

200825010A

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

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に  
関する総合的研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 下方浩史

平成 21 年(2009 年)3月

# 内 容

## I. 総括研究報告

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

研究代表者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

## II. 分担研究報告

1. 一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

研究分担者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

2. 一般地域住民における内臓肥満と動脈硬化促進に関する研究

研究分担者 国立長寿医療センター研究所長期縦断疫学研究室長

安藤富士子

3. 新しい動物モデルを用いての内臓肥満および動脈硬化発症メカニズムの解明

研究分担者 中部大学生命健康科学部生命医科学教授

山下 均

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## V. モノグラフ

# I . 総括研究報告書

総括研究報告書

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

研究代表者 下方 浩史

国立長寿医療センター疫学研究部長

研究要旨 肥満、特に内臓肥満は生活習慣病の重要な要因である。その発生要因、機序、遺伝素因を明らかにするため、動物実験による基礎研究とヒトを対象とした臨床疫学研究による総合的検討を実施した。基礎研究では UCP1-KO マウスと ApoE-KO マウスの交配により動脈硬化に耐性を示す ApoE/UCP1-DKO マウスを作出した。DKO マウスでは UCP1 が欠損するにもかかわらず、褐色脂肪組織に新しい脂質代謝機構が誘導されることが明らかとなった。一般住民を対象とした6年間の縦断的解析では内臓肥満が運動、特に歩数と関連していることが示された。また内臓肥満は男性の総頸動脈プラーク、頭部 MRI でのラクーナ、女性の総頸動脈プラーク、眼底動脈硬化所見、心電図虚血性変化と有意に関連していた。内臓肥満による動脈硬化の促進度は年齢差として2~6歳であった。

下方浩史:国立長寿医療センター研究所  
疫学研究部長

山下 均:中部大学生命健康科学部教授

安藤富士子:国立長寿医療センター長期  
縦断疫学研究室長

#### A. 研究目的

本研究では多数の一般住民を対象として、内臓肥満とその要因の解明、動物実験による内臓肥満および動脈硬化を引き起こすメカニズムの解明を目指す。

我が国の死因の約 1/3 を占める心血管疾患の発症の背景には内臓肥満と、それ

によって引き起こされる血圧高値、耐糖能障害、脂質代謝異常などがある。これらは虚血性心疾患、脳血管障害等の危険因子として注目されているが、その一方で早期からの介入により、予後を大きく改善しうるということが報告されている。したがって、①内臓肥満となりやすいハイリスク群を早期に同定すること、②内臓肥満をきたす要因を明らかにすること、③内臓肥満によって特に脳血管障害、虚血性心疾患を起こしやすいハイリスク群を同定することは、積極的な運動、栄養などの生活指導や服薬治療といった介入を



集中的・効率的に進める上で極めて重要である。

日本人の男性では肥満、特に内臓肥満が増加し、糖尿病、高血圧症、高脂血症の患者数が増加している。さらに、これらの基礎病態から引き起こされる虚血性心疾患や脳血管障害は、慢性的に進行し日常生活に大きな支障となることが多い。日本人ではBMIが25を超える程度の肥満でもこうした動脈硬化性の疾患のリスクになることが知られており、肥満、特に内臓肥満の実態を明らかにして、その予防法、治療法を明らかにしていく必要がある。

## B. 研究方法

### ①臨床疫学研究

「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」第2次調査から第5次調査までに参加した40-88歳の無作為抽出された中高年地域住民男性1,631名、女性1,622名(延べ測定回数9,398回、男性4,725回、女性4,673回)を対象とした。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

### ②基礎研究

#### 1) 動物実験

ApoE-KOマウスとUCP1-KOマウスとの交配によりApoEヘテロ/UCP1ヘテロマウスを作製した後、ApoEヘテロ/UCP1ヘテロマウスの雌雄を交配することによりApoE/UCP1-DKOマウスを作製した。DKOマウス、ApoE-KOマウス、野生型マウスを標準食(CE-2,日本クレア)で2ヶ月齢まで飼育した後、高

脂肪食(CE-2+粉末牛脂20%)でさらに2ヶ月間飼育を行ない体重と摂食量を経時的に測定した。また、高脂肪食投与前、1ヶ月後、および2ヶ月後に血液を採取した。4ヶ月齢においてマウスを屠殺し、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、肝臓、心臓、大動脈、骨格筋などの組織の採取を行った。

#### 2) 血液生化学的解析

採取した血液から調製した血清を用いて、中性脂肪、遊離脂肪酸、総コレステロール量を市販の測定試薬(トリグリセライドEテスト,NEFA Cテスト,コレステロールEテスト,和光純薬)を用いて測定した。また、レプチンとインスリンレベルについても市販のELISAキット(Ultrasensitive Insulin ELISA, Mercodia社; Leptin Enzyme Immunoassay kit, Cayman社)を用いて測定した。

#### 3) 組織病理解析

ホルマリン固定した大動脈について組織切片を作製し、Oil Red-O染色により動脈硬化の進展を調べた。

#### 4) 遺伝子発現解析

各組織をTrizol試薬でホモジナイズし、総RNA分画を調製した。次に、逆転写酵素を用いてRNA分画からcDNAを作製し、脂質代謝や糖代謝に係わる遺伝子群(UCPs, FABPs, PPARsなど)の発現を定量PCR法により測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、国立

長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。動物実験に関しては、中部大学実験動物教育研究センターに設置される実験動物委員会の承認を得、動物使用の倫理規定に従って実験を行った。

## C. 研究結果

### ①臨床疫学研究

#### 1) 一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

内臓肥満と食品摂取量喫煙と内臓脂肪との関連については、男女ともに一部の食品、栄養素で摂取量と内臓肥満のリスクとの間に有意な関連が認められたが、関連は強いものではなかった。

喫煙に関しては女性では内臓肥満のリスクへの影響はなかったが、男性では禁煙をした者で内臓肥満のリスクが高くなっていった ( $p < 0.001$ )。アルコールは男女ともに内臓肥満のリスクとの関連は認められなかった。運動に関しては男性では総運動量 ( $p < 0.001$ )、一日歩数 ( $p < 0.001$ ) が有意に内臓肥満のリスクを低下させていた。女性では一日歩数のみが内臓肥満のリスクを低下させていた ( $p < 0.001$ )。

食品、栄養素、アルコール、喫煙、運動、年齢のすべてを入れたモデルでは男女ともに年齢が内臓肥満のリスクであり ( $p < 0.001$ )、男性で禁煙 ( $p < 0.01$ ) が内臓肥満のリスクとなっていた。予防因子としては一日歩数のみが男女とも内臓肥満予防の強い要因となっていた ( $p < 0.001$ )。

内臓肥満を予防するためには一日にど

のくらいの歩数が必要かを検討した。6年間の追跡による一日歩数と内臓肥満のリスクを推定した結果では、6千歩未満、6千歩以上1万歩未満では内臓肥満のリスクに差はなかったが、1万歩以上ではリスクが明らかに下がっていた。

歩行の効果には個人差があると考えられる。そこで224種類の候補遺伝子多型について網羅的に内臓肥満のリスクを低下させる歩行の効果に差があるかどうかを検討した。その結果、Glutathione peroxidase 1 (GPX1) 遺伝子多型で強い影響が認められた。

#### 2) 一般住民における内臓肥満と動脈硬化促進に関する研究

初回検査時では、内臓肥満群は男女とも、平均年齢が有意に高く、すべての動脈硬化指標に関して有所見率が有意に高かった。

総頸動脈プラークの有無に関しては男女とも内臓肥満と有意な関係が認められ、男性では内臓肥満による総頸動脈プラークのリスクのOdds比は1.288 (95%信頼区間 1.099-1.510,  $p = 0.0018$ )、女性では1.422 (1.149-1.759,  $p = 0.0012$ )であった。男性で総頸動脈プラークの有病率が50%となるのは、内臓肥満(-)群では78歳であるのに対して、内臓肥満(+)群では74歳で4歳の差が認められた。同様に女性で総頸動脈プラーク有病率が10%となるのは、内臓肥満(-)群では65歳、内臓肥満(+)群では60歳と5歳の差が認められた。

眼底動脈硬化所見は女性で有意な結果が得られ、内臓肥満群では動脈硬化所見を示すリスクが高かった(Odds比1.455,



1.170-1.811,  $p=0.0008$ ).

脳梗塞全体では内臓肥満の関連は有意ではなかったが、動脈硬化との関連がより強いラクーナでは、男性において有意な結果が得られ、内臓肥満群ではラクーナを示すリスクが高かった (Odds 比 1.213, 1.004-1.466,  $p=0.0455$ )。心電図虚血性変化は女性で有意な結果が得られ、内臓肥満があると虚血性変化が見られる Odds 比は 1.251 (1.015 -1.542,  $p=0.0358$ ) であった。

## ②基礎研究

1) 野生型マウス、ApoE-KO マウス、DKO マウスに高脂肪食を2ヶ月間投与した結果、摂食量に差はなかったが DKO マウスで有意に高い体重増加が観察された。しかし、この体重増加は主に褐色脂肪を含む皮下脂肪量の増加に起因し、内臓脂肪量は DKO マウスでは減少する傾向であることが判明した。加えて、ApoE-KO マウスで上昇した血中脂質量については、驚くべきことに DKO マウスでは中性脂肪と遊離脂肪酸レベルは野生型マウスのレベルに改善され、総コレステロールの上昇も強く抑制されていることが明らかとなった。また、血清レプチン濃度には3群で差は認められなかったが、インスリン濃度は DKO マウスでは ApoE-KO マウスに比べて低い傾向が観察された。

2) 大動脈の病理解析から DKO マウスでは動脈硬化巣が ApoE-KO マウスに比べて有意に縮小しており、血中脂質パラメータの改善を裏付けるものと思われた。これらの結果から、DKO マウスでは摂取した脂質を皮下脂肪や骨格筋などに取込

み利用する未知のメカニズムが強く誘導されて動脈硬化の進展を抑制したものと予想された。

3) 肝臓、骨格筋、白色脂肪組織、褐色脂肪組織におけるエネルギー代謝に関連する遺伝子の発現について解析した結果、肝臓、骨格筋、白色脂肪組織における遺伝子の発現には、3群においてほとんど差が認められなかった。しかしながら、DKO マウスの褐色脂肪組織において UCP2, FABP3, FABP5, CPT1 などの発現が2~4倍に上昇していることが明らかとなった。

## D. 考察

患者やボランティア集団ではなく地域に住む一般住民から内臓肥満に関する実態や要因に関する基礎的データを網羅的に得られたことは、内臓肥満に予防に関しての重要な資料となろう。

無作為抽出された中高年地域住民を対象に、内臓肥満に関わる生活習慣の要因について、運動、喫煙、飲酒、栄養などの要因と腹部 CT で判定された内臓肥満のリスクとの関連を6年間の縦断的データによる網羅的な検討で明らかにした。

栄養や飲酒などの生活習慣との関連についてはっきりとした結果は得られなかったが、内臓肥満が運動、特に歩数と関連していることが示された。また、歩行の効果には遺伝子多型で示されるような体質の差があり、特定の遺伝子多型を持つ人では、さらに一層、歩行が有用であった。また禁煙することで急激な体重増加をきたすことが多いが、男性ではこの体重増加が内臓脂肪の蓄積につながり、

内臓肥満となる可能性が示された。禁煙は必要ではあるが、体重増加を来さないように留意しての禁煙指導が必要であることがわかった。

内臓肥満からの動脈硬化への進展に関しては、内臓肥満は膜性動脈、小動脈や最小動脈の動脈硬化と有意に関連していた。しかし、Odds 比はいずれも 1.5 未満であり、また動脈硬化の促進度も年齢差として 2~6 歳であった。

いわゆるメタボリックシンドロームは、内臓肥満に血圧、脂質、糖代謝のいずれか 2 つが基準値以上であることを求めている。すなわち内臓肥満だけでなく、その他のリスクが重積することが動脈硬化性疾患のリスクとなることを示唆しており、今回の結果からも内臓肥満だけでは、動脈硬化性疾患のリスク予知因子としての感度は不十分であると考えられた。今後、重積するリスクファクターの質と量（カットポイント）についてさらに検証する必要がある。

基礎的研究では、ApoE/UCP1-DKO マウスの検討から、非常に興味ある事実が明らかとなってきた。すなわち、当初この DKO マウスは内臓肥満と動脈硬化を発症するモデルマウスになることを期待して作製された。これは、ApoE-KO マウスが動脈硬化を発症するが肥満になり難い (Diabetes, 56:24-33, 2007) のに対して、UCP1-KO マウスは加齢と共に食事誘導性肥満となること (Aging Cell, 4:147-155, 2005) や、UCP1 発現を骨格筋で誘導した ApoE-KO マウスにおいて高脂肪食による体重増加と動脈硬化の進展が強く抑制される (Cell Metab.

6:497-505, 2007) という報告などから予想されたものであった。しかし実際は、予想に反して DKO マウスは動脈硬化に対して耐性を示すことが明らかとなった。その理由は今のところ不明であるが、UCP1-KO マウスで誘導される UCP1 非依存性の未知のエネルギー代謝機構が ApoE 欠損下ではさらに強化されて脂質の代謝回転が亢進した結果、通常の ApoE-KO マウスでみられる動脈硬化の進展を阻害した可能性が考えられる。

この未知のエネルギー代謝機構の中心として褐色脂肪組織が働いていることが遺伝子発現の解析から示唆された。すなわち、DKO マウスの褐色脂肪組織では FABP3 や FABP5 の作用により脂肪酸の取込みが上昇すると同時に、UCP2 や CPT1 などが脂肪酸の  $\beta$  酸化を強く促進し、過剰の脂質を燃焼して消費していることが予想される。強力な熱産生/エネルギー消費作用をもつ UCP1 が欠損した褐色脂肪組織に新たなエネルギー消費メカニズムが誘導されることは、全く予想外であると同時に、褐色脂肪組織のエネルギー代謝における重要性を強く示唆するものと考えられる。

昨年度までの検討から、FABP3 がインスリン抵抗性の改善に働く可能性を報告した。今回明らかとなった DKO マウスの褐色脂肪組織における FABP3 の発現上昇は、動脈硬化の進展に係わるインスリン抵抗性の改善にも寄与していることも期待される。いずれにしろ、動脈硬化に耐性を示す動物モデルは少なく、そのメカニズムの解明は動脈硬化の新しい予防法につながることを期待される。DKO



マウスの動脈硬化耐性についてさらに詳細に検討し、その分子基盤を明らかにしていきたい。

なし

### 3. その他

なし

#### E. 結論

食事、栄養、飲酒、喫煙、運動などの生活習慣と内臓肥満とのスクリーニング解析で有意な関連が得られた要因を投入した多変量モデルで、内臓肥満の発症には男女ともに加齢、身体活動量の低下のみが関連しており、内臓肥満の予防のためには一日一万歩以上歩くことが最も有用であることが分かった。内臓肥満と動脈硬化との関連については、内臓肥満者では膜性動脈、小動脈、最小動脈の動脈硬化が有意に早く、強く進行することが明らかになった。

基礎研究では UCP1-KO マウスと ApoE-KO マウスの交配により動脈硬化に耐性を示す ApoE/UCP1-DKO マウスを作出した。DKO マウスでは UCP1 が欠損するにもかかわらず、褐色脂肪組織に新しい脂質代謝機構が誘導されることが明らかとなった。このメカニズムの解明は、新しい動脈硬化の予防法や治療法につながるものと期待される。

#### F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

#### G. 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

## Ⅱ. 分担研究報告書



分担研究報告書

一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

研究分担者 下方 浩史

国立長寿医療センター疫学研究部長

研究要旨 本研究の目的は、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、腹部 CT での内臓脂肪面積によって求めた内臓脂肪蓄積に影響を与える栄養や運動、喫煙などの生活習慣の影響を6年間の追跡データで明らかにし、内臓肥満を予防するための最も有用な予防法を明らかにすることである。食事、栄養、飲酒、喫煙、運動などの生活習慣と内臓肥満とのスクリーニング解析で有意な関連が得られた要因を投入した多変量モデルで、内臓肥満の発症には男女ともに加齢、身体活動量の低下のみが関連しており、内臓肥満の予防のためには一日一万歩以上歩くことが最も有用であることが分かった。

A. 研究目的

我が国の死因の約 1/3 を占める心血管疾患の発症の背景には内臓肥満と、それによって引き起こされる血圧高値、耐糖能障害、脂質代謝異常などがある。これらは虚血性心疾患、脳血管障害等の危険因子として注目されているが、その一方で早期からの介入により、予後を大きく改善しうるということが報告されている。したがって

①内臓肥満となりやすいハイリスク群を早期に同定すること

②内臓肥満をきたす要因を明らかにすること

③内臓肥満によって特に脳血管障害、虚血性心疾患を起こしやすいハイリスク群を同定することは、積極的な運動、栄

養などの生活指導や服薬治療といった介入を集中的・効率的に進める上で極めて重要である。

本研究の目的は、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、内臓脂肪蓄積に影響を与える栄養や運動、喫煙などの生活習慣の影響を6年間の追跡データで明らかにし、内臓肥満を予防するための最も有用な予防法を明らかにすることである。

B. 研究方法

1. 対象

「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」第2次調査から第5次調査までに参加した40・88歳の無作為抽出された中高年地

表 1. 性別、年齢別の対象者の分布

人数	40～49 歳	50～59 歳	60～69 歳	70～79 歳	80 歳以上	計
男性	525	361	320	402	23	1,631
女性	529	317	332	420	24	1,622
計	1,054	678	652	822	47	3,253

域住民男性 1,631 名、女性 1,622 名（延べ測定回数 9,398 回、男性 4,725 回、女性 4,673 回）を対象とした（表 1）。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

## 2. 測定項目

### ①喫煙習慣

自記式の間診調査票にて喫煙の有無を、「喫煙」、「禁煙した」、「喫煙したことがない」の 3 段階に分けた。

### ②飲酒習慣

面接による摂取頻度調査で、過去 1 年間の平均的なアルコール摂取量を推定した。飲酒量は各種酒類の摂取頻度から純エタノール摂取量に換算した。

### ③栄養調査

秤量法による 3 日間の栄養調査に、使い捨てカメラによる記録を加えて調査を行った。栄養素摂取量の計算は、5 訂補の食品成分表を用いた。

### ④身体活動量調査

モーションカウンタの 1 週間装着による歩数計測および職業別のタイムスタディによる余暇身体活動量、総身体活動量

を用いた。

### ⑤内臓脂肪

臍の高さで撮影した腹部 CT 像を用いて FatScan N2 system により、皮下脂肪領域面積および腹腔内脂肪面積（内臓脂肪面積）を計測した。内臓脂肪面積が 100cm<sup>2</sup> 以上を内臓肥満とした。

## 3. 解析方法

6 年間の縦断的なデータを用いて、内臓肥満との関連因子について、一般化推定方程式 (Generalized estimation equation, GEE) にて、年齢及び前回測定値の影響を調整して解析を行った。解析には SAS リリース 9.13 を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、調査の対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

## C. 研究結果

内臓肥満と食品摂取量喫煙と内臓脂肪との関連については、男女ともに一部の食品で摂取量と内臓肥満のリスクとの間



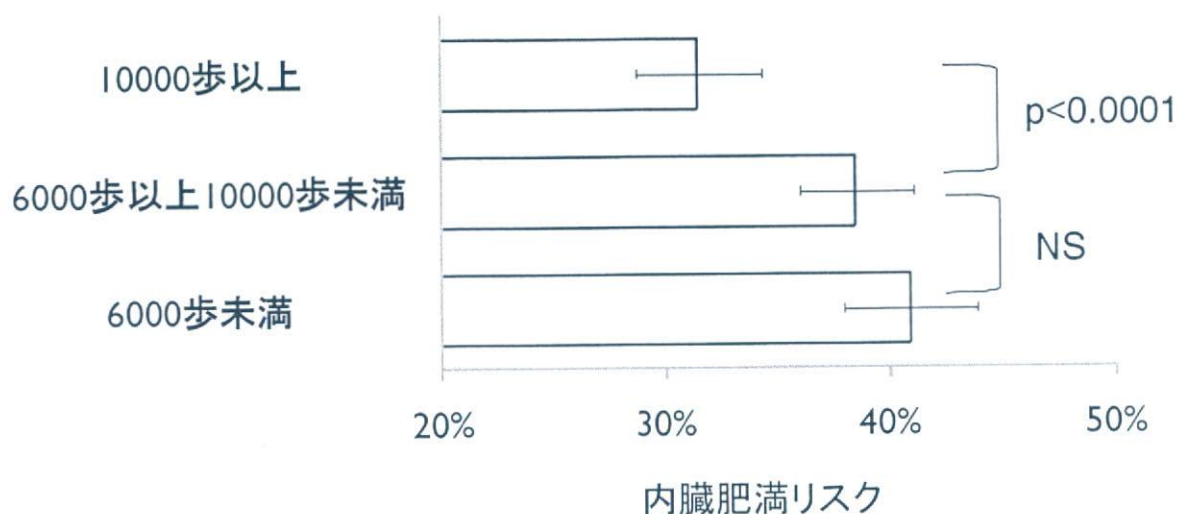


図1.歩数と内臓肥満のリスク

6年間の追跡による歩数と内臓肥満のリスク（60歳男性での推定値）

に有意な関連が認められたが、関連は強いものではなかった。栄養素摂取量については男性で多価不飽和脂肪酸総量が、女性ではn 3系多価不飽和脂肪酸が内臓肥満のリスクを高めていたが、やはりその影響は強いものではなかった。

喫煙に関しては女性では内臓肥満のリスクへの影響はなかったが、男性では禁煙をした者で内臓肥満のリスクが高くなっていった ( $p < 0.001$ )。アルコールは男女ともに内臓肥満のリスクとの関連は認められなかった。運動に関しては男性では総運動量 ( $p < 0.001$ )、一日歩数 ( $p < 0.001$ ) が有意に内臓肥満のリスクを低下させていた。女性では一日歩数のみが内臓肥満のリスクを低下させていた ( $p < 0.001$ )。

食品、栄養素、アルコール、喫煙、運動、年齢のすべてを入れたモデルでは男女ともに年齢が内臓肥満のリスクであり ( $p < 0.001$ )、男性で禁煙 ( $p < 0.01$ ) が内

臓肥満のリスクとなっていた。予防因子としては一日歩数のみが男女とも内臓肥満予防の強い要因となっていた ( $p < 0.001$ )。

内臓肥満を予防するためには一日にどのくらいの歩数が必要かを検討した。図1は6年間の追跡による一日歩数と内臓肥満のリスクを60歳男性で推定した結果を示している。6千歩未満、6千歩以上1万歩未満では内臓肥満のリスクに差はなかったが、1万歩以上ではリスクが明らかに下がっていた。

歩行の効果には個人差があると考えられる。そこで224種類の候補遺伝子多型について網羅的に内臓肥満のリスクを低下させる歩行の効果に差があるかどうかを検討した。その結果、Glutathione peroxidase 1 (GPX1) 遺伝子多型で強い影響が認められた。図2に60歳男性でのGPX遺伝子のCC多型とCT/TT多型

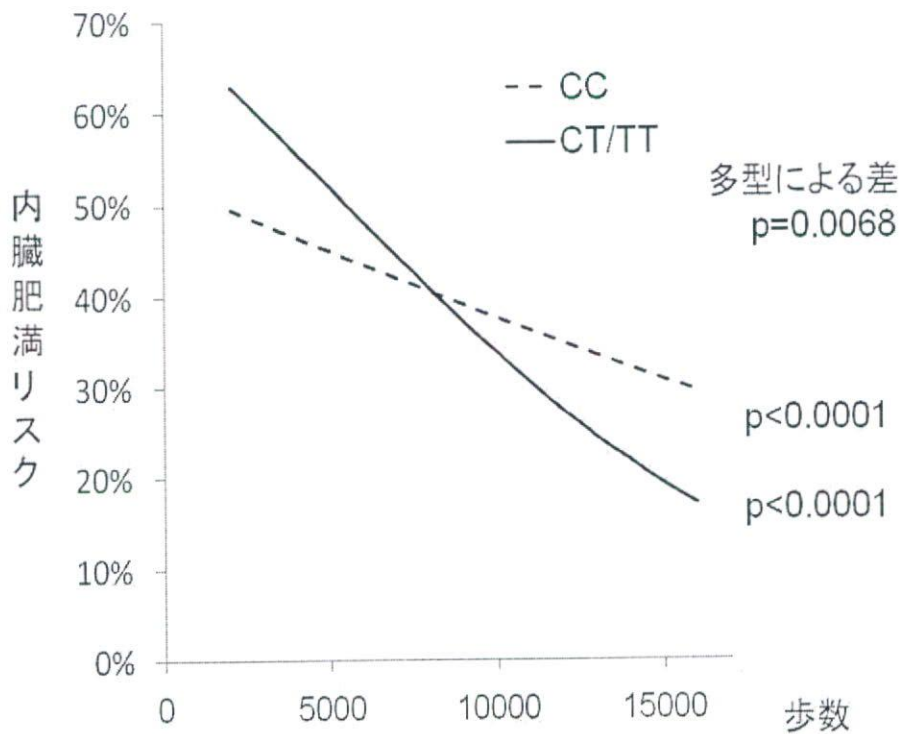


図 2. Glutathione peroxidase 1 多型による内臓肥満と一日歩数との関連の比較  
6年間の追跡による歩数と内臓肥満のリスクの60歳男性での推定  
※特許と今後関連する可能性があるため変異部位は明示していない。

の内臓肥満リスクと一日の歩数の影響を示す。どちらの多型でも歩数が増えれば内臓肥満のリスクは有意に低下する ( $p < 0.0001$ ) が、その影響は CT/TT 多型の方が有意に強かった ( $p = 0.0068$ )。どちらの多型を持つ人でも歩行をすることで内臓肥満を防ぐ効果があるが、CT/TT 型を持つ人では、その効果がより一層強いことがわかった。

#### D. 考察

無作為抽出された中高年地域住民を対象に、内臓肥満に関わる生活習慣の要因について、運動、喫煙、飲酒、栄養などの要因と腹部 CT で判定された内臓肥満のリスクとの関連を6年間の縦断的デー

タによる網羅的な検討で明らかにした。

栄養や飲酒などの生活習慣との関連についてははっきりとした結果は得られなかったが、内臓肥満が運動、特に歩数と関連していることが示された。また、歩行の効果には遺伝子多型で示されるような体質の差があり、特定の遺伝子多型を持つ人では、さらに一層、歩行が有用であった。また禁煙することで急激な体重増加をきたすことが多いが、男性ではこの体重増加が内臓脂肪の蓄積につながり、内臓肥満となる可能性が示された。禁煙は必要ではあるが、体重増加を来さないように留意しての禁煙指導が必要であることがわかった。



## E. 結論

食事、栄養、飲酒、喫煙、運動などの生活習慣と内臓肥満とのスクリーニング解析で有意な関連が得られた要因を投入した多変量モデルで、内臓肥満の発症には男女ともに加齢、身体活動量の低下のみが関連しており、内臓肥満の予防のためには一日一万歩以上歩くことが最も有用であることが分かった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 安藤富士子、今井具子、下方浩史：食事・栄養と中高年男性の健康 — 栄養疫学の立場から —。更年期から熟年期までの男性医学—中高年の Men's Health を支えるために—。熊本悦明、堀江重郎編集。ライフサイエンス社、東京(印刷中)。

2) 195) Otsuka R, Tamakoshi K, Wada K, Matsushita K, Ouyang P, Hotta Y, Takefuji S, Mitsuhashi H, Toyoshima H, Shimokata H, Yatsuya H: Having More Healthy Practice was Associated with Low White Blood Cell Counts in Middle-aged Japanese Male and Female Workers. *Ind Health* 46; 341-347, 2008.

3) Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Matsumoto H, Ando F, Shimokata H, Yano M: Associations of serum carotenoid concentrations with metabolic syndrome: Interaction with smoking. *Br J Clin Nutr* (in press).

4) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort *Am J Clin Nutr* 87(6); 1939-1944, 2008.

5) 下方浩史、安藤富士子：長期縦断疫学で分かったこと。日本老年医学会雑誌 45(6); 563-572, 2008.

6) 下方浩史：高齢者の肥満と高血圧症・動脈硬化。 *Geriatric Medicine* 46(5); 445-448, 2008.

### 2. 学会発表

1) 安藤富士子、北村伊都子、金興烈、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：高齢者メタボリックシンドロームの特徴。第50回日本老年医学会学術集会・総会、6月19日、千葉。

2) 小坂井留美、金興烈、道用亘、竹村真里枝、松井康素、安藤富士子、下方浩史：地域在住高齢者の日常生活活動困難度と筋力との関連。第50回日本老年医学会学術集会・総会、6月21日、千葉。

3) Kozakai R, Doyo W, Kim HY, Takemura M, Matsui Y, Ando F, Shimokata H.: The relationship between the difficulty in activity of daily living and muscle strength in the community-dwelling Japanese elderly. The 13th Annual Congress of the European College of Sports Science,

Jul 11th 2008, Estoril.

4) Koda M, Kitamura I, Ando F, Shimokata H: Waist circumference does not distinguish intra-abdominal fat and subcutaneous fat in middle-aged and elderly men. The 15th International Congress of Dietetics, Yokohama, Sep 9, 2008.

5) 北村伊都子、甲田道子、安藤富士子、下方浩史：閉経と内臓脂肪の関連についての4年間の縦断的検討。第29回日本肥満学会、大分、2008年10月17日。

6) 山下均、楠堂達也、紺谷靖英、安藤富士子、下方浩史：脂肪酸結合蛋白質3 (FABP3) の発現誘導と内臓肥満。第29回日本肥満学会、大分、2008年10月17日。

7) 大塚礼、今井具子、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：中高年男女におけるメタボリックシンドローム構成要素の集積数からみた栄養摂取状況の特徴。金沢、第19回日本疫学会学術総会、金沢、2009年1月23日

8) 杉浦実、中村美詠子、小川一紀、生駒吉識、松本光、安藤富士子、下方浩史、矢野昌充：血清カロテノイド値とメタボリックシンドロームとの関連：喫煙の影響—三ヶ日町研究。第19回日本疫学会学術総会、金沢、2009年1月24日

G. 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

3. その他

なし

分担研究報告書

一般地域住民における内臓肥満と動脈硬化促進に関する研究

研究分担者 安藤 富士子

愛知淑徳大学医療福祉学部教授

研究要旨 「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第2次～第5次調査のデータベースを用い、これらの調査に少なくとも1回は参加し、腹部CT検査と、解析に必要なその他の調査を完遂した3253人の、のべ9397データを用い、内臓肥満(腹腔内脂肪面積100cm<sup>2</sup>以上)からの動脈硬化性病変発症リスクについて頭部MRI、頸動脈超音波断層、眼底動脈所見などを指標に検討した。内臓肥満は男性の総頸動脈プラーク、頭部MRIでのラクーナ、女性の総頸動脈プラーク、眼底動脈硬化所見、心電図虚血性変化と有意に関連していた。内臓肥満による動脈硬化の促進度は年齢差として2-6歳であった。

#### A. 研究目的

我が国の平均寿命は男性79.19歳、女性85.99歳(平成19年)となり、世界最高水準である。日常生活に障害なく過ごせる健康寿命(無障害期間)も伸びてきており、男性77.64歳、女性80.63歳(平成16年)となっている。感染症などの急性疾患が急速に減少した一方で、飽食や運動不足に起因した肥満や生活習慣病の有病率は増大し、これらに起因した心血管性疾患による死亡は我が国の死因の約1/3を占めるに至っている。

内臓肥満はメタボリックシンドロームの源流にある病態として近年注目されている。メタボリックシンドロームは内臓

肥満に血圧、脂質、糖代謝異常のうち少なくとも2つが重積した病態であり、虚血性心疾患、脳血管障害の危険因子となると考えられている。

これらの事象を検証するためにはまず、内臓肥満(腹部肥満)と動脈硬化との関係について検討する必要がある。

本年度は地域在住中高年者の約6年間の縦断データを用いて、内臓肥満からの動脈硬化性病変発症について頭部MRI、頸動脈超音波断層、眼底動脈所見などを指標に検討した。

#### B. 研究方法



## 1. 対象

対象は、愛知県大府市、知多郡東浦町の40-79歳の地域住民からの性・年代層化無作為抽出者からなる「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の参加者である。NILS-LSAでは第2次調査から腹部CTによる腹腔内脂肪(以下内臓脂肪)の測定を開始したため、本研究ではNILS-LSA第2次(2000.4-2002.5)、第3次(2002.5-2004.6)、第4次(2004.6-2006.7)、第5次調査(2006.7-2008.7)のデータベースを用い、これらの調査に少なくとも1回は参加し、腹部CT検査と、解析に必要なその他の調査を完遂した、3253人(初回調査時年齢 $58.1 \pm 12.9$ 歳、男性1631人、女性1622人)の、のべ9397データを用いた。

## 2. 内臓肥満指標

臥位臍高腹部CTを用いて腹腔内脂肪面積(内臓脂肪面積)を計測し、日本内科学会等のメタボリックシンドローム診断基準(2006)の内臓肥満の定義に基づき、内臓脂肪面積が $100\text{cm}^2$ 以上である者を内臓肥満(+)、 $100\text{cm}^2$ 未満の者を内臓肥満(-)と判定した。

## 3. 動脈硬化指標

動脈硬化の指標として以下の変数を用いた。

(1) 総頸動脈プラーク、頸動脈分岐部プラークの有無；超音波断層測定装置を用いて測定した頸動脈内膜中膜厚(IMT)が $1.1\text{mm}$ 以上であった場合を「プラーク有り」とした。

(2) 眼底動脈硬化所見；Keith-Wagener分類を用い、II以上を「眼底動脈硬化所

見有り」とした。

(3) 脳梗塞、ラクーナ病変；頭部MRIを用い、2人の医師により、NILS-LSAのプロトコールに基づいて判定した。

(4) 心電図虚血性変化；ミネソタコードを用い、異常Q波、ST低下、T波異常、ST上昇、伝導障害のあるものを「虚血性変化有り」とした。

## 4. 解析方法

解析にはSAS 9.1.3を用い、一般化推定方程式(Generalized estimation equation, GEE)により、内臓肥満と動脈硬化指標との関連を、男性では年齢、喫煙を調整して、女性では年齢、閉経を調整して、さらに男女ともに縦断データの自己相関を調整して検討した。 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

## C. 研究結果

初回調査時の対象者特性を表1に示した。内臓肥満群は男女とも、平均年齢が有意に高く、すべての動脈硬化指標に関して有所見率が有意に高かった。

総頸動脈プラークの有無に関しては男女とも内臓肥満と有意な関係が認められ(図1, 2)、男性では内臓肥満による総頸動脈プラークのリスクのOdds比は $1.288$ (95%信頼区間 $1.099-1.510$ ,  $p=0.0018$ )、女性では $1.422$ ( $1.149-1.759$ ,  $p=0.0012$ )であった。男性で総頸動脈プ

ラークの有病率が50%となるのは、内臓肥満(-)群では78歳であるのに対して、内臓肥満(+)群では74歳で4歳の差が認められた。同様に女性で総頸動脈プラーク有病率が10%となるのは、内臓肥満(-)群では65歳、内臓肥満(+)群では60歳と5歳の差が認められた。

眼底動脈硬化所見は女性で有意な結果が得られ、内臓肥満群では動脈硬化所見を示すリスクが高かった(図3, Odds比1.455, 1.170-1.811,  $p=0.0008$ )。

脳梗塞全体では内臓肥満の関連は有意ではなかったが、動脈硬化との関連がより強いラクーナでは、男性において有意な結果が得られ、内臓肥満群ではラクーナを示すリスクが高かった(図4, Odds比1.213, 1.004-1.466,  $p=0.0455$ )。心電図虚血性変化は女性で有意な結果が得られ(図5)、内臓肥満があると虚血性変化が見られるOdds比は1.251(1.015-1.542,  $p=0.0358$ )であった。

内臓肥満による動脈硬化有所見リスクのOdds比を図6にまとめた。

#### D. 考察

内臓肥満は膜性動脈、小動脈や最小動脈の動脈硬化と有意に関連した。しかし、Odds比はいずれも1.5未満であり、また動脈硬化の促進度も年齢差として2-6歳であった。

いわゆるメタボリックシンドロームは、内臓肥満に血圧、脂質、糖代謝のいずれか2つが基準値以上であることを求めている。すなわち内臓肥満だけでなく、その他のリスクが重積することが動脈硬化性疾患のリスクとなることを示唆してお

り、今回の結果からも内臓肥満だけでは、動脈硬化性疾患のリスク予知因子としての感度は不十分であると考えられた。今後、重積するリスクファクターの質と量(カットポイント)についてさらに検証する必要がある。

#### E. 結論

9397件の縦断プールデータを用いて、地域在住中高年者の内臓肥満と動脈硬化との関連について検討した。内臓肥満者では膜性動脈、小動脈、最小動脈の動脈硬化が有意に早く、強く進行することが明らかになった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of MAOA and SH2B1 with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. *Mol Med Rep* 1:269-274, 2008.

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *Am J Clin Nutr.* 87(6):1939-1944, 2008.

Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese



individuals. Mol Med Rep (in press).

Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Matsumoto H, Ando F, Shimokata H, Yano M: Associations of serum carotenoid concentrations with metabolic syndrome: Interaction with smoking. Br J Nutr (in press)

## 2. 学会発表

安藤富士子、北村伊都子、金興烈、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：高齢者メタボリックシンドロームの特徴. 第50回日本老年医学会学術集会、千葉. 2008年6月19日.

Koda M, Kitamura I, Ando F, Shimokata H: Waist circumference do not distinguish intra-abdominal fat and subcutaneous fat in middle-aged and elderly men. The 15th International Congress of Dietetics Yokohama, 9 Sep, 2008.

Kohara K, Ando F, Tabara Y, Miki T, Shimokata H: Association between silent cerebral infarcts and gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in a general population. The 22nd Scientific Meeting, International Society of Hypertension, and The 18th Scientific Meeting, Berlin, Germany, 16 June, 2008.

山下 均、楠堂達也、安藤富士子、下方浩史：脂肪酸結合蛋白質3 (FABP3) の発現誘導と内臓肥満. 第29回日本肥満学会、大分. 2008年10月17日.

北村伊都子、甲田道子、安藤富士子、下方浩史：閉経と内臓脂肪の関連についての4年間の縦断的検討. 第29回日本肥満学会、大分. 2008年10月17日.

Imai T, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Validity of nutrient intake assessed by the food balance questionnaire using foods and dishes database contained the information of the serving size. The 15th International Congress of Dietetics. Yokohama, 9. Sep, 2008.

服部 恵美、安藤 富士子、下方 浩史: 肥満と高感度C反応性蛋白 (hs-CRP) — 地域住民における性・年代別の解析 —. 第15回日本未病システム学会学術総会. 東京、2008年11月2日.

## G. 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

### 3. その他

なし