

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策
総合研究事業

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に
関する総合的研究

平成18年度総括・分担研究報告書

主任研究者 下方浩史

平成19年(2007年)3月

内 容

I. 総括研究報告書

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

主任研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

II. 分担研究報告書

1. 加齢とメタボリックシンドローム—年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性—

分担研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

2. 一般住民における内臓脂肪肥満に関わる要因(加齢、性別、運動、基礎代謝、栄養等)の抽出

分担研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

3. 一般住民における内臓肥満感受性遺伝子多型の同定

分担研究者 国立長寿医療センター研究所長期縦断疫学研究室長
安藤富士子

4. 新しい動物モデルを用いての内臓肥満および動脈硬化発症メカニズムの解明

分担研究者 中部大学生命健康科学部生命医科学教授
山下 均

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

V. モノグラフ

I . 総括研究報告書

総括研究報告書

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

主任研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター疫学研究部長

研究要旨 本研究では、肥満、特に内臓肥満は生活習慣病の重要な要因である。その発生要因、機序、遺伝素因を明らかにするため、動物実験による基礎研究とヒトを対象とした臨床疫学研究による総合的検討を目指す。基礎研究では高脂肪食の摂取により、加齢と共に内臓肥満を呈するマウスのモデル（UCP1-KO マウス）を開発し、FABP3 が内臓肥満の新たなマーカーとなる可能性を示した。臨床疫学研究では高齢者ではウエスト基準値の再評価の必要性が示唆された。男性では喫煙および飲酒で内臓脂肪が増加していた。内臓脂肪が多い男女で、体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓肥満に影響を与える遺伝子多型は男女共通のものと、男性、女性にそれぞれ特異的なものがあると考えられた。

A. 研究目的

本研究では多数の一般住民を対象として、内臓肥満とその要因の解明、動物実験による内臓肥満および動脈硬化を引き起こすメカニズムの解明を目指す。

我が国の死因の約 1/3 を占める心血管疾患の発症の背景には内臓肥満と、それによって引き起こされる血圧高値、耐糖能障害、脂質代謝異常などがある。これらは虚血性心疾患、脳血管障害等の危険因子として注目されているが、その一方で早期からの介入により、予後を大きく改善しうる事が報告されている。したがって、①内臓肥満となりやすいハイリスク群

を早期に同定すること、②内臓肥満をきたす要因を明らかにすること、③内臓肥満によって特に脳血管障害、虚血性心疾患を起こしやすいハイリスク群を同定することは、積極的な運動、栄養などの生活指導や服薬治療といった介入を集中的・効率的に進める上で極めて重要である。

日本人の男性では肥満、特に内臓肥満が増加し、糖尿病、高血圧症、高脂血症の患者数が増加している。さらに、これらの基礎病態から引き起こされる虚血性心疾患や脳血管障害は、慢性的に進行し日常生活に大きな支障となることが多い。日本人では BMI が 25 を超える程度の肥満

でもこうした動脈硬化性の疾患のリスクになることが知られており、肥満、特に内臓肥満の実態を明らかにして、その予防法、治療法を明らかにしていく必要がある。

B. 研究方法

①臨床疫学研究

「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」第2次調査に参加した40-82歳の無作為抽出された中高年地域住民2,259名を対象に、内臓肥満の性、年齢別の頻度、内臓脂肪量の関連因子についての横断的検討を行った。

②基礎研究

班員の山下らが見出した、高脂肪食の摂取によりインスリン抵抗性を伴う内臓肥満を発症する褐色脂肪組織熱産生蛋白質（UCP1）欠損マウス（UCP1-KOマウス）を用いて、内臓肥満発症と動脈硬化進展のメカニズムを明らかにすることを目的として検討を行った。

（倫理面への配慮）

臨床疫学研究は、「疫学的手法を用いた研究等に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行う。本研究は国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から遺伝子検査の実施および検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同

一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

①臨床疫学研究

1) 一般住民における性別・年齢別の内臓肥満の頻度

腹部CTでの内臓脂肪面積が100cm²以上の内臓肥満は男性の39.4%、女性の18.5%にあり、男女とも年齢によって頻度は有意に増加していた（ $p < 0.05$ ）。

2) 性別・年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値妥当性の検討

腹部CTでの内臓脂肪面積100cm²に相当するウエストの大きさは50歳以降の女性では基準値を大きく下回っていた。一方、ウエストが基準値である場合のBMIは男性23.7、女性27.3であり、また男女とも加齢により有意に低下していた。

3) 一般住民における内臓肥満に関わる要因の抽出

運動、体力、喫煙、飲酒、食事、栄養、基礎代謝と内臓肥満との関連について検討を行った。男性では喫煙で内臓脂肪が増加、また少量飲酒で内臓脂肪が低下していた。また男女ともに内臓脂肪が多いほど体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓脂肪と食品摂取との関連は男女ともほとんど認められなかった。歩数や運動量が少ないほど男女とも内臓脂肪面積が大きくなっていた。

4) 内臓肥満感受性遺伝子多型の網羅的

検討

素因としての遺伝子多型と腹囲、腹部CTによる内臓脂肪面積を指標とした内臓肥満との関連を検討した。126種の候補遺伝子多型の中で、24種の遺伝子多型が内臓肥満指標と有意な関係を示した。有意だった遺伝子多型および年齢を多重ロジスティック回帰のモデルに入れ、内臓肥満との関連の解析を行った。この結果、8種の遺伝子多型が年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析で内臓肥満と有意に関連した。

②基礎研究

野生型マウスに比べて、UCP1-KOマウスは加齢とともに脂肪肝や心肥大を伴う、より強度の内臓肥満を発症した。遺伝子発現の解析から脂肪酸代謝に係る遺伝子の有意な変動が認められたが、脂肪組織ではレプチン遺伝子の発現上昇に加えて、筋型脂肪酸結合蛋白質(FABP3)が異所性に誘導されることが見出された。心臓、骨格筋を含めた解析から、骨格筋FABP3mRNAレベルがUCP1-KOマウスの体重増加と強く相関していることが明らかとなった。そこでFABP3蛋白質レベルの解析を進めた結果、FABP3は体重に加えて内臓脂肪量の増加とも強く相関していることが判明した。また、*in vitro*の発現実験においてFABP3は脂肪酸の取込みを促進することを確認した。

D. 考察

臨床疫学研究では、無作為抽出された多数の一般住民を対象に、内臓肥満に関して横断的解析を行い、①内臓肥満の実態の解明(性別、年代別の分布)。②内臓

肥満に関わる年齢、性別、飲酒、喫煙、運動、基礎代謝、栄養等の要因の抽出。③内臓肥満の発症に関わる遺伝子多型を抽出し発症リスクとなる多型の同定することができた。患者やボランティア集団ではなく地域に住む一般住民から内臓肥満に関する実態や要因に関する基礎的データを網羅的に得られたことは、内臓肥満に予防に関しての重要な資料となる。今後はさらに平成9年度から10年近くにわたって蓄積されている縦断データを用いて内臓肥満の要因をさらに詳細に検討するとともに、新たな虚血性心疾患、脳血管障害の発症頻度を明らかにし、高血圧や耐糖能異常などの危険因子、遺伝子多型を解明する。

基礎的研究では内臓肥満を発症するマウスでのモデルにおいてレプチン遺伝子の発現上昇に加えて、筋型脂肪酸結合蛋白質(FABP3)が異所性に誘導されることが見出された。内臓肥満の発症において脂質代謝は極めて重要である。摂取された脂質は、脂肪酸として組織で利用され代謝されるが、過剰の遊離脂肪酸はインスリン抵抗性などを惹起することから、速やかに脂肪組織に吸収され、中性脂肪に再合成されて蓄えられる。この過度の中性脂肪の蓄積により内臓肥満が進行する。内臓肥満が進行すると、余剰の遊離脂肪酸をマクロファージが取込み排除することになるが、脂肪酸や酸化LDLを取込んだマクロファージは泡沫化し、動脈硬化の進展へとつながるとされる。現在までに、このマクロファージや脂肪組織で発現される脂肪酸結合蛋白質(FABP4/aP2)の役割が明らかとなり動脈硬化との関連が報

告されているが、FABP3 と肥満や動脈硬化との関連についてはほとんど知られていない。面白いことに、本研究の肥満モデルマウスにおいては、脂肪組織における FABP4 の遺伝子発現よりも、骨格筋における FABP3 の発現の方がより強く肥満の進展と相関していることが示唆された。蛋白質の発現量においても内臓脂肪量の増加と相関して骨格筋の FABP3 レベルが上昇した結果は、内臓脂肪の蓄積を抑制し過剰の脂肪酸を筋肉に送り消費を促進する代償的な反応である可能性を示唆するが、骨格筋におけるエネルギー代謝やインスリン抵抗性との関連について、さらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

基礎研究では高脂肪食の摂取により、加齢と共に内臓肥満を呈するマウスのモデル(UCP1-KO マウス)を開発し、FABP3 が内臓肥満の新たなマーカーとなる可能性を示した。

臨床疫学研究では高齢者ではウエスト基準値の再評価の必要性が示唆された。男性では喫煙および飲酒で内臓脂肪が増加していた。内臓

脂肪が多い男女で、体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓肥満に影響を与える遺伝子多型は男女共通のものと、男性、女性にそれぞれ特異的なものがあると考えられた。

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況（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

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

加齢とメタボリックシンドローム

－年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター研究所疫学研究部長

研究要旨 ウエスト基準値の妥当性を検討するために、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、BMI や腹部 CT での内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。内臓脂肪量を基準にした検討では 50 歳以降の女性ではウエストの基準値は高すぎ、また肥満度からの検討では男性、特に高齢男性ではウエストの基準値は低すぎると推測された。ウエスト基準値の妥当性を検討するために、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、BMI や腹部 CT での内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。内臓脂肪量を基準にした検討では 50 歳以降の女性ではウエストの基準値は高すぎ、また肥満度からの検討では男性、特に高齢男性ではウエストの基準値は低すぎると推測された。

A. 研究目的

表 1 に示すように、日本肥満学会などでは日本独自のメタボリックシンドロームの基準値を定めたが、腹部 CT での内臓脂肪面積などをもとにした高齢者での基準値の妥当性の検討は殆どなされていない。本研究ではウエスト基準値の妥当性を年齢・性別に検討するために、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、肥満度（BMI）や腹部 CT での内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。

表 1. 日本肥満学会等によるメタボリックシンドローム診断基準

危険因子	診断基準
①腹腔内脂肪 男性 女性	ウエスト周囲長 ≥ 85 cm ≥ 90 cm
②トリグリセライド HDL-コレステロール	≥ 150 mg/dL かつ/または < 40 mg/dL
③血圧	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
④空腹時血糖	≥ 110 mg/dL

①に加え②③④のうちの2項目以上を満たす

分担研究報告書

加齢とメタボリックシンドローム

一年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性一

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター研究所疫学研究部長

研究要旨 ウエスト基準値の妥当性を検討するために、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、BMI や腹部 CT での内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。メタボリックシンドロームは男性の 14.4%、女性の 2.6% にあり、男女とも年齢による有意なトレンドはなかった。内臓脂肪量を基準にした検討では 50 歳以降の女性ではウエストの基準値は高すぎ、また肥満度からの検討では男性、特に高齢男性ではウエストの基準値は低すぎると推測された。

A. 研究目的

表 1 に示すように、日本肥満学会などでは日本独自のメタボリックシンドロームの基準値を定めたが、腹部 CT での内臓脂肪面積などをもとにした高齢者での基準値の妥当性の検討は殆どなされていない。本研究ではウエスト基準値の妥当性を年齢・性別に検討するために、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、肥満度（BMI）や腹部 CT での内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。

表 1. 日本肥満学会等によるメタボリックシンドローム診断基準

危険因子	診断基準
①腹腔内脂肪 男性 女性	ウエスト周囲長 ≥ 85 cm ≥ 90 cm
②トリグリセライド HDL-コレステロール	≥ 150 mg/dL かつ/または < 40 mg/dL
③血圧	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
④空腹時血糖	≥ 110 mg/dL

①に加え②③④のうちの2項目以上を満たす

B. 研究方法

1. 対象

対象は「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」第3次調査(2004-2006)に参加した40~84歳の中高年地域住民2,378名(男性1,204名,女性1,174名,平均年齢 \pm SD:59.9 \pm 11.8歳)である(表2)。調査参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の住民から年齢、性別に層化無作為抽出されて選ばれている。

2. 測定項目

①身体計測

身長および体重を計測し、体重(kg)を身長(m)の2乗をで割って求めたBMIを肥満度とした。空腹時の立位で計測した肋骨弓下縁と腸骨稜上縁の中間地点での胴周囲長をウエスト周囲長とした。

②血液生化学検査

12時間以上の絶食後の朝9時前後の静脈採血により、HDLコレステロール、トリグリセライドおよび血糖の測定を行った。絶食が確認されなかった対象は解析から除外した。

③血圧測定

少なくとも15分の臥位安静後に自動血圧測定装置(Colin BP-203RV-II)により血圧の測定を行った。

④内臓脂肪量の計測

腹部CT(Shimazu SCT-6800TX)により、臥位での臍レベルでの断面を撮影し、FatScan N2 systemにより、皮下脂肪領域面積および腹腔内脂肪面積(内臓脂肪面積)を計測した。

3. 解析方法

性別および10歳ごとの年齢群別に分け、日本肥満学会等の基準値に基づいて、メタボリックシンドロームの有病率およびウエストが基準値以上の者の割合を求めた。これらの年齢によるトレンドの検定はCochran-Mantel-Haenszelの統計量を用いて行った。

一般線形モデル(GLM)にてウエストを目的変数とし、内臓脂肪面積、年齢および年齢と内臓脂肪面積の交互作用を説明変数とするモデルを作り、メタボリックシンドロームのカットオフポイントとされる内臓脂肪面積100cm²に相当するウエストの大きさを性別・年齢群別に推定し、Tukey-Kramer法による多重比較を行うとともに推定値の年齢によるトレンドの検定を行った。

同様にBMIを目的変数とし、ウエスト、年齢および年齢とウエストの相互作用を説明変数とするモデルを作り、メタ

表2. 性別・年齢別の対象者の分布

人数	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70歳以上	計
男性	266	331	297	310	1204
女性	294	285	286	309	1174
計	560	616	583	619	2378

ボリックシンドロームのカットオフポイントである男女のウエスト値での BMI の大きさを性別・年齢群別に推定し、推定値の年齢によるトレンドの検定を行った。解析には SAS リリース 8.2 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、調査の対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

メタボリックシンドロームは男性の 14.4%、女性の 2.6% にあり、男女とも年齢による有意なトレンドはなかった。

ウエストの大きさは男性の 40.5%、女性の 7.0% でメタボリックシンドロームの基準値を上回っていた。男性では 60 歳代で基準値を超える者の割合が高くな

っていたが、年齢によるトレンドはなかった。女性では 70 歳以降でその割合が高くなっており、年齢による有意なトレンドが認められた ($p=0.001$)。

腹部 CT での内臓脂肪面積正常上限である 100cm^2 に相当するウエストの推定値は 50 歳以降の女性では基準値を大きく下回っていた (図 1)。40 歳代と比較すると 50 歳以降のすべての年代で有意に低値であった ($p<0.0001$) が、50 歳以降の年代間には有意差はなかった。男性では加齢とともにウエストの推定値は低下していた ($p<0.0001$)

ウエストが基準値である場合の推定 BMI は男性全体で 23.7、女性全体で 27.3 であり、男性では肥満の基準値を下回っていた。また図 2 に示すように、男女とも加齢により BMI の推定値は有意に低下していた ($p<0.0001$)。

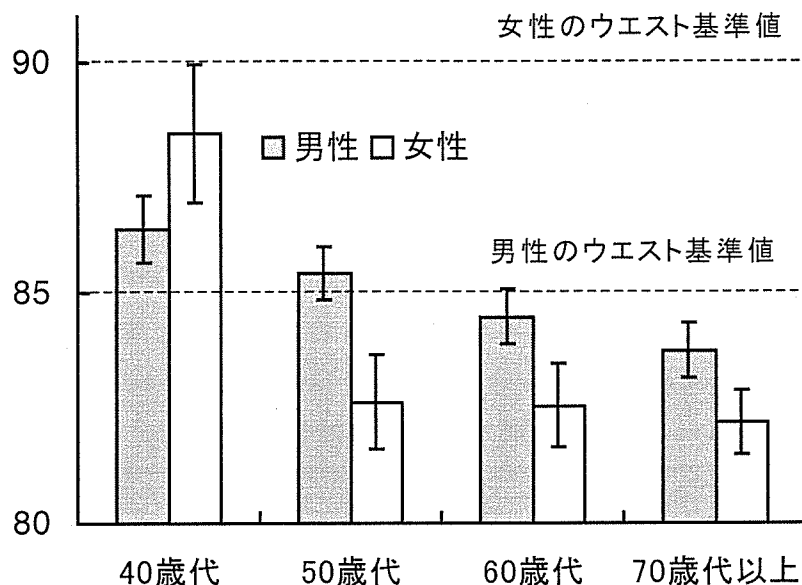


図 1. 性別、年代別にみた腹部 CT での内臓脂肪面積正常上限 100cm^2 に相当するウエストの推定値と 95% 信頼区間。点線は日本肥満学会等によるウエストの基準値を示す。

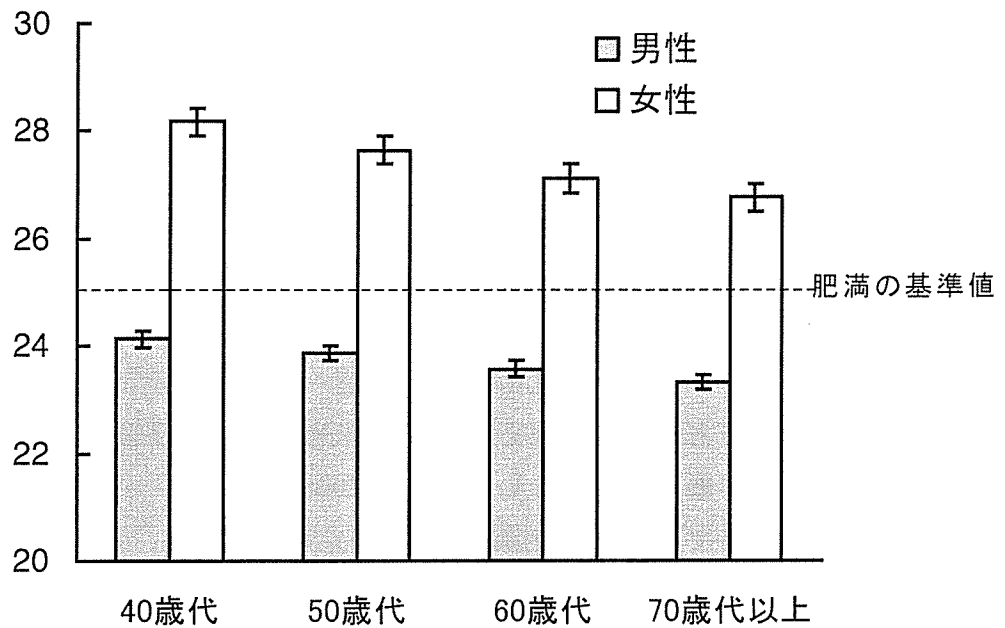


図2. 性別・年齢別にみたウエストが基準値であるときの BMI の推定値と 95%信頼区間。点線は日本肥満学会による肥満の基準値を示す。

D. 考察

国際的に用いられているメタボリックシンドローム診断基準である NCEP ATP-III では、ウエストの基準値は男性は 102cm、女性では 88cm である。これに比べると日本における基準値は男性にきわめて厳しい値となっている。

日本における基準は臍部における腹部 CT での内臓脂肪面積が 100cm² 以上で冠動脈疾患の危険因子蓄積が増加することから、この値を基準として内臓脂肪面積が 100cm² に相当するウエストの大きさをメタボリックシンドロームの基準としたが、年齢を考慮した基準値ではない。

今回の結果では、内臓脂肪量からみると特に 50 歳以降の女性ではウエストの基準値は高すぎると思われる。閉経による性ホルモンの急激な変化に伴う体脂肪

分布の変化を考慮する必要があるだろう。

肥満度からみると男性、特に高齢男性ではウエストの基準値は低すぎると推測される。BMI が 23 程度の非肥満者でもウエストは基準値を超えてしまい、高齢者に不必要な減量をさせてしまうことになりかねない危険がある。

死亡率や生活習慣病にかかる確率が最も低くなる肥満度を理想的な肥満度といい、40 歳代では BMI が 22 くらいが、この理想的な肥満度であることが知られている。米国での 420 万人のデータからの解析では、死亡率の最も低い理想的な肥満度は加齢とともに大きくなる。理想的な BMI の値は男女で大きな差はなく年齢とともにほぼ直線的に大きくなっていく。理想的な肥満度は 70 歳以降の高齢者では 25 を越えており、高齢者では肥

満よりもむしろ痩せや低栄養が死亡のリスクとなる。

また椎間の狭小化、椎骨の圧迫骨折による脊椎前弯の増強などにより、身長が年齢とともに低くなっていく。このため高齢者のBMIは本来あるべき値よりも大きくなっていることにも注意しなければならない。

メタボリックシンドロームは生活習慣病の核をなす概念であり、その対応が急がれるが、一方で年齢を考慮しない一律の生活指導は高齢者ではむしろ健康を害することになるかもしれないことに十分な注意を払うべきであろう。

E. 結論

ウエスト基準値の妥当性を検討するために、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、BMIや腹部CTでの内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。

内臓脂肪量を基準にした検討では50歳以降の女性ではウエストの基準値は高すぎ、また肥満度からの検討では男性、特に高齢男性ではウエストの基準値は低すぎると推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 今井具子, 安藤富士子, 新野直明, 下方浩史: 四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較. 日本栄養・食糧学会誌, 59(3); 21-29, 2006.

2) Okamura K, Ando F, Shimokata H. Serum total and free testosterone level of Japanese men: a population-based study. Int

J Urol 12: 810-814, 2005.

3) 西田裕紀子, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の抑うつとの関連要因—日常活動能力に着目して—. 日本未病システム学会雑誌. 12(1): 101-104, 2006.

4) 下方浩史, 安藤富士子, 今井具子, 中村美詠子: 栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究. 日本未病システム学会雑誌 12(1): 180-184, 2006.

5) 安藤富士子, 小坂井留美, 道用亘, 下方浩史: 閉経女性の体力と骨密度の関連にMMP-12(A-82G)が及ぼす影響. 日本未病システム学会雑誌 12(1): 188-191, 2006.

6) Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese. J Hum Genet. 51(1); 31-37, 2006.

7) Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. Geriatr Gerontol Int, 6; 136-141, 2006.

8) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. Intern J Obes 2006 (in press).

9) Itho Z, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Wakao N, Suzuki T, Nihashi S, Kawatsu S, Shimokata H, Ishiguro N. Can you diagnose for vertebral fracture correctly in plain X-ray? Osteoporos Int 2006 (in press).

10) Uchida Y, Nakata S, Nakashima T,

- Niino N, Ando F, Shimokata H: Distortion product otoacoustic emissions and tympanometric measurements in an adult population-based study. *Auris Nasus Larynx* 33(4); 397-401, 2006.
- 11) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals *Int J Mol Med* 18(1), 119-127, 2006.
- 12) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2006 (in press).
- 13) Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Takiguchi S. Association of SH-2 containing inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia. *Pancreas* 33(1); 63-67, 2006.
- 14) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 16(6); 249-260, 2006.
- 15) Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 55(Suppl), S227-230, 2006
- 16) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム一年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－. *日本未病システム学会雑誌* (印刷中).
- 17) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討. *日本未病システム学会雑誌* (印刷中).
- 18) 西田裕紀子、福川康之、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者・高齢者のエピソード記憶に関する横断的検討. *日本未病システム学会雑誌* (印刷中).
- 19) 下方浩史：超高齢者医療の重要性. *公衆衛生. 社会医学的視点から. J Integrated Med* 16(2); 102-105, 2006.
- 20) 下方浩史：認知症による社会的負担. *最新医学* 61(12); 2368-2373, 2006.
- 21) 下方浩史：食生活と長寿. *日本老年医学会雑誌*, 2006 (印刷中).
- 22) 下方浩史：老化および老年病の疫学的研究. *Geriatric Medicine* (印刷中).
- 23) 小坂井留美、下方浩史：スポーツと長寿. *Advances in Aging and Health Research* 2006 健康長寿と運動. 長寿科学健康財団. 愛知, 7-13, 2006.
- 24) 下方浩史：疫学. 標準理学療法学・作業療法学. 専門分野 基礎理学療法学. 内山 靖編 pp165-179, 東京、医学書院, 2006.
- 25) 安藤富士子、今井具子、下方浩史：抑うつと栄養. *アクティブシニア社会の食品開発指針* (津志田藤二郎、高城孝助、小久保貞之、横山理雄編集)、*Science Forum*. (東京) p172-175, 2006.

26) 下方浩史：第8章 栄養疫学. ウェルネス栄養疫学改訂第7版(沖増 哲編), 医歯薬出版、東京 (印刷中) ..

27) 下方浩史：EURODEM. 老年期痴呆ナビゲーター (平井俊策監修)、p74-75, メディカルレビュー社、東京、2006.

2. 学会発表

1) Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo W, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and physical activity in Japanese middle-aged and elderly. Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, April 27-29, 2006.

2) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Nutrient assessment of dietary supplement and medicine (prescription and non-prescription), The sixth international conference on dietary assessment methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

3) Ando F, Kitamura I, Kozakai R, Imai T, Shimokata H: Impact of Obesity-related Factors on Urinary Incontinence in the Middle-aged and Elderly Women. The 6th International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

4) 下方浩史： 栄養疫学の手法を用いた根拠の蓄積と栄養教育への応用. シンポジウム7 人間栄養学による根拠と栄養教育への応用. 第60回日本栄養・食糧学会、静岡、2006年5月21日.

5) 下方浩史： 食生活と長寿. 市民公開シンポジウム 高齢者の健康と食. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006

年6月7日.

6) 小坂井留美, 北村伊都子, 甲田道子, 道用亘, 安藤富士子, 下方浩史 (疫学研究部) 中高年者における筋量と脂肪量による体格分類と身体活動量との関連. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月8日.

7) 安藤富士子, 福川康之, 中村美詠子, 下方浩史(疫学研究部) 大豆由来イソフラボン摂取量と認知機能との関連-横断的検討-.第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月9日.

8) 北村伊都子, 小坂井留美, 甲田道子, 安藤富士子, 下方浩史(疫学研究部) 中高年者の身体組成とサルコペニアの分布についての横断的検討. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月7日.

9) 中村美詠子, 安藤富士子, 下方浩史(疫学研究部) 栄養と骨密度との関連に及ぼす Interleukin-6 遺伝子多型の影響. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月8日.

10) 道用亘, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史 (疫学研究部) 中高年者における歩行中の両脚支持時間と床反力ピーク値との関連. 第48回日本老年医学会総会. 金沢. 2006年6月9日.

11) 松井康素, 竹村真理枝, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(2)-骨塩量, 計測面積変化の分けての解析. 第24回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006年7月8日.

12) 竹村真理枝, 松井康素, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(1)-. 第24

回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006年7月6日。

13) 葛谷雅文、安藤富士子、井口昭久、下方浩史：メタボリックシンドローム発症率の加齢変化ならびに過去16年間の発症率の動向－10万人の16年間の縦断的解析結果から。シンポジウム3 メタボリックシンドローム：診断基準から1年間を経過して。第38回日本動脈硬化学会。東京、2006年7月13日。抄録集126。

14) 下方浩史：健康長寿のための実践活動。特別講演第52回東海公衆衛生学会学術大会。大府。2006年7月22日。

15) Shimokata H: Long-term longitudinal studies. Japan International Cooperation Agency (JICA) lecture, Obu, Aug 22, 2006.

16) Kitamura I, Koda M, Ando F, Shimokata H Associations of serum testosterone with obesity and insulin resistance in the middle-aged and elderly Japanese men. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

17) Koda M, Kitamura I, Imai M, Ando F, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: The polymorphisms in cholecystokinin 1 receptor was associated with midlife weight gain in women. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

18) 西田裕紀子、福川康之、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年男性の認知機能と喫煙習慣に関する縦断的検討。第17回日本老年医学会東海地方会、愛知、2006年9月9日。

19) 竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者の骨密度に関する縦断研究（6年間）。第17回日本老年医学会東海地方会、愛知、2006年9月9日。

20) 西田裕紀子、新野直明、福川康之、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者の転倒恐怖感と Quality of life に関する疫学研究。転倒予防医学研究会第3回研究集会、東京、2006年10月1日。

21) 竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測。第8回日本骨粗鬆症学会、東京、2006年10月13日

22) 松井康素、竹村真理枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：血清脂質と骨密度との関係の検討。第8回日本骨粗鬆症学会、東京、2006年10月13日

23) 丹下智香子、西田裕紀子、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における死に対する態度（7）。日本心理学会第70回大会。福岡、2006年11月3日

24) 福川康之、新野直明、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：運動介入プログラムの実践による地域高齢者の転倒予防と心身機能の維持に関する研究。日本心理学会第70回大会。福岡、2006年11月3日

25) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討。第13回日本未病システム学会学術集会。東京、2006年12月2日

26) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、

甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム－年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－. 第 13 回日本未病システム学会学術集会. 東京、2006 年 12 月 2 日

27) 西田裕紀子、丹下智香子、福川康之、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者・高齢者のエピソード記憶に関する横断的検討. 第 13 回日本未病システム学会学術集会. 東京、2006 年 12 月 2 日

28) 杉浦彩子、内田育恵、中島 務、安藤富士子、下方浩史（疫学研究部）脳梗塞の耳鳴に及ぼす影響. 第 127 回日耳鼻東海地方部会連合講演会. 2006 年 12 月 10 日.

29) 小坂井留美，北村伊都子，道用亘，金興烈，甲田道子，安藤富士子，下方浩史（疫学研究部）中高年者における加齢に伴う筋力低下と筋量および脂肪量との関連－Sarcopenia 指標の作成に向けた基礎的検討 II－. 第 17 回日本疫学会. 2007 年 1 月 26 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況（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

分担研究報告書

一般住民における内臓脂肪肥満に関わる要因
（加齢、性別、運動、基礎代謝、栄養等）の抽出

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター疫学研究部長

研究要旨 本研究の目的は、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、内臓肥満に関わる加齢、性別、運動、基礎代謝、栄養などの要因について腹部 CT での内臓脂肪量との関連を見出すことである。運動、体力、喫煙、飲酒、食事、栄養、基礎代謝と内臓肥満との関連について検討を行った。男性では喫煙で内臓脂肪が増加、また少量飲酒で内臓脂肪が低下していた。また男女ともに内臓脂肪が多いほど体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓脂肪と食品摂取との関連は男女ともほとんど認められなかった。歩数や運動量が少ないほど男女とも内臓脂肪面積が大きくなっていた。

A. 研究目的

我が国の死因の約 1/3 を占める心血管疾患の発症の背景には内臓肥満と、それによって引き起こされる血圧高値、耐糖能障害、脂質代謝異常などがある。これらは虚血性心疾患、脳血管障害等の危険因子として注目されているが、その一方で早期からの介入により、予後を大きく改善しうることが報告されている。したがって

- ①内臓肥満となりやすいハイリスク群を早期に同定すること
- ②内臓肥満をきたす要因を明らかにすること
- ③内臓肥満によって特に脳血管障害、

虚血性心疾患を起こしやすいハイリスク群を同定することは、

積極的な運動、栄養などの生活指導や服薬治療といった介入を集中的・効率的に進める上で極めて重要である。

本研究の目的は、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、内臓肥満に関わる加齢、性別、運動、基礎代謝、栄養などの要因について腹部 CT での内臓脂肪量との関連を見出すことである。

B. 研究方法

1. 対象

研究の対象は、「国立長寿医療センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-

LSA)」の第1次調査参加者した閉経女性 826名のうち骨粗鬆症の治療を受けておらず、遺伝子多型の解析が可能であった 756名（平均年齢 63.4 ± 8.6 歳）である。第1次調査、2年後の第2次調査、4年後の第3次調査までの延べ 1920回の骨密度の縦断的測定結果を用いて解析した。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

2. 測定項目

①喫煙習慣

自記式の問診調査票にて喫煙の有無を、喫煙、禁煙した、喫煙したことがないの3段階に分けた。

②飲酒習慣

面接による摂取頻度調査で、過去1年間の平均的なアルコール摂取量を推定した。飲酒量は各種酒類の摂取頻度から純エタノール摂取量に換算した。

③栄養調査

秤量法による3日間の栄養調査に、使い捨てカメラによる記録を加えて調査を行った。栄養素摂取量の計算は、5訂補の食品成分表を用いた。

④内臓脂肪

臍部の腹部CTを用いて内臓脂肪面積を求めた。

⑤安静時代謝

キャノピーを使用し、20分間の安静臥位による安静時代謝量を測定した。

5. 解析方法

内臓脂肪面積の年齢によるトレンド検定は一般線形モデル General Linear Model (GLM)にて、また内臓脂肪面積が

100cm²以上の者の割合についての年齢によるトレンド検定については Cochran-Mantel Haenszel 検定を行った。相関解析については年齢もしくは年齢とエネルギー摂取量で調整した Spearman 相関係数を求めて検定を行った。飲酒、喫煙と内臓脂肪面積との関連については GLMにより年齢および肥満度 (BMI) で調整したうえで Tukey-Kramer 法により多重比較を行った。内臓脂肪面積と安静時代謝との関連については GLMで年齢を調整して slope を求め検定を行った。

解析には SAS リリース 8.2 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、調査の対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

内臓脂肪面積は図1に示すように、男性の方が大きく、また男女ともに加齢により内臓脂肪面積は増加していた ($p \text{ trend} < 0.0001$)。内臓肥満の基準値である内臓脂肪面積が 100cm² 以上の者の割合を性別、年齢別に検討した。男性では内臓脂肪面積が 100cm² 以上の者は 50歳代で最も多かったが、女性では年齢とともに内臓脂肪面積が 100cm² 以上の者の割合が増加していた ($p \text{ trend} < 0.0001$)。

内臓脂肪面積と体力・身体活動との関連を性別に年齢で調整した Spearman 相関係数で検討した (表1)。腹部の脂肪蓄積が障害となると考えられる長坐位前屈上体起こし、重心動揺については男女ともに内臓脂肪面積が多いほど成績は悪か