

(倫理面への配慮)

本研究の過程において個人名は特定されないようにコード化した。

C&D. 研究結果と考察

住民健診受診者の中からメタボリックシンドローム (MS) と診断した 52 名および年齢、性別を一致させた対照 46 名の間で喫煙率は差異を認めなかった。各指標を検討すると、平均年齢は、 63 ± 11 才および 63 ± 9 才であり、MS において、最高血圧 (136 ± 21 mmHg vs 122 ± 16 mmHg, $P < 0.05$)、空腹時血糖値 (124 ± 19 mg/dl vs 110 ± 16 mg/dl, $P < 0.05$) が対照に比べ有意に高値だった。HDL コレステロール値、トリグリセリド値は MS で低値および高値の傾向がみられた。ウエスト径は、MS で有意に高値だった。

IMT は、MS および対照で、 0.97 ± 0.09 mm および 0.85 ± 0.05 mm と有意に MS が高値であった ($P < 0.01$)。血中酸化 LDL (MDA-LDL) 値は、MS で有意に高値だった (135 ± 17 IU vs 102 ± 19 IU, $P < 0.05$) (図 1)。LDL 粒子径は、MS で 24.8 ± 0.8 nm、対照で 25.8 ± 0.8 nm と MS で有意に低値だった ($P < 0.05$) (図 2)。

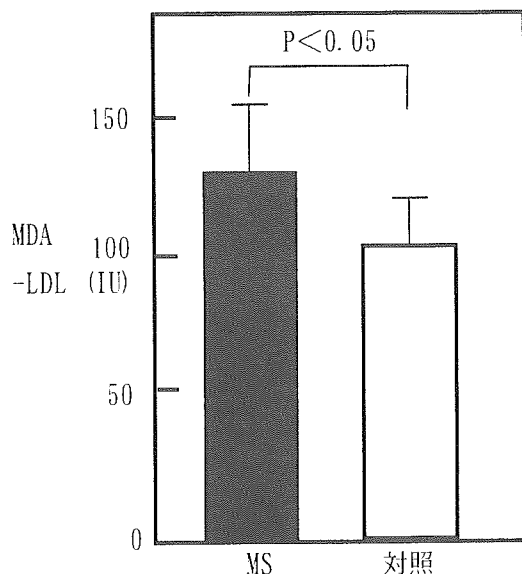


図 1 酸化 LDL 濃度の比較

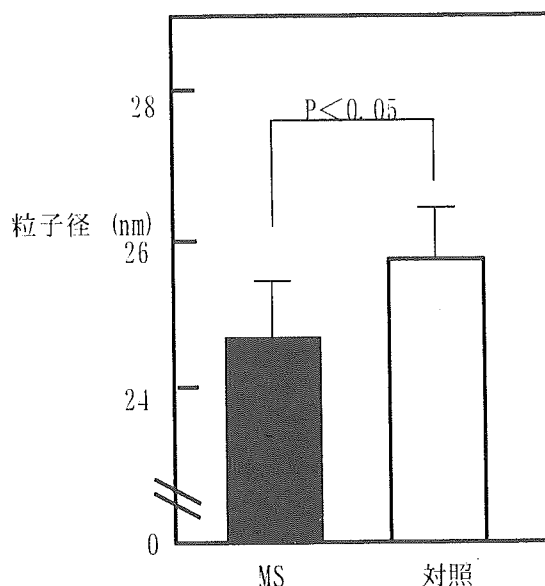


図 2 LDL 粒子径の比較

E. 研究結果と考察

住民健診受診者の中からメタボリックシンドロームと診断した対象を用いた解析から、メタボリックシンドロームでは同一年齢に比べて頸動脈内膜中膜肥厚度が増大し、動脈硬化が進展していることが示唆された。その病態として、脂質代謝異常を検討した結果、血中酸化 LDL 濃度の増加および LDL 粒子径の低下が認められた。これらの結果は、メタボリックシンドロームにおける動脈硬化の進展に、LDL-C は差異がないにもかかわらず、動脈硬化惹起性リポ蛋白が増加し、このことが動脈硬化の進展に関与する可能性を示した。今後、血中トリグリセリド値および HDL-コレステロール値とこれらの動脈硬化惹起性リポ蛋白、リポ蛋白リパーゼの間の関連について検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1: Yamaguchi M. Matsumoto F. Bujo H. Shibasaki M. Takahashi K. Yoshimoto S. Ichinose M. Saito Y. Revascularization determines volume retention and gene expression by fat grafts in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Nov;230 (10) :742-8.
- 2: Ito M. Bujo H. Takahashi K. Arai T. Tanaka I. Saito Y. Implantation of primary cultured adipocytes that secrete insulin modifies blood glucose levels in diabetic mice. *Diabetologia*. 2005 Aug;48 (8) :1614-20. Epub 2005 Jun 30.
- 3: Seki N. Bujo H. Jiang M. Tanaga K. Takahashi K. Yagui K. Hashimoto N. Schneider WJ. Saito Y. LRP1B is a negative modulator of increased migration activity of intimal smooth muscle cells from rabbit aortic plaques. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jun 17;331 (4) :964-70.
- 4: Fujita Y. Ezura Y. Bujo H. Nakajima T. Takahashi K. Kamimura K. Iino Y. Katayama Y. Saito Y. Emi M. Association of nucleotide variations in the apolipoprotein B48 receptor gene (APOB48R) with hypercholesterolemia. *J Hum Genet*. 2005;50 (4) :203-9. Epub 2005 Apr 14.
- 5: Miyazawa-Hoshimoto S. Takahashi K. Bujo H. Hashimoto N. Yagui K. Saito Y. Roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jun;288 (6) :E1128-36. Epub 2004 Dec 21.

6: Seki N. Bujo H. Jiang M. Shibasaki M. Takahashi K. Hashimoto N. Saito Y. A potent activator of PPARalpha and gamma reduces the vascular cell recruitment and inhibits the intimal thickening in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*. 2005 Jan;178(1):1-7.

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 松崎益徳 所属 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学

研究要旨：血管長軸方向におけるプラークの不安定性の局所規定因子について：仮想血管モデルならびに3次元血管内エコー法を用いたプラーク内ストレス分布シミュレーションによる検討

A. 研究目的

プラークの破裂は心血管イベントにおける重要な病態であることが知られている。プラークの破綻は、血管短軸断面においては非石灰化偏心性の、脂質コアに富み、線維性被膜の菲薄化したプラークの肩領域に集中しやすいことが報告されているが、血管の長軸方向における易破綻性の規定因子は知られていない。本研究は仮想血管モデルならびに3次元血管内エコー法を用いたプラーク内ストレス分布シミュレーションにより、血管長軸方向におけるプラークの不安定性の局所規定因子について検討することにある。

B. 研究方法

まず有限要素法を用いた構造力学シミュレーションプログラムにより、仮想血管モデルについてプラークの形状や組織成分を様々変化させて、プラーク内のストレス集中への影響について検討した。次に、プラークが破綻した像を呈した患者について、その3次元血管内エコー画像を得たのち、プラーク破綻前のプラークの形状ならびに組織成分を推定して、プラーク内ストレスの分布ならびに、線維組織が断裂するスト

レス値に達する臨界線維性被膜厚を計算した。

（倫理面への配慮）血管内エコー法については、その保険適用基準にのっとり、通常の心臓カテーテル検査を行った患者のデータを利用したものであり、特別に検査を行って得たものではない。その心臓カテーテル検査についても、血管内エコー法を行うことを含めてあらかじめ同意を得たものである。

C. 研究結果

仮想血管モデルについては、プラークの形状がひずんでいる箇所や、狭窄率の低いプラーク、また陽性リモデリングを呈している所や線維性被膜が菲薄化しているところ、ならびに脂質コアが存在しているところのプラークの表面にストレスが集中しやすいことが判明した。一方、石灰化領域が存在すると周囲のストレスが減弱することも判明した。血管内エコー法を用いて検討した結果、症例によって臨界線維性被膜厚は異なり、同じ線維性被膜の厚さであっても易破綻性は異なることが判明した。

D. 考察

線維性被膜厚の菲薄化や脂質コアがプラーク

クの易破綻性を増加させることは、短軸断面について以前から言われていたことと一致する。また狭窄率が低く、陽性リモデリングを呈している所は、不安定性プラークが多いことが過去に示されていることも、本研究の結果は一致する。しかしながら、石灰化の存在などにより、同じ線維性被膜厚であっても、プラークの易破綻性は異なることが判明し、昨今線維性被膜厚を測定できると歌ったイメージング技術が数々登場してきているものの、それだけではプラークの不安定性を判断するには不十分であることが示された。

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

E. 結論

プラークの不安定性は、血管長軸方向においても、プラークの形状や組織成分によって大きく決定されることが判明した。

F. 健康危険情報

プラークの組織性状を正確に同定する技術は、プラークの不安定性を正確に診断し、心血管イベントを未然に防ぐためにも将来必須のものである。

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Kouji Imoto, Takafumi Hiro, Takashi Fujii他: Longitudinal structural determinantsof atherosclerotic plaque vulnerability:a computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging. J Am Coll Cardiol. 46:1507-1515,2005

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「人間ドック受診者におけるメタボリック症候群と体力との関連」

分担研究者 名前 佐々木 淳 所属 国際医療福祉大学大学院医療福祉研究科

研究要旨：人間ドック受診者を対象にメタボリック症候群と体力との関連を検討した。メタボリック症候群の罹病率と最大酸素摂取量には負の関連が認められた（ $p < 0.001$ ）。最大酸素摂取量の最も低い群に対する各分位のオッズ比(95%信頼区間)は 0.5(0.3-0.7)、0.3(0.2-0.5)、最も高い群では 0.1(0.1-0.2)であった。メタボリック症候群の発生と予防の指標として最大酸素摂取量の有用性が示された。

A. 研究目的

メタボリック症候群の罹病率と生活習慣、体力との関係を検討した。

B. 研究方法

九州地方の某市にある病院に併設する予防医学センターで、平成 15 年 1 月から 12 月の 1 年間に人間ドックを受診した 3049 名のうち、体力測定が可能であった男女 1643 名を対象とした。メタボリック症候群の定義は、NCEP ATPⅢ基準で腹部肥満の指標である腹囲を BMI 25.0 以上に、HDL-C を男女共に 40mg/dl 未満に改変し、5 項目中 3 項目以上該当するものとした。最大酸素摂取量(VO_2max)は自転車エルゴメーターを用いた間接法により測定した。また生活習慣は自記式問診を用い喫煙の有無、喫煙本数、週あたりの飲酒の頻度、アルコール摂取量、週あたりの運動頻度、運動量(MET-hours/week)を調べた。対象はメタボリック症候群、非メタボリック症候群の 2 群に分け、運動量と最大酸素摂取量はそれぞれ 4 分位とした。解析は性・年齢を補正し生活習慣、最大酸素摂取量を説明変数としてロジスティック回帰分析を行いオッズ比、95%信頼区間を求めた。

C&D. 研究結果と考察

メタボリック症候群の罹病率と最大酸素摂取量には負の関連が認められた（ $p < 0.001$ ）。最大酸素摂取量の最も低い群に対する各分位のオッズ比(95%信頼区間)は 0.5(0.3-0.7)、0.3(0.2-0.5)、最も高い群では 0.1(0.1-0.2)であった。メタボリック症候群の罹病率と喫煙、飲酒、運動習慣には有意な関連は認められなかった。

（倫理面への配慮）

対象者の人権擁護について一得られたデータに関しては単に統計上の数値として発表する。

E. 結論

メタボリック症候群の発生と予防の指標として最大酸素摂取量の有用性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1) Sasaki J, et al: The association of physical activity, maximal oxygen uptake and the metabolic syndrome in Japanese.

American Heart Association Scientific
Sessions2005, Dallas Tx

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者	名前	田中 宏暁	所属	福岡大学スポーツ科学部
	名前	熊原 秀晃	所属	福岡大学スポーツ科学部
	名前	森 里子	所属	福岡大学スポーツ科学部運動生理学研究室
	名前	土井 由紀子	所属	福岡大学スポーツ科学部運動生理学研究室
	名前	飛奈 卓郎	所属	福岡大学スポーツ科学部運動生理学研究室
	名前	森 由香梨	所属	福岡大学大学院スポーツ健康科学研究科
	名前	清永 明	所属	福岡大学スポーツ科学部
	名前	進藤 宗洋	所属	福岡大学スポーツ科学部

研究要旨：

高齢者のメタボリック・シンドローム関連危険因子に対する改善効果について、ステップ台を用いた運動トレーニングプログラムの有効性を検証した。対象は、BMI が肥満判定基準である 25.0kg/m^2 以上で、かつメタボリック・シンドロームの診断基準である血清脂質異常、血圧高値、高血糖の内 2 項目以上有する 66 歳から 86 歳の高齢者 26 名であった。12 週間の運動トレーニングプログラムは、週一回の監視型トレーニングと自主的に在宅で実施する非監視型ステップ運動トレーニングで構成された。運動は、ステップ台を用いた間欠式多段階漸増運動負荷試験で測定した乳酸閾値強度（以下、LT）に相当する台高と昇降頻度で行った。トレーニング期間中の週当たりの平均運動時間は、 138 ± 69 分であった。この結果、LT は有意に向上した (4.0 ± 0.9 vs 4.7 ± 1.1 METs, $p < 0.01$)。また、BMI は有意に低下した (27.8 vs 27.5 kg/m^2 , $p < 0.05$) が、実質的には減少度は小さく、肥満判定基準値より改善した者はいなかった。また、メタボリック・シンドローム診断基準の内 1 項目以上の改善がみられた者は 16 名（全対象者の 62%）であった。さらに、140 分以上の運動時間を確保できていた 12 名に関しては、内 10 名（約 80%）の対象者に改善効果が認められた。このことは、必要十分な運動時間を確保することで、メタボリック・シンドロームの改善に寄与できることを示唆している。また、注目すべきこととして、トレーニングによる BMI 値の実質的変化はごくわずかだったにも関わらず、メタボリック・シンドローム危険因子に改善効果を認めたことである。これは、運動刺激による有酸素能の向上と共に骨格筋代謝機能の改善が関与している可能性が推察できる。以上の結果より、在宅での非監視型ステップ運動を主体としたトレーニングプログラムは、高齢者の生活機能に関する運動機能だけでなく、メタボリック・シンドローム危険因子の改善効果も期待でき、寝たきりなどの介護予防に高い効果が期待できる。

A. 研究目的

糖尿病、高血圧、高脂血症などのエネルギー代謝機能の不良に関連する複合型の代謝異常症候群（メタボリック・シンドローム）は、動脈硬化性疾患のリスクファクターであり、心血管疾患や脳血管疾患などの循環器疾患の誘発の危険性を高める。高齢者の場合、脳血管疾患は、寝たきりや要介護の主因とされており、介護保険制度に関わる公衆衛生上の重要課題といえる。現在、その主たる原因として、肥満、特にアディポネクチン分泌量との関係から内臓脂肪型肥満が挙げられている（いわゆる内臓脂肪上流説）。

ところで、エネルギー収支バランスの観点から、運動が減量のキーポイントであることは、周知である。さらに重要なこととして、最近の研究で、骨格筋代謝機能（糖代謝と脂質代謝の両方）の低下が直接的にエネルギー資質の余剰蓄積を誘引し、メタボリック・シンドロームの発症の引き金となる可能性が報告されている。また骨格筋の代謝機能は、適切な運動で改善する可能性が示されている。これらのことから、メタボリック・シンドロームの予防治療には、内臓脂肪の減少と同時に、運動刺激による骨格筋の代謝機能の向上または正常化が必須との仮説が成り立つ。

骨格筋の代謝適応を引き起こす運動刺激は、ある条件を備える必要があることが示唆されている。したがってこれらの条件を満足させ、かつ日常生活で運動習慣を形成しやすい運動処方が望まれる。

我々は、既に、主として自宅で行うステップ台（踏み台）を用いた運動トレーニングが有酸素能や高齢者の生活機能に関する

運動機能の向上に効果があることを明らかにしている。

本研究では、高齢者を対象に、ステップ台を用いた運動トレーニングプログラムのメタボリック・シンドローム関連リスクファクターに対する改善効果について検証した。

B. 研究方法

対象は、本研究室で実施されたステップ運動トレーニングプログラムに参加した65歳以上の高齢者の内、body mass index (BMI) が $25.0\text{kg}/\text{m}^2$ 以上である肥満者で、かつ日本内科学会など8つの専門学会合同で提唱されているメタボリック・シンドローム診断基準（2005年）：

- ① 血清脂質異常（トリグリセライド値 $150\text{mg}/\text{dL}$ 以上、またはHDLコレステロール値 $40\text{mg}/\text{dL}$ 未満）
 - ② 血圧高値（収縮期血圧 130mmHg 以上、または拡張期血圧 85mmHg 以上）
 - ③ 高血糖（空腹時血糖値 $110\text{mg}/\text{dL}$ 以上）
- の中で2項目以上有する者を抽出した。

対象者は、12週間の運動トレーニングプログラムの前後に身長、体重、血圧の測定、および安静空腹時に上腕静脈より採血を行い、トリグリセライド、HDLコレステロール、血糖を測定した。ただし、血圧が2名、トリグリセライド、HDLコレステロールが3名、血糖が4名の測定ができなかった。また、有酸素性作業能およびトレーニング強度の指標として乳酸閾値（以下、LT）を以下の方法で測定した。

LTは、高さ可変のステップ台（10cmから20cmの高さまで2.5cm刻みで可変：ステップウエル、コンビ社製）を用い、初期負荷

を昇降回数10回/分とし各負荷5回/分ずつ漸増させる間欠式多段階漸増運動負荷試験より決定した。各負荷の運動時間は4分間とし、各負荷間に2分間の休息をおいた。安静時および運動終了30秒前に心拍数(Polar Accurex Plus, Polar Electro 社製, Finland)、運動終了直後に乳酸(ラクテートプロ, Arkray 社製)と主観的運動強度を測定した。LTは、Ayabeら(2003年)の方法より算出し、LTに相当するMETs (Metabolic equivalents: 運動強度の相対的指標であり、安静時のエネルギー消費量の何倍かを示す。つまり、安静時を1METとする)値をアメリカスポーツ医学会より報告されている次式により算出した: METs = { (0.2 * 昇降回数) + (1.33 * 1.8 * 高さ * 昇降数) + 3.5 } / 3.5

{昇降数: 昇降回数/分, 高さ: m}

加えて、下肢筋力の指標として脚伸展パワーをAnaero Press (コンビ社製)を用い測定した。各対象者の体重値を負荷として測定装置のパウダーブレーキに設定し、両脚の股、膝および足関節を屈曲した座位姿勢から足底部でフットプレートを前方に最大努力で蹴り出すテストを5回実施した。ただし、4名の測定が実施できなかった。

12週間の運動トレーニングは、週一回の監視型トレーニングと自主的に在宅で実施する非監視型トレーニングを実施した。トレーニング強度は、LTに相当する高さとし昇降頻度を個人ごとに設定し、厚生労働省が定めた健康づくりの運動所要量に従い140分/週以上を目標運動時間とした。また、週一回の監視型トレーニングは、自由参加型の健康教室として開催し、ステップ運動をはじめレクリエーションや運動日誌(運動

時間の記録等が記載される)の評価等を行った。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコルは、福岡大学病院倫理委員会に承認されており、それに従い、予め対象者全員に本研究の概要を十分に説明したインフォームドコンセントを実施し、研究参加に関する同意を得た。

C. 研究結果

前述の基準で抽出された対象者は、66歳から86歳(73±4歳)の高齢者26名(女性18名、男性8名)であった。トレーニング介入前の身長、体重、BMIはそれぞれ152.9±8.4cm、65.2±11.5kg、27.8±3.5kg/m²であった。メタボリック・シンドローム診断基準項目①に該当する者は19名、項目②と③はそれぞれ23名、15名であった。表1に全対象者の介入前の各種パラメーターの平均値を示した。

表1 対象者の介入前の各種パラメーター

項目	トレーニング介入前	トレーニング介入後	収縮期血圧	拡張期血圧	空腹時血糖
	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mg/dL
平均値	200.4±112.9	51.6±12.3	152.2±17.5	82.5±11.7	115.7±19.3
最小値-最大値	65-561	30-77	126-188	57-99	86-172
項目	EMC (W)	LT (MET)	脚伸展 パワー(W/kg)		
平均値	27.8±3.5	4.0±0.9	7.8±4.2		
最小値-最大値	25.2-37.5	2.5-6.0	1.2-16.1		

トレーニングプログラム期間の週当たりの平均運動時間は、138±69分(8~301分)であり、目標時間を達成していた者は12名であった。本トレーニングの結果、LTおよび脚伸展パワーは有意に向上した(4.0±0.9 vs 4.7±1.1 METs, p<0.01; 7.8±4.2 vs 8.9±4.1 watts/kg, p<0.01)。また、体重

および BMI は有意に低下した (65.3 vs 64.5 kg, $p < 0.05$; 27.8 vs 27.5 kg/m², $p < 0.05$) が、BMI が基準値 25.0 kg/m² 未満に改善した者はいなかった。表 2 にメタボリック・シンドローム診断基準項目①～③それぞれの保有者数のトレーニング前後の変化を示した。また、表 3 で示した通り、介入により 1 項目以上改善がみられた者は 16 名 (全対象者の 62%) であった。

さらに、目標運動時間の達成の有無でみると、達成していた 12 名では、1 項目以上の改善が認められたものは 10 名であり、一方で運動時間が満たなかった 14 名は、1 項目以上改善していたのは 6 名であった。LT に関しては、達成群は有意に向上していた (4.1 ± 1.0 vs 4.7 ± 1.1 METs, $p < 0.01$) が、非達成群に有意な変化は認められなかった (3.9 ± 0.9 vs 4.3 ± 1.1 METs)。

表2. ステップ運動プログラム介入によるメタボリック・シンドローム危険因子保有人数の変化 (n=26)

	危険因子保有人数	
	介入前 (0週)	介入後 (12週)
1 トリグリセリド値 ≥ 150 mg/dL または HDLコレステロール値 < 40 mg/dL	19	13
2 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg または 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg	23	16
3 空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL	15	11

表3. ステップ運動プログラムの介入により改善したメタボリック・シンドローム危険因子項目数 (n=26)

0項目	1項目	2項目以上	1項目以上の改善がみられた人数 (%)
10人	12人	4人	62%

D. 考察

本研究で実施したステップトレーニングは、先行研究と同様、高齢者の脚筋力ならびに有酸素性作業能の向上に有効であった。また、全対象者の 6 割がメタボリック・シ

ンドロームに関連する危険因子である血清脂質異常、血圧高値、高血糖いずれかに改善効果を認めた。さらに、厚生労働省の健康づくりの運動所要量である週当たり 140 分以上の運動を達成できた者に関しては、8 割の対象者に改善効果がみられた。このことは、必要十分な運動時間を確保することで、メタボリック・シンドロームの改善に寄与できることを示唆している。先行研究で、有酸素性作業能の低下は心血管疾患や癌をはじめとした生活習慣病の独立した危険因子であることが報告されており、高い体力水準を確保する為に日常生活の中で積極的に身体活動水準を向上させることが重要であると考えられる。

肥満の指標である BMI は統計学的に有意な減少を示したが、その実質的な低下度はごくわずかであり、肥満判定基準以上に改善していた者はいなかった。つまり、肥満度はほとんど変化しなかったと考えられ、それにもかかわらずメタボリック・シンドロームの危険因子に改善効果を認めたことは注目すべきことである。これは、運動刺激による有酸素能の向上と共に骨格筋代謝機能の改善が寄与した可能性が推察できる。先行研究で、骨格筋代謝機能 (糖代謝と脂質代謝の両方) の低下が直接的にエネルギー資質の余剰蓄積を誘引するが、骨格筋の代謝機能は、適切な運動で改善する可能性が示唆されている。しかし、本研究では、メタボリック・シンドロームの必須判定項目であり内蔵脂肪を反映するウエスト周囲径を測定しておらず、今後、当該項目やアディポサイトカインの評価を加えて再検討する必要があるだろう。また、対象者の中には薬剤を常時服用していた者も含まれてお

り、その影響に関しても考慮し検討する必要がある。

本研究で用いた、自宅での非監視型ステップトレーニングと週1回の健康教室で構成する運動プログラムは、先行研究で、高齢者の筋力、バランス能力などの生活機能に関する運動機能の向上および前頭葉機能を向上することが報告されている。本研究により、さらに、心血管疾患および脳血管疾患に関連するメタボリック・シンドロームの危険因子の改善に有効である可能性が考えられた。このように、本プログラムは、寝たきりや認知症の予防に効果的な運動介入法といえ、介護予防に有効な一手段となり得ると考えられる。

E. 結論

自宅での非監視型ステップ運動を主体としたトレーニングプログラムは、高齢者の生活機能に関連する運動機能だけでなく、メタボリック・シンドローム危険因子の改善効果も期待でき、寝たきりなどの介護予防に有効な介入法となり得ると期待できる。

今後さらに対象者数を増やすと共に、アディポサイトカイン等との関連性も含めて検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 上島弘嗣 所属 滋賀医科大学社会医学講座（福祉保健医学）

研究要旨：メタボリックシンドローム構成要素である腹囲と BMI (kg/m^2) の相関を一般住民で検討した。男女、どの年齢区分でも腹囲と BMI は 0.9 程度の相関があり、集団の検討には、腹囲は BMI で代用できる。米国と草津市 40 歳男性のランダムサンプルでは、腹囲を合わせて CT で内臓脂肪面積を比較すると、日本人で内臓脂肪が多かった。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム定義の構成要素である腹囲は、過去の疫学調査では測定されることは少なかった。そこで、肥満度の指標としての BMI (kg/m^2) と腹囲の相関を検討した。BMI で腹囲の代用が可能であれば、従来のコホート研究調査でメタボリックシンドロームが循環器疾患発症等に及ぼす影響の検討が可能となる。さらに、日本人は白人よりもメタボリックシンドロームになりやすいといわれているが、白人よりも日本人の方に内臓脂肪が蓄積しやすいか否かを、米国と草津市の一般住民のランダムサンプルより検討した。

B. 研究方法

1999 年に滋賀県信楽町（現甲賀市）において実施した住民検診データを用いて検討した。血圧、身長、体重、立位軽呼吸呼気停止時腹囲の測定と共に、血液生化学検査を行った。また、日米比較では、草津市および米国ピッツバークからのランダムサンプル 40 歳男性 250 名ずつを比較した。腹囲を 4 分位に分け、同じ腹囲ごとに日米の CT 検査による内臓脂肪面積を比較した。

本研究は、すべて個人から署名によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

20-79 歳の全年齢においても、また、性別、20 歳ごとの年齢区分別検討においても、腹囲と BMI の相関は約 0.9 あった。

一方、日米の比較では、同じ腹囲で比較すると、すべての 4 分位において、日本人の方が、内臓脂肪面積が多かった。また、内臓脂肪/皮下脂肪比は日本人で高かった。

D. 考察

腹囲の測定がないコホート研究等では、BMI が腹囲の代用となる。これにより、メタボリックシンドロームのリスク検討が容易となる。また、日本人は白人よりも、内臓脂肪が蓄積しやすく、メタボリックシンドローム予防の観点からは、より肥満に対する厳しい対応が必要である。

E. 結論

疫学調査では、BMI が腹囲の代用となる。肥満対策は白人よりも厳しく行う必要がある。

F. 健康危険情報

日本人は、白人よりも内臓脂肪がたまりやすい可能性あり。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Kadowaki T, Sekikawa A, Maegawa H, Takamiya T, Okamura T, El-Saed A, Miyamatsu N, Edmundowicz D, Kita Y, Sutton-Tyrell K, Kuller LH. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jan 31; [Epub ahead of print]
2. Kanda H, Kita Y, Okamura T, Kadowaki T, Yoshida Y, Nakamura Y, Ueshima H. What factors are associated with high plasma B-type natriuretic peptide levels in a general Japanese population? *J Hum Hypertens*. 2005; 19: 165-72.
3. Sekikawa A, Ueshima H, Zaky WR, Kadowaki T, Edmundowicz D, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Nakamura Y, Egawa K, Kanda H, Kashiwagi A, Kita Y, Maegawa H, Mitsunami K, Murata K, Nishio Y, Tamaki S, Ueno Y, Kuller LH. Much lower prevalence of coronary calcium detected by electron-beam computed tomography among men aged 40-49 in Japan than in the US, despite a less favorable profile of major risk factors.

Int J Epidemiol. 2005; 34: 173-9.

4. Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Tamaki S, Okayama A. NIPPON DATA80 Research Group. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med*. 2005; 118: 239-45.
5. Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, Nozaki A, Okayama A, Sugihara H, Kasamatsu T, Hirose K, Kinoshita M, Ueshima H. Incidence of acute myocardial infarction in Takashima, Shiga, Japan. *Circ J*. 2005; 69: 404-8.
6. Miyamatsu N, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Oki I, Ueshima H. Different effects of blood pressure on mortality from stroke subtypes depending on BMI levels: a 19-year cohort study in the Japanese general population--NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens*. 2005 ;19:285-91.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)なし。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 稲垣 暢也 所属 京都大学 糖尿病・栄養内科

研究要旨：

日本人糖尿病患者において、心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングを効率的に行なう方法を構築することを目的とする。日本人糖尿病患者における心血管疾患ハイリスク因子は、欧米人、非糖尿病患者のエビデンスがかならずしも該当しない可能性を念頭におき解析することが、あらたな診断システムの構築に重要であると考えられた。

A. 研究目的

耐糖能障害者（特に境界型）においては、心血管疾患のハイリスク集団としてメタボリックシンドロームが注目されているが、糖尿病患者においても該当するかについては不明である。日本人糖尿病患者において、心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングを効率的に行なう方法を構築する。

B. 研究方法

糖尿病患者において、大血管障害の進展度をスコア化し、大血管障害進展のリスク因子をあきらかにする。身体所見、一般的リスク因子のみならず、生活習慣（食事摂取状況、運動習慣）の調査結果、食後高血糖・高脂血症（テストミール負荷試験）、さらに脂肪細胞から分泌され欧米人においてはインスリン抵抗性に関与する TNF- α などの因子についても解析する。

（倫理面への配慮）

日常診療の範囲内で実施する。テストミール負荷試験、TNF- α 測定については、倫理委員会承認の計画書に基づいた患者へのインフォームドコンセントを得て実施する。

C. 研究結果

日本人糖尿病患者では、血中 TNF- α 、及びその可溶性受容体濃度とインスリン抵抗性との関連はなかったが、血中可溶性 TNF- α 受容体濃度は、微量アルブミン尿と関連していた。

D. 考察

日本人と欧米人の違いを示唆する結果もあり、日本人におけるエビデンスが重要である。

E. 結論

日本人糖尿病患者における心血管疾患ハイリスク因子は、欧米人、非糖尿病患者のエビデンスがかならずしも該当しない可能性を念頭におき解析することが、あらたな診断システムの構築に重要であると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1.論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Soluble TNF receptors and albuminuria in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Horm Metab Res 37, 617-21, 2005 他別紙参照。

2.学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

糖尿病 48巻(supl. 2)、S-67、2005、その他

多数

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) 1,2,3 ともし。

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための

新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 鄭 忠和 所属 鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学 教授

研究要旨: Percutaneous coronary intervention (PCI) 後再狭窄のスクリーニングのための新たな指標としての lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) の有用性

A. 研究目的

Percutaneous coronary intervention (PCI)後の再狭窄は、Drug-eluting stent の使用により減少しているが、長期的有用性のデータは不十分であり、また、糖尿病等合併症の存在下では依然として再狭窄が認められている。酸化 LDL の受容体である LOX-1 は動脈硬化巣でのマクロファージや血管平滑筋細胞 (VSMC) に発現がみられるとの報告があるが、PCI 後の再狭窄の新生内膜肥厚部での LOX-1 の役割の検討は未だ不十分である。そのため、我々は、ウサギ大動脈バルーン傷害モデルを用いて、長期にわたる血管障害後再狭窄における新生内膜肥厚部での LOX-1 の役割と再狭窄スクリーニングでの有用性について検討した。

B. 研究方法

ウサギ大動脈バルーン傷害モデルを作製。血管障害後 2、5、7 日、2、4、8、16、24 週で大動脈を回収。免疫組織化学染色、ウエスタンブロット、RT-PCR、*in situ* hybridization を用いて、LOX-1 タンパクと mRNA の発現を検討した。また、ウサギ VSMC による細胞実験で LOX-1 のアンチセンスを用いて、VSMC の増殖への関連を検討した。さらに、アテレクトミーで得られたヒト PCI 後再狭窄巣で免疫組織化学染色を用いて、LOX-1 と proliferating cell nuclear

antigen (PCNA) の発現を検討した。

(倫理面への配慮)

すべての動物実験は鹿児島大学動物実験倫理規定に従って行った。また、ヒトの臨床研究に関しては、書面によるインフォームドコンセントを得、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院の臨床研究倫理委員会の承認を得ている。個人情報漏洩しないように臨床データの管理は厳重に行っている。以上より、本研究における倫理面の問題は無いと判断する。

C. 研究結果

RT-PCR の結果から、血管障害後 LOX-1 mRNA の発現は 2 日でピークとなったが、以後も発現は継続し、24 週まで発現がみられた。免疫組織化学染色、ウエスタンブロット、*in situ* hybridization の結果から LOX-1 は 24 週の長期にわたって中膜と新生内膜肥厚部の VSMC に発現がみられた。細胞実験では、低濃度の酸化 LDL と LOX-1 のアンチセンスを用いた実験から、低濃度の酸化 LDL は LOX-1 を介して、VSMC の増殖を刺激することがわかった。また、蛍光二重染色により、LOX-1 アンチセンスを導入した VSMC で LOX-1 と PCNA の発現が抑制され、導入されない VSMC で LOX-1 と PCNA の発現がみられることがわかった。さらに、ヒト PCI 後再狭窄巣の新生内膜肥厚部の VSMC で LOX-1 と PCNA の共発現が確認さ

れた。

D. 考察

我々の実験結果より血管障害後の新生内膜肥厚部において LOX-1 は mRNA、タンパク質ともに長期にわたって VSMC に発現し、また、細胞実験より VSMC の増殖に関係し、再狭窄に関連することが示唆された。これまでに LOX-1 には可溶型があり、急性冠症候群にてその上昇が認められるとの報告がある。今後、可溶性 LOX-1 を測定することにより、PCI 後の再狭窄の予知につながる可能性が示唆され、今後の臨床研究に発展することが期待される。

E. 結論

LOX-1 は血管障害後新生内膜肥厚部の VSMC で長期にわたり発現増大がみられ、VSMC の増殖に関係し、PCI 後の再狭窄に関連することと再狭窄の指標となることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1.論文発表

Biochemical and Biophysical Research Communications. 2006;341:591-598.

2.学会発表

European Society of Cardiology
Congress 2005

第 70 回日本循環器学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための

新たな診断システムの構築とその臨床応用」

地域住民における運動教室の効果に関する研究

分担研究者 鳥羽 研二 所属 杏林大学医学部高齢医学

研究要旨：長野県塩尻市上組地区在住の女性 13 名（平均年齢 69.6±9.3 歳；55～81 歳）に対して、平成 17 年 8 月～11 月の 3 か月間運動教室を実施した。その結果、運動教室後むしろ体重は 1.1±0.9kg 増加し、腹囲、血圧、血清脂質などメタボリックシンドローム関連因子に有意な変化は認められなかった。農村地区において農閑期にあたる晩秋に行っても運動効果は得難いことから、運動療法介入は運動方法以外に、地域、時期にも配慮する必要があると考えられる。

A. 研究目的

近年、食生活の変化や運動不足のため日本人の肥満化が進んでいることが社会問題となっている。肥満とくに内臓脂肪蓄積型肥満は高血圧や糖尿病、高脂血症を招来し、動脈硬化が進行し、狭心症や心筋梗塞などの心臓病、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症の発症につながることからメタボリックシンドロームと呼ばれる一つの疾患概念にまとめられている。

本研究では、地域住民に体操教室に参加してもらうことによって、肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症の是正を通じて、メタボリックシンドロームの改善が得られるか否かを検証することを目的としている。

B. 研究方法

長野県塩尻市上組地区在住の女性 13 名（平均年齢 69.6±9.3 歳；55～81 歳）に対して、平成 17 年 8 月～11 月の 3 か月間運動教室（月 2 回のストレッチおよび筋力強化運動を 30 分間指導と、同様の運動を毎日自宅で行うよう指示）を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究（運動教室）の参加者には、文書にて内容を説明したのち、全員から同意書を取得した。

C. 研究結果

運動教室前後で体重は 1.1±0.9kg 増加し（50.4±5.9→51.5±6.3kg； $p<0.05$ ）、腹囲：76.8±7.1kg→81.4±11.4cm、血圧：141±16/81±9→138±16/76±8mmHg、クレアチニン：0.7±0.1→0.7±0.1mg/dL、尿酸：4.2±0.9→4.2±1.0mg/dL、TC：215±22→222±24mg/dL、HDL-C：74±20→79±16mg/dL、LDL-C：124±21→127±22mg/dL、TG：91±46→93±36mg/dL、FPG：88±5→91±4mg/dL、空腹時インスリン：5.2±3.0→4.4±2.6、HbA1C：5.2±0.2→5.2±0.1%、HOMA-IR：1.1±0.7→1.0±0.6、HOMA-β：73±34→56±27 に有意な変化は認められなかった。

なお、参考として平成 17 年 5 月～8 月に実施した長野県木祖村のデータを示す。参加者：29 名（男性 1 名、女性 28 名、平均年齢 69±5 歳；59～79 歳）、運動内容：塩尻市上組地区と同じ。体重：53.9±5.4→52.2±5.2kg（ $p<0.01$ ）、血圧：139±13/79±7→130±15/77±11mmHg、クレアチニン：0.59±0.16→0.64±0.16mg/dL（ $p<0.01$ ）、尿酸：4.6±0.8→4.9±0.9mg/dL（ $p<0.05$ ）、TC：211±30→202±29mg/dL、HDL-C：58.6±15.8→59.0±15.4mg/dL、LDL-C：122±30→126±20mg/dL、TG：139±90→121±54mg/dL、

FPG: 106±24→93±9mg/dL (p<0.05), HbA1C: 5.4±0.4→5.3±0.3%.

D. 考察

本研究では平成17年8月～11月の3か月間、長野県塩尻市上組地区という農村地区において運動教室を行ったが、体重、腹囲、血圧、血清脂質を初めとする血液生化学検査数値に改善は認められなかった。理由として、冬季期間中の日常運動量の低下を上げることができる。当該地区は塩尻市の農村部であり、春～秋には農業活動が忙しく運動量は保てるものの、晩秋～冬の期間は戸外活動が極端に減る。また、長野県は冬季の冷え込みが非常に厳しく、昭和時代頃までに建築された一般家屋は防寒対策に優れているとはいえない。そのため、屋内での活動も滞りがちとなる、などの理由が考えられる。これについては、今後検証を行う予定である。

なお今後、運動前後の参加者血清で、メタボリックシンドロームと関連の深いことで知られているアディポネクチン、急性冠症候群のマーカーである Lox-1 について血中濃度を測定する予定である。

E. 結論

長野県の農村地区住民を対象とした運動教室は農閑期にあたる晩秋に行っても体重、腹囲、血圧、血清脂質などメタボリックシンドローム関連因子には影響を与えなかった。運動療法介入は運動方法以外に、地域、時期にも配慮する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. Clin Chim Acta. 2006;364:328-34.

2. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K,

Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. Hypertens Res. 2005;28:1-7.

3. Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Nakai R, Toba K. Effects of physical exercise on plasma concentrations of sex hormones in elderly women with dementia. J Am Geriatr Soc. 2005 Jun;53(6):1076-7.

4. Arai H, Akishita M, Teramoto S, Arai H, Mizukami K, Morimoto S, and Toba K. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals Geriatr Gerontol Int 5; 293-297, 2005.

2. 学会発表

1. 中居龍平, 浜達哉, 山田思鶴, 園原和樹, 長谷川浩, 神崎恒一, 鳥羽研二. 痴呆症高齢者における運動療法前後の脳血流変化. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京

2. 長谷川浩, 馬場幸, 園原和樹, 小林義雄, 田中克明, 清水昌彦, 町田綾子, 永井久美子, 神崎恒一, 鳥羽研二. 中高年女性における背柱矯正・柔軟体操の経時的効果:2年次報告. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京

3. 山田思鶴, 浜達哉, 林秀生, 西谷弘美, 秋下雅弘, 大内尉義, 神崎恒一, 鳥羽研二. 地域在住健常高齢者の認知機能, 運動機能に対する運動教室の効果. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京

6. 清水昌彦, 浜達哉, 山田思鶴, 神崎恒一, 鳥羽研二. グループホームにおける運動の効果. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

「心血管疾患のハイリスク患者スクリーニングのための
新たな診断システムの構築とその臨床応用」

分担研究者 名前 宮崎 滋

所属 東京通信病院 内科

研究要旨：2型糖尿病患者は肥満しており、腹部肥満(内臓脂肪蓄積)が認められると、脂質代謝異常、高血圧も合併しやすく、メタリックシンドロームと診断される場合が多い。糖尿病教育入院中の患者を対象に運動量を定量的に測定し、運動量の多寡により心血管疾患のリスク因子が関連しているかを検討し、ハイリスク患者のスクリーニングに有用であるかを検討する。

A. 研究目的

メタリックシンドロームは、過栄養と活動性の低下を起源とし、内臓脂肪蓄積を来すと耐糖能障害・糖尿病、脂質代謝異常、高血圧などが引き続いて起こる。内臓脂肪より分泌されるサイトカインにより上記疾患が生じるだけでなく、動脈硬化の促進を防ぐサイトカインであるアディポネクチンの分泌低下を来とし、動脈硬化が進み、心血管疾患、脳梗塞などを生じると考えられている。今回は日常活動度の違いと糖尿病の教育治療のため治療を受けている患者について計測し、臨床的に冠動脈疾患の有無とに関連があるかを検討した。

B. 研究方法

教育入院のため入院した糖尿病患者について日常活動度を計測できるライコーガー(ステップ)を着させ、歩数、運動強度などを測定した。また運動の効果をみるために、体重、腹部ワイス周囲径、血糖、血清脂質、血圧を測定するほか、入院の前後でアディポネクチンを測定し、運動の程度と変化との関連をみた。

(倫理面への配慮)

研究にあたり、研究内容の説明書を被検者に示し、同意を得た上で研究を行う。実施する研究内容については当院倫理委員会の承認を

える。

C. 研究結果

現在研究は開始したところであり十分なデータはない。

D. 考察

運動量が多い糖尿病患者では内臓脂肪の減少や、アディポネクチンの改善、減少が認められることが期待される。

E. 結論

現在進行中であり、検討中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)