

で計算した。血圧は、血圧は自動血圧計（日本コーリン BP203RV-II）を用いて、座位 5 分安静の後に右腕で測定した。問診にて、喫煙歴、飲酒歴および身体活動について情報収集した。血液検査では、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖を測定した。Non-HDL コレステロールは、総コレステロールから HDL コレステロールを引いたものとした。

#### 追跡調査

対象者については、毎年、心血管疾患の発症に関する追跡調査を行った。追跡調査で発症が疑われた場合、研究者である医師もしくは保健師が受診した医療機関へ確認し、脳卒中の発症登録票および頭部 CT 検査もしくは頭部 MRI 検査のフィルムを事務局へ送付してもらう。登録された脳卒中症例について、独立した症例検討委員会で発症判定を行った。症例検討委員会は、放射線科医、神経内科医で構成されている。脳卒中の発症は、24 時間持続する神経学的欠損を持って発症とした。脳卒中の病型分類は、脳卒中診断基準に従い、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血とに分類した[10]。

#### 統計解析

統計解析は、SPSS Ver11.5 を使用した。non-HDL コレステロールは、男女別に 3 分位に分けた。男女それぞれで non-HDL コレステロールの 3 群で年齢、血圧、BMI、総コレステロール、血糖、中性脂肪、喫煙率、飲酒率においてトレンド検定を行った。有意水準は  $p < 0.05$  とした。Cox の比例ハザードモデルを用いて脳卒中発症のハザード比を、年齢調整したものと、年齢、BMI、血圧、血糖、喫煙、飲酒で調整したものとで算出した。

#### (倫理面への配慮)

今回の検討は、JMS コホート研究の一環として行っており、JMS コホート研究としては、平成 15 年に自治医科大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を得ている。また、対象者には、書面にて同意を得ている。

### C. 研究結果

平均追跡期間は 10.7 年であった。平均年齢は、男女それぞれ 55.3 歳、55.3 歳であった。non-HDL コレステロールの 3 分位のカットオフ値は、男性では、119、149mg/dl

で、女性では、127、158mg/dl であった。

男性の 4270 人であり、non HDL-C 値を 3 分位にするカットオフ値は 119mg/dl、149mg/dl であった。non-HDL-C の増加に伴い、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、TC、HDL-C、中性脂肪の平均値は増加する傾向にあった。また、最近の喫煙者、最近の飲酒は減少する傾向にあった。女性は、6591 人であり、non HDL-C を 3 分位するカットオフ値は 127mg/dl、158mg/dl であった。non-HDL-C の増加に伴い、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、TC、HDL-C、中性脂肪、随時血糖値の平均値は増加する傾向にあった。最近の喫煙、最近の飲酒は減少傾向する傾向にあった。

Cox 's 比例ハザードモデルを用いた全脳卒中の non-HDL コレステロールの第 1 分位を基準とした年齢調整ハザード比、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。脳梗塞、くも膜下出血については有意な関連は見られなかったが、くも膜下出血ではハザード比に量反応関係を認めた (第 2 分位 3.00、第 3 分位 3.66)。女性では、全脳卒中、脳出血で第 2、第 3 分位が第 1 分位よりハザード比が低かったが、いずれも有意な結果ではなかった。

### D. 考察

今回、日本人の一般住民において non-HDL と脳卒中の関係性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。

欧米を中心に non-HDL コレステロールと心血管疾患との関係は、虚血性心疾患では正の関係があるのに対して、脳卒中では関連がないとするものが多かった。これは、虚血性心疾患と脳卒中ではコレステロールの影響が異なることを意味している。さらに、脳卒中についてみると、欧米では、正の関係、もしくは関係を認めない、とするものが多いのに対して、今回の結果は、男性

では、負の関係を示している。このことは、脳卒中発症に関する要因が欧米と日本において異なることを意味している可能性が高い。戦後日本では、脳卒中発症率、および死亡率が高かった。これは、低栄養による血管の脆弱性があったものと考えられている。その後、徐々に栄養状態が改善し、総コレステロールでも、欧米と大きな差がない程度になってきた。それに伴い、脳出血発症、死亡とも徐々に低下し、脳卒中全体で見ても低下傾向にあった。最近では、病型別でみた場合脳梗塞が最も多くはっているものの、日本においてはラクナ梗塞の割合が多いのが特徴であり、いわゆる動脈硬化性脳梗塞の多い欧米とは傾向が異なっている。

今回の結果は、1990年代の非都市部の一般住民のコホート研究ということもあり、動脈硬化性脳卒中が比較的少ない結果を反映していると思われる。近年では、日本でも、都市部を中心に生活習慣の欧米化に伴い、肥満、運動不足が原因のメタボリック症候群の概念が導入され、動脈硬化性疾患が増加してきている。とはいえ、今回の結果では non-HDL コレステロールと脳梗塞では関連が見られなかったのに対して、低 non-HDL コレステロールで脳出血が増加していたのは、動脈硬化性脳梗塞が現在の日本ではまだそれほど大きな問題となっていない可能性を示唆している。脳梗塞も脳出血も少ないといった適正な栄養状態、すなわちリポタンパクの割合があるものと考えられる。

今回の研究の限界については、対象者が一般住民とはいえランダムサンプリングではないこと、非都市部を中心としたコホートであることなどがあげられる。一方、追跡率は極めて高いこと、脂質標準化した施設で測定されていることなどの特徴もある。

## E. 結論

今回、日本人の一般住民において non-HDL と脳卒中の関係性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つ

た。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

## H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

## 参考文献

- [1] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Aug;24(8):e149-61.
- [2] Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation.* 2005 Nov 29;112(22):3375-83.
- [3] Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *Jama.* 2005 Jul 20;294(3):326-33.
- [4] Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2006 Nov 15;98(10):1363-8.
- [5] Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, Despres JP, Shah PK, Kastelein JJ, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of

non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 29;55(1):35-41.

[6] Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama.* 2009 Nov 11;302(18):1993-2000.

[7] Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis.* 2009 Apr;203(2):587-92.

[8] Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Ohta H. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Feb;17(1):30-6.

[9] Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol.* 2002 Nov;12(6):408-17.

[10] Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41.

#### 研究要旨

肥満モデルマウス及びヒト肥満で脂肪細胞増殖の解析をおこない、肥満治療法として増殖機構への介入の意義を明らかとした。

#### A. 研究目的

世界的な流行を示している肥満は、脂肪組織の増大によって糖尿病や心血管障害の原因にもなる。申請者は肥満していく過程における脂肪細胞増殖の意義を明らかとし、増殖機構への介入の可能性を明らかとすることを研究目的とした。

#### B. 研究方法

1. 肥満モデルマウスの脂肪組織において細胞数の増加と増殖マーカーの発現誘導を検討した。
2. 肥満ヒトの脂肪組織において増殖マーカーの発現誘導を検討した。
3. 肥満モデルマウスの脂肪組織においてCdk2の活性化を検討した。
4. Cdk2阻害薬並びに阻害ペプチドの効果を肥満モデルマウスで検討した。

尚、大学が設置する医の倫理委員会の承認のもとヒト脂肪組織の解析を行った。

#### C. 研究結果

1. 肥満モデルマウス並びに肥満ヒトの脂肪組織において細胞数の増加、増殖マーカーの発現誘導を確認した。
2. 肥満モデルマウス並びに肥満ヒトの脂肪組織においてCdk2の活性化を認めた。
3. Cdk2阻害薬並びに阻害ペプチドの抗肥

満果を見出した。

4. Cdk2阻害薬並びに阻害ペプチドの抗糖尿病効果を見出した。

#### D. 考察

肥満予防及び肥満によって発症する糖尿病やメタボリックシンドロームの対策は本邦のみならず米国など地球規模で緊急の対策を必要とする保健課題である。しかしながら肥満の発症原因となる生活習慣への対策が実施されてはいるが十分な効果は得られていないのが現状である。また中枢に作用する抗肥満薬が発売されているものの副反応等の問題点も多い。そこで国際的な医学協力研究によって新たな作用機序をもつ抗肥満薬や抗生活習慣病薬の開発推進が必要となる。

申請者は抗肥満薬の創薬ターゲットとなる脂肪細胞の標的分子の探索によって、脂肪細胞の増殖を制御する分子がメタボリックシンドロームの発症に関与することを明らかとした。実際、増殖抑制作用を有するCdk2阻害薬の効果を肥満マウスモデルにて確認した。このような増殖を阻害する薬剤をヒト臨床にそのまま応用することは不可能だが、今後肥満病態での詳細な脂肪細胞の挙動を明らかとすることで生活習慣病へ

の積極的な介入方法を得られる可能性も高く、生活習慣病に対する新たなトランスレーショナル研究としての意義は大きいと考えられた。

#### E. 結論

脂肪細胞の増殖機構は肥満やメタボリックシンドロームに対するトランスレーショナル研究の対象となる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Biochem Biophys Res Commun. 379:98-103, 2009.

Biochem Biophys Res Commun. 379:249-254, 2009.

Kobe J Med Sci. 54: 241-249, 2009.

Biochem Biophys Res Commun. 390:613-618, 2009.

##### 2. 学会発表

第30回日本肥満学会, 第50回日本糖尿病学会年次学術集会など9件

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

骨格筋細胞内脂質蓄積に関する研究

研究分担者：田村好史 順天堂大学・代謝内分泌学講座 准教授

研究要旨

健常者に対する3日間の高脂肪食が骨格筋代謝に与える影響と規定因子を検索する目的で、健常男性に対して、普通食とそれに引き続く高脂肪食を3日間ずつ摂取させた。高脂肪食摂取による骨格筋細胞内脂質（IMCL）の変化とインスリン感受性（GIR）の変化には負の相関を認めた。身体活動量とIMCLの変化率に負の相関を認めた。IMCLが増加しやすい人はGIRが低下しやすく、身体活動量が規定因子であることが示唆された。

A. 研究目的

一定量の高脂肪負荷による骨格筋細胞内脂肪の増加の程度を「脂肪負荷感受性」として新規に定義し、その生理的規定因子を同定することを目的とした。

B. 研究方法

（対象）20-30歳の健常人 37名

（方法）対象者として本研究への協力に文書同意の得られた者を登録し、ベースラインのデータを測定後、3日間の普通食と、それに引き続き3日間の高脂肪食を摂取させる。それぞれの、3日間の食事負荷後、空腹時の条件下で、<sup>1</sup>H-MRSにより、前脛骨筋、ヒラメ筋の骨格筋細胞内脂質（IMCL）を測定する。また、正常血糖クランプ検査を行い、骨格筋におけるインスリン感受性（GIR）を測定した。

C. 研究結果

3日間の高脂肪食摂取で、ヒラメ筋および前脛骨筋におけるIMCLは有意に増加し、ヒラメ筋におけるIMCLの変化とGIRの変化には有意な負の相関を認めた（ $r=-0.39$ ,  $P<0.05$ ）。運動習慣の無い対象者においてはヒラメ筋において身体活動量と高脂肪食摂取後

の骨格筋細胞内脂質の増加率に強い負の相関を認めた（ $r=-0.72$ ,  $P<0.01$ ）。

D. 考察 E. 結論

これらのことから、高脂肪食によりIMCLが増加しやすい人ほどインスリン抵抗性を発症しやすく、運動習慣が無い者においては、身体活動量がその規定因子の一つであることが示唆された。身体活動量はIMCLの消費を促進し、蓄積に対して予防的に働いていることが推測された。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

櫻井裕子 田村好史 竹野景海 熊代尚記 池田真一 笈佐織 綿田裕孝 河盛隆造；ヒトにおける高脂肪食負荷が、骨格筋細胞内脂質蓄積とインスリン抵抗性発生に与える影響とその規定因子、第52回日本糖尿病学会年次学術集会（大阪）、2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特に無し。

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

ベトナムにおける過体重・肥満に関する研究

研究分担者：上羽洋人・自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 講師

河野幹彦・自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 教授

研究要旨

ベトナムの8地域64州の25-64歳の17,213名を対象とした疫学調査により、BMI23以上は16.3%（pre-obesity9.7%、1度肥満6.2%、2度肥満0.4%）で、年齢とともに増加し、女性に多いこと、都市部住民の32.5%が、周辺地域住民の13.8%が肥満で都市部に高頻度であった。腹部肥満の頻度は39.8%で男女とも年齢とともに増加した。MSは13.8%で、年齢とともに増加した。過体重と肥満の原因として、動物性食品過剰摂取、外食習慣の増加、ファーストフード過剰摂取、アルコール過飲、身体活動量低下が考えられた。糖尿病の頻度は7.2%、高血圧の頻度は29.5%、高TG血症の頻度は30.2%、低HDL-C血症は52.5%であった。また、住民の20.9%に慢性エネルギー摂取不測が認められた。

なお、本研究はベトナム国立栄養研究所L.T Hop博士を中心としたグループとの共同研究で行われた。

A. 研究目的

ベトナムを含めアジア諸国では、近年経済が急速に発展し、大都市部では食生活などが西欧化し、過体重者や肥満者が増加し、国家的な問題となっている。ベトナムにおける小児や成人における過体重者や肥満者および肥満関連疾患の頻度を明らかにするために疫学調査を行った。

B. 研究方法

2005年にベトナムの8地域64州の25-64歳の17,213名を対象として、身長、体重、血圧、体脂肪率、腹囲、臀囲、血清脂質、血糖を測定した。また、食生活、身体活動度、既往疾患などを質問調査した。

(倫理面への配慮)

ベトナムにおける倫理規定に従い、ベトナム国立栄養研究所倫理委員会の承認および被健診者の同意を得て行った。

C. 研究結果

BMI23以上は16.3%（前肥満9.7%、1度肥満6.2%、2度肥満0.4%）で、年齢とともに増加し、女性に多いこと（男性14.6%、女性18.1%）が明らかとなった。また、都市部住民の32.5%が、周辺地域住民の13.8%が肥満で都市部に高頻度であった。腹部肥満の頻度は39.8%で男女とも年齢とともに増加した。小児の過体重および肥満の頻度は5歳以下では全体で4.1%（都市部5.7%、周辺部2.2%）で1995年に比し約3.5倍増加し、学童児においてはホーチミ

ン市で約22.7%と1997年の約2倍増加した。過体重と肥満の原因として、動物性食品過剰摂取、外食習慣の増加、ファーストフード過剰摂取、アルコール過飲、身体活動量低下が考えられた。また、女性の20.9%に慢性エネルギー摂取不足 (BMI<18.5) が認められた (1987年35.1%)。また、MSは13.8% (男性10.6%、女性15.2%、都市部17.1%、周辺部9.0%) で、年齢とともに増加した。その原因として、喫煙、アルコール過飲、身体活動量低下、動物性食品過剰摂取が考えられた。糖尿病の頻度は7.2% (1990年1.2%)、高血圧の頻度は29.5 (1992年11.7%)、高TG血症の頻度は30.2%、低HDL-C血症は52.5%であった。

#### D. 考察

WHOの報告によると、1995年にはアジアにおける小児の過体重者は2.9% (都市部では5-9%) と、アジア都市部成人の過体重者は20%以上、肥満者は5%以上とされている。今回の疫学調査により、ベトナムでは過体重者、肥満者が増加していること、特に都市部における増加が顕著であること、それらが年齢とともに増加していること、さらに肥満に関連する2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、冠動脈疾患が増加していることがあきらかになった。逆に、地方では小児や妊娠可能女性で栄養障害が高頻度に認められることが明らかになった。栄養関連疾患についての疫学調査の続行、住民に対する健康教育や健診の普及、栄養関連疾患の発症予防、

早期発見・治療などの国家的な対策が重要と考えられる。

#### E. 結論

過体重と肥満は増加傾向にあり、国家的な疫学調査や予防法や治療法に対する対策が重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし



平成21年度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

膵β細胞増加作用を持つ新規消化管特異的分泌タンパク IBCAP トランスジェニックマウスの解析

研究分担者：河野幹彦 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 教授  
豊島秀男 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 准教授

#### 研究要旨

近年 GLP-1 を始めとした消化管ホルモンは臨床において糖尿病治療にも応用されつつあり、エネルギー代謝や摂食など生活習慣病との関連を含め、消化管の内分泌器官としての役割が注目されている。こうした中、我々は独自に開発した Oligo-cap SST 法により機能未知な消化管特異的分泌タンパクとして CF266 を同定し解析を進めた。昨年度には、CF266 にインスリン分泌促進作用があり、さらに STZ 投与 1 型糖尿病モデルマウスに対して血糖改善効果およびβ細胞の増加作用が見られることなどを明らかにし CF266 は膵β細胞の増加促進作用を持つ新規消化管ホルモンと考えられたために、我々はこれを IBCAP (intestine derived beta-cell augmenting promoter) と命名しさらに解析を進めている。本年は、IBCAP を強制的に高発現するトランスジェニックマウスを作成したところ、膵ラ氏島の増加が見られ、これまでの知見を確認することが出来た。IBCAP はこれまでに明らかにされている他の消化管ホルモンとは有意な相同性を持たないため、新しい制御系の解明につながると考えられる。今後、膵臓移植や膵臓再生医療への応用も含め、糖尿病、特に 1 型糖尿病の治療薬になり得る可能性があり期待される。

#### A. 研究目的

日本人のライフスタイルの欧米化により、糖尿病、高脂血症、高血圧や肥満といった生活習慣病がクローズアップされており、その患者数が増加の一途をたどっていることから、そのメカニズムの解明、より有効な治療法の確立が世界的にも急務となっている。

近年、GLP-1 アナログや DPP-IV 阻害薬などの消化管ホルモンに対する薬物が糖尿病治療薬として成功し、今後の糖尿病の治療を大きく変える可能性が注目されている。消化管ホルモンはインスリン分泌の誘導や肥満との関連も示唆されていることから、詳細な検討はエネルギー代謝や摂食行動な

どにおいて、生活習慣病の成因の新しいメカニズムの解明および、治療法の開発につながる。我々は、これまでに、未知の消化管ホルモンを探索し、新規消化管特異的分泌タンパク遺伝子 CF266 の同定に成功し、これを IBCAP (intestine derived beta-cell augmenting promoter) と命名してその解析を進めている。本研究では、この IBCAP の生理的意義を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

発生工学的に IBCAP 遺伝子を強制発現させたトランスジェニックマウス (IBCAP-Tg) マウスを作成し、その耐糖能

および膵臓切片を解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み換え実験および動物実験については、自治医科大学において決められた倫理基準を遵守し行った。

### C. 研究結果

IBCAP トランスジェニックマウス (Tg) マウスの解析

IBCAP-Tg マウスに経口糖負荷試験を行ったところ、血糖値はコントロール群と比べて変化が無かったものの、膵臓の切片を病理学的に解析すると、ラ氏島の数・面積が増加していることが判明した。

### D. 考察

最近、特に注目されている消化管ホルモン、インクレチンと総称される GLP-1 は糖尿病治療薬として期待されている。GLP-1 は小腸下部に存在する L 細胞において生成される生理活性ペプチドであり、膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞からのインスリン分泌を促進や、 $\beta$  細胞を再生することが知られている。GLP-1 アナログや GLP-1 分解酵素である DPP-IV の阻害薬など、インクレチンやその関連因子は、糖尿病治療薬として期待されおり、糖尿病治療の新たな選択肢として注目を集めている分野である。

IBCAP は腸管特異的に発現する分泌タンパク質であり、GSIS の結果から低グルコースにおいてもインスリン分泌を刺激することが示唆されたために、新規のインクレチンであり、これまでのインクレチンとは異なる新たな作用もある可能性が考えられる。また、IBCAP 遺伝子およびそ

の活性体候補ペプチドはこれまでに知られている消化管ホルモンとは有意な相同性を持たないことから新たな可能性をもつインクレチン様因子と考えられた。

アデノウイルス投与 STZ 処理 1 型糖尿病マウス、あるいは、IBCAP-Tg マウスの解析から、この IBCAP をマウスに強制発現させると、膵臓ラ氏島に作用し、ラ氏島、 $\beta$  細胞の増殖や保護作用など形態学変化を起こすことが示唆された。さらに、*in vitro* の系でも  $\beta$  細胞の増殖促進作用が明らかとなった増加が見られたことから、IBCAP は  $\beta$  細胞の再生増殖に関与している可能性が示唆された。

### E. 結論

我々は、新規消化管特異的分泌タンパク質遺伝子 IBCAP を同定し、IBCAP 遺伝子産物がインクレチン様作用を有する新規の消化管ホルモンと考えられること、さらに  $\beta$  細胞の増加促進作用を持つことを明らかにした。IBCAP は、これまでに明かされている他の消化管ホルモンとは有意な相同性を持たないため、新しい制御系の解明につながると考えられる。

IBCAP の治療薬としての有用性を検討することで、その結果は、直接的に臨床へとつながり、糖尿病、特に 1 型糖尿病の治療薬あるいは膵臓再生医療への応用が期待される。

このように、IBCAP は抗糖尿病創薬のターゲットとなり得る可能性を秘めることや、既存の研究とは違った斬新な角度から糖尿病・肥満に対してアプローチをおこなうために、今まで知られていなかった生活習慣病の成因の新しいメカニズムの解

明につながり、糖尿病、肥満に対する新たな治療法の開発へ発展する可能性が考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1: Saito T, Sato N, Kimoto M, Asano T, Aoki A, Ikoma A, Toyoshima H, Kawakami M, Ishikawa SE. Incomplete deficiency of hypothalamic hormones in hypothalamic hypopituitarism associated with an old traumatic brain injury. *Endocr J*. 2009;56(8):945-50.
- 2: Yoshida M, Dezaki K, Yamato S, Aoki A, Sugawara H, Toyoshima H, Ishikawa SE, Kawakami M, Nakata M, Yada T, Kakei M. Regulation of voltage-gated K<sup>+</sup> channels by glucose metabolism in pancreatic beta-cells. *FEBS Lett*. 2009 Jul 7;583(13):2225-30.
- 3: Watanabe K, Okamoto F, Yokoo T, Iida KT, 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*. 2009 Apr;16(2):69-76.

##### 2. 学会発表

#### a) 海外発表 ポスター発表

1. Tomotaka Yokoo, Kazuhisa Watanabe, Kaoruko Tada Iida, Hiroaki Suzuki, Hitoshi Shimano, San-e Ishikawa, Masanobu

Kawakami, Nobuhiro Yamada and Hideo Toyoshima.: Transgenic Mice Expressing an Intestine-Specific Secretory Protein, IBCAP (Formerly CF266), Demonstrates Pancreatic B-Cell Augmenting Activity. The 69<sup>th</sup> Scientific Sessions of America Diabetes Association, New Orleans, 2009.6

#### b) 国内発表 口頭発表

1. 横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博、豊島秀男 新規消化管特異的分泌タンパク IBCAP の機能解析 第 82 回日本生化学会大会 (神戸) 2009.10
2. 横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博、豊島秀男 膵β細胞増加作用を持つ新規消化管特異的分泌タンパク IBCAP の解析 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 (大阪) 2009.5

#### c) 国内発表 ポスター発表

1. 横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博、豊島秀男 Identification and Characterization of IBCAP, a Novel Intestine-specific Secretory Protein with Pancreatic Beta-cell Augmenting Activity. 第 32 回 日本分子生物学学会年会 (横浜) 2009.12

2. 横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博、豊島秀男 新規消化管特異的分泌タンパク IBCAP の機能解析 第 82 回日本生化学会大会 (神戸)

2009.10

3. 豊島秀男、横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博 膵β細胞増加作用を持つ新規消化管特異的分泌タンパク IBCAP の解析 第 82 回日本内分泌学会学術集会 (前橋) 2009.4

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

###### 1) 国際特許出願番号

PCT/JP2007/064357、インスリン分泌誘導剤及び膵臓β細胞増加促進剤 (申請中)

2) 特許出願番号 2006-029965、インスリン分泌誘導剤、インスリン分泌誘導組成物及びその製造方法、遺伝子治療用ウイルスベクター (申請中)

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. 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

ベトナムにおける糖尿病の現状に関する研究

研究分担者：河野幹彦 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 教授

豊島秀男 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1 准教授

研究要旨

ベトナムにおける糖尿病罹患率は、1990年代早期にはハノイ市やフエ市では1%、ホーチミン市では2.52%であった。2002年の全国調査での30-64歳の糖尿病罹患率は2.7%で、大都市部では4.4%であった。また、大都市部の耐糖能異常（IGT）は7.3%であった。2008年のホーチミン市での30-70歳の1475名における調査では、糖尿病罹患率は7%（都市圏で10.5%、周辺地域で4.7%）、空腹時高血糖（IFG）は16.4%、耐糖能異常（IGT）は10.7%と著明に増加していた。さらに、17%がMSであった。また、新たに診断された糖尿病患者92名の42%に微量アルブミン尿の存在を、9.8%に顕性蛋白尿を、21.7%に末梢神経障害を、17.4%に網膜症が認められた。

なお、本研究はホーチミン市立大学 N.T. Khue 博士を中心としたグループとの共同研究で行われた。

A. 研究目的

ベトナムは、近年経済が急速に発展し、大都市部では食生活などが西歐化し、糖尿病など肥満関連疾患も増加し、国家的な問題となっている。ベトナムにおける肥満関連疾患としての糖尿病および耐糖能異常者、メタボリックシンドローム罹患率、新しく診断された糖尿病患者における糖尿病合併症の現状を明らかにするために疫学調査を行った。

B. 研究方法

2008年にホーチミン市において30-70歳の1475名で糖尿病罹患率、メタボリックシンドローム有病率、糖尿病合併症罹患率について調査し、以前の疫学調査と比較検討した。

（倫理面への配慮）

ベトナムにおける倫理規定に従い、ホーチミン市立大学倫理委員会の承認および被健診者の同意を得て行った。

C. 研究結果

ベトナム大都市部における糖尿病罹患率は、1990年代早期にはハノイ市やフエ市では1%、ホーチミン市では2.52%であった。2002年の全国調査での30-64歳の糖尿病罹患率は2.7%で、大都市部では4.4%であった。また、大都市部住民の耐糖能異常（IGT）は7.3%であった。今回の2008年のホーチミン市での30-70歳の1475名における調査では、糖尿病罹患率は7%（都市圏で10.5%、周辺地域で4.7%、男性8%、女性6%）、

空腹時高血糖 (IFG) は16.4%、耐糖能異常 (IGT) は10.7%と著明に増加し、17%がMSであることが明らかとなった。また、新たに診断された糖尿病患者92名の42%に微量アルブミン尿の存在を、9.8%に顕性蛋白尿を、21.7%に末梢神経障害を、17.4%に網膜症が認められた。

#### D. 考察

ベトナムでは、近年急速な西欧化とともに、動物性蛋白摂取の増加 (1985年55g/日、2005年180g/日)、脂肪摂取の増加 (1985年1.7g/日、2005年6.8g/日) 身体活動量の低下、ファーストフードチェーンの増加など食生活を含めた生活習慣が急速に変化している。

ベトナム全土で糖尿病を含めた肥満関連疾患の罹患率が増加していること、特に大都市部で顕著に増加していることが明らかとなった。その原因の一つとして生活習慣の急速な西欧化が考えられる。また、新たに診断された糖尿病患者の多数に糖尿病合併症が認められることが明らかになった。失明や血液透析、動脈硬化性疾患への進展や医療費増大を防止するため、糖尿病などについての住民に対する健康教育や健診の普及、プライマリケア医師に対する医学教育、医療制度の改善などによる発症予防、早期発見・治療などの国家的な対策が重要と考えられる。

#### E. 結論

急速に生活習慣が西欧化しているベトナム、特に大都市部では糖尿病など肥満

関連疾患が増加し、糖尿病においては診断時に合併症を有する頻度が高く、国家的な対策が重要である。

#### F. 健康危険情報

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

なし

##### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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

##### 3. その他

特になし



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）

肥満関連疾患のアジアと米国における遺伝疫学的検討と

その対策に関する研究（H21-国医一指定-005）

平成 21 年度 総括・分担研究報告書(2/2)

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

研究代表者 川上 正舒

平成 22 年(2010)年 5 月



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
川上正舒					
Kenshiro Arao, MD; Takanori Yasu, MD; Tomio Umemoto, MD; Sachimi Jinbo, BS; Naoko Ikeda, MD; Shinichiro Ueda, MD; <u>Masanobu Kawakami</u> , MD; Shin-ichi Momomura, MD.	Effect of Pitavastatin on Fasting and Postprandial Endothelial Function and Blood Rheology in Patients With Stable Coronary Artery Disease.	Circ J.	73	1523-1530	2009
T. Saito, T. Saito, K. Kasono, T. Otani, H. Tamemoto, <u>M. Kawakami</u> , S. Sasaki and S. shikawa.	Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency.	Acta Physiol	196	239-247	2009
Masashi Yoshida, Katsuya Dezaki, Shiho Yamato, Atsushi Aoki, Hitoshi Sugawara, Hideo Toyoshima, San-e Ishikawa, <u>Masanobu</u> <u>Kawakami</u> , Masanori Nakata, Toshihiko Yada, Masafumi Kakei.	Regulation of Voltage-gated K <sup>+</sup> channels by glucose metabolism in pancreatic $\beta$ -cells.	FEBS Letters	583	2225-2230	2009
Tetsushisa Hattori(MD), Kenichi Sakakura (MD), Norifumi Kubo(MD), Junya Ako(MD), Yoshitaka Sugawara(MD), <u>Masanobu</u> <u>Kawakami</u> (MD), Shin-ichi Momomura(MD, FJCC)	Venous thrombus formation following percutaneous cardiopulmonary support	Journal of Cardiology	54	490-493	2009
T. Saito, T. Saito, K. Kasono, T. Otani, H. Tamemoto, <u>M. Kawakami</u> , S. Sasaki and S. shikawa.	Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency	Acta Physiol	196	239-247	2009
Miho Murata, Tomoyuki Saito, Taeko Otani, Masami Sasaki, Aki Ikoma, Hideo Toyoshima, <u>Masanobu Kawakami</u> and San-e Ishikawa	An Increase in Serum Retinol- Binding Protein 4 in Type 2 Diabetic Subjects with Nephropathy	Endocrine Journal	56(2)	287-294	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takuji Katayama, MD, Takanori Yasu, MD, Nozomi Kinoshita, MD, Akihiro Kakehashi, MD, Muneyasu Saito, MD, Shin-ichi Momomura, MD, <u>Masanobu Kawakami, MD</u>	Diabetes Mellitus as a Predictor of Retinopathy Associated With Acute Myocardial Infarction	Circ J.	73	1278-1282	2009
Masashi Yoshida, Katsuya Dezaki, Shiho Yamato, Atsushi Aoki, Hitoshi Sugawara, Hideo Toyoshima, San-e Ishikawa, <u>Masanobu Kawakami</u> , Masanori Nakata, Toshihiko Yada, Masafumi Kakei	Regulation of Voltage-gated K <sup>+</sup> channels by glucose metabolism in pancreatic $\beta$ -cells.	FEBS Letters	583	2225-2230	2009
Tomoyuki Saito, Nobuaki Sato, Mizuho Kimoto, Tomoko Asano, Atsushi Aoki, Aki Ikoma, Hideo Toyoshima, <u>Masanobu Kawakami</u> and San-e Ishikawa	Incomplete Deficiency of Hypothalamic Hormones in Hypothalamic Hypopituitarism Associated with an Old Traumatic Brain Injury	Endocrine Journal	56. No.8	945-950	2009
齋藤康・武城英明					
Takahashi M, <u>Bujo H</u> , Jiang M, Noike H, <u>Saito Y</u> , Shirai K.	Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis.	Atherosclerosis	Dec 16.	Equb ahead of print	2009
Matsuo M, Ebinuma H, Fukamachi I, Jiang M, <u>Bujo H, Saito Y.</u>	Development of an immunoassay for the quantification of soluble LR11, a circulating marker of atherosclerosis.	Clin Chem	55(10)	1801-8.	2009
Tashiro J, Miyazaki O, Nakamura Y, Miyazaki A, Fukamachi I, <u>Bujo H</u> , <u>Saito Y.</u>	Plasma pre beta1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris.	Atherosclerosis	204(2)	595-600	2009
松澤佑次					
<u>Matsuzawa Y</u>	Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin.	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci	86(2)	131-41	2010
Yamashita S, <u>Matsuzawa Y</u>	Where are we with probucol: a new life for an old drug	Atherosclerosis	207(1)	16-23	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡邊昌					
Shaw Watanabe, Melissa Melby, Naomi Aiba	Food safety and food labeling from the viewpoint of the	Asia Pac J Clin Nutr			2009
Shaw Watanabe, Mikie Noboru, Misae Yasunari, Terukuni Ideura	A Cross-Sectional Study on the Effects of Long Term Very Low Protein Diets in Patients with Chronic Kidney Disease: Serum and Urine DEXA and Amino Acid Profiles	Anti-Aging Med	7(2)	7-13	2010
Naoko Ishiwata, Melissa K., Melby, Shoichi Mizuno, Shaw Watanabe	New equol supplement for relieving menopausal symptoms: Randomized, placebo-controlled trial of Japanese women	Menopause	16	141-148	2009
Kyoko Taku, Melissa K. Melby, Jun Takabayashi, Shoichi Mizuno, Yoshiko Ishimi, Toyonori Omori, Shaw Watanabe	Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials	Asia Pac J Clin Nutr	19(1)	33-42	2010
Jun Takezawa, Kouichi Yamada, Akemi Morita, Naomi Aiba, Shaw Watanabe	Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese: Association with diabetes mellitus in men and with metabolic syndrome parameters in women	Obesity Research & Clinical Practice	3	179-191	2009
渡邊 昌	糖尿病性腎症を防ぐ食事療法	Clinical and Functional Nutriology	Vol.1, No. 3	23-26	2009
大内尉義					
Jing Yu, Masahiro Akishita, Masato Eto, Sumito Ogawa, Bo-Kyung son, Shigeaki Kato, Yasuyoshi Ouchi, and Tetsuro Okabe	Androgen Receptor-Dependent Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Endothelial Cells: Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway	Endocrinology	151(4)	1822-1828	2010
Shiho Fukai, Masahiro Akishita, Mariko Miyao, Kiyoshi Ishida, Kenji Toda and Yasuyoshi Ouchi	Age-related changes in plasma androgen levels and their association with cardiovascular risk factors in male Japanese office workers	Geriatr Gerontol Int	10	32-39	2010
Hidetaka Ota, Masato Eto, Sumito Ogawa, Katsuya Iijima, Masahiro Akishita, and Yasuyoshi Ouchi	SIRT1/eNOS Axis as a Potential Target against Vascular Senescence, Dysfunction and Atherosclerosis	J Atheroscler Thromb	17	000-000	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shiho Fukai, Masahiro Akishita, Shizuru Yamada, Tatsuya Hama, Sumito Ogawa, Katsuya Iijima, Masato Eto, Koichi Kozaki, Kenji Toba and Yasuyoshi Ouchi	Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women	Geriatr Gerontol Int	9	282-289	2009
稲垣暢也					
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
Toyama K., Yonezawa, A., Tsuda, M., Masuda, S., Yano, I., Terada, T., Ogawa, R., Katsura, T., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Inagaki, N., and Inui,	Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients.	Genomics	20	135-138	2010
Shimodahira, M., Fujimoto, S., Mukai, E., Nakamura, Y., 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
Liu, X.-B., Harada, N., Yamane, S., Kitajima, L., Uchida, S., Hamasaki, A., Mukai, E., Tyoda, K., Yamada, C., Hamamoto, Y., Yamada, Y., Seino, Y., and Inagaki, N.	Effect of long-term DPP-IV inhibition on body composition and glucose tolerance in high fat diet-fed mice.	Life Sci	84	876-881	2009
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
山本 茂					
Masayo Nakamori, Nguyen Xuan Ninh, Haruhiko Isomura, Nobuo Yoshiike, Vu Thi Thu Hien, Bui Thi Nhug, Nguyen Van Nhien, Takashi Nakano, Nguyen Con Khan Shigeru	Nutritional Status of Lactating Mothers and Their Breast Milk Concentration of Iron, Zinc and Copper in Rural Vietnam	J Nutr Sci Vitaminol	55	338-345	2009