.397	0.100	-0.512	0.18	0.008	0.350	0.378	0.362
女性	0.502	0.415	0.239	0.041	0.322	0.900	0.657	0.410	0.124

SE: 標準誤差、BMI: ボディマスインデックス、BMI-SDS: BMI 標準偏差スコア
 Δ BMI: BMI の変化、 Δ BMI-SDS: BMI-SDS の変化
 β (係数) は性別と年齢で調整した

表 5. 結果のまとめ

<i>FTO</i> 遺伝子リスクアレルと強い関連がみられたもの	
	10 歳 BMI ($\beta = 1.779$, $p = 0.027$)、BMI-SDS ($\beta = 0.812$, $p = 0.030$)
	3 歳の BMI 調整後
男性	10 歳の BMI ($\beta = 1.548$, $p = 0.043$)、BMI-SDS ($\beta = 0.534$, $p = 0.044$)
	3 歳から 10 歳の間 BMI 変化で正の関連 ($\beta = 1.656$, $p = 0.040$)
	10 歳から 13 歳の間 BMI 変化及び BMI-SDS 変化で負の関連 (それぞれ $\beta = -0.875$, $p = 0.016$, $\beta = -0.512$, $p = 0.008$)

3-4. 考察

過体重の生徒は、3歳時で5%、10歳時で14%、13歳時で12%で、アメリカの報告（2～5歳 26%、9～11歳 35.6%、12～15歳 38.7%）と比較すると少なかった（5）。本研究では、3～10歳の男性で、*FTO*遺伝子リスクアレルとBMI変化に正の関連がみられ、10～13歳の間では、*FTO*遺伝子リスクアレルとBMI変化で負の関連がみられた。過去の報告によると、*FTO*遺伝子リスクアレルが体重やBMIに及ぼす影響は10歳までに現れる（図1）。スペインの報告では、生後2週間から*FTO*遺伝子の影響は出現するとしている（6）。7ヶ月の乳児を追跡したフィンランドの子供のコホート研究では、*FTO*遺伝子リスクアレルの影響は7歳かそれ以上から出現すると報告している（7）。ドイツの子どもを対象としたバースコホート研究は、誕生から6歳までを追跡したところ、*FTO*遺伝子リスクアレルとBMIの関連は4歳から有意になることを明らかにしている（8）。他の報告では7歳までに関連がみられると示唆している（9）。8つの研究を纏めたメタアナリシスでは、*FTO*遺伝子リスクアレルの影響は5.5歳からより高いBMIと相加的に関連していることを示している（10）。また、イギリスの縦断調査では、20歳で関連の強さがピークで、11～36歳で正の関連がみられた（11）。興味深いことに、オランダの縦断調査では0歳から7歳までは*FTO*遺伝子リスクアレルの影響はBMIと正の関連がみられ、学童期は強い影響は見られず、20歳以降に強い関連がみられたと報告している（12）。本研究では、10～13歳の男性の*FTO*遺伝子リスクアレル保持者(AA, AT)で、*FTO*遺伝子リスクアレル非保持者(TT)の子どもと比較した場合、BMIおよびBMI-SDSの増加はより少なかった。これは、オランダの縦断調査と類似している。このオランダの研究では、学童期に関連がみられなかった理由として身長増加を挙げて推察している。小児期には線形成長（liner growth）が促進されるが、思春期には、骨の成長が早期に制限されるという仮説が考えられるとしている（12）。また、BMIが31kg/m²以上のAA遺伝子型を持つ者は7歳、10歳、13歳の時点で、TT及びAT遺伝子型の肥満者に比べて有意に背が高かった（12）。成人期に強い関連がみられたことの原因としては、身体活動量の低下を挙げておりデンマーク人を対象とした集団ベースの研究でも示唆されていることを述べている（12）。本研究では、10歳時、13歳時の身長の平均値は、リスクアレル保持者と非保持者で比較した場合、保持者の方が高かった（10歳時：AA, ATの平均値141.1cm, TTの平均値138.7cm, 13歳時：AA, ATの平均値159.5cm, TTの平均値156.7cm）。体重もリスクアレル保持者の方が高かった（10歳時：AA, ATの平均値36.9kg, TTの平均値33.4kg, 13歳時：AA, ATの平均値48.8kg, TTの平均値47.7kg）。しかし、体重の増加量はリスクアレル保持者で11.9kg, 非保持者で14.0kgとリスクアレル保持者の方が低かった。この理由として、10～13歳の年代は部活動などの身体活動量が増加する時期であることが推察され（1週間あたりの総運動時間420分以上、小学生男性：47.1%、小学性女性37.1%、中学生男性76.0%、中学生女性70.1%）（13）、身体活動と*FTO*遺伝子の交互作用から、体重増加及びBMI増加が抑制された可能

性が推察される。

FTO 遺伝子リスクアレルの肥満に対するオッズ比は白人の子どもで 1.14~1.39 (14)、白人の成人で 1.26~1.37 (15) と同様である。アジア人の子どもは 1.11~2.2 (16-18) で、アジア人の成人は 1.25 (19) で、子どもの方が高い。いくつかの報告ではアジア人の成人では有意な関連は見られなかったことも示されている (15, 20-21)。この理由として、アジア人全体で白人と比較した場合、アジア人の方がより体脂肪が多く BMI が低いことと関連しているかもしれない (22-23)。

本研究で、*FTO* 遺伝子リスクアレル保持者は男性で BMI および BMI-SDS が増加し、女性では同様の傾向は見られなかった。この結果は、女性は潜在的に身体活動量が低いことによるものであることが予想される (24)。更に、女性と男性では、身体全体の脂肪分布と蓄積などの体組成パターンとホルモンバイオロジーが異なる (24)。性別による影響の可能性を追求するには更に大きな研究が必要である。

本研究は、時系列の因果関係を示す縦断研究であることが強みであるが、サンプルサイズが小さいことと追跡期間が短いことが主なリミテーションである。アジア人の幼児期から青年期の *FTO* 遺伝子と肥満の進展を明らかにするには、より多くの対象者が必要である。

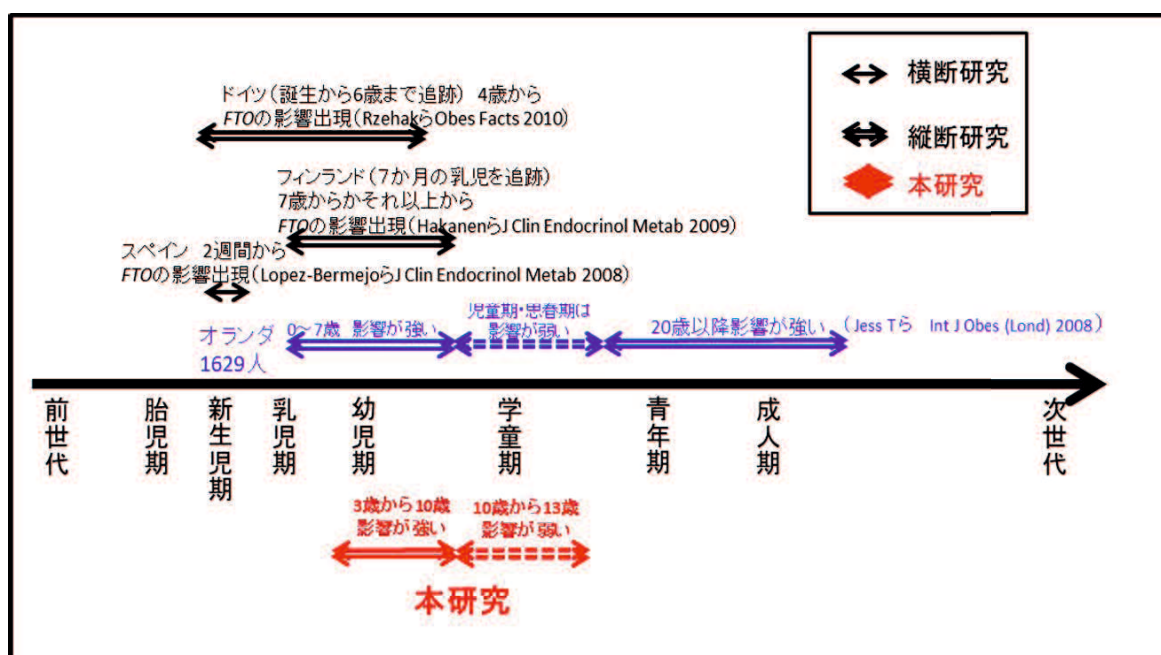


図1 *FTO* 遺伝子の表現系の出現、影響の強弱

3-5. まとめ

FTO 遺伝子リスクアレルが体格 (BMI) に及ぼす影響は、乳児期から既にみられることが国外の研究でわかっている。体重増加や肥満に及ぼす影響が、特に強く出現するのは幼児期からの報告が多く、その後成人までに減弱する傾向がみられることが縦断調査で報告されている。本研究では、日本人の子どもで欧米の報告と同様の傾向がみられるかを明らかにすることが課題であった。第3章では、幼児期から青年期の子どもを対象に、縦断的に身体計測、*FTO* 遺伝子型の判定を行い、体格 (BMI) との関連を調査したところ、以下のような結論を得た。

- (1) 過体重の子どもは、3歳児で5%、10歳時で14%、13歳時で12%と、どの年代も北米の子どもと比較して少ない傾向がみられた。
- (2) *FTO* 遺伝子リスクアレル保持者と *FTO* 遺伝子リスクアレル非保持者で比較した場合、3~10歳の男性で、BMI 変化に正の関連がみられ、10~13歳の間で BMI 変化に負の関連がみられた。
- (3) *FTO* 遺伝子リスクアレルが BMI に及ぼす影響は、幼児期から青年期にかけて強く表れ BMI 増加が顕著であったが、中学生の年代に入ると BMI 増加は減弱した。この年代の身体活動量の増加が関連しているかもしれないことが推察された。

参考文献

1. Cole TJ, Green PJ. Smoothing centile curves. The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11:1305-19.
2. Inokuchi M, Hasegawa T, Anzo M, et al. Standardized centile curves of body mass index for Japanese children and adolescents based on the 1978-1981 national survey data. *Ann Hum Biol* 2006;33:444-53.
3. Wang L, Hirayasu K, Ishizawa M, et al. Purification of genomic DNA from human whole blood by isopropanol fractionation with concentrated NaI and SDS. *Nucleic Acids Res* 1994;22:1774-5.
4. Korenaga Y, Naito K, Okayama N et al. Association of the BCRP C421A polymorphism with nonpapillary renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2005;117:431-4.
5. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics* 2018;141:e20173459.
6. Lopez-Bermejo A, Petry CJ, Diaz M, et al. The association between the *FTO* gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1501-5.
7. Hakanen M, Ratakari OT, Lehtimäki T, et al. *FTO* genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1281-7.
8. Rzehak P, Scherag A, Grallert H, et al. Associations between BMI and the *FTO* gene are age dependent: results from the GINI and LISA birth cohort studies up to age 6 years. *Obes Facts* 2010;3:173-80.
9. Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V, et al. Major gender difference in association of *FTO* gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368:476-82.
10. Sovio U, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, et al. Association between common variation at the *FTO* locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *Plos Genet* 2011; 7:e1001307.
11. Hardy R, Wills AK, Wong A, et al. Life course variations in the associations between *FTO* and *MC4R* gene variants and body size. *Hum Mol Genet* 2010;19:545-52.
12. Jess T, Zimmermann E, Kring SI, et al. Impact on weight dynamics and general growth of the common *FTO* rs9939609: A longitudinal Danish cohort study. *Int J Obes* 2008;32:1388-94.
13. スポーツ庁. 平成 30 年度全国体力・運動能力、運動習慣等調査結果 第 1 章 調査結

果 の 概 要

(https://www.mext.go.jp/prev_sports/comp/b_menu/other/_icsFiles/afieldfile/2018/12/21/1411922_009-037.pdf アクセス 2021 年 11 月 1 日)

14. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94.
15. Peng S, Zhu Y, Xu F, et al. *FTO* gene polymorphism and obesity risk: meta-analysis. *BMC Med* 2011;9:71.
16. Fang H, Li Y, Du S, et al. Variant rs9939609 in the *FTO* gene is associated with body mass index among Chinese children. *BMC Med Genet* 2010;11:136.
17. Xi B, Shen Y, Zhang M, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet* 2010;11:107.
18. Okuda M, Hinoda Y, Okayama N, et al. Association between the *FTO* gene and overweight in Japanese children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2011;12:494-500.
19. Li H, Kilpelainen TO, Liu C, et al. Association of genetic variation in *FTO* with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and south Asians. *Diabetologia* 2012;55:981-95.
20. Li H, Wu Y, Loos RJ, et al. Variants in the fat mass- and obesity -associated (*FTO*) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes* 2008;57:264-8.
21. Shimaoka I, Kamide K, Ohishi M, et al. Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated with insulin resistance in Japanese. *Hypertens Res* 2010;33:214-8
22. Deurenberg P, Deurenberg-Yap, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat percent relationship. *Obes Rev* 2002;3:141-6
23. Deurenberg P, Deurenberg-Yap, Foo LF, et al. Differences in body composition between Singapore Chinese, Beijing Chinese and Dutch children. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:405-9.
24. Wisniewski AB, Chernausk. Gender in childhood obesity: family environment, hormones, and genes. *Gen Med* 2009;(Suppl.1):76-8.

第4章：身体活動が *FTO* 遺伝子多型と体格変化に及ぼす影響

4-1. 目的

青年期において、*FTO* 遺伝子リスクアレルによる体格 (BMI) の影響は身体活動で減弱されるのかを明らかにすることを目的とした。

4-2. 対象と方法

対象者：

2006～2007年に保健事業に参加した周南市の中学2年生(13歳と14歳、平均年齢 13.6 ± 0.3 歳、2,725人)を対象とした。この事業で残った血液を利用させてもらうために本研究の同意のアセントを本人たちから、記入インフォームドコンセントを彼らの保護者から得た。(n=1,415)。第1調査では、身体計測、自記入式質問票調査、血液検査を行った。第2調査では質問票は参加者が高校3年生(平均年齢 18.5 ± 0.3 歳)の時に郵送し、614名から回答があった。そのうちの343名の参加者(男性156人、女性187人)の血液サンプルが遺伝子型判定に利用できた。本研究のプロトコールは、山口大学附属病院の倫理審査委員会の承認を得た(H27-046)。

身体計測：

2006年と2007年の4月、学校で身長と体重をそれぞれ0.1cm、0.1kg単位で測定した。第2調査では、身長と体重はそれぞれ0.1cm、0.1kg単位で自己申告してもらった。BMIは体重(kg)/身長²(m²)で表した。BMIの標準偏差スコア(BMI-SDS)は $\text{Lamda} - \text{Mu} - \text{Sigma}$ 法を用いて、基準データを参考にして計算した(1-2)。

質問票：

高校生の中の身体活動は、第2調査でIPAQ(International Physical Activity Questionnaire)を使用した(3)。身体活動量として、身体活動と週当たりの歩行の時間、週当たりのMetabolic equivalent of task-minute(METS-分(メッツ分)：座位安静時代謝量の倍数として表した各身体活動の強度の指標)を計算した。高強度、中強度、低強度の身体活動はそれぞれ8.0、4.0、3.3メッツとした。総身体活動量を3つのカテゴリーレベルである、「高い」、「ふつう」、「低い」に分けた(3)。「高い」は、高強度の活動が3日以上、1500メッツ分/週、または歩行や中強度、高強度の活動を組み合わせて7回以上行い、その合計が3000メッツ分/週以上とした。「ふつう」は、高強度20分/日以上を3日以上、ま

たは、1日あたり30分以上の中強度の活動または歩行を5日以上、または、歩行、中強度または高強度の活動の組み合わせを5日以上行い、最低でも600メッツ分/週以上を達成していることとした。その他の活動の組み合わせを「低い」とした(4)。二次性徴の調査として、男性の参加者および女性の参加者には、それぞれ、声変わりまたは月経を迎えたのが小学校、中学校、高校の何年生だったかを質問した。

FTO 遺伝子検査：

2006年の5~6月の午前中に、学校で5年生の生徒の血液を採取した。DNAは血球から採取し、抗凝固剤のエデト酸二ナトリウム(EDTA-2Na)が入った採血管に入れ、一般的なヨウ化ナトリウム法で抽出した(5)。*FTO*rs1558902の一塩基多型の判定には、TaqMan 遺伝子アッセイ C_8917111_10(Applied Biosystems, Forester City, CA, USA)を使用した。遺伝子型の判定方法は、前述のとおりである(6)。反応は、384穴のマイクロプレートで行った。分析量5 μ lは、TaqMan 遺伝子型マスター液(Applied Biosystems)、アッセイ液と10-20ng DNA希釈液を蒸留水の中に混合したものである。ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)で、DNA分解に50 $^{\circ}$ C、2分、変性(2本鎖DNAを1本鎖にさせる)に95 $^{\circ}$ C、10分、アニーリング(プライマーと呼ばれる短いDNA分子を、標的DNAの隣接領域に結合させる)に60 $^{\circ}$ C、1分、サイクル(DNAの増幅)を90 $^{\circ}$ C、15秒40回させた。PCR増幅の蛍光発光は、ABI Prism 7900HT(Applied Biosystems)、遺伝子型判定はSequence Detection system software(Applied Biosystems)を使用した。本研究の遺伝子型頻度(AA、AT、TT型の割合)はハーディワインベルグ平衡(集団の遺伝子型に偏りがいないか)の判定を行った。

統計解析：

ハーディワインベルグ平衡はカイ二乗検定を用いて評価した。BMI、BMI-SDS、BMI変化とBMI-SDS変化(18歳時の値と13歳時の値を減算し求めた)は遺伝子型間で比較した。多変量解析で、一般化線形モデルの中の分散分析を用いて、身体活動と*FTO*遺伝子型がBMI変化及びBMI-SDS変化に及ぼす影響を調査した。年齢、中学2年生のBMI、二次性徴で調整した。二次性徴は、男子および女子が性成熟した年齢と定義した。身体活動は順序変数、*FTO*遺伝子型は名義変数とした。BMI変化とBMI-SDS変化を遺伝子型で分けた身体活動レベル間で比較した。また、BMI変化とBMI-SDS変化は、*FTO*遺伝子リスクアレル保持者と*FTO*遺伝子リスクアレル非保持者でも比較した。すべての統計解析はSAS(バージョン9.2、六本木、日本)を用い、*p*値が0.05未満を有意とした。

4-3. 結果

遺伝子頻度はハーディワインベルグ平衡に適合していた (TT:218、AT:110、AA:15、 $p = 0.813$)。表 1 は中学 2 年生と高校 3 年生の身体計測結果、身体活動レベル、二次性徴の年齢を示した。図 1 に 13 歳と 18 歳の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラムを示した。表 2 は、中学 2 年生と高校 3 年生の間の BMI、BMI-SDS、BMI 変化及び BMI-SDS 変化を示した。BMI と BMI-SDS は男性で AA 型の人が、女性で AT 型の人が最も高かったが、遺伝子間では、BMI と BMI 変化、BMI-SDS と BMI-SDS 変化で有意な差はみられなかった。図 1 は、*FTO* 遺伝子リスクアレルと身体活動が BMI 変化及び BMI-SDS 変化に及ぼす影響を示した。BMI 変化に対する *FTO* 遺伝子-身体活動の交互作用は男性で有意であり ($p = 0.009$ 、図 1a)、女性ではみられなかった ($p = 0.947$ 、図 1c)。BMI-SDS 変化に対する *FTO* 遺伝子-身体活動の交互作用は男女共に有意ではなかった。男性では、BMI 変化と BMI-SDS 変化は、遺伝子型によって身体活動の影響が異なった。AA では、身体活動と BMI-SDS 変化で負の関連が ($p = 0.049$ 、図 1b)、TT では逆に BMI 変化で正の関連 ($p = 0.003$ 、図 1a)、BMI-SDS 変化で正の関連 ($p = 0.018$ 、図 1b) がみられた。女性では、身体活動が及ぼす BMI 変化及び BMI-SDS 変化の影響はどの遺伝子型でも有意な差はみられなかった (図 1c, d)。 *FTO* 遺伝子リスクアレル保持者と *FTO* 遺伝子リスクアレル非保持者に分けて、同様の比較も行ったが、有意な差はみられなかった。

表 1. 対象者の特徴

	男性	女性
	n = 156	n = 187
13 歳時の BMI (kg/m ²)	19.0 ± 2.7	19.3 ± 2.7
13 歳時の BMI-SDS	0.04 ± 1.09	0.02 ± 1.09
18 歳時の BMI (kg/m ²)	21.5 ± 2.9	20.7 ± 2.5
18 歳時の BMI-SDS	0.06 ± 0.97	0.08 ± 1.02
身体活動レベル		
高い (%)	62.8	43.9
ふつう (%)	18.0	32.1
低い (%)	19.2	24.1
二次性徴 (歳)	13.6 ± 1.1	12.7 ± 1.3

BMI : ボディマスインデックス、BMI-SDS : 標準偏差スコア

二次性徴 (歳) : 男性および女性が性成熟した年齢

データは平均±標準誤差を示す

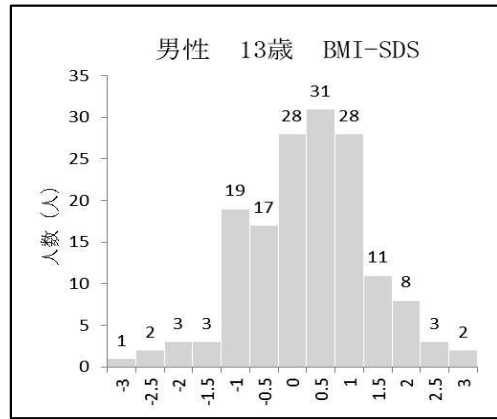
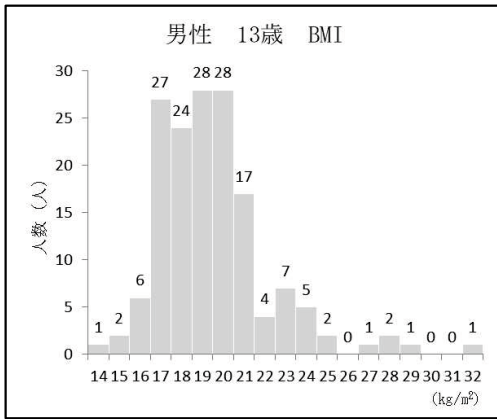


図 1-1 13 歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (男性)

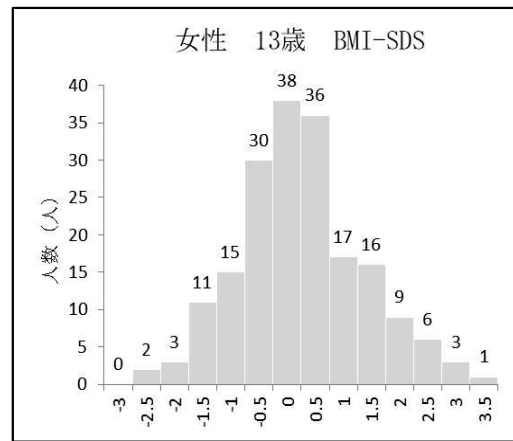
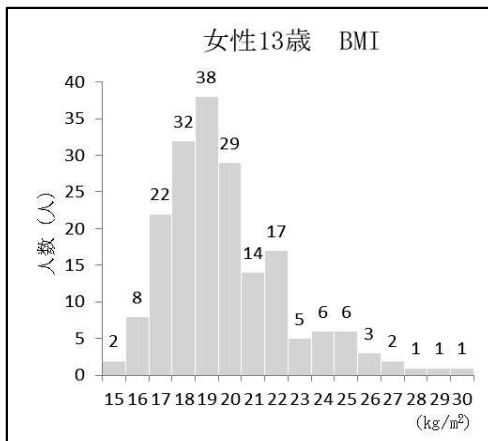


図 1-2 13 歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (女性)

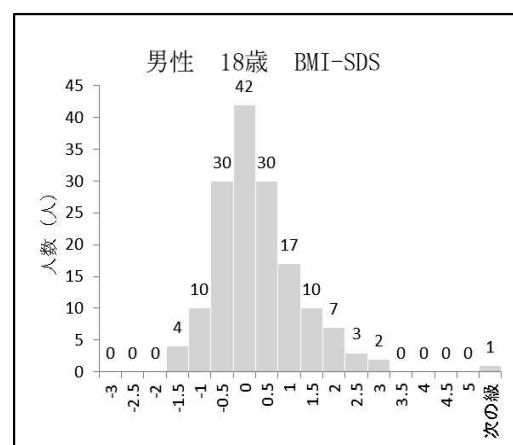
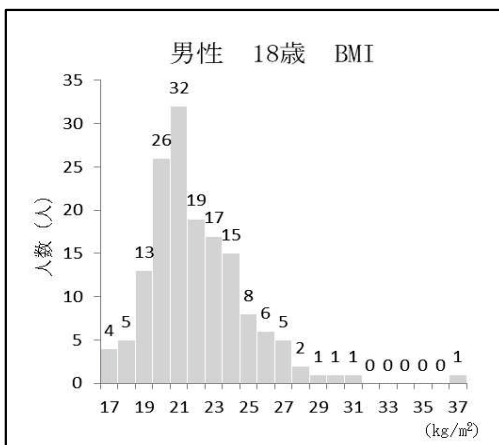


図 1-3 18 歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (男性)

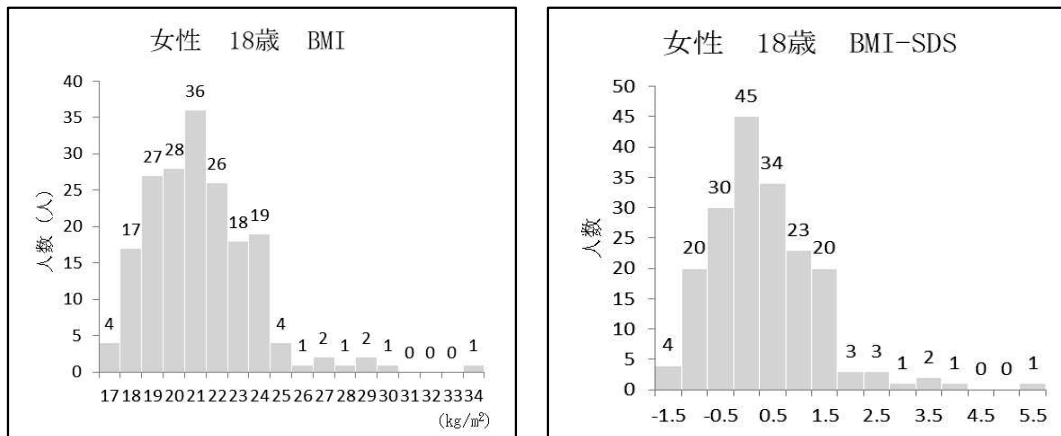


図 1-4 18 歳時の BMI 及び BMI-SDS のヒストグラム (女性)

表 2 遺伝子型別の 13 歳から 18 歳の BMI 変化と BMI-SDS 変化

	男性			<i>p</i> 値
	AA	AT	TT	
人数	6	46	104	
13 歳時の BMI (kg/m ²)	19.7 ± 2.9	19.3 ± 2.7	18.9 ± 2.7	0.141
13 歳時の BMI-SDS	0.4 ± 1.1	0.2 ± 0.8	-0.1 ± 1.1	0.127
18 歳時の BMI (kg/m ²)	22.2 ± 2.5	21.8 ± 2.5	21.4 ± 3.1	0.131
18 歳時の BMI-SDS	0.3 ± 0.9	-0.3 ± 0.8	-0.0 ± 1.0	0.266
BMI 変化 (kg/m ²)	2.5 ± 2.7	2.5 ± 2.3	2.5 ± 1.8	0.952
BMI-SDS 変化	-0.1 ± 0.9	-0.0 ± 0.8	0.1 ± 0.8	0.471

	女性			<i>p</i> 値
	AA	AT	TT	
人数	9	64	114	
13 歳時の BMI (kg/m ²)	19.1 ± 3.7	19.5 ± 2.7	19.2 ± 2.6	0.194
13 歳時の BMI-SDS	-0.2 ± 1.6	0.1 ± 1.1	-0.0 ± 1.1	0.854
18 歳時の BMI (kg/m ²)	19.8 ± 2.0	21.1 ± 2.5	20.6 ± 2.5	0.423
18 歳時の BMI-SDS	-0.3 ± 0.8	0.2 ± 1.0	0.0 ± 1.0	0.696
BMI 変化 (kg/m ²) y 7	0.6 ± 2.2	1.7 ± 1.8	1.4 ± 1.8	0.419
BMI-SDS 変化	-0.1 ± 0.98	0.1 ± 0.79	0.0 ± 0.8	0.807

BMI : ボディマスインデックス、BMI-SDS : 標準偏差スコア

BMI 変化と BMI-SDS 変化 : 18 歳時の値と 13 歳時の値を減算し求めたデータは平均 ± 標準誤差を示す

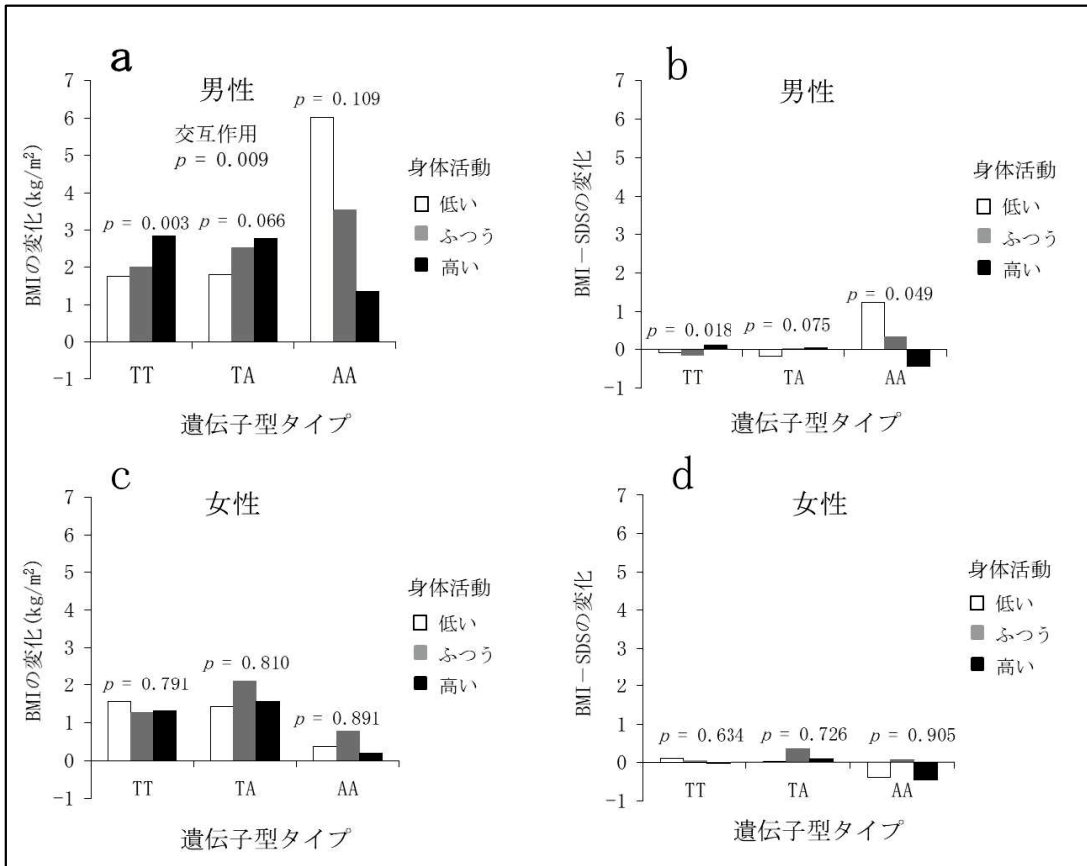


図2 遺伝子型タイプ別による身体活動と体格変化の交互作用

表3 結果のまとめ

	強い関連がみられたもの
男性	①BMI 変化で <i>FTO</i> 遺伝子リスクアレルと身体活動の交互作用 ($p = 0.009$) ②AA で身体活動と BMI-SDS 変化で負の関連 ($p = 0.049$) ③TT で身体活動と BMI 変化で正の関連 ($p = 0.003$)、BMI-SDS 変化で正の 関連 ($p = 0.018$)

4-4. 考察

本研究では、BMI 変化で身体活動量と *FTO* 遺伝子リスクアレルの交互作用がみられた。更に、AA で身体活動が高い人は、BMI-SDS 変化が減少した。私の知る限り、アジア人の青年期の子どもたちで、身体活動が及ばず *FTO* 遺伝子リスクアレルと BMI 変化の影響を示した縦断研究は、本研究が初めてである。

最近の横断研究で、ヨーロッパ系とアジア系の集団を対象に、体重における身体活動量と *FTO* 遺伝子リスクアレルの交互作用が示されている (図2)。16歳のフィンランドの子どもたちを対象にした横断研究では、低い身体活動は、BMI-zスコアにおける *FTO* 遺伝子リスクアレルの影響を強め(7)、ギリシャ人の11~18歳の横断研究では、男性のみ *FTO* 遺伝子リスクアレルと身体活動の間に交互作用が認められた(8)。更に、Ruizらはヨーロッパの大規模横断研究で、*FTO* 遺伝子リスクアレルと加速度計で評価した身体活動量の交互作用が認められたことを報告している(9)。いくつかの研究で、身体活動が肥満における *FTO* 遺伝子リスクアレルの影響を弱めるかを調査している。中国人の子どもの症例対照研究では、身体活動量が低いグループは高いグループよりも1.8倍肥満者が多かったことを示した(10)。多くの研究で、有意な差はみられないものの低い身体活動グループでは、*FTO* 遺伝子リスクアレルの影響はBMI増加をもたらすと述べているが(11-14)、大規模なメタアナリシスでは関連なしと結論づけている(15)。

いくつかの縦断研究で、青年期の子どもたちを対象に *FTO* 遺伝子リスクアレルと身体活動量の交互作用を調査している。11~16歳のオランダ人の子どもたちの研究では、*FTO* 遺伝子リスクアレルは、活動量が少ないグループのみで、BMI高値と関連がみられたが、この交互作用は有意ではなかった ($\beta = -0.06$; 95%CI : $-0.24 \sim 0.11$, $p = 0.47$ 、二次性徴で調整)(16)。アメリカに住む7~12歳の子どもたちを対象とした縦断研究で、BMI-zスコアにおいて *FTO* 遺伝子リスクアレルと身体活動量の交互作用の影響は、ヨーロッパ系アメリカ人で有意であったことを示している。しかしながら、この研究では二次性徴で調整はされていなかった ($\beta = -0.10$; 95%CI : $-0.19 \sim 0.21$, $p = 0.024$)(17)。

先に紹介したこれらの研究は、1週間における中強度または高強度の身体活動60分以上と、5日/週以上を、身体活動量が「十分」または「高い」として定義した。本研究では、身体活動量を「高い」、「ふつう」、「低い」と定義し、二次性徴で調整した。身体活動量のカテゴリー化は、これまで述べた研究でかなり異なっている(7-10, 12, 17)。身体活動量を単純に低強度と高強度に二分した場合、低度の人の割合は、30~77%と幅がある(8, 10, 13, 17)。これまでに紹介した4つの横断研究では、有意な交互作用がみられた(7-10)。しかし、これら有意な交互作用がみられた横断研究(7, 9)を含めたメタアナリシスでは(15)、全体のうち下から10%を活動的でないと定義したところ有意な関連はみられなかった。身体活動量のカテゴリー化によって、異なる結果が得られることが推察される。本研究ではIPAQを使用した。これは国際的に標準化された方法で、本研究の「低

い」の身体活動量の対象者の割合（19-24%）で、国民健康栄養調査の成人の報告と類似している（男性25%、女性24.7%）（18）。身体活動量のカテゴリー化の定義は、他研究と比較検討する場合は気を付けなければいけない。

本研究では、*FTO*遺伝子リスクアレルと身体活動量のBMI変化に対する影響は有意であり、TTで、身体活動量はBMI変化とBMI-SDS変化の増加と関連していた。本研究で、これは予想していなかったことであるが、最近の若年成人のポルトガル人を対象とした報告が我々の結果を支持している。Mucらはポルトガルの若年成人（平均年齢21歳）550人を対象とした横断研究で、*FTO*遺伝子リスクアレルのホモ接合体を持っている人は、身体活動量が多いと体脂肪量の減少と強く関連し、*FTO*遺伝子リスクアレルのホモ接合体を持っていない人は、身体活動量が多いと筋肉量とBMIの増加と強く関連していたことを報告している（図3）（19）。若年成人は筋肉量が多いため、運動は総体的な体重ではなく体組成に大きな影響を与えるかもしれないとしている。本研究では高校生18歳を対象とし、年齢がMucらの研究と近いと、同様の結果となったのかもしれない。これらのことから身体活動量は*FTO*遺伝子型によって異なった体組成の影響をもたらすのかもしれないことが推察される。

*FTO*遺伝子リスクアレルが肥満の表現型に及ぼす影響は、幼少期から現れ、この影響は学童期後半に強くなる。イギリス人を50年間追跡した縦断研究（第3章文献番号11）では、*FTO*遺伝子リスクアレルとBMIの関連は、2~20歳の間に強くなり、さらにその間にピークとなることが示されている（20）。オランダの研究では、学童期に関連がみられなかった理由として身長を増加を挙げて推察しているが、成人期に強い関連がみられることの原因としては、身体活動量の低下を挙げている（21）。本研究の調査2では、*FTO*遺伝子リスクアレルの影響は3歳と13歳では明らかでなく、学童期後半で出現したことを示した。また、10~13歳では、BMI変化およびBMI-SDS変化で負の関連がみられたことから、本研究結果と合わせて鑑みると、学童期以降では、身体活動などの生活習慣の影響が遺伝子の影響を減弱させるのかもしれない（22）。

中強度から高強度の身体活動量の程度は性別により異なる（23-25）。一般的に、女子は男子よりも活動量が少ない（26）。ほとんどの日本人女子は痩せることに憧れ、日本人若年女性は他の先進国の女性よりも肥満の比率が少ない。本研究の女子では、身体活動量は*FTO*遺伝子リスクアレルとBMIの関連を緩和しないことがわかった。この結果は、日本人若年女性特有の生活習慣や体組成が影響しているかもしれない。

いくつかのリミテーションを考慮しなければいけない。初めに、研究のサンプルサイズが比較的小さいこと、追跡期間が限られていることが挙げられ、長期で大規模な研究が将来的に必要である。第二に、身体活動量と身体計測は18歳の時点の自己申告で、二次性徴の質問に対する回答は、対象者の記憶によるものである。そのため、これらのデータは報告バイアスがあるかもしれない。最後に、BMIは経済効果的なマスキングとして適切なパラメーターであるが、除脂肪体重と脂肪量を区別できないため、青年期の最善な肥満測定方

法ではないかもしれない。

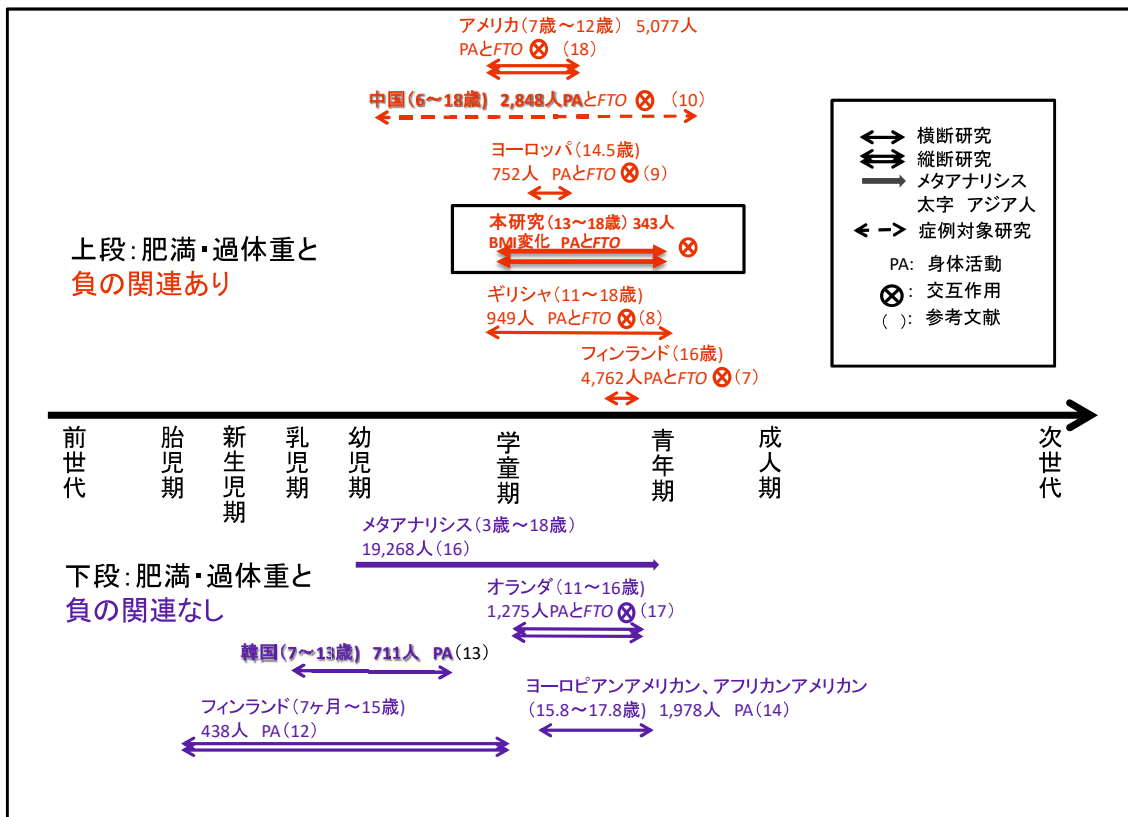


図2 諸外国における身体活動量と FTO 遺伝子と肥満・過体重との関連

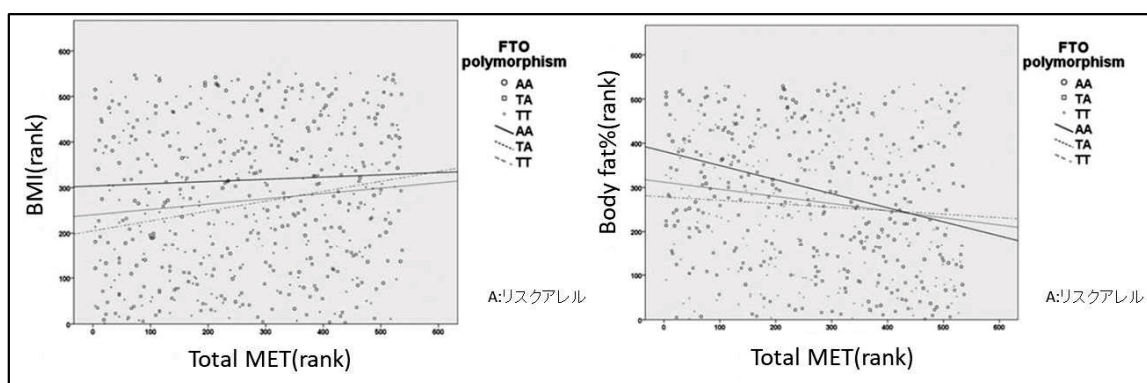


図3 遺伝子型別による身体活動量と BMI 及び体脂肪率の関係 (Muc ら文献 19)

4-5. まとめ

成人では、*FTO* 遺伝子リスクアレルを保持している人でも身体活動を増加させることで肥満を予防できることが多数の国内外の報告でわかっている。子どもの研究では、国外でも対象年齢の幅や身体活動の測定方法が異なり、その結果は一致していない。第4章では、第3章で得られた結果から、中学生の年代にみられた *FTO* 遺伝子リスクアレルが BMI に及ぼす影響は、身体活動で減弱されるのかを明らかにすることが課題であった。

青年期の子どもを対象に、身体活動量と *FTO* 遺伝子型判定、身体計測を行い、縦断調査を行った結果、以下のような結論を得た。

- (1) 男性で、BMI 変化に対する *FTO* 遺伝子リスクアレルと身体活動量の交互作用がみられたことから、身体活動は *FTO* 遺伝子リスクアレルの影響を弱め、BMI の増加を減弱させることがわかった。
- (2) 男性で、リスクアレルのホモ接合体を持っている遺伝子型 (AA) では、身体活動をするほど BMI-SDS の増加を減弱させることがわかったが、BMI の増加では同様にみられなかったことから、サンプル数が少ないことが原因ではないかと推察された。
- (3) 男性で、リスクアレルのホモ接合体を持っていない遺伝子型 (TT) では、身体活動をするほど BMI の増加がみられたことから、これらのグループでは、筋肉量が増えるなど、リスクアレルのホモ接合体を持っている遺伝子型 (AA) とは異なった体組成の影響がみられるのではないかと推察された。

参考文献

1. Cole TJ, Green PJ. Smoothing centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11:1305-19.
2. Inokuchi M, Hasegawa T, Anzo M, et al. Standardized centile curves of body mass index for Japanese children and adolescents based on the 1978-1981 national survey data. *Ann Hum Biol* 2006;33:444-53.
3. Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, et al. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:885-91.
4. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and Long Forms, November 2005. https://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiOk43nu8vSAhUrw1QKHdYdDm8QFggiMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffile.PostFileLoader.html%3Fid%3D56f92d66615e27d49a658031%26assetKey%3DAS%253A344600888791041%25401459170662924&usg=AFQjCNFu86dTe_OuPW0-puYIPhGnZbyAhw&sig2=tXaRGt3WqQRGAQcvEIwk9A. (アクセス 2021 年 6 月 25 日).
5. Wang L, Hirayasu K, Ishizawa M, et al. Purification of genomic DNA from human whole blood by isopropanol fractionation with concentrated NaI and SDS. *Nucleic Acids Res* 1994;22:1774-5.
6. Korenaga Y, Naito K, Okayama N, et al. Association of the *BCRP* C421A polymorphism with nonpapillary renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2005;117:431-4.
7. Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proenc_a C, et al. Combined effects of *MC4R* and *FTO* common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med* 2009;85:537-46.
8. Scott RA, Bailey ME, Moran CN, et al. *FTO* genotype and adiposity in children: Physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1339-43.
9. Ruiz JR, Labayen I, Ortega FB, et al. Attenuation of the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: The HELENA study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:328-33.
10. Xi B, Wang C, Wu L, et al. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2011;173:1256-62.
11. Hakanen M, Ratakari OT, et al. *FTO* genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical

- activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1281-7.
12. Lee HJ, Kim IK, Kang JH, et al. Effects of common *FTO* gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. *Clin Chim Acta* 2010; 411:1716-22.
 13. Liu G, Zhu H, Lagou V, et al. *FTO* variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Med Genet* 2010;11:57.
 14. Muñoz-Yáñez C, Pérez-Morales R, Moreno-Macías H, et al. Polymorphisms *FTO* rs9939609, *PPARG* rs1801282 and *ADIPOQ* rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genet Mol Biol* 2016;39:547-53.
 15. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: A meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med* 2011;8:e1001116.
 16. Liem ET, Vonk JM, Sauer PJ, et al. Influence of common variants near *INSIG2*, in *FTO*, and near *MC4R* genes on overweight and the metabolic profile in adolescence: The TRAILS (Tracking Adolescents' Individual Lives Survey) Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:321-8.
 17. Richardson AS, North KE, Graff M, et al. Moderate to vigorous physical activity interactions with genetic variants and body mass index in a large US ethnically diverse cohort. *Pediatr Obes* 2014;9:e35-46.
 18. Shibata A, Oka K, Nakamura Y, et al. Prevalence and demographic correlates of meeting the physical activity recommendation among Japanese adults. *J Phys Act Health* 2009;6:24-32.
 19. Muc M, Padez C, Manco L. Influence of physical activity on the association between the *FTO* variant rs9939609 and adiposity in young adults. *Am J Hum Bio* 2015;27: 734-8.
 20. Hardy R, Wills AK, Wong A, et al. Life course variations in the associations between *FTO* and *MC4R* gene variants and body size. *Hum Mol Genet* 2010;19:545-52.
 21. Shinozaki K, Okuda M, Hinoda Y, et al. Fat-mass and obesity-associated gene variant and changes of body mass index from ages 3 to 13 years. *Obes Res Clin Pract* 2013;8:e382-7.
 22. Arundell L, Ridgers ND, Veitch J, et al. 5-year changes in afterschool physical activity and sedentary behavior. *Am J Prev Med* 2013;44:605-11.
 23. Nilsson A, Andersen LB, Ommundsen Y, et al. Correlates of objectively assessed

physical activity and sedentary time in children: A cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *BMC Public Health* 2009;9:322.

24. Wickel EE, Issartel J, Belton S. Longitudinal change in active and sedentary behavior during the after-school hour. *J Phys Act Health* 2013;10:416-22.
25. Brodersen NH, Steptoe A, Boniface DR, et al. Trends in physical activity and sedentary behaviour in adolescence: Ethnic and socioeconomic differences. *Br J Sports Med* 2007;41:140-4.
26. Yoshitake N, Okuda M, Sasaki S, et al. Validity of self-reported body mass index of Japanese children and adolescents. *Pediatr Int* 2012;54:397-401.

第5章 結言

5-1. 本研究で得られた結果とまとめ (図1)

学童期の子どもの総食物繊維摂取量は、肥満およびコレステロール高値のリスク低減に有効で現在の小児の目標量を支持する結果となった。更に、幼児期から青年期にかけて *FTO* 遺伝子リスクアレルの影響が強く表れることは国外の報告と同様の結果であったが、青年期の子どもの身体活動が *FTO* 遺伝子リスクアレルの影響を弱めたことから、この時期の身体活動量が肥満リスク低減に有効であることがわかった。食物繊維摂取量に関しては目標量に達していない人たちが多かったことから、どのようにして食物繊維摂取量を増やしたら良いか、身体活動量も食事と同様にその改善を目指すために生活習慣の変容が必要である。食事と身体活動を一体化して取り組むために適した方法はどのようなものかを公衆衛生学的アプローチとして検討する余地がある。

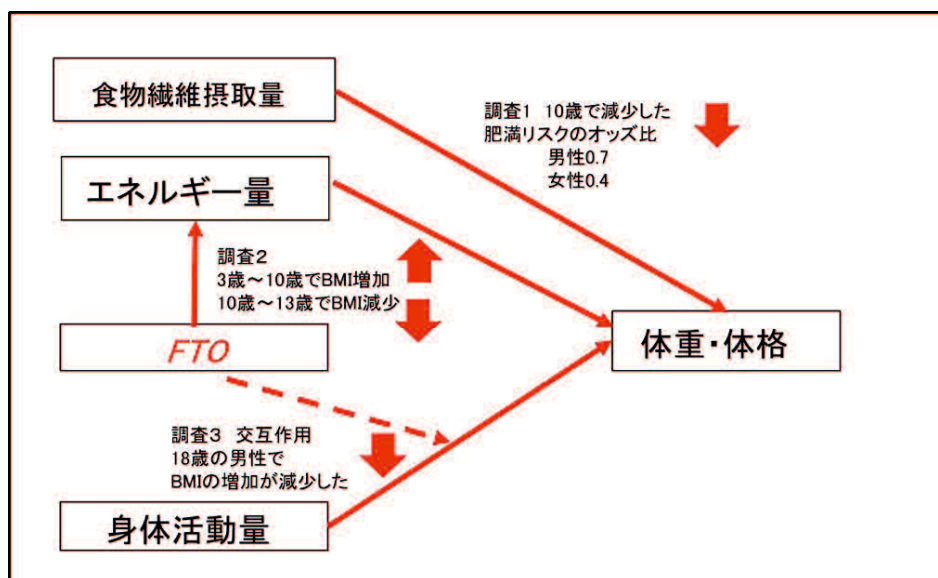


図1 本研究で得られた結果とまとめ

5-2. 今後の研究の方向性

5-2-1. 小児肥満のハイリスクアプローチ及びポピュレーションアプローチ

ハイリスクアプローチとは、健康障害を引き起こすリスクが高い者（ハイリスク者）に対して、そのリスクを下げる働きかけをして健康障害を予防する方法をいう。ハイリスクアプローチは個人を特定した取り組みができ、その個人に対しては一定の効果が期待されるが、集団全体からみたインパクトは限られていることが指摘されている。一方、ポピュレーションアプローチは、集団に対して健康障害へのリスク因子の低下を図る方法で、集団全体への早い段階からのアプローチにより影響量も大きくなり、多くの人々の健康増進や疾病予防に寄与しうる利点がある。

1. 学校給食によるポピュレーションアプローチ

肥満の子どもが増加しているアメリカの学校給食は、フライドチキンやフライドポテト、ホットドッグなど自由に食べたいものを選んで食べているという現実がある。一方、日本の子どもたちは給食で1日1食は、適切な栄養摂取ができるように考えられている。平成26年に全国12県の1,190人（各県の8～9歳の小学3年生、10～11歳の小学5年生、13～14歳の中学2年生を約30人抽出）の子どもを対象として、食事記録法による食事調査、食生活の状況に関する質問票調査、身体測定を実施した(1)(2)。男性、女性ともに小学3・5年生及び中学2年生で、食事摂取基準の目標量又は推定平均必要量と実際の摂取量を比較した場合、食塩、脂質及び食物繊維で目標量または推定平均必要量に適合していない人が多かった。食物繊維は特に中学2年生で摂取量が不足していることがわかった。また、「学校給食のある日」と「学校給食のない日」とで比較を行ったところ、食物繊維摂取量が「学校給食のある日」の方が多く（その差は、小学3年生で2.2g/日、小学5年生で2.8g/日、中学2年生で2.3g/日多い）、学校給食が児童生徒の栄養改善に寄与していることがわかった(図1)。

本研究の小学5年生の児童たちの食物繊維摂取量は男性で8.8g～14.4g/日、女性で8.0g～13.3g/日で、目標量の13g/日より少ない人たちが多かったが、食物繊維摂取量は用量依存的に肥満予防の影響がみられたため、より食物繊維摂取量を増やすために食育アプローチを検討した方が良いかもしれない。家庭でも学校給食のように豆類、野菜や果物、きのこ類などを組み合わせたメニューを1品でも取り入れることで食物繊維摂取量を増やすことができるかもしれない。例として、豆類（食物繊維総量：納豆約3.0g/1パック50g、木綿豆腐半丁約0.5g/100g）、根菜類（食物繊維総量：ごぼう約5.7g/100g、かぼちゃ約2.8g/100g、にんじん約2.7g/100g、れんこん約2g/100g）や果物（食物繊維総量：アボカド約2.6g/1食あたり50g、グリーンキウイフルーツ約2.6g/1食あたり100g、パイナップル約1.2g/1食あたり100g、バナナ（生）約1.1g/1食あたり100g、バレンシアオレンジ約0.8g/1食あたり

り 100g)、きのこ類（食物繊維総量：しめじ約 3.3g/1パック 100g、しいたけ約 0.5g/個）、食物繊維の多い主食（食物繊維総量：発芽玄米ごはん約 2.7g/茶碗 1 杯 150g、3 割炊き大麦ごはん約 2.3g/茶碗 1 杯 150g、玄米ごはん約 2.1g/茶碗 1 杯 150g）を増やす食事を推奨する（すべて食品成分表を元に計算）(3)。特に主食は、一回に食べる量が多いため手軽に食物繊維摂取量を増やすことができる。(1) (2)。先に述べた調査に参加したいくつかの学校では、給食に大麦を入れたご飯を提供していたところもあり、これは食物繊維摂取量を増やすのに有効な手段の一つである (2)。学校給食でも野菜や果物だけでなく、精製されていない穀類の摂取を増やすことが推奨される (2)。学校給食を実施している国公立小学校、中学校は全体で 95.2%であったが (4)、実施されていない学校については学校給食に準じた対策が必要と思われる。また、自閉症スペクトラム障害をもつ子どもたちは食嗜好の偏りがみられ (5)、野菜が苦手な子どもが多い。その理由として、触感や匂い等の感覚が苦手であることが挙げられ、そのような子どもたちのきめ細やかな対応が必要となることが推察される。

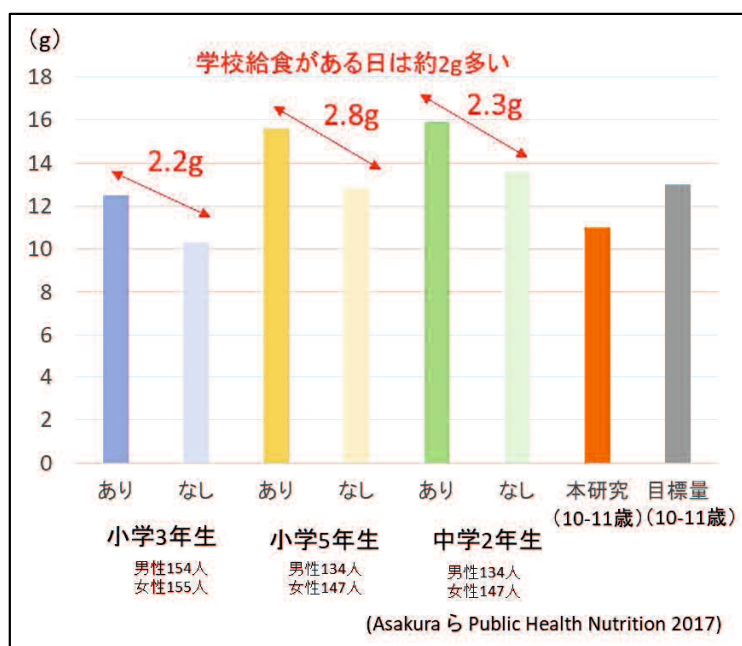


図 2 学校給食あり、なしの 1 日あたりの食物繊維摂取量の比較

2. 食品表示の政策的ポピュレーションアプローチ

JAS 法、食品衛生法及び健康増進法の食品の表示に関する規定を統合した「食品表示法」（平成 25 年法律第 70 号）と、同法に基づいて定められた「食品表示基準」（平成 27 年内閣府令第 10 号）が平成 27 年 4 月 1 日から施行されている (6)。

栄養成分は、たんぱく質、脂質、炭水化物及びナトリウム（食塩相当量）の量、及び熱量としている。推奨表示として、飽和脂肪酸の量、食物繊維の量の2つの項目が掲げられている。国民全体が食品表示を意識し、自ら食品を選択できる食育を行っていくために、食物繊維は大人だけでなく、子どもたちの健康にも良い影響を与えるものとわかるように積極的に表示されることを推奨する。

3. 身体活動と生活習慣に対するポピュレーションアプローチ

「日本の子供・青少年の身体活動に関する報告 2016」(The 2016 Japan Report Card on Physical Activity for Children and Youth)によると、東京都教育委員会(2012)が実施した平成23年度東京都児童・生徒の日常生活活動に関する調査で、東京都の児童・生徒の1日の平均歩数は、小学生で約11,000歩/日、中学生で約9,000歩/日、高校生で約8,000歩/日であった(7)。歩数は、学年が上がるにつれて減少し、男性よりも女性は少なかったと報告している。他の国内での調査では、中学生や高校生において、3メッツ(目安となる身体活動:普通歩行)以上の身体活動の多くは、運動部の所属あるいはスポーツの習い事で有意に高いことがわかった(8)。通学手段に関しては(北海道、東北、関東、北陸・中部、近畿、中国・四国、九州のスクールバスを導入している自治体で協力を得られたところに調査を依頼)、中学1・2年生で、自転車48.3%、徒歩のみ33.1%、車27.3%、バス23.4%、その他0.9%であったとの報告や(9)、インターネットを利用した高校生600人を対象とした調査(日本全国の高校生約377万人のモニター母集団から抽出し本人が回答)では、電車が45.2%、自転車が31.2%、バスが9.8%、徒歩のみが8.0%、自動車が5.0%、バイクが0.8%であったとの報告もみられる(10)。国内の中学生、高校生の通学に関しては、自転車を利用した生徒が多いことが推察される。

学童期以降の身体活動は、中強度以上の運動を1日60分以上行うことが国際的にも推奨されているため、1日に60分という時間は一つの目安になる。WHOでは、5~17歳を対象とする身体活動ガイドラインで、少なくとも1週間を通して、1日平均60分以上の中強度から高強度の身体活動を取り入れ、特に高強度の運動(主に有酸素性身体活動で筋肉・骨を強化)を少なくとも週3日は取り入れるべきであるとしている(11)。

部活動を行っていないなど運動量が減る子どもたちには、運動部への加入やスポーツの習い事も推奨するに加え、学校の休み時間の過ごし方など、学校内で身体活動量を増加する方策が重要である(8)。また、通学程度の自転車の身体活動量は約4~7メッツであることから、自転車を利用する生徒が多いことは望ましいことである。生活環境等を考慮すると、通学で身体活動量を増加させることは難しいかもしれないが、バスや車を利用している生徒には、自転車と徒歩を組み合わせた通学も1つの手段として推奨する。

4. 社会環境へのポピュレーションアプローチ主に身体活動に着目した場合 -

国内の体力運動能力の調査では、成人のスポーツ習慣と小学生時に運動を楽しんでいると感じていたことには強い相関が認められ、小学生時に運動を楽しんでいると感じた子供には、未就学時の外遊び回数が多いことが指摘されている。このことから、未就学を含む小学生までの運動習慣作りは、子供の体力向上はもとより、成人以降のスポーツ習慣や高齢期以降の健康の保持にも大きな影響を及ぼすものである（スポーツ庁 幼児期からの運動習慣形成プロジェクト令和4年度概算要求主要事項より）(12)。スポーツ庁では、幼児期からの運動遊び普及事業の実施として「子どもたちの運動量を確保するための、子どもたちが継続的に多様な運動遊びを経験できる環境の充実：例として運動遊びクラブの創設など」を挙げている。社会環境としては、地方自治体で、このように子どもたちが身体を動かすことができる環境を整え、それらを運営するスタッフや子どもたちの遊びを指導、見守るスタッフの育成、強化が今後期待される。例えば、宇部市を例に挙げると、屋内では俵田翁体育館、西部体育館、UPR スタジアムなどの大規模な施設がある。幼児などを対象とした運動遊びクラブなどを創設し、保育時間後など、市民であれば無料で誰でも参加できるなどのしくみを作るのも1つの手段かもしれない。

5. オンラインでのアプローチ

子どもだけでなく保護者、保育者へのアプローチも取り入れて成功した事例として、中国系アメリカ人の子どもの肥満予防を目的としたオンラインでの行動プログラム介入研究が挙げられる（子ども12～15歳、54家族）(13)。この介入研究で、子どもたちのウエスト・ヒップ比と拡張期血圧が有意に低下し、野菜と果物の摂取量と運動量が増加した。開始から2か月後、6か月後、8か月後の3回（15分）の保護者へのインターネットセッションでは、思春期の子供の問題点、食習慣や身体活動を向上させるための家族や子どもたちの楽しい活動のヒントを紹介した。保護者は、買い物や食事の準備に思春期の子どもを参加させることが奨励された。食事や運動などの行動を改善するために、保護者と子どもたちに、毎週、現実的な目標と計画を立てることを指導された。このオンラインのプログラムは、健康的なライフスタイルを維持するために必要なスキルを身に付け、セルフエフィカシーを高めることができる内容にした。栄養情報は米国栄養士会が開発したフードピラミッド、ビッグスリー、ポーションサイズ、ミールプランニングなどを、健康的なライフスタイルに関する情報は、米国心臓協会が開発したHeartPowerなどを改変して、介入カリキュラムとして使用した。また、子どもたちは、Joslin Dietary Associationが開発した一般的な中華料理に特化した食事調理ソフトウェアプログラム（The Wok）を使用し、参加者は、料理を作ると栄養情報を確認することができた。インターネットでの情報提供はテキスト、グラフィック

ス、コミック、ボイスオーバーが含まれており、自宅、図書館、コミュニティセンターからプログラムにログオンすることができた。身体活動のプログラムは非競争的な活動（例：ダンス、早歩き）、休み時間や家でできる活動の種類を学び、テレビを見る代わりに方法も学んだ。また、活動レベルをモニターするために、歩数計を受け取り、オンライン活動日誌に平均歩数や果物・野菜の平均摂取量を入力することができた。これらの数値は、被験者の進捗状況を示す 2 つのグラフィックに変換され、オンラインでいつでも確認できる環境が整備してあった。この研究では、より長期的な介入の効果がわからないが、肥満のリスクが高く、健康的なライフスタイルを促進するプログラムへのアクセスが限られている他の少数民族にも適用できるとしている。

食生活及び身体活動は、幼児期からの望ましい習慣を身に着けることが重要であると考えられる。これは、小児期ひいては成人の肥満予防に繋がる可能性があるためである。介入時の年齢が若いことは、短期的にも長期的にも肥満予防にポジティブな結果をもたらすことが報告されている（14, 15）。保護者、保育者は幼児期及び小児期の肥満予防に強く影響力があり（16, 17, 18）、これは子育ての習慣やルールだけでなく、子どもがさらされる環境や親の行動習慣を子どもが取り入れることも含まれている（19-23）。そのため、家族の生活習慣や知識が鍵となってくる。上述したオンラインベースの行動プログラムは、現代のオンライン社会で実用可能な方法であり、地方自治体などが、このようなポアプローチを取り入れ、幼児期の子どもたち（年中や年長など）とその保護者を対象に実施することで、小児期ひいては成人肥満の有効な予防アプローチとなるかもしれない。

6. 諸外国のポピュレーションアプローチ

WHO が「食事・身体活動・健康に関する世界戦略」の実施状況をモニタリングするために開発した概略モデルは、小児肥満予防のための実施構造の基礎となり得る（24）（図 3）。実施構造は、支援的な環境、政策、プログラムがどのように集団の行動変化に影響を与え、より長期的な環境、社会、健康、経済的利益をもたらすかを説明することを目的としている。主要なステークホルダーは、国、地域、地方レベルの政府、非政府組織や市民社会、学术界、民間企業である。厚生労働省は、パートナーシップの調整において重要な役割を果たす。効果的な集団予防は、健康的な行動を支援するための環境変化（すなわち、健康的な選択を容易にする構造変化）をもたらす上流、中流、下流のアプローチを適切に組み合わせることによって実現される。社会生態学のアプローチ（上流）は、経済的、社会的、物理的（建築物や自然）環境の形成を目指し、ライフスタイルアプローチ（中流）は、行動に直接影響を与える（エネルギー摂取量の削減や身体活動の増加）ことを目指し、医療サービスアプローチ（下流）は医療サービスや臨床介入をサポートすることを意味する。

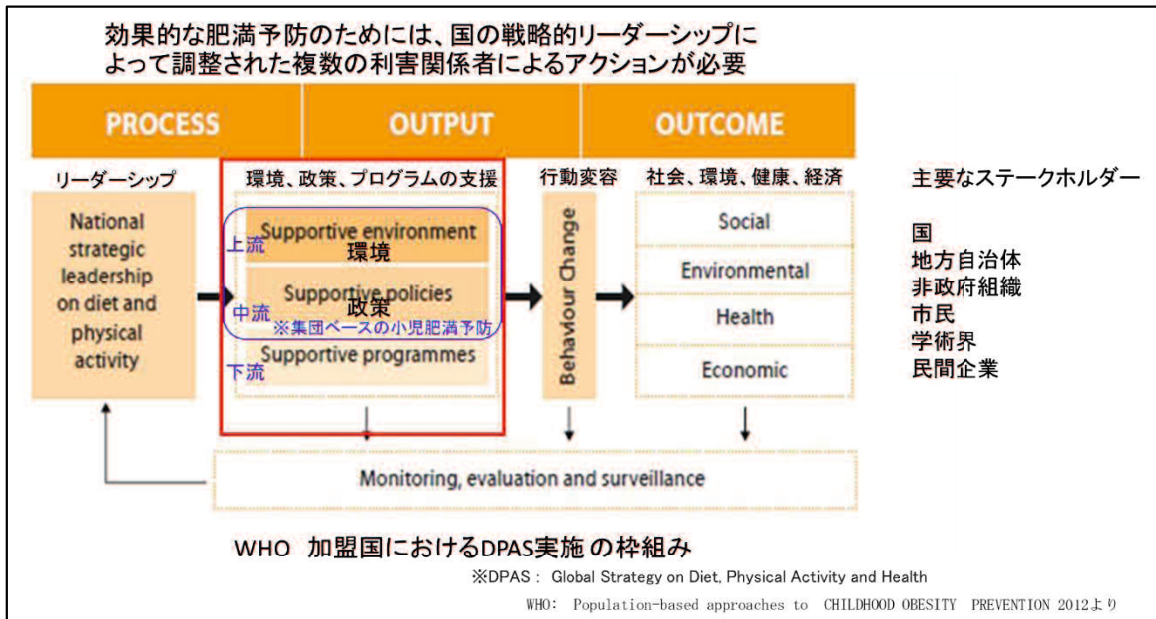


図3 WHOの加盟国におけるDPAS実施の枠組み(24)

「上流」の環境アプローチによる肥満予防は、主に、食環境、身体活動環境、であり、人々の行動に間接的に影響を及ぼすものである。対象となるのは、食環境に影響を与える、農業、食品加工、食品流通、マーケティング、小売、フードサービス部門などのと、身体活動環境に影響を与えるインフラ、交通、教育、社会経済環境に影響を与える税制、雇用、教育、住宅、福祉などが含まれる。

「中流」は、主に国民の食事と身体活動の行動パターンを改善することを目的としている。「中流」のアプローチは、通常、食事と身体活動の行動を変えるよう個人に動機付けるプログラムやソーシャルマーケティング、教育、などを対象とする。このような環境には、保育園、幼稚園、学校、コミュニティやレクリエーション施設、家庭を含む。

「下流」のアプローチは、一般に、保健サービスや医療（臨床）介入を支援することである。これらは通常、集団ベースではなく個人ベースでの取り組みとなる。

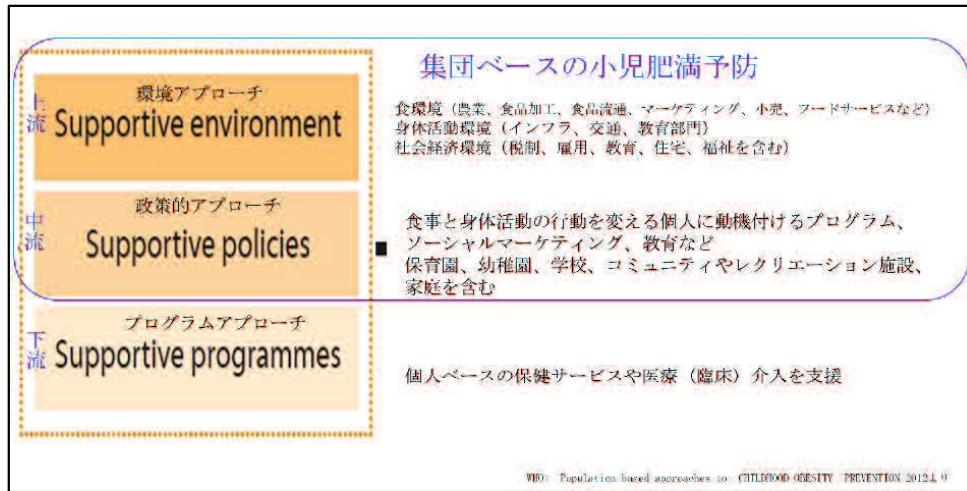


図4 集団ベースの小児肥満予防 (24)

諸外国の具体的な政策と取り組みは様々なものがある。政策アプローチが多くあるが、例えば人材育成や信号機の色で示すような3種類の色の栄養表示、大規模なイベント実施などのソーシャルマーケティングが挙げられ、環境アプローチとしては、食品添加物の制限を法律で定めたり、車両通行止めにして車の利用を禁止したりという例がある（表1）。地域密着型介入として、教育プログラムの介入や知識や情報交換のためのプラットフォームの作成、学校給食の介入などがある（24）。

表1 諸外国の小児肥満対策の具体的な政策と取り組み

カテゴリー	主要な実施者	プログラム名	メインアクション
Workforce capacity	カリブ食糧・栄養研究所	学校を拠点とした行動療法による糖尿病およびその他の慢性疾患の予防	健康的な食事と身体活動の概念を学校のカリキュラムに導入するための教師のトレーニング 人材育成
Policies influencing food environments	オーストラリア、ニュージーランド	交通信号(色)による栄養表示	製品に含まれる脂肪、飽和脂肪、糖分、塩分の相対的なレベル(低、中、高)を信号機による 栄養表示(色)
Policies influencing food environments	オーストラリアのクイーンズランド州	フードサービス政策「A Better Choice」	政府運営施設で提供される食品やノンアルコール飲料を栄養価によって「緑」(ベストチョイス)、「アンバー」(慎重に選択)、「レッド」(制限)の3つのカテゴリーに分類 栄養表示(色)
Policies influencing food environments	デンマーク	(トランス脂肪酸の制限)	食用の食品に含まれるトランス脂肪酸の含有量を2%に制限する法律が制定 食品添加物の制限
Physical activity policies	コロンビアの首都ボゴタ	身体活動の推進「Ciclovia」	日曜日と祝日の午前7時から午後2時まで、特定の道路や大通りを車両通行止めにして、自転車や徒歩などの身体活動を促進するもの 身体活動推進
Social marketing campaigns	ブラジルのサンパウロ州	The Agita São Paulo programme	1週間のうち毎日少なくとも30分間、中程度から強度の身体活動を行うアクティブなライフスタイルを採用するよう人々に奨励。幅広い組織とのパートナーシップを含め、多部門にわたるアプローチを採用。大規模なイベントには多くの参加者が集まり、各機関のパートナーとの多くの継続的な活動につながっている 大規模なイベント実施
Community-based interventions	フランスでプログラムが開始	EPODE (Ensemble Prevenons l'Obésité Des Enfants/Together Let's Prevent Childhood Obesity)	あらゆる社会経済グループのニーズに合わせた健康的な生活習慣の段階的な学習と経験、そしてコミュニティの関係者が効果的かつ持続可能な行動を実施できるようにする長期プログラムの介入 教育プログラム介入
Community-based interventions	オーストラリア、フィジー、ニュージーランド、トンガ	Pacific Obesity Prevention in Communities (OPIC) プロジェクト	健康的な食事と身体活動を促進するコミュニティ能力を構築するための合意された行動計画を策定 教育プログラム介入
Community-based interventions	オーストラリア	The Collaboration of Community-based Obesity Prevention Sites (CO-OPS Collaboration)	地域密着型の様々な取り組みから得られた教訓を特定・分析 地域密着型の肥満予防の取り組みを成功させる要素を特定し、得られた知識を他の地域と共有 運用フレームワーク、互いに学び合うシステム、誰にとって、なぜ、何が有効かについてのアドバイス、知識の変換と交換のためのプラットフォームが提供される。 運用フレームワーク 知識交換のためのプラットフォーム
Community-based interventions	オーストラリア	地域まるごと肥満予防実証プロジェクト Romp & Chomp	5歳未満の子どもの健康的な食事と活発な遊びを促進。 教育プログラム介入
Community-based interventions	北インド	(低コストの栄養・ライフスタイル教育介入)	男女共学の学校の11年生の青少年を対象に栄養教育の講義、身体活動の促進、訓練を受けた栄養士による個別カウンセリング、学校食堂での健康的な食品の選択肢の増加、教師や保護者の関与 教育プログラム介入
Community-based interventions	北京	(学校ベースの栄養教育と身体活動への介入)	北京の都市部にある2つの小学校が3年間介入に参加 保護者への教材の提供、生徒への小児肥満に関する座学、身体活動の要素、そして学校での学期ごとの保護者への太りすぎや肥満の健康への影響、フードピラミッド、健康的なライフスタイルの要素(定期的な身体活動、バランスのとれた食事、テレビ視聴やコンピュータ使用の削減)に関する講義 教育プログラム介入
Community-based interventions	ジャマイカ	(学校給食プログラム)	4~6歳を対象とした学校給食プログラムの試行 学校給食の介入

7. ハイリスクアプローチ

ハイリスクアプローチとしては、主に小集団を対象とした指導と個別指導が挙げられる。どちらも、ポピュレーションアプローチと同様で望ましい生活習慣（運動、食事、睡眠など）を身に着けるための本人への指導と、保護者、保育者向けのアプローチが重要となってくる。

運動に関しては、学校での教育に加えて運動教室の開催等により運動する機会を増やすなどの工夫が必要である。児童期には、毎日 60 分以上、身体を動かすことが重要であるが、強制性は習慣を妨げるため、主体性を促す「日常のしかけ」を意識することが大切である。1 日 60 分以上を最初から目指すのではなく、1 日 10 分程度今よりも運動を増やすことを促し、体育授業での取り組みを日常のしかけに生かすことが望ましい。先に述べた、通学手段に関しては、バスや車を利用している生徒には、自転車と徒歩を組み合わせた通学から始めてみることを推奨する。

食事に関しては、高食物繊維、低糖質、高たんぱく質、の食品構成を考える。福島県では、バランスよく食べるためのランチョンマットも利用している。糖質の摂りすぎは肥満になりやすいため適量を把握するために計量を勧め、子どもにわかりやすいように手ばかり栄養法を利用しても良い。たんぱく質は、筋肉や結合組織などの構成成分として生理機能に重要な役割を果たしているため、良質なもの（加工食品に偏らず、卵類、肉類、魚介類、豆類）を勧め、副菜となる野菜類、海藻類、きのこ類は嵩により満足感を与え、更に食物繊維も豊富なためエネルギー過剰摂取を防ぐ。果物や野菜はジュースでは代用しない。小児肥満の食事傾向から、野菜類、魚介類、大豆・大豆製品類の摂取が不足しがちなのでこれらの食品をおいしく食べられるように献立の工夫を伝え、積極的に摂る習慣を身に着けるようにする。おやつは子どもにとって楽しみの一つであるため禁止せず、食べる時間、種類、量を考え、自分選択できるようにする。加工されていないおやつ、例えば果物やイモ類、玄米や大麦ご飯のおにぎりなどはビタミン・ミネラル類、食物繊維も含まれているため推奨する。適切な睡眠時間を確保し、早寝・早起きをして、朝ごはんを食べる習慣は肥満予防になることが海外でも報告されている（25）。東京都葛飾区は、早寝・早起きをして、朝ごはんを食べる習慣を目標としたカレンダーも作成しており、生活習慣向上の取り組みも行っている。これらは、ポピュレーションアプローチでもハイリスクアプローチでも利用できるツールとして参考にしたい。

8. 国内での小学生以上を対象とした事例

国内では、福島県が積極的に肥満対策を行っているため参考にしたい。東日本大震災後、屋外活動の制限等に伴う運動不足が生じ、肥満傾向児の出現率が全国に比べて高い状況が続いている。そのため、福島県教育庁健康教育課肥満解消チームが肥満傾向児の減少に取り組んでいる。福島県の「学校における肥満ガイドライン」を例にすると（図5）、実態把握（健診結果など）、計画の策定（食育計画や肥満指導計画など）、計画に基づく指導、評価と指導・支援の継続、改善という流れで肥満対策を行っている。ポピュレーションアプローチとしては、自分の健康状態を把握するために自分手帳を持ち児童生徒一人ひとりが自分の健康に関心をもつ工夫がされている（図6）（26-27）。この自分手帳は、「食生活のページ」や「運動のページ」が設けてあり、小学校1年生から高校3年生までの12年間、自分の健康状況、体力状況、食生活状況を継続して記録し、学校での保健指導や体育指導の対応を生かしながら生活習慣の改善に取り組むことを目的としている。このように、「自分の健康は自分で管理する」という意識を小児の時から身に着けることで小児肥満も予防でき、そのためには、学校での教育、家庭との連携、地域の人々の意識、連携は重要となってくる。



福島県教育委員会 HP より

図6 福島県の学校における肥満対応の進め方（26-27）



【自分手帳の記入時期・活用の例】

予防接種を受けた時 健康診断の時
 発育測定の時 家庭科の授業の時
 食生活のめあて作成の時
 朝食について見直そう週間運動の時
 体力・運動能力調査の時
 保健授業の時 など

「食生活」のページの活用例

「食生活のめあて」(表裏表4-9)

「食生活のめあて」は、授業前後、発酵、保健科が共通理解を深め、一歩一歩進んで食生活のめあてに結びつけることができます。「めあてもまっす」食生活科「めあて」授業、発酵に合わせた新しい食生活の活用例を示しています。

「食生活のめあて」の活用例

「食生活のめあて」の活用例

「食生活のめあて」の活用例

「食生活のめあて」の活用例

「運動」のページの活用例

「体力・運動能力調査結果」・「各科目の運動の変化」の活用例 (表裏表3-2)

① 毎年度様々な種類の測定により、体力・運動能力の伸びを把握することができます。
 ② 5年生から、従来の「体力・運動能力」に加え、「体力・運動能力」を測定することにより、体力・運動能力の伸びを把握することができます。
 ③ 各年度の運動能力調査結果が、各学年の運動能力の伸びを把握することができます。
 (体力・運動能力調査結果については、最終の表裏表3-2を参照してください。)

「運動の記録」の活用例 (表裏表4-4)

① 各年度の運動能力調査結果を、各学年の運動能力の伸びを把握することができます。
 ② 各年度の運動能力調査結果を、各学年の運動能力の伸びを把握することができます。

学年	5年生	6年生	7年生	8年生	9年生
体力	100	110	120	130	140
運動能力	100	110	120	130	140

「運動の記録」の活用例

学年	5年生	6年生	7年生	8年生	9年生
体力	100	110	120	130	140
運動能力	100	110	120	130	140

福島県教育委員会 HP より

図7 福島県の児童生徒の自分手帳 (26-27)

9. 公衆衛生的アプローチのまとめ

本研究結果から提案する環境アプローチとして、食環境では食物繊維が多く含まれているなどわかりやすい栄養表示をしたり、身体活動環境では、保護者や保育者の意識改革で車を使用しないで自転車や徒歩で通勤する日をつくることなどが挙げられる（図 8）。子どもに関しては、バスや車を利用している生徒には、自転車と徒歩を組み合わせた通学をする日を決める、などの施策が挙げられる。政策的アプローチとしては、保育園、幼稚園、学校では、給食で食物繊維の多いメニューの取り入れ、食育推進、身体活動では、非競争の遊びのプログラムの取り入れ、オンラインプログラムの取り入れなどが挙げられる。大学や研究機関は、プログラムの立案やアセスメントを行い、民間企業は資金支援や共同開発などを行うことが挙げられる。国や県、市などがリーダーシップをとり、環境アプローチ、政策的アプローチを実施し、社会環境や健康、経済がどのように変化するかをモニタリング、評価および調査するシステムを作ることがまず重要と考える。行政や、教育機関、民間企業が一体となって実施することが大切である（図 9）。

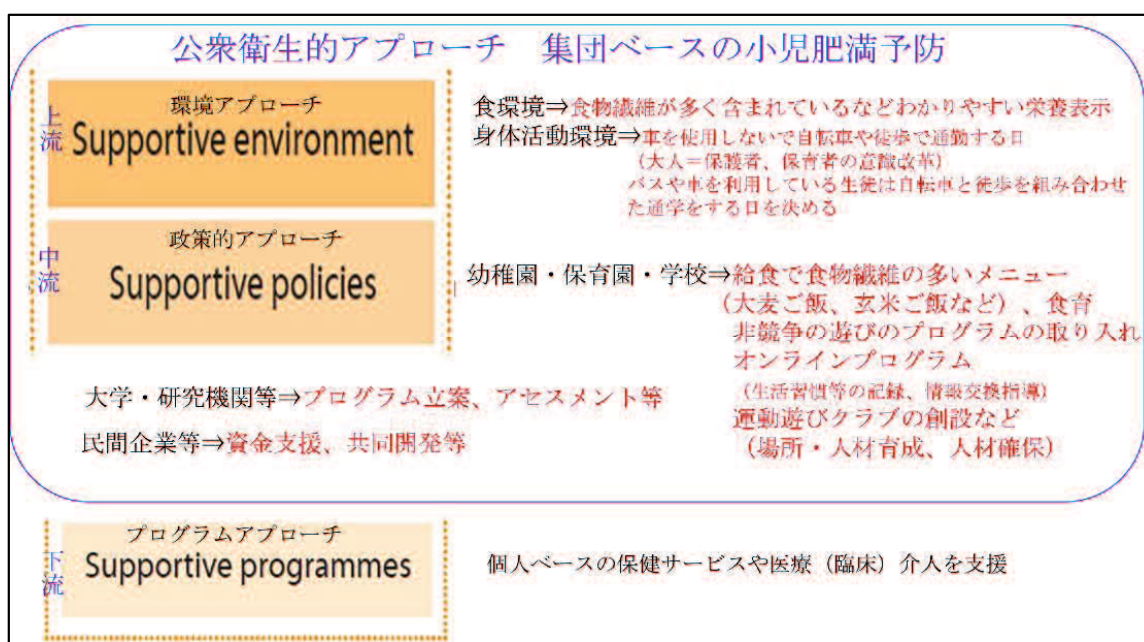


図 8 本研究結果から提案できる公衆衛生的アプローチ

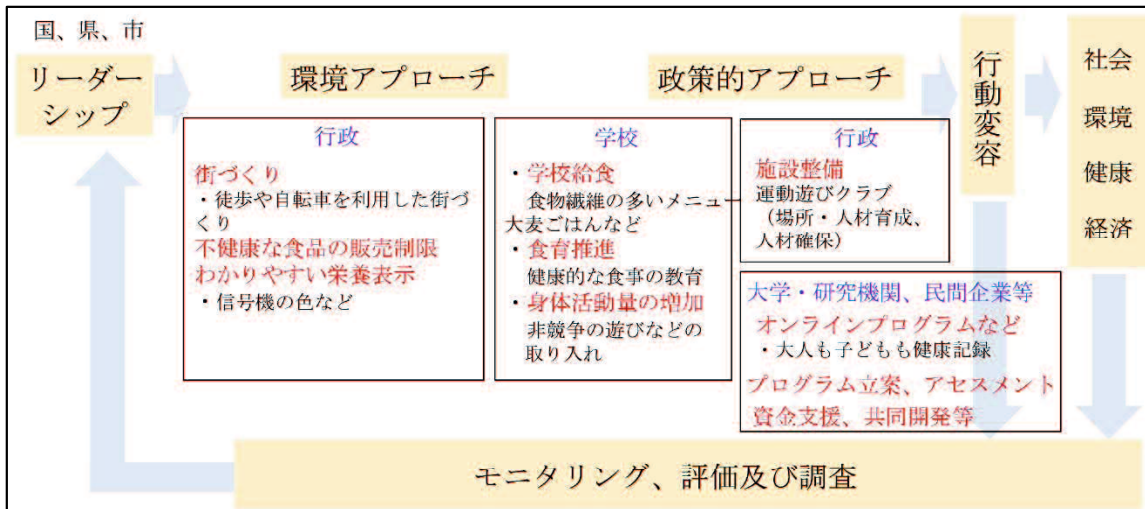


図9 小児肥満予防における公衆衛生的アプローチのまとめ

5-2-2. 今後の課題と展望

本研究でリスクアレルのホモ接合体を持っている遺伝子型では、身体活動をするほど BMI-SDS の増加を減弱させ、リスクアレルを持っていない遺伝子型では、身体活動をするほど BMI の増加がみられたことから、BMI だけでなく筋肉量と脂肪量も測定し、成長期の子ども達の遺伝子型による体組成の違いを把握することも今後の課題であろう。また多くの肥満遺伝子が存在する中で、本研究では *FTO* 遺伝子のみに着目して調査したが、他の肥満遺伝子との関連についても今後の課題である。

公衆衛生的アプローチの課題としては、実施構造の形成、地域密着型の具体的な取り組みについて、地域全体で考える必要があると考える。

男女、年齢によって差はあるものの、日本人の肥満者の割合は増加し続けており、トラッキング現象が起こる事実から、小児期における肥満対策は重要であることを示している。幼児期から青年期の肥満予防には大規模なポピュレーションアプローチが必要であり、地域保健・学校保健等の自治体の施策と連携した疫学研究が今後さらに必要となってくるだろう。また、遺伝子解析の発展から、今後肥満の遺伝マーカーや遺伝子と環境要因の交互作用を疫学研究で明らかにしなければならないだろう。特に、国内では子どもを対象とした疫学研究が遅れていることから、本研究で得られた結果を元に、更に公衆衛生的に有用なアプローチができることを目指して今後の研究に取り組んでいきたい。

参考文献

1. 文部科学省. 学校給食における児童生徒の食事摂取基準策定に関する 調査研究協力者会議 (令和 2 年 12 月) 学校給食摂取基準の策定について (報告) . https://www.mext.go.jp/content/20201228-mxt_kenshoku-100003354_01.pdf (アクセス 2021 年 6 月 25 日)
2. Asakura K, Sasaki S. School lunches in Japan: their contribution to healthier nutrient intake among elementary-school and junior high-school children. *Public Health Nutr* 2017;20:1523-1533.
3. 日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂) 文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会 報告 (令和 2 年 12 月) . https://www.mext.go.jp/content/20201225-mxt_kagsei-mext_01110_011.pdf (アクセス 2021 年 9 月 27 日)
4. 文部科学省. 平成 30 年度学校給食実施状況等調査について https://www.mext.go.jp/content/1413836_001_001.pdf (アクセス 2022 年 2 月 16 日)
5. 立山 清美・宮嶋 愛弓・清水 寿代. 平成 22 年度助成 浦上財団研究報告書 <https://www.urakamizaidan.or.jp/research/jisseki/2010/vol20urakamif-16tateyama.pdf> (アクセス 2022 年 2 月 16 日)
6. 内閣府. 平成 27 年内閣府令第十号 食品表示基準 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=427M60000002010> (アクセス 2021 年 9 月 28 日)
7. Active Healthy Kids Japan. 「日本の子供・青少年の身体活動に関する報告 2016」 (The 2016 Japan Report Card on Physical Activity for Children and Youth. (<http://activekids.jp/wp-content/uploads/2018/12/2016-Long-Japanese.pdf> (アクセス 2021 年 6 月 26 日)
8. 竹田良祐、今井大喜、鈴木雄太ら. 青少年の身体機能および体力を向上する身体活動・運動量および生活習慣・環境 - 都市部における検討 - . https://www.ssf.or.jp/Portals/0/resources/encourage/grant/pdf/2017/2017rs_20.pdf (アクセス 2021 年 9 月 27 日)
9. 東京学芸大学 平成 31 年度「少子化・人口減少社会に対応した活力ある学校教育推進事業」報告書 「小中学生の生活、健康・体力、学習に通学手段・時間が及ぼす影響 - 発達段階別比較 -」 (令和 2 年 3 月). https://www.mext.go.jp/content/20210302-mxt_syoto02-000007813_1.pdf (アクセス 2021 年 9 月 28 日)
10. 学研教育総合研究所. 高校生白書 Web 版. 2018 年 9 月調査「高校生の日常生活・学習に関する調査」 . <https://www.gakken.co.jp/kyouikusuken/whitepaper/h201809/chapter1/index.html> (アクセス 2021 年 9 月 28 日)
11. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979> (アクセス 2021 年

6月26日)

12. スポーツ庁 「令和4年度概算要求主要事項」
https://www.mext.go.jp/sports/content/20210928-spt_sseisaku01-000018164_11.pdf (アクセス2021年11月29日)
13. Chen JL, Weiss S, Heyman MB, et al. The Efficacy of the Web-Based Childhood Obesity Prevention Program in Chinese American Adolescents (Web ABC Study). *J Adolesc Health* 2011;49:148-154.
14. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, Armstrong R, Prosser L, Summerbell CD: Interventions for preventing childhood obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011,7(12):CD001871.
15. Reinehr T, Kleber M, Lass N, Toschke AM: Body mass index patterns over 5y in obese children motivated to participate in a 1-y lifestyle intervention: age as a predictor of long-term success. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1165-1171.
16. Salbin MA, Ford A, Hunt L, Jamal R, Crowne EC, Shield JP: Which factors are associated with a successful outcome in a weight management programme for obese children? *J Eval Clin Pract* 2007;13:364-368.
17. Bluford DA, Sherry B, Scanlon KS: Interventions to prevent or treat obesity in preschool children: a review of evaluated programs. *Obesity*;2007;15:1356-1372.
18. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. *Pediatr Clin N Am* 2001;48:893-907.
19. Jago R, Edwards MJ, Urbanski CR, Sebire SJ. General and specific approaches to media parenting: a systematic review of current measures, associations with screen-viewing, and measurement implications. *Child Obes*;2013;9(Suppl):S51-72.
20. Loprinzi PD, Trost SG. Parental influences on physical activity behavior in preschool children. *Prev Med* 2010;50:129-33.
21. Pearson N, Biddle SJ, Gorely T. Family correlates of fruit and vegetable consumption in children and adolescents: a systematic review. *Public Health Nutr* 2009;12:267-83.
22. Jago R, Sebire S, Lucas PJ, Turner KM, Bentley GF, Goodred JK, SteqartBrown S, Fox KR. Parental modeling, media equipment and screen-viewing among young children: cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3(4). doi:10.1136/bmjopen-2013-002593.
23. Nepper MJ, Chai W. Associations of the home food environment with eating behaviors and weight status among children and adolescents. *J Nutr Food Sci* 2015;S12(004). doi:10.4172/2155-9600.S12-004.

24. World Health Organization. Population-based approaches to childhood obesity prevention.
https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/WHO_new_childhoodobesity_PREVENTION_27nov_HR_PRINT_OK.pdf(アクセス 2021 年 11 月 29 日)
25. Smith KJ, Gall SL, McNaughton SA, et al. Skipping breakfast:longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1316-25.
26. 福島県教育委員会「学校における肥満対応ガイドラインと肥満対応資料例」
<https://www.pref.fukushima.lg.jp/uploaded/attachment/282872.pdf> (アクセス 2021 年 11 月 29 日)
27. 福島県教育委員会「ふくしまっ子児童期運動指針」
<http://www.pref.fukushima.lg.jp/uploaded/attachment/272657.pdf> (アクセス 2021 年 11 月 29 日)

謝辞

本研究の趣旨を理解し、回答にご協力頂きました周南市の対象者の皆様に心より感謝いたします。

また、子どもの食と元気づくり事業の周南市のスタッフの皆様には、多くの調整、調査票の配布および回収等にご協力頂きました。心から深謝いたします。

本研究の中心であった血液分析に際し、研究開始から担当頂きました岡山直子様、福田智子様、分析結果の評価についてご指導頂きました社会医療法人禎心会病院消化器内科・免疫センターセンター長日野田裕治様に深謝いたします。

本研究の実施にあたり、統計解析や食事調査票の評価等、ご協力頂きました東京大学大学院医学系研究科の佐々木敏教授に深謝いたします。

本論文の執筆にあたり、理工学研究科研究生在籍当時から、長きにわたり、ご指導ご鞭撻を賜りました創成科学研究科奥田昌之教授に心からお礼を申し上げます。本当にありがとうございました。

どんなときでも前向きで温かい言葉をかけて励まして下さりました、國次一郎様、杉山真一様、本田健様に心から感謝いたします。本当にありがとうございました。

最後に、父母、姉たちの支えと温かい励ましに心から感謝いたします。また、論文執筆にあたりよく理解を示してくれた5歳の心春、様々な我慢を受け入れてくれた2歳の悠誠に、心からありがとうを言いたい。

関連研究業績一覧

学会誌掲載論文（査読あり）

第1章

Keiko Shinozaki, Masayuki Okuda. The effects of fat mass and obesity-associated gene variants on the body mass index among ethnic groups and in children and adults. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; Volume 16, Supplement 3, pp. 588–595.

第2章

Annals of Nutrition & Metabolism 2015; Volume 67, Issue 1, pp.58–64.

Keiko Shinozaki, Masayuki Okuda, Satoshi Sasaki, Ichiro Kunitsugu, Mayumi Shigeta. Dietary Fiber Consumption Decreases the Risks of Overweight and Hypercholesterolemia in Japanese Children.

この論文は Karger Publishers に著作権があります。全文を転載させて頂いたことに感謝いたします。

第3章

Obesity Research & Clinical Practice 2014; Volume 8, Issue 4, pp. e382–e387.

Keiko Shinozaki, Masayuki Okuda, Yuji Hinoda, Naoko Okayama, Tomoko Fukuda, Ichiro Kunitsugu. Fat-mass and obesity-associated gene variant and changes of body mass index from ages 3 to 13 years.

この論文は Elsevier に著作権があります。全文を転載させて頂いたことに感謝いたします。

第4章

Pediatrics International 2018; Volume 60, Issue 7, pp.656–661.

Keiko Shinozaki, Masayuki Okuda, Naoko Okayama and Ichiro Kunitsugu. Physical activity modifies the *FTO* effect on body mass index change in Japanese adolescents.

この論文は John Wiley & Sons に著作権があります。全文を転載させて頂いたことに感謝いたします。