

厚生労働科学研究費補助金
社会保障国際協力推進研究事業
(国際医学協力研究事業)

メタボリックシンドロームのアジアと米国における
発症機序とその健康対策に関する研究
(H20-国医一指定-005)

平成20年度 総括・分担研究報告書 (1/2)

研究代表者 川上 正舒

平成21(2009)年4月

目 次

I. 総括研究報告

- メタボリックシンドロームのアジアと米国における発生機序と
その健康対策に関する研究 1
川上正舒

II. 分担研究報告

1. 血管平滑筋バイオマーカーLR11 のモデル動物による病的意義の解明 6
武城英明 ・ 齋藤 康
2. 内臓脂肪とアディポネクチンに関する研究 9
松澤佑次
3. メタボリックシンドローム克服の臨床介入研究 11
渡邊 昌
4. 高齢女性における内臓脂肪増加・筋肉量低下が危険因子重複に及ぼす影響 14
大内尉義
5. メタボリックシンドロームのアジアと米国における発生機序と
その健康対策に関する研究 21
稲垣暢也
6. Diabetes and Metabolic Syndrome in Vietnamese: Prevalence and the Possible Factors
(ベトナムの糖尿病とメタボリック・シンドローム—発症率と原因) 24
山本 茂
7. 2型糖尿病の食事療法における糖/脂肪比の影響 —メタアナリシスによる検討— . . . 30
島野 仁
8. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤エゼチミブの食後高脂血症
及び動脈硬化関連マーカーに及ぼす効果に関する研究 37
山下静也
9. メタボリックシンドロームの研究調査 40
船橋 徹
10. 一般住民におけるメタボリック・シンドロームと脳卒中: JMS コホート研究 42
藤原真治 ・ 石川鎮清
11. 膵 β 細胞増加作用を持つ新規消化管特異的分泌タンパク CF266 の機能解析 48
豊島秀男 ・ 河野幹彦

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別冊)

IV. 研究成果の刊行物・別刷 (別冊)

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
社会保障国際協力推進研究事業（国際医学協力研究事業）

総括研究報告書

メタボリックシンドロームのアジアと米国における発症機序とその健康対策に関する研究

研究代表者 川上 正舒（自治医科大学総合医学第一講座 教授）

研究要旨 本研究は、日本、米国および東南アジア諸国における栄養代謝に関わる諸問題について調査研究し、様々な問題の解決についての方策を立てることを目的とする。本年度は10月の3日間、ベトナムのホーチミン市およびハノイ市において国際医学協力事業の一環としてメタボリックシンドローム（MS）に関するシンポジウムを行い、MSについてのオーバerviewを行い、ベトナムにおけるMSの現状と問題点などを検討した。国内では、MSと脳卒中との関連、血管平滑筋バイオマーカーLR11と動脈硬化との関連、2型糖尿病の内因性インスリン分泌の低下機序、2型糖尿病患者に対する食事の糖/脂質比の影響やコレステロール吸収阻害薬の食後高脂血症に及ぼす影響、アディポネクチンと睡眠時無呼吸症候群との関連、ベトナムにおける糖尿病とMSの発症への栄養組成の影響、コホートにおけるMS克服のための介入試験、加齢に伴うMS発症機序、脾臓細胞増加作用を有する新規蛋白の機能解析、などを中心に研究を行った。その結果、MSは脳卒中の発症を増加させること、特に女性では有意に増加させること、血中LR11濃度が動脈硬化進展と相関すること、日本人では内因性インスリン分泌能低下を規定する因子として診断年数とBMIが関与していること、食事の糖/脂質比の増加が血清脂質プロファイルに悪影響を及ぼす可能性があること、コレステロール吸収阻害薬が食後高脂血症を改善させること、夜間のアディポネクチン低下が睡眠時無呼吸症候群と関連すること、MS克服のための介入試験では認知行動変容療法を適用した介入群で成績が良いこと、高齢者においては内臓脂肪蓄積と筋肉量低下がインスリン抵抗性を惹起し冠危険因子を増加させること、ベトナムでは低BMIでも糖尿病やMSを発症しやすいこと、などが示された。また、MS介入試験やベトナム人血液検体の検査が開始され、今後の研究成果が期待される。

研究分担者

齋藤康（千葉大学大学院学長）、松澤佑次（財団法人住友病院病院長）、渡邊 昌（国立健康・栄養研究所理事長）、大内耐義（東京大学大学院教授）、武城英明（千葉大学大学院教授）、稲垣暢也（京都大学大学院教授）、山本 茂（お茶の水女子大学教授）、島野 仁（筑波大学大学院教授）、山下静也（大阪大学大学院准教授）、船橋 徹（大阪大学大学院准教授）、石川鎮清（自治医科大学准教授）、藤原真治（自治医科大学助教）、河野幹彦（自治医科大学教授）、豊島秀男（自治医科大学准教授）

A. 研究目的

本研究は、1966年に発足した日米医学協力計画事業における栄養代謝研究部門として現在まで継続して行われ、日米および東南アジア諸国における栄養代謝に関わる問題に焦点を当てて調査研究することを目的とする。当初は栄養異状部会として設立され、ビタミンやミネラル等の欠乏に伴う健康障害が重要課題であったが、1990年代からは開発途上国においても糖や脂肪の過剰摂取に起因する糖尿病や動脈硬化性疾患が急増していることから、当部会も1997年

に栄養代謝部会と改名され、栄養過多、特に脂肪や糖の過剰摂取に伴う肥満、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化性疾患なども重要課題として研究の対象に加えられた。

栄養代謝に関わる諸問題は、分子生物学的な病態解明の研究とともに、各地域の食習慣や生活習慣、経済的背景などの現状を把握し各地域の特徴に沿った予防法と治療法を確立する必要性がある。本研究は、栄養学、代謝学、臨床疫学などの専門家による基礎的・臨床的研究に基づく病態の詳細な解明に加え、日本における疫学的研究を続けているグループや東南アジアの栄養学の発展に貢献してきたグループが一同に集まり、疫学、病態および治療の多方面から検討することを大きな特長とし、日米における栄養代謝に関わる諸問題に加え、東南アジアにおいて顕著化している低栄養と過栄養の混在した健康障害に関わる問題点を明らかにすることが可能となった。また、外国における調査は現地の研究機関の積極的な協力を必要とするが、本研究の申請者および分担研究者の一部は、ベトナムの政府研究機関および厚生省栄養関連部門と20年以上の協力関係にあり、2008年10月28、30、31日にはベトナムのホーチミン市とハノイ市においてメタボリックシンドローム

(MS)に関するシンポジウムを行い、ベトナムの研究者、ベトナム政府関係者、市民に対して知識の普及と啓蒙を行った。申請者の研究室で医学博士課程を修了した医師がホーチミン市栄養センターの要職にあるなど、人的関係においても本研究を円滑に行う素地が確立している。

本年度もMSのアジアと米国における発症機序の解明とその健康対策への提言を目的として研究を行った。本年度は、コホート研究によるMSと脳卒中発症との関連、アディポネクチンと睡眠時無呼吸症候群との関連、日本人の2型糖尿病における内因性インスリン分泌能の主要な規定因子の同定、2型糖尿病の食事療法での糖/脂質比の影響、コレステロール吸収阻害薬の

脂質プロフィールに及ぼす影響、高齢女性における内臓脂肪蓄積増加と筋肉量低下の影響、動脈硬化に対する血管内膜平滑筋細胞由来の可溶性LR11の意義、MS克服のためには臨床介入研究、ベトナム人における2型糖尿病とMS発症率などが研究された。

B. 研究方法

研究は、栄養疫学的調査研究および臨床病態学的研究を中心として、これに分子遺伝学、細胞生物学的手法による検討を加え、多施設による分担で行った。具体的には1) コホート研究によるMSと脳卒中、2) 脂肪細胞由来サイトカイン(アディポネクチン)の意義、3) 日本人の2型糖尿病における内因性インスリン分泌能、4) 2型糖尿病患者における食事療法、薬物治療の影響、5) 可溶性LR11の病的意義の解明、6) 高齢肥満者における内臓脂肪蓄積と筋肉低下の意義、7) 肥満症に対する臨床介入研究、8) ベトナム人における2型糖尿病とMS発症率、9) 膵β細胞増殖作用を有する新規タンパクの機能解析、などについて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究における倫理面に対する配慮は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、臨床研究に関する倫理指針(平成16年厚生労働省告示第459号)を遵守し、主任および分担研究者所属各施設の倫理委員会にて承認された倫理規定を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等への承認、届出、確認のもとに行われた。ベトナムを含めたアジア諸国においてはそれぞれの国の基準を遵守した。

C. 研究結果

1) 一般住民におけるMSと脳卒中

JMS(Jichi Medical School)コホート研究は1992に開始された日本の12地区における脳

卒中と心筋梗塞の発症を追跡調査するコホート研究である。今回はMSと脳卒中との関連について検討した。対象者2,286名で、データ収集を1992年から1995年まで行った。平均11.2年の観察期間中に、96名(男性54名、女性42名)の脳卒中が新しく発症した。年齢で調整したハザード比(95%信頼区間)は、男性1.93(0.94-3.96)、女性6.85(2.68-17.47)であった。年齢、喫煙、飲酒で調整したハザード比は、男性1.89(0.88-4.08)、女性7.24(2.82-18.58)であった。一般住民に対しての日本の診断基準によるMSは脳卒中発症を増加させ、特に女性では有意に増加させることが認められた。(藤原・石川論文)

2) 脂肪細胞由来サイトカイン(アディポネクチン)の意義

i) 内臓脂肪とアディポネクチン

アディポネクチンは脂肪細胞由来の生理活性物質であり、内臓脂肪蓄積量や血圧は血中アディポネクチン値と負の相関関係にあることは明らかにされている。アディポネクチンノックアウトマウスの研究により、高脂肪/高蔗糖食負荷により、インスリン抵抗性と高血糖が生じ、食塩負荷により血圧が上昇することが認められた。MSの予防および治療対策として内臓脂肪の減少とアディポネクチンの上昇が効果的であり、両者を測定する意義は大きいものと考えられる。(松澤論文)

ii) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)とアディポネクチン

SASはMSにしばしば合併し、心血管発症に関係するとされている。2型糖尿病40名においてSASの合併と内臓脂肪蓄積、睡眠前および起床後の血中アディポネクチン濃度との関係を検討した。その結果、2型糖尿病の78%にSASが認められた。無呼吸低呼吸指数(AHI)は腹部インピーダンスで測定した内臓脂肪量と正の

相関関係($r=0.80$, $p<0.001$)を認めた。また、SASを有する症例では睡眠前から起床後にかけて血中アディポネクチン濃度が約-3.4%の低下が認められた(SASのない症例では約4.7%の増加)。2型糖尿病では高頻度にSASが合併し、それと内臓脂肪蓄積、夜間アディポネクチン低下が関連することが示された。(船橋論文)

3) 日本人の2型糖尿病における内因性インスリン分泌能

日本人糖尿病は欧米人と比較して肥満度が軽度であり、インスリン抵抗性は強くなく、内因性インスリン分泌能が低いとされている。また、内因性インスリン分泌能の低下は治療にも影響を与える。2型糖尿病入院患者700名において、空腹時血清Cペプチド値、グルカゴン負荷後6分血清Cペプチド値、グルカゴン負荷による空腹時からのCペプチド増加分を内因性インスリン分泌能の指標とした。その結果、診断年数は内因性インスリン分泌能と負の相関関係が、BMIは正の相関関係あることが認められ、診断年数とBMIが内因性インスリン分泌能を規定因子であることが明らかとなった。(稲垣論文)

4) 2型糖尿病患者における食事療法、薬物治療の影響

i) 2型糖尿病の食事療法における糖/脂質比の検討

糖/脂質比はエネルギー量とともに糖尿病食事療法の基本的要素であるが、血糖コントロールに及ぼす影響については意見の一致をみない。今回、2型糖尿病において異なる糖/脂質比の影響を検討した論文の中で19の研究でメタアナリシスした。その結果、糖/脂質比が高い(1.7以上)食事では空腹時インスリン値、2時間血糖値、2時間インスリン値の大きな上昇、TGの増加、HDL-C低下が見られた。インスリン値の上昇は若年者や非肥満者、糖/脂質比の特に高

い食事(3以上)で著明であった。本研究から、肥満者では高脂肪食を控え、糖/脂質比よりも総エネルギーの制限が、比較的若年非肥満者では糖質の制限が、高TG血症や低HDL-C血症では体重の調整と一価不飽和脂肪酸の摂取が、比較的高齢非肥満者では糖質の多い食事の制限が提案された。(島野論文)

ii) コレステロール吸収阻害薬の食後高脂血症などに及ぼす影響

食後高脂血症は動脈硬化性疾患の危険因子とされている。小腸コレステロールトランスポーター阻害薬の食後高脂血症などに対する効果をI Ib型高脂血症患者10名で検討した。投与にて、空腹時TG、アポB48、レムナトリポ蛋白が低下し、VLDLとLDL粒子が減少した。また、脂肪負荷後においてはTG、FFA、アポB48およびレムナトリポ蛋白のピークが抑制され、カイロミクロンも著明に低下した。これらの結果から、コレステロール吸収阻害薬による脂質プロファイルの改善は動脈硬化の進展を抑制する可能性があると考えられる。(山下論文)

5) 可溶性LR11の病的意義の解明

動脈硬化形成過程で血管内膜平滑筋細胞の機能異常が出現する。この内膜平滑筋細胞に特異的に発現し放出される可溶性LR11は頸動脈硬化の独立した危険因子である。LR11遺伝子欠損マウス(*Lr11*^{-/-})では内皮障害後の反応性内膜肥厚が対照マウスに比べて著明に低下していた。また、*Lr11*^{-/-}血管平滑筋細胞のPDGF-BB添加による遊走能は約50%低下し、アンジオテンシンIIによるラフリング形成が障害され、遊走能はほぼ完全に抑制された。さらに*Lr11*^{-/-}細胞ではウロキナーゼ受容体とインテグリンの会合が阻害され、その結果FAKリン酸化、ERKリン酸化、Rac1活性化が障害された。これらの結果から、血中可溶性LR11濃度は動脈硬化

進展における内膜平滑筋細胞の遊走調節因子であり、内膜平滑筋細胞の機能障害を示す新たな臨床マーカーとなる可能性が示唆された。(武城、齋藤論文)

6) 高齢肥満者における内臓脂肪蓄積と筋肉低下の意義

高齢者の内臓脂肪蓄積、筋肉量の冠危険因子の重複やインスリン抵抗性、アディポネクチン分泌への関与について検討した。老人健診を受診した65歳以上の女性155名(平均75.3±7.1歳)を対象に、腹部CTにより内臓脂肪面積(VFA)を測定し、VFAによる内臓脂肪型肥満または非内臓脂肪型肥満、BMIによる肥満型または非肥満型の4群に分類した。その結果、内臓脂肪型肥満で血中アディポネクチンが有意に低く、危険因子数が有意に高いことが示された。また、インスリン抵抗性は高VFA高BMI群で有意に強く、高VFA正BMI群では強い傾向が見られた。さらに、DEXA法により筋肉量と危険因子との関連を検討した91例では、筋肉量の減少が内臓脂肪蓄積とは独立した危険因子重複と関連していることが認められ、筋肉量保持の重要性が示された。(大内論文)

7) 肥満症に対する臨床介入研究

メタボリックシンドロームやそのリスクの高い肥満者に認知行動変容療法の理論を適用した臨床介入研究を行った。人間ドック受診者でBMIが30以上の40~64歳の男性107名、女性107名が1年間の介入プログラムを完遂した。脱落率は5%であった。1年間の介入により、男性では平均6kgの、女性では平均4kgの体重減少があり、約半数の症例が5%の体重減少を、約25%の症例が10%の体重減少を達成した。腹囲は、男性では平均約5cm、女性では平均約4cmの減少が見られた。血圧、LDL-C、HDL-C、血糖、HbA1cの改善も見られ、空腹時インスリン値、白血球数も減少した。(渡邊論文)

8) ベトナム人における2型糖尿病罹患率

ホーチミン市の60区を無作為に、さらに2,932名を無作為に選び、2型糖尿病の発症率とその原因について検討した。空腹時に採血し、DMとIFGの診断はWHO/ADAの診断基準に準じた。その結果、DM罹患率は3.7%、IFG罹患率は2.4%であり、DMは1993年に比し2.8倍増加していた。DMは年齢、過体重、ウエスト/ヒップ比、出生時体重と関連していた。DM患者のBMIは平均約22.5(対照平均約22.9)と正常範囲であったが、ウエスト/ヒップ比は平均約0.91(対照平均0.86、 $p<0.001$)と有意に高く、体脂肪率も平均約31.1%(対照平均27.7%、 $p<0.001$)と有意に高く、オッズ比もそれぞれ2.7(95%信頼区間1.3-5.5)、2.6(95%信頼区間1.2-5.4)と正の相関関係が見られた。これらの結果から、BMIが低い人が多いベトナムにおいては正常範囲のBMIでも体脂肪、おそらく内臓脂肪蓄積の増加により糖尿病が発症しやすくなることが示唆された。(山本論文)

9) 膵β細胞増殖作用を有する新規タンパクの機能解析

消化管ホルモンはインスリン分泌を調節している一つであり、糖尿病や肥満などとの関連で研究が進められている。Oligo-cap SST法で同定された消化管特異的分泌蛋白CF226(IBCAPと命名)はインスリン分泌促進作用や、STZ投与1型糖尿病モデルマウスに対する膵β細胞増殖作用、血糖改善作用が認められた。IBCAPは他の消化管ホルモンとは有意な相同性を持たない新規消化管ホルモンで、今後の機能解析、治療への応用が期待される。(豊島、河野論文)

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
社会保障国際協力推進研究事業（国際医学協力研究事業）
研究分担報告書

血管平滑筋バイオマーカーLR11のモデル動物による病的意義の解明
研究分担者 武城英明（千葉大学大学院医学研究院 教授）
齋藤 康（千葉大学 学長）

研究要旨 生活習慣の変化にともない動脈硬化性疾患の早期診断、また精密な治療マーカーが進展することが期待されている。これまでに我々は動脈硬化形成過程で内膜平滑筋細胞が脂質異常症や糖尿病等の生活習慣病にともない病的機能を発現することを明らかにした。この内膜平滑筋細胞に特異的に発現し放出される可溶性 LR11 血中で測定可能であり、血中 LR11 濃度は頸動脈硬化の独立した危険因子となる。本研究の目的はモデル動物を用いて内膜平滑筋細胞に特異的に発現する遺伝子 LR11 の動脈硬化の進展における病的意義を明らかにすることである。LR11^{-/-}マウスの内皮傷害後の反応性内膜肥厚は対照マウスに比べて著しく低下した。LR11^{-/-}血管平滑筋細胞の PDGF-BB 添加による遊走能は約 50%へと低下、さらに AngII による遊走能はほぼ完全に抑制されていた。AngII によりみとめられるラフリング形成が LR11^{-/-}細胞で障害されていた。LR11^{-/-}細胞ではウロキナーゼ受容体とインテグリンの会合が障害される結果、FAK リン酸化、ERK リン酸化、Rac1 活性化が障害された。以上の結果から、LR11 遺伝子の発現は内膜平滑筋細胞の遊走能の亢進に必要であり、LR11 遺伝子が欠損することにより遊走能が低下することが明らかになった。血中可溶性 LR11 濃度は動脈硬化進展における内膜平滑筋細胞の遊走調節因子であり、脂質異常症や糖尿病に伴う動脈硬化症における内膜平滑筋細胞の機能障害をあらわす新たな臨床マーカーとなる可能性がある。

A. 研究目的

さまざまな生活習慣の変化が動脈硬化性疾患を増大させている。動脈硬化症の形成過程で血管平滑筋細胞は中膜から内膜へ遊走、増殖し、血管壁細胞との相互作用、細胞外マトリックスの産生と代謝など多彩な機能を獲得する。内膜平滑筋細胞の機能は糖尿病、高脂血症等の生活習慣病で修飾されプラークの性状が変化する。この変化を早期より検出するには精密な画像診断とともに血管障害をあらわす定量的な血中指標が必要だが、糖尿病、高脂血症等にもなう早期の動脈硬化の進展を特異的かつ定量的に評価する血中指標を確立するには至っていない。これまでに我々は、動脈硬化の進展に

における血管壁細胞の病因論的な機序解明を、とりわけ血管平滑筋細胞の病的フェノタイプという概念を提示し基盤となる分子生物学的解明を行ってきた。平滑筋細胞は、動脈硬化をひき起こしやすい病態では、正常に増殖や遊走が制御されにくい形質へと変換される。この分子基盤として、動脈硬化巣の肥厚内膜に存在する平滑筋細胞に特異的に発現する蛋白 LR11 を同定した。この LR11 は分泌可溶性として存在し免疫学的に同定することが可能である。頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) は血中可溶性 LR11 濃度と有意な正の相関を示すとともに、さまざまな危険因子の中で血中可溶性 LR11 濃度は IMT を規定する独立因子だった。このように、血中可

溶型 LR11 濃度は頸動脈内膜中膜肥厚と密接に関連し従来の動脈硬化危険因子とは独立した動脈硬化マーカーとなる。本研究の目的はモデル動物を用いて内膜平滑筋細胞に特異的に発現する遺伝子 LR11 の動脈硬化の進展における病的意義を明らかにすることである。

B. 研究方法

発生工学的に LR11 遺伝子を欠損したマウス *Lr11*^{-/-}マウスの内皮傷害後の反応性内膜肥厚を大腿動脈におけるカフ障害モデルにより検討した。マウス大動脈より培養血管平滑筋細胞を調整し、培養血管平滑筋細胞の遊走能をポイデンチャンパー法により評価した。細胞運動機能およびその分子メカニズムは免疫細胞生物学的解析また分子生物学および生化学的解析により評価した。

(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

1) *Lr11*^{-/-}マウスの血管傷害後の内膜肥厚の反応性

Lr11^{-/-}マウスの大腿動脈にカフ装着後、内皮傷害反応性内膜肥厚は対照マウスに比べて著しく低下した。肥厚部の組織解析の結果、平滑筋細胞が減少していることが明らかになった。

2) *Lr11*^{-/-}平滑筋細胞の遊走能

Lr11^{-/-}血管平滑筋細胞の PDGF-BB 添加による遊走能は約 50%へと低下、さらに AngII による遊走能はほぼ完全に抑制されていた。細胞接着能は遊走能同様に AngII による遊走能がほぼ完全に抑制されていた。これらの減少した遊走能および接着能は可溶性 LR11 蛋白を添加することによりほぼ回復した。

3) 内膜平滑筋細胞の遊走先進における LR11 の役割

細胞接着に重要なアクチン再構成を免疫細胞学的に検討すると、PDGF-BB や AngII によりみとめられるラフリング形成が *Lr11*^{-/-}血管平滑筋細胞で障害されていた。このラフリング形成障害はやはり可溶性 LR11 蛋白を添加することによりほぼ回復した。

4) LR11 を介した細胞内シグナル機序

アクチン再構成に至るウロキナーゼ受容体からのシグナル伝達を解析した結果、*Lr11*^{-/-}血管平滑筋細胞ではウロキナーゼ受容体とインテグリンの会合が障害される結果、FAK リン酸化、ERK リン酸化、Rac-1 活性化が障害されること明らかになった。

D. および E. 考察および結論

これまでの臨床的検討から、動脈硬化の指標として頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) を測定した 405 血液サンプルの各基本データの相関を検討すると、IMT は年齢、BMI、収縮期および拡張期血圧値、トリグリセリド値、インスリン値、血中可溶性 LR11 濃度と有意 ($P < 0.05$) な正の相関を示す。また、HDL-コレステロール、LDL サイズと有意な負の相関を示し、2 群間解析では有意に男性、喫煙者で高値となる。このような解析集団における多変量解析の結果、これらの IMT 危険因子の中で血中可溶性 LR11 濃度は IMT を規定する独立因子だった。IMT 高値に対するリスクは、血中可溶性 LR11 濃度 2.13-2.78 では 2.13 以下に比べて 1.93 倍、2.79-3.52 では 2.96 倍、3.52 以上では 7.6 倍のオッズ比を示す。このように、血中可溶性 LR11 濃度は臨床的に動脈硬化の進展と密接に関連することから、その基盤となる血管生物学的検討を行った。動脈硬化巣の形成において平滑筋細胞が中膜から内膜に遊走し、内膜平滑筋細胞はさまざまな機能を獲得することにより動脈硬化巣の形成を修飾する。我々がこれまでに内膜平滑筋細胞で特異的に発現する遺伝子

として同定した LR11 遺伝子は、特に平滑筋細胞の遊走能の亢進に必要であり、LR11 機能を修飾することにより動脈硬化巣を変化させる可能性がある。*Lr11*^{-/-}マウス血管平滑筋細胞の解析から、LR11 はウロキナーゼ受容体/インテグリンを介したとりわけ AngII 刺激での細胞アクチン再構成に重要であり、*Lr11*^{-/-}細胞ではこれが障害されることにより遊走能が減弱することが明らかになった。以上の研究成績から、LR11 遺伝子発現は内膜平滑筋細胞の特異的機能発現に必須の遺伝子であることから、今後、血中可溶性 LR11 濃度の内膜平滑筋バイオマーカーとしての臨床的意義を、内膜中膜肥厚度のみならずさまざまな動脈硬化の評価を用いて解析が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Jiang, M, Bujo H, Ohwaki K, Unoki H, Yamazaki H, Kanaki T, Shibasaki M, Azuma K, Harigaya K, Schniederer WJ, Saito Y. AngII - stimulated migration of vascular SMC is dependent on LR11 in mice. *J. Clin. Invest.* 2008;118:2733-2746
- 2) Kawamura T, Murakami K, Bujo H, Unoki H, Jiang M, Nakayama T, Saito Y. Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll-like receptor 2. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2008;233:1213-1221.
- 3) 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. Obes.* 2008;32:

902-911.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
社会保障国際協力推進研究事業（国際医学協力研究事業）
研究分担報告書

内臓脂肪とアディポネクチンに関する研究

研究分担者 松澤佑次

（大阪大学 名誉教授・財団法人住友病院 病院長）

研究要旨

糖尿病、脂質異常、高血圧などのいわゆる生活習慣病とその最終結果としての動脈硬化性疾患の発症に肥満、とくに内臓肥満が重要な役割をなすことが明らかになっているが、本研究は内臓脂肪の蓄積の臨床的意義を確認するとともに、内臓脂肪蓄積がなぜ多くの疾患発症につながるかを、脂肪細胞が分泌する生理活性物質（アディポサイトカイン）、とくにアディポネクチンの役割の検討によって明らかにしたものである。

A. 研究目的

糖尿病、脂質異常、高血圧が一個人に集積した病態、いわゆるメタボリックシンドロームのキープレイヤーと考えられている内臓脂肪の意義蓄積の意義を明らかにするとともに、そのメカニズムを脂肪細胞が分泌する生理活性物質（アディポサイトカイン）、とくにアディポネクチンの合成分泌の異常と病態を解析することによって明らかにする。

B. 研究方法

内臓脂肪の分析はCT スキャンまたは私たちが開発した、パイオインピーダンスを用いた簡易測定器を用いて行う。対象者は某市役所の健診（2003年および2004年）受診者2,336名。アディポネクチンの測定はラテックス吸着法を用いた。アディポネクチンと病態の解析は、私たちが開発したアディポネクチンノックアウトマウスを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学倫理委員会で承認されたものである。

C. 研究結果

内臓脂肪面積が 100cm^2 を超える群は、血糖、脂質、血圧異常などのリスク保有頻度が有意に高かった。また内臓脂肪 100cm^2 を超える非肥満者では、肥満者（ $\text{BMI} > 25$ ）の内臓脂肪非蓄積群に比べてもリスク保有頻度が有意に高かった。また1年後の内臓脂肪面積の変化とリスク保有頻度の変化の関連を検討すると内臓脂肪の減少とリスク保有頻度の減少は有意に相関した。内臓脂肪蓄積は抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンを減少させることが明らかになっている。アディポネクチンノックアウトマウスは一見際立った表現形を示さないが、高脂肪/高蔗糖食負荷によってインスリン抵抗性、高血糖を来すことが示された。また臨床研究ではアディポネクチンの血中レベルは血圧と逆相関することが示されているが、アディポネクチンノックアウトマウスでは食塩負荷による血圧上昇反応が著明に高いことが明らかになった。

D. 考察

本研究は、飽食と運動不足を背景にして生じる内臓脂肪の蓄積が多くの生活習慣病の、またそれらの集積したメタボリックシンドローム

のキープレイヤーであることを証明する研究プロジェクトである。脂肪細胞が単なるエネルギー備蓄臓器ではなく多くのアディポサイトカインを分泌する内分泌臓器であることを1996年に提唱して以来、肥満関連疾患のメカニズム解明が進んだがとくにアディポネクチンの発見とその疾患予防における意義はきわめて大きいと思われる。その中で糖尿病に止まらず、高血圧発症においても内臓脂肪蓄積による低アディポネクチン血症が重要であることが示された。

E. 結論

メタボリックシンドロームの対策には内臓脂肪を減量させることおよびアディポネクチン上昇させることが効果的であり、日常臨床などにおいて、内臓脂肪の測定およびアディポネクチン測定の意義が大きい。

G. 研究発表

1. Okauchi Y, Kihara S, Nishizawa H, Iwahashi H, Funahashi T, Yamagata K, Ogawa T, Nakamura T, Noguchi M, Shimomura I, Ryou M, Matsuzawa Y. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese Men. *Diabetes Care* 30: 2392-2394, 2007
2. Funahashi T, Matsuzawa Y. *Annals of Medicine* Metabolic syndrome: Clinical concept and molecular basis. 30: 482-494, 2007
3. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes* 32: 582-592, 2008

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
社会保障国際協力推進研究事業（国際医学協力研究事業）
研究分担報告書

メタボリックシンドローム克服の臨床介入研究
研究分担者 渡邊 昌（独）国立健康・栄養研究所 理事長

研究要旨 メタボリックシンドロームあるいはそのリスクの高い肥満者に認知行動変容療法の理論を適用した臨床介入研究をおこない、肥満克服の可能性を研究した。約240名の参加を得て、一年間の介入をし、体重5%減がほぼ半分、10%減が4分の1の対象者で得られた。体重減に伴い、血圧、高LDL血症、低HDL血症、高血糖などの改善がみられた。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームあるいはそのリスクの高い肥満者に認知行動変容療法の理論を適用した臨床介入研究をおこない、肥満克服と血液検査など異常値の正常値への改善の可能性を研究する。

B. 研究方法

BMI30以上、腹囲1m以上のドック受診者から肥満者を400名えらび、「肥満克服プログラム」に参加を希望した350人を対象者とし平成18年から認知行動変容療法をとり入れた臨床介入試験を認知行動変容療法を応用した食事と運動、本人による体重、運動記録、3カ月ごとの医師、管理栄養士、運動指導士による健診によっておこなった。

（倫理面への配慮）

対象者によびかけの時点でそこに至った経緯を説明し、各自に計画について十分に説明、書面による参加意思を確認した。発表形式についても説明、了承を得た。計画は国立健康・栄養研究所の倫理委員会および佐久総合病院倫

理委員会の審査・承認を受けた。個人データの取り扱いについては疫学研究の倫理指針を遵守するように担当者会議で徹底を図った。臨床介入試験としてUMINに登録済み。

C. 研究結果

ベースライン時の男性116名、女性119名の参加者特性は、それぞれ53±6歳と54±6歳、体重86±12Kgと75±9Kg、BMIは30.4と31.0、内臓脂肪は159cm²と130cm²、腹囲102cmと104cmであった。一年間の介入プログラムを完遂したものは男性103名、女性は107名の計210名である。ランダムに2群にわけてクロスオーバーデザインで介入し、一年後の脱落率は5%であった。

AB群をあわせて解析すると、体重は男性が86.4±11.8kgから79.9±10.1kgに6kgの減、女性が75.2±9.5kgから71.0±10.3kgと4kgの減であった。約半分が5%体重減少し、約4分の1が10%体重減であった。腹囲は男性が101.5±7.9から95.9±8.6cmに5cmの減、女性が103.7±8.4から99.7±9.3cmに4cmの減少であった。

食事のコントロールと運動習慣によって得られた肥満解消は血圧低下も見られ、男性では $132.3 \pm 16.9 \text{ mmHg}$ から $127.3 \pm 16.4 \text{ mmHg}$ へ、女性は $134.0 \pm 17.1 \text{ mmHg}$ から $127.2 \pm 17.3 \text{ mmHg}$ に低下した。また体重減は空腹時インスリン値、空腹時血糖値、HbA1c などと有意な負の相関を示した。また、肥満解消とともに白血球数の減少もみられたが、白血球数は高感度 CRP、空腹時インスリン、HbA1c と正相関し、肥満が炎症の誘因となっている可能性を示した。

D. 考察

メタボリックシンドローム (MS)、糖尿病の増加にともない、将来の合併症治療まで含めると膨大な医療費が必要となる。一次予防の方法と効果を確認することは緊急の課題である。日本に急増している 2 型糖尿病の背景に MS の増加があり、内臓肥満減少が効果的予防と思われるが、糖尿病域にはいった高血糖症患者にも食事と運動による介入がどれだけ効果的かエビデンスがない。本研究により食事と運動による MS およびそれに続く糖尿病、高脂血症、高血圧を予防する要因について分析できた。認知行動変容療法を適用した介入研究は本人のやる気がベースになるので、目標を達成したものは達成感もあり、リバウンドが少ない。また、介入過程をつうじて医療チームの意志疎通と協力体制が成功にみちびく大きな要因であることがわかった。

E. 結論

本研究は疫学デザインを検討し、母集団の特性をはっきりさせたコホートから対象者をえらび管理栄養士と運動指導士をふくめた専門家グループにより食事と運動による介入

を徹底しておこない、MS あるいは高血糖症等の改善効果を数量化しようという点に特色があり、今後、遺伝子解析結果も併用して生活習慣の改善にテイラーメイドヌトリションあるいはテイラーメイドプリベンションの可能性を検討できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Watanabe S, Morioka M. Necessity of obesity control for preventing life-style related disease. *Anti-Aging Med* 4:74-75, 2007
- ② Watanabe S, Morita A, Aiba N, et al. Study design of the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 4:70-73, 2007
- ③ Morita A, Ohmori Y, Watanabe S, et al. Anthropometric and clinical findings in obese Japanese. *Anti-Aging Med* 5:13-16, 2008
- ④ Aiba N, Watanabe S, Morita A, et al. Nutritional education and exercise treatment based on cognitive behavioral treatment in the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 5:39-45, 2008
- ⑤ Ohmori Y, Suzuki N, Watanabe S, et al. Association of personality (NEO-five factor inventory) with eating behaviors and physical activity levels in obese subjects in the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 5:43-50, 2008
- ⑥ Miyachi M, Ohmori Y, Watanabe S, et al. The use of a uniaxial accelerometer to assess physical activity-related energy expenditure in obese men and women. *Anti-Aging Med* 5:1-5, 2008
- ⑦ Tanaka S, Ohkawara K, Watanabe S, et al. Accuracy of predictive equations for b

asal metabolic rate and contribution of abdominal fat distribution to basal metabolic rate in obese Japanese people. *Anti-Aging Med* 5:17-21, 2008

⑧ Yamada K, Takezawa J, Watanabe S, et al. DNA polymorphism of obese people in Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 4:63-69, 2007

⑨ Melby M, Utsugi M, Miyoshi M, Watanabe S. Overview of nutrition reference and dietary recommendations in Japan: application to nutrition policy in Asian countries. *Asia Pacific J Clin Nutr* 17:394-398, 2008

2. 学会発表

① Watanabe S, Obesity Control Program. US-Japan Medical Cooperative Program. Minneapolis, Minnesota. 2007

② Nakade N, Watanabe S, Determinants of Successful Body weight Reduction. ISBNPA, 2008, Jun, Banff, Canada.

③ Morita A, Watanabe S.. Intervention Program Based on Behavior Change Theories for Weight Reduction -Saku Control Obesity Program (SCOP)-. IEA, 2008-Sep, Portoalegre, Brazil.

④ Morita A, Watanabe S. An Intervention Program for Weight Reduction - Saku Control Obesity Program (SCOP) - .. 日米医

学会議. 2008-Oct, Hanoi and Ho Chi Minh, Vietnam.

⑤ Morita A, Watanabe S..An Intervention Program for Weight Reduction - Saku Control Obesity Program (SCOP) - .. Simposio Latinoamericano Japonés sobre Geriatria y Gerontologia. 2008B-Nov, Buenos Aires, Argentine.

⑥ 河嶋伸久、渡辺昌他、肥満者の性格特性の違いが食事摂取に及ぼす影響佐久肥満克服プログラム (SCOP Study) - 4 .. 日本肥満学会. 2008年9月. 大分.

⑦ 大森由美、渡辺昌他、行動変容理論を用いた保健指導が糖代謝に与える影響、佐久肥満克服プログラム—SCOP Study—. 日本疫学会. 2009年1月. 金沢

⑧ 出野健明、渡辺昌他、佐久肥満克服プロジェクト、体重と血圧の変動を見る. 日本病態栄養学会. 2009年1月. 京都.

⑨ 柳澤絵里子、渡辺昌他、佐久肥満克服プロジェクト、体重とHbA1cの変動をみる. 日本病態栄養学会. 2009年1月. 京都.

H. 知的財産権の出願。登録状況特になし。

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
社会保障国際協力推進研究事業（国際医学協力研究事業）
研究分担報告書

高齢女性における内臓脂肪増加・筋肉量低下が危険因子重複に及ぼす影響
研究分担者 大内尉義（東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 教授）

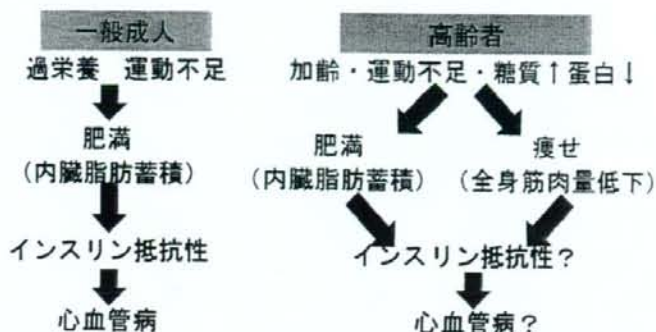
研究要旨 高齢者の内臓脂肪蓄積が危険因子の重複やインスリン抵抗性、アディポネクチンの分泌低下などに関与しているかはこれまでほとんど明らかになっていない。本研究では都内診療所において老人健診を受診した65歳以上の高齢女性155例（平均年齢75.3±7.1歳）を対象として、腹部CTによる内臓脂肪面積（VFA）の計測を行い、VFAによる内臓脂肪型肥満、非内臓脂肪型肥満、BMIによる肥満型、非肥満型、の4群に分けて、それぞれの特徴を検討した。結果は内臓脂肪型肥満がある2群でアディポネクチンが有意に低く、危険因子数が有意に高いことが示された。HOMA-IRは高VFA高BMI群でその他の群より有意に高く、高VFA正BMI群も有意ではなかったがVFAの高くない2群に比べて高値であった。さらに、DEXA法による骨密度検査を行った91例を対象に加齢に伴う筋肉量減少（sarcopenia）が危険因子重複に関連があるかについての検討を行った。多変量解析の結果から、徐脂肪体重（LBM）が内臓脂肪の蓄積とは、独立した危険因子重複との関連が認められた。これらの結果から高齢者においても内臓脂肪蓄積がアディポネクチン低下等の異常を起し、インスリン抵抗性、危険因子重複を起こすことが確認され、さらに高齢者においては同時に全身筋肉量の低下もそのリスクとなり得ることが示唆された。

A. 研究目的

現在、我が国では過去に例のない高齢社会を迎えている。このような著しい高齢化とともに、高脂肪食や運動不足を背景として、高齢者の肥満率は以前と比べて増加の一途をたどっている。近年、一般成人を中心とした研究において内臓脂肪は様々なサイトカインを分泌している事が明らかとなり、その分泌異常の結果として糖尿病、高血圧、脂質代謝異常などの危険因子が重複し、冠動脈疾患やアテローム血栓性脳梗塞などの大きな要因となる事が明らかとなってきた。一方、内臓脂肪は加

齢に伴い相対的に上昇することが知られているが、高齢者においても内臓脂肪の増加がこれら危険因子の重複の原因となるのか？に関しては現在のところ明らかではない。また、加齢に伴う全身筋肉量の低下（sarcopenia）もまたインスリン抵抗性を増悪させることが知られているが、これら全身筋肉量の低下も危険因子の重複と関連があるかどうか？についても明らかではなく、本検討を行った（図1）。

図1 一般成人と高齢者のメタボリックシンドロームの要因の違い



B. 研究方法

1. 対象および方法

対象は都内診療所において老人健診を受診したADLが保たれている65歳以上で、本研究への参加同意が得られた高齢女性178例。身長、体重、座位安静による血圧測定、早朝空腹時採血、腹部CT(臍レベル)による内臓脂肪面積(VFA)の計測を行った。除外項目を満たさない155例(平均年齢75.3±7.1歳)に対して、検討を行った。

除外項目：悪性腫瘍、腸管手術の既往、内分泌疾患、心不全、腎不全(血清Cr \geq 1.5mg/dL)、血清Alb \leq 3.0mg/dL、Hb \leq 10.0g/L、ホルモン薬(ステロイドを含む)、インスリン、インスリン抵抗性改善薬、 β 遮断薬、 β 刺激薬、 α 遮断薬治療者。

高齢者における内臓脂肪蓄積の有無が危険因子重複と関連しているか？を明らかにするため、対象者をBMI 25kg/m²、VFA 100cm²をCut Offとする各肥満型4群に分類し、

腹囲以外のメタボリックシンドロームの構成因子数(IDF基準)、アディポネクチン、HOMA-IRの比較検討を行った。さらにDEXA法による全身骨密度測定を行った91例から、除脂肪体重Lean Body Mass(LBM)を求め、危険因子重複との関連についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

本試験への参加については本人から書面による同意を得て行った。

2. データ解析

データは全て平均値 \pm SDで表した。4群間の比較には分散分析(ANOVA法)、多変量解析には重回帰分析をそれぞれ用いて検討を行った。P値 $<$ 0.05を有意差の基準とした。

C. 研究結果

症例は正BMI正VFA群(I群;n=85)、高BMI正VFA群(II群;n=9)、正BMI高VFA(III群;n=35)、高BMI高VFA群

(IV群;n=26)の4群間に分類され(図2)、各平均年齢はI群76 \pm 7、II群70 \pm 4、III群77 \pm 6、IV群73 \pm 5歳であった。

危険因子数ではI群で 1.24 ± 0.91 個であったのに対し、III群では 1.69 ± 0.83 個、IV群では 1.69 ± 1.01 個と有意に高値であった ($P=0.01$, $P=0.02$)。またII群も 0.89 ± 0.78 個とIII群、IV群と比べ有意に低かった ($P=0.01$, $P=0.02$) (図3)。アディポネクチンはI群で 17.0 ± 7.0 mg/Lであったのに対し、III群では 11.3 ± 5.7 , IV群では 11.3 ± 5.9 mg/Lと有意に低かった (ともに $P < 0.01$) (図4)。またHOMA-IRはIV群が 2.74 ± 1.46 とI群の 1.47 ± 1.23 , II群の 1.65 ± 0.84 と比べて有意に高く、(ともに $P < 0.01$) III群は 1.86 ± 1.03 と有意ではなかつ

たがI群・II群に比べて高値であった (図5)。

次に骨密度検査を施行した91例による検討において、LBMは年齢が上昇するとともに有意に低下していた (図6)。さらに危険因子数を目的変数としたVFA, BMI, LBMの多変量解析では、VFAの上昇とLBMの低下はそれぞれ独立した危険因子数との関連が認められ、(それぞれ $P < 0.01$, $P=0.02$)、LBMの代わりに年齢を調整しても同様に有意な関連が認められた ($P < 0.01$) が、LBMと年齢を同時に調整するとLBM・年齢の有意な関連性は消失した (表1)。

図2 各肥満型4群

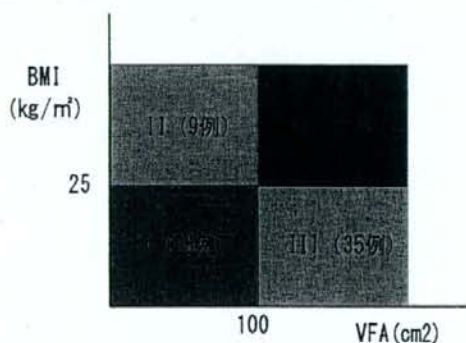


図3 肥満型4群と危険因子数

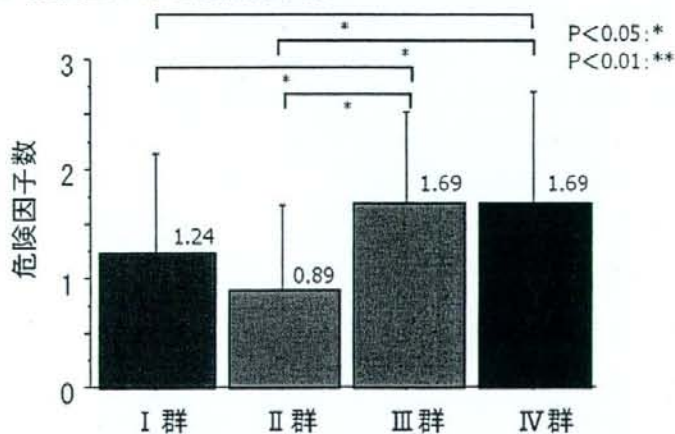


図4 肥満型4群とアディポネクチン

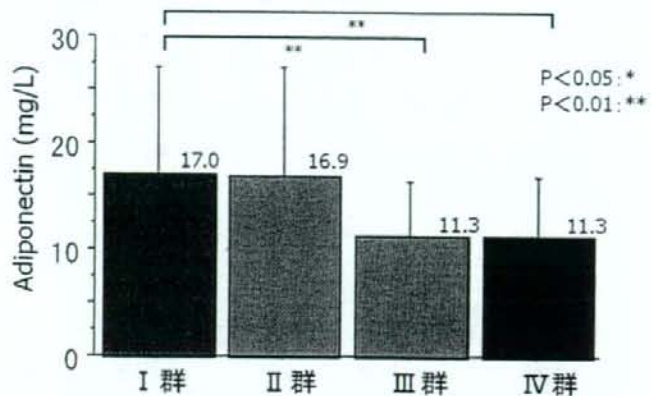


図5 肥満型4群とHOMA-IR

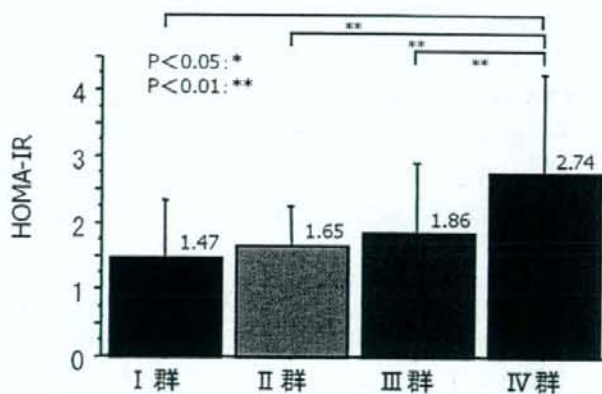


図6 年齢とLBM

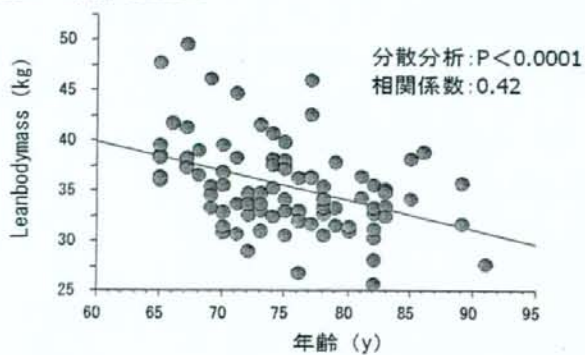


表1 危険因子数に関連する因子 (多変量解析 n=91)

独立変数	β	p value
VFA	0.34	0.01
Lean Body Mass	-0.32	0.02
BMI	0.14	NS

D. 考察

高齢者の内臓脂肪蓄積が一般成人と同様に危険因子の重複やインスリン抵抗性、アディポネクチンの分泌低下などに関与しているかはこれまでほとんど明らかになっていない。本研究ではこれらを検討するためにBMIによる肥満型、非肥満型、CTにより求めたVFAによる内臓脂肪型肥満、非内臓脂肪型肥満の4群に分けて、それぞれの特徴を検討した。結果からは内臓脂肪型肥満である2群(Ⅲ群・Ⅳ群)はアディポネクチンが有意に低く、危険因子数が有意に高いことが示され、HOMA-IRではⅣ群がその他の群より有意に高く、Ⅲ群も有意ではないもののⅠ・Ⅱ群に比べて高値であった。これらのことから、高齢者においても内臓脂肪はアディポサイトカイン分泌に関与しており、その蓄積によ

り、インスリン抵抗性が起こり、危険因子の重複へとつながっていることが示唆された。

一方、加齢に伴う筋肉量減少(sarcopenia)はインスリン抵抗性を導くことが知られているが、危険因子重複に関連があるかに関してはこれまで明らかになっていない。本研究ではDEXA法による骨密度検査を行った91例からLBMを測定し、検討を行った。これまでの報告と同様に本研究においても、加齢に伴い全身筋肉量は低下した。多変量解析の結果からは高齢者において、sarcopeniaは内臓脂肪の蓄積とは、独立した危険因子重複との関連が認められた。しかし、年齢も調整を行うと両者の有意な関連が消失することから、以前から知られている加齢に伴う危険因子重複の原因として筋肉量の低下に大きな要因である可能性が示唆された。

E. 結論

高齢女性においても内臓脂肪の蓄積はアディポサイトカインの異常、インスリン抵抗性の上昇、危険因子重複と関連があることが明らかとなった。さらに加齢に伴う全身筋肉

量の低下は、内臓脂肪とは独立して高齢者の危険因子重複の要因であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし