

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

多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と脳卒中・
心筋梗塞の発症に果たす役割に関する研究
ー地域におけるブドウ糖負荷試験のニーズと問題点ー

分担研究者 齋藤 重幸 札幌医科大学医学部

研究の要旨 糖尿病やメタボリックシンドロームの発症要因を検討するためには、ブドウ糖負荷試験（OGTT）が必要だが、地域住民での OGTT 実施には、検査時間や、複数回の採血の必要性など問題点がある。今年度は地域住民へのアンケート調査により地域での住民が考える OGTT のニーズと問題点を解析した。その結果採血回数や拘束時間よりも自分は隠れ糖尿病に該当しないという考えが検査の必要性を感じさせないという結果が得られた。地域での OGTT の実施には、一般住民への糖尿病の病態と合併症の知識の啓蒙が必要と考えられた。

A. 研究目的

近年、我が国でも糖尿病の増加が問題となっており、平成 14 年の糖尿病実態調査において糖尿病が強く疑われるものは 740 万人、糖尿病予備群が 880 万人と推定される。糖尿病の診断においては 75g ブドウ糖負荷試験（OGTT）が大きな役割を持つが、コスト面以外に採血回数が多いこと、被験者の拘束時間が長いことなどが一般健診におけるスクリーニング検査としての障壁となる。札幌医科大学内科学第二講座で 30 年来継続中の端野・壮瞥町研究において約 2000 名の住民健診受診者の 75gOGTT データがあるが、そのデータ収集にはかなりの困難を経験している。今後 OGTT を再度施行する予定ではあるが、多人数が受診する住民健診における糖負荷試験の実施可能性を考える上で健診受診者の OGTT に対するニーズがどのくらいあるのかということが大きな要因

の一つになると考えた。そこで今回我々は、負荷後高血糖により発見される糖尿病と 75gOGTT の検査内容についてパンフレットによる説明を行った上で、地域一般住民健診受診者における 75gOGTT に対するアンケート調査を実施したので結果を報告する。

B. 研究方法

2007 年度の壮瞥町住民健診全受診者 722 名を対象として、健診会場受付にて負荷後高血糖や 75gOGTT に関するパンフレットとアンケート（別紙参照）を配布した。健診会場での待ち時間を利用してパンフレットを読んでもらった上で、任意でアンケートに回答してもらい、健診終了時に受付にて回収した。パンフレットでは負荷後高血糖によって判定される糖尿病を「隠れ糖尿病」と表現し、空腹時血糖値のみでは見逃され

る可能性や「隠れ糖尿病」が循環器疾患のリスクとなること、「隠れ糖尿病」を診断する上での 75gOGTT の意義と具体的な検査方法を記載した。OGTT の具体的な方法としては、複数回採血が必要なこと、検査中は飲食ができないこと、120 分の拘束時間が必要であることなどを記載している。

C. 研究結果

全受診者 722 名に配布を行い、605 名よりアンケートを回収し得た(回収率 83.8%)。回収し得た 605 名中、75gOGTT を「受けた」と答えた者が 318 名 (52.6%)、「受けたくない」と答えた者が 197 名 (32.6%)、無回答が 90 名 (14.8%) であった。受けた」と答えた者のうち、隠れ糖尿病が「非常に心配」あるいは「少し心配」と答えた者は 199 名、「あまり心配でない」あるいは「全く心配でない」と答えた者が 112 名であった。受けたくない」と答えた者のうち、「非常に心配」あるいは「少し心配」と答えた者が 51 名、「あまり心配でない」あるいは「全く心配でない」と答えた者が 135 名であり、受けた」と答える者では有意に「非常に心配」あるいは「少し心配」と答える者の頻度が高かった (カイ 2 乗検定 ; $p < 0.0001$)。「受けた」と答える者に対して採血回数が何回なら受けてもよいかを聞いたところ、「正確に診断できるなら 4 回 (負荷前、負荷後 30 分、60 分、120 分) の採血でもよい」と答えた者が 165 名 (51.9%)、「3 回 (負荷前、負荷後 60 分、120 分)」が 51 名 (16.0%)、「2 回 (負荷前、負荷後 120 分)」が 80 名 (25.2%)、無回答が 22 名 (6.9%) であり、過半数が採血回数 4 回でも受けると答えていた。受けたくない」と答えた者に対して、その理由を聞いたところ、「時間がもったい

ない」と答えた者は 25 名 (12.7%)、「採血回数が多」と答えた者が 32 名 (16.2%)、「食事が摂れない」と答えた者は 6 名 (3.0%)、「自分は隠れ糖尿病ではない」と答えた者が 77 名 (39.1%)、その他が 20 名 (10.2%)、無回答が 36 名 (18.3%) であった。採血回数や拘束時間よりも自分は隠れ糖尿病に該当しないという考えが検査の必要性を感じさせないという結果であった。

D. 考察

今回のアンケート結果より、地域一般住民健診受診者の約半数が隠れ糖尿病が心配であると答え、また過半数が 75gOGTT を受けた」と答えた。また受けたくない」と答える者には隠れ糖尿病を心配する者の頻度が受けた」と答える者よりも有意に少なく、また受けたくない理由としては「自分は隠れ糖尿病ではない」と考えている者が多かった。これまでの健診で血糖の異常を指摘されていないという理由から「隠れ糖尿病ではない」と考えている者も多く、地域一般住民健診において糖尿病の予防や早期発見を進めていくためには、負荷後高血糖やその危険性、OGTT 検査を受けることの必要性・重要性をどう実感してもらうか、そのためにはどのように情報提供・関与していくかが今後の課題であると考えられた。

E. 結論

今年度は地域住民へのアンケート調査により地域での住民が考える OGTT のニーズと問題点を解析した。その結果採血回数や拘束時間よりも自分は隠れ糖尿病に該当しないという考えが検査の必要性を感じさせないという結果が得られた。一方で、自己の病態の理解のためには、複数回の採血によ

る詳細な検討も容認する状況が伺われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 東浦勝浩, 斎藤重幸, 竹内 宏, 高木 覚, 浦 信行, 島本和明. メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の意義. 医学と薬学, 2007 57 : 169-171.
2. Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Kato N, Ohohata J, Nakagawa M, Shimamoto K. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study. Hypertens. Research, 2007 30 : 229-236.
3. Eguchi M, Tsutitashi K, Saitoh S, Odawara Y, Hirano T, Nakata T, Miura T, Ura N, Kareyama M, Shimamoto K. Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: Reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. Hypertens. Research, 2007 30 : 315-324.
4. Kadowaki A, Hozawa T, Okamura T, Ueshima H : NIPPON DATA research group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. Diabetes Care, 2007 30 : 1533-1538.
5. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa T, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Ueshima H: NIPPON DATA research group. The

population of individual with alcohol induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90.

Hypertens. Research. 2007 30 : 663-668.

6. Obara F, Saitoh S, Takagi S, Shimamoto K. Influence of Hypertension on the Incidence of Cardiovascular Disease in Two Rural Communities in Japan: Tanno-Sobetsu Study. Hypertens. Research. 2007 30 : 677-682.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 研究協力者

大西 浩文、赤坂 憲、三俣 兼人、吉原真由美、古堅 真、千葉 瑞恵

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

都市部一般住民を対象とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と脳卒中・
心筋梗塞の発症に関する研究

分担研究者 小久保喜弘 国立循環器病センター 予防検診部医長

研究の要旨

都市部一般住民を対象にウェスト周囲径・メタボリックシンドロームと循環器疾患との関係を検討した。ウェスト周囲長は60歳未満の男性(88cm以上)と60歳以上の女性(84cm以上)で、循環器疾患の発症の危険度が有意に高かった。日本の診断基準によるメタボリックシンドロームは、男性(60歳未満)と女性に関連が見られた。さらに日本の診断基準でウェスト周囲径を可変した場合、メタボリックシンドロームと循環器疾患との関連は、ウェスト周囲長が男性で84cm、女性で92cm以上で関連がなくなることより、性年代別にメタボリックシンドロームの診断基準を検討する必要があることがわかった。

A. 研究目的

我が国では特に男性を中心とした肥満者の増加により糖尿病とメタボリックシンドロームの増加が指摘されている。しかし、同一集団において糖尿病とメタボリックシンドロームの有病率を長期にわたって比較した研究はほとんどみられない。国立循環器病センター予防検診部では1990年より1995年度まで経口糖負荷試験を用いて住民を対象とした糖尿病の有病率調査を実施している。本研究は同一集団に対して、同様の調査を実施することで、①1990年代との有病率を比較して、糖尿病、耐糖能異常の推移を縦断的に把握する、②本データを用いて糖尿病および食後高血糖、メタボリックシンドロームの罹患要因を明らかにする、③経口糖負荷試験をベースラインに脳卒中、心筋梗塞の循環器疾患発症との関係を追跡研究することを目的とする。

B. 研究方法

(1)メタボリックシンドロームと循環器疾患との関係

平成元年に吹田市住民台帳から性年齢階層別に12,200名を、さらに平成8年に3,000名を無作為に抽出し、そのうち国立循環器病センターで基本健診を受診された者を研究対象者とした。この研究対象者は、平成元年に抽出された健診受診者の1次コホート対象者(6,485人)、平成8年に抽出された健診受診者の2次コホート対象者(1,329人)、そしてボランティア集団(546人)からなる。現在はこのうち、1次コホート対象者で、平成元年～平成4年度の初診時健診で脳卒中、心筋梗塞の既往のない追跡可能な男性2,492名(平均年齢56.0歳)、女性2,840名(同54.6歳)を今回の解析対象とした。初診時健診後、2年毎の健診、毎年の間診、発症登録制度、病院カルテ調査により、2005年末まで新規脳卒中、心筋梗塞の発症を追跡した。糖尿病は空腹時血糖

126mg/dl以上または随時血糖200mg/dl以上または糖尿病治療歴有と定義した。糖尿病と循環器疾患(脳卒中、心筋梗塞)との関係は、性年齢、さらに喫煙、飲酒、高血圧、高脂血症で調整したCox比例ハザードモデルを用いて解析した。

(2)糖負荷検査

予防検診部で健診を受診している吹田市住民(年齢40歳~79歳)で文書により調査に同意を得た対象について実施する。該当する年間受診者は約1,800名であり、同意率80%として1500名となり、2年間で3000名対象として実施する。基本健診の採血時に空腹時血糖を測定し、75g糖質を服用してもらう。服用2時間後に血糖採血管(2ml)と血清採血管(2ml)を用いて採血し、血糖を測定する。血清は凍結保存し、後で一括してインスリンや1,5-AG等を測定する。基本健診時に実施した尿検査後に破棄することになる尿検体を用いてアルブミンを測定し、その後尿を凍結保存する。

除外基準：問診により今までに糖尿病治療のあるもの、前回の健康診断で空腹時血糖126mg/dl以上のもの、HbA1c6.5%以上のものは、経口糖負荷試験を実施しない。

なお、解析データは、糖負荷検査の結果に基本健診、生活習慣問診(喫煙、飲酒、運動習慣、食事(判定量食物摂取頻度調査)と合わせて解析を行う。糖尿病、食後高血糖と生活習慣との関係を解析して、生活習慣改善方法を見出す。

C. 研究結果

(1)メタボリックシンドロームと循環器疾患との関係

男性28,345人年、女性33,501人年の観察より(平均追跡期間12.5年間)、脳梗塞130人、

脳出血31人、くも膜下出血22人、分類不能脳卒中17人、心筋梗塞117人(56人の可能性のある心筋梗塞・心原生突然死を含む)の発症が確認された。

ウェスト周囲径で第4四分位の男性(<60歳、 ≥ 88 cm)と女性(≥ 60 歳、 ≥ 84 cm)で、循環器疾患発症の相対危険度がそれぞれ、第1四分位を基準にして3.84(1.28-11.51)と1.94(1.01-3.71)であった。高血圧、高脂血症と糖尿病の既往歴で調整すると、すべての有意な関連が消えた。一方、BMIと循環器疾患発生率のリスクの間に有意な関連は認められなかった(表1)。

図1は、日本の診断基準(A1)とNCEP-ATPIII(B1)の診断基準による性年代別のメタボリックシンドロームの頻度をしめしたものである。日本の診断基準は、NCEP-ATPIIIの診断基準と比べて、メタボリックシンドロームの頻度が低かった。特に女性の頻度は約半分ほどであった。男性のメタボリックシンドロームの頻度は、女性と比べて頻度が低いが、NCEP-ATPIIIでは、60代から男性とほぼ同程度の頻度になった。図1-A2は、内臓肥満がなく、メタボリックシンドロームの構成因子がない群を基準にして、内臓肥満の有無別にメタボリックシンドロームの構成因子数別に循環器疾患の相対危険度を示したものである。内臓肥満の有無別では同じ構成因子数内で、循環器疾患の危険度はほぼ同程度であった。一方、NCEP-ATPIIIによる診断基準(アジアの肥満基準を用いる)で、メタボリックシンドロームの構成因子数がない群を基準にすると、男性では構成因子数が3個以上、女性では構成因子数が1個以上で循環器病発症のリスクとして有意であった。

表4は、日本の診断基準とNCEP-ATPIII

の診断基準によるメタボリックシンドロームの循環器疾患発症との関係を示した。日本の診断基準によるメタボリックシンドロームでは、女性の循環器疾患、心筋梗塞、脳卒中の発症の危険因子となっていたが、男性では虚血性循環器疾患(心筋梗塞と脳梗塞)と関連が認められた。男性は、60歳未満において、日本の診断基準によるメタボリックシンドロームが循環器疾患発症と関連が認められた。一方、NCEP-ATPIIIの診断基準では、男女とも循環器疾患及びその病型いずれもメタボリックシンドロームと関連が見られた。

図2は、日本の診断基準とNCEP-ATPIIIの診断基準のウェスト周囲径を可変した時のメタボリックシンドロームの循環器疾患に対する相対危険度を示したものである。日本の診断基準では、男性ではウェスト84cm以上、女性では92cm以上で相対危険度の信頼区間が広がり有意でなくなる。一方、NCEP-ATPIIIの診断基準ではウェストの基準を変えても男女ともメタボリックシンドロームと循環器疾患との関係は有意であった。

(2) 糖負荷検査

平成2年から7年にかけて、糖負荷検査を受けた30-59歳の男女のうち、今年度健診を受けられた方を対象に、説明と同意を取得し、214名が糖負荷検査を実施した。次年度も糖負荷検査を継続する。

D. 考察

都市部一般住民を対象に、わが国で初めてウェスト周囲径で、男性88cm以上、女性84cm以上で循環器疾患のリスクが有意に高かったが、さらに高血圧、脂質異常症、糖尿病の既往歴で調整するとウェスト周囲長は循環器疾患のリスクにならなかった。さらに、内臓肥満の有無別に分けて、日本の診断基

準の構成因子の数別に検討すると構成因子数が増えると循環器疾患のリスクが上昇するが、内臓肥満別有無別ではその危険度は変わらないことがわかった。これらのことから、ウェスト周囲径は独立した危険因子とは言い難いことがわかった。一方BMIは何も関連性が認められなかった。

日本の診断基準では、メタボリックシンドロームの循環器疾患に対する相対危険度は、男性で84cm、女性で92cmで95%信頼区間が広がることがわかったが、NCEP-ATPIIIの診断基準ではこのようなことはなかった。これは、診断基準が日本の基準ではウェスト周囲径が必須項目になっているため、ウェストの信頼区間が大きいと対象者が減ってしまい、信頼区間が広がるためである。

平成20年度より特定健診が開始される予定であるが、ウェスト周囲径の基準の見直しが必要であるという意見が出ている。その時には、ウェスト周囲径を用いて、何を目的として基準を求めるのか、つまり、糖尿病などの罹病予防のためなのか、また脳卒中、心筋梗塞の発症予防のためなのか、さらに循環器疾患死亡のためなのか見据える必要があると思われる。解析方法も、研究デザインの特徴を生かした解析が求められる。断面研究で、たとえば、糖尿病とウェスト周囲径との関係など、ウェスト周囲径の妥当性を見る場合にはROC曲線を用いて求めるが、ROC曲線による解析方法には時系列のファクターが入っていないので、コホート研究によるウェスト周囲径の妥当性を求める際には工夫が必要であると思われる。

また、メタボリックシンドロームのどの診断基準が一番妥当であるかについては、単に相対危険度の大きさを比較するだけではなく、度数分布も含めて考慮する必要がある

と思われる。

E. 結論

都市部一般住民を対象にウェスト周囲径が循環器病のリスクであることが初めて分かった。ウェスト周囲径、メタボリックシンドロームの基準には、性別年代別に考慮する必要があることがわかった。

次年度は、糖負荷検査による糖尿病、境界型の循環器疾患の危険度を、生活習慣を考慮に入れて、どのような生活習慣が発症予防に繋がるかをアプローチする。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 研究協力者

岡村 智教(国立循環器病センター)

渡邊 至(国立循環器病センター)

東山 綾(国立循環器病センター)

表 1. 男女別四分位別ウエスト周囲長と循環器疾患との関係

	Q1(Low)	Q2	Q3	Q4(High)	Trend
Men					
Waist circumference, cm	57-77	78-82	83-87	88-124	p value
Cases, n	39	49	40	59	
Person-year	6,209	7,895	7,096	7,146	
Age-adjusted	1	1.08(0.70-1.65)	0.90(0.57-1.40)	1.26(0.84-1.89)	0.494
Multivariate-adjusted	1	1.08(0.71-1.66)	0.90(0.57-1.40)	1.33(0.88-2.00)	0.376
<60 years old					
Cases, n	4	11	10	17	
Person-year	3,799	5,027	4,222	4,070	
Age-adjusted	1	1.81(0.56-5.78)	1.91(0.59-6.13)	3.16(1.06-9.45)	0.116
Multivariate-adjusted	1	1.87(0.58-5.99)	2.22(0.69-7.13)	3.84(1.28-11.51)	0.042
≥60 years old					
Cases, n	35	38	30	42	
Person-year	2,410	2,868	2,873	3,075	
Age-adjusted	1	1.00(0.63-1.60)	0.78(0.47-1.28)	1.03(0.65-1.61)	0.989
Multivariate-adjusted	1	1.01(0.64-1.61)	0.77(0.47-1.26)	1.07(0.68-1.69)	0.898
Women					
Waist circumference, cm	54-69	70-75	76-83	84-121	p value
Cases, n	20	31	33	43	
Person-year	9,318	8,747	8,465	6,972	
Age-adjusted	1	1.44(0.72-2.88)	1.59(0.83-3.06)	2.04(1.10-3.78)	0.006
Multivariate-adjusted	1	1.47(0.73-2.97)	1.58(0.82-3.07)	2.00(1.07-3.73)	0.008
<60 years old					
Cases, n	5	6	7	11	
Person-year	6,847	5,894	5,683	4,138	
Age-adjusted	1	1.37(0.40-4.34)	1.26(0.39-4.04)	2.42(0.81-7.18)	0.079
Multivariate-adjusted	1	1.11(0.32-3.88)	1.28(0.40-4.09)	2.50(0.85-7.39)	0.049
≥60 years old					
Cases, n	15	25	26	32	
Person-year	2,471	2,852	2,782	2,833	
Age-adjusted	1	1.50(0.77-2.91)	1.47(0.77-2.82)	1.98(1.05-3.73)	0.026
Multivariate-adjusted	1	1.50(0.76-2.97)	1.46(0.75-2.84)	1.94(1.01-3.71)	0.055

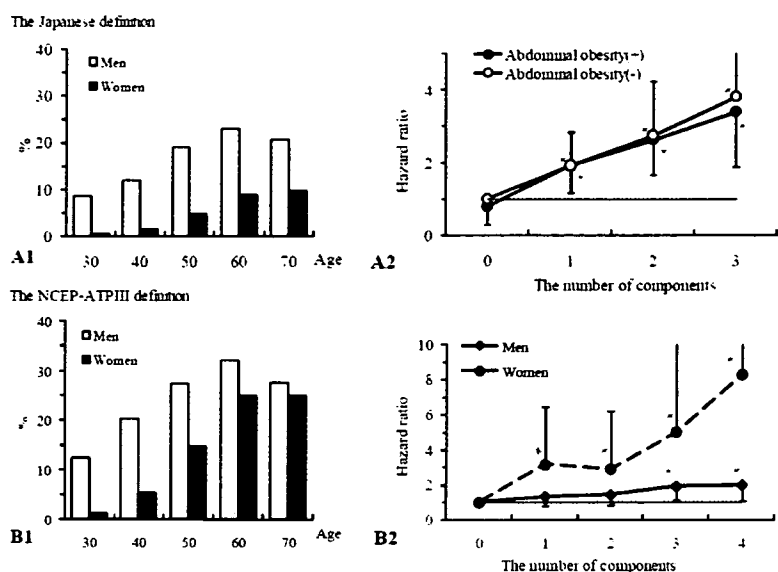
Multivariate adjusted for age, smoking and drinking status.

表 2. メタボリックシンドロームの循環器病型別の相対危険度

	Men			Women		
	MetS(-)	MetS(+)	P value	MetS(-)	MetS(+)	P value
Cardiovascular disease						
MetS Japanese definition						
Cases, n	140	48		110	19	
Person-year	23,542	4,817		32,325	1,526	
Age-adjusted	1	1.31(0.94-1.82)	0.109	1	2.16(1.31-3.54)	0.002
Multivariate-adjusted	1	1.34(0.96-1.87)	0.080	1	2.20(1.31-3.68)	0.003
<60 years old						
Cases, n	27	15		25	4	
Person-year	14,752	2,366		22,085	529	
Age-adjusted	1	2.76(1.46-5.23)	0.002	1	5.39(1.82-15.98)	0.002
Multivariate-adjusted	1	2.92(1.54-5.55)	0.001	1	6.25(2.08-18.79)	0.001
≥60 years old						
Cases, n	113	33		85	15	
Person-year	8,790	2,451		10,240	997	
Age-adjusted	1	1.04(0.70-1.53)	0.841	1	1.83(1.05-3.18)	0.033
Multivariate-adjusted	1	1.06(0.71-1.57)	0.764	1	1.80(1.01-3.20)	0.046
MetS NCEP (Asian) definition						
Cases, n	133	55		73	56	
Person-year	23,373	4,986		27,405	6,446	
Age-adjusted	1	1.70(1.23-2.34)	0.001	1	1.93(1.35-2.77)	<0.001
Multivariate-adjusted	1	1.75(1.27-2.41)	<0.001	1	1.90(1.31-2.77)	<0.001
Myocardial infarction						
MetS Japanese definition						
Cases, n	56	22		32	7	
Person-year	22,962	4,663		31,697	1,457	
Age-adjusted	1	1.48(0.90-2.44)	0.117	1	2.36(1.02-5.46)	0.043
Multivariate-adjusted	1	1.51(0.91-2.48)	0.105	1	2.70(1.15-6.35)	0.023
MetS NCEP (Asian) definition						
Cases, n	52	26		18	21	
Person-year	22,833	4,795		26,944	6,211	
Age-adjusted	1	2.09(1.30-3.37)	0.002	1	2.68(1.41-5.10)	0.003
Multivariate-adjusted	1	2.12(1.31-3.43)	0.002	1	2.77(1.44-5.32)	0.002
All Strokes						
MetS Japanese definition						
Cases, n	84	26		78	12	
Person-year	23,177	4,659		32,078	1,487	
Age-adjusted	1	1.21(0.78-1.89)	0.381	1	2.09(1.12-3.88)	0.019
Multivariate-adjusted	1	1.27(0.81-1.97)	0.292	1	2.05(1.07-3.92)	0.031
MetS NCEP (Asian) definition						
Cases, n	81	29		55	35	
Person-year	23,010	4,826		27,266	6,299	
Age-adjusted	1	1.52(0.99-2.34)	0.053	1	1.70(1.09-2.64)	0.018
Multivariate-adjusted	1	1.58(1.02-2.43)	0.037	1	1.62(1.02-2.58)	0.041
Cerebral and myocardial infarction						
MetS Japanese definition						
Cases, n	114	44		75	14	
Person-year	23,376	4,788		32,028	1,504	
Age-adjusted	1	1.46(1.02-2.07)	0.034	1	2.10(1.18-3.75)	0.012
Multivariate-adjusted	1	1.50(1.05-2.13)	0.024	1	2.29(1.27-4.13)	0.006
MetS NCEP (Asian) definition						
Cases, n	107	51		44	45	
Person-year	23,194	4,971		27,151	6,381	
Age-adjusted	1	1.95(1.39-2.74)	<0.001	1	2.30(1.50-3.52)	<0.001
Multivariate-adjusted	1	2.01(1.42-2.82)	<0.001	1	2.26(1.44-3.52)	<0.001

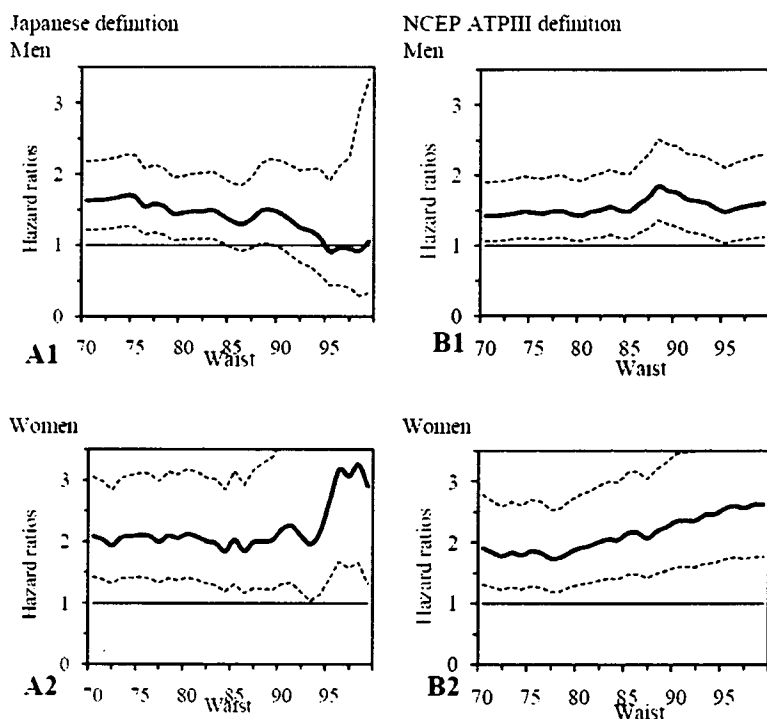
Multivariate adjusted for age, smoking and drinking status.

図3. メタボリックシンドロームの頻度および構成因子数別循環器疾患相対危険度



日本の診断基準(A1)、NCEP-ATPIIIの診断基準(B1)による性年代別メタボリックシンドロームの頻度、□は男性、■は女性を示す。日本の診断基準によるメタボリックシンドロームの構成因子数別の腹部肥満有無別の相対危険度(A2)。*:腹部肥満(-)構成因子数=0を基準として $P < 0.05$ 。NCEP-ATPIIIの診断基準によるメタボリックシンドロームの構成因子数別の男女別による相対危険度。*:構成因子=0を基準として $P < 0.05$ 。

図4. ウェスト周囲長の基準を可変にしたときのメタボリックシンドロームによる循環器疾患の相対危険度と95%信頼区間:日本とNCEP-ATPIIIによる診断基準



日本の診断基準(A)とNCEP-ATPIII(B)の診断基準のウェスト周囲径を可変にしたときのメタボリックシンドロームにおける循環器疾患の相対危険度と95%信頼区間をプロットした。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Ito A, Suganami T, <u>Miyamoto Y,</u> <u>Yoshimasa Y,</u> Takeya M, Kamei Y, Ogawa Y	Role of MAPK phosphatase-1 in the induction of monocyte chemoattractant protein-1 during the course of adipocyte hypertrophy.	The Journal of Biological Chemistry	35	25445-2545 2	2007
Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, <u>Miyamoto Y,</u> <u>Yoshimasa Y,</u> Sagawa N, Fujii S	Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease.	Endocrinology	148(3)	1218-1225	2007
Suzuki M, Takamisawa I, <u>Yoshimasa Y,</u> Harano Y	Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes and the effects of pioglitazone.	Diabetes Research Clinical Practice	76	12-17	2007
Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, <u>Miyamoto Y,</u> Suzuki M, <u>Yoshimasa Y</u>	Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria.	Diabetes Research Clinical Practice	79(1)	177-182	2008
Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, <u>Miyamoto Y,</u> Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, <u>Yoshimasa Y</u>	Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.	Diabetes Care	31	157-158	2008

Yasuda H, Kamide K, Takiuchi S, Matayoshi T, Hamada H, Kada A, Yang J, Yoshii M, Horio T, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tei C, Miyata T, <u>Kawano Y</u>	Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension.	Journal of Human Hypertension	21(11)	883-892	2007
<u>Kawano Y</u> , Ando K, Matsuura H, Tsuchihashi T, Fujita T, Ueshima H	Report of the Working Group of the Japanese Society of Hypertension: (1) Rationale for dietary salt reduction and salt-restriction target level for the management of hypertension.	Hypertension Research	30	879-886	2007
<u>Kawano Y</u> , Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H	Report of the Working Group of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension.	Hypertension Research	30	887-893	2007
Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, <u>Kawano Y</u>	Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension.	Journal of Human Hypertension	21	212-219	2007
Nishijima T, Nakayama M, Yoshimura M, Abe K, Yamamuro M, Suzuki S, Shono M, Sugiyama S, Saito Y, <u>Miyamoto Y</u> , Nakao K, Yasue H, Ogawa H	The endothelial nitric oxide synthase gene -786T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm.	Pharmacogenetics Genomics,	Aug;17(8)	581-587	2007

Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S	The Association of Dietary Intake of Soy, Beans and Isoflavones with Risk of Cerebral and Myocardial Infarctions in the Japanese Population: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I.	Circulation	116	2553-2562	2007
Takashima N, Shioji K, Kokubo Y, Okayama A, Goto Y, Nonogi H, Iwai N	Validation of the association between the gene encoding proteasome subunit alpha type 6 and myocardial infarction in a Japanese population.	Circulation	71(4)	495-498	2007
Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T	Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population.	Thrombosis Research	119(1)	35-43	2007
Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H	Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol	18(4)	415-421	2007
Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T	Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels.	Thrombosis And Haemostasis	97(6)	1052-1053	2007

Miyake Y, Kimura R, <u>Kokubo Y</u> , <u>Okayama A</u> , Tomoike H, Yamamura T, Miyata T	Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: Rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population.	Atherosclerosis	196(1)	29-36	2007
Kimura R, Miyashita K, <u>Kokubo Y</u> , Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, <u>Okayama A</u> , Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T	Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients.	Thrombosis Research	120(2)	181-186	2007
Kamide K, <u>Kokubo Y</u> , Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T	Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension.	Journal of Hypertension	25(1)	103-110	2007
Banno M, Hanada H, Kamide K, <u>Kokubo Y</u> , Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T	Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives.	Hypertension Research	30(6)	513-520	2007

Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, <u>Kiyohara Y</u>	A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C η) increases the risk cerebral infarction.	Nature Genet	39	212-217	2007
Doi Y, Kubo M, Ninomiya T, Yonemoto K, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, <u>Kiyohara Y</u>	Impact of Kir6.2 E23K polymorphism on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population.	Diabetes	56	2829-2833	2007
Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, <u>Kiyohara Y</u>	Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study.	J Am Soc Nephrol	18	2135-2142	2007
Hata J, Matsuda K, Ninomiya T, Yonemoto K, Matsushita T, Ohnishi Y, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, <u>Kiyohara Y</u> , Nakamura Y, Kubo M	Functional SNP in an Sp1-binding site of AGTRL1 gene is associated with susceptibility to brain infarction.	Hum Mol Genet	16	630-639	2007
Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruya K, Iida M, <u>Kiyohara Y</u>	Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Stroke	38	2063-2069	2007
Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Tanizaki Y, Shikata K, Iida M, <u>Kiyohara Y</u>	Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama Study.	Obesity	15	1841-1850	2007

Ninomiya T, <u>Kiyohara Y</u>	Albuminuria and chronic kidney disease in association with the metabolic syndrome.	J Cardiometabol ic Syndrome	2	104-107	2007
Fujimi K, Noda K, Sasaki K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Iida M, <u>Kiyohara Y</u> , Kanba S, Iwaki T	Altered expression of COX-2 in subdivisions of the hippocampus during aging and in alzheimer's disease: the Hisayama Study.	Dement Geriatr Cogn Disord	23	423-431	2007
Kuroda J, Kitazono T, Ago T, Ninomiya T, Ooboshi H, Kamouch M, Kumai Y, Hagiwara N, Yoshimura S, Tamaki K, Kusuda K, Fujii K, Nagao T, Okada Y, Toyoda K, Nakane H, Sugimori H, Yamashita Y, Wakugawa Y, Asano K, Tanizaki Y, <u>Kiyohara Y</u> , Ibayashi S, Iida M	NAD(P)H oxidase p22phox C242T polymorphism and ischemic stroke in Japan: the Fukuoka stroke registry and the Hisayama Study.	Eur J Neurol	14	1091-1097	2007
東浦勝浩, 斎藤重幸, 竹内 宏, 高木 覚, 浦 信行, 島本 和明	メタボリックシン ドローームにおける 高尿酸血症の意義 和明	医学と薬学	57	169-171	2007
Chiba Y, <u>Saitoh S</u> , Takagi S, Ohonishi H, Katoh N, Ohohata J, Nakagawa M, Shimamoto K	Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study.	Hypertens. Research	30	229-236	2007
Eguchi M, Tsutihashi K, <u>Saitoh</u> <u>S</u> , Odawara Y, Hirano T, Nakata T, Miura T, Ura N, Kareyama M, Shimamoto K	Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: Reappraisal of diagnostic criteria by CT scan.	Hypertens. Research	30	315-324	2007

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清原 裕	疫学とエビデンス. 糖尿病の疫学—地域スタディの結果から.	門脇 孝 石橋 俊 佐倉 宏 戸 邊一之, 野 田光彦	糖尿病学. 基礎と臨牀	西村書店	東京	2007	670-674
清原 裕	糖尿病合併症. 日本人糖尿病患者の脳血管疾患の実態は?.	寺内康夫	現場の疑問に答える. 糖尿病診療Q&A	中外医学社	東京	2007	264-266
清原 裕	久山町研究からみた虚血性心疾患の要因と対策.	冠不全研究会	日常診療に活用できるEBM. わが国の代表的なコホート研究をみつめ直す	医事出版社	東京	2007	4-10
斎藤重幸, 島本和明	端野・壮瞥町研究.	熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一	高血圧ナビゲーター. 第2版	メディカルビュー社	東京	2008	46-47
斎藤重幸	肥満メタボリックシンドロームの各構成因子.	島本和明	メタボリックシンドロームと生活習慣病	診断と治療社	東京	2007	186-196
斎藤重幸	メタボリックシンドロームはどうして女性では少ないのか.	門脇孝, 島本和明, 寺本民夫, 松澤佑次	メタボリックシンドロームUp-to data	協和企画	東京	2007	65

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Role of MAPK Phosphatase-1 in the Induction of Monocyte Chemoattractant Protein-1 during the Course of Adipocyte Hypertrophy^{*[5]}

Received for publication, February 21, 2007, and in revised form, June 14, 2007. Published, JBC Papers in Press, July 3, 2007, DOI 10.1074/jbc.M701549200

Ayaka Ito^{*§1}, Takayoshi Suganami[†], Yoshihiro Miyamoto[¶], Yasunao Yoshimasa[¶], Motohiro Takeya^{||}, Yasutomi Kamei[‡], and Yoshihiro Ogawa^{*§2}

From the ^{*}Department of Molecular Medicine and Metabolism and the [§]Center of Excellence Program for Frontier Research on Molecular Destruction and Reconstitution of Tooth and Bone, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan, the [†]Department of Medicine, Division of Atherosclerosis and Diabetes, National Cardiovascular Center Hospital, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 560-0005, Japan, and the ^{||}Department of Cell Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), an important chemokine whose expression is increased during the course of obesity, plays a role in macrophage infiltration into obese adipose tissue. This study was designed to elucidate the role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase-1 (MKP-1) in the induction of MCP-1 during the course of adipocyte hypertrophy. We examined the time course of MKP-1 and MCP-1 mRNA expression and extracellular signal-regulated kinase (ERK) phosphorylation in the adipose tissue from mice rendered mildly obese by a short term high fat diet. We also studied the role of MKP-1 in the induction of MCP-1 in 3T3-L1 adipocytes during the course of adipocyte hypertrophy. MCP-1 mRNA expression was increased, followed by ERK activation and down-regulation of MKP-1, an inducible dual specificity phosphatase to inactivate ERK, in the adipose tissue at the early stage of obesity induced by a short term high fat diet, when macrophages are not infiltrated. Down-regulation of MKP-1 preceded ERK activation and increased production of MCP-1 in 3T3-L1 adipocytes *in vitro* during the course of adipocyte hypertrophy. Adenovirus-mediated restoration of MKP-1 in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes reduced the otherwise increased ERK phosphorylation, thereby leading to the significant reduction of MCP-1 mRNA expression. This study provides evidence that the down-regulation of MKP-1 is critical for increased production of MCP-1 during the course of adipocyte hypertrophy.

Evidence has accumulated suggesting that obesity is a state of chronic, low grade inflammation; it may represent a potential mechanism whereby obesity leads to the metabolic derangements (1–3). Previous studies demonstrated that the adipose tissue is markedly infiltrated by macrophages in several models of rodent obesities and human obese subjects (4, 5). Using an *in vitro* co-culture system composed of adipocytes and macrophages, we have provided evidence that a paracrine loop involving saturated free fatty acids (FFAs) and tumor necrosis factor- α (TNF α) derived from adipocytes and macrophages, respectively, establishes a vicious cycle that aggravates the inflammatory changes; *i.e.* marked up-regulation of pro-inflammatory cytokines such as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)³ and TNF α and down-regulation of anti-inflammatory adiponectin (6, 7). These findings have led us to speculate that macrophages, when infiltrated, may participate in the inflammatory pathways that are activated in obese adipose tissue.

A previous study with bone marrow transplantation demonstrated that most macrophages in the adipose tissue are derived from the bone marrow (4). In this regard, adipose tissue expression of MCP-1, a major chemokine implicated in the control of monocyte recruitment to the site of inflammation, is increased during the progression of obesity (8, 9) and is roughly correlated with macrophage markers in the adipose tissue (5, 10). These findings suggest that increased production of MCP-1 may be an initial event at the early stage of obesity so as to accumulate macrophages in the adipose tissue. Recently, Kanda *et al.* and Kamei *et al.* (11, 12) have independently reported that MCP-1 plays a role in the recruitment of macrophages into obese adipose tissue. It is, therefore, important to know the molecular mechanism for increased production of MCP-1 at the early stage of obesity. Recent studies have demonstrated that multiple intracellular signaling pathways are activated in adipocytes during the

^{*} This work was supported in part by a grant-in-aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, and research grants from the Astellas Foundation for Research on Metabolic Disorders, Astellas Foundation for Research on Medicinal Resources and The Ichiro Kanehara Foundation. The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

[5] The on-line version of this article (available at <http://www.jbc.org>) contains supplemental Table S1 and Figs. S1–S5.

¹ Supported by the Tokyo Biochemical Research Foundation.

² To whom correspondence should be addressed: Dept. of Molecular Medicine and Metabolism, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan. Tel.: 81-3-5280-8108; Fax: 81-3-5280-8108; E-mail: ogawa.mmm@mri.tmd.ac.jp.

³ The abbreviations used are: MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MKP-1, mitogen-activated protein kinase phosphatase-1; ERK, extracellular signal-regulated kinase; JNK, c-Jun NH₂-terminal kinase; MEK, MAPK/ERK kinase; CAR, coxsackie-adenovirus receptor; WAT, white adipose tissue; GFP, green fluorescent protein; ER, endoplasmic reticulum; ROS, reactive oxygen species; SD, standard diet; HFD, high fat diet; IL, interleukin.