

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

保健指導への活用を前提としたメタボリック

シンδροームの診断・管理の

エビデンス創出のための横断・縦断研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 門脇 孝

平成20（2008）年 4月

目 次

I 総括研究報告

保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビ デンス創出のための横断・縦断研究：研究総括	
門脇 孝	1

II 分担研究報告

1 端野・壮瞥町研究	
島本 和明	43
2. 地域住民における心血管病発症の追跡情報を用いたメタボリックシンドロ ームの診断基準の検証	
清原 裕	71
3. メタボリックシンドロームの診断における内臓脂肪面積値の意義に関する 研究	
中尾 一和	109
4. 内臓脂肪面積と危険因子からみたメタボリックシンドローム診断基準に関 する研究	
伊藤 千賀子	111
5. 茨城県筑西市協和地区における疫学研究	
磯 博康	113
6. 都市部住民におけるメタボリックシンドロームと循環器疾患発症の関連 (吹 田研究)	
岡村 智教	115

7. 大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究	
北村 明彦	125
8. 沖縄県豊見城市地域コホート研究	
島袋 充生	126
9. 血圧に関する診断のエビデンスに関する研究	
伊藤 貞嘉	141
10. 脂質に関する診断のエビデンス	
山田 信博	146
11. メタボリックシンドロームの減量治療における血中リポ蛋白リパーゼ量の意義	
齋藤 康	149

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)
保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理の
エビデンス創出のための横断・縦断研究

総括研究報告書

主任研究者 門脇 孝 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授)

研究要旨

我が国におけるメタボリックシンドローム該当者数は約 940 万人と極めて多く、心筋梗塞・脳卒中などの心血管疾患のリスクを増大させることから、日本人の健康寿命の延伸を妨げる大きな原因となっている。本研究はオールジャパンの地域コホートや健診受診集団を対象として、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することを目標としている。特に、心血管疾患のイベントを感度・特異度良く捉えることが可能な日本人にとって最適なウエスト周囲径のカットオフ値を決定することが重要であり、前向きに心血管疾患のイベントを追跡しウエスト周囲径のカットオフ値を男女別に検討することが必要であるとの結論に達した。そこで、我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホート研究チームに出来る限り多く参加してもらうべく、当初より参加を予定していた北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診受診者集団に加えて、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団にも本研究への参加を要請し、全国規模で総勢 2 万 4000 人を対象とした大規模調査を行うに至った。具体的な研究手法として、①「我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホートについて、これまでに既に発生した心血管イベントとウエスト周囲径の ROC 曲線から、日本人に最適なウエスト周囲径を統合的な後向き研究により決定する」、②「平成 20 年度以降はウエスト周囲径の測定法と心血管イベントの定義を共通化したプロトコールに基づいて前向きにフォローし、統合的な解析を行う」の 2 つを主に据えることを決定し、さらにメタ解析を可能とするべく各種パラメーターの調整と心血管疾患のイベントの定義ならびにエンドポイントの設定を行って、統合データベースの構築に向けた作業を推進した。本研究により、メタボリックシンドロームを構成するパラメーターの他に、LDL コレステロールや喫煙歴などを含めた解析によるイベント発生のモデル式を性・年齢階級別に構築し社会に提供することで、特定健診・特定保健指導において実際の保健指導を行う者が最適な科学的根拠をもって指導することが可能となり、また患者自身も納得して指導を受けることができると考えられる。このような効果的な特定健診・特定保健指導により心血管疾患発症率が抑制されることを通じて、本研究は日本人の健康増進に大きく寄与することが出来るものと期待される。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

島本 和明 (札幌医科大学附属病院内科学 教授)
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授)
富永 真琴 (山形大学医学部器官病態統御学講座 教授)
中尾 一和 (京都大学大学院医学系研究科臨床病態医科学 教授)
伊藤 千賀子 (グランドタワーメディカルコート ライフケアクリニック 所長)
磯 博康 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座 教授)
岡村 智教 (国立循環器病センター予防検診部 部長)
北村 明彦 (大阪府立健康科学センター健康開発部 部長)
島袋 充生 (琉球大学医学部附属病院第二内科 講師)
伊藤 貞嘉 (東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 教授)
山田 信博 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科 教授)
齋藤 康 (千葉大学大学院医学研究院細胞治療 教授)
野田 光彦 (国立国際医療センター糖尿病・代謝症候群診療部 部長)
山内 敏正 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 客員准教授)
原 一雄 (東京大学医学部附属病院医療評価・安全・研修部 講師)

A. 研究目的

メタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が平成 17 年に策定されたことは、肥満に伴う健康障害に関する国民への啓発活動として極めて有意義であるものの、メタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に対して、最適な科学的根拠を与える新しいエビデンスを創

出ることが必要であると考えられる。すなわち、我が国の現行のメタボリックシンドローム診断におけるウエスト周囲径の基準は、男性 775 例、女性 418 例を対象とし、CT スキャンによる内臓脂肪面積の測定に基づいた根拠を有するものであるが、より効果的な特定健診・特定保健指導の達成のためには、実際の心血管イベントを感度・特異度良く予測することを可能とする観点から、最適なウエスト周囲径のカットオフ値を決定することが求められている。

国民全体の健康増進において重要な意味合いを有する本要請に応えるべく、本研究は、地域などに偏りが無いオールジャパンのデータを基に、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から、日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホート研究チームに出来る限り多く参加してもらうべく、当初より参加を予定していた北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第 3 集団)、MONKS、広島健診受診者集団に加えて、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団にも本研究への参加を要請した。

具体的な研究手法としては、以下の 2 つを中心に据えることとした。

①わが国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホートについて、これまでに既に発生した心血管イベントとウエスト周囲径の ROC 曲線から、日本人に最適なウエスト周囲径を統合的な後向き研究により決定する。

②平成 20 年度以降はウエスト周囲径の測定法と心血管イベントの定義を共通化したプロトコールに基づいて前向きにフォローし、統合的な解析

を行う。

これらを具現化するために、各コホートにアンケート調査を行い、統合データベースの構築に向けて各コホートに対してメタ解析を可能とするべく各種パラメーターの調整と心血管疾患のイベントの定義ならびにエンドポイントの設定に向けた作業を開始した。

さらに、メタボリックシンドロームの病態の本質により迫るべく、内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性の惹起にアディポネクチン不足が重要な役割を担っていることを踏まえ、広島健診受診者集団及びMONKS、さらには地域健診者集団においても可能な限り、腹部CTによる内臓脂肪面積と血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン値などを追加項目として測定し、現行のメタボリックシンドロームの診断基準項目に血中アディポネクチン値などを加えることで、心血管疾患のイベント予測能が高まるかどうかの検討も行うこととした。

倫理面の配慮

これまで前向き試験を行ってきた各コホートは独自に各施設で倫理審査をクリアし、インフォームド・コンセントを取得してきた。保存血清を本研究の後向き研究で使用するに際しては、各コホートで当時の同意(インフォームド・コンセント)の方法・内容を把握した上で、改めて各施設で倫理審査をクリアする必要があることを確認した。同様に、各コホートが今後採取する血清を、本研究の前向き研究に使用可能とするためには、各施設で倫理審査をクリアする必要があることも確認した。特に、国立循環器病センターにおいては個人情報保護法の取り扱いが行政機関に準じたものとなり、クリアすべきハードルがさらに高くなる可能性もある点が確認された。

具体的には、①当時の血清採取時の同意(書)の方法・内容、保存血清・データを本研究の後向き研究に使用可能とするために必要な条件や書類、②今後採取する血清・データを本研究の前向き研究に使用可能とするために必要な条件や書類等に

関してアンケート調査を行い、その結果を中央でとりまとめた上で、本研究の推進に必要な各種文書雛型の作成を行うこととした。

C.研究結果

2007年7月22日(日)に開催した第1回の班会議、10月14日(日)に開催した第2回の班会議ならびに各コホートへのアンケート調査【付属資料1】を中心とした本年度の本研究活動により、以下の結果を得るとともに、研究プロトコルを策定した【付属資料2】。

(1) メタボリックシンドロームの我が国の診断基準が平成17年に策定されたことは、肥満ともなう健康障害に関する国民への啓発活動として極めて有意義であったと考えられた。しかしながら、腹囲・BMIによりまず内臓脂肪蓄積のリスクを判定し、次に高血糖・脂質代謝異常・高血圧・喫煙歴の有無により追加リスクをカウントして保健指導対象者を選定し階層化するというこれからのメタボリックシンドロームに着目した健診・保健指導に対し、最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することが必要であると確認された。

(2) 我が国の現行のメタボリックシンドローム診断におけるウエスト周囲径の基準は、男女を混合した集団(男性775例、女性418例)において、肥満に伴う健康障害の平均合併数が1となる内臓脂肪面積を一旦 100cm^2 と算出し、それに相当するウエスト周囲径を男女別に算出したものであり根拠を有するが、国際糖尿病連合(IDF)の提言に象徴されるように、十分に妥当性を持ったものであるかどうか議論になっている。心血管疾患のイベントを感度・特異度良く捉えることが可能な点に着目して、日本人にとって最適なウエスト周囲径のカットオフ値を決定するにあたって、日本も含めた世界中の誰もが納得するような形での科学的な根拠を与えるエビデンス創出のためには、オールジャパンの地域健診者集団を対象として、前向きに心血管疾患のイベントを追跡し、ウエスト周囲径のカットオフ値を、ROC曲線を描出すること

によって男女別にして検討することが必要であるとの結論に達した。

(3) (2)の目的を達成するためには、先ず、地域などに偏りが無いオールジャパンのデータを基に、日本人のエビデンスを創出するために、我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定しており、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホート研究チームに出来る限り多く参加してもらうということで意見が一致し、当初より参加を予定していた北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診受診者集団に加えて、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団にも本研究への参加を要請することを決定し、それぞれの研究グループから同意を得て、計全国2万4000人を対象とした大規模調査を行うこととなった。各コホートの特徴を整理したものを「研究プロトコル 付表1」に示した。

(4) 具体的な研究手法として、①「これまでに既に発生した心血管イベントとウエスト周囲径のROC曲線から、日本人に最適なウエスト周囲径を統合的な後向き研究により決定する」、②「平成20年度以降はウエスト周囲径の測定法と心血管イベントの定義を共通化したプロトコルに基づいて前向きにフォローし、統合的な解析を行う」の2つを主に据えることを決定した。

(5) (4)を実施するにあたっては、前向きに心血管疾患のイベントを追跡しているオールジャパンの地域健診者集団を対象として、ウエスト周囲径のみならず現行のメタボリックシンドロームの診断基準を構成する項目である高血糖・脂質代謝異常・高血圧をどのように組み合わせ、各項目についてどのようなカットオフ値が最も感度・特異度良くイベントを予測可能か、男女に分けて検討することとした。

(6) さらに、本質的な問題として肥満・内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を基盤病態として一個人に心血管疾患のリスクファクターが重積するメタボリックシンドロームの成因・病態をさらに明ら

かにしてその情報に立脚した診断基準を策定することも重要であることが議論された。近年、内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性の惹起にアディポネクチン不足が重要な役割を担っていることが明らかになってきた。そこで、広島健診受診者集団及びMONKS、さらに地域健診者集団においても可能な限り、腹部CTによる内臓脂肪面積と血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン値などを追加項目として測定することとした。現行のメタボリックシンドロームの診断基準項目にHOMA-IRあるいは血中アディポネクチン値などを加えたほうが心血管イベントと相関が高いかどうかROC曲線下面積を比較することによって男女別検討することとした。その際に、HOMA-IRあるいは血中アディポネクチン値などのカットオフ値についても男女別に検討することとした。

(7) さらに、心血管疾患のイベントの予防の観点からは、肥満・内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を基盤病態として一個人に心血管疾患のリスクファクターが重積するメタボリックシンドロームの疾患概念とは別途に、LDLコレステロールや喫煙歴などを含めたロジスティック回帰分析によるイベント発生のモデル構築を行い、将来の心血管疾患のイベント発生の正確な日本人の予測式を本研究班で構築し、予防に役立てることが可能か検討することで一致した。

(8) 本研究のメタ解析で取り扱う具体的な各種パラメーターに関して、アンケート調査を踏まえて検討し、【付属資料3】に示す項目についてメタ解析を行うことを決定した。そして、実際の統計解析に関しては、重点的に作業を担う「疫学研究統合解析委員会」(仮称)を研究班内で立ち上げ、可及的すみやかに具体的な成果を得ることが可能な研究体制を構築することとした。

(9) 心血管疾患のイベントの定義とエンドポイントの設定に関しても「WHO MONICA project」や久山町研究を例に議論を重ね、「研究プロトコル III.研究のデザイン」に示すように基準案を策定した。討議の結果、脳卒中に関しては、コホート間での差異は少ないものと推定されたが、心

筋梗塞・狭心症・急性死に関しては、無症候性心筋梗塞・労作性狭心症・PCI症例等の取り扱いに各コホート間で差異が存在する可能性が高く、本研究のメタ解析においては一定のクライテリアを策定する必要性が確認された。例えば、後向き研究では有症状のイベントに限定して解析し、前向き研究では無症状のイベントも拾い上げる形で解析することが提案された。

D. 考 察

我が国におけるメタボリックシンドローム対象者は約 940 万人と極めて多く、心筋梗塞・脳卒中などの心血管疾患のリスクを増大させることから、日本人の健康寿命の延伸を妨げる大きな原因となっている。我が国におけるメタボリックシンドロームの診断基準は平成 17 年 4 月に策定・発表された国民の啓発活動に多大に貢献したが、本診断基準が日本人において心血管疾患の高リスク者をスクリーニングする上で最適であるかについてはデータが十分であるとはいえない状況にある。そこで本研究ではオールジャパンの地域コホート、健診受診集団を対象として、新たなデータを取得して前向きに解析するとともに、前向き研究として既に蓄積されたデータを心血管疾患の高リスク者スクリーニングとしてのメタボリックシンドロームという観点から横断・縦断的に後ろ向きに再解析することによって、心血管疾患の有無を最も感度・特異度良く予測することができるリスクファクターの組み合わせとそれらのカットオフ値を求め、心血管疾患の高リスク者スクリーニングという観点から日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することで討議の一致をみて、その基盤の構築に取りかかった。本研究の成果によって、特定健診・特定保健指導において実際の保健指導を行う者が最適な科学的根拠をもって指導することが可能となり、また患者自身も納得して指導を受けることができることが期待される。このような効果的な特定健診・特定保健指導により心血管疾患発症率が抑制されることを通じて、本研究は日

本人の健康増進に大きく寄与することが出来るものと期待される。

E. 結 論

本研究はオールジャパンの地域コホートや健診受診集団を対象として、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から日本人における最適なメタボリックシンドロームの診断基準の根拠となるエビデンスを創出することを目標としている。今年度はその研究基盤の構築に取り組み、北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第 3 集団)、MONKS、広島健診受診者集団、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団の計 9 コホートの参加を得て、全国規模で総勢 2 万 4000 人を対象とした大規模調査を行うこととなった。そして、統合データベースの構築に向けた作業を進め、メタ解析を可能とするべく各種パラメーターの調整と心血管疾患のイベントの定義ならびにエンドポイントの設定を行った。次年度に一定のエビデンスを創出し社会に発信できることを目指す。

F. 健康危険情報

該当事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y on behalf of the PRACTICAL Study Group: Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: Postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 76: 229-235, 2007
2. Shibayama T, Kobayashi K, Takano A,, Kadowaki T, Kazuma K: Effectiveness of lifestyle counseling by certified expert nurse of Japan for non-insulin-treated diabetic outpatients: A 1-year randomized controlled trial.

- Diabetes Res. Clin. Pract.* 76: 265-268, 2007
3. Terauchi, Y., Takamoto, I., Kubota, N., Matsui, J., Suzuki, R., Komeda, K., Hara, A., Toyoda, Y., Miwa, I., Aizawa, S., Tsutsumi, S., Tsubamoto, Y., Hashimoto, S., Eto, K., Nakamura, A., Noda, M., Tobe, K., Aburatani, H., Nagai, R., and Kadowaki, T.: Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory β cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 117: 246-257, 2007
4. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 13: 332-339, 2007
5. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T: A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50:747-751, 2007
6. Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T: Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int. Heart. J.* 48: 149-153, 2007
7. Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K: Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. *Translational Research* 149:196-204, 2007
8. Hashimoto H, Arai T, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Suzuki R, Yamauchi T, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Tobe K, Kadowaki T, Tamaoki N, Kosaka K: Phenotypes of IRS-2 deficient mice produced by reproductive technology are stable. *Exp. Anim.* 56: 149-154, 2007
9. Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, Kadowaki T, Maki T, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H: Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci.* 98: 1120-1127, 2007
10. Hada Y, Yamauchi T, Waki H, Tsuchida A, Hara K, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Kadowaki T: Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 356: 487-493, 2007
11. Saheki T, Iijima M, Li MX, Kobayashi K, Horiuchi M, Ushikai M, Okamura F, Meng XJ, Inoue I, Tajima A, Moriyama M, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Tsui LC, Tsuji M, Okano A, Kobayashi T: Citrin/mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice recapitulate features of human citrin deficiency. *J. Biol. Chem.* 282: 25041-25052, 2007
12. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueda Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T: Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6: 55-68, 2007
13. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Nakagawa Y, Takahashi H, Okazaki H, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Ishibashi S, Nagai R, Yamazaki T, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H: SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes.

- J. Lipid Res.* 48: 1581-1591, 2007
14. Ebinuma H, Miida T, Yamauchi T, Hada Y, Hara K, Kadowaki T: Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid.
- Clin. Chem.* 53: 1541-1544, 2007
15. Hadsell DL, Olea W, Lawrence N, George J, Torres D, Kadowaki T, Lee AV: Decreased lactation capacity and altered milk composition in insulin receptor substrate null mice is associated with decreased maternal body mass and reduced insulin-dependent phosphorylation of mammary Akt.
- J. Endocrinol.* 194: 327-336, 2007
16. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S: Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels.
- Diabetes* 56: 1517-1526, 2007
17. Kume S, Uzu T, Araki S, Sugimoto T, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Sakaguchi M, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D: Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet: lessons from insulin-sensitive PPAR γ -deficient mice.
- J. Am. Soc. Nephrol* 18: 2715-2723, 2007
18. Takeuchi Y, Yahagi N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimizu R, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Yamamoto M, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H: In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression.
- Biochem. Biophys. Res. Commun.* 363: 329-335, 2007
19. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K: Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance.
- Fatty Acids and Lipotoxicity in Obesity and Diabetes (Novartis Foundation Symposium 286)*, John Wiley & Sons, Ltd, pp164-182, 2007
20. Sadagurski M, Nofech-Mozes S, Weingarten G, White MF, Kadowaki T, Wertheimer E: Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) plays a unique role in normal epidermal physiology.
- J. Cell. Physiol.* 213: 519-527, 2007
21. Ochi M, Osawa H, Hirota Y, Hara K, Tabara Y, Tokuyama Y, Shimizu I, Kanatsuka A, Fujii Y, Ohashi J, Miki T, Nakamura N, Kadowaki T, Itakura M, Kasuga M, Makino H: Frequency of the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 appears to be increased in younger onset type 2 diabetes.
- Diabetes* 56: 2834-2838, 2007
22. Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Tobe T, Kadowaki T, Azuma Y, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling.
- PLoS ONE* 2: e1058, 2007
23. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, Froguel P, Kadowaki T: Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population.
- Diabetologia* 50: 2461-2466, 2007
24. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seno K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S: In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue.
- J. Clin. Invest.* 118: 710-721, 2008
25. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N: The physiological and pathophysiological role of

adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS.

FEBS Letters 582: 74-80, 2008

26. Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, Nagamatsu S, Kadowaki T, Adiponectin stimulates insulin release via inducing increased fusion events by newcomer insulin granules at a low glucose concentration

Diabetologia, in press, 2008

27. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujiu K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R: SUMOylation of KLF5 is a molecular switch regulating PPAR-delta-containing transcriptional programs of lipid metabolism.

Nature Medicine, in press, 2008

2. 学会発表

【国際学会・シンポジウム】

1. The 2nd Xiang-Ya Diabetes Immunology Symposium Lecture (April 27, 2007, Changsha, China)
Takashi Kadowaki: Adiponectin Signaling and Action
2. Xth International Symposium on Insulin Receptors and Insulin Action (May 3, 2007, Stockholm, Sweden)
Takashi Kadowaki: The Role of Insulin Adiponectin Receptors in the Brain and Vasculature
3. 2007 Turkish National Diabetes Congress (May 10, 2007, Istanbul, Turkish)
Takashi Kadowaki: The Role of adiponectin in type 2 diabetes and metabolic syndrome
4. 2007 GORDON CONFERENCE ON ATHEROSCLEROSIS (ITALY, 2007.6)
Takashi Kadowaki: Adiponectin and adiponectin receptors
5. THE UNIVERSITY OF HONG KONG LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE
Research Centre of Heart, Brain, Hormone & Healthy Aging ASI on Recent Advances in Diabetes and its Complications (Sep 3, 2007, Hong Kong)
Takashi Kadowaki: Adiponectin and its receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome
6. The Annual Scientific Meeting of The Australian Diabetes Society (Sep 5, 2007, New Zealand)
Takashi Kadowaki: Adiponectin and its receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome
7. The Annual Scientific Meeting of The Australian Diabetes Society (Sep 5, 2007, New Zealand)
Takashi Kadowaki: New roles of IRS-2 in compensatory beta cell hyperplasia and vascular function
8. 2007年9月20日
Global Executive Management in Research and Development (於：東京)
門脇孝「Strategy for the treatment of type2 diabetes and role of PPAR α agonist」
9. 2007年10月5日
14th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus Plenary Lecture 1 (於：京都)
門脇孝「Molecular Mechanism of type 2 diabetes」
10. 2007.10.30
第21回 IMGC2007 国際哺乳類ゲノム会議 (於：京都)
門脇孝「Modeling Diabetes and Metabolic Syndrome」
11. 2007.10.31
第5回「栄養とエイジング」国際会議 (於：東京)
門脇孝「メタボリックシンドロームの分子機構と治療戦略」

- ① Molecular Mechanism and Therapy of Metabolic Syndrome
12. 2007.11.16 シンポジウム
第 16 回国際医療協力シンポジウム (於：東京)
門脇孝「日本人、アジア人における肥満と糖尿病」“Obesity and diabetes in Asian Countries”
13. 2007.11.25
第 36 回 APACPH 講演(於：埼玉)
門脇孝「METABOLIC SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT STRATEGY」
14. 2008.2.12
IDF workshop in London
(London, 2008.2)
Takashi Kadowaki: Waist circumference: a Japanese perspective
15. 2008.3.3
Scientific Symposium marking the 20th anniversary of the opening of PBRC LOUISIANA STATE UNIVERSITY
(LOUISIANA 2008.3)
Takashi Kadowaki: Discovery of the function of adiponectin and the adiponectin receptor
16. 2008.3.6
1st International Symposium on the Biology of the kùppel-like factors (KLFS)
(Tokyo 2008.3)
Takashi Kadowaki: A KLF family transcription factor which regulates obesity-linked downregulation of adiponectin gene
17. 2008.3.8
9th Servier -IGIS Symposium
(France 2008.3)
Takashi Kadowaki: How does the beta cell adapt to insulin resistance
18. 2008.3
The 7th IDF WPR Congress(International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress)
(Wellington 2008.3)
Takashi Kadowaki: The pivotal role of the fat cell in Diabetes
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
- I. 研究協力者
- 高本 偉碩 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科)

【付属資料 1】

保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの
診断・管理のエビデンス創出のための縦断・横断研究
各コホートへのアンケート調査（平成 19 年度版）

*所定の欄にご記入頂くか、該当する項目を丸などで囲んで頂ければ幸いです。また、コメント等ございましたら、余白にご記入頂ければ幸いです。

*必要に応じて、各コホートでの研究プロトコルや各種文書（倫理審査委員会提出書類等）をご提供下されば、大変助かります。

1) 保存血清の状況

①血清の採取年

_____年頃から _____年頃まで

②保存血清の本数（総数）

_____本

③保存血清の残量(1 検体あたりの平均的な残量)

_____ μ l

④今後、保存血清は毎年何本ずつ増えるのか、という見込み

_____本/1年

⑤血清保存用の冷凍庫（-80 度）のニーズの有無

_____台(1年につき)

⇒メーカー・機種指定等ございましたら、ご記入下さい

2) イベントに関して

①コホートにおける対象者の追跡状況

研究スタート時の母集団数 _____ 名
内訳 男性 _____ 名 女性 _____ 名

現在フォロー中の対象者数 _____ 名
内訳 男性 _____ 名 女性 _____ 名

②イベントの把握方法について (あてはまるもの全てに○を付けて頂き、必要に応じて下線部にご記入下さい)

- a 追跡対象者に、定期的に連絡をとるようにしている
⇒ _____ 年に1回、連絡を取っている。
 - b 近隣の病院や診療所と連携して、イベントの発生を把握している
 - c 市役所等の地方自治体と連携し、死亡診断書や住民票等を利用している。
 - d その他 (具体的にご記入下さい)
-

③イベントの診断基準

イベントの診断基準に関して、本研究でのプロトコル案を下記に示します。先生方のコホートにおける診断基準との相違の有無に関して、選択肢を○で囲み、必要に応じてコメントをご記入下さい。

〈選択肢〉

同一・・・コホートでの定義は、本研究の定義案と同じ、もしくは同一視して取り扱うことが可能である。

類似・・・コホートでの定義は、本研究の定義案と類似しており、比較的簡易な処理で本研究の定義案に読み替えて使用できる。

相異・・・コホートでの定義は、本研究の定義案と相当異なり、本研究で使用する場合には、何らかの工夫を要する。

無し・・・コホートではこのイベントに関しては把握していない、もしくは設定されていない。

a: 心筋梗塞 (確実)

【定義案】心筋梗塞の典型的な症状、すなわち前胸部の20分持続する疼痛に加えて、心筋逸脱酵素の正常上限の2倍以上の上昇あるいは典型的な心電図所見を認めるものとする。または、剖検によって確認された1cm以上の新しい心筋壊死・瘢痕を有するものとする。

(同一 類似 相異 無し)

⇒コメント _____

b: 心筋梗塞 (疑い)

【定義案】心筋梗塞の典型的な症状のみで、心筋逸脱酵素、心電図所見、剖検所見が上記に該当しない、あるいはデータが得られない場合は心筋梗塞（疑い）として扱う。
（ 同一 類似 相異 無し ）

⇒コメント _____

c：労作性狭心症（確実）

【定義案】労作性狭心症（確実）の定義は、狭心発作（労作によっておこる全胸部の疼痛や絞扼感が、労作をやめることで速やかに消失）が再現性をもって繰り返すものとする。
（ 同一 類似 相異 無し ）

⇒コメント _____

d：脳卒中（確実）

【定義案】脳卒中（確実）の定義は、脳卒中に特徴的な神経学的所見が24時間以上あるいは死亡まで持続し、かつ、CT・MRIによって梗塞性病変や出血性病変が確認されたものもしくは剖検により病変が確認されたものとする。脳梗塞、くも膜下出血、脳内出血の分類はCT・MRI、剖検による。
（ 同一 類似 相異 無し ）

⇒コメント _____

e：脳卒中（疑い）

【定義案】脳卒中（疑い）の定義は、脳卒中に特徴的な神経学的所見が24時間以上あるいは死亡まで持続したが、CT・MRIを実施していない、あるいは、CT・MRIによって脳卒中の有所見が確認できなかったものとする。
（ 同一 類似 相異 無し ）

⇒コメント _____

f：急性死（確実）

【定義案】急性死（確実）の定義は、特に慢性の疾患がなく、発症後1時間以内に死亡にいたるもので、心筋梗塞、脳卒中の定義を満たさないものとする。
（ 同一 類似 相異 無し ）

⇒コメント _____

g：死亡

【定義案】死亡は、原死因 ICD10 による。全虚血性心疾患、急性心筋梗塞、全脳卒中、脳梗塞、くも膜下出血、脳内出血、全循環器疾患の死亡を検討する。
（ 同一 類似 相異 無し ）

⇒コメント_____

3) 倫理審査・個人情報保護に関して(後向き研究用)

*当時の研究プロトコールや文書をご提供頂ければ、大変助かります。

①過去の血清採取時の同意(書)の方法 (○で囲んで下さい)

口頭説明のみ 文書による確認

その他_____

②保存血清や臨床データを本研究の後向き研究に使用する場合の手続き

②-1 貴施設の倫理審査委員会で、どのような手続きが必要か、具体的にご教示下さい。また、貴施設での倫理審査委員会等で使用されている申請書等の雛形をご提供頂ければ、大変助かります。

②-2 上記以外で、必要な手続きがございましたら、ご教示下さい。

4) 倫理審査・個人情報保護に関して(前向き研究用)

*現在の研究プロトコールや文書をご提供頂ければ、大変助かります。

①現在の血清採取時の同意(書)の方法 (○で囲んで下さい)

口頭説明のみ 文書による確認

その他_____

②保存血清や臨床データを本研究の前向き研究に使用する場合の手続き

②-1 貴施設の倫理審査委員会で、どのような手続きが必要か、具体的にご教示下さい。また、貴施設での倫理審査委員会等で使用されている申請書等の雛形をご提供頂ければ、大変助かります。

②-2 上記以外で、必要な手続きがございましたら、ご教示下さい。

5) META 解析に関して (後向き研究用)

後ろ向き研究において、META 解析を行うにあたっての変数案を示します。手続き上の問題・倫理的問題をクリアできた場合の、各データのご提供の可否に関してお伺い致します。「ご提供の可否」欄に、A・B・C・Dをご記入下さい。なお、B・Cの場合は、ご提供が可能なケースの割合(%)を続けて記入して頂ければ幸いです (例: B 80)。

- A 全例もしくはほぼ全てのケースで、提供可能なもの
 - B 多くのケースで、ご提供が可能なもの
 - C 一部のケースで、ご提供が可能なもの
 - D ご提供がほとんど不可能なもの

また、必要に応じて「コメント欄」にご記入下されば幸いです (例: 保存血清が残存しており、対応可能)。

5-1 基本変数

項目名	単位	データの形式	ご提供の可否		コメント
			選択肢	%	
登録 No.					
検診年月日		西暦4ケタ+月2桁+日2桁			
年齢	歳				
性	M F				
身長	cm	整数			
体重	Kg	小数点以下1桁			
ウエスト:臍レベル	cm	小数点以下1桁 あるいは整数			
ウエスト:中点レベル	cm	小数点以下1桁 あるいは整数			
ウエスト:腸骨上縁レベル	cm	小数点以下1桁 あるいは整数			
内臓脂肪面積(腹部CT)	cm ²				
喫煙状況別		1=現在すう、2=過去にすった、3=吸わない			
喫煙開始年齢	歳				
喫煙中止年齢	歳				
喫煙本数・一日あたり	本/日				
アルコール摂取状況別		1=現在のむ、2=過去にのんだ、3=のまない			
アルコール摂取日数・一週あたり	日/週				
アルコール摂取量・一日あたり	合/日	日本酒換算値			

5-2 各疾患のパラメータ等

項目名	単位	データの形式	ご提供の可否		コメント
			選択肢	%	
採血時間種別:コメント欄にもご記入下さい		1=空腹、2=非空腹			空腹・非空腹のカットポイント時間: _____ 時間
空腹時間	時間				
血糖	mg/dl				
HbA1c	%				
Insulin	μU/ml				
糖尿病薬使用の有無		1=治療中、2=未治療			

T-chol	mg/dl				
HDL-C	mg/dl				
LDL-C(direct)	mg/dl				
TG	mg/dl				
高脂血症薬使用の有無		1=あり、2=なし			
SBP (代表値)	mmHg	2回の平均値			
DBP (代表値)	mmHg	2回の平均値			
降圧剤使用の有無		1=あり、2=なし			
総アディポネクチン	ng/ml				
アディポネクチン測定方法		ELISA キットの製造・販売元等でコード化する予定			
高分子量アディポネクチン	ng/ml				