

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

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

平成 18 年度総括・分担研究報告書

(I)

主任研究者 北 徹

平成 19 年 3 月

目次

I 研究者構成

II 総括研究報告書

京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 北 徹

III 分担研究報告書

1. 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 横出正之
2. 住友病院 松澤佑次
3. 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 齋藤 康
4. 山口大学医学部 循環病態内科学 松崎益徳
5. 国際医療福祉大学 医療福祉研究科 佐々木淳
6. 福岡大学 スポーツ科学部 田中宏暁
7. 滋賀医科大学 福祉保健医学 上島弘嗣
8. 京都大学大学院医学研究科 糖尿病栄養内科学 稲垣暢也
9. 鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学 鄭 忠和
10. 杏林大学医学部 高齢医学 鳥羽研二
11. 東京通信病院 宮崎 滋
12. 国立循環器病センター 心臓内科・内科系集中治療科 宮崎俊一
13. 筑波大学 人間総合科学研究科 田中喜代次
14. 筑波大学 人間総合科学研究科 大藏倫博
15. 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学 秋下雅弘
16. 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 船橋 徹
17. 東京慈恵会医科大学 新橋健診センター 和田高士
18. 大分大学医学部附属病院 循環病態制御講座 犀川哲典
19. 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器病態制御学 金井恵理
20. 京都大学大学院人間・環境学研究科 林 達也
21. 京都大学医学部附属病院 地域ネットワーク医療部 田中 誠
22. 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 久米典昭
23. 京都大学大学院医学研究科 加齢医学 荒井秀典
24. 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 堀内久徳

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

V 研究成果の刊行物・別刷（I）（II）

1. 研究者構成

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
 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
 班員構成

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 循環器病態学	教授
分担研究者	横出正之	京都大学医学部附属病院 探索医療センター	教授
分担研究者	松澤佑次	住友病院	院長
分担研究者	齋藤 康	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学	教授
分担研究者	松崎益徳	山口大学医学部・循環病態内科学	教授
分担研究者	佐々木淳	国際医療福祉大学	教授
分担研究者	田中宏暁	福岡大学 スポーツ科学部	教授
分担研究者	上島弘嗣	滋賀医科大学 福祉保健医学	教授
分担研究者	稲垣暢也	京都大学大学院医学研究科 糖尿病栄養内科学	教授
分担研究者	鄭 忠和	鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学	教授
分担研究者	鳥羽研二	杏林大学医学部 高齢医学	教授
分担研究者	宮崎 滋	東京通信病院	内科部長
分担研究者	宮崎俊一	国立循環器病センター 心臓内科・内科系集中治療科	医長
分担研究者	田中喜代次	筑波大学 人間総合科学研究科	教授
分担研究者	大藏倫博	筑波大学 人間総合科学研究科	講師
分担研究者	秋下雅弘	東京大学大学院医学系研究科 加齢医学	助教授
分担研究者	船橋 徹	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学	講師
分担研究者	和田高士	東京慈恵医科大学 新橋健診センター	所長
分担研究者	犀川哲典	大分大学医学部附属病院 循環病態制御講座	教授
分担研究者	金井恵理	京都府立医大大学院医学研究科 循環器病態制御学	助手
分担研究者	林 達也	京都大学大学院 人間・環境学研究科	助教授
分担研究者	田中 誠	京都大学医学部附属病院 地域ネットワーク医療部	助教授
分担研究者	久米典昭	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	講師
分担研究者	荒井秀典	京都大学大学院医学研究科 加齢医学	講師
分担研究者	堀内久徳	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	講師

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等総合研究事業)

総括研究報告書

「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」

主任研究者 名前 北 徹 所属 京都大学大学院医学研究科

研究要旨：メタボリックシンドロームは今後我が国において増加することが懸念されている心血管疾患のハイリスクな病態として注目されているが、その病態を明らかにし、診断基準に関する検討を行う。またその治療法として最も重要な運動療法及び食事療法の基準を作成し、体重・ウエスト周囲径の変化量、脂質データ、血糖値、血圧の改善、さらには高感度CRP、アディポネクチン、可溶性LOX-1、small dense LDLの変化を検討する。この調査研究により日本人におけるエビデンスを集積し、全国レベルで行うべき啓蒙活動の基礎資料とする。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームは心血管イベント発症リスクが増加する疾患として注目を集めている。しかし、我が国における頻度や運動療法等による血清脂質値の改善効果など、不明な点が多く、早急に解明しなければならない問題が多い。

欧米ではメタボリックシンドロームの心血管イベントに関するハイリスクグループとしての地位が確定的なものとなっている。すなわち、メタボリックシンドロームの患者はそれ以外の患者に比べて、心血管イベントのリスクが約3倍高いといわれている。従って、我が国においてもメタボリックシンドローム患者の出現頻度を明らかにし、心血管イベントのリスクを明らかにする必要がある。また、アディポネクチン、高感度CRP、可溶性LOX-1、small dense LDLを解析することにより、メタボリックシンドロームにおける値の平均値が健常者と比べどうなのか。またこれらのデータが

心血管疾患のハイリスク患者のスクリーニングに使用できるのかを検討する必要がある。

また、現在診断基準として用いられているウエスト周囲径は測定誤差などいくつかの問題点を抱えている。したがって、それに代わる客観的指標としてインピーダンス法による内臓脂肪蓄積の評価を行う。

さらにメタボリックシンドローム患者を対象に食事療法・運動療法がいかに臨床検査データを改善し、アディポネクチン、高感度CRP、可溶性LOX-1、small dense LDLを改善できるかを検討する。

この研究により、現在の日本におけるメタボリックシンドロームの頻度を正確に把握し、ウエスト周囲径に代わる診断項目としてのインピーダンス法の意義を明らかにすることができると考えられる。また、メタボリックシンドロームに対する標準的治療法としての食事療法、運動療法の重要性を明らかにする。これらの資料を今後の検

診や啓蒙活動を行う際の重要な基礎資料とする。

B. 研究方法

今回日本において新たに作成されたメタボリックシンドロームの診断基準を用いてメタボリックシンドローム患者の頻度を滋賀県でのコホートにおいて調査するとともに、その対策として運動・食事療法による介入により、どの程度体重・ウエスト周囲径を減らせば、脂質データ、血糖値、血圧が改善し、どの程度合併症の進行が抑制できるかを検討する。アディポネクチン、可溶性LOX-1、small dense LDLなどの動脈硬化関連マーカーがメタボリックシンドローム患者において対照群と比べ高値を示すかどうかを検討するとともに、運動・食事療法による介入によりこれらのマーカーがどのように変化するかをも検討する。この検討によりハイリスク患者をいかに拾い上げることができるかを明らかにする。

また、兵庫県のコホートを用いて、現在メタボリックシンドロームの診断基準のなかで必須項目となっているウエスト周囲径に将来代わりうる内臓肥満の診断項目としてインピーダンス法による内臓肥満の評価を行うことにより、インピーダンス法が内臓肥満の指標として使用しうるかどうかにつき検討する。

メタボリックシンドロームに対する治療法の確立をするため、運動教室、高齢者体操教室、また地域住民検診でメタボリックシンドロームと診断された方を対象として運動療法・食事療法による介入を行い、メタボリックシンドロームの中の診断項目がどの程度改善するかを検討する。

さらには京都、東京、千葉、筑波、大阪、山口、福岡、大分、鹿児島における医療機関において介入を行う。これらの研究においては高感度CRP、可溶性LOX-1、Small dense LDL、アディポネクチンの測定を行い、治療への反応との関係を検討する。またこれらのデータを解析することにより日本人におけるエビデンスを集積し、全国レベルで行うべき啓蒙活動の基礎資料とする。本研究計画「メタボリックシンドローム患者に対する運動療法、食事療法による介入により危険因子をいかに減らせるか」は、2006年3月京都大学医の倫理委員会の承認を得た。自由意志に基づくインフォームドコンセントにより同意を得た者を対象に調査を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。本研究は、ヘルシンキ宣言に乗っ取って、また、個人情報保護法を遵守し、行われる。情報は、個人が特定されない形で保管され、研究報告に際しても、個人が特定されない形で行われる。

C. 研究結果：

分担研究者和田による断面調査でメタボリックシンドロームの有病率は8.3%（男性14%，女性3%）であった（日本人口動態統計補正）。70歳代は20歳代の17倍で加齢による増加を認めた。2000年からの年毎の有病率の変化では、全体的には著変は見られなかった。20，30歳代は減少，40歳以降は横ばいあるいは漸増傾向がうかがわれた。

腹囲のカットオフ値については男性85cm，女性90cmの妥当性を検証した。その結果，このカットオフ値での病気を保有

している数は男性 1.8 種類，女性 1.8 種類と全く同一であった。

男性について，腹囲が 85cm 未満であっても 20 歳時からの体重増加が 10kg 以上となると，6 年以内でのメタボリックシンドローム発症率は 40 歳代，50 歳代ともに 18%で，対照群（10kg 未満増加）の 8%に比べ有意に高値であった。

分担研究者荒井らの検討では内蔵肥満とより相関する HDL コレステロール値のカットオフとして現行の 40mg/ml より 50mg/ml のほうが優れていることが示唆された。

次にメタボリックシンドロームが心血管イベントのハイリスク病態であることはすでに明らかにされているが，分担研究者の宮崎は急性心筋梗塞後の予後解析においてメタボリックシンドロームの存在及び高感度 CRP の値がその予後に影響を与えることを示唆する結果を報告した。

さらに分担研究者佐々木はメタボリックシンドロームの有無と白血球数および CRP 濃度に正の関連を認め，炎症マーカーがメタボリックシンドロームの冠動脈硬化イベントリスクの評価に有用であることを示した。

分担研究者秋下は危険因子の重積が起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した。都内診療所の老人健診を受診し生活が自立した 65 歳以上の男女 218 名（男性 63 名，平均年齢 74.5±7.1 歳，女性 155 名，平均年齢 75.3±6.7 歳）を対象とした。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。男女別に VFA を 4 分位して検討したところ，VFA の増加に伴い危険因子保有数の増加が認められ

た（男女それぞれ $P < 0.01$ ， $P < 0.001$ ）。前後期高齢者別の検討でも，VFA の増加に伴い危険因子保有数の増加が認められた。各危険因子の有無と VFA との関連を検討したところ，男女共に脂質代謝異常，高血糖群では有意に VFA が高値であったが，血圧に関しては男女共に VFA との関連は認められなかった。

内臓周囲径に代わる診断法としてインピーダンス法について研究している分担研究者船橋は血中アディポネクチン濃度が，ウエスト周囲径（男性 $r = -0.272$ ）、女性 $r = -0.255$ ）、及びインピーダンス法による内臓脂肪量（男性 $r = -0.292$ ）、女性 $r = -0.279$ ）と負の相関を示す事を明らかにし，男女いずれにおいてもインピーダンス法がウエスト周囲径測定に比べ，CT による内臓脂肪面積とアディポネクチンとよりよいと考えられることを明らかにした。また，尿中酸化ストレス物質 8-epi-PGF2 α 排泄量がメタボリックシンドロームのリスクファクター数と相関することをも明らかにした。また非肥満者においても 8-epi-PGF2 α 排泄量が内臓脂肪量と強く相関することを明らかにした。

メタボリックシンドロームに対する運動療法，食事療法による介入については分担研究者田中，大蔵（筑波大学）らの検討により 1 日 90 分の運動プログラムに加え，男性 1600 カロリー，女性 1200 カロリーという食事療法（DE 群）を行うことにより，肥満教室参加者に対して介入を行った。その結果 3 ヶ月間の減量プログラムによって，D 群の体重は平均 6.5 kg，DE 群の体重は平均 7.9 kg 有意に減少した。減量前にメタボリックシンドロームを有していた被験者は，D

群で 55 名中 12 名 (22%) であったのに対し、減量後は 53 名中 2 名 (4%) と大幅に減少した (図 1)。同様に、DE 群においても、減量前の 48 名中 12 名 (25%) から 46 名中 4 名 (9%) へと減少した。また、減量前に small dense LDL が陽性であった者は、D 群において 7 名 (13%) であったのに対し、減量後は 0 名 (0%) と大幅に減少した。

ApoB の平均値は、D 群で 105.8 mg/dL から 96.0 mg/dL へと 9.8 mg/dL 有意に減少し、DE 群では 101.4 mg/dL から 87.1 mg/dL へと 14.3 mg/dL 有意に減少した (図 2)。また、高感度 CRP (対数変換値) の平均値は D 群で 6.70 から 6.05 へと 0.65 有意に減少し、DE 群では 6.09 から 5.32 へと 0.77 有意に減少した (図 2)。アディポネクチンは D 群で 9.88 μ g/dL から 10.57 μ g/dL へと 0.69 μ g/dL 有意に増加し、DE 群で 10.50 μ g/dL から 11.85 μ g/dL へと 1.22 μ g/dL 有意に増加した。メタボリックシンドローム保有者に限定してみても、同様にアディポネクチンの有意な増加が認められた。

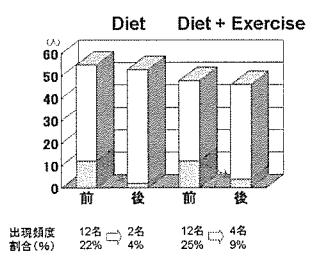


図1 減量教室前後におけるMetSyn頻度の比較

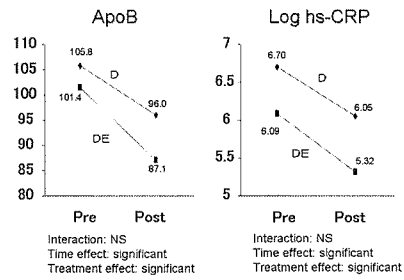


図2 全被験者(D: 30名、DE: 24名)のApoBと高感度CRPの変化

高齢者に対する運動・食事療法はメタボリックシンドロームに対する対策とともに転倒防止などにも重要な意味を持つが、分担研究者鳥羽は長野県塩尻市中山地区在住の男性 6 名、女性 26 名 (平均年齢 70.0 \pm 7.0 歳; 53~84 歳) に対して、平成 17 年 12 月~平成 18 年 3 月の 3 か月間運動教室を実施した。その結果、運動によって十分な体重減少が得られれば、腹囲、皮下脂肪、内臓脂肪、下肢脂肪面積、空腹時血糖は減少し、また、収縮期血圧、LDL-C は体重との相関は認められないものの運動後に低下することを明らかにした。

D. 考察

我が国のメタボリックシンドロームの頻度に関しては昨年も報告したが、本研究班でのコホートでは男性において 12 から 14%、女性では 2 から 3%という結果となった。女性の頻度は著しく男性に比べ、低いことが明らかになったが、閉経後に女性のメタボリックシンドロームが増加することは明らかであり、また 70 歳代における心血管イベントは男女ほぼ同程度であり、今後ハイリスク患者のスクリーニングに関しては特に女性の閉経後にどのように対応すべきかが重要な課題になると考えられる。今回の研究においては女性の腹囲、HDL コレステロール値の基準に関して検討を加え、

女性の HDL コレステロール値のカットオフ値を 50mg/dl へ変更すべきかどうかにつき今後検討を要すると考えられた。また、高齢者におけるメタボリックシンドロームの診断意義は大きいと考えられるが、本研究に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。

また、メタボリックシンドロームの診断に関わる内臓肥満の評価はこれまで腹囲測定により行ってきたが、この方法にはいくつかの問題点が指摘されており、より客観的な方法の確立が必要とされてきた。本研究においてよりよい内臓肥満評価法としての腹部インピーダンス法の研究が進行しており、それが実用化される日も遠くないと思われる。

さらにはメタボリックシンドローム患者に対し、食事、運動療法の有効性に関するデータはこれまでのところほとんどなかったが、本研究結果により運動・食事療法を併用することによる効果が実証されつつある。すなわち本研究の結果、運動実践のみに比べ、運動実践に食事改善を加えた介入がメタボリックシンドローム構成因子や関連項目に対して、より好ましい影響を及ぼすことが明らかとなった。また体重、BMI、体脂肪量、腹囲、内臓脂肪面積といった形態関連指標とメタボリックシンドローム危険因子との関連を検討したところ、減量前、減量後および減量による変化量のいずれにおいても、有意な関連を示すことがわかった。特に、高感度 CRP と形態関連指標の変化量の相関係数が有意であったことから、高感度 CRP は肥満指標として有用である可能性が示唆された。

来年度にはメタボリックシンドローム患者を対象とした運動・食事療法に関する介入研究が進行中であり、その成績を検討することにより、臨床の現場で使用できる介入方法が確立できるものとする。

E. 結論

今回私どもは日本における新しい診断基準を用いて日本人におけるメタボリックシンドロームの頻度を明らかにした。また、現在必須の診断項目となっている腹囲に代わる新たな診断マーカーの開発を進めている。さらにはメタボリックシンドローム患者に対してどの程度の運動・食事療法を行えばよいかという基準を明らかにした。最終年度には、現在進行中のメタボリックシンドロームに対する食事療法、運動療法による介入の研究成果をまとめ、日本人メタボリックシンドローム治療法に関して基本指針を提供する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Mima A, Matsubara T, Arai H, Abe H, Nagai K, Kanamori H, Sumi E, Takahashi T, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T. Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy. *Lab Invest.* (2006) 86, 927-939
2. Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Shimamoto K, Kono S, Itakura H; J-LIT Study Group.

- Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J.* (2006) 70:810-4.
3. Roriz-Cruz M, Rosset I, Ishine M, Sakagami T, Roriz JS, Chiez A, Partezani-Rodrigues R, De Souza AC, Kita T, Matsubayashi K
Age, social stratum, and obesity in latin america: similarities in the inequalities for older people. *J Am Geriatr Soc.* (2006) 54:559-560.
4. Matsubara T, Abe H, Arai H, Nagai K, Mima A, Kanamori H, Sumi E, Takahashi T, Matsuura M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T:
Expression of Smad1 is directly associated with mesangial matrix expansion in rat diabetic nephropathy. *Lab Invest.* (2006) 86:357-368.
5. Oikawa S, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; The J-LIT Study Group.
Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: Implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Atherosclerosis.* (2007) 191: 440-6.
6. 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) 13:202-8.
7. Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, Kita T.
Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies. *Heart Vessels.* (2006) 21:344-9.
8. Tabuchi M, Inoue K, Usui-Kataoka H, Kobayashi K, Teramoto M, Takasugi K, Shikata K, Yamamura M, Ando K, Nishida K, Kasahara J, Kume N, Lopez LR, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Yasuda T, Kita T, Makino H, Matsuura E.
The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis. *J Lipid Res.* (2007) 48:768-781.
9. Ihino S, Mukai T, Kume N, Asano D, Ogawa M, Kuge Y, Minami M, Kita T, Shiomi M, Saji H.
Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability-analysis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 2007, in press
10. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, Roriz-Filho JS, Cruz TR, Rodrigues RP, Resmini I, Sudoh S, Wakatsuki Y, Nakagawa M, Souza AC, Kita T, Matsubayashi K.
Stroke-independent association between

metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling brazilian people.

J Am Geriatr Soc. (2007) 55:374-82.

2. 学会発表

国際学会

The American Heart Association's Scientific Sessions 2006, 11.13-16, Chicago, U. S. A.

Iwanaga Y, Kihara Y, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, Goto Y. :Obesity should be considered into the inter-individual variability of plasma BNP levels into the diagnosis and management of heart failure.

Matsumoto-Ida M, Akao M, Takeda T, Kato M, Iguchi M, Kita T: Distinct cardioprotective mechanism of cyclosporin A and ischemic preconditioning against ischemia/reperfusion revealed by real-time two-photon imaging of perfused rat hearts.

Tsuji K, Akao M, Ishii T, Ohno S, Makiyama T, Doi T, Haruna Y, Yoshida H, Nakashima T, Kita T, Horie M: Mechanistic basis for the pathogenesis of Long QT syndrome caused by a splicing mutation in *KCNQ1* gene.

ACC 2006, 3.12, Atlanta, USA

Doi T, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Tsuji K, Nishio Y, Nishiyama K, Shizuta S, Akao M, Kimura T, Kita T, Horie M: Genetic Analysis of Hyperpolarization-activated and Cyclic Nucleotide-gated Cation Channels 4 (*HCN4*) in patients with Bradyarrhythmia.

20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, and 11th FAOBMB Congress, 6.18-23, Kyoto
Hirai, M., Ohbayashi, T., Horiguchi, M., Kita, T., Nakamura, T.: DANCE promotes elastic fiber development, an implication for future aging therapies.

国内学会

第 70 回日本循環器学会総会・学術集会、3.24-26、名古屋

Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T: Down-Regulation of Cardiac Apelin System in Hypertrophied and Failing Hearts: Possible Role of Angiotensin II - Angiotensin Type 1 Receptor System.

Takeda T, Akao M, Matsumoto-Ida M, Kato M, Takenaka H, Kihara Y, Kume T, Akaike A, Kita T: Serofendic acid, a novel substance extracted from fetal calf serum, protects against oxidative stress in neonatal rat cardiac myocytes.

Hirai, M., Ohbayashi, T., Horiguchi, M., Kita, T., Nakamura, T.: DANCE promotes elastic fiber development. An implication for future aging therapies.

1) Horie T, Ono K, Abe Y, Kawamura T, Morimoto T, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Identification of signaling pathways that mediate myocardial GLUT4 translocation using a novel lenti viral-mediated GLUT4 reporter gene

2) Miyamoto S, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Kawase Y, Kita T, Hasegawa K: Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling following myocardial infarction in adult mice.

3) Wada H, Ono K, Kameda S, Abe Y, Kawamura T, Morimoto T, Kita T, Shimatsu A, Nakano T, Hasegawa K: A soluble Flk-1, an endogenous inhibitor of vascular endothelial growth factor, is increased in serum of patients with metabolic syndrome

4) Takaya T, Kawamura T, Ono K, Hidaka K, Morisaki T, Heike T, Nakahata T, Kita T, Hasegawa K: The role of cAMP/PKA pathway in the differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes.

5) Miyamoto S, Ono K, Abe Y, Morimoto T, Kawamura T, Wada H, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Simvastatin improves impairment of left ventricular diastolic filling in a rat model of type II diabetes with obesity.

第14回血管生物医学学会学術大会、12.13-15、東京

Kawato M, Shirakawa R, Kondo H, Higashi T, Ikeda T, Kita T and Horiuchi H:

GTP-induced Dense Granule Secretion in Platelets is Mediated by Ral GTPase-Exocyst Pathway.

第29回心筋代謝研究会、7.14-15、札幌

Horie T, Ono K, Abe Y, Kawamura T, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Identification of signaling pathways that mediate myocardial GLUT4 translocation using a novel lenti viral-mediated GLUT4 reporter gene

The 23rd Annual Meeting of ISHR Japanese Section、12.1-2、千葉

1)Horie T, Ono K, Abe Y, Kawamura T, Shimatsu A, Kita T, Hasegawa K: Identification of signaling pathways that mediate myocardial GLUT4 translocation using a novel lenti viral-mediated GLUT4 reporter gene

2)Morimoto T, Fujita M, Kita T, Kawamura T, Wada H, Sunagawa Y, Hasegawa K: Curcumin, a Natural p300-specific HAT Inhibitor, Is a Therapeutic Agent That Prevents the Development of Heart Failure in salt-sensitive Dahl Rats

第14回日本血管生物医学学会、12.13-15、東京

1)和田啓道、尾野 亘、佐藤哲子、新城大輔、森本達也、川村晃久、中野為夫、北徹、島津 章、藤田正俊、長谷川浩二：内皮特異的血管新生因子の内因性阻害物質である可溶性レセプターsoluble Flk-1 と soluble Tie-2 のメタボリック症候群における役割
2)尾野 亘、堀江貴裕、阿部由希子、川村

晃久、島津章、北徹、長谷川浩二：インスリンによる TG-interacting factor (TGIF) の活性化は前駆脂肪細胞の分化に必要なである	なし 1. 特許取得 なし
第 43 回日本臨床分子医学会、7. 20-21、札幌	2. 実用新案登録 なし
森本達也、川村晃久、和田啓道、宮本昌一、砂川陽一、藤田正俊、北 徹、長谷川浩二：天然物成分クルクミンは心筋細胞核内アセチル化抑制を介して心筋細胞肥大を抑制する	3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

III. 分担研究報告

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 横出 正之 所属 京大病院探索医療センター探索医療臨床部

研究要旨：心血管疾患のリスクを改善する点で注目されている桑葉抽出物について、抗酸化作用以外の 機序を探求するため、*in vitro* および *in vivo* の実験系を用いて検討したところ、核内受容体 FXR と SREBP1 を介した機序で脂質代謝に、また Akt を介した機序で糖代謝に影響を与えている可能性を示唆する興味深い知見を得た。

A. 研究目的

先行研究により桑葉抽出物(Mulberry Leaf extract; ML)は糖代謝や脂質代謝を改善する作用を持つことが知られている。一方、肝臓でコレステロールから代謝された胆汁酸は、核内受容体Farnesoid X receptor(FXR)と結合してこれを活性化し、hepatic Small Heterodimer Partner (SHP)やLiver Receptor Homologue(LRH)-1を介して胆汁酸合成の律速酵素であるCholesterol 7-alpha-hydroxylase (CYP7A1)を抑制する。MLが心血管リスクを改善する機序の解明を目的として本研究を実施した。

B. 研究方法

I. (*in vitro*実験系) ヒト肝芽腫由来の細胞株 HepG2細胞の培養液中に、それぞれ0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5%(weight/volume)の濃度のMLを加え、24時間後に培養細胞を回収し、細胞質蛋白分画と、核蛋白分画を分離し、それぞれの分画で、FXRと、Sterol Regulatory-Element Binding Protein(SREBP) 1の発現を immunoblotにて検討した。

II. (*in vivo*実験系) II型糖尿病モデル動物であるdb/dbマウス(9週齢)にMLおよび/または

pioglitazone(pio)を12週間投与して、絶食後安楽死させ、肝臓蛋白を抽出して、インスリン代謝と関連の深いAkt蛋白の磷酸化を immunoblotにて検出した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

I. HepG2 細胞を ML で刺激すると

- 1) HepG2 細胞内の核蛋白・細胞質蛋白 両分画において FXR の発現が ML 濃度依存性に増加した。
- 2) HepG2 細胞内の細胞質蛋白分画では SREBP1 の発現が ML 濃度依存性に増加し、一方、核蛋白分画では SREBP1 の発現が抑制された

II. db/db マウスの肝臓では対照マウスに比べて pAkt の発現が約 1/4 にまで低下していたが、ML を 12 週間食餌に添加することにより、肝内の pAkt は対照マウスの 80%に上昇し、pio を追加することにより pAkt がさらに上昇する傾向が見られた

D. 考察

I. ML は肝細胞の FXR 蛋白の発現を亢進するとともに、SREBP1 蛋白の細胞質から核内へ

の移行を阻止して、脂質代謝を改善する可能性が示唆された。

II. ML は II 型糖尿病モデル動物において pio と共働的に Akt を活性化して、糖代謝の改善に寄与する可能性が示唆された。

E. 結論

さまざまな心血管危険因子に影響を及ぼす

MLの生理学的意義を解明するために、今後さ

らなる研究が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

本態性高血圧患者における低アディポネクチン血症と心筋脂肪酸代謝障害との関連

分担研究者 松澤佑次 財団法人住友病院 院長

研究協力者 有田幸生 平岡久豊 財団法人住友病院 循環器科

研究要旨

<背景>肥満特に内臓脂肪蓄積は心不全等の心血管病の独立した危険因子である。そこで血中アディポネクチン濃度(AN)と心筋脂肪酸代謝との関連を検討した。<方法および結果>72例の本態性高血圧症例を対象とした。123I-beta-methyliodophenyl pentadecanoic acid シンチにてトレーサー静注後15分後(early)および3時間後(delay)に撮像し、heart to mediastinum ratio (H/M ratio)およびwash out rate (WOR)を測定した。腹部CTにて内臓脂肪面積(visceral fat area (VFA))、皮下脂肪面積(subcutaneous fat area (SFA))を測定し、血中AN濃度はELISAにて測定した。H/M ratio earlyはSFA($r = -0.36, p < 0.01$)およびlog AN($r = -0.24, p < 0.05$)と相関認めた。WORはbody mass index ($r = 0.22, p < 0.05$)、VFA ($r = 0.29, p < 0.05$)およびlog AN($r = -0.35, p < 0.01$)と有意な相関を認めた。多変量解析にてlog ANは他の因子を考慮に入れても、WORと独立して相関を認めた($p < 0.05$)。<総括>本態性高血圧症例において低アディポネクチン血症は心筋脂肪酸代謝障害と関連を認めた。

A. 研究目的

肥満特に内臓脂肪蓄積はメタボリックシンドロームの発症基盤となっており、また心不全等の心血管病の独立した危険因子である。ANは脂肪組織特異的に分泌される抗動脈硬化作用を有する血漿蛋白である。我々は血中アディポネクチン濃度(AN)が肥満症例で低下すること、AN欠損マウスにおいて骨格筋の脂肪酸代謝障害を認めることを報告してきた。今回高血圧症例において心筋脂肪酸代謝障害と血中AN濃度の関連について検討した。

B. 研究方法

72例の本態性高血圧症例を対象とした。冠動脈疾患、心筋症、心臓弁膜症、腎不全、糖尿病の症例は除外した。123I-beta-methyliodophenyl

pentadecanoic acid シンチにてトレーサー静注後15分後(early)および3時間後(delay)に撮像し、heart to mediastinum ratio (H/M ratio)およびwash out rate (WOR)を測定した。腹部CTにて内臓脂肪面積(visceral fat area (VFA))、皮下脂肪面積(subcutaneous fat area (SFA))を測定し、血中AN濃度はELISAにて測定した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に関する記録、個人情報、担当医師と研究の管理者以外の目にふれることがないように行った。

C. 研究結果

log ANはVFAと有意な負の相関を認めた($r = -0.33, p < 0.01$)が、SFAとは相関認めなかった。またH/M ratio earlyはSFA($r = -0.36, p < 0.01$)お

よび log AN($r = -0.24$, $p < 0.05$)と相関認めた。
WOR は body mass index ($r = 0.22$, $p < 0.05$), VFA ($r = 0.29$, $p < 0.05$)および log AN($r = -0.35$, $p < 0.01$)と有意な相関を認めた。多変量解析にて log AN は他の因子を考慮に入れても、WOR と独立して相関を認めた($p < 0.05$)。

D. 考察

本態性高血圧症例において低アディポネクチン血症は心筋脂肪酸代謝障害と関連を認めた。

E. 結論

血中アディポネクチン濃度を上昇させることが、肥満症例の心不全治療につながる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願

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

家族性複合型高脂血症の病態におけるメタボリックシンドロームの関わり

武城英明、齋藤 康
(千葉大学大学院医学研究院)

研究要旨 家族性複合型高脂血症 (FCHL) は、高コレステロール血症に高トリグリセリド (TG) 血症をともなう IIb 型高脂血症を特徴とし冠動脈疾患のハイリスクとなる遺伝性高脂血症である。これまでに我々は家系調査から FCHL 症例を同定し、高 TG 血症、小粒子高密度 LDL が高頻度に見られることを明らかにした。本研究は FCHL の病態におけるメタボリックシンドロームの関与を明らかにすることを目的とする。メタボリックシンドローム診断基準の脂質異常値、血圧異常値、血糖異常値に合致する FCHL 男性症例は、それぞれ 78%、30%、36%、女性症例は 73%、15%、31% だった。その結果、FCHL においてメタボリックシンドローム診断基準に合致する症例の頻度は 41% だった。メタボリックシンドローム診断基準に合致することにより HOMA 指数は高値だったが、アポ B/LDL-C、小粒子高密度 LDL、IMT は有意な差異が見られなかった。以上の結果から、FCHL の病態に、メタボリックシンドロームと異なる原因が存在することにより表現型が形成されていることが考えられる。今後、さらに多数症例による遺伝的背景の関与、表現型の発症様式等さらに詳細な解析が必要である。

A. 研究目的

家族性複合型高脂血症 (FCHL) は、高コレステロール血症に高トリグリセリド (TG) 血症をともなう IIb 型高脂血症を特徴とし冠動脈疾患のハイリスクとなる遺伝性高脂血症である。これまでに我々は家系調査から FCHL 症例を同定し、その有病率は 0.54%、平均 BMI 24.9、平均血清脂質値は、TC 230、LDL-C 138、HDL-C 46、TG 255 mg/dl であり、小粒子高密度 LDL の合併頻度は全症例の 73% と高頻度に存在することが明らかになった。高 TG 血症、小粒子高密度 LDL はインスリン抵抗性と密接に関与しメタボリックシンドロームにおいて高頻度に見られる脂質異常である。FCHL の病態におけるメタボリックシンドロームの関与を明らかにする。

B. 研究方法

FCHL 32 症例 (男性/女性 18/14) におけるメタボリックシンドローム診断基準 (日本内科学会発表) の各代謝異常の基準値に当てはまる頻度を解析した。内臓肥満はウエスト周囲径の代わりに BMI25 を採用した。FCHL 男性 11 症例 (年齢 60±7 才) 女性 6 症例 (年齢 64±8 才) と総コレステロール値を一致させた一般の高脂血症症例男性 67 症例、女性 54 症例を対照として、脂質プロファイル、HOMA 指数、アポ蛋白 B/LDL-C、LDL 粒子径、頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) について両者で比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究解析に関しては研究実施機関における倫理委員会の承認の上、施行した。