

の調整後にその関連は有意差が認められなかったことから、非糖尿病高齢女性における内蔵脂肪の蓄積は、血糖上昇には至らないものの、高インスリン血症を引き起こしていることが示唆された(図2)。

一方で、SFAはFPGと有意な正の相関があり、年齢・VFA調整後もこの関連が認められた。さらに重回帰分析の結果からSFAとHOMA-IRは年齢・VFA調整後も独立した有意な正の相関があり、SFAとAPNには調整後に関連が認められなかったことから、高齢女性の皮下脂肪蓄積は、APNを介さない経路により、インスリン抵抗性を増加させ、血糖上昇を引き起こしている可能性のあることが示唆された(図2)。この結果が女性のみで認められたことについては、女性が男性と比較して、圧倒的に皮

表1 対象者データ

	男性	女性	P値
N	55	143	
年齢	74.6±7.6 (65-93)	74.8±6.7 (65-92)	NS
<u>BMI (kg/m²)</u>	22.7±2.7 (15.4-29.5)	22.5±3.3 (15.9-33.4)	NS
<u>W径 (cm)</u>	86.2±8.2 (63.0-104.3)	83.4±11.2 (54.0-111.0)	P=0.09
FPG (mg/dl)	93.3±7.3	92.9±7.9	NS
<u>HbA1c (%)</u>	5.2±0.4	5.4±0.3	P=0.03
IRI (μIU/ml)	6.5±3.7	6.9±3.3	NS
HOMA-IR	1.52±0.92	1.62±0.69	NS
<u>adiponectin (μg/ml)</u>	11.3±5.4	14.8±8.9	P=0.01
<u>VFA(cm²)</u>	130±50	90±43	<u>P<0.0001</u>
<u>SFA(cm²)</u>	128±51	180±81	<u>P<0.0001</u>

*平均値±SD値 P値:男性vs女性

下脂肪量が多く、内臓脂肪量が少ないため、皮下脂肪蓄積の糖代謝への作用がより明確に認められたものと考えられる。

E. 結論

非糖尿病高齢者において、男性では内臓脂肪蓄積は血糖上昇を起こすまでの影響はないが、インスリン抵抗性を増悪させていることが示唆された。一方、女性では内臓脂肪蓄積はAPN分泌低下およびインスリン抵抗性の増悪と関連していたが、男性と同様に血糖上昇までは至らなかった。高齢女性において血糖上昇に最も影響を及ぼしていたのは皮下脂肪の蓄積であり、このことは女性における腹部脂肪分布の特徴である多量の皮下脂肪の存在に由来するものと考えられた。

表2 VFA・SFAと各項目との単相関回帰係数

	Men		Women	
	VFA	SFA	VFA	SFA
FPG	0.23	0.25	0.30**	0.33**
HOAM-IR	0.44**	0.38**	0.40**	0.35**
APN	0.28	NA	0.31**	0.39**

*P<0.05 **P<0.01

表3 重回帰分析における各β値

	Men			Women		
	Age	VFA	SFA	Age	VFA	SFA
FPG	-	-	-	0.12	0.15	0.26**
HOMA-IR	0.16	0.33**	0.25*	0.09	0.27***	0.20**
APN	0.30**	-0.29*	0.07	0.07	-0.43***	-0.11

調整因子：年齢・VFA・SFA *P<0.1 **P<0.05 ***P<0.01

表4 各項目間の単相関回帰係数

	Men			Women		
	FPG	HOMA-IR	APN	FPG	HOMA-IR	APN
FPG	-	0.38**	NA	-	0.51**	-0.26**
HOAM-IR		-	-0.31*		-	-0.30**
APN			-			-

*P<0.05 **P<0.01

図1 男性におけるVFA・SFAと糖代謝関連因子との関連

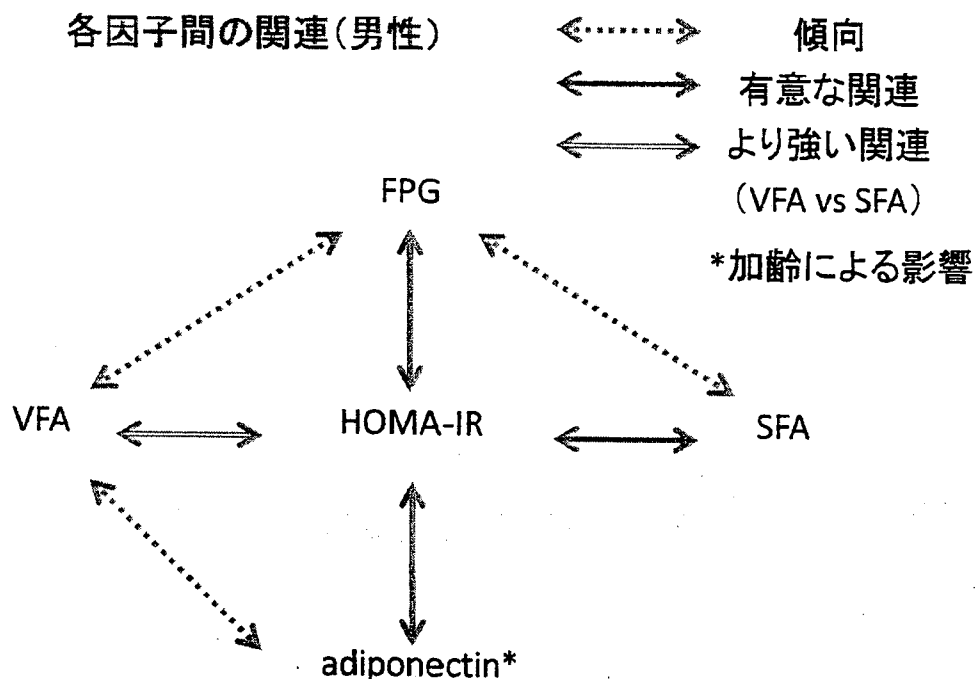
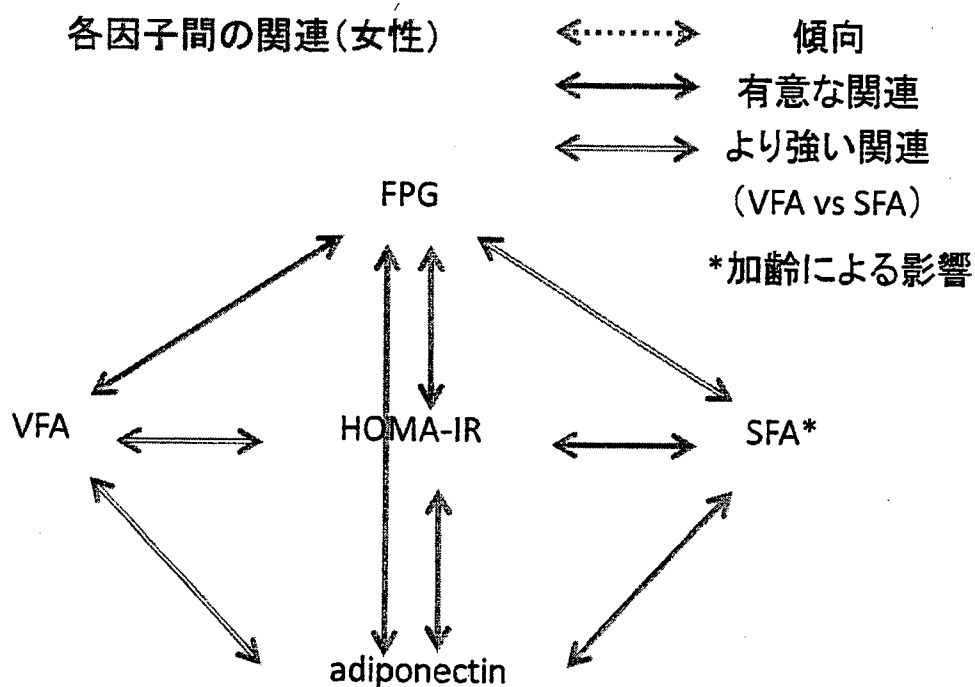


図2 女性におけるVFA・SFAと糖代謝関連因子との関連



分担研究報告書

「日本人における糖尿病・肥満関連消化管因子の疫学的検討」

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：欧米人と比較してインスリン抵抗性が低く、インスリン分泌能が低い日本人における糖負荷後のインクレチン(GIP 及び GLP-1)分泌とそれに関連する因子についての検討を行った。その結果、日本人健常者における糖負荷後の GIP 分泌には C-ペプチドやグルカゴンが、一方、GLP-1 分泌には血糖値に関連しており、GIP と GLP-1 分泌は各々別の因子によって規定されていることが示唆された。またインスリン分泌能とインスリン感受性の指標の中で GIP 分泌はインスリン初期分泌能が、GLP-1 分泌はインスリン基礎分泌能が強く相関することが判明した。日本人健常者における糖負荷後 GIP および GLP-1 分泌は、それぞれ異なる因子によって規定されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

インクレチンは、食後のインスリン分泌に重要な因子であり、海外の報告では食後のインスリン分泌の 50-60%がインクレチン作用によるものとされている。経口栄養摂取後のインクレチン分泌や分泌に関連する因子についての検討がおこなわれているが、それらは欧米人での報告である。日本人は欧米人と比較して肥満が少なく、インスリン抵抗性が弱い反面、相対的にインスリン分泌能が低いことが知られている。こうした背景をもつ日本人のインクレチン分泌や関連する因子についてはあまり検討されていない。

そこで本研究は、日本人健常者におけるインクレチン分泌と関連因子について検討することを目的とした。

B. 研究方法

明らかな肝障害・腎障害・脂質代謝異常・高血圧症・その他の内科的疾患を認めない日本人健常者 17 人（年齢：31.7±1.3 歳，BMI：23.1±0.9，HbA_{1c}：4.72±0.0%）を対象に 75g 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を施行した。負荷前 15 分，0 分および負荷後 30 分，60 分 90 分 120 分，150 分 180 分に採血を行い、各時間における総 GIP 濃度、総 GLP-1 濃度、血糖値(PG)、C-ペプチド(CPR)、グルカゴン値(Glc)、遊離脂肪酸濃度(FFA)、中性脂肪濃度(TG)を測定した。GIP 濃度、GLP-1 濃度の OGTT 負荷後の曲線下面積(AUC)と BMI や PG、IRI、Glc、FFA、TG の OGTT 負荷後 AUC との相関、加えてインスリン分泌能 (Insulinogenic index, HOMA β -cell)とインスリン感受性(HOMA-IR, ISI composite)について単回帰分析、重回帰分析を用いて評価した。

C. 研究結果

OGTTの結果、被験者は全員正常耐糖能を有していた。糖負荷後、総 GIP 濃度、総 GLP-1 濃度、活性型 GLP-1 濃度はいずれも負荷前に比して有意な上昇を認めた。総 GIP 濃度の AUC は血糖値の AUC とは相関を認めなかったが、BMI および CPR、グルカゴン値の AUC と正の相関 (BMI, AUC-CPR: $p < 0.05$ 、AUC-Glc: $p < 0.01$) を認めた。一方、総 GLP-1 濃度の AUC は血糖値の AUC と負の相関 ($p < 0.05$) を認めたが、その他の因子とは相関を認めなかった。また、総 GIP 濃度の AUC は Insulinogenic index 及び HOMA-IR と正の相関 ($p < 0.05$) を、総 GLP-1 濃度の AUC は HOMA β -cell と正の相関を示した。ステップワイズの重回帰分析では、4 つの指標の中で総 GIP の AUC は Insulinogenic index と、総 GLP-1 濃度の AUC は HOMA β -cell と最も強い相関を示した。

D. 考察

日本人健常者における糖負荷後の GIP 及び GLP-1 分泌は、CPR やグルカゴン、血糖値など異なった因子によって規定されていることが示唆された。また、またインスリン分泌能とインスリン感受性の指標の中で GIP 分泌はインスリン初期分泌能と、GLP-1 分泌はインスリン基礎分泌能と強く相関することが示された。

E. 結論

日本人健常者における糖負荷後 GIP および GLP-1 分泌は、それぞれ異なる因子によって規定されている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. Ogura, M., Nakamura, Y., Tanaka, D., Zhuang, X.-T., Fujita, Y., Obara, A., Hamasaki, A., Hosokawa, M., and Inagaki N. Overexpression of SIRT5 confirms its involvement in deacetylation and activation of carbamoyl phosphate synthetase 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 393: 73-78, 2010.
2. Toyama, K., Yonezawa, A., Tsuda, M., Masuda, S., Yano, I., Terada, T., Ogawa, R., Katsura, T., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Inagaki, N., and Inui, K.-I. Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients. *Pharmacogenet. Genomics* 20: 135-138, 2010.
3. Shimodahira, M., Fujimoto, S., Mukai, E., Nakamura, Y., Nishi, Y., Sasaki, M., Sato, Y., Sato, H., Hosokawa, M., Nagashima, K., Seino, Y., and Inagaki, N. Rapamycin impairs metabolism-secretion coupling in rat pancreatic islets by suppressing carbohydrate metabolism in the Krebs cycle. *J. Endocrinol.* 204: 37-46, 2010.
4. Mukai, E., Toyoda, K., Kimura, H., Kawashima, H., Fujimoto, H., Ueda, M., Temma, T., Hirao, K., Nagakawa, K., Saji, H., and Inagaki N. GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic β -cell imaging. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389: 523-526, 2009.

5. Liu, X.-B., Harada, N., Yamane, S., Kitajima, L., Uchida, S., Hamasaki, A., Mukai, E., Toyoda, K., Yamada, C., Hamamoto, Y., Yamada, Y., Seino, Y., and Inagaki, N. Effects of long-term DPP-IV inhibition on body composition and glucose tolerance in high fat diet-fed mice. *Life Sci.* 84: 876-881, 2009.

6. Kuwabara, A., Tanaka, K., Tsugawa, N., Nakase, H., Tsuji, H., Shide, K., Kamao, M., Chiba, T., Inagaki, N., Okano, T., and Kido, S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 20: 935-942, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

分担研究報告書

ベトナム人糖尿病患者の食後血糖値に及ぼす米類の比較検討

研究分担者：山本茂 お茶の水女子大学大学院 教授（国際栄養学）

研究要旨

<背景>糖尿病罹患率は世界的に増加しており、特にアジア人は他の人種に比べ糖尿病に罹患しやすいと言われている。ベトナムでは、糖尿病患者の平均BMIは22-23と日本人の正常域にある。この原因として、遺伝の他にベトナム人の一般的な食事において血糖値を上昇させやすい白米の過剰摂取があるとの仮説を立て、証明せんとした。

<目的>白米、玄米あるいは発芽玄米を与えたときの食後血糖値の比較検討を行い、玄米や発芽玄米が白米よりも血糖値上昇を抑制できるかを明らかにすること。

<方法>50歳代のベトナム人女性を被験者として募集し、応募者をまず簡易測定法でスクリーニングし、次に通常測定法で糖尿病と判断した25人を3つのグループに分けて、各グループに白米、玄米、および発芽玄米を1パック（180gのレトルトパック）と同じおかずを与え、食後血糖値を測定した。順序はクロスオーバー法とし、各試験の間に一週間のウォッシュアウト期間を設けた。空腹時血糖を、食前、食後30分、60分、120分および180分で測定した。血糖値の時間変化をグラフに描き、その曲線下の面積（AUC）を計算した。AUCは、白米で玄米あるいは発芽玄米よりも有意にたかかった。

<結論>白米を玄米あるいは発芽玄米に置き換えることで、血糖値の上昇を抑制できることが示唆された。

A. 研究目的

アジア人は、低いBMIでも糖尿病になりやすいことが報告されている(1-6)。近年ベトナムでは糖尿病の罹患率が急速に増加した(7)。

ベトナム人は白米を多く摂取し、特に農村部では総摂取エネルギー量の68~72%になる(8)。吸収されやすく、グリセミック値(GI)の高い白米は、糖尿病のリスク要因として考えられてきた(5, 6, 9)。低GI食品は耐糖能異常者の血糖値の調節に有効であることが視されている(10, 11)。我々は、2型糖尿病と高血糖者において、玄米は精製米よりも血糖抑制に効果があることを示唆した(12, 13)。玄米は、白米に比べてビタミンやミネラル、食物繊維などが多いが、硬くて食べ難い。玄米の長所を残しつつ、硬さを改善した米として発芽玄米がある。発芽玄米は、玄米を水に漬けておくことで、ゆるやかに発芽させたものである。ストレプトゾトシンの注射により糖尿病になったラットで、発芽玄米は白米を摂取したものを比較すると、血中のグルコース濃度および脂質濃度が低下したことが報告されている(12)。糖尿病患者の研究では、発芽玄米の摂取により白米の摂取よりも血中グルコース濃度、フルクトサミン、総コレステロールおよび中性脂肪が改善した(13)。

今回の研究では、ベトナム人の糖尿病患者に

において、発芽玄米が白米に比べて食後血糖値の上昇を抑制できるかどうかを調べた。

B. 研究方法

赤川のデルタ地域に住む農家の女性25人で、糖尿病と診断された者から募集した。高血圧、脂質異常症、アルコール飲用者、喫煙者は除外した。血糖値簡易測定器を用いて応募者の空腹時血糖値を測定し、110mg/dl以上の30人を抽出した。次に空腹時血糖値を通常の方法で測定した結果、被験者は25人となった。被験者の平均年齢は55.2±4.2(歳)(43~60歳)、BMIは23.32±2.6(17.1~27.1)であった。被験者を8人、8人、9人の3群に分け、一週間のウォッシュアウト期間を挟むクロスオーバーデザインで3種類の米を朝食として与えた。被験者は前日の前夜から10時間以上絶食とした。試験食は15分以内で完食してもらった試験食の摂取直前、および食後30分ごとに180分間採血した。試験食は米豚肉と野菜のおかずとした。タンパク質：脂質：炭水化物のエネルギー比率(PFC比率)は、ベトナムで一般的な15:15:70とした。提供した米は、市販レトルトパックの白米、玄米および発芽玄米の飯(株式会社FANCL社製)180gとした。コメはすべて北海道産の「ほしのゆめ」であった。

(倫理的な配慮) 本試験実施計画はヘルシンキ宣言を遵守して作成し、お茶の水女子大学倫理委員会の承認を得た。被験者には研究内容についての説明を十分に行い、参加同意を文書で得た。

C. 結果

被験者の食前、食後30分、60分、120分および180分の血糖値を測定し、図を描いて変化曲線下の面積(AUC)を計算した。AUCは、白米よりも玄米あるいは発芽玄で低かった ($P < 0.05$)。

D. 考察

今回の試験では、白米、玄米および発芽玄米の血糖値と食後血糖値曲線下面積を比較した結果、白米よりも玄米・発芽玄米の方が食後血糖値の上昇を有意に抑制した。

玄米や発芽玄米が白米よりも血糖値を抑制する理由の1つとして、玄米・発芽玄米の物理的形狀が食品の消化・吸収を遅らせたことが考えられる。発芽玄米は、内胚乳、アニューロン層、ふすま、糠、胚芽など白米には無い成分を含んでいる。内胚乳は糠で覆われているので、でんぷん成分が直接消化酵素と接触することは白米よりも少ない。白米と玄米を摂取し食後の血糖値を比較した実験でも血中濃度は白米よりも玄米の方が低かった(14)試験管や培養器などの中で動物の組織を用いて、体内と同様の環境を人工的に作り、薬物の反応を検出する試験では、玄米のデンプン分解能は白米に比べて顕著に低い(15)。

食物繊維が糖尿病のリスクを減らせることがわかっている。玄米に含まれる食物繊維は消化された単糖の吸収を押さえて、血糖値の上昇を抑制することが報告されている(16)。マウスを用いた実験では、発芽玄米による血糖値低下作用は、食物繊維によるものであることが報告されている(17)。試験に用いた飯180gの食物繊維量は、白米0.5g以下、玄米1.7g、発芽米1.4であった。

高炭水化物の食事を基本とした標準ガイドラインの精度に疑問が投げかけられている。その理由は、炭水化物を過剰に摂取すると血中のグルコース、インスリンおよびトリグリセロールの濃度を高めることがわかっているからである(18)。グリセミックインデックス(GI)値が高いほど、血糖値が上がりやすく(19)、インスリン分泌が亢進する(20)。GI値が小さいということは、血糖値の変動が小さいために糖尿病予防には効果的であろう(21)。

今回の被験者は50歳代前後のベトナム人女性25人である。過去の研究を見ると、40歳以上の高齢者で著しく糖尿病の罹患率が

高くなる傾向にあることがわかる(22)。これは高齢になると耐糖能が低下やインスリン分泌能の低下などにより血糖値が困難になり、糖尿病に罹りやすくなるためである(13, 22)。

今回の試験で提供した食事は、試験米(白米・発芽玄米・玄米)に豚肉のおかず・野菜を組み合わせたものだった。過去の研究よりP:F:C比は一般的なベトナムの食事では炭水化物エネルギー比の高いP:F:C=15:15:70となっているため、今回の食事もこのような比率になる食事を提供した。以上の結果から、白米の一部、あるいは全部を玄米や、玄米の長所を残したうで欠点である硬さを克服した発芽玄米の摂取は、食文化を維持しながら糖尿病の予防も可能であることが示唆された。現在、我々はベトナム政府の研究基金を得て、発芽玄米の作成、嗜好テスト、長期介入試験などを行い発芽玄米プロジェクトを動かさ始めている。

参考文献

1. Ota T, Takamura T, Hirai N, Kobayashi K (2002): Preobesity in World Health Organization classification involves the metabolic syndrome in Japanese. *Diabetes Care* 25, 1252-3.
2. Le Nguyen TD, Tran TM, Kusama K, Ichikawa Y, Nguyen TK, Yamamoto S (2003): Vietnamese type 2 diabetic subjects with normal BMI but high body fat. *Diabetes Care* 26, 1946-7.
3. WHO Expert Consultation (2004): Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 363, 157-63.
4. Dickinson S, Colagiuri S, Faramus E, Petocz P, Brand-Miller JC (2002): Postprandial hyperglycemia and insulin sensitivity differ among lean young adults of different ethnicities. *J Nutr* 32, 2574-9.
5. Le DS, Kusama K, Yamamoto S (2006): A community-based picture of type 2 diabetes mellitus in Vietnam. *J Atheroscler Thromb* 13, 16-20.
6. Shiwaku K, Hashimoto M, Nogi A, Kitajima K, Yamasaki M (2004): Traditional Japanese dietary basics: a solution for modern health issues? *Lancet* 363, 1737-8.
7. Toan TD, Chinh NT: Observations on diabetes mellitus patients treated at Friendship hospital in two years (1994-1995). *Mag*

- azine Pract Med 6:1, 1996
8. Khoi HH, Khan NC, Mai LB, Tuyen LD (2003): General Nutrition Survey 2000. Medical Publishing House: Hanoi.
 9. Miller JB, Pang E, Bramall L (1992): Rice: a high or low glycemic index food? *Am J Clin Nutr* 56, 1034-6.
 10. Flint A, Moller BK, Raben A, Pedersen D, Tetens I, and Holst JJ et al (2004): The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals. *Br J Nutr* 91, 979-89.
 11. Pi-Sunyer FX (2002): Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 76, 290S-8S.
 12. Willett W, Manson J, Liu S (2002): Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 76, 274S-80S.
 13. Lin PY, Nhung BT, Khan NC, Sarukura N, Kunii D, Sakai T, Kassus A, Yamamoto S. Effect of Vietnamese common diet on postprandial blood glucose level in adult females. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007 Jun; 53(3):247-52.
 14. Indar-Brown K, Noreberg C, Madar Z (1992): Glycemic and insulinemic responses after ingestion of ethnic foods by NIDDM and healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 55, 89-95.
 15. K O'Dea, PJ Nestel, and L Antonoff : Physical factors influencing postprandial glucose and insulin responses to starch : *Am. J. Clinical Nutrition* 33: 760-765.
 16. O'Dea K, Snow P, Nestel P. 1981. Rate of starch hydrolysis in vitro as a predictor of metabolic responses to complex carbohydrate in vivo. : *Am. J. Clinical Nutrition* 34: 1991-1993.
 17. Anderson JW, Wead K. 1987. Long-term effects of high carbohydrate, high fiber diets on glucose and lipid metabolism. A preliminary report on patients with diabetes. *Diabetes Care* 10:77-82.
 18. Seki T, Nagase R, Torimitsu M, Yanagi M, Ito Y, Kise M, Mizukuchi A, Fujimura N, Ariga T. 2005. Insoluble fiber is a major constituent responsible for lowering the post-prandial blood glucose concentration in the pre-germinated brown rice. *Bio Pharm Bull* 53:1539-1541.
 19. Brand-Miller J, Nentel G, Slama G & Lang V (2001) Glycemic Index and health : the quality of the evidence. Paris: John Libbey Eurotext.
 20. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJA, Kendall CWC & La Vecchia C (2002) Glycemic index and chronic disease: a review. *Eur J Clin Nutr* 56:1049-1071
 21. Clara Bouche, Salwa W, Jing Lue, Hubeat, Anne Veronese. 2002. Five-week, Low-Glycemic index diet decreases total fat mass and improves plasma lipid profile in moderately overweight subjects.
 22. L.E. Duc Son T, Kusama, N.T. K Hung, T.T, H Loan, N. Van Chuyen. D. Kunii, T. Sakai, S Yamamoto. 2004. Prevalence and risk factors for diabetes in Ho Chi Minh City, Vietnam: *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 21, 371-376

研究要旨 脂質合成転写調節機構の研究の過程で発見した脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の変動によりもたらされる組織や血液の脂肪酸の質的変動（組成の変化）がメタボリックシンドロームの主要素であるインスリン抵抗性にもたらす影響について解析した。Elovl6 ノックアウトマウスを用いた解析により、肝臓の長鎖脂肪酸の組成の変動が、肥満や脂肪肝の存在とは独立してインスリン抵抗性や非アルコール性脂肪肝脂肪肝炎に影響を与えることが明らかになりこれらの治療に脂肪酸の質的制御という新しい視点が示唆された。

A. 研究目的

インスリン抵抗性は、2型糖尿病の原因としてのみならず動脈硬化症すなわち心血管疾患イベントのリスクとしても注目され、早期からの管理が求められている。メタボリックシンドロームの主病態である肥満（特に内臓脂肪肥満）では、肥大した脂肪脂肪においてマクロファージやTリンパ球が関連しながら炎症起点が働き種々のアディポカインを介してインスリン抵抗性が起こる図式が明らかになった。最近では、脂肪肝炎、肝硬変にいたるNAFLD, NASHが注目されている。脂肪毒性仮説とも呼ばれるが、脂肪細胞以外の組織でも細胞、組織に脂質が蓄積することで、インスリン抵抗性や分泌障害等代謝障害を引き起こす事が知られている。治療についてはダイエットや運動によりエネルギーバランスを改善することにより、肥満あるいは組織の脂質の蓄積を解消することが、各病態を改善させることは共通している。それ故に多くの場合脂質蓄積の量的変動が主たる課題で、蓄積している脂質の質の違いには今まであまり関心が払われていなかった。食事療法と運動療法による肥満の解消がメタボリックシンドロームや糖尿病治療や予防が根幹であり、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がその実行は容易ではない。

一方臓器に蓄積する脂質の量のみならず質的異常もインスリン抵抗性やNASH病態に関連する。脂質合成転写調節機構の研究の過程で発見した脂肪酸伸長酵素 Elovl6 は、組織や血液の長鎖脂肪酸の種類の変動をもたらす。この臓器脂質の質的変動によるインスリン抵抗性、NAFLD, NASH, 食欲、行動変容への影響を動物実験で検討し、その分子メカニズムを解析して必ずしも肥満の改善を必要としない新規治療法を目指す。

B. 研究方法

SREBPの標的遺伝子解析からElovl6をクローニングし（参考文献1）、ノックアウトマウスを作製し（2）この酵素が生体内で脂肪酸合成経路のうちパルミチン酸（C16:0）からステアリン酸（C18:0）への脂肪酸伸長を行う酵素であることを確認した。Elovl6欠損マウスを、肥満やインスリン抵抗性のモデルである高脂肪食負荷実験あるいは遺伝性レプチン欠損ob/obマウスとの交配により、肥満、糖代謝、インスリン感受性、脂肪肝、肝障害への影響を検討した。

（倫理面への配慮）

筑波大学の動物実験センターでの当該倫理委員会で承認を受けて実験を施行した。

C. 研究結果

Elov16ノックアウトマウスを、肥満やインスリン抵抗性のモデルである高脂肪食負荷実験および遺伝性レプチン欠損ob/obマウスとの交配したところ肥満、脂肪肝は改善しなかったが、耐糖能異常、インスリン抵抗性が改善ないし正常化していた。アデノウイルスを使ってElov16を過剰発現させ肝脂肪酸組成を変動させたところ、脂質蓄積は軽度にも関わらず著明な肝障害をきたし、炎症細胞浸潤や線維化、酸化ストレスなど非アルコール性脂肪肝（NAFLD）や脂肪肝炎（NASH）の病態が観察された。逆に高脂肪高シヨ糖高コレステロール食を投与してNASH、NAFLDを疑似した実験では正常マウスに比しElov16ノックアウトマウスでは、炎症細胞浸潤や線維化、酸化ストレスなどが軽減していた。したがってElov16に伴う肝脂肪酸の組成変化がNASH、NAFLDの病態に関連することが示唆された。

D. 考察

これまで身体組織に脂質が蓄積することが肥満、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病メカニズムの根底にあり、特に動物性脂肪の過剰摂取がその主因として考えられてきた。しかしながら、Elov16欠損マウスの解析結果から、脂肪酸組成など脂質の質的内容もエネルギーバランスに重要であり、そのコントロールが生活習慣病の新しい治療になることが期待される。またElov16がNASH,NAFLDの病態にも関与することが示唆され過栄養性脂肪肝炎の治療標的の可能性も示唆された。現在検討中であるがヒトNAFLD患者では肝Elov16発現が増加し、肝脂肪化率や肝障害との相関がみられ、ヒトにおいてもElov16の関与が考えられる。

今後詳しいメカニズム、カギとなる脂肪酸の特定が必要である。

E. 結論

今後肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病治療において脂質の量的制御のみならず脂肪酸の質的制御という新しい視点が示唆された。

Elov16の阻害ないしはそれに対応した脂肪酸の摂取などが代謝病態、NASH、NAFLD病態の栄養的治療の標的となる可能性がある。

参考文献

1. 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 (2007) *Nat Med* 13, 1193-202
2. Matsuzaka T, Shimano H., Yahagi N, Yoshikawa T, Amemiya-Kudo M, Hasty AH, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga J, Takahashi A, Yato S, Sone H, Ishibashi S, & Yamada N (2002). *J Lipid Res* 43, 911-20

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeuchi Y, Yahagi N, Izumida Y, Nishi M, Kubota M, Teraoka Y, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga JI, Gotoda T, Ishibashi S, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H: Polyunsaturated fatty acids selectively

- suppress sterl regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit. *J Biol Chem*, 2010 Feb 9. Epub ahead of print
2. Furumatsu T, Shukunami C, Amemiya-Kudo M, Shimano H: Ozaki T. Scleraxis and E47 cooperatively regulate the Sox9-dependent transcription. *Int J Biochem Cell Biol*, 42(1): 148-156, 2010
 3. Danno H, Ishii KA, Nakagawa Y, Mikami M, Yamamoto T, Yabe S, Furusawa M, Kumadaki S, Watanabe K, Shimizu H, Matsuzaka T, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H: The liver-enriched transcription factor CREBH is nutritionally regulated and activated by fatty acids and PPARalpha. *Biochem Biophys Res Commun*, 391(2): 1222-1227, 2010
 4. Verheijen MH, Camargo N, Verdier V, Nadra K, de Preux Charles AS, Médard JJ, Luoma A, Crowther M, Inouye H, Shimano H, Chen S, Brouwers JF, Helms JB, Feltri ML, Wrabetz L, Kirschner D, Chrast R, Smit AB: SCAP is required for timely and proper myelin membrane synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(50):21383-21388, 2009
 5. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M: Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 16(5):654-661, 2009
 6. Isobe K, Fu L, Tatsuno I, Takahashi H, Nissato S, Hara H, Yashiro T, Suzukawa K, Takekoshi K, Shimano H, Kawakami Y: Adiponectin and adiponectin receptors in human pheochromocytoma. *J Atheroscler Thromb*, 16(4):442-447, 2009 [Epub 2009 Aug 11]
 7. Sekiya M, Yahagi N, Tamura Y, Okazaki H, Igarashi M, Ohta K, Takanashi M, Kumagai M, Takase S, Nishi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Ohashi K, Iizuka Y, Yagyu H, Gotoda T, Nagai R, Shimano H, Yamada N, Kadowaki T, Ishibashi S, Osuga J: Hormone-sensitive lipase deficiency suppresses insulin secretion from pancreatic islets of Lep ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 387(3):511-515, 2009 [Epub 2009 Jul 18]
 8. Kato M, Putta S, Wang M, Yuan H, Lanting L, Nair I, Gunn A, Nakagawa Y, Shimano H, Todorov I, Rossi JJ, Natarajan R: TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nat Cell Biol*, 11(7):881-889, 2009[Epub 2009 Jun 21]
 9. Nakanishi N, Nakagawa Y, Tokushige N, Aoki N, Matsuzaka T, Ishii K, Yahagi N, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Suzuki H, Urayama O, Yamada N, Shimano H: The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 385(4): 492-496, 2009 [Epub 2009 May 19]
 10. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone

- H: Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA, 301(19): 2024-2035, 2009
11. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, 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, 32(5): 959-965, 2009
 12. Matsuzaka T, Shimano H: Elovl6: a new player in fatty acid metabolism and insulin sensitivity. J Mol Med, 87(4): 379-384, 2009 [Epub 2009 Mar 4]
 13. Shimano H: SREBPs: Febrnovel aspects of SREBPs in the regulation of lipid synthesis. FEBS J, 276(3): 615, 2009
 14. Shimano H: SREBPs: physiology and pathophysiology of the SREBP family. FEBS J, 276(3): 616-621, 2009
 15. Watanabe K, Okamoto F, Yokoo T, Tada Iida K, Suzuki H, Shimano H, Oshika T, Yamada N, Toyoshima H: SPARC is a major secretory gene expressed and involved in the development of proliferative diabetic retinopathy. J Atheroscler Thromb, 16(2): 69-76, 2009 [Epub 2009 Apr 30]
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

研究分担者：小川佳宏 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野 教授

研究要旨 メタボリックシンドロームの分子基盤として全身の軽度の炎症反応が指摘されている。肥満の脂肪組織ではマクロファージが浸潤しており、肥満の脂肪組織における炎症性変化がメタボリックシンドロームの病態に大きく関与する可能性が指摘されている。

本研究では、cDNA マイクロアレイ解析により、マクロファージにおいて飽和脂肪酸により誘導される転写制御因子 activating transcription factor 3 (ATF3) を同定した。TLR4 欠損マウスに由来するマクロファージや阻害剤を用いた検討により、飽和脂肪酸による ATF3 遺伝子発現の誘導に TLR4/NFκB 経路が関与することが明らかになった。培養マクロファージにおいて ATF3 を過剰発現すると、飽和脂肪酸による TNFα などの炎症性サイトカイン産生の著しい抑制が認められ、逆に、ATF3 をノックダウンすると炎症性サイトカインが過剰に誘導された。マクロファージ特異的に ATF3 を過剰発現するトランスジェニックマウスでは対照の野生型マウスと比較して、高脂肪食負荷による体重や脂肪組織重量の増加に有意差を認められなかったが、脂肪組織マクロファージの活性化はトランスジェニックマウスで有意に抑制されていた。抗炎症作用を有する転写制御因子 ATF3 は、脂肪細胞の肥大化やマクロファージの浸潤に代表される脂肪組織の慢性炎症を標的とする新しい創薬ターゲットとしての可能性が期待される (Circ. Res. 105: 25-32, 2009)。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームの基盤病態として全身の慢性炎症が指摘されている。近年、肥満の脂肪組織ではマクロファージが浸潤しており、肥満の脂肪組織における炎症性変化がメタボリックシンドロームの病態に大きく関与する可能性が指摘されている。我々は既に、3T3-L1 脂肪細胞と RAW264 マクロファージの共培養系を確立し、脂肪細胞に由来する飽和脂肪酸とマクロファージに由来する TNFα をメディエーターとするパラクリン調節系の破綻により形成される悪循環により脂肪組織における慢性炎症が増悪することを提唱した。興味深いことに、マクロファージにおいて飽和脂肪酸は自然免疫に関与する TLR4 (Toll-like receptor 4) を介して炎症性サイトカイン産生亢進をもたらすことを証明した一方、Toll-like receptors (TLRs) は自然免疫において主要な役割を果たす受容体ファミリーであり、病原体成分を認識することにより炎症性サイトカインを誘導して獲得免疫が活性化される。近年、遊離脂肪酸、特に、飽和脂肪酸は TLR ファミリーのうち TLR4 の内因性リガンドとして、肥満や動脈硬化において認められる慢性炎症の発症・進展に関与することが示唆されている。本研究では、脂肪細胞とマクロファージの相互作用に着目し、マクロファージにおいて飽和脂肪酸/TLR4/NFκB 経路の負の制御因子として作用する転写制御因子 activating transcription factor 3 (ATF3) の病態生理定義を検討した。

B. 研究方法

飽和脂肪酸としてパルミチン酸 (200 μmol/l) により活性化した RAW264 マクロファージと遺伝性肥満 *ob/ob* マウスの副腎丸周囲脂肪組織の cDNA マイクロアレイ解析の結果を比較して両者に共通に増減する遺伝子を抽出した。Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) アッセイにより TNFα 遺伝子プロモーターにおける ATF3 の結合を検討した。ヒト scavenger receptor-A の下流にマウス ATF3 を連結した導入遺伝子を用いて、マクロファージ特異的に ATF3 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作出した。

C. 研究結果

マクロファージにおいて飽和脂肪酸により誘導される転写抑制因子 ATF3 を同定した。肥満の脂肪組織における ATF3 の遺伝子発現は体脂肪量の増加に比例して増加し、特に、脂肪組織に浸潤するマクロファージにおいて強い遺伝子発現が認められた。培養マクロファージにおいて、パルミチン酸やステアリン酸などの飽和脂肪酸は ATF3 の遺伝子発現を誘導したが、オレイン酸など不飽和脂肪酸では変化が認められなかった。TLR4 欠損マウスに由来するマクロファージや阻害剤を用いた検討により、飽和脂肪酸による ATF3 遺伝子発現の誘導に TLR4/NFκB 経路が関与することが明らかになった。培養マクロファージにおいて ATF3 を過剰発現すると、飽和脂肪酸による TNFα などの炎症性サイトカイン産生の著しい抑

制が認められ、逆に、ATF3 をノックダウンすると炎症性サイトカインが過剰に誘導された。ChIP アッセイにより、RAW264 マクロファージにおいて ATF3 は TNF α 遺伝子プロモーター上の AP-1 配列 (-926 bp) に結合することが明らかになった。マクロファージ特異的に ATF3 を過剰発現するトランスジェニックマウスでは対照の野生型マウスと比較して、高脂肪食負荷による体重や脂肪組織重量の増加に有意差を認められなかったが、脂肪組織マクロファージの活性化はトランスジェニックマウスで有意に抑制されていた。

D. 考察

マクロファージにおいて飽和脂肪酸により誘導される ATF3 は TLR4/NF κ B 経路の負の調節因子として標的サイトカイン TNF α の転写を直接抑制すること、肥満の脂肪組織に浸潤したマクロファージの活性化を抑制することが明らかになり、ATF3 が飽和脂肪酸/TLR4/NF κ B 経路の負の制御因子として作用することが明らかになり、肥満やメタボリックシンドロームにおける ATF3 の病態生理的意義が示唆された。抗炎症作用を有する転写制御因子 ATF3 は、脂肪細胞の肥大化やマクロファージの浸潤に代表される脂肪組織の慢性炎症を標的とする新しい創薬ターゲットとしての可能性が期待される。

E. 結論

マクロファージにおいて飽和脂肪酸/TLR4/NF κ B 経路により誘導される転写抑制因子 ATF3 を同定した (図)。

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. T. Suganami, X. Yuan, Y. Shimoda, K. Uchio-Yamada, N. Nakagawa, I. Shirakawa, T. Usami, T. Tsukahara, K. Nakayama, Y. Miyamoto, K. Yasuda, J. Matsuda, Y. Kamei, S. Kitajima, Y. Ogawa. Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated fatty acid/Toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. *Circ. Res.* 105: 25-32, 2009.
2. N. Satoh, A. Shimatsu, A. Himeno, Y. Sasaki, H. Yamakage, K. Yamada, T. Suganami, Y. Ogawa. Unbalanced M1/M2 phenotype of peripheral blood monocytes in obese diabetic patients: effect of pioglitazone. *Diabetes Care* 33: e7, 2010.
3. T. Yamamoto, T. Suganami, M. Kiso-Narita, P. A.

Scherle, Y. Kamei, M. Isobe, S. Higashiyama, Y. Ogawa. Insulin-induced ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in adipocytes *in vitro*: role of a disintegrin and metalloproteinase 17. *Obesity* 2010 Jan 28. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. T. Suganami, Y. Ogawa. Role of saturated fatty acid/TLR4 signaling in macrophages in obesity-induced adipose tissue inflammation. *The 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2009*. Kanazawa, Japan. Jul.3-4, 2009.
2. Y. Ogawa. Adipose tissue remodeling. *The 2009 Pennington Scientific Symposia Series. US-Japan Nutrition and Metabolism Panel Annual Symposium*. Emerging Issues in Energy Balance, Adipocyte Biology & Developmental Origins of Chronic Disease. Baton Rouge, November 8-10, 2009.
3. 菅波孝祥、小川佳宏：「肥満細胞組織の炎症性変化における脂肪組織とマクロファージの相互作用の意義」：第 82 回日本内分泌学会学術総会，2009.4.23-25，群馬
4. 小川佳宏、菅波孝祥：「脂肪細胞リモデリング」：第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会，2009.5.21-24，大阪
5. 小川佳宏：「メタボリックシンドロームと自然炎症」：第 82 回日本生化学会大会，2009.10.21-24，兵庫
6. 小川佳宏：「メタボリックシンドロームの基盤病態としての慢性炎症：脂肪組織リモデリングに焦点を当てて」：第 32 回日本分子生物学会年會，2009.12.11，神奈川

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

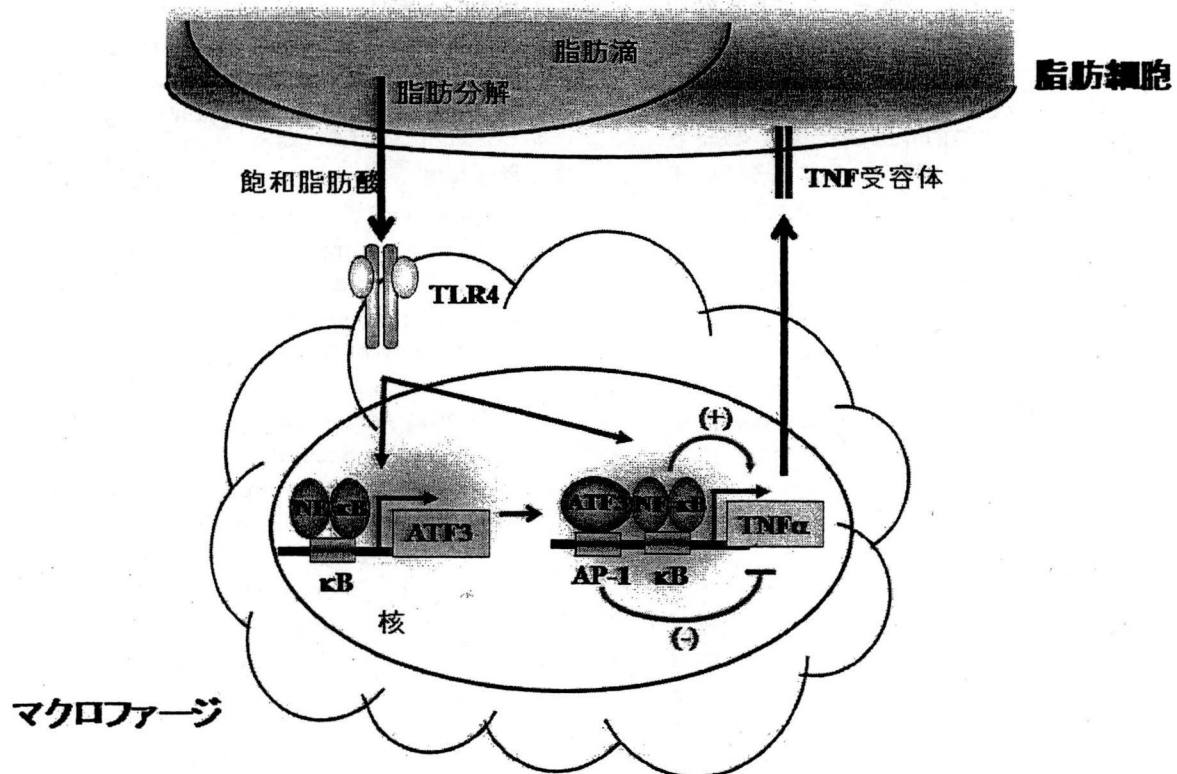
該当しない。

2. 実用新案登録

該当しない。

3. その他

該当しない。



(図) 脂肪組織の慢性炎症におけるATF3の病態生理的意義

肥満の脂肪組織における脂肪細胞とマクロファージの相互作用において、ATF3は、マクロファージにおける飽和脂肪酸/TLR4/ NF-κB経路の負の制御因子として作用し、脂肪組織の慢性炎症を抑制する可能性がある。

初期動脈硬化病変の進展におよぼす男女差の研究

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

初期動脈硬化病変の進行にメタボリックシンドロームや炎症が影響を及ぼすことが最近注目され、その本態が明らかにされつつあるが、危険因子の男女差は十分に検討されていない。薬剤投与を受けていない健常男性543例、女性318例（40-59歳）を対象として頸動脈エコーを施行し、内膜中膜厚（IMT）を評価し、平均15ヶ月の経過観察を行った。観察開始時、女性では男性と比べ空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール値が、男性においては女性と比べHDL-CがIMTとより強く相関した。IMTと従来の動脈硬化リスクの相関は女性において強く、逆に炎症に関する血中IL-6とアディポネクチンレベルとの相関は男性にのみ認められた。15ヶ月でIMTは有意に増大し、IMTの増加程度は、男性でhs-CRP、尿酸、TCと相関し、女性で腹囲、血圧、空腹時血糖に相関した。多変量解析では男性でhs-CRP、女性で腹囲が有意であった。以上、炎症やメタボリックシンドロームに注目した動脈硬化性疾患の一次予防にも男女差を考慮する必要があると考えられた。

共同研究者

大阪大学保健センター 西田誠

A 研究目的

虚血性心疾患、脳梗塞等の発症抑制のためには、粥状動脈硬化の進展抑制は臨床的に重要な課題である。これらの疾患や初期動脈硬化にメタボリックシンドロームや炎症が影響を与えることは全世界で明らかにされつつある。一方、これら疾患の発症には明らかな男女差が見られるが、性別は動脈硬化のリスクの1つとして解析されることが多い。そこで、本研究は、動脈硬化性疾患の予防を効果的に進めることを目標に、初期動脈硬化に影響を与えるリスクの男女差の検討を行うものである。なお、本研究では初期動脈硬化の指標として、薬剤の介入試験の結果評価にも広く用いられるようになっている頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚（IMT）の測定を行った。

B 研究方法

大阪大学保健センターで健診を行った内服加療を受けていない健常男性543例、女性318例（40-59歳）を対象とした。頸動脈エコーを施行し、最大(Max)および平均(Mean)IMTを評価。平均15±5ヶ月後に再度経過観察を行った。

IMTの測定誤差を少なくするため、一人の技師が検査を行い、経過観察時は、初回の検査画像と比較しながら、同じ部位での画像を描出し評価した。

また、従来の動脈硬化危険因子に加え、凍結保存した血清で高感度CRP（hs-CRP）、IL-6、adiponectinを測定した。

（倫理面への配慮）

大阪大学の倫理委員会の承認を得た研究であり、健診外項目の測定および健診データの研究利用について書面で各人の承諾を得ている。

C 研究結果

表1に対象者の研究開始時のデータを示す。健常人における頸動脈内中膜厚の平均15ヶ月間の観察において

1) 観察開始時

女性では男性と比べ空腹時血糖、HbA1c、TCが、男性においては女性と比べHDL-Cが、IMTとより強く相関した。（図1）MetSリスク因子の集積に伴うIMTの増大は、女性においてその傾向がより強かった。

IMTと従来の動脈硬化リスクの相関は女性において強く、逆に炎症に関する血中IL-6とアディポネクチンレベルとの相関は男性にのみ認められた。

2) 経過観察時

15ヶ月でIMTは男女とも有意に増大し、男性が女性より増加傾向が大きかった。IMTの増加程度は、男性でhs-CRP、尿酸、TCと相関し（表2）、女性で腹囲、血圧、空腹時血糖に相関した（表3）。

多変量解析では男性で hs-CRP、女性で腹囲が有意であった。

表 1 対象者の研究開始時のデータ

	Men (n=543)	Women (n=318)	p
Age, y	49.0±5.7	48.7±6.0	0.35
BMI, kg/m ²	23.6±2.9	21.3±3.0	<0.0001
Waist, cm	83.8±7.7	71.2±8.2	<0.0001
Max IMT, mm	0.94±0.47	0.79±0.32	<0.0001
mean IMT, mm	0.71±0.20	0.64±0.13	<0.0001
SBP, mmHg	125±17	114±15	<0.0001
DBP, mmHg	82±12	70±11	<0.0001
UA, mg/dl	6.1±1.3	4.3±0.9	<0.0001
TC, mg/dl	209±34	207±34	0.77
TG, mg/dl	127±107	70±35	<0.0001
HDL-C, mg/dl	56±14	69±14	<0.0001
FPG, mg/dl	95±16	86±10	<0.0001
HbA1c, %	5.1±0.6	5.0±0.5	0.29

Data are mean±SD

図 1 IMT と危険因子の相関係数

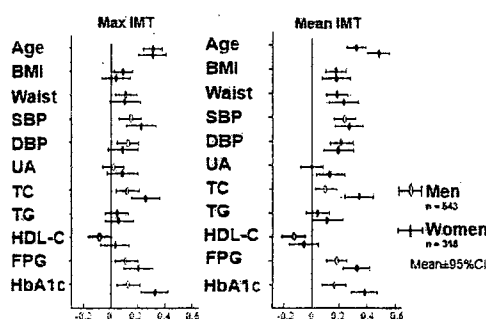


表 2 男性における IMT の増加分と危険因子の相関

Baseline Risk Factor	ΔMax IMT		ΔMean IMT	
	r	p	r	p
Age	0.066	0.12	0.059	0.17
BMI	-0.044	0.3	-0.015	0.73
Waist	-0.007	0.87	-0.017	0.69
SBP	0.048	0.27	0.037	0.39
DBP	0.020	0.65	0.035	0.41
UA	0.105	0.014	0.111	0.01
TC	0.069	0.11	0.150	0.0005
TG	0.019	0.65	0.036	0.4
HDL-C	-0.015	0.73	-0.015	0.73
FPG	0.032	0.46	0.059	0.17
HbA1c	0.032	0.46	0.047	0.27
Adiponectin	-0.102	0.34	0.010	0.93
IL-6	0.179	0.09	0.094	0.39
hs-CRP	0.304	0.004	0.005	0.96

D 考察

我々は、以前男性 714 名、女性 364 名での IMT に影響を与える危険因子の横断的検討を公表している (ClinChimActa2007)。そこでも、女性でメタボリックシンドロームの危険因子が、男性で炎症が、IMT により強く影響を与える傾向があった。今回の経過観察研究でも同様であり、データの信頼性がより確実なものになったと考える。

表 3 男性における IMT の増加分と危険因子の相関

Baseline Risk Factor	ΔMax IMT		ΔMean IMT	
	r	p	r	p
Age	0.155	0.006	0.144	0.011
BMI	0.101	0.073	0.088	0.12
Waist	0.103	0.067	0.130	0.02
SBP	0.043	0.45	0.217	<0.0001
DBP	0.086	0.13	0.081	0.15
UA	0.011	0.84	0.084	0.14
TC	0.030	0.6	0.063	0.26
TG	0.033	0.56	-0.018	0.75
HDL-C	-0.072	0.2	-0.021	0.71
FPG	0.119	0.035	0.120	0.034
HbA1c	0.078	0.17	0.089	0.11
Adiponectin	-0.187	0.45	-0.240	0.32
IL-6	-0.029	0.91	0.082	0.74
hs-CRP	0.053	0.83	0.259	0.29

また、女性において腹囲が動脈硬化進行の規定因子になったことは、腹囲のコントロールによる動脈硬化抑制への可能性を示すものである。また男性においては CRP が規定因子となっていることは、喫煙のコントロールによる動脈硬化進行抑制の可能性を考えるところであり、引き続き解析を進めている。尚、動脈硬化の危険因子は、人種や地域によって若干異なっており、今回の研究は、男女別の健常日本人の基礎データとしてしても有用である。

E 結論

炎症やメタボリックシンドロームに注目した動脈硬化性疾患の一次予防にも男女差を考慮する必要があると考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

- 論文発表
現在投稿準備中
- 学会発表
第 23 回日本冠疾患学会
日本冠疾患学会雑誌 15(4), p377, 2009
第 73 回日本循環器学会
Circ J 74(Suppl 1), p585, 2010

H 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業））
分担研究報告書

メタボリックシンドロームの研究調査

研究分担者：船橋徹 大阪大学内分泌・代謝内科 准教授

研究要旨：アディポネクチンは抗動脈硬化、抗糖尿病を有する思慕細胞由来分子であるが、メタボリックシンドロームでは血中濃度が低下している。積極的保健指導を受けた2,024人の健診受診集団において、一年間のBMI、ウエスト周囲径、内臓脂肪面積(eVFA)の増減と血中アディポネクチン濃度の関係を検討した。一年間の経過でBMI, 内臓脂肪が減少すると血中アディポネクチン濃度は増加することが示された。

A. 研究目的

私達は肥満症例で体重減少によりAPN濃度が上昇する事を報告してきた。一般集団においてBMI、ウエスト径(WC)、内臓脂肪面積(eVFA)の増減がAPN濃度に与える報告はいまだ無い。一般集団を対象に、1年間のAPN濃度の変化(Δ APN)と、BMI, WC, eVFAの1年間の変化(それぞれ Δ BMI, Δ WC, Δ eVFA)との関係について検討した。

B. 研究方法

対象は2004-05年の健診を受診し同意を得た一般集団で、高血圧・糖尿病・脂質異常症の内服加療を受けていない2,024人(男性1,619人(平均年齢 45.7 ± 10.4 歳)、女性405人(平均年齢 45.6 ± 9.3 歳))。WCは立位にて測定。推定VFAはBIA法を、APN濃度はラテックス法を用いて測定した。

C. 研究結果

Δ APN は、男女とも Δ BMIと(男性; $r = -0.256$, $p < 0.0001$, 女性; $r = -0.223$, $p < 0.0001$)、男性でのみ Δ WCと($r = -0.191$, $p < 0.0001$)、男女ともに Δ eVFAと負の相関を示した(男性; $r = -0.189$, $p < 0.0001$, 女性; $r = -0.121$, $p = 0.015$)。

D. 考察

APNの血中濃度は遺伝因子のみでなく、環境的因子によっても左右される可能性が

ある。今回の検討において、一般集団におけるBMI、内臓脂肪量が減少すると、血中APN濃度は増加することを示した。今回BIA法を用いてVFAの推定を行ったが、今後CTにより内臓脂肪面積、皮下脂肪面積とAPN濃度との関係についても検討を行う必要がある。

E. 結論

中年一般集団における脂肪量の変化とAPN濃度の変化について初めて明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Okauchi Y et al. Diabetes Care. 2009 Oct;32(10):e122.

2. 学会発表

第52回日本糖尿病学会年次学術集会
一般集団における内臓脂肪面積増減と血中アディポネクチン変化に関する解析

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

日本人における non-HDL cholesterol と脳卒中の関係について：JMS コホート研究

研究分担者：石川鎮清 自治医科大学地域医療学センター 准教授

共同研究者：懸樋英一 小谷和彦 自治医科大学地域医療学センター

研究要旨

従来、動脈硬化性疾患の指標は LDL コレステロールが用いられてきた。米国コレステロールプログラム（NCEP）でも、non-HDL コレステロールは動脈硬化に関係する主要なリポタンパク質と位置付けられている。non-HDL コレステロールは、総コレステロール(TC)と HDL コレステロールの差から簡単に計算できる。

この度は、日本人における血清 non-HDL コレステロールと脳卒中の関連を検討した。対象者は 10,861 人(男性 4270 人、女性 6591 人)で、non-HDL コレステロールを男女それぞれ 3 分位に分けて Cox's 比例ハザードモデルを用いて解析した。第 1 分位を基準とした調整ハザード比、男性では、第 2 分位で、1.28 (95%信頼区間 0.94-1.76)、第 3 分位で、1.00 (0.69-1.44)で、男性の病型別では、第 1 分位を基準として、第 2、第 3 分位は、それぞれ 0.82 (0.43-1.53)、0.32 (0.12-0.85)であった。日本人の一般住民において non-HDL と脳卒中の関係を前向きなコホート研究で検討したところ、脳出血で、男性では有意に低 non-HDL コレステロールが関係しており、女性でも、有意ではないが、同様の傾向をみとめた。脳梗塞では男女とも有意な関連を認めなかった。

A. 研究目的

従来、動脈硬化性疾患の指標は LDL コレステロールが用いられてきた。米国コレステロールプログラム（NCEP）でも、non-HDL コレステロールは動脈硬化に関係する主要なリポタンパク質と位置付けられている[1]。non-HDL コレステロールは、総コレステロール(TC)と HDL コレステロールの差から簡単に計算できる。抗動脈硬化作用を有する HDL-C の影響を除いたものであるため、LDL、VLDLをはじめ、レムナントや small dense LDL といった動脈硬化惹起性の高いリポタンパク質を総合的に判断できる指標として考えられている。食事の影響を受けないことも利点である。これまで non-HDL コレステロールと心血管疾患の関係はいくつか報告されており、虚血性心疾患とは正の関係がみとめられるものの[2-5]、脳卒中との関係は一致していない[6]。本邦では non-HDL コレステロールと心血管疾患との関連についての報告は少ないのが現状である[7, 8]。

近年の日本人における脳卒中、および、心筋梗塞の発

症を追跡調査することによって、日本人における心血管疾患の発症に関連する危険因子を解明し、今後の心血管疾患予防活動に役立てる事が重要である。この度は、脂質代謝の項目として、日本人における血清 non-HDL コレステロールと、心血管疾患としての脳卒中についての関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象者

JMS コホート研究は 1992 年に開始した全国 12 地区からなるコホート研究である。ベースラインデータは 1992-1995 年に収集した。全対象者は 12,490 人で参加率は 65%であった[9]。全対象者のうち、追跡調査への同意があり、追跡調査ができていて、脳卒中の既往のない、non-HDL のデータがある 10,861 人(男性 4270 人、女性 6591 人)を対象に、コホート研究を行いそこから得られたデータを基に心血管疾患のリスクファクターについて調査した。ベースラインデータは、1992 年 4 月から 1995 年 7 月までの期間に収集した。

検査データ

身長、体重も測定し、BMI は、BMI=体重(kg)/身長(m)²