

年齢調整後の虚血性心疾患発症率（対 1,000 人年）は、MetS を有する群では男性 9.5，女性 4.9 で、MetS のない群のそれぞれ 5.8，1.5 に比べ有意に高かった。脳梗塞発症率も男女とも MetS 群の方が有意に高かった。多変量調整で年齢，喫煙，飲酒，血清コレステロール，心電図異常，蛋白尿，運動を調整すると，虚血性心疾患発症に対する MetS の相対危険は男性 2.0，女性 3.1 で，いずれも有意に高かった。

V 心血管病の現状と課題

Key word ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、メタボリックシンドローム

久山町において、1960 年代（第 1 集団）から 1990 年代（第 3 集団）にかけて脳梗塞（とくにラクナ梗塞）の発症率が着実に減少したのは、主に高血圧管理が普及したことによると考えられる。一方、この間、心筋梗塞の発症率が全く減少しなかった大きな原因の一つに、糖尿病をはじめとする代謝性疾患の増加があげられる。このことは、時代とともに脳梗塞のうちラクナ梗塞発症率が低下したものの、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の発症率が低下しなかったことにも関連していると思われる。そして、第 3 集団では、MetS は虚血性心疾患の有意な危険因子であった。

つまり、最近の日本人は、高血圧治療の普及によって心血管病に対する高血圧のリスクが大幅に減少した反面、代謝性疾患が増加し新たな危険因子として台頭してきたことが高血圧治療の予防効果を相殺していると考えられる。したがって、心血管病を今後さらに予防するには、急速に増え続けている MetS を構成する代謝性疾患をいかに管理するかが大きな課題となったといえよう。

おわりに

わが国では 1970 年代より高血圧治療が広く普及し、脳卒中死亡率の減少に大きく寄与した。しかし、未治療あるいは不十分な治療のもとにおかれている高血圧者も未だに少なくないのが現状である。一方、久山町における疫学調査の成績

は、最近の日本人にとって MetS は、虚血性心疾患をはじめとする心血管病の重要な危険因子であることを物語っている。したがって、心血管病を予防するうえで、MetS の構成因子を包括的に管理することが重要と考えられる。しかし、MetS の診断基準については未だ議論の余地があり、日本人に最も適した診断基準を策定する上で、今後さらなる疫学的な検証が必要であろう。

文 献

- 1) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al : Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* **34** : 2349-2354, 2003
- 2) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, et al : Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* **66** : 1539-1544, 2006
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内誌* **94** : 188-203, 2005
- 4) 清原 裕, 土井康文, 二宮利治 : メタボリックシンドロームの実態. *日内誌* **95** : 1710-1715, 2006



斎藤重幸/島本和明

端野・壮瞥町研究は地域疫学研究であり、30年間にわたり循環器疾患の病態を検討している。当初より、肥満、過栄養などが高血圧進展に関連し、日本人の循環器疾患も代謝性因子の影響が大きいことを明らかにしてきた。

端野・壮瞥町研究の歴史

端野・壮瞥町研究は、1977年に北海道オホーツク海沿岸に位置する端野町(現在の北見市端野地区)と南西部の洞爺湖に面する壮瞥町において開始された。両町は同じ北海道内で農業を基幹産業とし、人口構成も同様であるが、北海道の北と南で自然環境の差異は大きく、気温差を含めた環境の違いと高血圧・心血管病の発症を検討することなど、本コホート研究の目的は当初より循環器疾患の病態解明を目的とするものであった。健診は毎年続けられ、今日までの30年間にわたり疫学研究は継続されているが、本稿では端野・壮瞥町研究より高血圧の疫学についての一端をまとめた¹⁾。

高血圧の成因論についての検討

高血圧の成因として、低栄養、高食塩摂取、寒冷刺激、過重労働などが考えられていた時期があった。端野・壮瞥町研究では縦断調査から高血圧の成因と予知因子を検証した。

10年間追跡成績より高血圧進展群と非進展群を比較すると、①年齢、初年度血圧値が非進展群に比較して進展群で大きく、高血圧発症における加齢の影響、血圧のトラッキング現象が確認された。②10年間における肥満度、皮脂厚、尿酸値、総蛋白、総コレステロール値、中性脂肪値などの加算平均は進展群で非進展群に比較して有意に高いか高い傾向にあった。③多変量解析で年齢、初年度血圧値を補正しても肥満度、空腹時血糖値が高血圧発症関連因子として抽出された。1970年代後半の日本人では高血圧発症には、従来の低栄養や過重労働とは異なる肥満、過栄養、日常活動度低下などの状態が関連することが示された。これは食生活の欧米化、労働の利便化、効率化を基盤としており、端野・壮瞥町研究でも栄養調査から脂肪摂取の増加が確認され、また地域での自家用車、作業車両の増加などの事実からも支持される結果となった。

インスリン抵抗性、代謝性疾患と高血圧

過栄養を基盤とする代表的な病態に糖尿病、耐糖能異常があるが、これらと高血圧発症との関連を検討した。その結果75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)で判定された耐糖能異常、糖尿病は高血圧進展の有意な危険因子となった。さらに、血圧値は糖尿病や耐糖能異常進展の関連因子であることが多変量解析で証明された(表)。

過栄養、日常活動度の低下、肥満、糖尿病と高血圧との関連の一部はインスリン抵抗性を介している。インスリン抵抗性の実態を、端野・壮瞥町研究から調査している。グルコースクランプ法のM値を指標に簡便インスリン抵抗性の指標を検討すると、空腹時インスリン値と空腹時血糖値の積であるHOMA指数および75g OGTT後2時間値インスリン値が利用可能な指標として見出され、これを指標とした地域住民でのインスリン抵抗性の頻度は20%であった。そして縦断研究の解析からインスリン抵抗性は心血管病発症に関与し、日本人の予後規定因子であることを報告している。これら

用語解説——コホート研究

現時点での原因の曝露の有無・程度別に集団を設定し、将来にわたって追跡調査を行い、疾患発症、死亡などのアウトカムを得て因果関係を解析する方法。

略語

HOMA指数: homeostasis model assessment insulin resistance index

JNC: Joint National Committee(米国合同委員会)

OGTT: oral glucose tolerance test

表 高血圧と糖尿病進展の予測因子

高血圧進展の予測因子				糖尿病進展の予測因子			
因子	Wald 値	P 値	Exp (OR)	因子	Wald 値	P 値	Exp (OR)
年齢	28.27	<0.001	1.05	性別	5.10	<0.001	1.05
耐糖能	7.49	<0.01	1.20	BMI	11.98	<0.001	1.20
収縮期血圧	6.89	<0.005	1.36	収縮期血圧	9.40	<0.005	1.36
BMI	6.44	<0.005	1.06	中性脂肪	7.89	<0.01	1.06
中性脂肪	2.89	0.09		総コレステロール	1.41	0.24	
総コレステロール	0.35	0.56		年齢	10.06	<0.001	

正常血圧者：1,338名

耐糖能正常者：1,230名

(Cox比例ハザードモデル；端野・壮瞥町研究；追跡期間10年)

の成果は内臓脂肪蓄積型肥満を背景としたメタボリックシンドロームの病態と疫学を検討する基盤となっている^{2,3)}。

高血圧の予後についての検討

コホート研究の18年間の予後調査で生死を確認した1,891名(追跡率91.1%)を解析対象に血圧階級別に生命予後を検討した⁴⁾。この間の死亡者は256名。血圧階級はJNC5-6の分類による。エンドポイントの疾患発症および死亡の確定は、本人、家族、地域保健師により情報を得、発症状況、病歴、検査成績などの調査票を各主治医に送付のうえ、診断を確認した。その結果、①血圧階級の上昇とともに累積生存率は低下した。②Cox比例ハザードモデルにより年齢、性、血圧以外の危険因子を補正すると収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上の血圧階級で有意に予後が悪化した。③心血管死亡におけるJカーブ現象は拡張期、収縮期血圧ともに見出されなかった。以上であるが、心血管病発症をアウトカムとした解析からも血圧値をより低く管理することの重要性が示されている⁵⁾。

寒冷曝露と高血圧

対象地区の特性を利用した成績を紹介する。端野町の冬季の平均気温は-10°C以下であり夏季の最高気温は30°Cを超える。この夏冬の環境の差異と血圧の関連を検討した。調査初年度の夏-冬間の血圧較差は調査初年度と10年目の血圧較差と有意に相関した。すなわち冬に血圧が上昇しやすい住民は、その後10年間の血圧上昇も大きい。寒冷刺激による血圧上昇がその後の血圧上昇を促進するのか、その後血圧上昇がしやすい者が寒冷により敏感な昇圧を示すのか、興味深い成績である。また、氷点下の気温に15分曝露した場合の血圧上昇とその後の高血圧の進展が相関することも示された。

おわりに

端野・壮瞥町研究はコホート研究であるが、毎年の住民健診を基盤としてデータの集積を行っており、住民に健診結果を説明し個人の健康増進が図られるように計画されている。この意味での介入効果もあり、循環器疾患発症、死亡と高血圧の関連はunderestimateされている可能性がある。最近では、降圧薬の影響を含めた高血圧と予後との関連を検討している。

References

- 1) 大西浩文 ほか：Ther Res 28：513-525, 2007
- 2) Isobe T et al：Eur J Endocrinol 153：91-98, 2005
- 3) Ohnishi H et al：Diabetes Care 29：1128-1129, 2006
- 4) Takagi S et al：J Hypertens 18：143-148, 2000
- 5) Obara F et al：Hypertens Res 30：677-682, 2007

関連事項

- 糖尿病 ▶▶▶ 22 頁
- 肥 満 ▶▶▶ 24 頁
- 運動不足 ▶▶▶ 26 頁
- メタボリックシンドローム ▶▶▶ 30 頁

5-5 肥満

日本人の肥満の疫学

1. Body Mass Index (BMI) からみた肥満

1999年に日本肥満学会より日本人の肥満の新診断基準が提案され、体格指数(カウプ指数：体重 kg/m^2 ：BMI)で $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上が「肥満」と定義された¹⁾。また、「肥満」に過体重にかかわる健康障害が生ずる場合は“肥満症”とし疾患単位として扱うこととなった。

無作為抽出した日本人の代表集団を評価する国民栄養調査²⁾から、最近の肥満の頻度をみると、2004年では20歳以上のBMI 25以上の肥満の頻度は男性28.4%、女性20.6%である。日本人男性ではBMIが25以上の肥満者は40歳、50歳代では30%以上となり、女性では60歳代で30%を超えるようになる。また、20～40歳代の日本人男性では4.5～5.2%がBMI30以上の肥満である。

アメリカの全国健康栄養調査(NHANES)では、1999～2000年における20～74歳のBMI 30以上は30.5%であり、1988～1994年の22.9%に比して大幅に増加し、BMI 25以上の頻度も55.9%から64.5%に増加している。日米の肥満にはBMIでみる限り大きな差がある。

2. 内臓脂肪蓄積型肥満(腹部肥満)の疫学

肥満は「脂肪の過剰あるいは異常な分布の蓄積」と定義される。現在、肥満の指標として一般に用いられる体格指数BMIは体脂肪蓄積をよく反映するものと考えられているが、BMIとインピーダンス法による体脂肪率とでは25%程度の乖離がみられ、BMIが正常でも過剰脂肪蓄積がある者が存在すると推定される。このなかで、肥満症の病型の一つとして内臓脂肪蓄積型肥満が定義されている。皮下脂肪と内臓周囲脂肪(腸管膜内脂肪)では生理活性に違いがあり、これらの相違は高血圧などの危険因子の進展や心筋梗塞など動脈硬化性疾患発症に対する影響が異なることが明らかにされている。

すでに半世紀以上前にVagueは上半身肥満で循環器疾患や代謝疾患が多いことを観察しており、1980年代半ばには北欧での疫学調査から、上半身肥満を示唆するウエスト/ヒップ比の増大は循環器疾患の独立した関連因子であるとする報告がなされている。さらに松澤ら³⁾は内臓脂肪の重要性を整理し腹部CTによる内臓脂肪蓄積型肥満の評価法を確立した。内臓脂肪蓄積型肥満(腹部肥満)は、具体的にはX線CT断面(臍周囲レベル：第4腰椎中心)で内臓脂肪面積が 100 cm^2 を超えている場合と定義される。この根拠の一つに非肥満の冠動脈疾患患者の半数が

CTによる内臓脂肪面積 100cm²以上であるとする観察がある⁴⁾。このとき冠動脈疾患発症のない対象群では内臓脂肪面積 100cm²以上のものは認められない。

このように内臓脂肪蓄積型肥満の評価は重要と考えられるが大規模な疫学研究でX線CT法を利用するのは費用と被曝の問題から困難を伴う。内臓脂肪蓄積評価のX線CT法に変わる方法として腹囲径，ウエスト／ヒップ比，腹部超音波法，アディポネクチンレベルによる評価などが候補にあがるが，いずれがよいかは今後の検討課題である。腹囲測定による腹部肥満判定法については他項に述べられているが，わが国一般住民の腹部肥満の有病率は国民栄養調査により報告されている（図1）。

筆者らは一般住民を対象として腹部CTによる皮下脂肪面積（SFA），内臓脂肪面積（VFA）とBMI，腹囲径（WC），腹部超音波法による内臓脂肪評価（VFD）（図2）との相関を検討した⁵⁾。BMI，WCはSFAと相関が強いもののVFAとの相関は劣り，VFAとの相関はVFDがより強いことが明かとなった。この腹部超音波法を用いて，血圧値などの危険因子との相関を検討するとVFDで評価される内臓

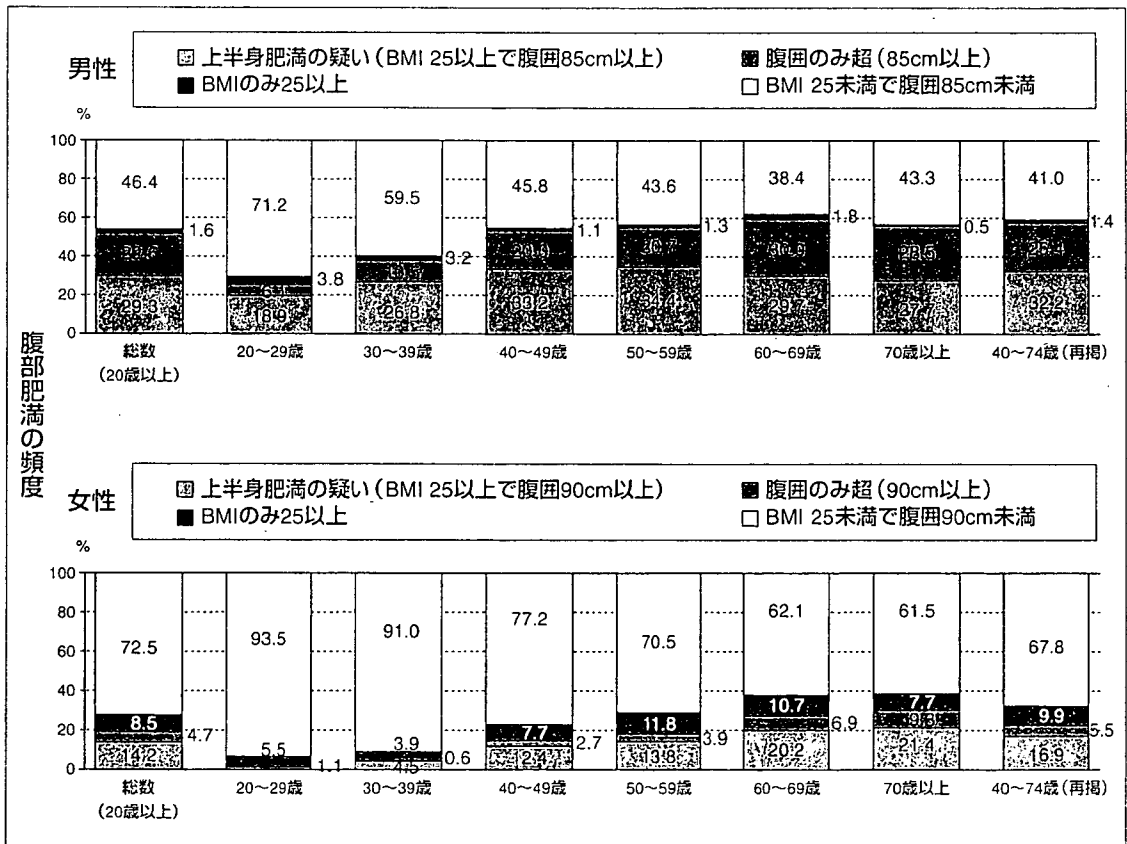


図1 肥満者の割合 (20歳以上)
平成16年国民健康・栄養調査結果より

脂肪蓄積はBMIで補正しても各危険因子と有意な相関を有することが示され、内臓脂肪蓄積型肥満が危険因子集積の原因に関与しうることが示唆される。

最近、世界52カ国の共同研究で、心筋梗塞の発症要因を探る約27,000人のケースコントロール研究の成果が報告された⁹⁾ (INTER HEART Study)。人種による差違はあるものの、腹囲径は多変量解析で他の冠危険因子で補正した心筋梗塞発症のリスクを、量依存的に増加させることが示された (図3)。このとき、他の冠危険因子で補正した場合、BMIは心筋梗塞危険因子とはならず、心筋梗塞発症に腹囲測定で表現される内臓脂肪蓄積型肥満の関与が推定されるようになった。

● 肥満とインスリン抵抗性のメカニズム

肥満で認められるインスリン抵抗性が、肥満の原因なのか結果なのかは、いまだに議論が残る。また、内臓脂肪蓄積はなくても、インスリン抵抗性を示す症例や冠危険因子が集積する症例が存在する。これらの症例は、腹部肥満を必須項目としていない基準ではメタボリックシンドローム (MetS) とされるが、日本版の診断基準ではMetSとは診断されない。あくまでも日本版診断基準のMetSは内臓脂肪蓄積型肥満を基盤とし、これから派生したインスリン抵抗性とリスク集積が病態を形成する疾患群と理解できる。

骨格筋のインスリン抵抗性に注目すると、先行して存在する糖代謝におけるイン

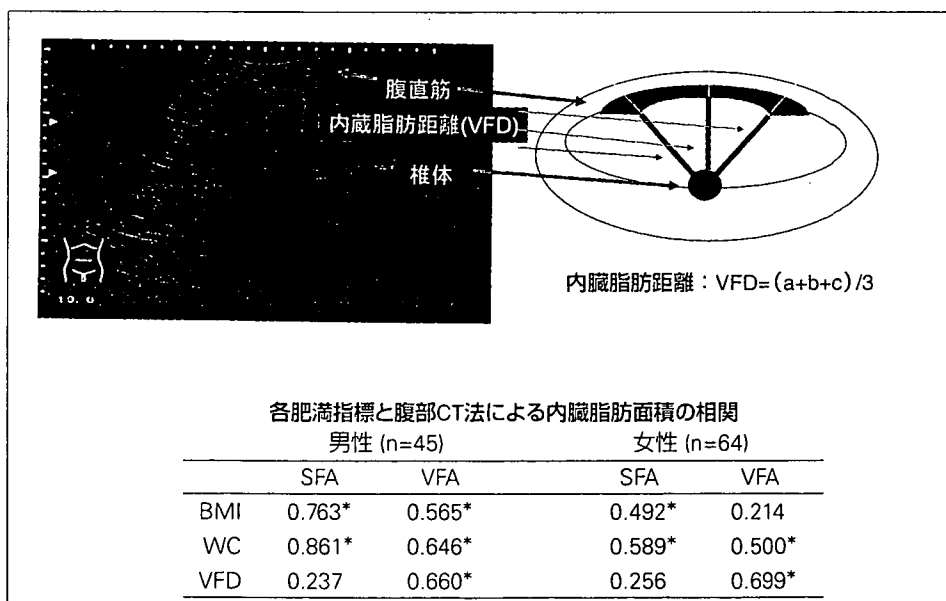


図2 内臓脂肪距離 (VFD)、BMI、腹囲 (WC) と内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) の相関

Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, et al: Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study. Hypertens. Research 30: 229-236, 2007.より

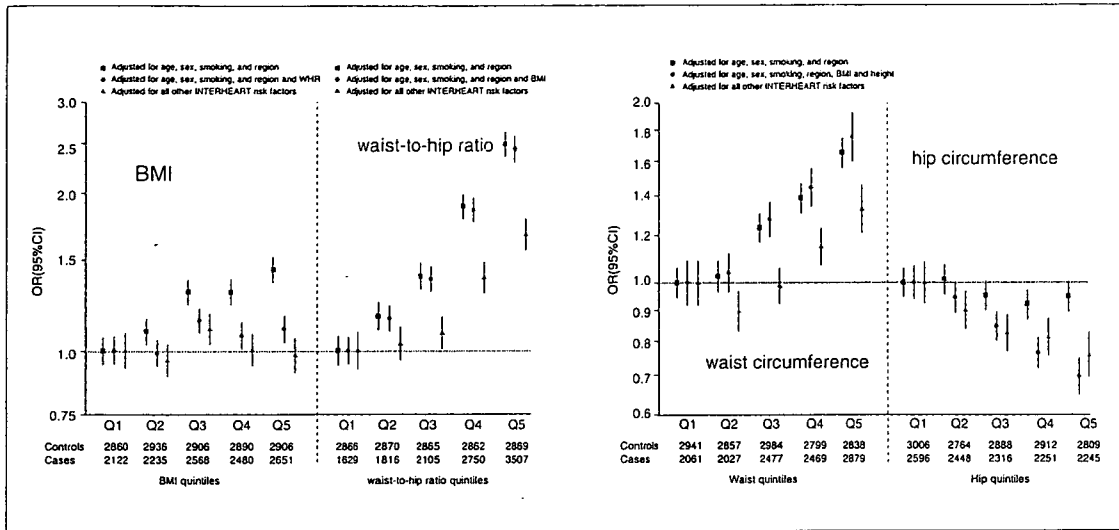


図3 各肥満指標の5分位ごとの心筋梗塞発症リスク (INTERHEART study)
27,000人を対象とした Case-control study
The Lancet 366:1640-1649, 2005 より

スリン抵抗性から惹起される高インスリン血症が脂肪組織の脂肪合成を助長し肥満が生ずるとする仮説が成立する。一方、過食、運動不足など環境因子を起点に過栄養が肥満、特に内臓脂肪蓄積型肥満をもたらし、これがインスリン抵抗性を惹起し、高インスリン血症からリスクファクターの集積が生じ MetS が発症するとする仮説は理解しやすい。わが国における近年の肥満者の増加と関連する心筋梗塞を始めとした動脈硬化性疾患の顕性化はまさこの仮説の上に成立するものである。ここでは肥満とインスリン抵抗性の関連を述べる。

1. 骨格筋レベルのインスリン抵抗性発生のメカニズム

インスリン抵抗性は「一定量のインスリンに対するインスリン作用の不足」として定義される。肥満者は正常体重者と比べて、高インスリン血症を呈し、インスリン抵抗性評価方法のゴールドスタンダードとされるグルコースクランプ法でもインスリン感受性低下を示す M 値は高値であり肥満者にインスリン抵抗性が存在するのは明らかである。こうしたインスリン抵抗性の 75% は、骨格筋におけるインスリン刺激による糖取り込み障害によると考えられる⁷⁾。したがって、高インスリン血症や、グルコースクランプ法で証明されるインスリン抵抗性には筋組織における遺伝由来や、環境要因由来のインスリン作用不足が発現していなければならない。

他方、肥満は「体脂肪を過剰に蓄積した状態」と定義され、骨格筋異常の有無をいうものではない。最近、2 型糖尿病患者での解析を通して肥満者における骨格筋レベルでのインスリン作用の異常が報告されている。そのおもなものを説明する(表 1)。

表1 肥満におけるインスリン抵抗性の成因（仮説）

骨格筋レベル

筋線維の性質の異常（type I fiber の減少）

インスリン受容体数の減少

Insulin Receptor Substrate-1(IRS-1), PI3-kinase 活性低下

GLUT4 の translocation の障害

脂肪組織レベル

骨格筋での Glucose-Fatty acid cycle : ランデルサイクル

肝で Glucose-Fatty acid cycle

tumor necrosis factor- α (TNF- α) の分泌の亢進

アディポネクチン作用の低下 : AMP キナーゼ活性低下を介して

a. 筋線維組成の相違

骨格筋は赤筋と白筋に分類され、赤筋（type I fiber）はミオグロビンに富み強い糖酸化能力を有し、インスリン感受性が高い。一方、白筋は type IIa と IIb の2種類に分類され、高いグリコーゲン分解能力を有するが、インスリン感受性は低くインスリン否依存的に糖の取り込みが行われている。また、Type IIb fiber では1本の毛細血管によって栄養される面積が type I fiber に比べ大きいという特徴がある。この骨格筋筋繊維組成の特徴がインスリン感受性に関連する⁸⁾。肥満者ではインスリン感受性の高い type I fiber の割合が少ないことが報告され⁹⁾、特にこの傾向はウエスト/ヒップ比が高い内臓脂肪蓄積が多い例で著明である^{8,10)}。

b. インスリン受容体数の減少

インスリン受容体は、 α 、 β サブユニットからなる4量子体である。細胞膜表面に存在する α サブユニットにインスリンが結合すると、 β サブユニットの tyrosine kinase が活性化され tyrosine 残基をリン酸化する。これを起点としてインスリン作用の細胞内情報伝達が始まる。肥満者では受容体数は減少しているといわれる⁷⁾。このとき、高インスリン血症が惹起されることで糖取り込みが最大反応となり、血糖レベルが維持される。肥満者のすべてが糖尿病を発症する訳ではない理由はここにある。

c. IRS-1, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) の活性低下

一方でこの受容体数低下は高インスリン血症による down regulation による結果とも考えられる¹¹⁾。まず、受容体以降の異常によるインスリン刺激の細胞内情報伝達反応性の低下が存在し、このために糖代謝保持のための代償的にインスリン濃度は上昇し、受容体数は down regulation により低下する。このインスリンの細胞内情報伝達系の異常として、肥満者ではインスリン刺激による骨格筋細胞の IRS-1 リン酸化と PI3-kinase 活性化が低下している可能性が示されている¹²⁾。

d. 糖輸送担体 (GLUT4) の変化

インスリンによる細胞内への糖取り込み^{8,9)}は、マイクロゾーム分画に貯蔵される糖輸送担体が細胞膜表面へ移動することによって生じる。骨格筋での発現しているインスリン感受性糖輸送担体の GLUT4 は、肥満者では GLUT4 自体の活性や細胞膜への translocation の異常が報告されている^{13,15)}。一方、肥満者での脂肪細胞では GLUT4 の遺伝子発見量、蛋白量の両者の低下が報告され、さらに、肥満者の脂肪細胞¹⁶⁾ および骨格筋では GLUT4 の translocation の障害が存在するとも報告されている。

2. 体脂肪組織レベルのインスリン抵抗性

過食と運動不足は肥満、特に内臓脂肪蓄積型肥満を招来し、これがインスリン抵抗性を惹起し、一部の危険因子集積の起点になる。

ここでは、脂肪組織における体脂肪蓄積とインスリン抵抗性増大の関連について現在まで報告されているものをまとめた。

a. 骨格筋での Glucose-Fatty acid cycle : ランデルサイクル

肥満者では正常体重者と比べて脂肪酸化が増加し、糖質酸化が減少している^{16,17)}。脂肪細胞では過剰エネルギーをトリグリセリドとして貯蔵し、必要な場合にこれを分解しエネルギーを全身に供給する。特に内臓脂肪は皮下脂肪に比較してこの合成、分解能活性は高く、門脈を介して肝臓に速やかに分解産物を全身へ供給するという特徴がある。肥満者では基質であるトリグリセリドが多いので、脂肪組織から放出される分解産物である血中遊離脂肪酸 (FFA) は増加する。骨格筋では血中 FFA が取り込まれ細胞内 FFA の増加によって脂肪酸化が亢進する^{18,19)}。この脂肪酸化の増加によって、糖の酸化と取り込みが抑制され、インスリン抵抗性が出現する。この仮説が glucose-fatty acid cycle すなわちランデルサイクルである。

これは、①骨格筋での FFA の酸化によって筋肉内で増加した Acetyl CoA が、pyruvate dehydrogenase の活性を抑制し、糖酸化が抑制される。② FFA の酸化によって NADH / NAD 比が上昇し TCA 回路が阻害され、クエン酸が蓄積し、phospho-fructokinase が抑制され glucose-6-phosphate (G6P) が蓄積、G6P が hexokinase を抑制して糖の取り込みを阻害する、というものである^{7,20)}。

b. 肝で Glucose-Fatty acid cycle

肝ではグリコーゲンの生成・分解を介して血糖レベルの調整を行っている。肥満者では、グリコーゲン合成に関するインスリン抵抗性が顕著に認められる^{7,12)}。これは glycogen synthetase の低下によるものと考えられている^{20,21)}。上述のように肥満者では、肝臓内にも増加した FFA が G6P を蓄積させる。G6P は glycogen phosphorylase を抑制し、糖新生の減少からグリコーゲンの蓄積を促す。蓄積されたグリコーゲンは逆行性にインスリン依存性の glycogen synthetase 活性を抑制する。膵β細胞から

のインスリン分泌が保たれていれば、代償性の高インスリン血症により glycogen synthetase 活性を維持することが可能となり、余剰のグルコースはグリコーゲン合成に向かい、さらなる高血糖が阻止されるメカニズムが働く²³⁾。ここでインスリンの分泌に低下や作用不全が生ずればこのバランスが崩れ高血糖が顕性化し糖尿病が発症することになる。

c. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) の分泌

分化した大型脂肪細胞から tumor necrosis factor- α (TNF- α) の分泌が証明され、これがインスリン抵抗性に影響を与えることが報告されている²³⁾。TNF- α は、インスリン刺激によるインスリン受容体や IRS-1 のリン酸化を阻害し、インスリン抵抗性を生じさせる。TNF- α の由来は腹部脂肪組織か筋肉内脂肪組織であると考えられるが、筋肉内に存在する脂肪組織由来の TNF- α がパラクリン機序によって作用する可能性がある²³⁾。筋肉内の脂肪量は内臓脂肪蓄積を示す症例で多く²⁴⁾、内臓脂肪蓄積におけるインスリン抵抗性の機序の一つと考えられる。

d. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) 活性を介して

インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン誘導体は、脂肪細胞核内の受容体 (PPAR γ) のアゴニストで、PPAR γ 活性化により脂肪細胞の分化を促進する。すなわち、前駆脂肪細胞は小型脂肪細胞に分化し、大型脂肪細胞はアポトーシスを起こし自壊する。このため、TNF- α 、FFA、および leptin の分泌の少ない未成熟の小さな脂肪細胞を増加させることにより、インスリン抵抗性が改善すると考えられる。したがって PPAR γ 活性低下を介するインスリン抵抗性発現の可能性も示唆される。

e. アディポネクチンレベルの低下：AMP キナーゼ活性低下を介して

アディポネクチンは脂肪組織に豊富に発現される分泌ホルモンであり、血中に 5 ~ 20 μ g/mL の高濃度で存在する。アディポネクチンの多彩な抗動脈硬化作用の一つとしてインスリン抵抗性改善の機序がある。アディポネクチンは肝臓と骨格筋で糖取り込みや脂肪酸の燃焼を起こす鍵分子である AMP キナーゼを活性化することにより作用を発現する²⁵⁾。AMP キナーゼ活性化は、肝臓では糖の新生を抑制し脂肪を燃焼し、骨格筋では糖を取り込み、脂肪を燃焼する。また、アディポネクチンは PPAR α を活性化する。これにより脂肪酸燃焼が亢進、肝臓と骨格筋で中性脂肪の含量が低下し、IRS-1 や IRS-2 の機能を活性化することによりインスリン抵抗性は改善される。肥満者の脂肪組織は肥大した大型脂肪細胞が主であり、アディポネクチン分泌は低下することにより、インスリン抵抗性発現に関与しているものと考えられる (表 2)。

またアディポネクチン作用は TNF- α に拮抗し、アディポネクチン作用の低下は TNF- α 作用亢進からインスリン抵抗性増大につながる可能性も示唆される。

表2 アディポネクチン作用 (仮説)

血管内皮接着分子発現抑制作用
内皮への単球接着抑制
血管平滑筋細胞増殖抑制・遊走抑制
マクロファージ泡沫化抑制
TNF- α の抑制
AMP キナーゼの活性化
脂肪酸燃焼の亢進 (骨格筋・肝)
糖取り込みを亢進 (骨格筋)
糖新生の抑制 (肝)
PPAR α の活性化
IRS-1, IRS-2 活性化: インスリン作用強化

● 内臓脂肪蓄積型肥満の成因

内臓脂肪蓄積型肥満の成因についての詳細は明らかではないが、過食が皮下脂肪を蓄積させるとともに、内臓脂肪も増加することは自明である。動物実験からは、Zucker fatty ラットより採取した内臓脂肪組織のインスリンによる中性脂肪合成能の上昇は皮下脂肪組織に比べてより亢進していることが示されており、肥満者では皮下脂肪と内臓脂肪では脂肪合成、貯蔵メカニズムに差違があることが示唆されている。

現在、肥満に関連する遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) として β 3 アドレナリン受容体 (β 3-AR)^{26,27)}、脱共役蛋白質 (uncoupling protein; UCP)²⁸⁾、PPAR γ ²⁹⁾ などが知られている。これらの素因をもつ者は、もたない者に比較して同じカロリー摂取であっても体脂肪を蓄積しやすく、内臓脂肪蓄積も亢進するものと考えられ、これらの多型は肥満遺伝子や儉約遺伝子の本体として想定されるものである。

β 3-AR 遺伝子多型は肥満が多いピマインディアンで発見されたもので、64 番目トリプトファンがアルギニンに置換され、 β 3-AR の機能が著しく低下する。 β 3-AR は脂肪細胞の細胞膜にあり、カテコールアミンを受容すると、細胞内で中性脂肪分解酵素であるホルモン感受性リパーゼを活性化する。したがって、この SNP は脂肪分解活性の低下をもたらす結果として脂肪蓄積につながる。日本人ではこの SNP の保有率は 34% であるといわれる。 β 3-AR SNP 保因者は、そうでない人に比べて一日約 200 kcal のエネルギーが節約されるが、内臓脂肪量が平均で 50% 多いことが報告されている。

UCP はミトコンドリアに存在し、有酸素性代謝と ATP 合成反応の共役阻害により、エネルギーを熱に変換する機能から体温維持に関与していると考えられている。おもに UCP-1 は褐色脂肪組織、UCP-2 は白色脂肪組織、UCP-3 は筋肉組織に存在する。UCP-1 遺伝子の 3826 番目塩基がアデニンからグアニンに置換された SNP が

知られており、これにより UCP-1 機能が低下することが知られている。日本人の 24% がこの SNP を保有する。成人では褐色脂肪量 40g 程度であり、UCP-1 の機能により、体熱生産の約 20% が賄われている。基礎代謝のうち約 60% は体熱生産によるので、UCP-1SNP の存在により、成人での基礎代謝は $(60\% \times 20\%) = 12\%$ (約 100kcal/day) 程低下すると考えられる。

PPAR γ は、脂肪前駆細胞が脂肪細胞に分化するときに機能する。PPAR γ 遺伝子には、12 番目プロリンがアラニンに置換される SNP があり、PPAR γ 機能低下により脂肪細胞分化が低下することが予想される。PPAR γ 欠損マウスでは、高脂肪食下でも肥満をきたさないことが報告されており、PPAR γ SNP はヒトでも「太りにくい体質」に関係すると想定されている。

過栄養以外では、飲酒が内臓脂肪蓄積の原因になると考えられている。副腎腫瘍のクッシング症候群ではコルチゾールの過剰分泌で典型的な内臓脂肪型肥満を呈するが、アルコールの過剰摂取は副腎からコルチゾール分泌させ、内臓脂肪型肥満を引き起こすと考えられる。男性で腹部肥満が多いのは女性よりも飲酒者が多く、飲酒量も多いことをその成因とする説がある。

参考文献

- 1) 松沢佑次ほか：新しい肥満の判定と肥満症の診断基準。肥満研究 6: 18-28, 2000.
- 2) 健康・栄養情報研究会編：厚生労働省 国民健康・栄養調査の現状 平成 16 年国民栄養調査結果、第一出版、2006.
- 3) Matsuzawa Y, et al: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 29-33, 2004.
- 4) Nakamura, et al: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 107: 239-246, 1994.
- 5) Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, et al: Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study. *Hypertens. Research* 30: 229-236, 2007.
- 6) Yusuf S, Hawken S, Oinpuu S, et al: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366: 1640-1649, 2005.
- 7) Seely BL, Olefsky JM: Potential cellular and genetic mechanisms for insulin resistance in the common disorders of diabetes and obesity. In *Insulin resistance* (Ed. by Moller DE) pp.187-252, John Wiley, Chichester, 1993.
- 8) Krotkiewski M : Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Med* 23: 1393-1399, 1994.
- 9) Wade AJ, et al: Muscle fiber type and aetiology of obesity. *Lancet* 335: 805-808, 1990.
- 10) Krotkiewski M, et al: Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue : effects of physical training. *Int J Obesity* 1: 331-41, 1986.

- 11) Kolterman OG, et al: Mechanisms of insulin resistance in human obesity. *J Clin Invest* 65: 1272-1284, 1980.
- 12) Goodyear LJ, et al: Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 95: 2195-2204, 1995.
- 13) Shepherd PR, et al: Cellular defects in glucose transport: lessons from animal models and implications for human insulin resistance. In *Insulin resistance* (ed. by Moller DE) pp.187-252, John Wiley, Chichester, 1993.
- 14) Cooney GJ, Storlien LH: Insulin action, thermogenesis and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 8: 481-507, 1994.
- 15) Kelley DE, et al: The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest* 97: 2705-2713, 1996.
- 16) Schutz Y, et al: Role of fat oxidation in the long term stabilization of body weight in obese women. *Am J Clin Nutr* 55: 670-674, 1992.
- 17) Astrup A, et al: Carbohydrate and obesity. *Int J Obesity* 19: 27-S37, 1995.
- 18) Flatt JP : Substrate utilization and obesity. *Diabetes Rev* 4: 433-449, 1996.
- 19) Schutz Y, et al: Role of fat oxidation in the long term stabilization of body weight in obese women. *Am J Clin Nutr* 55: 670-674, 1992.
- 20) Golay A et al. : Obesity and NIDDM: the retrograde regulation concept. *Diabetes Rev* 5: 69-82, 1997.
- 21) Felber JP, et al: Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 1221-1229, 1993.
- 22) Lawrence JC, et al: New insights into the role and mechanism of glycogen synthase activation by insulin. *Diabetes* 46: 541-547, 1997.
- 23) Hotamisligil GS, et al: Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43: 1271-1278, 1994.
- 24) Dugas S, et al: Skeletal muscle fat content assessed by CT: associations with the insulin resistance syndrome in women. In *J Obesity* 21: S35, 1997.
- 25) Arner P, et al: Defective insulin receptor tyrosinekinase in human skeletal muscle in obesity and type 2. *Diabetologia* 30: 437-440, 1987.
- 26) Froguel P, Boutin P: Genetics of pathways regulating body weight in the development of obesity in humans. *Exp Biol Med* 226: 991-996, 2001.
- 27) Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al: Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 138: 24-32, 2003.
- 28) Ledesma A, de Lacoba MG, Rial E: The mitochondrial uncoupling proteins. *Genome Biol* 3, 2002.
- 29) Kadowaki T: PPAR γ agonist and antagonist. *Folia Pharmacol. Jpn* 118: 321-326, 2001.

(斎藤重幸)

Q&A

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でしょうか？

齋藤重幸

動脈硬化性疾患の発症頻度

メタボリックシンドロームを診断する目的は動脈硬化性疾患を予防することにある。日本人の動脈硬化性疾患は壮年や前期高齢者までは、男性での発症率が女性よりも多く、予防対象であるメタボリックシンドロームの数も女性で少なくなることは理解できる。

日本内科学会基準を準拠した平成16年度調査の国民栄養調査成績から、わが国の一般的住民のメタボリックシンドロームの頻度は、40歳から74歳の男性で25.7%，女性で10.0%であり、地域住民を対象とした同基準でのメタボリックシンドロームの頻度も、久山研究第三集団で男性21.8%，女性8.2%，端野・壮瞥町研究2003年集団で男性26.4%，女性8.8%と同様である。わが国診断基準による男性対女性のメタボリックシンドロームの頻度は2.5～3対1で、同年齢層での男女の動脈硬化性疾患の発症頻度の

差に一致する。

腹部肥満の基準

わが国のメタボリックシンドロームでは腹部肥満は必須で、男性85，女性90cm以上の腹囲基準値が用いられている。これは内臓脂肪面積100cm²に一致する値として採用された。腹囲測定では皮下脂肪と内臓脂肪を同時に評価することになるが、女性では皮下脂肪蓄積肥満が多く、内臓脂肪蓄積型肥満の程度が軽いことが予想され、女性で腹囲基準を男性より大きく設定することの意味は理解できる。この場合人口に占める腹部肥満の割合は男性よりも体格の小さい女性でより小さくなりメタボリックシンドロームの頻度にも差が生じる。ちなみに同一集団で腹囲基準を変更した場合のメタボリックシンドロームの頻度差を図1に示す。腹囲基準の差によりメタボリックシンドロームの頻度が大きく異なることがわかる。

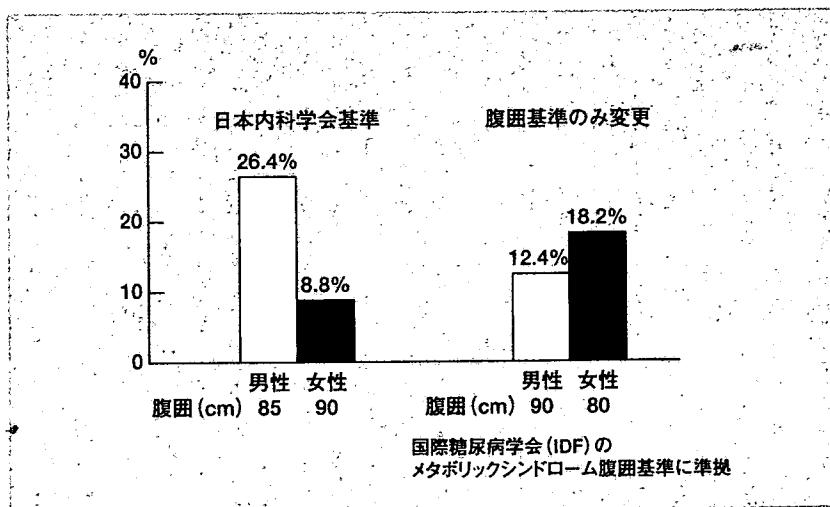


図1 メタボリックシンドロームの頻度の男女差
(端野・壮瞥町研究 2003年：一般住民対象)