

沖縄県久米島 デジタルヘルスプロジェクト(OKDHP) ～デジタルヘルスデバイスと健診データを活用する新しい生活習慣病precision medicine構築の試み～

琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 益崎 裕章、山城 清人、上原 盛幸、仲村 武裕、上間 次己



琉球大学 大学院医学研究科
内分泌代謝・血液・膠原病
内科学講座(第二内科)教授
益崎 裕章

1989年: 京都大学医学部 卒業
1996年: 京都大学 大学院医学研究科 博士課程
修了(第二内科:分子医学専攻)医学博士
(脂肪細胞ホルモンの研究)
2000年: ハーバード大学医学部 招聘博士研究
員・客員助教授
(Co:医学部長Jeffrey S. Flier教授)
(メタボリックシンドロームの研究)
2008年: 京都大学 内分泌代謝内科 講師
2009年: 琉球大学 大学院医学研究科 内分泌代
謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)
教授
2014年: 琉球大学 医学部附属病院 副病院長
兼任
2015年: 琉球大学 医学部 副医学部長 兼任
2016年: 寄附講座「糖尿病とがん 病態解析学
講座」教授 兼任
2017年秋からスタートした久米島デジタルヘル
スプロジェクトの基幹メンバーとして参画、IoT・
AIを活用する行動変容プログラムの開発研究に
携わっている。

序にかえて: 沖縄クライシスの実態

世界に冠たる健康長寿を誇ってきた沖縄県は現在、2型糖尿病や肥満症が蔓延し、65歳までに死亡する割合(早逝率)や糖尿病患者の血液透析導入率は全国トップレベルにある。実際、1970年代、沖縄県成人における糖尿病による死亡率は男女ともに全国47都道府県中、47位(最上位)であったが21世紀に入るとその順位は男女ともに1位(最下位)となった。僅か一世代、30年間の間に住民の健康状態が最上位から最下位に転落した沖縄の姿は近未来の我が国全体の姿を予見するものとしても注目されている。2004年には米国のニュース週刊誌、TIMEが沖縄の健康長寿を特集し、“100歳まで健康で長生きしたければ沖縄のライフスタイルに学べ!”という標語が表紙を飾った。しかし、皮肉なことに、この時期から沖縄県の長寿ランキングは下降を続け、2017年の47都道府県 平均寿命ランキングでは男性が36位、女性が7位にまで後退している。この驚くべき現実を私達、琉球大学 第二内科は“沖縄クライシス”と命名し、この10年

間、その実態解明と啓発に取り組んできた。

沖縄クライシスを招いた主因として、急速な米国型食習慣の普及および一世代に3台とも言われる自動車生活の浸透(運動不足)による肥満症や糖尿病の激増が挙げられる。日本で最後の国立大学医学部として琉球大学医学部が新設された1980年当時の80歳台、90歳台の沖縄県民患者の解剖所見によると、大動脈や冠動脈の粥状動脈硬化や石灰化が殆ど認められず、血管年齢の若々しさに病理医たちが驚嘆した様子が記録されている(岩政 輝男ら。長寿の要因;九州大学出版会 2000年)。1975年当時で65歳以上、すなわち、第2次世界大戦終結時に35歳以上であった沖縄県民の大部分は幼少期より朝、昼、夕の三食ともに“煮イモ”を主食としており、日常的に線維成分が豊富で極めて低カロリー・低糖質、低脂肪の質素な食事を摂っていたことが記録に残されている。戦前の沖縄地域では白米を常食出来たとは極めて例外的であり、テレビや雑誌で御馴染みの“伝統的”沖縄料理は実際には王族・富裕層が正月や祝祭などの特別な時にのみ口に出来たものとされる。

戦後の米軍統治下、アメリカ型食の流入によって沖縄県民は戦前のスローライフから いっきに動物性脂肪や異性化糖、単純糖質に満ちた高カロリーの食環境に曝されることになった。戦後、沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率は常に全国平均よりも5 % 以上、上回っており、動脈硬化症の温床となる肥満症、糖尿病、脂質異常症の蔓延と平均寿命ランキングの降下が見事な対照をなしている(図1)¹⁾。

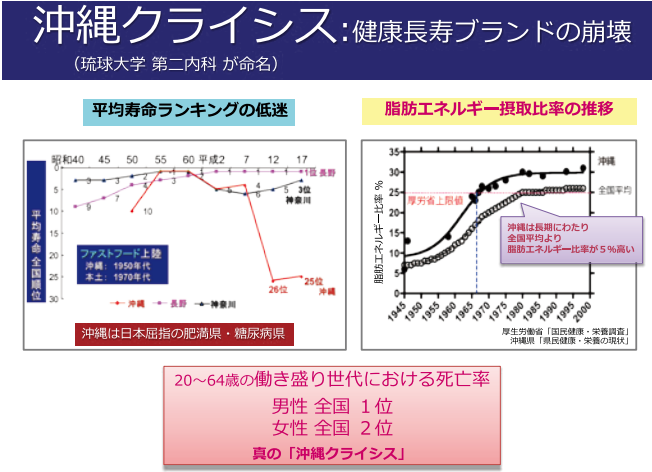


図1

脳を変える! 食行動変容に関わる脳科学的な分子基盤

深刻化する沖縄県の健康長寿崩壊の現実を踏まえ、私達、琉球大学第二内科では糖尿病や肥満症などの生活習慣病の超早期診断と健康的な行動変容への回帰を促す脳科学・分子栄養学的研究に取り組んできた。一例を挙げると、動物性脂肪に対する依存的食嗜好は糖尿病や肥満症の発症・増悪因子として重要であるが、臨床医学の現場で解決のための有効な手立てを欠いてきた。私達は動物性脂肪の習慣的摂取が惹起する脳内報酬系のドーパミン受容体(D2R)シグナル低下の分子メカニズムに注目し、動物性脂肪の過剰に伴うD2R遺伝子プロモーター領域(CpGアイランド)のDNAメチル化亢進に伴うゲノム修飾の関与を解明した。マウス実験から動物性脂肪は視床下部では炎症や小胞体ストレスを引き起こし、線条体などの脳内報酬系神経核ではエピゲノムの変調を来し、脳内の異なる部位に対する別々の作用メカニズムによって動物性脂肪に対する依存性を形成することを世界で初めて明らかにした。

一方、健康長寿を謳歌していた時代の沖縄県民が多く摂取していた玄米(米糠)に高濃度かつ特異的に含有される機能成分であるγ-オリザノールが脳内報酬系に作用してDNAメチル基転移酵素活性を抑制するエピゲノム・コントローラーとして機能し、“満足できない脳”を“足るを知る脳”に変える新規の分子メカニズムが明らかになった²⁾。経口摂取されたγ-オリザノールは視床下部においては炎症や小胞体ストレスを緩和する分子シャペロンとして機能し³⁾、脳内報酬系においてはエピゲノム変化を正常化させるというユニークなメカニズムが初めて解明されたことにより、玄米機能成分を活用して脳機能改善・肥満改善を指向する機能性食品や医薬の開発が進み始めている(図2)⁴⁻⁶⁾、特許 第6098973号(2017)、第6143215号(2017)、第6281919号(2018)、第6182540号(2017)。

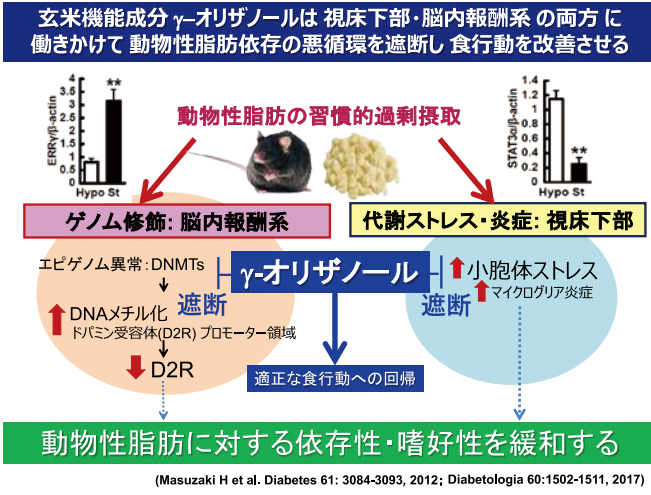


図2

ベースライン研究とメタボロミックス

私達が実用化に成功したγ-オリザノール高含有発酵飲料(玄米オリザーノ® 常温保存タイプ並びに冷蔵保存タイプ)による介入臨床試験の結果は一連の動物実験の成績とよく合致しており、腸内フローラバランスの乱れや食習慣の乱れが大きい被験者ほど有効性が高いことも明らかになった(農水省フードアクションニッポンアワード2015:研究開発・新技術部門 優秀賞)。行動変容の脳科学に関する一連の基礎的アプローチの成果は以後に述べる沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト(OKDHP)推進の学術基盤として役立っている。

沖縄県久米島 デジタルヘルスプロジェクト(OKDHP)構想

内閣府の離島活性化事業として2017年の秋からスタートした沖縄県の離島、久米島(人口約8000人)における社会検証実験では、デジタルヘルスデバイスと健診データを活用して糖尿病や肥満症などの生活習慣病予防と改善を目指す個別化精確医療(precision medicine)のモデル事業(沖縄県久米島 デジタルヘルスプロジェクト: OKDHP)を展開している(図3)。

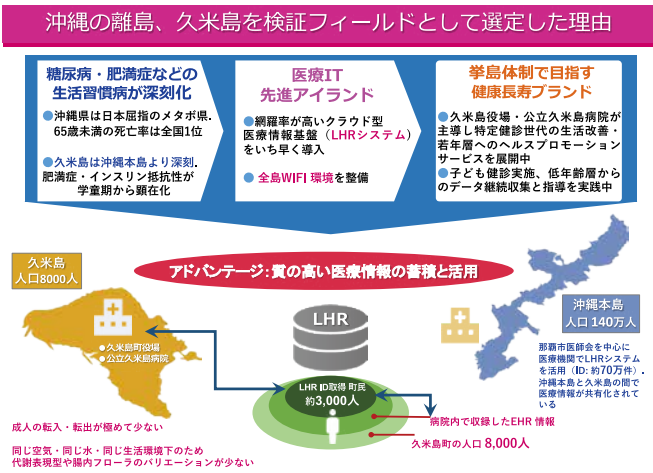


図3

平成29年度の分析データでは沖縄県成人における体格指数(BMI) 25以上の肥満者の割合は男性で44.6 %, 女性で35.6 %と日本屈指のレベルであったが、さらに久米島では、それぞれ49 %, 41.2 %と沖縄県内でもワーストを記録した。また、長年にわたって毎年、実施されている小学5年生から中学3年生を対象とする“こども健診”の平成29年度の結果ではメタボリックシンドローム保有率が約3 %, 75g OGTTにおけるHOMA-R値が2.5以上のインスリン抵抗性陽性率が男児で9 %, 女児では驚くべきことに20 %にまで達していた。久米島に住む学童の中には信じ難いくらいに高い割合で糖尿病予備軍が存在していることを示す驚愕のデータである。離島環境のために野菜や魚介

会環境が個人の实情に合わせたフィードバックシステムを構築し、図6に示すように、個人の最近の健康データや健診データを踏まえて今日の食材や外食メニューをアドバイスするというアプリケーションを開発し、久米島住民の生活習慣病予防や重症化阻止に貢献出来る可能性を検証する計画である。

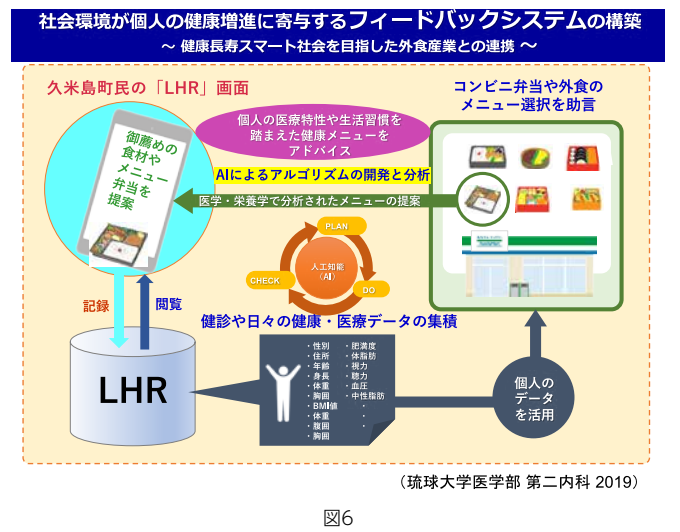


図6

参考文献

- 1) 益崎 裕章、小塚 智沙代 他 日本体育医学会雑誌81:48-54, 2019
- 2) Kozuka C, Masuzaki H et al. Diabetologia 60:1502-1511, 2017
- 3) Kozuka C, Masuzaki H et al. Diabetes 61:3084-3093, 2012
- 4) Kozuka C, Masuzaki H et al. Endocrinology 156:1242-1250,2015
- 5) Kozuka C, Masuzaki H et al. British J Pharmacol 172:4519-4534, 2015
- 6) Kozuka C, Masuzaki H et al. Drug Delivery 24:558-568, 2017

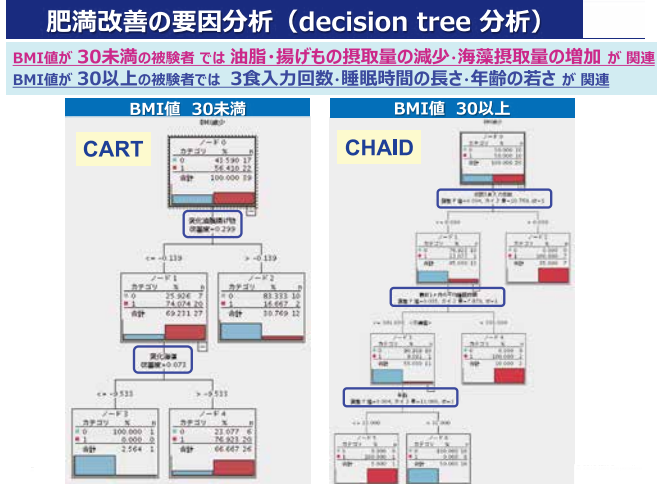


図5

(2)住民健診から抽出された健常群とメタボリック症候群・肥満症・境界型糖尿病・インスリン抵抗性を有する群に対する75g経口ブドウ糖負荷試験・腸内フローラ解析・メタボローム解析の経年的観察による生活習慣病の進展悪化因子・防御因子の探索

住民健診から抽出された健常群とメタボリック症候群・肥満症・境界型糖尿病を有する群のインスリン抵抗性や腸内フローラ解析、メタボローム解析などの代謝学的分析を経年的に行うことにより、肥満症や糖尿病などの生活習慣病の予防や進展悪化阻止に寄与する要因を探索するプロジェクトである。集積されたデータを人工知能で分析することにより、多様性を持つ各個人にとっての生活習慣病の未病マーカーあるいは超早期マーカーを探索する。腸内フローラ解析やメタボローム解析結果の融合によって生活習慣病を予防する有効な対策を導き出すことを通して当該分野の医学と医療の進歩に貢献し、久米島に新たな健康ブランドを樹立し、人口の維持増進や経済振興に結び付けることを期待している。集積される膨大な医療情報をもとに開発されるアルゴリズムや新規の解析システムは生活習慣病の病態解明や創薬・治療に活用されて、まったく新しい予防医学産業や保健産業の創出につながることも期待できる。

おわりに: 社会環境が個人の实情に合わせてフィードバックするシステムの構築を目指して

これまでの医療は疾病が顕在化したのちに介入が行われ、従来の予防医学も画一的な枠の中で個人がそれに従う(合わせる)ことが求められる場合が大部分であった。いずれのスタイルも、超・超高齢社会に突入した我が国において右肩上がりが増え続ける国民医療費、増え続ける糖尿病・認知症・がんなどの高齢型疾病にはまったく適合しない。

沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクトOKDHPでは、社

類が高額であること、自動車による移動が常態化し、運動量が不足していること、動物性脂肪含有率の高い食材が一般的であること、清涼飲料水の自動販売機台数が顕著に多いことなどの複合要因の関与が想定されている。

OKDHPでは継続的に集積された個人レベルの質の高い医療情報基盤(LHR: lifelong health record)を活用し、調査質問票や活動量計などのデジタルヘルスデバイスのモニタリングデータをスマートフォンと連動させてクラウド化し、個人の医療・生体情報を集積、行動科学的分析、血液検査を行い、肥満症や糖尿病などの生活習慣病の予防や進展悪化阻止に寄与する要因を探索している。また、集積されたデータをソーティングし、人工知能による分析を行うことにより、多様性を持つ個人にとって最適な生活習慣や望ましい活動量・行動パターンを推測するアルゴリズムの開発を目指している。BMIの改善度、歩数の増減、睡眠時間の多寡と種々の生活習慣との関連性をパイロット的に探索した結果、BMIの増加には早食い習慣や清涼飲料水の摂取頻度との関連性が高く、BMIの減少には運動や歩数の増加、座位時間の減少との関連性が高いことが判明した。また、歩数の増減には座位時間の長さや就寝後の排尿回数が関連し、睡眠時間の多寡にとは歩数や運動頻度、清涼飲料水の摂取頻度と関連性が高いことが示された。

人口8000人という比較的、小規模な離島の住民を研究対象とすることには種々のアドバンテージがある。都市部や地続きの場所では ひとの移住、転入転出が多く、住民コホートの基盤データに様々なバイアスが混入すること、多様なライフスタイルが共存する環境下では行動や生活習慣に影響を与える個々の因子群の寄与度をクリアに抽出することが極めて難しくなる。また、ゲノムや腸内フローラ、メタボロームの解析においても、同じ生活環境で同じ水を飲み、同じ食材を口にしている集団を対象とする解析では様々な背景因子が揃いやすく、少数例であってもバラつきが少なく質の高い均質なデータが得られる可能性が期待出来る。

沖縄県久米島 デジタルヘルスプロジェクトの展開

進行中の沖縄県久米島 デジタルヘルスプロジェクトOKDHPの中から、いくつかの実例を以下に紹介する。

(1)久米島住民を対象としたデジタルヘルスデバイスの活用による行動変容と生活習慣病予防・改善効果に関する介入研究

従前より、久米島町において導入されている継続的に集積された個人レベルの質の高い医療情報基盤(LHR: lifelong health record)システムを活用し、調査質問票や活動量計な

どのデジタルヘルスデバイスの活用によって得られる個人の医療・生体情報を集積し、行動科学的分析、血液検査を行い、肥満症や糖尿病などの生活習慣病の予防や進展悪化阻止に寄与する要因を探索するプロジェクトである。集積されたデータをソーティングし、統計解析、人工知能による分析を行うことにより、多様性を持つ個人にとって最適な生活習慣や望ましい活動量・行動パターンを推測するアルゴリズムを開発する。以下にプロジェクトの概要を示す(図4)。



図4

本年度は研究参加者の獲得のために住民健診に訪れた約1000名に対する同意説明会・案内を実施し、久米島内の種々の団体・企業への参加呼びかけや久米島町の広報誌・ラジオなどを通して参加呼びかけを重点的に行った結果、介入群(スマホを通して生活習慣改善のアドバイスを受け取る群)76名、非介入群55名、合計131名の被験者をリクルートし、協力を得ている。現在、被験者全員に対してウェアラブル活動量計・スマートフォンを配布し、日々のライフログ・データを取得し、日々の活動情報をクラウド型医療情報バンクであるLHRシステムに一連のデータを集積している。集積されたデータをもとに、個人に対する個別のアドバイスメッセージが送信され、3か月毎の血液検査・体重変化・種々のアンケート結果(認知機能、メンタルヘルスを含む)のデータ蓄積を継続中である。また、被験者の脱落率を低下させるために、被験者を対象にしたアプリケーションの講習会・食事運動に関する学習会を積極的に頻回に実施している。

肥満改善に有効な生活習慣の要因を決定木解析の手法で分析した結果、BMIが30未満の被験者における有効な生活習慣としては油脂の摂取量を控え、海藻類の摂取を増やすことが抽出された。一方、BMIが30以上の被験者における有効な生活習慣としては1日3食を規則的に摂取し、欠食をしないこと、短時間睡眠に陥らないこと、年齢が若いほうが減量効果を得やすいことが要因として抽出された(図5)。