

代表研究者 奈良県立医科大学地域健康医学講座 大林 賢史
共同研究者 奈良県立医科大学地域健康医学講座 佐伯 圭吾

【まとめ】

本研究の目的は、高齢者の日常生活における光曝露と内因性メラトニン分泌量が認知機能障害と関連するかを明らかにすることである。本研究では 1000 名を超える大規模サンプルで、①日中平均光曝露量が少ないほど有意にメラトニン分泌量が低下しており、②メラトニン分泌量の低下は認知機能障害の高い有病割合の有意に関連していた。本研究の結果から、光環境をコントロールすることにより多くの疾病を予防できる可能性が示唆された。

1. 研究の背景および目的

疫学研究では認知機能障害の多種多様なリスクファクターが報告されており、修正可能で重要なリスクファクターには、肥満・脂質異常症・高血圧・糖尿病・うつ病・睡眠障害などが挙げられる¹⁾²⁾。近年、これらの疾患の原因のひとつにヒトの生体リズム（サーカディアンリズム）の障害が関与していることが報告されている³⁾⁵⁾。サーカディアンリズムは、視床下部の視交叉上核に存在する生体時計（biological clock）により制御されている。生体時計は光曝露により時刻調整されることが広く知られており、実験研究でサーカディアンリズムは、日中および夜間の光曝露より位相すること（phase-shift）が示されている⁶⁾⁷⁾。

メラトニンは夜間に松果体から分泌されるホルモンで、日中および夜間の光曝露より影響を受けることが示されている。メラトニンは睡眠導入やサーカディアンリズム調整において重要な役割を果たしていることが広く知られている⁸⁾。また実験研究において、うつ症状を改善することが報告されており⁷⁾、さらに血管拡張作用や交感神経抑制作用を介して血圧降下作用を発揮し⁸⁾、インスリンやレプチン分泌に関与し糖代謝を改善することが報告されておる⁹⁾。したがって光曝露によりメラトニン分泌パターンが変化し、認知機能障害のリスクファクターである肥満・脂質異常症・高血圧・糖尿病・うつ病・睡眠障害といった疾病を引き起こしている可能性がある。これまでの先行研究において、光曝露やメラトニンの生体への影響に関する研究の多くは

実験的研究であり、日常生活における光曝露や内因性のメラトニン分泌量に注目した大規模疫学研究は乏しい。我々は本研究の初期対象者の横断解析から、日中の光曝露が少ないほど内因性メラトニン分泌量が少ないこと¹⁰⁾、夜間光曝露量が多いほど肥満・脂質異常症・高血圧・糖尿病・うつ病・睡眠障害などの認知機能障害のリスクファクター疾患の有病割合が高いこと¹¹⁾¹⁵⁾、内因性メラトニン分泌量が少ないほど高血圧・糖尿病の有病割合が高いこと^{12) 16)}を報告した。しかし、日常生活における光曝露や内因性メラトニン分泌量が認知機能障害と関連するかは不明である。

本研究の目的は、高齢者の日常生活における光曝露と内因性メラトニン分泌量が認知機能障害と関連するかを明らかにすることである。

2. 研究の方法と経過

2-1. 対象者

奈良県在住の 60 歳以上の男女 1127 名

2-2. 調査方法

2010年9月から2014年3月までの期間に1127名の対象者宅を訪問し、病歴聴取・アンケート調査・血液検査・光曝露量測定・夜間蓄尿を実施した。全ての対象者から調査参加の同意書を得て、奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得たプロトコールで実施した。

2-3. 測定項目と測定方法

1127 名の対象者について、12:00 から翌々日 12:00 までの 3 日間連続で光曝露量測定を行った。主な測定項目を以下に示す。

- ・光曝露：時刻と照度を記録する照度ロガー（LX-28SD, 佐藤商事, JPN）を対象者宅の寝室に設置（床からの高さ 60cm）し 1 分間隔で測定し、生活記録と照合し夜間平均光曝露量（就寝～起床）を算出した。さらに照度計と加速度センサーを搭載した受光体動測定計（Actiwatch 2, Respironics, USA）を被験者の非利き腕手首に装

着して1分間隔で日中平均光曝露量（起床～就寝）を測定した。

- **メラトニン分泌量**：測定2日目の夜間蓄尿（就寝後～起床直後）から尿量および尿中メラトニン代謝産物（6-sulfatoxymelatonin）濃度をELISA法により測定（SRL,inc, JPN）した。メラトニン分泌量は、尿中6-sulfatoxymelatonin濃度×夜間蓄尿量から算出した。
- **認知機能障害**：臨床心理士によるMini Mental State Examination（MMSE）を実施した。30点満点中23点未満を認知機能障害（dementia）、24～26点を軽度認知機能障害（MCI：mild cognitive impairment）、27点以上を健常とした。
- **うつ症状**：アンケート調査によりGeriatric depression scale（GDS）を算出した。うつ症状ありはGDSスコア ≥ 5 とした。
- **睡眠障害**：アンケート調査によりPittsburg Sleep Questionnaire Index（PSQI）を算出した。睡眠障害は以前に睡眠障害と診断され睡眠障害治療薬を内服している者あるいはPSQIスコア ≥ 6 とした。
- **高血圧**：高血圧は以前高血圧と診断され現在降圧薬を内服している者とした。
- **糖尿病**：糖尿病は以前糖尿病と診断され現在糖尿病治療薬を内服している者あるいは血液検査でFPG ≥ 126 mg/dLかつHbA1c $\geq 6.1\%$ （JDS値）とした。
- **その他**：身長および体重からBMI（body mass index）を算出した。血液検査でクレアチニンを測定した。推定糸球体濾過量（eGFR）は日本腎臓学会CKD診療ガイド2009から算出した。身体活動量は日中の平均量を受光体動測定計により測定した。

2-4. 解析方法

横断研究として、日中および夜間光曝露量、メラトニン分泌量と認知機能の関連についてそれぞれ多変量解析（ロジスティック回帰分析、線形回帰分析）を行った。

3. 研究の成果

3-1. 対象者1127名の基本特性

対象者1127名の性年齢別分布は70歳台が最も多く509名（45.2%）、次いで60歳台が439名（39.0%）、80歳以上が179名（15.9%）の順であった。各年齢層で男性がやや少なく、60歳台、70歳台、80歳以上で

それぞれ199名（45.3%）、244名（47.9%）、87名（48.6%）であった。1127名の平均年齢は71.9歳、男女はほぼ同数であった（男性530名、女性597名）。平均BMIは23.1 kg/m²であり、肥満（BMI ≥ 25 kg/m²）の割合は25.3%であった。現在喫煙している者は5.0%、平均eGFRは72.4 mL/min/1.73m²であった。うつ症状ありは20.4%、睡眠障害は37.3%、高血圧は44.6%、糖尿病は11.7%の割合で認められた。

3-2. 日中光曝露量

日中の平均光曝露量の中央値は378.1 lux（4分位範囲：181.8 to 813.3 lux）であり、自然対数変換後の日中の平均光曝露量の平均値は5.8 log lux（標準偏差：1.0）であった。初期対象者（192名）の日中平均光曝露量の連続2日間の相関係数（スピアマン係数）はそれぞれ0.61であった¹⁰。光曝露量は自然対数変換後の連続変数あるいはカテゴリカル変数に変換して、それぞれの結果変数との関連を検討した。

3-3. 夜間光曝露量

夜間の平均光曝露量の中央値は0.7 lux（4分位範囲：0.1 to 3.3 lux）であった。初期対象者（192名）の日中・夜間の平均光曝露量の連続2日間の相関係数（スピアマン係数）はそれぞれ0.66であった¹⁰。光曝露量は4分位でのカテゴリカル変数に変換して、それぞれの結果変数との関連を検討した。

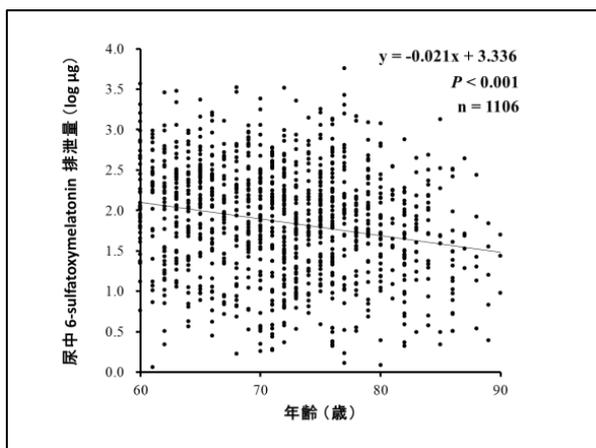
3-4. メラトニン分泌量

メラトニン分泌量の中央値は6.8 μ g（4分位範囲：4.0 to 10.6 μ g）であり、自然対数変換後のメラトニン分泌量の平均値は1.9 log lux（標準偏差：0.7）であった。初期対象者（188名）のメラトニン分泌量の4ヵ月間の級内相関係数（ICC：intraclass correlation coefficient）は0.66（95%信頼区間：0.57 to 0.73）であった¹³。メラトニン分泌量は連続変数を対数変換して、それぞれの結果変数との関連を検討した。メラトニン分泌量は年齢とともに減少し、その減少率は10歳加齢するとメラトニン分泌量が10%低下することが推定された（図）¹⁷。

3-5. 認知機能

1127名の対象者のうち950名についてMMSEを実施することができた。MMSEスコアの中央値は28点（4分位範囲：26 to 30点）であった。MMSEスコア27点以上の健常群は631名（66.4%）、24～26点のMCI群は282名（29.7%）、23点以下のdementia群は37名（3.9%）

であった。



3-6. 日中光曝露量とメラトニン分泌量の関連

日中平均光曝露量（対数変換後連続変数）を説明変数、メラトニン分泌量（対数変換後連続変数）を結果変数とした線形回帰分析において、回帰係数は0.041（95%信頼区間: 0.001 to 0.080, $P = 0.042$ ）と有意な正の関連を認めた。年齢（75歳以上）、喫煙歴、ベンゾジアゼピン内服、入床時間、身体活動量を調整した多変量線形回帰分析においても、日中平均光曝露量とメラトニン分泌量の関連は有意であった（回帰係数 = 0.042, $P = 0.039$ ）。

この関連は本研究の初期対象者192名での結果と同様であり、さらに1000名を超えるサンプルサイズで確認することができた。

3-6. メラトニン分泌量と認知機能の関連

メラトニン分泌量（対数変換後連続変数）を説明変数、*dementia*群とMCI群を合わせた認知機能障害を結果変数としたロジスティック回帰分析において、オッズ比は0.758（95%信頼区間: 0.622 to 0.924, $P = 0.006$ ）と有意な負の関連を認めた。年齢（75歳以上）、性別、BMI、入床時間、ベンゾジアゼピン内服、身体活動量を調整した多変量ロジスティック回帰分析においても、メラトニン分泌量と認知機能障害の関連は有意であった（オッズ比 = 0.791, $P = 0.030$ ）。

*dementia*群を除いた解析においても同様に、メラトニン分泌量はMCI群と有意な負の関連を認めた（単変量解析：オッズ比 = 0.802, $P = 0.046$ ）。

3-7. 夜間光曝露量とメラトニン分泌量の関連

夜間平均光曝露量（4分位カテゴリ変数）を説明変数、メラトニン分泌量（対数変換後連続変数）を結果変数とした線形回帰分析において、有意な関連は

認めなかった（回帰係数 = 0.005, 95%信頼区間: -0.032 to 0.041, $P = 0.80$ ）。この関連は年齢（75歳以上）、喫煙歴、ベンゾジアゼピン内服、入床時間、身体活動量を調整した多変量線形回帰分析においても、同様に有意でなかった（回帰係数 = 0.004, $P = 0.84$ ）。

3-8. 光曝露量と認知機能の関連

日中平均光曝露量の多い群と少ない群および夜間平均光曝露量の多い群と少ない群をそれぞれの中央値をカットオフ値として4カテゴリに分類した。すなわち、第1群は日中平均光曝露量が多く、夜間平均光曝露量が少ない。第2群は日中平均光曝露量が多く、夜間平均光曝露量も多い。第3群は日中平均光曝露量少なく、夜間平均光曝露量も少ない。第4群は日中平均光曝露量が少なく、夜間平均光曝露量が多い。第1群（reference）に対する第2～4群の認知機能障害（*dementia* + MCI）のオッズ比（OR）を年齢・性別調整ロジスティック回帰モデルで分析した。しかし、光曝露と認知機能障害の有意な関連は認められなかった（第1群：OR = 1.0; 第2群：OR = 0.78, $P = 0.23$; 第3群：OR = 0.76, $P = 0.19$; 第4群：OR = 0.74, $P = 0.12$ ）。この関連は年齢や性別だけでなく、メラトニン分泌量、うつ症状、睡眠障害などを調整しても同様の結果であった。

3-9. 結果の要約

本研究では1000名を超える大規模サンプルで、①日中平均光曝露量が少ないほど有意にメラトニン分泌量が低下しており、②メラトニン分泌量の低下は認知機能障害の高い有病割合の有意に関連していた。しかし日中夜間の光曝露を同時に考慮した解析モデルでは光曝露と認知機能障害の直接的な関連は認められなかった。

4. 今後の課題

これまでの研究は光曝露を日中平均（離床～入床）あるいは夜間平均値（入床～離床）として分析しているため、今後、光曝露の時系列データをcosine回帰モデルや一般化加法モデルを使って、より精度よく分析する必要がある。また本研究は一般住民1127名の横断解析の結果である。前向きコホート研究として追跡調査をしていき、よりエビデンスレベルの高い方法で光曝露と疾病新規発症との関連を明らかにしていきたいと考えている。

5. 謝辞

本研究実施にあたり調査補助業務を献身的行ってくれた研究補助員の上村幸子さん、竹中直美さん、中島圭伊子さんに感謝いたします。また生駒市自治会、曾爾村役場、宇陀市保健センター、桜井市老人会、明日香村役場の皆様に多大なるご協力をいただきました。本研究は公益財団法人 三井住友海上福祉財団研究助成の支援を賜りました。ここに記して深謝いたします。

6. 本研究期間中に公表した研究成果

6-1. 論文発表

1. Light Exposure at Night is Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *Chronobiol Int* (in press) 2014年
2. Independent Associations of Nocturia with Nighttime Blood Pressure and Dipping in Elderly Individuals: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *J Am Geriatr Soc* (in press) 2014年
3. Asymmetric Dimethylarginine Attenuates the Associations of Melatonin Secretion with Nighttime Blood Pressure and Dipping in Elderly Individuals: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *Circ J* (in press) 2014年
4. Association between Light Exposure at Night and Insomnia in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *Chronobiol Int* 31(9) 976-982 2014年9月
5. Lower Melatonin Secretion in Older Female: Gender Differences Independent of Light Exposure Profiles. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、岩本淳子、宮田季美恵、筏義人、車谷典男. *J Epidemiol* (in press) 2014年
6. Relationship between Asymmetric Dimethylarginine and Nocturia in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *NeuroUrol Urodyn* (in press) 2014年
7. Association between Urinary 6-sulfatoxymelatonin Excretion and Arterial Stiffness in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *J Clin Endocrinol Metab* 99(9) 3233-3239 2014年
8. Relationship between Melatonin Secretion and Nighttime Blood Pressure in Elderly Individuals With and Without Antihypertensive Treatment: A Cross-sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、車谷典男. *Hypertens Res* 37(10) 908-913 2014年10月
9. Stronger Association of Indoor Temperature than Outdoor Temperature with Ambulatory Blood Pressure in Colder Months. 佐伯圭吾、大林賢史、岩本淳子、刀根庸浩、岡本希、富岡公子、車谷典男. *J Hypertens* 32(8) 1582-1589 2014年8月
9. Relationship between Indoor, Outdoor, and Ambient Temperatures and Morning BP Surges from Inter-Seasonally Repeated Measurements. 佐伯圭吾、大林賢史、岩本淳子、刀根庸浩、岡本希、富岡公子、車谷典男. *J Hum Hypertens* 28(8) 482-488 2014年8月
10. Association between Light Exposure at Night and Nighttime Blood Pressure in the Elderly Independent of Nocturnal Urinary Melatonin Excretion. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、筏義人、車谷典男. *Chronobiol Int* 31(6) 779-786 2014年6月
11. Association between Melatonin Secretion and Nocturia in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *J Urol* 191(6) 1816-1821 2014年6月
12. Independent Associations of Exposure to Evening Light and Nocturnal Urinary Melatonin Excretion with Diabetes in the Elderly. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、筏義人、車谷典男. *Chronobiol Int* 31(3) 394-400 2014年4月

6-2. 学会発表

1. Light Exposure at Night and Metabolic Syndrome in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2014 2014年11月
2. Comparisons of Melatonin Secretion and Objective Sleep Quality between Elderly Individuals With and Without Cataract Surgery: the HEIJO-KYO Cohort. 宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、西智、刀根庸浩、車谷典男、緒方奈保子. 日本時間生物学会学術大会 2014 2014年11月
3. Accuracy for Ambulatory Eye-Level Measurement of Light at Night: Cross-Sectional Association with Sleep Quality in the HEIJO-KYO Cohort. 刀根庸浩、大林賢史、佐伯圭吾、鈴木信二、高宮祥一、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2014 2014年11月
4. Distal-Proximal Gradient of Skin Temperatures and Nocturnal Blood Pressure Fall among 590 Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2014 2014年11月

5. 寝室の明るさと動脈硬化の関連: 平城京コホートスタディ横断解析. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. 日本公衆衛生学会総会 2014 2014年11月
6. 冬季の曝露温度と尿中ナトリウム排泄量の関連: 平城京スタディベースライン横断解析. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. 日本公衆衛生学会総会 2014 2014年11月
7. 日常生活における夜間光曝露量と睡眠障害の関連: 住環境に関する大規模疫学調査 (平城京スタディ). 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩. 日本建築学会大会 2014 2014年9月
8. 室温および外気温から推定した曝露温度と塩分摂取量との関連: 住環境に関する大規模疫学調査 (平城京スタディ). 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩. 日本建築学会大会 2014 2014年9月
9. 日常生活における日中および夜間光曝露量: 生体リズムに関する高齢者大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 大林賢史、刀根庸浩、大滝直人、宮田季美恵、西智、佐伯圭吾. 日本睡眠学会定期学術集会 2014 2014年7月
10. 朝食欠食と肥満の睡眠障害と独立した関連: 生体リズムに関する高齢者大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 大滝直人、大林賢史、刀根庸浩、宮田季美恵、西智、佐伯圭吾. 日本睡眠学会定期学術集会 2014 2014年7月
11. 網膜厚と睡眠の質の関連: 生体リズムに関する高齢者大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 宮田季美恵、佐伯圭吾、大滝直人、刀根庸浩、西智、緒方奈保子. 日本睡眠学会定期学術集会 2014 2014年7月
12. 白内障手術と軽度認知障害の睡眠障害と独立した関連: 生体リズムに関する高齢者大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、大滝直人、刀根庸浩、西智、緒方奈保子. 日本睡眠学会定期学術集会 2014 2014年7月
13. 就寝前室温低下と高齢者の入眠潜時延長についての関連: 生体リズムに関する高齢者大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 佐伯圭吾、刀根庸浩、大滝直人、宮田季美恵、西智、大林賢史. 日本睡眠学会定期学術集会 2014 2014年7月
14. Accuracy for Ambulatory Eye-Level Measurement of Light at Night in Home Settings: Cross-Sectional Association with Subjective and Actigraphic Sleep Quality in the HEIJO-KYO Cohort. 刀根庸浩、大林賢史、佐伯圭吾、鈴木信二、高宮祥一、西智、宮田季美恵、車谷典男. *SLEEP* 2014 2014年6月
15. Exposure to Light at Night in Home Settings and Risk of Insomnia in General Elderly Population: A Cross-Sectional Study in the HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、西智、宮田季美恵、大滝直人、北川麻衣子、車谷典男. *SLEEP* 2014 2014年6月
16. Exposure to Evening Light, Sleep Initiation, and Obesity in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study in the HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、西智、宮田季美恵、大滝直人、北川麻衣子、車谷典男. *SLEEP* 2014 2014年6月
17. Longitudinal Association of Low Evening Indoor Temperatures with Prolonged Sleep Onset Latency from Repeated Measurement for Two Days. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、西智、宮田季美恵、大滝直人、北川麻衣子、高宮祥一、車谷典男. *SLEEP* 2014 2014年6月
18. Association between Cataract Surgery and Objective Sleep Quality in the Elderly: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. 宮田季美恵、西智、大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男、緒方奈保子. *SLEEP* 2014 2014年6月
19. 就寝前室温低下と高齢者の入眠潜時延長についての縦断的関連: 平城京スタディ. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. 日本疫学会学術総会 2014 2014年1月

7. 引用文献

- 1) Barnes DE et al. (2011) *Lancet Neurol* 10:819-828.
- 2) Potvin O et al. (2012) *Sleep* 35:491-499.
- 3) Asher G, et al. (2011) *Cell Metab* 13:125-137.
- 4) Scheer FA, et al. (2009) *Proc Natl Acad Sci USA* 106:4453-4458.
- 5) McClung CA. (2013) *Biol Psychiatry* (in press)
- 6) Brzezinski A. (1997) *N Engl J Med* 336: 186-195.
- 7) Hickie IB, et al. (2011) *Lancet* 378, 621-631.
- 8) K-Lafamme A, et al. (1998) *Am J Hypertens* 11: 219-229.
- 9) Robeva R, et al. (2008) *J Pineal Res* 44:52-56.
- 10) Obayashi K, et al. (2012) *J Clin Endocrinol Metab* 97: 4166-4173.
- 11) Obayashi K, et al. (2013) *J Clin Endocrinol Metab* 98: 337-344.
- 12) Obayashi K, et al. (2014) *Chronobiol Int* 31: 779-786.
- 13) Obayashi K, et al. (2014) *Chronobiol Int* 31: 394-400.
- 14) Obayashi K, et al. (2013) *J Affect Disord* 151: 331-336.
- 15) Obayashi K, et al. (2014) *Chronobiol Int* 31: 976-982.
- 16) Obayashi K, et al. (2014) *Hypertens Res* 37: 908-913.
- 17) 大林賢史、他. (2014) *アンチ・エイジング医学* 10: 692-696.