

200825010B

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18年度～20年度
総合研究報告書

研究代表者 下方浩史

平成21年(2009年)3月

内 容

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総合研究報告書

総合研究報告書

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目指して研究を行った。基礎研究では高脂肪食の摂取により、加齢と共に内臓肥満を呈するマウスのモデル(UCP1-KO マウス)を開発し、FABP3が内臓肥満の新たなマーカーとなる可能性を示し、また遺伝性肥満および糖尿病モデルマウスでの骨格筋における蛋白レベルと血清レベルが上昇していることを明らかにした。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。臨床疫学研究では高齢者ではウエスト基準値の再評価の必要性が示唆された。内臓脂肪が多い男女で、体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓肥満に影響を与える遺伝子多型は男女共通のものと、男女にそれぞれ特異的なものがあると考えられた。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して研究

を行った。

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

対象は「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。横断的

研究では、第 2 次調査に参加した 40-82 歳の無作為抽出された中高年地域住民 2,259 名を対象に、内臓肥満の性、年齢別の頻度、内臓脂肪量の関連因子についての横断的検討を行った。

縦断的研究では第 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

班員の山下らが見出した、高脂肪食の摂取によりインスリン抵抗性を伴う内臓肥満を発症する褐色脂肪組織熱産生蛋白質 (UCP1) 欠損マウス (UCP1-KO マウス) を用いた。また、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。

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。

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。

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) 一般住民における性別・年齢別の内臓肥満の頻度

腹部 CT での内臓脂肪面積が 100cm²以

上の内臓肥満は男性の 39.4%、女性の 18.5% にあり、男女とも年齢によって頻度は有意に増加していた (p<0.05)。

2) 性別・年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値妥当性の検討

腹部 CT での内臓脂肪面積 100cm²に相当するウエストの大きさは 50 歳以降の女性では基準値を大きく下回っていた。一方、ウエストが基準値である場合の BMI は男性 23.7、女性 27.3 であり、また男女とも加齢により有意に低下していた。

3) 一般住民における内臓肥満に関わる要因の横断的抽出

運動、体力、喫煙、飲酒、食事、栄養、基礎代謝と内臓肥満との関連について検討を行った。男性では喫煙で内臓脂肪が増加、また少量飲酒で内臓脂肪が低下していた。また男女ともに内臓脂肪が多いほど体重当たりの安静時代謝量が減っていた。内臓脂肪と食品摂取との関連は男女ともほとんど認められなかった。歩数や運動量が少ないほど男女とも内臓脂肪面積が大きくなっていった。

4) 内臓肥満感受性遺伝子多型の網羅的検討

素因としての遺伝子多型と腹囲、腹部 CT による内臓脂肪面積を指標とした内臓肥満との関連を検討した。126 種の候補遺伝子多型の中で、24 種の遺伝子多型が内臓肥満指標と有意な関係を示した。有意だった遺伝子多型および年齢を多重ロジスティック回帰のモデルに入れ、内臓肥満との関連の解析を行った。この結果、8 種の遺伝子多型が年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析で内臓肥満と有意に関連した。

5) 内臓肥満感受性遺伝子多型の網羅的縦断的検討

タイピングの終了した 202 種の候補遺伝子多型の中で解析が可能な分布を示した 183 種の遺伝子多型について内臓肥満との関係を GEE にて年齢を調整して網羅的に検討した。その結果、20 種の遺伝子多型について内臓肥満との有意な関係が認められた。このうち変異群の人数が少なかった 2 遺伝子多型を除く 18 遺伝子多型について、年齢を調整した GEE で変数漸減法を用いて、腹部肥満リスクが有意に上昇する遺伝子多型の組み合わせを求めた。この結果 7 種の遺伝子多型が内臓肥満と有意に関連した。

6) 飲酒と内臓肥満の関連に影響を与える遺伝子多型の探索

解析の可能であった 183 種の候補遺伝子多型の網羅的解析から飲酒と相互作用を持つ 15 種類多型を見出した。特定の遺伝子多型をもつ者では飲酒により内臓肥満になるリスクが大きく増加していることがわかった。

7) 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。

8) 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) FABP3発現の検討

野生型マウスに比べて、UCP1-KOマウスは加齢とともに脂肪肝や心肥大を伴う、より強度の内臓肥満を発症した。遺伝子発現の解析から脂肪酸代謝に係る遺伝子の有意な変動が認められたが、脂肪組織ではレプチン遺伝子の発現上昇に加えて、筋型脂肪酸結合蛋白質(FABP3)が異所性に誘導されることが見出された。心臓、骨格筋を含めた解析から、骨格筋

FABP3mRNAレベルがUCP1-KOマウスの体重増加と強く相関していることが明らかとなった。そこでFABP3蛋白質レベルの解析を進めた結果、FABP3は体重に加えて内臓脂肪量の増加とも強く相関していることが判明した。また、*in vitro*の発現実験においてFABP3は脂肪酸の取込みを促進することを確認した。

UCP1-KOマウスを用いた検討にて、内臓肥満の病態進行と関連する分子として見出されたFABP3について、遺伝性肥満ob/obマウスと糖尿病db/dbマウスにおける発現量を検討した。ウエスタンブロット解析において、心臓におけるFABP3蛋白質レベルはコントロールマウスとob/obマウス、又はdb/dbマウスとの間に有意な差は認められなかったが、骨格筋におけるFABP3蛋白質レベルはコントロールマウスに比べてob/obマウスでは2.5倍、db/dbマウスでは2.7倍に上昇していることが明らかとなった。これらの結果は、UCP1-KOマウスで観察された結果を支持するものと考えられた。また、ELISA法によりFABP3血清レベルを測定した結果、コントロールマウスに比べてob/obマウスでは212倍、db/dbマウスでは182倍に上昇していることが判明した。db/dbマウスのFABP3血清レベルはob/obマウスの血清レベルより有意に高かった($p=0.0039$)。これらのマウスの血液中に検出されたFABP3は主として骨格筋に由来するものと予想される。

2) FABP3の分子機能の検討

内臓肥満と動脈硬化の病態生理におけるFABP3の分子機能を検討するために、アデノウイルスベクターを用いるヒト

FABP3 遺伝子発現系と shRNA による抑制系を構築した。現在、C2C12 骨格筋細胞培養系において FABP3 の脂質代謝や糖代謝における役割を検討中である。

3) apoE/UCP1 ダブルノックアウトマウスの作成と検討

動脈硬化を発症する apoE-KO マウスを米国より中部大学動物実験センターに導入して繁殖コロニーを形成し、UCP1-KO マウスとのダブルノックアウトマウスの作製を行なった。

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。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。

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。

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 β 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。

これまでの検討から、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。

E. 結論

臨床疫学研究では高齢者ではウエスト基準値の再評価の必要性が示唆された。内臓肥満に影響を与える遺伝子多型については男女共通のものと、男性、女性にそれぞれ特異的なものがあると考えられた。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。

基礎研究では高脂肪食の摂取により、加齢と共に内臓肥満を呈するマウスのモデル (UCP1-KO マウス) を開発し、FABP3 が内臓肥満の新たなマーカーとなる可能性を示した。また 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

1) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A,

Shimokata H: Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: cross-sectional and longitudinal analysis in a Japanese large cohort. *Atherosclerosis* 185(1); 183-199, 2006.

2) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 16(6); 249-260, 2006.

3) 下方浩史: 高齢者の生活習慣はどこまで是正すべきか日本老年医学会雑誌 43(4); 462-464, 2006

4) Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Takiguchi S. Association of SH-2 containing inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia. *Pancreas* 33(1); 63-67, 2006.

5) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. *Int J Obes* 30(11); 1609-1614, 2006.

6) Wang, Y., Kimura, K., Inokuma, K., Saito, M., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Mori, M., and Yamashita, H: Potential

contribution of vasoconstriction to suppression of heat loss and homeothermic regulation in UCP1-deficient mice. *Pflugers Arch.-Eur. J. Physiol* 452; 363-369, 2006

7) Inokuma, K., Okamatsu-Ogura, Y., Omachi, A., Matsushita, Y., Kimura, K., Yamashita, H., Saito, M: Indispensable role of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) for anti-obesity effect of β 3-adrenergic stimulation. *Am. J. Physiol.* 290; E1014-E1021, 2006

8) 小坂井留美、下方浩史：スポーツと長寿. *Advances in Aging and Health Research* 2006 健康長寿と運動. 長寿科学健康財団. 愛知, 7-13, 2006.

9) 下方浩史：疫学. 標準理学療法学・作業療法学. 専門分野 基礎理学療法学. 内山 靖編 pp165-179, 東京、医学書院, 2006.

10) 下方浩史：老化および老年病の疫学的研究 *Geriatric Medicine* 45(1); 13-17, 2007

11) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 191; 305-312, 2007.

12) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム－年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－. *日本未病システム学会雑誌* 13(1); 136-138, 2007.

13) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討. *日本未病システム学会雑誌* 13(1); 144-147, 2007.

14) 下方浩史：食生活と長寿. *日本老年医学会雑誌* 44(2); 209-211, 2007.

15) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 19(4); 675-683, 2007.

16) Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H: Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor α gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. *Bone* 40; 1623-1629, 2007.

17) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: No association between rs7566605 variant and obesity in Japanese. *Obesity* 15(11); 2531-2534,

2007.

18) 山下 均: 脂肪組織の代謝-7. ミトコンドリア: UCP1, PGC1 ファミリーなど、糖尿病カレントライブラリー⑦「脂肪細胞と脂肪組織」、文光堂、東京、2007、117-122

19) 下方浩史: 第8章 栄養疫学. ウエルネス公衆栄養学改訂第7版(沖増 哲編), 医歯薬出版(東京). pp 57-79, 2007.

20) Wang, T., Wang, Y., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Sato, Y., Mori, N., and Yamashita, H.: Evodiamine improves diet-induced obesity in a UCP1-independent manner: Involvement of anti-adipogenic mechanism and ERK/MAPK signaling. *Endocrinol* 149: 358-366, 2008

21) 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.

22) 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.

23) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Mol Med Rep* 1; 407-414, 2008.

24) 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.

25) Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Furuyama, T., Kontani, Y., Sato, Y., and Mori, N.: Impaired basal thermal homeostasis in rats lacking capsaicin-sensitive peripheral small sensory neurons. *J. Biochem.* 143: 385-393, 2008

26) Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Segawa, M., Kusudo, T., and Yasuhide Kontani.: Induction of fatty acid-binding protein 3 in brown adipose tissue correlates with increased demand for adaptive thermogenesis in rodents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377: 632-635, 2008.

27) 山下 均: 脂肪細胞の役割からみる肥満-新しい肥満予防法開発の試み. 中部大学生命健康科学研究所紀要 4; 47-53, 2008

28) 山下 均: エネルギー代謝モデル動物実験ガイド. 日本基礎老化学会、老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック、アドスリー、東京、52-57, 2008.

29) 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 一栄養

疫学の立場から一、更年期から熟年期までの男性医学一中高年の Men's Health を支えるために一、熊本悦明、堀江重郎編集、ライフサイエンス社、東京（印刷中）。

30) 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)一地域住民における性・年代別の解析。日本未病システム学会雑誌（印刷中）

31) 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).

2. 学会発表

1) Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo W, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and physical activity in Japanese middle-aged and elderly. Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, April 27-29, 2006.

2) 下方浩史：食生活と長寿。市民公開シンポジウム 高齢者の健康と食。第 48 回日本老年医学会総会。金沢。2006 年 6 月 7 日。

3) 小坂井留美、北村伊都子、甲田道子、道用亘、安藤富士子、下方浩史（疫学研究部）中高年者における筋量と脂肪量に

よる体格分類と身体活動量との関連。第 48 回日本老年医学会総会。金沢。2006 年 6 月 8 日。

4) 葛谷雅文、安藤富士子、井口昭久、下方浩史：メタボリックシンドローム発症率の加齢変化ならびに過去 16 年間の発症率の動向一 10 万人の 16 年間の縦断的解析結果から。シンポジウム 3 メタボリックシンドローム：診断基準から 1 年間を経過して。第 38 回日本動脈硬化学会。東京、2006 年 7 月 13 日。抄録集 126.

5) Kitamura I, Koda M, Ando F, Shimokata H Associations of serum testosterone with obesity and insulin resistance in the middle-aged and elderly Japanese men. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

6) Koda M, Kitamura I, Imai M, Ando F, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: The polymorphisms in cholecystokinin 1 receptor was associated with midlife weight gain in women. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

7) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討。第 13 回日本未病システム学会学術集会。東京、2006 年 12 月 2 日

8) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム－年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－. 第 13 回日本未病システム学会学術集会.東京、2006 年 12 月 2 日

9) 小坂井留美、北村伊都子、道用亘、金興烈、甲田道子、安藤富士子、下方浩史（疫学研究部）中高年者における加齢に伴う筋力低下と筋量および脂肪量との関連－Sarcopenia 指標の作成に向けた基礎的検討 II－. 第 17 回日本疫学会. 広島. 2007 年 1 月 27 日.

10) 山下 均：「加齢、食事による温熱制御シグナルの変化と肥満の進展」第 76 回日本衛生学会シンポジウム（化学物質をはじめとする環境有害物質がシグナル伝達分子の機能修飾を介して疾患を誘発する機構）、2006 年 3 月 28 日、宇部。

11) Kontani, Y., Wang, Y., Mori, N., and Yamashita, H.: The roles of UCP in thermoregulation and aging. 20th IUBMB international congress of biochemistry and molecular biology and 11th FAOBMB Congress, Jun. 2006, Kyoto.

12) 山下 均：「エボジアミンの抗肥満作用と健康長寿」第 26 回日本基礎老化学会シンポジウム（食品による寿命制御の分子機構）、2006 年 11 月 11 日、名古屋。

13) 王 挺、王忠華、楠堂達也、紺谷靖

英、森 望、山下 均：エボジアミンは ERK/MAPK シグナル経路を介して脂肪細胞の分化を阻害する. 第 80 回日本生化学会第 30 回日本分子生物学会合同大会、2007 年 12 月 12 日、横浜。

14) 北村伊都子、小坂井留美、甲田道子、安藤富士子、下方浩史：中高年者の身体組成の縦断的検討－6 年間の四肢筋量の変化. 第 49 回日本老年医学会総会. 札幌. 2007 年 6 月 21 日.

15) 大塚礼、今井具子、北村伊都子、安藤富士子、下方浩史：家族構成からみた中高年期の栄養摂取状況ならびに肥満度. 第 28 回日本肥満学会、東京、2007 年 10 月 19 日.

16) 北村伊都子、安藤富士子、甲田道子、下方浩史：中高年男性における肥満指標と血清テストステロン濃度の関連への喫煙の影響. 第 18 回日本疫学会学術総会.東京、2007 年 1 月 25, 26 日.

17) Kozakai R, Kitamura I, Doyo W, Kim HY, Koda M, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and age-related changes in muscle strength over 6 years. The European College of Sport Science, Jyväskylä. Finland, July 2007.

18) 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、2008 年 6 月 19 日、千葉。

- 19) 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, 2008 年 6 月 21 日, 千葉.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 楠堂達也, 水野敦子, 鈴木 誠, 山下均: 受容体型イオンチャネル (TRPV4) のエネルギー代謝における役割の検討. 第 13 回アディポサイエンス研究会, 2008 年 8 月 22 日, 大阪.
- 27) 楠堂達也, 水野敦子, 鈴木 誠, 山下均: TRPV4 欠損とエネルギー代謝. 平成 20 年度体温調節・温度受容研究会, 2008 年 9 月 18 日, 岡崎.
- 28) 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, 2008 年 10 月 17 日, 大分.
- 29) 紺谷靖英, 寺原典彦, 山下 實, 松永勝政, 山下 均: 食事誘導性肥満マウスにおける黒ショウガ成分の影響. 第 81 回日

本生化学会第 31 回日本分子生物学会合同大会、2008 年 12 月 11 日、神戸.

30) 楠堂 達也、安藤富士子、下方浩史、山下 均:脂肪酸結合タンパク質(FABP3)における SNPs 由来変異体の機能解析.
第 81 回日本生化学会第 31 回日本分子生物学会合同大会、2008 年 12 月 12 日、神戸.

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

Ⅱ．研究成果の刊行に 関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: cross-sectional and longitudinal analysis in a Japanese large cohort.	Atherosclerosis	185(1)	183-199	2006
Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H	Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA).	J Epidemiol	16(6)	249-260	2006
下方浩史	高齢者の生活習慣はどこまで是正すべきか	日本老年医学会雑誌	43(4)	462-464	2006
Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S	Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese	J Hum Genet	51(1)	31-37	2006
Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Takiguchi S	Association of SH-2 containing inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia	Pancreas	33(1)	63-67	2006
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort.	Int J Obes	30(11)	1609-1614	2006
Wang, Y., Kimura, K., Inokuma, K., Saito, M., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Mori, M., and Yamashita, H.	Potential contribution of vasoconstriction to suppression of heat loss and homeothermic regulation in UCP1-deficient mice.	Pfluger Arch. Eur. J. Physiol	452	363-369	2006
Inokuma, K., Okamatsu-Ogura, Y., Omachi, A., Matsushita, Y., Kimura, K., Yamashita, H., Saito, M.	Indispensable role of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) for anti-obesity effect of B3-adrenergic stimulation.	Am. J. Physiol.	290	E1014-E1021	2006
下方浩史	老化および老年病の疫学的研究	Geriatric Medicine	45(1)	13-17	2007
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort.	Atherosclerosis	191	305-313	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博	加齢とメタボリックシンドローム一年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性ー	日本未病システム学会雑誌	13(1)	136-138	2007
安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史	一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討	日本未病システム学会雑誌	13(1)	144-147	2007
下方浩史	食生活と長寿	日本老年医学会雑誌	44(2)	209-211	2007
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals.	Int J Mol Med	19(4)	675-683	2007
Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H	Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor α gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese.	Bone	40	1623-1629	2007
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	No association between rs7566605 variant and obesity in Japanese.	Obesity	15(11)	2531-2534	2007
Wang, T., Wang, Y., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Sato, Y., Mori, N., and Yamashita, H.	Evodiamine improves diet-induced obesity in a UCP1-independent manner: Involvement of anti-adipogenic mechanism and ERK/MAPK signaling.	Endocrinology	149	358-366	2008
下方浩史、安藤富士子	高齢者の肥満と高血圧症・動脈硬化	Geriatric Medicine	46(5)	445-448	2008
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
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese individuals.	Mol Med Rep	1	407-414	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