

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ota H, Eto M, Ako J, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Sirolimus and everolimus induce endothelial cellular senescence via Sirt1 downregulation: therapeutic implication of Cilostazol after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* (in press)
- 2) Takayama K, Tsutsumi S, Suzuki T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Kaneshiro K, Fujimura T, Kumagai J, Urano T, Sakaki Y, Shirahige K, Sasano H, Takahashi S, Kitamura T, Ouchi Y, Aburatani H, Inoue S. Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth. *Cancer Res.* 2009;69(1):137-42.
- 3) Kano MR, Komuta Y, Iwata C, Oka M, Shirai YT, Morishita Y, Ouchi Y, Kataoka K, Miyazono K. Comparison of the effects of the kinase inhibitors imatinib, sorafenib, and transforming growth factor-beta receptor inhibitor on extravasation of nanoparticles from neovasculature. *Cancer Sci.* 2009;100(1):173-80.
- 4) Kumagai J, Urano T, Ogushi T, Takahashi S, Horie-Inoue K, Fujimura T, Azuma K, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitamura T, Inoue S. EBAG9 is a tumor-promoting and prognostic factor for bladder cancer. *Int J Cancer.* 2009;124(4):799-805.
- 5) Ishii M, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ouchi Y. Airspace enlargement with airway cell apoptosis in klotho mice: a model of aging lung. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(12):1289-98.
- 6) Takayama K, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Murakami K, Hayashizaki Y, Ouchi Y, Inoue S. FOXP1 is an androgen-responsive transcription factor that negatively regulates androgen receptor signaling in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374(2):388-93.
- 7) Ota H, Eto M, Kano MR, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(9):1634-9.
- 8) Yu J, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Okabe T, Ouchi Y. Raloxifene analogue LY117018 suppresses oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis through activation of ERK1/2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2008;589(1-3):32-6.
- 9) Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in the insulin-like growth factor-1 receptor gene with spinal disc degeneration in postmenopausal Japanese women. *Spine.* 2008 ;33(11):1256-61.
- 10) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal

women with coronary risk factors.

Hypertens Res. 2008;31(1):69-74.

- 11) Son BK, Akishita M, Iijima K, Kozaki K, Maemura K, Eto M, Ouchi Y. Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor-alpha on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. Endocrinology. 2008 ;149(4):1646-53.

## 2. 学会発表

- 1) Ouchi Y. Metabolic risk factor clustering and visceral fat accumulation in the elderly. US-Japan Symposium on Nutrition and Metabolism. 2008.10.27-31, Ho Chi Minn and Hanoi, Vietnam.
- 2) Ouchi Y. Vascular endothelial cell senescence and Sir2/Sirt1. The 6<sup>th</sup> UT-SNU Joint Conference 2008, Progress of medical research in Tokyo and Seoul. 2008.2.15, Tokyo, Japan.
- 3) 大内耐義. <特別講演> 日本における老年医学の動向と今後の展望. 第50回日本老年医学会学術集会. 2008.6.19-21. 幕張
- 4) 大内耐義. <ランチョンセミナー> 高齢者における動脈硬化性疾患の予防と治療-動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007から-. 第50回日本老年医学会学術集会. 2008.6.19-21. 幕張
- 5) 大内耐義. <Featured Session> 合併症からみた脂質管理と治療戦略. 第40回日本動脈硬化学会学術集会. 2008.7.10-11, つくば

- 6) 大内耐義. <教育講演> 高齢者高血圧の病態とその管理. 第31回日本高血圧学会総会. 2008.10.9-11, 札幌
- 7) 大内耐義. 老年医学からみた女性のヘルスケア. 第23回日本更年期医学会シンポジウム. 2008.11.15-16, 横浜
- 8) 野村和至, 江頭正人, 中村哲郎, 小島太郎, 小川純人, 飯島勝矢, 荒木厚, 秋下雅弘, 大内耐義. 高齢女性における内臓脂肪増加および全身筋肉量低下とメタボリックシンドローム構成因子の重複に関する横断研究. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 2008.5.22-24, 東京
- 9) 野村和至, 飯島勝矢, 山口浩和, 畑尾史彦, 廣瀬遼子, 関根里恵, 大谷幸子, 藤田智子, 葛西宏美, 諸江はるか, 井上順子, 福田直美, 山口潔, 江頭正人, 秋下雅弘, 大内耐義. 高齢者のNST介入による血清Alb値改善に影響を及ぼす因子に関する検討. 第24回日本静脈経腸栄養学会. 2009.1.29-30, 鹿児島

## F. 知的財産権の出願・登録状況

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

「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」

研究分担者 稲垣暢也

（京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授）

**研究要旨** 2型糖尿病における治療の変遷の原因としても注目される内因性インスリン分泌能を規定する因子を解明するため血中Cペプチドを用いた指標について横断的検討を行なった。その結果、診断年数とBMIは、内因性インスリン分泌を予測する主な因子であることが判明した。さらに2型糖尿病における内因性インスリン分泌能は年余にわたる糖尿病暴露により減衰し、BMI増加による代償性内因性インスリン分泌増強作用も年余の糖尿病暴露により減衰することが示唆された。

#### A. 研究目的

2型糖尿病において合併症進展を予防するためには良好な血糖コントロールを維持することが必要である。しかし、当初は、良好な血糖コントロールの維持に、生活習慣改善のみで十分であっても、やがて経口糖尿病治療薬が必要となり、最終的にインスリン治療が必要となるなど2型糖尿病において年余にわたる治療の変遷が経験される。この治療の変遷の原因の一つとして年余にわたる内因性インスリン分泌の低下が注目されているが、その実態、機序については未解明な部分も多い。そこで本研究では2型糖尿病において内因性インスリン分泌能を規定する因子の解明を目的とした。

#### B. 研究方法

1997年から2007年までに京都大学 医学部 附属病院糖尿病・栄養内科に入院した日本人2型糖尿病患者700名を対象とし横断的に解析した。年齢（以下：平均±標準誤差） $62.2 \pm 0.5$ 歳、BMI  $24.1 \pm 0.1 \text{ kg/m}^2$ 、診断年数  $11.1 \pm 0.4$ 年であった。退院時糖尿病薬物治療に関しては、薬物治療なしが71名、経口糖尿病治療薬が225名、インスリン治療が274名、インスリンと経口糖尿病治療薬の併用が130名であった。内因性インスリン分泌の指標としては、血中空腹時Cペプチド値(F-CPR)、グルカゴン負荷後6分Cペプチド値(CPR-6min)、グルカゴン負荷による空腹時基礎値からの増加分( $\Delta$ CPR)を用いた。様々な臨床指標を独立変数、内因性インスリン分泌指標を従属変数として単回帰分析、重回帰

分析をおこなった。

### C. 研究結果

ステップワイズ法による重回帰分析の結果、診断年数と BMI は、内因性インスリン分泌を予測する主な独立変数であった。診断年数は CPR-6min と負に相関しており ( $P < 0.0001, r = -0.271$ )、回帰直線の切片は  $4.43 \text{ ng/ml}$ 、傾きは  $-0.050 \text{ ng/ml/年}$  であった。同様の相関関係は診断年数と F-CPR ( $P < 0.0001, r = -0.226$ )、 $\Delta \text{CPR}$  ( $P < 0.0001, r = -0.242$ ) の間でもみられた。BMI は CPR-6min と正に相関しており ( $P < 0.0001, r = 0.369$ )、同様の相関関係は BMI と F-CPR ( $P < 0.0001, r = 0.395$ )、 $\Delta \text{CPR}$  ( $P < 0.0001, r = 0.261$ ) の間でもみられた。対象を BMI25 以上の高 BMI 群 ( $n=270$ ) と 25 未満の低 BMI 群 ( $n=430$ ) にわけた場合の診断年数と CPR-6min の単重回帰分析では、両群で負の相関がみられたが(高 BMI 群: $P < 0.0001, r = -0.309$ 、低 BMI 群: $P < 0.0001, r = -0.233$ )、回帰直線の傾きは、高 BMI 群  $-0.067 \text{ ng/ml/年}$ 、低 BMI 群  $-0.035 \text{ ng/ml/年}$  と高 BMI 群でより急峻であった。また診断年数 20 年未満群において、内因性インスリン分泌指標は、低 BMI 群と比べ、高 BMI 群では有意に高値であったが、診断年数 20 年以上群において、低 BMI 群、高 BMI 群間で有意差を認めなかった。

### D. 考察

2 型糖尿病における内因性インスリン分泌能は年余にわたる糖尿病暴露により減衰することが示された。また、内因性インスリン分泌

能は BMI 増加で示されるインスリン抵抗性増加により代償性に増強されること、この代償性増強作用は年余の糖尿病暴露により減衰することが示唆された。

### E. 結論

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は診断年数と BMI である。

### F. 健康危険情報

該当事項なし。

### G. 研究発表

1. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Fujioka Y, Hirata K, Nakamura Y, Iwakura A, Hara K, Yamamoto T, Kuroe A, Ohya M, Fujimoto S, Hamamoto Y, Honjo S, Ikeda H, Nabe K, Tsuda K, Inagaki N, Seino Y, Kume N. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J. Atheroscler. Thromb.* 15:345-350, 2008.
2. Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Hamamoto Y, Hosokawa M, Seino Y, Inagaki N. Analysis of factors influencing pancreatic  $\beta$ -cell function in Japanese patients with type 2 diabetes: association with body mass index and duration of diabetic exposure. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 82:353-358, 2008.
3. Harada N, Fukushima M, Toyoda K, Mitsui R,

- Izuka T, Taniguchi A, Nakai Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. Factors responsible for elevation of 1-h postchallenge plasma glucose levels in Japanese men. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 81: 284-289, 2008.
4. Sassa M, Yamada Y, Hosokawa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, Tsukiyama K, Seino Y, Inagaki N. Glycemic instability in type 1 diabetic patients: Possible role of ketosis or ketoacidosis at onset of diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 81: 190-195, 2008.
5. Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kuroe A, Yasuda K, Hosokawa M, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y. Short-term intensive glycemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 80: 16-19, 2008.
6. Toyoda K, Fukushima M, Mitsui R, Harada N, Suzuki H, Takeda T, Taniguchi A, Nakai Y, Kawakita T, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y. Factors responsible for age-related elevation in fasting plasma glucose: a cross-sectional study in Japanese men. *Metabolism* 57: 299-303, 2008.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

## 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・シンドローム一発症率と原因）

研究分担者 山本 茂 お茶の水女子大学大学院 教授

目的 ベトナムでも近年の経済発展や生活スタイルの変化により肥満者が増えている。2型糖尿病患者数は、肥満の増加に比例すると考えられるが、現在のベトナムにおける糖尿病発症率は明らかでない。そこで、本研究ではホーチミン市における糖尿病発症率とその原因となるリスクについて明らかにせんとした。

方法 ホーチミン市は人口約500万人で303の区域からなる（都市部238区、郊外65区）。この区域から無作為抽出により60区を選び、さらに無作為抽出で疾患をもたない成人のいる家族を選んだ。対象者が3,000名に達しないときは、最初に選ばれた家族の近くの家族に参加を依頼した（UNICEFの段階的サンプリング法）。このようにして選ばれた2,932名の成人を対象として糖尿病のスクリーニングを実施した。先ず、年齢、性別、体位、身体活動、職業等について調べた。血糖値は空腹時における毛細静脈血で測定した。糖尿病（7.0 mmol/dl以上）および空腹時血糖異常（IFG）（6.1-6.9 mmol/dl）の診断基準はWHOとアメリカ糖尿病協会によるものに準じた。次に、スクリーニングで新たに2型糖尿病と診断された患者48名および正常者96名を年齢、性別、居住地域によってマッチングさせ、体重、身長、ウエストおよびヒップ周、体脂肪率を測定した。また、空腹時の血液で各種生化学検査を行った（血糖値、各種血清脂質、たんぱく質など）。

結果 糖尿病患者発症率および空腹時血糖異常者率は、それぞれ6.6%および3.2%であった。ベトナム人口調査による年齢調整を行った結果、糖尿病発症率は3.7%、空腹時血糖異常者率は2.4%となった。都市部における糖尿病患者率は1993年の調査時に比べ2.8倍も高くなっていた。スクリーニングの結果において糖尿病は年齢、過体重、ウエスト・ヒップ比および出産時体重と関連性が高く、身体活動や職業との関連性は低いことが示された。抽出された糖尿病患者と対照群を比較すると、BMIは $22.5 \pm 3.4$ 対 $22.9 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>で両群に差がなく、しかも正常範囲内にあった。これに対して両群のウエスト・ヒップ比は、 $0.91 \pm 0.07$ 対 $0.86 \pm 0.08$  ( $p < 0.001$ )と糖尿病患者で有意に高かった ( $p < 0.001$ )。体脂肪率は $31.1 \pm 5.8$ %対 $27.7 \pm 6.2$ %で糖尿病患者の値が有意に高かった ( $p < 0.001$ )。重回帰分析の結果でも糖尿病患者はウエスト・ヒップ比（オッズ比2.7、95%信頼区間1.3-5.5）と体脂肪率（オッズ比2.6、95%信頼区間1.2-5.4）の間に正の相関が見られた。

考察 今回の研究で、ホーチミン市の糖尿病発症率および空腹時血糖異常者率はそれぞれ3.7%および2.4%であることが明らかになった。これは10年前に比べて2.8倍の増加であった。興味深いことは、ベトナムの糖尿病患者と正常者の平均BMI値には差がなく、しかも正常域にあったことである。しかし、体脂肪率は糖尿病患者では30%を越えており、正常者よりも高かった。また、ウエスト・ヒップ比も糖尿病患者で正常者よりも高かった。以上のことから、ベトナム人は太っていないが、体脂肪率が高いために糖尿病になることが明らかとなった。すでに不連続な3日間の24時間思い出し法による食事調査も完了しているが、その結果からは糖尿病患者と正常者のエネルギーや栄養素摂取量には顕著な差はなかった。このことは、高い体脂肪率が食事意外の因子（運動不足）に基づくものであることを示唆している。欧米人に比べてアジア人は、低いBMI値でも糖尿病になることが指摘されているが、ホーチミン住民のようにBMIが正常であるにもかかわらず糖尿病になることは初めての報告である。ベトナムのように低いBMIの人が多い地域では、正常域のBMIにまで増加するだけでも体脂肪の異常な蓄積がおこり、糖尿病になることが示唆された。

## Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the major non-communicable diseases in the world. The incidence and prevalence of diabetes are increasing and becoming one of the priority health problems not only in industrialized countries but also developing and newly industrialized countries. According to the estimation of WHO, the number of diabetes will rise to 366 million by the year 2030, of these cases, more than 270 million will be in developing countries [1]. Generally, the increase is primarily the result of lifestyle changes known as the "Nutrition Transition," characterized by over-consumption of food, increased consumption of total fat, animal fat, and protein, and decreased physical activity [2]. The relationship between T2DM and dietary intake and physical activity has been examined in several recent studies [3,4]. However, the features of diabetes were characterized in each country [5]. The purpose of this mini review was to highlight some characteristics of T2DM in Vietnam.

### The increasing in prevalence of diabetes: a significant health problem

During the two last decades, the socioeconomic and lifestyle have profoundly changed in Vietnam. These changes had strong effects on disease patterns in population. The prevalence of non-communicable chronic diseases such as obesity, hypertension and cardiovascular diseases have been increasing [6,7]. Together with the changes, prevalence of diabetes has also been significantly increasing. In 2001, the results of study which was conducted in adults in Ho Chi Minh City, southern part of Vietnam, indicated that the prevalence of diabetes were approximately 2.5 times higher (6.9%) than that recorded in 8 years ago (2.5%) [8]. Recently, Binh TV et al. published a report showed that the prevalence of diabetes in adult in Hanoi City, northern part of Vietnam, has remarkably increased from 1.2% to 5.8% [9]. In addition, a study on middle age Vietnamese indicated that the proportion of high blood glucose increased from 1.6% in 1997 to 6.1% in 2003 [10, 11]. Although the prevalence of diabetes in Vietnam is still not very high, the increasing rate is higher than that in some

countries such as China [12], Singapore [13] and the United States [14]. These trends suggest that diabetes will be a noteworthy health problem in Vietnam

### Anthropometric characteristics and dietary habit of Vietnamese in relation to diabetes

Overweight is so far the most risk factors for T2DM. Furthermore, the relationship between overweight and the disease was confirmed by intervention study [15,16]. The degree of overweight and the distribution of body fat are very important in the development of diabetes. Overweight status, distribution of body fat can be evaluated by anthropometric measurements such as height and weight for body mass index (BMI); waist, hip circumferences or by instrumental equipments such as bioelectrical impedance (BIA), dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), computerized tomography (CT), etc.

In early of 1990's, some studies on diabetes in Vietnam indicated that most of diabetic patients had normal or low BMI [17,18]. The same findings were found in following studies from 1995 to 1999. According to the study on 241 hospitalized diabetic patients, the mean BMI of type 2 diabetic patients were  $22.3 \pm 0.5$  kg/m<sup>2</sup> (males) and  $21.1 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup> (females) [19]. Dat HT et al. [20], study on 504 type 2 diabetic patients showed that their BMI was normal range ( $22.6 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup> for males and  $22.7 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup> for females) but waist-hip ratio (WHR) was high ( $0.96 \pm 0.07$  for males and  $0.94 \pm 0.08$  for females). Low BMI ( $20.5 \pm 0.3$ ) but high WHR ( $0.88 \pm 0.05$ ) in insulin resistant individuals was also reported in study of Minh HV [21].

One report of Lien DTK et al., on middle-age women in northern Vietnam was shown high plasma glucose subjects had normal and low BMI but high WHR [10]. From 2000, the socio-economy had undergone rapid changes. The quality of life has been improved. The mean BMI of Vietnamese which was constant from 1985 to 1997 [22,23] increased from 18.6 kg/m<sup>2</sup> to 20.3 kg/m<sup>2</sup> for males and from 20 kg/m<sup>2</sup> to 20.5 kg/m<sup>2</sup> for females [24]. However, the BMI of diabetic patients was normal range based on WHO criteria. Our study [8] indicated that the mean BMI of diabetes was  $22.7 \pm 3.8$

kg/m<sup>2</sup> for males and 23.3 ± 4.1 kg/m<sup>2</sup> for females and WHR was 0.90 ± 0.07 in both genders; they also described the association between overweight, high WHR and increase the prevalence of diabetes. The same findings of normal BMI and high WHR in Vietnamese diabetes were confirmed in two articles [9,11]. In addition, percent body fat (BF%) was mentioned as associated factor for diabetes. Tomisaka et al, found that BF% was associated to development of diabetes and the Vietnamese had higher percent body fat than that in Japanese [25]. In 2001, a case-control study which studied on new diagnosed diabetes using BIA to determine percent body fat, indicated that the Vietnamese type 2 diabetes had normal BMI but high percent body fat [26]. Additional studies indicated that the abdominal fat and percent body fat are increasing in Vietnamese, especially in females [10,11,27]. It is widely accepted that the abdominal fat and total body fat were closely associated with insulin resistance. In addition, the role of insulin resistance in the pathogenesis of T2DM was well illustrated. Thereby, it might contribute the increase of the prevalence in diabetes in Vietnam.

Furthermore, the lack of adaptation of dietary and lifestyle changes may be another possible explanation. During previous decades, the Vietnamese had spent a long period of time in lack of food, their body had to adjust with the difficult condition (especially from 1975-1985). As mentioned above, with the increasing development and industrialization in Vietnam from 1990's, the socio-economy had ameliorated. As consequence, a shift of traditional lifestyle (high levels of occupational and leisure time, lower fat meals) to a more Westernized one is taking place. According to national general nutrition survey [23], the protein and fat intake in Vietnamese were remarkably increased (52.4g vs. 62.0g and 12.8 vs 24.9g, respectively) from 1985 to 2000. Increase protein and fat intake and consumption of red meat were also observed in the case-control study [28]. Interestingly, together with westernized dietary, the traditional meal of Vietnamese, characterized by consumption of huge amount of rice, coexists. Although the consumption of rice is decreasing due to westernization (457g/capita/day in 1985 vs.

452g/capita/day in 1990 vs. 397g/capita/day in 2000) [24], it is still the staple food that provides more than 50% daily energy intake. However, the Vietnamese rice had high glycemic index values (GI: 86-109) [29]. It is well known that the chronic consumption of high-GI foods which result in recurring, large postprandial fluctuations in blood glucose and insulin levels, could worsen insulin resistance in susceptible population [30].

#### **What is the cut-off value of BMI for observe risk in Vietnamese?**

The WHO body mass index cut-off values have internationally used to classify the overweight and obesity. The relationship between BMI and risk of comorbidities was well demonstrated [31]. Recently, there were more and more evidences to show that the emerging high prevalence of diabetes and coronary artery diseases in Asians population where the average BMI is lower than WHO BMI cut-off for overweight [32-34]. In addition, the association between BMI, BF% and body fat distribution differ across population. According to previous studies, the Asians have a lower BMI but higher BF% compared to age matched Caucasians [35-38]. It is strongly corroborate the need for specific cutoffs of BMI and abdominal fat for Asian population. According to WHO, the BMI cut-off point for observed risk in different Asian populations varies from 22kg/m<sup>2</sup> to 25kg/m<sup>2</sup>; for high risk it varies from 26kg/m<sup>2</sup> to 31kg/m<sup>2</sup>. Lowering cut-off values (by three units) seems appropriate for Hong Kong Chinese, Indonesians and Singaporeans [39]. Snehathala et al. [40] gave a cutoff value for normal BMI for Indian men and women was 23kg/m<sup>2</sup> Wildman . RP et al. also suggested that BMI value of 24 and a waist circumference value of 80 in both genders were appropriate for use in the identification of high-risk Chinese patients [41]. In addition, the BMI cut-off of 22-24 and waist circumference cutoff near 75-80cm for women and 80-85cm for men were suggested for overweight and central adiposity in Asian population [32-34,42-44].

Regarding the Vietnamese data, we had the same phenomenon, the mean BMI of Vietnamese type 2 diabetic patients was normal range (22-23kg/m<sup>2</sup>), but they had high percent body fat



and abdominal fat, measured as WHR [19,20,26]. The mean WHR of diabetic patient in those studies were in range 0.90-0.96. Furthermore, according to findings, the newly diabetes had normal BMI (23.5kg/m<sup>2</sup> for males and 21.9kg/m<sup>2</sup> for females) but high WHR (0.93 for males and 0.90 for females) [28]. The similar values were also seen in the impaired fasting glucose (high risk people) [8]. In addition, normal BMI but high percent body fat and abdominal fat was also found in the Vietnamese who suffered metabolic syndrome [45]. In order to have our own cutoffs for anthropometric indices for diabetes in establishment the primary prevention, using findings in Vietnamese and WHO definition for central obesity [31], we tentatively suggest the BMI of 23 for both genders together with WHR of 0.90 for males and 0.85 for females as the appropriate cutoffs for observe the risk of T2DM in Vietnamese. These cutoffs need to be re-evaluated based on the relative risk of the other obesity-related diseases and their sensitivity and specificity in the future.

#### Conclusion

The remarkable increase of prevalence of diabetes has become a priority health problem in Vietnam. Understanding the characteristics and suggesting the new cutoffs for BMI (23kg/m<sup>2</sup> for both genders) together with WHR (0.90 for males and 0.85 for females) for T2DM are really useful to establish the screening and intervention program in Vietnam.

#### References

1. Wild R, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27: 1047-53, 2004
2. Khoi HH. Problems of Nutrition in Transition Period. In: "Problems of nutrition in Transition Period in Vietnam" by Khoi HH, pp 153-226. Hanoi: Medical Publisher, 1996.
3. Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Manoharan M, Vijay V: Impacts of urbanization on the lifestyle and on the prevalence of diabetes in native Asian Indian population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 44: 207-213, 1999.
4. van Dam RM, Rimm EB, Willet WC, Stampfer MJ, Hu FB: Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S men. *Annual Internal Medicine*, 136: 201-209, 2002.
5. Bajaj M, Banerji MA. Type 2 diabetes in South Asians: a pathophysiologic focus on the Asian-Indian epidemic. *Current diabetes reports*, 3: 213-8, 2004.
6. Loan TTH, Hung NTK, The overweight and obesity status in demographic strata in Ho Chi Minh City, The technical, public health and preventive medicine symposium, Ho Chi Minh City 2002: 28-36.
7. Hanh TTM, Komatsu T, Hung NTK, et al. Blood pressure, serum cholesterol concentration and their related factors in urban and rural elderly of Ho Chi Minh City, *Journal of Nutrition Science and Vitaminology*, 47: 147-155, 2001
8. Duc Son LENT, Kusama K, Loan TTH, et al. Prevalence and risk factors for Diabetes in Ho Chi Minh City, Vietnam, *Diabetic Medicine*, 21: 371-376, 2004.
9. Binh TV. Epidemiology of diabetes, risk factors and some issues in relation to diabetic management in 4 big cities of urban areas of Vietnam. Medical Publisher, Hanoi, 2003.
10. Lien DTK, Anh NTL, Khoi HH, Chuyen NV: Screening test research of diabetes, dietary intake and everyday life of 50-59 year old subjects in 2 urban quarter of Hanoi. In *Actual nutrition problems of Vietnam and Japan*, pp 172-186. Hanoi: Medical Publisher, 1998.
11. Lien DTK, Anh NDV, Khang NV et al. Investigate the nutritional status and related factor to high plasma sugar in middle age subjects (40-60y) in an urban district of Hanoi city. *Vietnam Journal of Physiology*, 8: 7-13, 2004.

12. Gu D, Reynolds K, Duan X, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterASIA). *Diabetologia*, 46: 1190-1198, 2003.
13. Lee WRW. The changing demography of diabetes mellitus in Singapore. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 50 (Suppl 2): S35-39, 2000.
14. Gregg EW, Cadwell BL, Cheng YL, et al. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity level in the U.S. *Diabetes Care*, 27: 2806-12, 2004.
15. Toumlehto J, Undstrom J, Eriksson JG et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J Med.*, 344: 1343-50, 2001.
16. Diabetes prevention program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N. Engl. J Med.*, 346: 393-403, 2002.
17. Quoc PS, Charles MA, Cuong NH, Lieu LH, Tuan NA, Thomas M, Balkau B, Simon D. Blood glucose distribution and prevalence of diabetes in Hanoi; Vietnam. *American Journal of Epidemiology*, 139: 713-722, 1994.
18. Dang TH. Study of the diabetes mellitus situation and characteristics in Hue. Thesis for Medical and Pharmaceutical PhD in The Medical University, Hanoi, 1996.
19. Quynh LTP, Trach MT. Assessment of anthropometry in hospitalized diabetic patient. The technical, medical science symposium of Pharmaceutical, medical University of Ho Chi Minh City 2001: 42-43.
20. Dat HT, Khue NT. Body mass index, waist, hip circumferences in type 2 diabetic patients. The technical, medical science symposium of Pharmaceutical, medical University of Ho Chi Minh City 2001: 78-84.
21. Minh HV, Thanh LC, Ngoc PT, Trinh TD, Tho TD, Valensi P. Insulin resistance and essential hypertension in Vietnamese subjects. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 8: 1143-45, 1997.
22. Giay T, Khoi HH. Use of body mass index in the assessment of adult nutritional status in Vietnam, *European Journal of Clinical Nutrition*, 48 (Suppl 3): S124-S130, 1994.
23. Lien DTK, Thanh HK, Giay T. Nutritional status of population in Thuong Tin Village, Ha Tay Province, Vietnam. *Vietnamese Medicine Magazine*, 7: 13-17, 1997.
24. Ministry of Health; National Institute of Nutrition. General nutrition survey 2000 pp: 60. Medical Publishing House. Hanoi 2003.
25. Tomisaka K, Lako J, Maruyama C et al. Dietary patterns and risk factors for type 2 diabetes mellitus in Fijian, Japanese and Vietnamese populations. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11: 8-12, 2002.
26. Duc Son LNT, Hanh TTM, Kusama K, et al. Vietnamese type 2 diabetic subjects with normal BMI but high body fat. *Diabetes Care*, 26: 1946-1947, 2003.
27. Tho TD, Thang P, Thanh HK: Disorder factors in relation to obesity in elderly. Geriatric symposium. Gerontology Institute, Hanoi 2002.
28. Duc Son LNT, Hanh TTM, Kusama K, et al. Anthropometric characteristics, dietary patterns and risk of type 2 diabetes in Vietnam. *The Journal of American College Nutrition*, 2005 (accepted for publication).
29. Chan HMS, Brand-Miller JC, Holt SHA, Wilson D, Rozman M, Petocz P. The glycaemic index values of Vietnamese foods. *European journal of Clinical Nutrition*, 55: 1076-1083, 2001.
30. Jenkins DJA, Wolever TMS, Collier GR, et al. The metabolic effects of a low glycemic index

- diet. *American Journal of Clinical Nutrition*, 46: 968-975, 1987.
31. WHO: "Obesity: preventing and managing the global epidemic". WHO obesity technical report series No.894. WHO. Geneva, 2000.
32. Zhou BF;Co-operative meta analysis group of the working group on obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults- study on optimal cutoff points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Science*, 15: 83-96, 2002.
33. Ko GTC, Chan JC, Cockram CS, Woo J. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes* 23: 1136-1142, 1999.
34. Pan WH, Flegal KM, Chang HY, et al. Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks: implications for definitions of overweight and obesity for Asians. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79: 31-39, 2004.
35. Wang J, Thornton JC, Russell M et al. Asians have lower BMI but higher percent body fat than do Whites: comparison of anthropometric measurements. *American Journal of Clinical Nutrition*, 60: 23-28, 1994.
36. Wang J, Thornton JC, Burastero S, et al. Comparison for BMI and body fat percent among Puerto Ricans, Blacks, Whites and Asians living in the New York city area. *Obesity Research*, 4: 377-384, 1996.
37. Ko GTC, Tang J, Chan JCN, et al. Lower BMI cut-off value to define obesity in Hong Kong Chinese: an analysis based on body fat assessment by bioelectrical impedance. *British Journal of Nutrition*, 85: 239-242, 2001.
38. He M, Tan KCB, Li ETS, Kung AWC. Body fat determination by dual energy Xray absorptiometry and its relation to body mass index and waist circumferences. *Int J Obes*, 25: 748-752, 2001.
39. WHO expert Consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363: 157-163, 2004.
40. Snehalatha C, Viswanathan V, Ramachandran A. Cutoff values for normal anthropometric variables in Asian Indian adults. *Diabetes Care*, 26: 1380-1384, 2003.
41. Wildman RP, Gu D, Reynolds K, Duan X, He J. Appropriate body mass index and waist circumference cutoffs for categorization of overweight and central adiposity among Chinese adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80: 1129-1136, 2004.
42. Moon OR, Kim NS, Jang SM, Yoon TH, Kim SO. The relationship between body mass index and the prevalence of obesity-related diseases based on the 1995 National Health Interview Survey in Korea. *Obesity Reviews*, 3: 191-196, 2002.
43. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Deurenberg P. Elevated body fat percentage and cardiovascular risks at low body mass index levels among Singaporean Chinese, Malays and Indians. *Obesity Reviews*, 3: 209-215, 2002.
44. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J. Obes Relat Metab Disord*, 27: 232-237, 2003.
45. Duc Son LNT, Kunii D, Hung NTK, et al. Metabolic syndrome : prevalence and risk factors in the urban population of Ho Chi Minh City. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67: 243-250, 2005.

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）  
研究分担報告書

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—

研究分担者 島野 仁（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）

**研究要旨** 炭水化物/脂肪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の一つであるが、炭水化物/脂肪が糖尿病コントロールに及ぼす影響については研究間のばらつきが大きい。この影響を明らかにするために、2型糖尿病患者において異なる糖/脂質比の食事の影響を検討した論文のメタアナリシスを実施した。その結果、糖/脂質比の高い（1.7以上）食事において、空腹時インスリン、2時間血糖、2時間インスリン値はいずれも大きな上昇が見られることがわかった。また糖/脂質比の高い食事では、有意なトリグリセリド上昇やHDLコレステロール低下が観察された。さらにインスリン上昇は、若年、非肥満者を対象とした場合や、糖/脂質比が特に高い（3以上（すなわち、糖質60%以上かつ脂質20%以下））の食事介入をおこなった研究において大きいことがわかった。日本では高齢者を中心に高炭水化物食の食文化が根付いていることもあり、欧米と比較して、糖/脂質比を変えることは必ずしも容易ではないが、人種・文化的背景を考慮した適切な糖尿病食事療法の一助となるものと思われる。

**A. 研究目的**

世界で急増する2型糖尿病の治療の主目的は、脳梗塞や心臓病などの大血管合併症や、神経障害、網膜症、腎症の細小血管合併症予防であり、そのための糖、脂質代謝の改善（代謝コントロール）である。食事療法は、運動、薬物療法と並ぶ糖尿病治療の根幹であり、減量（肥満改善）を目的とした摂取エネルギー制限が最も重要である。

摂取エネルギー制限のうち、超低カロリーダイエット（Very low calorie diet: VLCD）に代表される極端なエネルギー制限は長期効果やリバウンドなどの点で問題がある。ある程度の摂取エネルギーを維持した上で、摂取エネルギーをコントロールする最も効果的な方法は、三

大栄養素（糖質、脂質、タンパク質）のうち、単位重量あたりエネルギー量が大きい脂質の摂取を抑えることである。糖尿病患者では、腎症に対する懸念からも高タンパク摂取を勧めることは難しい。したがって多くの場合、脂肪摂取制限は必然的にある程度の糖質摂取増加を伴う。

ところが、脂肪摂取量を減らして糖質摂取量を増やした（すなわち糖・脂質比の大きい）食事が、代謝コントロールにどのような影響があるかについては意見が分かれており、一定の総括がなされていない。しかも特に日本では、非肥満糖尿病患者が多いため、食事療法において糖・脂質比のような、摂取エネルギー制限以外の要素は非常に重要である。そこでメタアナリ

シスの手法を使って、2型糖尿病患者に対して、糖・脂質比の異なる2群の食事の代謝コントロールへの影響を比較した無作為化比較対照試験を系統的に探索し、糖・脂質比の高い食事が低い食事と比較して、血糖コントロールや血清脂質への影響がどのように異なるかを分析した。

## B. 研究方法

2型糖尿病を対象とし、糖・脂質比が異なるが、総摂取エネルギー、タンパク質、食物繊維の摂取には意図的な変化を加えていない2種の食事を無作為に処方し、少なくとも血中空腹時血糖、空腹時インスリン濃度の2つを検討した研究につき系統的探索を行った。電子検索により2007年までに出版された文献をすべて探索し、さらに、検討対象となった文献のreference listから関連文献を個別に検討した。代謝コントロール指標としては、空腹時血糖、空腹時インスリンのほか、グリコヘモグロビンA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)、総コレステロール (TC)、トリグセリド (TG)、LDL コレステロール (LDL)、HDL コレステロール (HDL)、血糖とインスリンの食後2時間値を用いた。各研究における効果は、介入前後の血中レベルの変化率 (%) における両群の違い (すなわち、糖・脂質比の高い食事群における効果から低い食事における効果を引いた数値) を計算することによりおこなった。ランダム効果モデルを用いて各研究の統合効果を推定した。

## C. 研究結果および D. 考察

19研究が本研究の解析対象となった。糖・脂質比の高い食事群の糖質の総エネルギーに占める比は51.73%であった (糖・脂質比1.7以上)。代謝コントロールの統合効果を分析す

ると (表1)、血糖コントロールについて、HbA<sub>1c</sub> や空腹時血糖への効果には両群に有意差が見られなかったものの、空腹時インスリンや血糖、インスリンの2時間値は、糖・脂質の高い食事でいずれも大きな上昇が見られることがわかった (表1)。また、脂質代謝について、TC や LDL-C レベルには、両群で有意差は見られなかったものの、糖・脂質比の高い食事は低い食事と比べ、有意な TG レベルの上昇や HDL-C レベルの低下が観察された (表1)。

さらに、各研究を分析し、どのような対象者や食事内容において糖・脂質比の高い食事が空腹時インスリンや TG を上昇させやすいかを検討した (表2)。その結果、比較的若年、非肥満者を対象としたり、糖・脂質比の高い食事群の中でも、糖・脂質比が特に高い (3以上 (すなわち、糖質60%以上かつ脂質20%以下)) の食事介入をおこなった研究において、大きなインスリン値上昇が見られることがわかった。一方 TG は、対象者や糖・脂質比とは無関係に単価不飽和脂肪酸の摂取を減らし、炭水化物摂取を増やした研究では、単純な糖・脂質比の変化のみの研究と比較して、TG 上昇効果が約2.2倍大きいことがわかった。一方、両群とも減量効果をとともに含めた介入を行った研究では、減量効果を含めていない研究と比べ、インスリン上昇効果においては影響がなかったものの、糖・脂質比の高い食事の TG 上昇効果が4-5分の1に抑えられることがわかった。

本研究の結果から、摂取エネルギー一定の条件下での単純な脂肪摂取制限と、代わりの糖質摂取増加は、HbA<sub>1c</sub> を変化させないものの、インスリン、TG レベルを上昇させ HDL レベルを低下させることから、2型糖尿病の基本的

病態であるインスリン抵抗性を高める可能性があることがわかった。また、これらの研究において観察された糖・脂質比の高い食事によるインスリンレベルの上昇は、糖・脂質比の特に高い食事（糖質 60%以上かつ脂質 20%以下）で特に大きいことから、食事によるインスリンレベルの上昇は糖・脂質比と密接にかかわりを持つことが推察される。一方、TG レベルの上昇には、単価不飽和脂肪の摂取の相対的低下や、減量介入を行わない食事が関連していることから、食事による TG の上昇を抑制するには、糖・脂質比よりも総摂取エネルギー制限や脂肪の中身（この研究で取り上げた単価不飽和脂肪酸は、オリーブ油やアーモンドなどに含まれる）といった要因がより重要であると考えられる。

#### E. 結論

本研究から提案される食事療法として、まず、低脂肪食によるインスリン上昇の弊害の少ない肥満者では、高脂肪食（脂質が総摂取エネルギーの 30%以上）の食事は控え、糖・脂質比よりも総エネルギーコントロールが優先される。一方、非肥満者のうち比較的若年者は、低

脂肪食に伴う高糖食の弊害が大きいと考えられるため、炭水化物量のコントロールが重要であり、脂質を糖質に置き換える食事（たとえばパンにバターをつける代わりにジャムを増やす）には注意が必要である。また、高 TG 血症や低 HDL 血症を伴う場合は、体重を適正範囲内で維持した上で単価不飽和脂肪の摂取が重要になるかもしれない。非肥満・比較的高齢者は、炭水化物の多い食事に留意する必要があるが、日本人高齢者では従来、高炭水化物食の食文化が根付いていることもあり、糖・脂質比を変化させることは必ずしも容易ではないが、個人の代謝状態に合わせて、適切に糖尿病治療の中に取り入れていけるとよいと考えられる。

#### 参考文献

Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*, in press.

表1 糖・脂質比の高い食事の低い食事と比較した代謝コントロールへの効果 (統合値)

	トライアルの数	変化率(%)
HbA <sub>1c</sub>	10	N.S.
空腹時血糖	22	N.S.
インスリン	22	**8.4
血糖食後 2 時間値	10	**10.3
インスリン食後 2 時間値	9	**12.8
TC	20	N.S.
TG	22	**13.4
HDL	20	**5.6
LDL	16	N.S.

N.S.: 非有意; \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$

(表2) 代謝コントロールの効果に影響する研究デザインの分析

研究デザイン		トライアルの数	インスリン変化率	効果の違い	トライアルの数	TG変化率	効果の違い
平均年齢 55 歳	未満	10	17.2	**	10	12.7	
	以上	11	1.7		11	15.1	
平均 BMI 28.0 kg/m <sup>2</sup>	未満	12	18.2	**	12	12.5	
	以上	10	0.3		10	15.1	
糖・脂質比 3 以上 (または糖質 60% かつ、脂質 20%以下)	Yes	8	17.1	**	8	9.3	
	No	14	2.9		14	16	
単価不飽和脂肪摂取 減量との組み合わせ	あり	11	5.2		11	21	*
	なし	11	11.8		11	9.4	
体重減少介入	含む	4	12.5		4	4	**
	含まない	18	6.9		18	17.9	

\*, \*\*は 2 層間で介入効果に有意な違いが見られることを示す。\*:  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, Kato T, Kumadaki S, Inoue N, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Yamada N, Shimano H. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *J Lipid Res.* 2008 Dec;49(12):2524-34.
2. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb.* 2008 Jun;15(3):116-21.
3. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hasty AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. *Diabetes.* 2008 Sep;57(9):2382-92.
4. Cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, is involved in adipocyte differentiation and hypertrophy, linking to obesity, and insulin resistance. Inoue N, Yahagi N, Yamamoto T, Ishikawa M, Watanabe K, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Hasty AH, Toyoshima H, Yamada N, Shimano H. *J Biol Chem.* 2008 Jul 25;283(30):21220-9.
5. Kumadaki S, Matsuzaka T, Kato T, Yahagi N, Yamamoto T, Okada S, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Mouse Elovl-6 promoter is an SREBP target. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Jan 28; [Epub ahead of print]
6. Okada S, Kobayashi K, Ishikawa M, Inoue N, Yamada N, Shimano H. Abdominal Irradiation Ameliorates Obesity in ob/ob Mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):123-30.
7. Diraison F, Ravier MA, Richards SK, Smith RM, Shimano H, Rutter GA. SREBP1 is required for the induction by glucose of pancreatic beta-cell genes involved in glucose sensing. *J Lipid Res.* 2008 [Epub ahead of print]
8. Park HJ, Georgescu SP, Du C, Madias C, Aronovitz MJ, Welzig CM, Wang B, Begley U, Zhang Y, Blaustein RO, Patten RD, Karas RH, Van Tol HH, Osborne TF, Shimano H, Liao R, Link MS, Galper JB. Parasympathetic response in chick myocytes and mouse heart is controlled by SREBP. *J Clin Invest.* 2008 Jan



2:118(1):259-271

9. Ishigaki N, Yamamoto T, Shimizu Y, Kobayashi K, Yatoh S, Sone H, Takahashi A, Suzuki H, Yamagata K, Yamada N, Shimano H. Involvement of glomerular SREBP-1c in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Oct 16; [Epub ahead of print]
10. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Kato T, Atsumi A, Yamamoto T, Inoue N, Ishikawa M, Okada S, Ishigaki N, Iwasaki H, Iwasaki Y, Karasawa T, Kumadaki S, Matsui T, Sekiya M, Ohashi K, Hasty AH, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Yatoh S, Sone H, Toyoshima H, Osuga J & Yamada N Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2007 Nov;13(10):1193-1202. Epub 2007 Sep 30.
11. 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 JI, Shimano H. In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Nov 16;363(2):329-35. Epub 2007 Sep 6.
12. Ohgaki S, Iida K, Yokoo T, Watanabe K, Kihara R, Suzuki H, Shimano H, Toyoshima H, Yamada N. Identification of ISG12b as a Putative Interferon-inducible Adipocytokine which is Highly Expressed in White Adipose Tissue. *J Atheroscler Thromb.* 2007 Sep;14(4):179-84. Epub 2007 Aug 14.
13. Nakakuki M, Shimano H, Inoue N, Tamura M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Toyoshima H, Sato R, Yamada N. A transcription factor of lipid synthesis, sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1a causes G(1) cell-cycle arrest after accumulation of cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitors. *FEBS J.* 2007 Aug 21;274(17):4440-4452. Epub 2007 Jul 27
14. Kodama S, Shu M, Saito K, Murakami H, Tanaka K, Kuno S, Ajisaka R, Sone Y, Onitake F, Takahashi A, Shimano H, Kondo K, Yamada N, Sone H. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. *Intern Med.* 2007; 46(14):1071-7. Epub 2007 Jul 17.
15. de Preux AS, Goosen K, Zhang W, Sima AA, Shimano H, Ouwens DM, Diamant M, Hillebrands JL, Rozing J, Lemke G, Beckmann JS, Smit AB, Verheijen MH, Chrast R. SREBP-1c expression in Schwann cells is affected by diabetes and nutritional status. *Mol Cell Neurosci.* 2007 Aug;35(4):525-34.
16. 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 JI, Shimano

- H. Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) -1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. *J Lipid Res.* 2007 Jul;48(7):1581-91.
17. Okada S, Kobayashi K, Ishikawa M, Inoue N, Yamada N, and Shimano H. Abdominal irradiation ameliorates obesity in ob/ob mice. *J Clin Biochem Nutr* 40: 123-30 Mar 2007
18. Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Miao S, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2007 May;30(5):1286-8.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）。
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
- その他

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

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

研究分担者 山下静也（大阪大学医学部附属病院 循環器内科 病院教授）

研究要旨

高中性脂肪血症の発症に関与する食後高脂血症は動脈硬化性疾患の危険因子であるが有効な治療薬は見出されていない。新規に開発された小腸コレステロール吸収阻害薬ezetimibeの食後高脂血症に対する有効性についてIIb型高脂血症患者10名で検討した。2カ月間投与前後に脂肪負荷試験を行った。投与後空腹時TG、apoB-48およびRemL-C濃度が低下しVLDLおよびLDL粒子の減少がみられた。脂肪負荷後TG、FFA、apoB-48およびRemL-C値のピークが抑制されカイロミクロン濃度が著明に低下していた。以上の結果はezetimibe投与により食後の小腸由来カイロミクロンの蓄積が抑制され、さらにVLDL、LDLの蓄積も抑制される。これらの脂質profileの改善が動脈硬化惹起性の抑制につながると考えられた。

共同研究者

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学講座 増田大作

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 石神真人

A. 研究目的

脂質異常症（高脂血症）の中でも高LDLコレステロール（LDL-C）血症および高中性脂肪（TG）血症はそのいずれも動脈硬化性疾患の危険因子である。これらの脂質異常症の治療は主として前者がスタチン系薬剤、後者がフィブラート系薬剤によって行われており、その高値の改善及び動脈硬化性疾患の発症抑制に有効であることが数多くの研究で証明されている。しかしながら、その双方を同時に合併するIIb型高脂血症に対する治療は、両者の併用による副作用などの問題から十分検討されていないのが現状である。

一方、メタボリックシンドロームの患者に特徴的な脂質異常症として、高TG血症または低HDL-C血症、高レムナントリポ蛋白血症、small dense LDL、食後高脂血症がある。特に、食後高脂血症は従来冠動脈疾患との関連性が報告されてい

る。この食後高脂血症では食事負荷後に、TGリッチリポタンパクのクリアランス低下などにより血清TG値の著しい上昇、レムナントリポ蛋白粒子の増加がみられ、その結果、動脈硬化性疾患の発症リスクが増加すると考えられている。しかしながら、この食後高脂血症に対する治療もまだ十分に検討されておらず、未だに適切な治療薬がないのが現状である。

近年、小腸におけるコレステロールの吸収に関与するトランスポーターとしてNPC1L1(Niemann Pick C1 like 1)が同定され、これを阻害する薬剤Ezetimibeが開発された。小腸におけるコレステロール吸収阻害により肝臓内のコレステロールプールを減少させることにより、LDL受容体の合成亢進を介して、高LDL-C血症を改善させる（治験時データにおいて投与によりLDL-Cが18%低下）。Ezetimibeは高LDL-C血症に加えて高TG血症（空腹時TGが150mg/dl以上）を有する

IIb型患者において、空腹時TG値も低下させる効果も持つ (-17%) ことから、EzetimibeはIIb型高脂血症の患者において空腹時の脂質データの改善に有効である可能性が推察される。また、IIb型高脂血症患者では食後高脂血症がしばしば認められることから、今回我々はIIb型高脂血症患者に対し、ezetimibe投与が空腹時及び食後の脂質代謝に如何なる影響を与えるかについて検討した。

#### (倫理面への配慮)

大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認され(平成19年12月14日付承認番号07176)、測定データ及び生体材料は匿名化され研究終了時に破棄された。被験者に不利益が生じた場合には同意撤回および相談可能とした。

#### B. 研究方法

同意の得られたIIb型高脂血症患者10名に対し、2カ月間ezetimibe 10mgを投与し、その前後で脂肪負荷試験(終夜絶食後、脂肪30 g/m<sup>2</sup>体表面積を経口摂取)を行い、空腹時及び食後に採血を行い以下の項目を測定した。

1. TC, TG, 遊離脂肪酸FFA (酵素法)
2. LDL-CおよびapoB-100 (直接法)
3. ApoAI, AII, B, CII, CIIIおよびapoE (免疫比濁濁法)
4. apoB-48 (sandwich ELISA法)
5. remnant lipoprotein cholesterol (RemL-C homogenous assay法)
6. Lipoprotein profile (HPLC法によるTC, TG濃度測定)

#### C. 研究結果

表1 エゼチミブ投与前後の空腹時リポ蛋白・アポ蛋白レベルに及ぼす影響

		before	after	p value
TC	(mg/dl)	236 ± 44	197 ± 27	0.003
TG	(mg/dl)	212 ± 63	180 ± 58	0.028
LDL-C	(mg/dl)	158 ± 35	126 ± 23	0.004
HDL-C	(mg/dl)	50 ± 13	49 ± 14	0.118
FFA	(μEq/L)	521 ± 183	497 ± 184	0.313
RemL-C	(mg/dl)	17.2 ± 7.8	13.4 ± 5.9	0.031
apoAI	(mg/dl)	135.8 ± 22.0	132.1 ± 22.4	0.055
apoAII	(mg/dl)	29.9 ± 5.8	28.0 ± 4.1	0.065
apoB	(mg/dl)	121.7 ± 19.5	102.5 ± 13.0	0.002
apoB-48	(μg/ml)	10.4 ± 12.6	8.4 ± 11.7	0.015
apoCII	(mg/dl)	4.9 ± 2.7	3.7 ± 1.6	0.052
apoCIII	(mg/dl)	10.9 ± 3.7	9.3 ± 2.3	0.046
apoE	(mg/dl)	6.0 ± 1.2	5.2 ± 1.1	0.047

図1. Ezetimibe投与前後での脂肪負荷後のTGレベルの推移

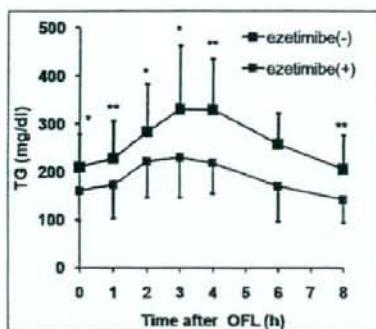


表1に示したように、Ezetimibe投与により空腹時TC, LDL-C, apoB濃度のみならず、TG, apoB-48, RemL-C濃度が低下した。HPLC解析ではEzetimibeの投与によりVLDLおよびLDL分画のTC・TG濃度の低下がみられた。

さらに、脂肪負荷試験の結果を図1に示す。脂肪負荷後では、投与前に認められたTG, FFA, apoB-48およびRemL-Cの食後濃度上昇(AUC)がEzetimibe投与により著明な低下を示した(AUC-TG: 2167 ± 649から1519 ± 488 mg/dl 8h, p=0.023, AUC-FFA: 6822 ± 1475から5676 ± 1267 μEq/L 8h, p=0.018, AUC-RemL-C: 130 ± 82から85 ± 67 mg/dl 8h, p=0.022, AUC-apoB-48: 136 ± 114から92 ± 76 μg/ml, p=0.039)。

HPLCによる解析(図2)では、脂肪負荷4時間後のカイロミクロン(CM)、VLDL分画におけるTC, TG濃度のいずれもezetimibe投与後には有意に抑制されていた。しかし、脂肪負荷に伴う脂質の増加量である空腹時と負荷4時間後の濃度差をみると、VLDL分画には有意差はなく、カイロミクロン分画においてTC濃度、TG濃度のいずれも有意に低下していた(ΔCM-C: 0.56 ± 0.25から0.21 ± 0.11 mg/dl, p=0.0008, ΔCM-TG: 9.74 ± 5.37から4.36 ± 2.34 mg/dl, p=0.017)。

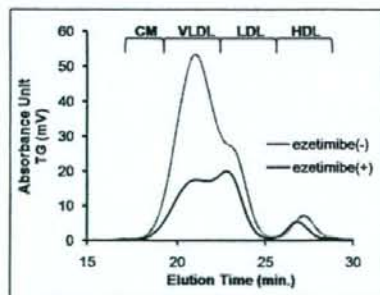


図2. HPLCによるEzetimibe投与の前後での脂肪負荷4時間後のリポ蛋白像の比較