

特別講演

Precision Health と Precision Nutrition が拓く 100年健康長寿の未来

益崎 裕章

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)

受付日 2024年12月5日 採択日 2025年1月7日

【要約】 100年健康長寿の実現に向けては領域横断的・ライフステージ縦断的な視野と発想が必須であり、病気になる前の未病段階を簡便にスクリーニングし、的確な介入により発症・進展悪化を回避する科学と技術の基盤構築が不可欠である。本稿では海外で急速に進展している Precision Health, Precision Nutrition の概念を踏まえ、学童期から肥満者の割合が高く、成人の糖尿病・肥満症の蔓延が続く沖縄県において私たちが展開している小児期からの食習慣のモニタリングと先制介入、離島コホートにおける腸内フローラ・メタボライト解析研究、人工知能を活用した行動変容プログラムの実践などを中心にご紹介したい。

● キーワード：プレジジョンヘルス、プレジジョンニュートリション、100年健康長寿、腸内フローラ、食習慣モニタリング

1. Precision Nutrition と Precision Health : 健康長寿社会実現のキー・コンセプト

2015年、当時の米国大統領、バラク・オバマ氏が一般教書演説において提唱した Precision Medicine Initiative 構想ではとくにがんゲノム診療を念頭に、これからは従来の画一的ガイドライン診療から脱却し、遺伝子情報を踏まえて個人に最適な医療を無駄なく精確に提供する時代が訪れることが強調され、その後、世界的規模で、がん治療のみならず、さまざまな医療分野における“個別化精密医療”の意識改革が急速に広まった。この潮流は Chat GPT に象徴される生成人工知能(AI)、IoT (internet of things)、IoB (internet of body) の爆発

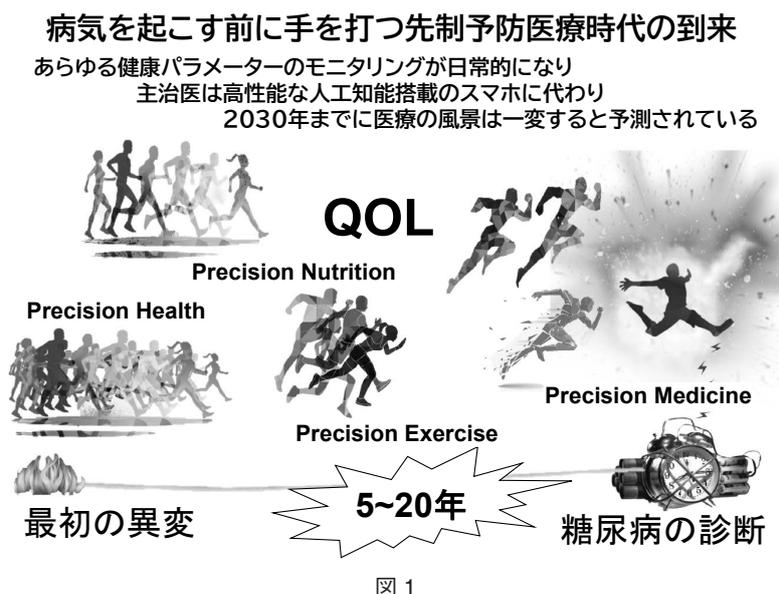
的な技術革新に伴う多様なデジタル・センシング・デバイス、医療用ロボットの活用と連動し、“Deep Medicine”に向けて進化を続けている。

Precision Medicine 構想から5年後の2020年より、アメリカ国立衛生研究所(NIH)が中心となって10年間にわたる米国の国家戦略として推進されているのが「Precision Nutrition (個別化精密栄養)」である。生体代謝情報で明らかになった個人の特性に合わせた適切な食事(摂取栄養バランス)を提案することにより、将来の疾病発症リスクを低減し、重症化予防を目指すというアプローチであり、対象疾患には2型糖尿病・肥満症、慢性腎臓病、がん、認知症、うつ・不安症・パニック障害などの精神的疾患、老化に関連するフレイル・サルコペニア・ホルモン減少症、COVID-19感染症などの新興感染症に対する堅牢性などが包括されている。Precision Nutrition は食品機能の解析と多様な個体差の基盤となる分子メカニズムを解明し、「どのタイミングで、何を、どのように食べることが個人、個人の健康維持・増進に寄与し、疾病の発症予防につながるのか？」という核心的問いを精密に解析していく取り組みといえる。同じ食事時間帯で生活している2名の被験者に対して、同一時刻に全く同じ食品を摂取させた場合でも、その後の血糖変動のパターンには驚くほどの大きな個体差が存在するが、このような個体差は一般的な血液検査や画像検査では予測不可能である¹⁾。このような大きな個体差を生み出す生体ネットワーク

Future prospects on 100 years healthy longevity brought by precision health and precision nutrition

Hiroaki Masuzaki

Second Department of Internal Medicine (Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus



の基盤として、脳の食欲制御系、食嗜好の偏りや依存の行動嗜好、口腔や消化管における味覚・栄養情報の感受システム、腸内フローラや口腔内フローラのバランス異常と日内リズム同調の破綻、種々の消化管細胞による栄養感知システム、腸内細菌群による発酵代謝産物や自律神経調節が担う腸・脳連関の機能不全、内分泌系や自律神経系の統合的調節失調に伴う時間栄養学的異常をはじめ実に多様な要素が介在しており、その統合的解析には人工知能を駆使したデータ・サイエンスとシステムバイオロジーの先端技術が不可欠といえる。

Precision Nutrition は従来、後回しにされてきた。しかし、長期的な健康維持における最重要課題のひとつである“食の科学”に領域横断的なサイエンスの光を当て、実効性の高い新しいエビデンスを創出する画期的試みである²⁾。最近では食と同様に身体活動、運動の観点からの Precision Exercise、さらには、これらを最上流から包括的にとらえる Precision Health が概念化され、先制予防医学の学問領域は急速な進化を遂げつつある (図 1)。

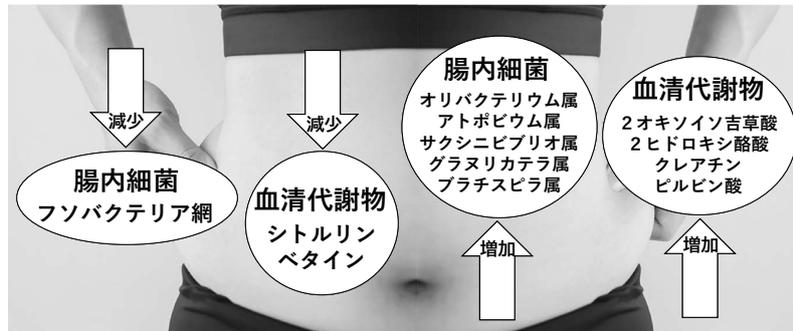
2. 沖縄県離島コホートにおける PPI (Patient and Public Involvement) 型 Precision Nutrition、Precision Health の展開

私たちのあらゆる行動は無意識的であれ最終的に脳が決定している。一方、食事・身体活動・睡眠・生活リズムを含むさまざまな生活習慣の乱れが脳の判断機

能を狂わせ、健康を導く好ましい行動変容を難しくさせる。脳科学的基礎研究の進歩を踏まえ、実効性の高い行動変容の鍵を握るのはメドテック (医療 IoT・AI) と脳科学の融合であるという作業仮説に基づき、私たちは 2017 年から内閣府の離島活性化振興事業の一環として人口約 8000 人の沖縄県の離島、久米島を舞台にデジタルヘルスデバイスと AI を活用して 2 型糖尿病や肥満症などの生活習慣病予防を目指す個別化・精密医療のモデル事業を展開している (久米島デジタルヘルスプロジェクト) (琉球大学：人を対象とする医学系研究倫理審査 承認番号 1192、1194)。

検証フィールドとして久米島を選んだ理由として、1) マリンスポーツを目的に国内外から訪れる観光客の利便性のために早くから全島 Wi-Fi システムが整備されており、医療 IoT・AI 導入の素地が出来ていたこと、2) 沖縄県自体が日本屈指の肥満県、糖尿病県であるが、プロジェクト開始時点の久米島は沖縄県の中でも体格指数 (BMI) 25 以上の肥満成人の割合が最も高い地域であったこと、3) 現在の久米島住民の人口ピラミッドは AI が予測する 20 年後の日本全体の人口ピラミッド形状と酷似しており、久米島の取り組みから近未来の日本全体が直面する健康・医療問題解決のヒントが得られる可能性が期待されたこと、などが挙げられた。小規模な離島住民を研究対象とすることにはさまざまな優位性がある。都市部や地続きの場所では転入転出が多く、住民コホートの基盤データにさまざまなバイアスが混入し、多様なライフスタイルが混在する環境では行動や生活習慣に影響を与える諸因子の寄与度を明瞭

代謝的に不健康な肥満者(MUO)において特異的に抽出された
腸内細菌種の増減・血清メタボライト濃度の増減
(沖縄県久米島における離島コホート研究)



肥満症・糖尿病の未病診断・予防介入において抽出された特定の腸内細菌群の存在割合や血清代謝物濃度の活用が期待される

図 2

に抽出することが難しくなる。腸内フローラ、メタボローム解析においては類似した生活環境にある集団を対象とすることによってデータのバックグラウンドが圧倒的に揃いやすくなり、少数例であってもバラつきが少なく質の高いデータが得られる。

久米島デジタルヘルスプロジェクトはデジタルヘルスの概念を先取りし、AMEDなどが積極的に推奨している Patient and Public Involvement (PPI) (医療研究開発における患者・市民参画の取り組み) の先駆けとなって国内外から多くの注目を集めることができた。

3. 腸内フローラ・血清メタボローム解析から見てきた Precision Nutrition の意義

どのタイミングで何をどのように摂取することが個人の健康維持・増進に寄与し、発症予防につながるのか？この核心的問いにアプローチする第一歩として久米島デジタルヘルスプロジェクトでは BMI 25 以上の肥満者をメタボリックシンドローム (MetS) 判定基準に該当する“代謝的に不健康な肥満者 (metabolically unhealthy obese (MUO))”と基準に該当しない“代謝的に健康な肥満者 (metabolically healthy obese (MHO))”の 2 群に分け、それぞれの腸内フローラ・血清メタボロームのプロファイルを解析した。その結果、MUO では MHO に比較して腸内細菌の α 多様性 (個体における腸内細菌の種の豊富さを表す指標) が明らかに減少しており、両群間で最も異なるクラスターを示してい

る場所を可視化する部分的最小二乗判別分析解析 (PLS-DA) を行うと MUO と MHO の腸内細菌の組成は 95% 信頼区間楕円領域の重なりが消失しており、全く異なる集団であることが判明した³⁾。

従来、糖尿病を発症したヒトやマウスでは腸内細菌の多様性が失われることが知られているが健康的な肥満と肥満症の 2 群においても腸内細菌多様性の多寡に明確な差異が抽出された。2 群間比較で有意に存在割合が増加、あるいは低下している腸内細菌を LEfSe (linear discriminant analysis effect size) 法で解析した結果、MUO に比べて MHO で有意に存在割合が増加していた菌種は唯一、フソバクテリア綱のみであり、MHO に比べて MUO で有意に増加していた菌種はオリバクテリウム属、アトポビウム属、サクシニビプリオ属、グラヌリカテラ属、プラチスピラ属のわずか 5 種類であった。個々の菌種は先行研究において肥満症発症リスクの増減に明確に関与することが報告されており、実際、個々の菌種の存在割合と種々の代謝パラメーターとはきわめて強い相関性を示した。MHO と MUO を特徴付ける腸内細菌がわずか数種類に集約されたことは特定の菌種のクラスター変動が肥満症リスクに影響する可能性を示唆するものである。

久米島デジタルヘルスプロジェクトでは MHO に比べて MUO で有意に血中濃度が上昇していた複数種類のメタボライトの同定にも成功しており、未病診断や科学的食習慣改善サポートへ展開する基盤が整備出来た (図 2)。私たちは経年的 75gOGTT プロファイルの追跡によって正常耐糖能 (NGT) から IGT の移行に強く関連

する腸内フローラのプロファイル同定にも成功しており、個人の翌年の耐糖能悪化を正確に予測するプラットフォームの構築に着手している⁴⁾。

4. 学童期の食生活モニタリングによる成人期肥満症予防を目指す Precision Health

小児期肥満の40~50%が成人期肥満に移行することが知られており、小児期肥満の予防を目指す健康的食行動の啓発、そして、簡便で客観的な食事内容評価法の確立は急務の課題である。記憶に頼る食事記録は正確性に欠け学童や高齢者には適さない。従来、24時間蓄尿試料の解析が食習慣の実態を客観的に評価する方法として汎用されてきたが試料採取に手間がかかり学童や高齢者における実施には大きな困難を伴う。

このような背景の元、近年、1回の採尿(スポット尿)で従来の24時間蓄尿試料解析に匹敵する精度を再現できる知見が集積してきたことを踏まえ、早朝スポット尿を用いて栄養成分摂取量を反映するバイオマーカーを解析し、沖縄県学童の食習慣の実態評価と肥満との関連を検討した。その結果、肥満・過体重児群の一日推定食塩摂取量(中央値:6.0g/日)は非肥満児群(中央値:4.7g/日)と比較して有意に増加しており(P<0.01)、BMI値と一日推定食塩摂取量とは有意な正の相関を示す一方($\rho=0.45$, P<0.01)、BMI値と尿Mg/Cr

値(mEq/gCr)(種実類・海藻類・乳製品・玄米などの全粒穀物摂取量の反映)とは有意な負の相関を示した($\rho=-0.27$, P=0.01)。また、肥満・過体重学童では非肥満児に比べて魚介類の摂取量を反映するタウリンや大豆類の摂取量を反映するイソフラボンの尿濃度が明らかに低下していた。また、平日の尿Na/K比(中央値:3.8)は週末(中央値:5.4)と比較して有意に減少しており(P<0.01)、週末の夕食・中食に伴う過剰な食塩摂取と野菜・果実類の摂取不足の影響が示唆された。また、平日の尿イソフラボン/Cr値(中央値:21.5nmol/mgCr)は週末(中央値:12.5nmol/mgCr)と比較して有意に増加していた(P<0.01)。このように、早朝スポット尿を用いたバイオマーカー解析は非侵襲性的に学童の食事内容を正確に評価する方法として有用であることが実証出来た⁵⁾。

スポット尿における種々のバイオマーカー濃度は試料採取前1~2日間の食事内容を反映するが、週末と比較して平日では尿Na/K比の有意な減少、尿Iso/Cr値の有意な上昇が観察されたことから栄養バランスの良い学校給食の好影響も示唆された。スポット尿を用いた簡便な食生活モニタリングは学童から成人までの幅広い年代に対して科学的かつ継続的なPrecision Healthの機会を提供できる可能性が期待され、スケールアップした社会実装に向けての取り組みを続けている(図3)。



図3

謝 辞

本稿は第40回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会特別講演(2024年11月22日、ソニックシティさいたま市)の内容をダイジェストしたものです。特別講演の機会を与えて戴いた学会長の菊池透教授、名誉理事長の大森安恵先生、座長の労を御取り戴いた理事長の杉山隆教授をはじめ日本糖尿病・妊娠学会会員の皆様に厚く御礼申し上げます。

利益相反の開示

本論文に関連して開示すべき利益相反状態は以下のとおりです。

益崎裕章：研究費・助成金など(実身美)

文 献

- 1) Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al.: Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 163: 1079-1094, 2015
- 2) Forouhi NG: Embracing complexity: making sense of diet, nutrition, obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 66: 786-799, 2023
- 3) Uema T, Millman JF, Okamoto S, et al.: Profile of gut microbiota and serum metabolites associated with metabolic syndrome in a remote island most afflicted by obesity in Japan. *Sci Rep*, 12: 17292, 2022
- 4) Uema T, Tsukita M, Okamoto S, et al.: Gut Microbiota-Based Prediction for the Transition from Normal Glucose Tolerance (NGT) to Impaired Glucose Tolerance (IGT) in a Remote Island Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 213: 111747, 2024
- 5) Takemoto N, Millman JF, Uema T, et al.: Analysis of spot urine biomarkers and association with body weight in Japanese elementary school children. *Eur J Pediatr*, 181: 3879-3888, 2022