

総説

「未病」の改善を目指した神奈川県衛生研究所の研究，教育，広報活動

秋山晴代^{1*2}，鈴木麻希^{1*}，五十鈴川和人³，
富田基郎⁴，甲斐茂美¹，金成俊³，根来孝治²，
中野泰子³，宮澤真紀¹

Research, educational activities and public relations for "curing Mibyou" by Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

Haruyo AKIYAMA, Maki SUZUKI,
Kazuto ISUZUGAWA, Motowo TOMITA,
Shigemi KAI, SungJoon KIM, Takaharu NEGORO,
Yasuko NAKANO and Maki MIYAZAWA

Key Words : curing Mibyou, adiponectin, a public lecture on Mibyou, a questionnaire about Mibyou

緒言

神奈川県では「未病を治すかながわ宣言」（平成26年1月）に基づき，健康寿命の延伸を図る取組みを進めてきた。超高齢社会の到来に備え，「未病」を健康と病気の間で連続的に変化するものと捉え，「未病を改善する」という概念の普及を目的とした教育広報活動に努めている¹⁾。平成27年10月には「未病サミット神奈川宣言」が採択され²⁾，その実現に向けて全ての世代が未病を自分のこととして考え，行動できるよう，新たなステージの取組みを展開している（かながわ未病改善宣言（平成29年3月29日）³⁾）。

神奈川県衛生研究所においても，未病を改善する取組みを支える仕組み作りの一環として，平成26年度より神奈川県未病研究事業（政策局政策部総合政策課）を開

始した。遺伝子改変マウスを用いて未病の指標となるような因子の探索を実施している⁴⁾。さらに，「未病」の認知・理解拡大に向けて平成27年度から2年間一般向けの未病出前講座を開催し，未病出前講座の受講者に未病概念の理解や対策の実践に関するアンケート調査を実施した（神奈川県公衆衛生協会調査研究）⁵⁾。このほか，講座内容をまとめたポスター等を所内の施設公開や平成28年度かながわ科学技術フェアで公開している。

本稿では，これら未病改善に向けた衛生研究所の取組みを，①基礎研究，②未病出前講座とアンケート調査，③ポスターや体験学習を用いた広報活動の3側面からまとめたので報告する。

① 未病に関与するターゲット因子解明とその応用（基礎研究）

未病とは健康と病気の間で連続的に変化している状態であり，生活習慣病をはじめとする病気を予防するためには，この時期の診断（未病診断）を行うためのターゲット因子探索が非常に重要となる（図1）。近年，肥満や糖尿病，動脈硬化性疾患に共通する病態として，非常に低レベルの慢性炎症が注目されている。炎症状態の持続が，動脈硬化症や糖尿病などの生活習慣病の発症の原因になることが分かってきた^{6,7)}。さらにこれら炎症性疾患に罹患すると，身体の代謝バランスが崩れ，本来一定に保たれているはずの血中のアミノ酸濃度のバランスが変化することも明らかになってきている⁸⁾。そこで本研究では，未病を「生体内で小規模な炎症が起こりつつある状態」と定義し，易炎症性を示すアディポネクチン（Adn）遺伝子改変（アンチセンストランスジェニック（AsTg）マウス⁹⁻¹¹⁾）を用いて各種臓器のアミノ酸（36種）やサイトカイン/ケモカイン（31種）濃度の変化などを解析し未病の指標となるかどうかを検討した。なお，Adnは脂肪細胞から分泌される長寿ホルモンで，抗炎症作用，抗糖尿病作用，抗動脈硬化作用など多くの機能を持つことが知られている。本研究ではAdn発見者のひとりに参加頂いた。使用したAdn AsTgマウスは，野生型マウスと比べ組織に含有されるAdn量が減少しており肥満や糖尿病患者と同じ傾向を示すこと，さらに炎症が起こりやすいにもかかわらず，形態に異常が見られない（表現型に変化がない）ことから，ヒトによって一貫性のない症状を示す「未病状態」を再現するのに適していると考えられた。研究の結果，表1に示すように野生型と比べAdn AsTgマウスでは，一部の血漿中アミノ酸やサイトカイン濃度に顕著な違いが認められ，特にメスではメタボリックシンドロームで変化があると言われる分岐鎖アミノ酸のロイシン濃度が上昇していた。同

1 神奈川県衛生研究所 理化学部
〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋1-3-1

*前 理化学部

2 帝京平成大学 薬学部

3 横浜薬科大学

4 昭和大学

様に炎症性疾患で上昇すると報告のあるPAI-1の有意な上昇が認められた。さらにこれらの因子とアディポネクチン濃度の相関を解析したところ、野生型とAdn AsTgマウスでは全く異なる相関性を示すことが分かった(表2)。以上のことから、マウスを用いた本基礎研究により、血漿中のアディポネクチンをはじめとしたサイトカイン等とアミノ酸濃度の相関をみることで、炎症が起りやすい状態を把握出来る可能性が示唆された。

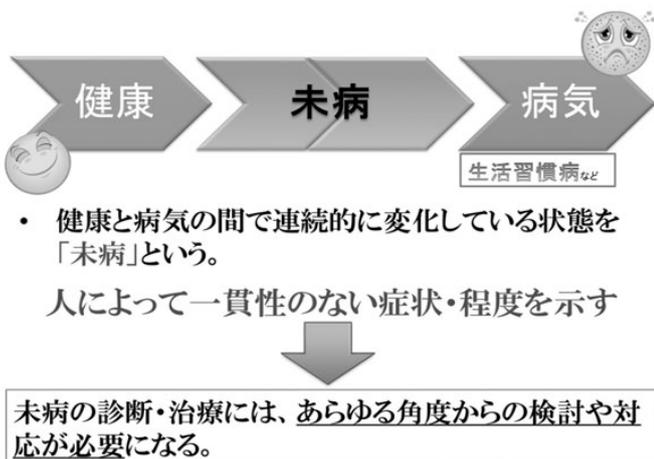


図1 未病とは何か

未病とは健康と病気の間で連続的に変化している状態であり、生活習慣病をはじめとする病気を予防するためには、この時期の診断(未病診断)を行うためのターゲット因子探索が非常に重要。

表1 Adn AsTgマウスで変化の認められたアミノ酸及びサイトカイン

| 野生型との比較 | Adn AsTg | |
|----------|--------------|--------------|
| | オス | メス |
| 各種アミノ酸 | トリプトファン↑ | ロイシン↑、グルタミン↑ |
| 各種サイトカイン | IL-2↓、IL-1β↓ | PAI-1↑ |

野生型と比べAdn AsTgマウスでは、一部の血漿中アミノ酸やサイトカイン濃度に顕著な違いが認められ特にメスではメタボリックシンドロームで変化があると言われる分岐鎖アミノ酸のロイシン濃度が上昇していた。同様に炎症性疾患で上昇すると報告のあるPAI-1の有意な上昇が認められた。

表2 Adn濃度と各種アミノ酸またはサイトカイン濃度の相関

| Pearsonの積率相関係数 | オス | | メス | |
|------------------------|---|--|--|--|
| | 野生型 | Adn AsTg | 野生型 | Adn AsTg |
| 各種アミノ酸とAdn濃度の相関 | 総Adnと正相関するアミノ酸8種 アラニン、セリン、アスパラギン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ヒスチジン、フェニルアラニン | 総Adnと正相関するアミノ酸5種 プロリン、バリン、イソロイシン、オルニチン、チロシン | 高分子量Adnと負相関するアミノ酸3種 グリシン、オルニチン、フェニルアラニン | 高分子量Adnと正相関するアミノ酸4種 スレオニン、ハイドロキシプロリン、リシン、メチオニン |
| 各種サイトカインとアディポネクチン濃度の相関 | なし | 高分子量Adnと負相関するサイトカイン1種 Insulin | なし | 総Adnと正相関するサイトカイン9種 IL-2、IL-4、IL-5、IL-12p70、IL-17、Eotaxin、IFN-γ、MCP-1、MIP-1β |

各種アミノ酸またはサイトカインとアディポネクチン濃度の相関を解析したところ、野生型とAdn AsTgマウスでは相関を示す因子が異なっていた。

② 未病出前講座とアンケート調査

未病出前講座は、平成27年度から28年度の間計14回実施し、都市部と郡部7市1町(小田原市、座間市、茅ヶ崎市、横浜市、綾瀬市、川崎市、相模原市、葉山町)に出向いた。横浜薬科大学に協力を仰ぎ、高校での若年層向け講義にも対応した。内容としては、神奈川県を取り巻く現状について説明し、高齢者、現役世代、子供などの世代にも多くの問題があることを指摘した後、「未病」とは何か、未病を治すかながわ宣言(平成26年)について説明した。さらに、私たちが目指す参加型医療(食・運動・社会参加の3つの取組みで自分の健康状態と向き合うこと)を提案した。また、受講者の中には漢方に興味のある方もいらしたことから、西洋薬と漢方薬の互いの長所を生かし使い分けるとの大切さを説明したほか、関心の高かった漢方薬を花粉症や熱中症など季節特有の症状に対応する形で紹介した。その後、神奈川県衛生研究所の取り組み(前述の未病研究事業)をトピックスとして紹介する、という流れで進めた。なお、講座所要時間は受講団体の希望に合わせて臨機応変に対応し、

アンケートご協力をお願い

神奈川県では黒岩知事以下、未病という概念を広く県民の皆様を知って頂き、おひとりおひとりの健康維持に役立てて頂きたいと思っております。また皆様がもっと健やかに暮らして頂けるような施策を今後も打ち出していきます。そこで、本日の講義をお聞きになった皆様のご意見を是非伺いたいと思います。全部で10項目あります。ご協力の程、よろしく願い申し上げます。

- あなたの性別を教えてください。
女性 男性
- あなたの年齢(年代)を教えてください。
10代以下 20代 30代 40代 50代
60代 70代 80代以上
- あなたを含め、同居しているご家族の構成人数を教えてください。
1人 2人 3人 4人以上
- これまで健康を維持するために心がけていたことを教えてください(複数選択可)。
特に意識して心がけたことはない
食へ過ぎないようにする 低カロリー食を食べる 定期的に食事をとる
定期的に運動する 多少つらくても体を動かす
エレベーター等を使わないでなるべく歩く
サークルなどに参加する 家族や知人と積極的に会話する
睡眠時間を十分にとる その他()
- これまで「未病」についてどの程度知っていましたか?
概念まで知っていた ある程度知っていた
記事を見た、または聞いたことがある 知らなかった
- 今回の講座内容に興味を持ちましたか?
とても興味深い 興味を持った ますます いまいち
- 今回の講座内容の難易度について教えてください。
簡単 ちょうど良い 少し難しい 難しい

裏面に続きます!!

図2 未病に関するアンケート調査項目(表のみ)

A4用紙2枚(表裏)を用い、5分程度で回答可能な計10項目の質問事項を設定した。

およそ60～90分程度の講義の後、15～30分の質疑応答に充てた。受講団体にもよるが、講座後に多くの質問がなされ、自らの健康状態の維持・改善に強い関心があることが明らかになった。さらに、未病講座内容を帰宅し

表 3 受講者の年代

| | 10代 | 20代 | 30代 | 40代 | 50代 | 60代 | 70代 | 80代以上 | 未記入 | 総数 |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|
| 度数(人) | 67 | 6 | 12 | 29 | 35 | 120 | 107 | 50 | 3 | 429 |
| 割合(%) | 16 | 1 | 3 | 7 | 8 | 28 | 25 | 12 | 1 | 100 |

講座を受講した10代から80代以上の回答者429人の中で60代以上が全体の65%を占めていた。

表 4 男女比

| | 男性 | 女性 | 未記入 | 総数 |
|-------|-----|-----|-----|-----|
| 度数(人) | 121 | 298 | 10 | 429 |
| 割合(%) | 28 | 70 | 2 | 100 |

アンケート回答者は女性が多かった。

表 5 これまで健康を維持するために心がけてきたこと*

| | 特に意識して心がけたことはない | 食べ過ぎないようにする | 低カロリー食を食べる | 規則的に食事をとる | 定期的に運動する | 多少つらくても体を動かす | エレベーター等を使わないでなるべく歩く | サークルなどに参加する | 家族や知人と積極的に会話する | 睡眠時間を十分に取る | その他 |
|-------|-----------------|-------------|------------|-----------|----------|--------------|---------------------|-------------|----------------|------------|-----|
| 度数(人) | 43 | 224 | 45 | 245 | 197 | 116 | 146 | 162 | 142 | 233 | 15 |
| 割合(%) | 10 | 52 | 10 | 57 | 46 | 27 | 34 | 38 | 33 | 54 | 3 |

*：複数回答可

これまでの生活で健康維持のために心がけていたことを複数回答して頂いたところ、食生活に注意をしている方が多く、50%を超えたのは規則的に食事を摂る、過食しないなどの項目であった。食生活以外では、睡眠時間を十分に取るが54%、定期的に運動するが46%と比較的多かった。

表 6 これまで未病に関してどの程度知っていたか

| | 概念まで知っていた | ある程度知っていた | 記事を見た、または聞いたことがある | 知らなかった | 未記入 | 総数 |
|-------|-----------|-----------|-------------------|--------|-----|-----|
| 度数(人) | 42 | 132 | 135 | 109 | 11 | 429 |
| 割合(%) | 10 | 31 | 31 | 25 | 3 | 100 |

「未病」についてこれまでどの程度知っていたかについては、概念まで知っていた方は10%程度存在し、聞いたことがあると答えた方を含めると、未病の認知度は72%だった。

表 7 現在の健康状態について

| | 健康 | 未病第一段階*1 | 未病第二段階*2 | 病気 | 未記入 | 総数 |
|-------|-----|----------|----------|----|-----|-----|
| 度数(人) | 150 | 145 | 81 | 31 | 22 | 429 |
| 割合(%) | 35 | 34 | 19 | 7 | 5 | 100 |

1未病第一段階：「健康」とまではいかないけれど、好きなものを食べることができるし、身体を動かすことができる方

*2未病第二段階：何らかの病気になり、手術や薬剤投与により回復傾向にあるけれど運動や食事が不自由な方

自身の健康状態に関しては、全体の53%が「未病」（第一段階34%、第二段階19%）と回答しており最も多かった。

表 8 講座内容に興味を持ったか

| | とても興味深い | 興味を持った | まずまず | いまいち | 未記入 | 総数 |
|-------|---------|--------|------|------|-----|-----|
| 度数(人) | 112 | 230 | 63 | 8 | 16 | 429 |
| 割合(%) | 26 | 54 | 15 | 2 | 4 | 100 |

今回の講座内容への関心度については、「とても興味深い」及び「興味を持った」と答えた方は全体の80%だった。

表9 講座を聞いて実践したい、さらに実践したいと思ったこと*

| | 食生活の改善 | 旬の食材を取り入れる | 低栄養にならないようバランスのとれた食事を心がける | 野菜や魚を多く摂取する | 日常生活に適度な運動を取り入れる | 無理をしない程度の活動を続ける | ボランティアやお稽古ごとや交流に参加する | 人との出会いや交流に参加する | 未病・漢方についてもっと知る | 漢方について医師・薬剤師に相談してみる | 今回の講座内容を誰かに教えてあげる | 未病についてもっと知る | その他 |
|-------|--------|------------|---------------------------|-------------|------------------|-----------------|----------------------|----------------|----------------|---------------------|-------------------|-------------|-----|
| 度数(人) | 143 | 109 | 169 | 219 | 208 | 162 | 77 | 137 | 82 | 23 | 101 | 13 | 6 |
| 割合(%) | 33 | 25 | 39 | 51 | 48 | 38 | 18 | 32 | 19 | 5 | 24 | 3 | 1 |

*：複数回答可

講座を聞いて実践したい、さらに実践したいと思ったこと*

てから見直したいとの理由で詳しい配布資料を希望する団体が多かったことから、ME-BYO®キャラクターであるミビョーナ・ミビョーネ¹²⁾をふんだんに盛り込んだカラーのリーフレットを作成した(600部)。講座内容を補完する意味でも、非常に有効であったと示唆された。

アンケート調査は、未病出前講座を受講した延べ429人に対し実施した。図2に示すように、A4用紙2枚(表裏)を用い、5分程度で回答可能な計10項目(性別、年齢、自身の健康状態、同居人数、未病についての理解、健康を維持するために心がけていたこと、講座を聞いて実践しようと思ったこと等)の質問事項に留めた。

アンケート結果をまとめたところ、講座を受講した10代から80代以上の回答者429人の中で60代以上が全体の65%を占めており、女性が多かった(表3、4)。これまでの生活で健康維持のために心がけていたことを複数回答して頂いたところ、表5に示すように、食生活に注意をしている方が多く、50%を超えたのは定期的に食事を摂る、過食しないなどの項目であった。食生活以外では、睡眠時間を十分に取るが54%、定期的に運動するが46%と比較的多かった。また、「未病」についてこれまでどの程度知っていたかについては、概念まで知っていた方は10%程度存在し、聞いたことがあると答えた方を含めると、未病の認知度は72%だった(表6)。

なお、平成27年6月から平成28年11月の間で講座の回数を重ねるほどこの認知度が上がったかどうかを調べたが、有意差は認められなかった。全く知らなかったと回答した25%の集団に対し、今後どのようなアプローチをしていくかが課題だと考えられた。自身の健康状態に関しては、全体の53%が「未病」(第一段階34%、第二段階19%)と回答しており最も多かった(表7)。なお、未病の第一段階は、「健康」とまではいかないけれど、好きなものを食べることができるし、身体を動かすことができる方、第二段階は何らかの病気になり、手術や薬剤投与により回復傾向にあるけれど運動や食事が不自由な方、と説明している。今回の講座内容への関心度については、「とても興味深い」及び「興味を持った」と答えた方は全体の80%だった(表8)。未病講座聴講後に実践したい、またはこれまでやっていたがさらに実践し

たいと思った項目を表9にまとめた。受講した方の半数近くから食生活の改善や日常生活に運動を取り入れたいなどの積極的な回答が得られた。また、これまでカロリーなど気にせず食事していた384人のうち32%が食生活の改善を、37%がバランスのとれた食事を、48%が野菜や魚を多く摂取するよう心掛けたいと受講後に回答した。このほか、これまで定期的な運動をしていなかった232人のうち47%は日常生活に適度な運動を、36%が無理をしない程度の運動を取り入れたいと回答した。一方、日頃何もしていなかった43人のうちほとんどは、ボランティアなどの社会活動をしようとは考えなかった。未病講座に参加した受講者は、積極的に講座を受けたいと考えているため「社会参加」の重要性に関しては講座内で多くを触れなかったが、今後は改良する必要があると考えられた。

③ ポスターや体験学習を用いた広報活動

未病出前講座のほか、未病の認知・理解拡大のために、講座内容をまとめたポスターを所内の施設公開(平成27、28年度)やかながわ科学技術フェア(平成28年度)で公開した(図3)。所内の施設公開では、子供用の体験学習として、野菜摂取の目標量(厚生労働省健康日本21)「1日350g以上」を実際の野菜を手に取りながら秤量してもらい、クイズに答える形で理解を深めてもらった。クイズの回答者にはミビョーナ・ミビョーネをあしらったマグネットステッカーを配布した(子供136人)



図3 未病ポスターの展示



図4 未病マグネットステッカー

(図4). ポスター内容は難しかったが、野菜の測定は面白かったとの感想が得られ、年齢に合わせたアプローチの必要性が示唆され今後の課題と考えられた。

まとめ

神奈川県衛生研究所では、未病改善の取組みとして①未病の指標となる因子の探索を目的とした基礎研究、②未病の認知・理解拡大を目的とした未病出前講座とアンケート調査、③幅広い世代への認知拡大を目指したポスターや体験学習を用いた広報活動、の3側面から衛生研究所ならではのアプローチをしてきた。①の基礎研究結果は、未病出前講座で多くの質問が寄せられた内容であり、受講者の関心の高さを感じた。今後は、一般の方にもよりわかりやすく研究成果を提示することが求められてくると思われる。またアンケート調査により、未病講座を受講することで、未病を改善するための取組み(食・運動・社会参加)への積極的姿勢と、健康維持に向けた意識向上が認められたことから、未病の認知と理解拡大に本講座が有効だったことが明らかになった。

今後の課題としては、加齢に伴い社会参加など新しいことにチャレンジすることが難しい傾向があるため、若年層のうちから積極的に社会活動するなどの風土を作る必要性が示唆された。また、年代によって健康への関心度は異なることから、年齢に応じたアプローチ法を今後も模索する必要がある。

文献

- 1) 神奈川県：健康寿命の延伸への取組みについて(掲載日：2017/4/11) <<http://www.pref.kanagawa.jp/cnt/f480290/>> (2017/5/3アクセス)
- 2) ME-BYOサミット神奈川2017, <<https://www.me-byo-summit.jp/>> (2017/5/3アクセス)
- 3) 神奈川県：かながわ未病改善協力制度(掲載日：2017/6/26) <<http://www.pref.kanagawa.jp/cnt/f480290/p754591.html>> (2017/6/30アクセス)
- 4) 神奈川県衛生研究所：平成27年度指定研究の概要(掲載日：2016/2/16) <http://www.eiken.pref.kanagawa.jp/005_databox/0503_shiryuu/0503_juten/shitei_27.htm> (2017/5/3アクセス)
- 5) 神奈川県衛生研究所：平成28年度助成研究の概要(掲載日：2017/3/29) <http://www.eiken.pref.kanagawa.jp/005_databox/0503_shiryuu/0503_osei/jyosei_28.htm> (2017/5/3アクセス)
- 6) 江口航生, 真鍋一郎：2型糖尿病と慢性炎症, 医学のあゆみ, **236**, 263-266 (2011)
- 7) 大島正伸：消化器がん発生における慢性炎症の役割, 医学のあゆみ, **236**, 267-270 (2011)
- 8) 臨床アミノ酸研究会<<http://www.aa-pri.jp/c00/c01/>> (2017/6/30アクセス)
- 9) Negoro T, Kin M, Takuma A, Saito K, Shimizu S, Nakano Y.: Potentiated macrophage activation by acid sensing under low adiponectin levels, *Mol Immunol.*, **257**(2), 141-150 (2014)
- 10) Saito K, Arata S, Hosono T, Sano Y, Takahashi K, Choi-Miura NH. et al.: Adiponectin plays an important role in efficient energy usage under energy shortage, *Biochim Biophys Acta.*, **1761** (7), 709-716 (2006)
- 11) Nakano Y, Tajima S, Yoshimi A, Akiyama H, Tsushima M, Tanioka T. et al.: A novel enzyme-linked immunosorbent assay specific for high-molecular-weight adiponectin, *J Lipid Res.*, **47**(7), 1572-1582 (2006)
- 12) 神奈川県：ミビヨーナ・ミビヨーネ(掲載日：2016/4/1) <<http://www.pref.kanagawa.jp/cnt/f530038/p859188.html>> (2017/5/3アクセス)

Research, educational activities and public
relations for "curing Mibyou" by
Kanagawa Prefectural Institute of Public
Health

Haruyo AKIYAMA^{1*2}, Maki SUZUKI^{1*},
Kazuto ISUZUGAWA³, Motowo TOMITA⁴,
Shigemi KAI¹, SungJoon KIM³,
Takaharu NEGORO², Yasuko NAKANO³
and Maki MIYAZAWA¹

Kanagawa Prefecture is promoting concept of Mibyou ("Curing ME-BYO[®]") (by educational activities and public relations) to overcome the challenges of the super-aging society. This review summarizes contributions by The Kanagawa Prefectural Institute of Public Health (KPIPH) and collaborators focusing on fundamental research, educational activities and public relations. Research using adiponectin antisense transgenic mice revealed correlations between expression of adiponectin and levels of serum branched amino acids. Possibility of adiponectin as one of diagnostic indicators of Mibyou was suggested. KPIPH and a collaborator provided public lectures on Mibyou for citizens and high school students several times to help people recognize and understand the concept of Mibyou. Questionnaire surveys were carried out after lectures to evaluate and improve these activities. The concept of Mibyou was also presented in open days of KPIPH and some other occasions. Posters summarizing Mibyou lectures were exhibited to spread the concept of Mibyou.

1 Chemistry Division, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health
1-3-1 Shimomachiya, Chigasaki, Kanagawa 253-0087
JAPAN

*previous affiliation

2 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

3 Yokohama University of Pharmacy

4 Showa University