

Unoki H, Bujo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Imaizumi T, <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.	76	236-44	2007
Sato T, Ohkusa T, Honjo H, Suzuki S, Yashida MA, Ishiguro YS, Nakagawa H, Yamazaki M, Yano M, Kodama I, <u>Matsuzaki M.</u>	Altered expression of connexin43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster.	Am J Physiol Heart Circ Physiol.			2007 (In press)
Takumi T, Lee S, Hamasaki S, Toyonaga K, Kanda D, Kusumoto K, Toda H, Takenaka T, Miyata M, Anan R, Otsuji Y, <u>Tei C.</u>	Limitation of angiography to identify the culprit plaque in acute myocardial infarction with coronary total occlusion utility of coronary plaque temperature measurement to identify the culprit plaque.	J Am Coll Cardiol.	50	2197-203.	2007

Choo J, <u>Ueshima</u> H, Jang Y, Sutton-Tyrrell K, El-Saed A, Kadowaki T, Takamiya T, Okamura T, Ueno Y, Nakamura Y, Sekikawa A, Curb JD, Kuller LH, Shin C.	Difference in Carotid Intima-Media Thickness Between Korean and Japanese Men.	Ann Epidemiol			2007 (In press)
Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, <u>Ueshima H</u> ; NIPPON DATA90 Research Group.	The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90.	Hypertens Res.	30	663-8.	2007
Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A; <u>Ueshima H</u> for NIPPON DATA80 Research group.	Is weak association between cigarette smoking and cardiovascular disease mortality observed in Japan explained by low total cholesterol? NIPPON DATA80.	Int J Epidemiol	36	1060-7	2007

<p>Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; for the NIPPON DATA80, 90 Research Group.</p>	<p>The proportion of individuals with obesity-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA80, 90.</p>	<p>Eur J Epidemiol</p>	<p>22</p>	<p>691-8</p>	<p>2007</p>
<p>Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee, Shiga National Health Insurance Organizations.</p>	<p>Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures: a 10-year cohort study of national health insurance in a Japanese population.</p>	<p>Circ J.</p>	<p>807-13</p>	<p>71</p>	<p>2007</p>

<p><u>Arai H</u>, Yamamoto A, <u>Matsuzawa Y</u>, <u>Saito Y</u>, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, <u>Sasaki J</u>, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Egashira T, Hattori H, Shirahahi N, and <u>Kita T</u>.</p>	<p>Polymorphisms of apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population.</p>	<p>J Arterioscl Thromb</p>	<p>14</p>	<p>167-171</p>	<p>2007</p>
<p>Sumi E, Iehara N, Akiyama H, Matsubara T, Mima A, Kanamori H, Fukatsu A, Salant DJ, <u>Kita T</u>, <u>Arai H</u> and <u>Doi T</u>.</p>	<p>SOX9 regulates the expression of Col4a2 through transactivating its enhancer element in mesangial cells.</p>	<p>Am J Pathol</p>	<p>170</p>	<p>1854-64</p>	<p>2007</p>
<p>Xi H, <u>Akishita M</u>, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, Eto M, Kozaki K, <u>Toba K</u>.</p>	<p>Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis.</p>	<p>Atherosclerosis.</p>	<p>191</p>	<p>281-9.</p>	<p>2007</p>
<p>Tanaka K, Yamada Y, Kobayashi Y, Sonohara K, Machida A, Nakai R, Kozaki K, <u>Toba K</u>.</p>	<p>Improved cognitive function, mood and brain blood flow in single photon emission computed tomography following individual reminiscence therapy in an elderly patient with Alzheimer's disease.</p>	<p>Geriatr Gerontol Int.</p>	<p>7</p>	<p>305-9</p>	<p>2007</p>

Sonohara K, Kozaki K, Akishita M, Nagai K, Hasegawa H, Kuzuya M, Yokote M. <u>Toba K.</u>	White matter lesions as a feature of cognitive impairment, low vitality, and other symptoms of the geriatric syndrome in the elderly.	Geriatr Gerontol Int.			2008 (In press)
Kizaki T, Tizawa T, Sakurai T, Haga S, Taniguti N, Tjiri H, Watanabe K, K. Day N, <u>Toba K.</u> Ohno H.	$\alpha_2$ -Adrenergic receptor regulates TLR4-induced NF- $\alpha$ B activation through $\alpha$ -arrestin2.	Immunology			2008 (In press)
<u>Wada T</u> et al.	Effective prevention of metabolic syndrome: A motto for healthy habits- “none of one, less of two, more of three” .	Obesity Res & 1 Clin Prac		133-138	2007

# III. 分担研究報告書

・

## 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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームに対する食事・運動介入

dyslipidemia に関するサブ解析」

分担研究者 名前 横出 正之 所属 京都大学大学院医学研究科 臨床創成医学

研究要旨：京大病院に通院中の患者でメタボリックシンドロームと診断された患者に対し、食事指導・運動指導を行うことにより、メタボリックシンドロームの各指標がどのように変化するかを検討した。介入を行った 26 名の中で、食事・運動目標達成群は 10 名にとどまり、10 名は食事目標のみ達成した。介入前に small dense LDL (+) であった患者は 2 名のみであったが、両名ともに食事・運動目標を達成し、体重とウエスト径の減少とともに、small dense LDL は消失した。リポ蛋白分画精密測定を行った 25 名において、介入によるウエスト径減少率と、LDL peak 相対移動度の変化を分析すると、弱い正の相関がみられた。有効な介入により、LDL の質的異常が改善される可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年生活習慣の欧米化により高脂血症、糖尿病などの疾患が日本をはじめとして世界中で増加しており、動脈硬化性疾患の増加が懸念されている。なかでも内臓肥満、高脂血症、耐糖能異常、高血圧などの危険因子が合併した病態であるメタボリックシンドロームは、動脈硬化性疾患のハイリスクな病態として注目され、2005 年 4 月に日本において新しい診断基準が作成された。このメタボリックシンドロームに対する治療方針としては運動と食事療法による減量が最も有効であると考えられているが、どの程度の運動を行い、どの程度の食事制限をすれば減量ができ、それぞれの危険因子が改善するかについては明らかになっていない。今回の計画においては新しい診断基準によるメタボリックシンドローム患者において運動療法と食事療法を行うことにより、どの程度体重、ウエスト周囲径が減少し、さらには脂質異常が改善するかについて検討する。

B. 研究方法

1. 対象：京大病院に通院中で平成 17 年 4 月に作成された日本における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と診断された患者の中で 40~75 歳の男性、女性。急性心筋梗塞発症後 6 ヶ月以内の患者、不安定狭心症の患者、重篤な心疾患の既往・合併のある患者、心血管再建術施行後 6 ヶ月以内の患者、重篤な肝疾患または腎疾患（血清クレアチニン 2.5mg/dl 以上）を合併している患者、悪性腫瘍を合併している患者、コントロール不良の糖尿病患者あるいは高血圧患者、全身麻酔での手術を予定している患者、関節疾患などのために運動療法ができない患者、その他主治医が不相当と判断した患者は除く。

2. 調査・観察・検査項目

運動／食事療法施行前の検査項目

年齢、性別、身長、体重、BMI、立位でのウエスト周囲径、血圧、脈拍数、喫煙歴、アルコール摂取量、既往歴（高脂血症、糖尿

病、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害の有無)、家族歴(高脂血症、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害の有無) 使用薬剤(高脂血症、糖尿病、高血圧、高尿酸血症に対する薬剤、抗血小板薬など)

採血項目: 12時間以上の絶食空腹時、血清脂質: 総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、アルブミン、クレアチニン、尿酸、BUN、空腹時血糖、CPK、HbA1cを必須項目とする。アディポネクチン、可溶性LOX-1、高感度CRP、small dense LDLは介入開始前と6ヶ月後に測定する。

### 3. 介入方法

メタボリックシンドロームの診断基準を満たし、本研究への参加の同意を得たものに対し、以下の介入を行う。運動・食事による介入を行う試験期間は6ヶ月とする。

(A) 運動処方: 原則として30分/日以上、3回/週以上

1. 歩数計で10000歩/日以上(週5日以上)を推奨する。

(B) 食事療法

食事: 原則として推奨摂取エネルギー 男女とも理想体重(身長(m)<sup>2</sup>x22) x 25kcal/日とする。

病態栄養部において栄養士が栄養指導を行い、自己申告で月3日間の栄養摂取量を食事記録法により栄養士が評価する(3, 6ヶ月後)。これにより平均のエネルギー摂取量を計算する。

原則として投与中の薬剤の変更は研究期間中行わないこととするが、臨床的に必要な場合は変更を認める。なお、運動療法および食事療法を継続するにあたって、なんらかの問題が生じた場合には研究を中止す

る。

(倫理面への配慮)

対象者の人権擁護について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。本プロトコルに関しては京都大学医の倫理委員会において承認された(C-30)。

### C&D. 研究結果と考察

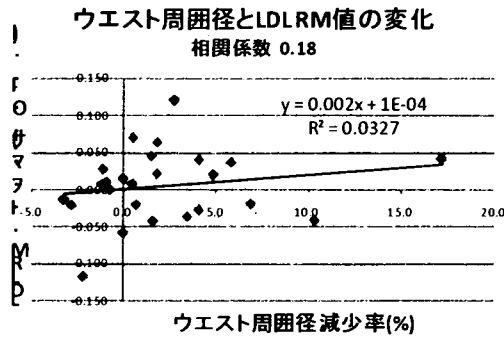
37歳から75歳までの男女33名から研究参加の同意を得たが、6ヶ月間の介入を終了したのは26名にとどまった。リポ蛋白分画精密測定(ポリアクリルアミドゲル・ディスク電気泳動)により、LDLのpeakの相対移動度(RM; VLDLからLDL peakまでの移動度/VLDLからHDLまでの移動度)を計算し、0.4以上をsmall dense LDLと定義すると、2名の患者のみがこの基準を満たした。両名とも運動・食事目標を達成し体重とウエスト周囲径はそれぞれ2~4.2%、0.5~5.9%減少し、6ヶ月後には0.441→0.405、0.405→0.336と、ともにLDLのRM値が改善した。一方、介入により、0.293→0.411とRM値が悪化した患者が1名いたが、この患者は運動目標のみの達成で、体重は0.4%、ウエスト周囲径も2.2%増加していた。リポ蛋白分画精密測定を行った25名について、介入によるウエスト周囲径の減少(%)と、LDLのRM値の変化についての相関分析を行うと、図に示すように、弱い正の相関(相関係数0.18)が見られた。体重減少率とRM値の間には相関はなかった。(相関係数-0.068)

### E. 結論

メタボリックシンドローム患者に有効な運動・食事療法を行うと、個別例においてLDLの質的異常が改善する可能性が示唆



された。



#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M.

Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese.

*J Atheroscler Thromb* 14: 267-277, 2007.

2. Xu Y, Arai H, Murayama T, Kita T, Yokode M.

Hypercholesterolemia contributes to the development of atherosclerosis and vascular remodeling by recruiting bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury.

*Biochem Biophys Res Commun* 363: 782-787, 2007.

3. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M.

Goals of dyslipidemia management. Executive summary of japan atherosclerosis society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese

*J Atheroscler Thromb* 14: 209-212, 2007

4. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M.

Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese.

*J Atheroscler Thromb* 14: 155-158, 2007

5. Tanaka M, Yamamoto H, Kita T, Yokode M.

Early prediction of the need for non-routine discharge planning for the elderly.

*Arch Gerontol Geriatr* 2007 Aug 8

6. Niwa Y, Hiura Y, Murayama T, Yokode M, Iwai N.

Nano-sized carbon black exposure exacerbates atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice.

*Circ J* 71: 1157-1161, 2007

7. Shimada K, Kishimoto C, Okabe TA, Hattori M, Murayama T, Yokode M, Kita T.

Exercise training reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via nitric oxide.

*Circ J* 71: 1147-1151, 2007

8. Shibata Y, Kume N, Arai H, Hayashida K, Inui-Hayashida A, Minami M, Mukai E, Toyohara M, Harauma A, Murayama T, Kita T, Hara S, Kamei K, Yokode M.

Mulberry leaf aqueous fractions inhibit TNF-alpha-induced nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation and lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in vascular endothelial cells.

*Atherosclerosis* 193: 20-27, 2007.

9. Harauma A, Murayama T, Ikeyama K, Sano H, Arai H, Takano R, Kita T, Hara S, Kamei K, Yokode M.

Mulberry leaf powder prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.

*Biochem Biophys Res Commun* 358: 751-756, 2007.

10. Okabe TA, Shimada K, Hattori M, Murayama T, Yokode M, Kita T, Kishimoto C.

Swimming reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice by antioxidant effects. *Cardiovasc Res* 74: 537-545, 2007.

11. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M.

Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese.

*J Atheroscler Thromb* 14: 45-50, 2007.

## 2. 学会発表

1. Tamura Y, Arai H, Sugimoto M, Murayama T, Ueda Y, Kanamori H, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode Y.

“C-C chemokine receptor-2 inhibitor ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db Mmce”

AHA Scientific Sessions 2007, Orlando. November 4-7, 2007

2. Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Kamei K, Yokode M.

“Mulberry leaf ameliorates the production of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice”

AHA Scientific Sessions 2007, Orlando. November 4-7, 2007

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

発明の名称：有機ゲルマニウム化合物を有効成分とする脂肪細胞の機能

異常に関する疾患の予防又は改善剤

出願番号：特願 2007-153453

出願日：2007年6月11日

発明者：横出正之、荒井秀典

出願人：京都大学

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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

本態性高血圧患者における血中アディポネクチン濃度と心不全との関連

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) と心不全との関連を検討した。＜方法および結果＞53 例の本態性高血圧症例（男性 44 例、女性 9 例）を対象とした。123I-metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) 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。血中 AN 濃度は ELISA にて、血中 BNP 濃度は EIA にて測定した。log AN は log BNP と有意な正相関を認めた ( $r=0.34, p<0.01$ )。また log AN は H/M と有意な逆相関を認めず、WOR と有意な正相関を認めた。＜総括＞本態性高血圧症例において心不全に伴いアディポネクチン血中濃度が高値を呈した。

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を報告してきた。今回本態性高血圧症例において血中 AN 濃度と心不全との関連について検討した。

B. 研究方法

53 例の本態性高血圧症例 (男性 44 例、女性 9 例) を対象とした。冠動脈疾患、心筋症、心臓弁膜症、不整脈、腎不全、糖尿病の症例は除外した。123I-metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) 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。血中 AN 濃度は ELISA にて、血中 BNP 濃度は EIA 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 log BNP と正相関を認めた ( $r=0.34, P<0.01$ )。Log AN は H/M と有意な逆相関を認めず、WOR と有意な正相関を認めた ( $r=0.29, P<0.01$ )。

D. 考察

本態性高血圧症例において血中 BNP 濃度が

上昇し、MIBG シンチにて WOR が亢進した症例において血中アディポネクチン濃度が増加する可能性が示唆された。

E. 結論

本態性高血圧症例において心不全に伴い血中アディポネクチン濃度が増加する可能性が示唆された。

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

なし

H. 知的財産権の出願

なし

平成19年度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)  
分担研究報告書

運動療法による HDL-C 反応性における血中リポ蛋白リパーゼ蛋白量の意義  
武城英明、齋藤 康 (千葉大学大学院医学研究院)

**研究要旨** メタボリックシンドロームに伴う高トリグリセリド (TG) 血症および低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症はインスリン抵抗性と密接に関連する。これまでに我々は内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性を介してリポ蛋白リパーゼ (LPL) 蛋白量と活性を低下させ高 TG 血症を引き起こすこと、肥満減量治療により LPL 蛋白が増大し高 TG 血症が改善することを明らかにした。本研究は、内臓脂肪蓄積を合併する肥満症の運動療法による HDL-C 反応性における血中 LPL 量の臨床的意義を明らかにする。対象は肥満症 20 症例 (平均年齢 45 歳、BMI 35.6)。有酸素運動 (歩行 6000 歩以上)、ストレッチ、筋力運動を 6 ヶ月間外来指導し、指導前後における血中脂質、LPL 蛋白量、HOMA 指数を測定した。運動療法前後の血中 TG 変化量と HDL-C 変動量は有意な負の相関 ( $r=0.69$ ,  $p<0.01$ ) を示した。HDL-C 増加群 (10 症例) と非増加群 (10 症例) における血中 LPL 増加量は HDL-C 増加群で有意に高値だった ( $p<0.05$ )。全症例の  $\Delta$ HDL-C 量と  $\Delta$ LPL 量は有意な正の相関を示した ( $r=0.60$ ,  $p<0.05$ )。運動前血中 LPL 値 (40 ng/ml) による  $\Delta$ HDL-C 量は、LPL 高値群が低下するのに対し LPL 低値群で上昇した。肥満症の運動療法における血中 HDL-C 反応に血中 LPL 蛋白の変動が関与する。メタボリックシンドロームに伴う低 HDL-C 血症を改善するには運動療法により血中 LPL 値を増加させることが重要と考えられる。

#### A. 研究目的

リポ蛋白リパーゼ (LPL) は血中のトリグリセリド (TG) の水解に関わる重要な酵素であり、その欠損または機能異常により著明な高 TG 血症を引き起こす。LPL 遺伝子発現および活性発現はインスリンにより制御されることからインスリン抵抗性と血中 TG 値は密接に関連する。メタボリックシンドロームに伴う高 TG 血症および低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症はインスリン抵抗性により引き起こされることが知られている。これまでに我々は内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性を介してリポ蛋白リパーゼ (LPL) 蛋白量と活性を低下させ高 TG 血症を引き起こすこと、肥満減量治療により LPL 蛋白が増大し高 TG 血症が改善することを明らかに

した。さらに、LPL 過剰発現モデル動物を用いた解析から、LPL 蛋白が、TG 水解活性に関わらずインスリン抵抗性を制御する可能性を示した。本研究は、内臓脂肪蓄積を合併する肥満症の運動療法による HDL-C 反応性における血中 LPL 量の臨床的意義を明らかにする。

#### B. 研究方法

対象は肥満症 20 症例 (平均年齢 45 歳、BMI 35.6) である。有酸素運動 (歩行 6000 歩以上)、ストレッチ、筋力運動を 6 ヶ月間外来指導し、指導前後における血中脂質、LPL 蛋白量、HOMA 指数を測定した。

(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。

### C. 研究結果

運動療法前後の血中TG変化およびHDL-C変化は症例により異なり増加する症例、減少する症例また変わらない症例が存在した。しかしながら、運動前後の血中TG変化量とHDL-C変動量は有意な負の相関 ( $r=0.69$ ,  $p<0.01$ ) を示した。HDL-C増加群 (10症例) と非増加群 (10症例) における血中LPL増加量はHDL-C増加群で有意に高値だった ( $p<0.05$ ) (図1)。

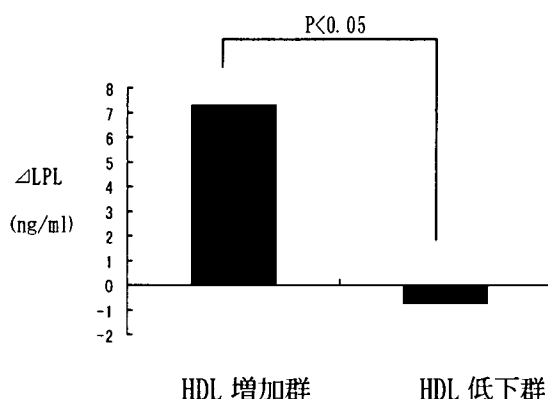


図1 運動療法によるHDL反応性と血中LPLの変動

全症例のΔHDL-C量とΔLPL量は有意な正の相関を示した ( $r=0.60$ ,  $p<0.05$ ) (図2)。

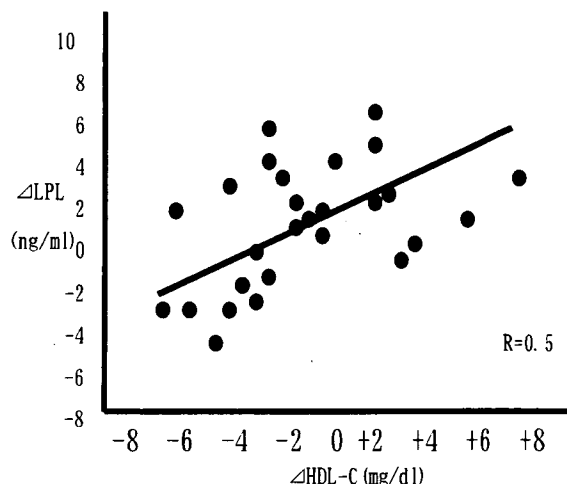


図2 運動療法による血中LPL値とHDL変動量

そこで、運動前の血中LPL値 (40 ng/ml) によるΔHDL-C量の変動を解析したところ、LPL高値群が低下するの

に対しLPL低値群で有意に上昇した (図2)。

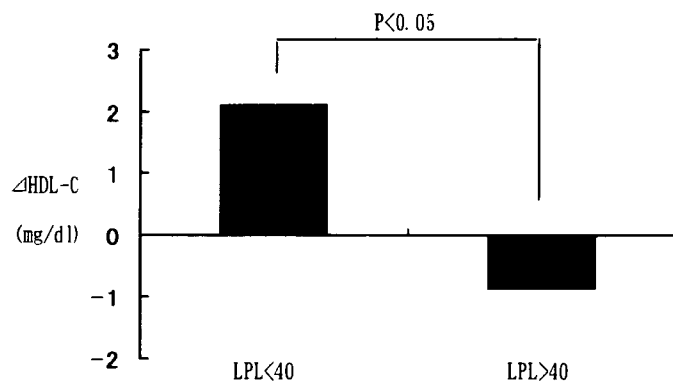


図3 運動療法による運動前LPL値とHDL反応性

以上の結果から、1. 肥満患者の運動療法によるHDL-C増加量はTG低下量と負の相関を示す、2. HDL-C反応群はLPL変動が増大する、3. HDL-C変動とLPL変動は正の相関を示す、4. 運動療法によるHDL-C改善効果は低LPL血症を伴う肥満症で認められる、ことが明らかになった。

### DおよびE. 考察および結論

肥満症の運動療法における血中HDL-C反応に血中LPL蛋白の変動が関与する。メタボリックシンドロームに伴う低HDL-C血症を改善するには運動療法により血中LPL値を増加させることが重要と考えられる。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

論文発表

- 1) Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamzaki H, Schneider WJ, Saito Y. A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates a formation of lipid-accumulated macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1050-6
- 2) Mii A, Nakajima T, Fujita Y, Iino Y, Kamimura K,

- 2) Mii A, Nakajima T, Fujita Y, Iino Y, Kamimura K, Bujo H, Saito Y, Emi M, Katayama Y. Genetic association of low-density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2) with plasma lipid levels. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14:310-6.
- 3) Kubota Y, Unoki H, Bujo H, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Low-dose GH supplementation reduces the TLR2 and TNF- $\alpha$  expressions in visceral fat. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 in press.
- 4) 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;561:206-213.
- 5) Unoki H, Bujo H, Jiang M, Kawamura T, Murakami K, Saito Y. Macrophages regulate tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in adipocytes through the secretion of matrix metalloproteinase-3. *Int J Obesity.* 2008 in press.

#### 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 山口大学医学部附属病院長

研究要旨：冠動脈プラークの破綻とシェアストレスの関連性の研究：3次元血管内エコー法を用いた検討

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。プラークの破綻は物理的な現象であり、血圧に起因するプラーク内引っ張り応力がプラーク表面の一点に過重に掛かることがその一因として考えられている。しかしながら、血流に起因するシェアストレスとプラークの破綻との関係を in vivo で検討した報告はない。本研究は3次元血管内エコー法を用いて得られた血管内腔形状を元にして、血管内壁にかかるシェアストレスの分布をカラー表示するプログラムを開発し、プラークの破綻との関係を検討することにある。

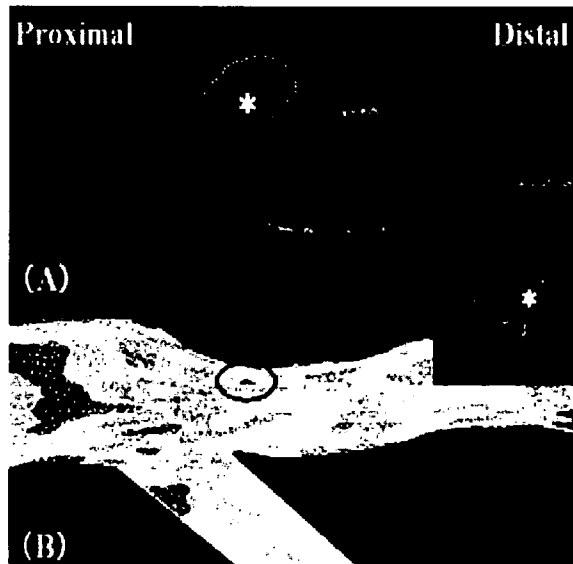
B. 研究方法

まず3次元血管内エコー法から血管内腔形状を抽出し、その後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、シェアストレスの分布をカラー表示するプログラムをまず開発した。計算を簡易化するために、血流は定常層流であると仮定した。血管内腔形状を抽出する対象症例は、実際にプラークが破綻している箇所を確認した症例とした。プラークが破綻する前のプラーク形状は外挿法を用いて補間して推定した。

（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



代表例を図に示す。図は、上がプラーク破綻を示す血管内エコー長軸断層図ならびに短軸断層像（※は破綻点）、下はシェアストレスのカラーマッピング像を示す。プラークの破綻点は、局所にシェアストレスが上昇しているプラーク表面にほぼ一致していた。この一致性は、kappa 値=0.79 であ



ることが示された。

(予定を含む。)

#### D. 考察

シェアストレスの絶対値は、プラーク組織を破綻させるほど大きなものではない。従って、シェアストレスは内分泌器官とされる血管内皮の細胞機能を修飾し、間接的にプラーク破綻のトリガーとなっている可能性がある。

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

プラーク表面の局所的シェアストレスの上昇はプラークの破綻と関連していることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

プラークにかかるシェアストレス分布の表示技術は、プラークの破綻点を推測するのに重要であり、心血管イベントを未然に防ぐため予防的見地からも必要な技術である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Yusaku Fukumoto, Takafumi Hiro, Takashi Fujii, Genta Hashimoto, Tatsuhiro Fujimura, Jutarō Yamada, Takayuki Okamura, Masunori Matsuzaki. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: A three-dimensional intravascular ultrasound study with in vivo color mapping of shear stress distribution.

J Am Coll Cardiol 51:654-650, 2008

##### 2. 学会発表

なし

#### 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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「メタボリックシンドロームおよび最大酸素摂取量と脂肪肝の関連」

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シンドロームとメタボリックシンドロームに高頻度に合併する脂肪肝、近年冠動脈イベントの危険因子であることが示されている $\gamma$ GTP、ALT 活性の関連および脂肪肝と持久的体力の指標である最大酸素摂取量の関連を調べた。女性はメタボリックシンドロームの頻度が低く今回の解析から除外した。男性メタボリックシンドローム群では脂肪肝および高ALT血症のオッズ比が5.95、4.23と高かった。脂肪肝と最大酸素摂取量との関連では、最大酸素摂取量を4分位に分類し、最も低い群を基準として、最大酸素摂取量が最も高い群では、脂肪肝のオッズ比0.13と低かった。メタボリックシンドロームの頻度と脂肪肝および高ALT血症と関連が認められた。脂肪肝と最大酸素摂取量には予防的な関連が認められた。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム（MS）では脂肪肝が高頻度に合併する。脂肪肝と関連する肝機能検査である $\gamma$ GTPやALT活性の高値は心血管系疾患死と関連することも明らかになってきている。本研究の目的はMSと脂肪肝の関連および脂肪肝と持久的体力の指標である最大酸素摂取量（ $V_{O2max}$ ）の関連を調べることを目的とした。

B. 研究方法

対象・方法：平成17年4月～平成18年1月の間に某院予防医学センターにおいて人間ドックを受診した5107名のうち、体力（最大酸素摂取量）測定を受けた1727名（男性1097名、女性630名）を対象にした。MSの診断基準は、2005年に発表された内科学会の基準を用いた。脂肪肝の判定は腹部超音波検査を用い、日本超音波検査学会2002年の診断基準を用いた。肝機能異常としてはALT（GPT）50IU/l以上を高ALT血症とした。最大酸素摂取量の測定は

ライフサイクル9500HRT（ライフフィットネス社）を用いた。運動負荷は5分間の最大下負荷をかけ、年齢から推定した最大心拍数の85%を目標心拍数に設定。解析は性・年齢を補正しロジスティック回帰分析を行った。

（倫理面への配慮）

対象者の人権擁護について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。

C&D. 研究結果と考察

女性は、MSの頻度が低く今回の解析から除外した。男性MS群では脂肪肝および高ALT血症のオッズ比が5.95、4.23であった。脂肪肝と最大酸素摂取量との関連では、最大酸素摂取量を4分位に分類し、最も低い群を基準として、最大酸素摂取量が最も高い群では、脂肪肝のオッズ比0.13と低かった。

E. 結論

MSでは脂肪肝および高ALT血症と関連

が認められた、脂肪肝と最大酸素摂取量に なし  
は予防的な関連が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J,  
Ebihara Y, Yanase T, Fox JC. Effect of  
rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and  
other lipid parameters in Japanese  
patients with hypertriglycerides.  
Atherosclerosis 94 (2) :505-11, 2007

2) Oikawa S, Kita T, Sasaki J, et al. Risk  
of coronary events in Japanese patients  
with both hypercholesterolemia and type2  
diabetes mellitus on low-dose  
simvastatin therapy: Implication from  
Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT).  
Atherosclerosis. 191 (2) :440-6. 2007

3) Matsuzawa Y, Kita T, Shepherd J, Gotto  
AM Jr, Nakamura H, Sacks FM, Oikawa S,  
Sasaki J. A triology of primary  
prevention statin trials.  
Atherosclerosis Suppl 8 (2) : 19-24, 2007

2. 学会発表

なし

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

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	吉村 英一	所属	福岡大学大学院スポーツ健康科学研究科
	名前	飛奈 卓郎	所属	福岡大学スポーツ科学部
	名前	清永 明	所属	福岡大学スポーツ科学部
	名前	安西 慶三	所属	福岡大学病院内分泌・糖尿病内科
	名前	西田 裕一郎	所属	NPO 法人豊栄加齢研究所

研究要旨：

研究1として、39名のメタボリックシンドローム（MS）患者および予備群を対象に食事制限と運動介入それぞれの効果について、形態・身体組成およびMS関連リスクの改善の程度を、層別化無作為割付により食事制限群（D群）と運動実施群（Ex群）とならびに両者を併用する群（Ex+D群）の3つに群分けし、比較した。尚、3ヶ月目以降は、全群ともに運動と食事制限を併用した。Ex群は食生活習慣を変えずに、乳酸閾値強度による有酸素運動を主体とした監視型トレーニング（週3回を推奨）と自宅での自主トレーニングを行った。監視型トレーニングは、自転車運動、ベンチステップ運動、歩行・走行を組み合わせ計60分/回行った。D群は日常の身体活動量は変えずに、週1回の食事指導を行った。身体組成は、腹囲周囲径を含む形態測定、水中体重法による体脂肪量およびCTを用いた内臓脂肪量を評価した。また、体力の指標として、最大努力時酸素摂取量、ならびに乳酸閾値に相当する運動強度を判定した。12週目までの監視型と自宅での合計運動時間は、Ex+D群：276±93、Ex群：352±180分/週であり、両群間に差はなかった（ $p=0.28$ ）。体重は、全ての群で有意に減少（ $p<0.01$ ）した（D群：-7±4、Ex+D群：-6±4kg、Ex群：-3±2.）が、腹囲周囲径は、D群とEx+D群のみで有意な減少（ $p<0.01$ ）を認めた（D群：-6±4、Ex+D群：-6±5cm、Ex群：-3±3）。体重減少量1kgに対する腹囲周囲径の減少程度は、いずれの群でも同等であった。また、除脂肪体重量は、Ex群では変化しなかったが、D群とEx+D群では有意に減少した。最大酸素摂取量は、Ex群とEx+D群のみで有意に増加した（ $p<0.05$ ）。動脈硬化指数（ $p<0.05$ ）、small dense LDL（ $p<0.05$ ）とHDLコレステロール（ $p<0.1$ ）はEx群とEx+D群のみで改善した。また、介入前にMSと診断された者は、いずれの群も減少した（D群：5→3、EX+D群：4→1、EX群：4→2名）。興味深いこととして、運動介入は、食事制限のみと比して顕著な体重、腹囲周囲径の減少がなかったにも関わらず、MSリスクの脂質関連因子に改善効果を示した。介入12週後から24週までは、いずれの群も食事制限と運動の併用法を行った結果、体重、内臓脂肪