

200604004A

## 厚生労働科学研究費補助金

国際医学協力研究事業

メタボリックシンドロームのアジアと米国における

発症機序とその健康対策に関する研究

(H18—国医—指定—005)

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川上 正舒

平成 19 年(2007)年 4 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に関する研究 …1

川上 正舒

### II. 分担研究報告

1. 血清中性脂肪濃度と HDL コレステロール濃度に対する環境と遺伝の影響—ベトナムの  
女兒におけるリポ蛋白リパーゼおよびアポリポ蛋白 CIII 遺伝子多型の検討 ……5

川上 正舒

2. メタボリックシンドロームにおける血中リポ蛋白リパーゼ蛋白測定の意義に  
関する検討 …… 9

齋藤 康

3. 高齢者における内臓脂肪蓄積と危険因子の重積に関する横断的研究 ……13

大内 尉義

4. 脂肪細胞由来アディポネクチンの HDL を介した動脈硬化防御機構における  
役割に関する研究 ……21

山下 静也

5. ホーチミン市における食物摂取頻度調査票の再現性および妥当性に関する研究 …24

山本 茂

6. 日本人糖尿病患者における IIb 型高脂血症の特徴 ……47

島野 仁

7. わが国におけるメタボリックシンドロームと閉経状況との関連の検討 ……51

松村 康弘

8. 一般住民におけるメタボリックシンドロームと CRP : JMS コホート研究 ……56

石川 鎮清

9. メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に  
関する研究 ……66

稲垣 暢也

10. 高トリグリセリド血症の合併による動脈硬化リスクの解析 ……70

武城 英明

11. 体格指数と臨床検査値との関連 ……74

河野 幹彦

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）

総括研究報告書

メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に関する研究

主任研究者 川上 正舒（自治医科大学総合医学第一講座 教授）

研究要旨 本研究は、日本、米国および東南アジア諸国における栄養代謝に関わる諸問題について調査研究し、様々な問題の解決についての方策を立てることを目的とする。昨年度までの研究成果から、日本およびベトナムにおけるメタボリックシンドロームの疫学調査を比較検討することの重要性が示されことから、本年度は両国におけるメタボリックシンドロームの現状、個々の危険因子と動脈硬化の関係、栄養状態とその遺伝背景、などを中心に検討した。その結果、メタボリックシンドロームは日本人でも年齢、性別にかかわらず動脈硬化の危険因子の増加の基になっているが、欧米人の病態とは少なくともインスリン分泌能について明らかに差があることが明らかにされた。さらに、ベトナムにおいてもこれらの問題についての信頼性のある調査研究が可能であり、その1部としてホーチミン市およびハノイ市では児童について栄養調査が行われた。血中脂質には栄養状態が強く反映し、欧米や日本で取り上げられている遺伝子多型も、ものによってはその影響よりも栄養状態が強く影響することが示され、これらの遺伝子の影響を検討する上では、栄養状態の正しい評価が必須であることが示された。

分担研究者

齋藤康（千葉大学大学院教授）、大内尉義（東京大学大学院教授）、山下静也（大阪大学大学院教授）、山本茂（御茶の水女子大学教授）、島野仁（筑波大学大学院助教授）、松村康弘（国立健康・栄養研究所部長）、石川鎮清（自治医科大学講師）、稲垣暢也（京都大学大学院教授）、武城英明（千葉大学大学院教授）

1997年に栄養異状部会から栄養代謝部会と改名された。以来、栄養過多、特に脂肪や糖の過剰摂取に伴う肥満、糖尿病、動脈硬化性疾患なども重要課題として研究の対象に加えられるようになった。本年度はメタボリックシンドロームを中心課題として取り上げた。メタボリックシンドロームは耐糖能異常、高血圧、高脂血症が集積する病態で肥満に伴うインスリン抵抗性はその病態の基礎にあるとされている。日本および米国ではメタボリックシンドロームによる虚血性心疾患、脳血管障害の増加が社会問題となっているが、東南アジアの諸国においても低栄養の問題が解決されていない一方で、メタボリックシンドロームの増加も大きな問題となってきた。しかし、メタボリックシンドロームの診断基準やインスリン抵抗性の評価の方法、民族間の遺伝的背景の意義、栄養状態の評価法などについては多くの議論がある。そこで、本年度は、これらの問題について日本人およびベトナム人を中心に検討した。

A. 研究目的

本研究は、1966年の発足以来活動を続けてきた日米医学協力研究計画事業の栄養代謝研究部門によるもので、日米及び東南アジア諸国における栄養代謝に関わる諸問題について調査研究することを目的としている。本事業の発足当時は、低栄養による健康障害が重要課題であり、特にビタミンやミネラルの不足が検討されたが、この40年の間に日米はもとより東南アジア諸国においてもその栄養問題は低栄養にとどまらず過栄養に由来するものも増加し、本部会も

## B. 研究方法

研究は、栄養疫学的調査研究および臨床病態学的研究を中心として、これに分子遺伝学、細胞生物学的手法による検討を加え、多施設による分担で行った。具体的には1) わが国におけるメタボリックシンドロームの現状、2) インスリン抵抗性の評価、3) 個々の危険因子と動脈硬化の関係、4) 脂肪細胞由来サイトカインの作用機序、5) 日本人とベトナム人の栄養状態とその遺伝背景、について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究におけるヒトゲノム・遺伝子解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省、平成16年12月28日全部改定、平成18年6月29日一部改定)を遵守し、主任および分担研究者所属各施設の倫理委員会で承認された遺伝子解析実施方法に沿って行われた。

## C. 研究結果

### 1) メタボリックシンドロームの現状

#### i) メタボリックシンドロームと耐糖能異常に関する日本人の特徴

メタボリックシンドロームは糖尿病発症の重要な危険因子とされているが、日本人は、欧米人に比較して肥満度が軽度であり、インスリン抵抗性は強くなく、インスリン分泌能が低いとされている。耐糖能異常には空腹時血糖が上昇する IFG (impaired fasting glucose tolerance) と食後の血糖が上昇する IGT (impaired glucose tolerance) があり、臨床的な意義が異なるとされている。そこで、IFG 患者について、空腹時のみが増加する群 (isolated IFG)、ブドウ糖負荷後の血糖が境界型 (IFG/IGT) の群、あるいは負荷後血糖は糖尿病型の基準を超える群 (IFG/IPH: isolated postchallenge hyperglycemia) の3群についてそれぞれのインスリン分泌能と抵抗性について検討した。そ

の結果、isolated IFG に比し、IFG/IGT、および IFG/IPH ではインスリン分泌能が著明な低下を示し、インスリン抵抗性を示す HOMA-IR は isolated IFG と IFG/IPH での有意差は認められたもののその程度は軽度であり、IFG においても食後の血糖の異常な上昇にはインスリン抵抗性よりもインスリン分泌能の低下が重要な変化であると考えられた。インスリン分泌の低下の前にインスリン抵抗性が増大する欧米人と異なり、日本人の糖代謝異常では、インスリン分泌の低下、特に初期分泌の障害が重要であることが示された。

#### ii) 体格指数 (BMI) と臨床検査値の関係

わが国では、メタボリックシンドロームの診断基準に腹囲が用いられているが、米国を含む諸外国では動脈硬化性疾患と肥満に関する検討には体格指数 (BMI) が用いられている。そこで、健康診断 (人間ドック) の受診者 5,106 名について BMI と血圧、糖代謝、脂質代謝について、性別、年齢別に解析した。その結果、肥満 (BMI  $\geq 25$ ) の頻度は女性に比べ男性に高く (36~37%)、特に 55 歳未満の男性では重度肥満 (BMI  $\geq 30$ ) が多くみられた。また、血圧は収縮期、拡張期ともに BMI の増加とともに上昇し、空腹時血糖の平均値も BMI と正の相関を示した。男性および 55 歳以上の女性では BMI 27.5 以上になると 25~40% で IFG となり、男性では 10~25% で糖尿病の診断基準の 126mg/dl を超えていた。コレステロール値も同様であったが、女性では 55 歳を越えると BMI が小さくても平均値が 220mg/dl を越えており、閉経の影響と考えられた。トリグリセリド (TG) では男性の方が高く、やはり BMI と正の相関が認められた。反対に HDL コレステロールは女性の方が高値であったが、男女とも BMI と有意な負の相関がみられた。これらの結果から容易に推測されるとおり、メタボリックシンドロームの診断基準による異常値を示す割合も BMI の上昇とともに増加した。

### iii) 高齢者における内臓脂肪蓄積とメタボリックシンドローム

高齢者は動脈硬化の危険因の重責が起り易いが、これらの危険因子と内臓脂肪蓄積の関係について検討した。東京都内の老人健診を受診した 65 歳以上で本研究参加への同意の得られた男性 63 名 (平均  $74.5 \pm 7.1$  歳)、女性 155 名 (平均  $75.3 \pm 6.7$  歳) を対象に腹部 CT により内臓脂肪と皮下脂肪の面積を測定した。高血糖、脂質代謝、高血圧の保有数は、内臓脂肪面積に相関したが、血圧は男女とも内臓脂肪面積との相関はみられなかった。

### iv) 日本人におけるメタボリックシンドロームと閉経の関係

40 歳から 59 歳の女性看護師 9,647 名を対象にメタボリックシンドロームの構成危険因子と閉経の状況を調査した。危険因子の中でもっとも頻度の高かったのは、高コレステロール・低 HDL 血症 (34.7%) で次いで高血圧 (22.6%)、高血糖 (16.0%)、腹部肥満 (10.3%) の順であった。メタボリックシンドロームの診断基準を満たす頻度は 3.3% と一般人口から推測されている頻度に比べて著しく低かった。年齢で補正後の閉経の影響は、高コレステロール・低 HDL コレステロールに対してのみ認められた。

### 2) インスリン抵抗性の評価

#### i) 血中リポ蛋白リパーゼ蛋白濃度とインスリン抵抗性

メタボリックシンドロームの本態はインスリン抵抗性であると考えられているが、臨床的にインスリン抵抗性を簡便に評価する方法は確立されていない。リポ蛋白リパーゼの活性はインスリンに依存するので、インスリンの作用を反映すると考えられる。この酵素は血管内皮細胞に結合しているが、その一部は血流中に遊出し、その蛋白量はインスリン作用に相関することが推測されている。本研究では、酵素活性を持たない変異体蛋白を作成し、本来の酵素蛋白とその変異体酵素の作用を見たところ、これら

の蛋白は TG 水解作用の有無に拘わらず培養筋肉細胞に対してインスリンのシグナルを増強する効果を示した。すなわち、リポ蛋白リパーゼ蛋白が多いほど、インスリンの作用は増強されることが示されたことから、血中のリポ蛋白リパーゼの蛋白量がインスリン抵抗性の臨床的指標になりうることが推測された。

#### 3) 個々の危険因子と動脈硬化の関係

##### i) 日本の一般住民におけるメタボリックシンドロームと CRP

JMS (Jichi Medical School : 自治医科大学) コホート研究は日本全土に散らばる 12 地区における脳卒中と心筋梗塞の発症に関するコホート研究である。近年、炎症性蛋白である CRP が心血管疾患のマーカーとなることが報告され、さらにメタボリックシンドロームの予知指標になるとも言われている。そこで、今回は、12 地区の中で腹囲測定データのデータがあった 3 地区の 2,191 人を対象に、1992 年から 1995 年の 3 年間の測定で得られた、腹囲、体重、血圧、身体活動、CRP、総コレステロール、HDL コレステロール、TG について解析した。対象者の平均年齢は男性 57.1 歳、女性 56.3 歳で、年齢、BMI、拡張期血圧には男女差はなかったが、血糖、TG、CRP、PAI は男性の方が女性に比べて高かった。メタボリックシンドロームの診断基準の満たしたものは、男性が 9.4%、女性が 1.8% で、CRP の平均値および中央値はメタボリックシンドローム群の方が非メタボリックシンドローム群より高値であった。対象者全体を CRP 値で 3 分位に分けた場合のメタボリックシンドロームを示す相対危険度 (オッズ比) は第 1 分位を 1 とすると第 2 分位が 2.9、第 3 分位が 5.7 であり、CRP 高値とメタボリックシンドロームの相関が示された。

##### ii) 日本人の糖尿病患者における IIb 型高脂血症の特徴

糖尿病、高コレステロール血症はメタボリックシンドロームとは独立に確立した危険因子であ

る。これら3つの危険因子の相関関係について糖尿病患者について検討した。糖尿病患者でコレステロールとTGの両者が上昇するIIb型高脂血症を有する者は、メタボリックシンドロームを呈するものが多く、特にコレステロール値>240mg/dl、TG値>150 mg/dlを示すハイリスクIIbでは肥満、高血圧の合併が多く、極めて高率にメタボリックシンドロームを有した。また、スタチンではコレステロールの改善は良好であったが、TG、nonHDLコレステロールの改善は不十分であった。

#### iii) 高TG血症と動脈硬化リスク

動脈硬化のリスクとしての高TG血症の意義を明らかにする目的で、冠動脈疾患既往者における血中脂質と、一般住民における血中脂質と頸動脈硬化の関係を検討した。冠動脈疾患既往者では、男性の29%、女性の22%で高コレステロール血症かつ高TG血症がみられ、また、一般住民のうち、高TG血症を呈した人は低HDL血症、リポ蛋白リパーゼ低値を示し、頸動脈硬化の進展が認められた。この背景として、リポ蛋白リパーゼの低値、すなわち、インスリン抵抗性があることが推測された。

#### 4) 脂肪細胞由来サイトカインの作用機序

##### i) アディポネクチンの動脈硬化防御機構

冠動脈疾患の危険因子である低HDLコレステロール血症と低アディポネクチン血症の関係は知られているが、本研究ではその機序につき検討した。アディポネクチンは肝細胞からHDLの主要アポ蛋白であるアポA Iの分泌を促進し、HDL新生増加させるとともに、ATP-binding cassette transporters (ABCA1)の発現を増加させた。これらのことから、メタボリックシンドロームでアディポネクチンが低下するとHDLの新生が減少すると考えられた。

#### 5) ベトナム人の栄養状態とその遺伝背景

##### i) 栄養調査の再現性と妥当性

ベトナムでは経済の急速な発展に伴い、栄養問題の質も低栄養から過栄養へと大きく変化し

てきている。しかし、ベトナムにおける信頼性のある食物摂取頻度調査用の検討はこれまで不十分であった。そこで、本研究では2001年に山本らが開発した調査票を用いた調査票の信頼性と再現性を検討した。ホーチミン市の都市部の成人については、この調査票による24時間思い出し法による調査を行い再現性と信頼性が高いことが明らかにされた。

##### ii) 血中脂質とリポ蛋白リパーゼおよびアポCIII遺伝子の関係

ホーチミン市では、地域により栄養状態が著しく異なることから、脂質代謝における遺伝子の影響と栄養の関係を検討する上で有利な状況にある。今回は、血中TGおよびHDLコレステロールの代謝に重要なリポ蛋白リパーゼとその阻害因子として働くアポCIIIの遺伝子多型と血中脂質の関係につき、栄養状態の異なる都市部と農村部の児童について検討した。

LPL遺伝子の447X多型とアポCIII S2多型の頻度は他のアジア民族の多くと同等であり、白人に比し前者は同等、後者は約4倍であった。リポ蛋白リパーゼの447X多型では欧米人と言われているとおりに低TG血症、高HDL血症と相関したが、高TG血症になり易いといわれているアポCIII S2多型による血中脂質の変化は認められず、この遺伝子多型は脂肪摂取量の少ないベトナム人の血中脂質濃度には影響しないと推測された。

厚生科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）

分担研究報告書

血清中性脂肪濃度と HDL コレステロール濃度に対する環境と遺伝の影響—ベトナムの女兒に  
おけるリポ蛋白リパーゼおよびアポリポ蛋白 CIII 遺伝子多型の検討

分担研究者 川上 正舒(自治医科大学附属大宮医療センターセンター長 総合医学 1 主任 教授)

研究要旨

リポ蛋白リパーゼ (LPL) および、アポ蛋白 CIII (ApoCIII) は HDL コレステロールと中性脂肪の代謝において重要である。血清脂質濃度およびリポ蛋白濃度に対する環境因子と LPL 遺伝子、ApoCIII 遺伝子の影響を検討するため、栄養状態の異なる 351 人のベトナム人女兒について、LPL 遺伝子の S447X、および ApoCIII 遺伝子の SstI の多型について検討した。LPL 遺伝子の 447X 多型の頻度は 11.9%、ApoCIII 遺伝子の S2 多型の頻度は 32.6%で、他の多くのアジア民族と同等。LPL 447X 多型の頻度は Caucasian と同等、ApoCIII S2 多型の頻度は Caucasian の約 3.8 倍であった。LPL 447X 多型では、LPL 447S 多型に比し、HDL コレステロール濃度が高く、中性脂肪濃度が低かった。ApoCIII S2 多型は、脂肪摂取量の少ないベトナム人女兒での中性脂肪濃度の増加には相関が見られなかった。しかしながら、ベトナムでは ApoCIII 遺伝子の SstI の多型が高頻度に見られ、食習慣が欧米化しつつあることから、ベトナム食と遺伝的素因の相関には注意が必要である。

A. 研究目的

血中中性脂肪濃度と血中 HDL コレステロール濃度は冠動脈疾患の独立した危険因子である。中性脂肪や HDL コレステロールの代謝を調節する因子における遺伝子多型は冠動脈疾患のリスクを考える上で重要であると考えられる。リポ蛋白リパーゼ (LPL) はカイロミクロンや VLDL に含まれる中性脂肪を加水分解する多機能蛋白因子である。この課程で、遊離コレステロールおよびリン脂質が HDL 顆粒に転送され、HDL コレステロール濃度が増加する。LPL 遺伝子のエクソン 9 における S447X 多型は一般に見られるもので、LPL 蛋白が 2 アミノ酸短いものになる。この多型は高 HDL コレステロール血症、低中性脂肪血症と相関があり、冠動脈疾患の予防につながる。アポ蛋白 CIII (ApoCIII) はカイロミクロン、

VLDL などの中性脂肪含量の多いリポ蛋白の主たる構成成分の一つで、in vitro の実験で LPL の阻害因子であることが明らかになっている。SstI の多型は最初に見つかった ApoCIII 遺伝子の多型である。3' の非翻訳領域の 3238 番塩基の C→G 変異によるもので、一部の複数の報告により、この多型は高中性脂肪濃度と冠動脈疾患と相関が見られることが示されているが、相反する報告も見られる。従って、民族、地域的な素因だけではなく、これらの遺伝子多型と環境因子の相関も重要であると考えられる。

ベトナムではエネルギー摂取量と脂肪摂取量の増加にともない、冠動脈疾患の死亡率と発症率が増加している。これらの食生活の変化のみならず、ベトナム人が動脈硬化性疾患の発症に対して、高 TG 血症や低 HDL コレステロ

ール血症などの遺伝的な危険因子、あるいは、動脈硬化に対して防御的な遺伝的背景を持つかどうかを調べる必要がある。このため、本研究では、栄養状態が異なる地域での小児を対象として、LPL 遺伝子の S447X、および ApoCIII 遺伝子の SstI の多型についてこれが存在するかどうか、および、血漿脂質濃度およびリポ蛋白濃度に影響を及ぼすかどうかについて検討した。

#### ApoCIII 遺伝子の SstI の多型

#### B. 研究方法

対象者：ホーチミン市の小学校で都市部の 2 校と農村部の 3 校から無作為に選ばれた女児（7-9 歳）351 人。

身体計測及び栄養調査：身長、体重および左上腕中点周囲を計測した。体脂肪量はインピーダンス法による体脂肪測定器により測定した。食事調査は児童の親の面接による 3 日間連続の聞き取り調査を行い、栄養評価はベトナム版食品成分表を用いて計算した。

臨床検査：早朝空腹時に採血し、血清は分離後、コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、TG は臨床自動分析器により測定した。DNA の抽出は市販のキットを用いて行った。LPL 遺伝子の S447X、および ApoCIII 遺伝子の SstI の多型は Invader アッセイにより解析した。

#### C&D. 結果と考察

LPL 遺伝子の S447X 多型については、LPL 447XX が 2.0%で、LPL 447SX が 19.7%で、日本人、中国人、Caucasian での報告と同様であった。また、都市部と農村部では頻度に差は見られなかった。栄養状態については、都市部の児童の総エネルギー摂取量は 1720kcal で、ベトナム標準推奨摂取量 (Vietnamese standard recommended dietary allowance: Vietnamese RDA) をほぼ達成していたが、農村部の児童の総エネルギー摂取量は 1720kcal で、都市部の児童より有意に少なく ( $P<0.0001$ )、Vietnamese RDA に達しておらず、脂肪エネルギー比率も都市部では 22%であるのに対して、農村部では 16%しかなく、都市部に比し有意に低く ( $P<0.0001$ )、Vietnamese RDA (総エネルギー摂取量の 20-25%) を大きく下回っていた。また、栄養状態および身体測定所見は、都市部、農村部のそれぞれにおいて、LPL 遺伝子多型の違いによる差は見られなかった。TG 濃度は都市部 (LPL 447SS  $1.29\pm 0.8$ , LPL 447SX/XX  $1.07\pm 0.5$ )、農村部 (LPL 447SS  $1.22\pm 0.5$ , LPL SX/XX  $1.08\pm 0.5$ ) で、都市部、農村部の両方において、LPL 447SS 保持者は LPL 447SX/XX 保持者に比べ有意に高かったが ( $P>0.04$ )、環境および、環境+LPL 遺伝子多型による差は認めなかった。HDL コレステロール濃度は都市部 (LPL 447SS  $1.24\pm 0.3$ , LPL 447SX/XX  $1.31\pm 0.7$ )、農村部 (LPL 447SS  $0.95\pm 0.2$ , LPL SX/XX  $1.06\pm 0.3$ ) で、都市部、農村部の両方において、LPL 447SX/XX 保持者では LPL 447SS 保持者に比べ有意に高く ( $P>0.007$ )、また、都市部では農村部に比し有意に高かった ( $P<0.0001$ )。LPL 遺伝子の S447X 多型は TG 濃度の増加を伴わないという点で他の LPL 遺伝子多型と異なる。我々の結果は成人 Caucasian で LPL 447X 多型が脂質代



謝において冠動脈疾患の低リスクに相関する  
とする報告に合致する。低エネルギー摂取、  
低脂質摂取、低脂質濃度である、農村部の群  
においても LPL 447X が脂質代謝に影響したこ  
とは、本多型がベトナム人女兒と Caucasian  
とのいかなる栄養状況の差からも独立した因  
子であることを示している。米国の Bogalusa  
Study では、5-18 歳の 829 名を平均 18.8 年に  
わたって観察し、成人では LPL 447X 多型で  
HDL コレステロールが高く、TG が低いが、小  
児期には違いがないことを報告しており、  
我々の報告と異なるが、これは、我々の報告  
での対象が 7-9 歳の女兒であることによる違  
いであると考えられる。

ApoCIII 遺伝子の SstI 多型については、S2 多  
型の頻度は 32.6%で、日本人、中国人、韓国  
人などのアジア人と同様で、Caucasian での  
頻度の約 3.8 倍であり、都市部と農村部での  
頻度の違いは見られなかった。ApoCIII 遺伝  
子の SstI 多型は高 TG 血症に相関するとする  
報告が多数あるが、本研究では、栄養状態お  
よび身体測定所見、脂質代謝のいずれも、都  
市部、農村部のそれぞれにおいて、ApoCIII  
遺伝子多型の違いによる差は見られなかった。  
我々の結果は低栄養摂取下にある女兒において ApoCIII  
遺伝子の SstI 多型が脂質代謝に影響しない  
こと初めて示したものである。我々は、他の  
報告で ApoCIII 遺伝子の SstI 多型の脂質への  
影響が報告されている背景には、遺伝子およ  
び環境因子の複合的要素の違いによるもの  
ではないかと考えている。アジア人における  
ApoCIII 遺伝子の S2 多型の頻度は Caucasian  
の 3.8 倍に上るため、ベトナム人における  
ApoCIII 遺伝子の SstI 多型と高 TG 血症の相  
関については今後注意して見ていく必要があ

る。

#### E. 結論

低脂肪摂取状況にあるベトナム人女兒におい  
て、LPL S447X 多型は HDL コレステロール濃  
度と TG 濃度に影響したが、ApoCIII SstI 多  
型は影響しなかった。しかしながら、ApoCIII  
遺伝子の SstI 多型は高頻度に見られるため、  
今後、食生活の欧米化が進むことが予想され  
るベトナムにおいては脂質代謝および冠動脈  
疾患への相関について注意深く検討を続ける  
必要があると考えられた。

本研究は、お茶の水大学の近藤和雄教授、日  
本女子大学のグエン・ヴァン・チュエン教授  
を中心に、自治医科大学大宮医療センター、  
防衛医科大学、ホーチミン市小児栄養センタ  
ーの共同研究として行われた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Thu NN, Mai TT, Ohmori R, Kuroki M, Van  
Chuyen N, Hung NT, Kawakami M, Kondo K,  
Plasma triglyceride and HDL-cholesterol  
concentrations in Vietnamese girls are  
affected by lipoprotein lipase, but not  
apolipoprotein CIII polymorphism. The  
Journal of Nutrition 136: 1488-92, 2006

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masami Sasaki, Takako Saito, Norifumi Kubo, Tomoyuki Saito, Aki Ikoma, Hiroyuki Tamemoto, Muneyasu Saito, Masanobu Kawakami, and San-e Ishikawa	Alteration in risk factor accumulations of acute myocardial infarction during the last decade: Analysis of patients admitted in Coronary Care Unit.	Diabetes Res Clin Pract	71	339-344	2007
Kozo Hirata, Toshio Yaginuma, Michael F.O'Rourke, and Masanobu Kawakami	Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses-Possible implications for cerebral microvascular disease	stroke	37	2552-2556	2006
Akihiro Kakehashi, Yuka Saito, Kana Mori, Norito Sugi, Ryuichiro Ono, Hiroko Yamagami, Masami Shinohara, Hiroyuki Tamemoto, San-e Ishikawa, Masanobu Kawakami, and Yasunori Kanazawa	Characteristics of diabetic retinopathy in SDT rats	Diabetes Metab Res Rev	22	455-461	2006
Thu NN, Mai TT, Ohmori R, Kuroki M, Van Chuyen N, Hung NT, Kawakami M, and Kondo K	Plasma Triglyceride and HDL-cholesterol concentrations in Vietnamese girls are affected by lipoprotein lipase, but not apolipoprotein CIII polymorphism	J Nutr	136	1488-1492	2006

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）  
分担研究報告書

メタボリックシンドロームにおける  
血中リポ蛋白リパーゼ蛋白測定の意義に関する検討  
分担研究者 齋藤 康（千葉大学大学院医学研究院 教授）

研究要旨 生活習慣病にともなう動脈硬化性疾患は、糖尿病、高脂血症、高血圧等の複数の危険因子により引き起こされ、その基盤に存在するメタボリックシンドロームの病態を把握することが重要である。メタボリックシンドロームにともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、地域による生活習慣を考慮する必要がある。本研究は、メタボリックシンドロームにおける血中リポ蛋白リパーゼ（LPL）蛋白測定の意義を明らかにすることを目的とする。野生型 LPL 蛋白とともに活性喪失変異型 LPL 蛋白を作成して、両者の培養細胞におけるインスリン作用への修飾効果を検討した。正常 LPL 同様に活性喪失変異型 LPL 蛋白は培養筋細胞に特異的に結合した。正常 LPL、活性喪失変異型 LPL 蛋白ともにインスリンシグナルを活性化し、その作用は TG 水解活性の有無に依存しなかった。活性喪失変異型 LPL は正常 LPL と同様に筋細胞へのグルコースの取り込みを促進した。活性喪失変異型 LPL 蛋白をマウスに過剰発現させると血清 TG 値は低下しないにもかかわらず、正常型 LPL と同様に血糖値を低下させた。以上の結果から、LPL はメタボリックシンドロームの多様な病態において、高 TG 血症とインスリン抵抗性に密接に関連し、これらの重要な臨床指標となる可能性がある。

A. 研究目的

生活習慣病による健康障害による主要な疾患である動脈硬化症の進展には、高脂血症、高血圧、糖尿病などが関与することが知られている。これらにともなう動脈硬化性疾患は、個々の代謝異常は軽度であっても重なることが重要であることが多い。近年、メタボリックシンドロームの概念が確立し、虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は、共通の病態を基盤にした複数の生活習慣病の発症とともに引き起こされることが明らかになった。このように動脈硬化の進展は、地域の生活習慣に依存することが推測され、各々の生活習慣病の程度によって画一的でなく、その重積効果を定量的に解明する必要がある。本研究は、メタボリックシンドロームにおける血中リポ蛋白リパーゼ（LPL）蛋白測定の意義を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

正常 LPL 蛋白に加えて、LPL cDNA を改変（G188E）することにより活性喪失変異型 LPL を作成し、培養細胞に遺伝子導入することによりそれぞれの蛋白を作成した。培養筋細胞は C2C12 細胞を用いた。活性喪失変異型 LPL 蛋白の細胞結合能は、野生型 LPL の競合置換効果により測定した。インスリンシグナル作用は IRS-1 リン酸化活性により評価した。グルコース取り込み能はデオキシグルコースの細胞内取り込み量を測定した。過剰発現モデルは、正常型または活性喪失変異型 LPL を安定発現する CHO 細胞をヌードマウスに移植することにより作製し、移植 4 週後に血糖、脂質値を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究の過程において遺伝子会編実験は施設内規定に従って実施した。

## C&D. 研究結果

野生型 LPL 蛋白とともに、従来より知られている G188E 変異型を cDNA 作成し培養細胞へ遺伝子導入することにより活性喪失変異型 LPL 蛋白を作成した。両者の培養筋細胞におけるインスリン作用への修飾効果を検討した。正常 LPL は特異的に培養筋細胞へ結合した。活性喪失変異型 LPL 蛋白は濃度依存性に野生型 LPL 結合を競合的に抑制し、培養筋細胞に特異的に結合することが示された。

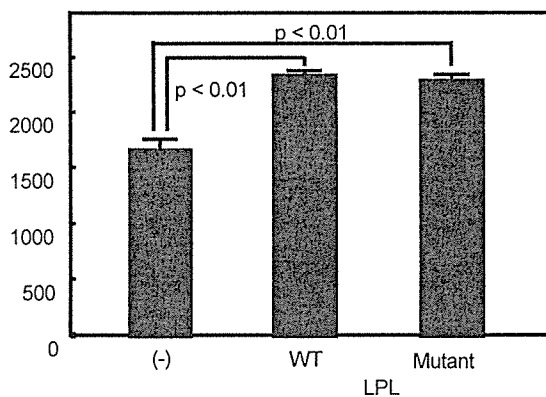


図1 正常型および活性喪失型 LPL のグルコース取り込み能

正常 LPL、活性喪失変異型 LPL 蛋白ともにインスリン刺激の IRS-1 リン酸化シグナルの活性化を増強し、その作用は TG 水解活性の有無に依存しなかった。活性喪失変異型 LPL は正常 LPL と同様に培養筋細胞へのグルコースの取り込みを促進した。

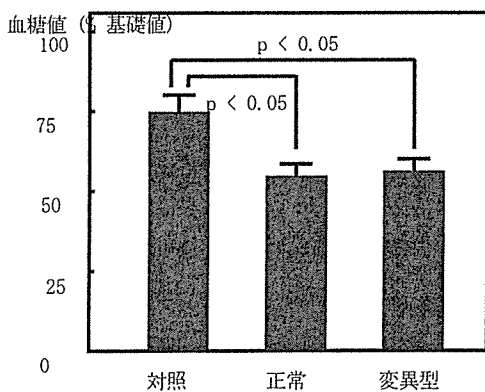


図2 正常または活性喪失型 LPL 過剰発現マウスにおける

るインスリン負荷後の血糖値

活性喪失変異型 LPL 過剰発現 CHO 細胞をマウス皮下に移植すると 4 週後には血清 TG 値は低下しないにもかかわらず、正常型 LPL と同様に血糖値を有意に低下させた。

## E. 研究結果と考察

以上の結果から、LPL 蛋白は中性脂肪分解活性と独立して、インスリン抵抗性の発症を修飾する可能性が示された。

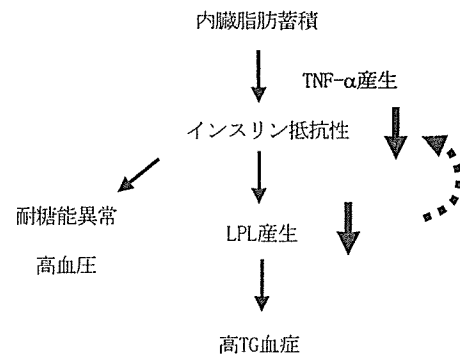


図3 メタボリックシンドロームにおける病態と LPL の関係

LPL は、メタボリックシンドロームの多様な病態において、高 TG 血症とインスリン抵抗性に密接に関連し、これらの重要な臨床指標となる可能性がある。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

論文発表

1) Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. Effect of PPAR $\alpha$  activation of macrophages on the secretion of inflammatory cytokines in cultured adipocytes. Eur. J. Pharmacol. 2007 in press.

2) Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. High fat intake induces a population of adipocytes to co-express TLR2 and TNFalpha in mice with insulin resistance.

Biochem Biophys Res Commun. 2007 Mar 16;354(3):727-34.

3) Unoki H, Bujo H, Yamagishi SI, Takeuchi M, Imaizumi T, Saito Y. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Nov 7; [Epub ahead of print]

4) Ishikawa K, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. Subcutaneous fat modulates insulin sensitivity in mice by regulating TNF-alpha expression in visceral fat. Horm Metab Res. 2006 Oct;38(10):631-8.

5) Unoki H, Bujo H, Shibasaki M, Saito Y. Increased matrix metalloproteinase-3 mRNA expression in visceral fat in mice implanted with cultured preadipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Nov 17;350(2):392-8.

6) Hirata T, Unoki H, Bujo H, Ueno K, Saito Y. Activation of diacylglycerol O-acyltransferase I gene results in increased tumor necrosis factor-alpha gene expression in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2006 Sep 18;580(21):5117-21.

7) Shibasaki M, Bujo H, Takahashi K, Murakami K, Unoki H, Saito Y. Catalytically inactive lipoprotein lipase overexpression increases insulin sensitivity in mice. Horm Metab Res. 2006 Aug;38(8):491-6.

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Murakami K.</u> , <u>Bujo H.</u> , <u>Unoki H.</u> , <u>Saito Y.</u>	High fat intake induces a population of adipocytes to co-express TLR2 and TNFalpha in mice with insulin resistance.	Biochem Biophys Res Commun.	354(3)	727-34	2007
<u>Unoki H.</u> , <u>Bujo H.</u> , <u>Yamagishi S.I.</u> , <u>Takeuchi M.</u> , <u>Imaizumi T.</u> , <u>Saito Y.</u>	Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes.	Diabetes Res Clin Pract.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]
<u>Ishikawa K.</u> , <u>Takahashi K.</u> , <u>Bujo H.</u> , <u>Hashimoto N.</u> , <u>Yagui K.</u> , <u>Saito Y.</u>	Subcutaneous fat modulates insulin sensitivity in mice by regulating TNF-alpha expression in visceral fat.	Horm Metab Res.	38(10)	631-8	2006
<u>Unoki H.</u> , <u>Bujo H.</u> , <u>Shibasaki M.</u> , <u>Saito Y.</u>	Increased matrix metalloproteinase-3 mRNA expression in visceral fat in mice implanted with cultured preadipocytes.	Biochem Biophys Res Commun.	350(2)	392-8	2006
<u>Hirata T.</u> , <u>Unoki H.</u> , <u>Bujo H.</u> , <u>Ueno K.</u> , <u>Saito Y.</u>	Activation of diacylglycerol O-acyltransferase 1 gene results in increased tumor necrosis factor-alpha gene expression in 3T3-L1 adipocytes.	FEBS Lett.	580(21)	5117-21	2006
<u>Shibasaki M.</u> , <u>Bujo H.</u> , <u>Takahashi K.</u> , <u>Murakami K.</u> , <u>Unoki H.</u> , <u>Saito Y.</u>	Catalytically inactive lipoprotein lipase overexpression increases insulin sensitivity in mice.	Horm Metab Res.	38(8)	491-6	2006

厚生労働省科学研究費補助金 (国際医学協力研究事業)  
分担研究報告書

高齢者における内臓脂肪蓄積と危険因子の重積に関する横断的研究

分担研究者 大内尉義 東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 危険因子の重積が起こりやすい高齢者において、内臓脂肪の蓄積が危険因子の重積に関連しているかについて検討を行った。対象は都内診療所において老人健診を受診した ADL が保たれている 65 歳以上で、本研究への参加同意が得られた高齢男女、男性は 63 名 (平均年齢  $74.5 \pm 7.1$  歳)、女性は 155 名 (平均年齢  $75.3 \pm 6.7$  歳) で、腹部 CT (臍レベル) から内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) を求めた。VFA 各 4 分位の男女別での検討では男女共に VFA の増加に伴い有意に危険因子保有数の増加が認められた (それぞれ  $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ )。VFA 各 4 分位の年齢別の検討でも前後期共に VFA の増加に伴い危険因子保有数の増加が認められた (それぞれ  $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ )。各危険因子の有無での VFA との関連を検討したところ、男女共に脂質代謝異常 (それぞれ  $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ )、高血糖 ( $P = 0.01$ 、 $P < 0.001$ ) 群では有意に VFA が高値であったが、男女共に血圧に関しては VFA との関連は認められなかった。以上の結果より、高齢者においても、男女ともに内臓脂肪の蓄積が危険因子の重積と関連することが明らかとなった。

#### A. 研究目的

現在、我が国では過去に例のない高齢社会を迎えている。このような著しい高齢化とともに、高脂肪食や運動不足を背景として、高齢者の肥満は増加の一途をたどっている。

近年、脂肪組織は様々なサイトカインを分泌している事が明らかとなり、その分泌異常の結果として糖尿病、脂質異常症、高血圧などのアテローム動脈硬化の危険因子が重積し、冠動脈疾患やアテローム血栓性脳梗塞などの大きな要因となる事が分かってきた。これらを背景として 2005 年には我が国ならび IDF において内臓脂肪蓄積 (ウエスト周囲径) を必須項目としたメタボリックシンドローム

の診断基準が発表されている。しかし、これらの基盤となったメタボリックシンドロームの研究の多くの対象は一般成人であり、アテローム動脈硬化性疾患の発症の多くを占めている高齢者での検討はなされていない。

そこで本研究では、危険因子の重積が起こりやすい高齢者において、内臓脂肪の蓄積が危険因子の重積に関連しているかどうか検討を行った。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

対象は都内診療所において老人健診を受診した ADL が保たれている 65 歳以上で、本研究への参加同意が得られた高齢男女 218 例。除

外規定は以下のとおり：心不全、腎不全（血清 Cr $\geq$ 1.5mg/dL）、悪性腫瘍、腸管手術の既往、内分泌疾患、血清 Alb $\leq$ 3.0mg/dL、Hb $\leq$ 10.0g/L、ホルモン薬(ステロイドを含む)、インスリン、インスリン抵抗性改善薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\beta$ 刺激薬、 $\alpha$ 遮断薬服用者。対象者中、男性は63名(平均年齢74.5 $\pm$ 7.1歳)、女性は155名(平均年齢75.3 $\pm$ 6.7歳)であった。

(倫理面への配慮) 本試験への参加について本人から書面の同意を得て行った。

## 2. 脂肪面積測定

腹部 CT (臍レベル) から FAT SCAN (N2 システム) をもちいて内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) を求めた。

## 3. データ解析

データはすべて平均値 $\pm$ SD で表した。男女別または年齢別 (前期高齢者群 ; 65 歳から 74 歳, 後期高齢者群 ; 75 歳以上) に、腹部 CT から求めた VFA により 4 分位に割り付け、メタボリックシンドローム診断基準 (IDF) のウエスト周囲径以外の危険因子保有数との比較検討を行った。2 群間の比較には t 検定 (Unpaired)、多群間の比較には分散分析 (ANOVA) を用いて検討を行った。

## C. 研究結果

メタボリックシンドロームの有病率 (IDF 基準) は男性で 30.2%、女性で 18.7% であり、各危険因子別では血圧高値が男性で 79.4%、女性で 78.7%、脂質代謝異常が男性で 20.6%、女性で 25.8%、高血

糖は男性で 33.3%、女性で 27.1% であった。

男女間では BMI に男女差は認められなかったが、VFA は男性が有意に大きく (男性 135 $\pm$ 53 cm<sup>2</sup>, 女性 91 $\pm$ 45 cm<sup>2</sup>, P<0.001)、SFA では女性が有意に大きかった

(P<0.001)。ウエスト径も男性が女性よりも大きい傾向を認めた (P=0.06)。

VFA 各 4 分位の男女別での検討では男女共に VFA の増加に伴い有意に危険因子保有数の増加が認められた (それぞれ P<0.01、P<0.001)。

VFA 各 4 分位の年齢別の検討でも前後期共に VFA の増加に伴い危険因子保有数の増加が認められた (それぞれ P<0.01、P<0.001)。

各危険因子の有無での VFA との関連を検討した。男女共に脂質代謝異常 (それぞれ P<0.01、P<0.01)、高血糖 (それぞれ P<0.05、P<0.01) 群では有意に VFA が高値であったが、男女共に血圧に関しては VFA との関連は認められなかった。

## D. 考察

本研究での対象集団の身体データからは BMI に男女差は認められなかったものの、男性は VFA が有意に大きく、女性では SFA が有意に大きく、高齢者においても男女によって体脂肪の分布の違いがある事が分かった。

本研究において、高齢者においても一般成人と同様に VFA の増加が危険因子保有数の増加と関連することが示された。さらに、75 歳以上の後期高齢者においても



VFAの増加が危険因子保有数の増加と関連していた。

各危険因子別での検討ではVFAの増加は脂質代謝異常と高血糖との有意な関連が認められたが、血圧高値は関連が認められなかった。血圧値とくに収縮期血圧値は加齢にともない上昇することが知られており、高齢者における高血圧は内臓脂肪蓄積が関連する可能性は否定はできないが、その影響力はかなり低いものと推測される。

本研究は横断研究であるため、高齢者における危険因子の重積がどの程度、血管イベント発症や予後に影響があるかについて、前向き研究が必要になると思われる。

#### E. 結論

高齢者においても、男女ともに内臓脂肪の蓄積が危険因子の重積と関連していた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto H, Nagase T, Shindo T, Teramoto S, Aoki-Nagase T, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Kurihara H, Ouchi Y. Adrenomedullin insufficiency increases allergen induced airway hyperresponsiveness in mice. *J Appl Physiol.* (in press)
- 2) Takayama K, Kaneshiro K, Tsutsumi S, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Ijichi N, Ouchi Y, Shirahige K, Aburatani H, Inoue S. Identification of novel androgen response genes in prostate cancer cells by coupling chromatin immunoprecipitation and genomic microarray analysis. *Oncogene.* (in press)
- 3) Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Inoue S. Increased expression of estrogen-related receptor alpha (ERRalpha) is a negative prognostic predictor in human prostate cancer. *Int J Cancer.* (in press)
- 4) Yamaguchi Y, Nagase T, Tomita T, Nakamura K, Fukuhara S, Amano T, Yamamoto H, Ide Y, Suzuki M, Teramoto S, Asano T, Kangawa K, Nakagata N, Ouchi Y, Kurihara H. {beta}-defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* (in press)
- 5) Kano MR, Bae Y, Iwata C, Morishita Y, Yashiro M, Oka M, Fujii T, Komuro A, Kiyono K, Kaminishi M, Hirakawa K, Ouchi Y, Nishiyama N, Kataoka K, Miyazono K. Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S*

- A. 2007;104(9):3460-5.
- 6) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 2007;556(1-3):1-8.
  - 7) Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: a possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353(3):764-9.
  - 8) Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K, Goseki-Sone M, Fukushi-Irie M, Mizoi L, Yoshida H, Okano T, Nakamura T, Suzuki T, Inoue S, Orimo H, Ouchi Y, Hosoi T. A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone.* 2007;40(2):451-6.
  - 9) Urano T, Shiraki M, Narusawa K, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Q89R polymorphism in the LDL receptor-related protein 5 gene is associated with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *Spine.* 2007;32(1):25-9.
  - 10) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Ouchi Y. ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian, but not Caucasian, elderly patients with stroke. *Eur Respir J.* 2007;29(1):218-9;
  - 11) Teramoto S, Kume H, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Ishii T, Ouchi Y. Improvement of endothelial function with allopurinol may occur in selected patients with OSA: effect of age and sex. *Eur Respir J.* 2007;29(1):216-7
  - 12) Teramoto S, Kume H, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ishii M, Hanaoka Y, Ouchi Y. Reference values for 6-min walk distance in Asian adults may not be different from that of Caucasian adults. *Respirology.* 2006;11(5):669-70
  - 13) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb.* 2006 ;13(4):202-8.
  - 14) Teramoto S, Kume H, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ishii M, Ishii T,

- Ouchi Y. Heart rate variation analysis may not effectively detect sleep apnoeas in heart failure. *Eur Respir J.* 2006;28(2):457-8
- 15) Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition.* 2006;22(7-8):845-52.
- 16) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, Senda Y, Maemura K, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res.* 2006;98(8):1024-31.
- 17) Shukuwa K, Izumi S, Hishikawa Y, Ejima K, Inoue S, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitaoka T, Koji T. Diethylstilbestrol increases the density of prolactin cells in male mouse pituitary by inducing proliferation of prolactin cells and transdifferentiation of gonadotropic cells. *Histochem Cell Biol.* 2006;126(1):111-23.
- 18) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y. Nasogastric tube feeding is a cause of aspiration pneumonia in ventilated patients. *Eur Respir J.* 2006;27(2):436-7
- 19) Horie-Inoue K, Takayama K, Bono HU, Ouchi Y, Okazaki Y, Inoue S. Identification of novel steroid target genes through the combination of bioinformatics and functional analysis of hormone response elements. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;339(1):99-106.
- 20) 寺本信嗣, 石井正紀, 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 滝澤美穂子, 日比慎一郎, 大内尉義. 慢性閉塞性肺疾患において長時間作用型吸入抗コリン薬の吸入前に短時間作用型 $\beta$ 2刺激薬を吸入した場合の効果の検討. *呼吸* 25(11):1075-1081,2006
- 21) 松川倫子, 寺本信嗣, 山口泰弘, 江頭正人, 山本寛, 花岡陽子, 大池裕美子, 秋下雅弘, 大内尉義. 肺癌手術後患者に発症した大量の胸水を伴った非結核性抗酸菌症と考えられた老年者の1例. *日老医誌* 43(5):643-647,2006
- 22) 寺本信嗣, 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 大内尉義. COPDの臨床的な合併症としての胃潰瘍, 胃食道逆流, 体重減少, 骨粗鬆症などと解毒酵素遺伝子群の遺伝子多型性との関連性の検討. *臨床呼吸生理* 38(1):23-26,2006.
- 23) 寺本信嗣, 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 大内尉義. 新規吸入抗コリン薬の運動時呼吸困難感への効果短時間作用型吸入薬と長時間作用型吸入薬との比較. *臨床呼吸生理* 38(1):15-17,2006.
2. 学会発表

- 1) Ouchi Y. Strategies against Geriatric Diseases in Japan. International symposium in commemoration of the 50<sup>th</sup> anniversary of Euji Foundation, 2006.5.10, Deajun, Korea
- 2) M. Akishita, M. Hashimoto, Y. Ohike, K. Iijima, M. Eto, Y. Ouchi. Relative hypogonadism as an independent determinant of endothelial dysfunction in men. XIV International Symposium or Atherosclerosis. Rome, Ital, June 18-22 2006
- 3) Jing Yu, Koichi Kozaki, Masato Eto, Masahiro Akishita, Yasuyoshi Ouchi. Raloxifene analog LY117018 inhibits endothelial apoptosis by activating ERK signaling. XIV International Symposium or Atherosclerosis. Rome, Ital, June 18-22 2006
- 4) BoKyung Son, Koichi Kozaki, Katsuya Iijima, Masato Eto, Yuka Senda1, Toru Nakano, Yasuyoshi Ouchi. Statins inhibit vascular calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway in human aortic smooth muscle cells. XIV International Symposium or Atherosclerosis. Rome, Ital, June 18-22 2006
- 5) 大内尉義. 少子高齢化時代における臨床栄養学の役割 老年医学における高齢者未病と介護予防に向けた栄養学. 第28回日本臨床栄養学会総会・第27回日本臨床栄養協会総会 第IV回大連合大会、2006.9.1-3、東京
- 6) 大内尉義. メタボリックシンドロームと高血圧. 東京都医師会学術講演会、2006.1.19、東京
- 7) 大内尉義. 超高齢社会における高齢者医療のあり方. 山梨県官公立病院等協議会特別講演、2006.11.21、山梨
- 8) 野村和至, 秋下雅弘, 中村哲郎, 山田容子, 小島太郎, 大池裕美子, 飯島勝矢, 荒木厚, 江頭正人, 大内尉義. 高齢者における内臓脂肪面積と危険因子の重複に関する横断研究. 第27回日本肥満学会. 2006.10.27-28, 神戸
- 9) 孫輔卿, 千田由佳, 神崎恒一, 飯島勝矢, 江頭正人, 秋下雅弘, 大内尉義. ヒト血管平滑筋細胞石灰化における bisphosphonate の抑制作用 NPC 活性と Gas 6-Axl pathway を介するアポトーシスに対する影響. 第38回日本動脈硬化学会総・学術集会、東京、2006年7月
- 10) 大田秀隆, 金木正夫, 小林貴, 飯島勝矢, 江頭正人, 神崎恒一, 秋下雅弘, 大内尉義. 血管内皮細胞における長寿遺伝子 SIRT1 による細胞老化様形質の制御機構. 第38回日本動脈硬化学会総・学術集会、東京、2006年7月
- 11) 江頭正人, 秋下雅弘, 野村和至, 飯島勝矢, 山田思鶴, 浜達哉, 茂澄修, 鳥羽研二, 大内尉義. 内臓脂