

表 5 MS と診断された男女別、各年代ごとの各危険因子の合併頻度 (%)

	性別	年齢別グループ			カイニ乗
		40-49	50-64	65-79	
内臓肥満	M	49.7	51.6	61.2	0.354
	F	59.3	66.7	83.3	0.017
高 TG 血症	M	93.3	77.6	67.3	<0.001
	F	44.4	69.6	48.6	0.009
低 HDL 血症	M	32.8	34.1	28.6	0.76
	F	77.8	51	55.6	0.044
脂質異常症	M	96.9	86.1	81.6	<0.001
	F	88.9	88.2	77.8	0.136
高血圧	M	39	56.1	67.3	<0.001
	F	25.9	51	65.3	0.002
耐糖能異常	M	59	63.2	71.4	0.254
	F	44.4	37.3	51.4	0.178

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書  
学童期の脂質異常症と血清 CRP 及びアディポネクチンレベルの関連解析

分担研究者 太田 孝男（琉球大学医学部 教授）

**研究要旨** 血清 CRP やアディポネクチンレベルは成人では動脈硬化性心疾患の重要な危険因子と考えられている。本年度の研究で私達は学童期の脂質異常症と血清 CRP 及びアディポネクチンの関連を検討した。那覇市及び熊本市での小児生活習慣病健診受診学童 1247 名（男児:756 名、女児:491 名）を対象とした。脂質に関しては、LDL-C、TG 及び HDL-C について検討した。脂質異常症は LDL-C>140 mg/dL、TG>140 mg/dL を異常値として正常、IIa、IIb、IV 型高脂血症を診断した。血清 CRP は男女ともに高脂血症及び正常群で有意差は認められなかった。しかし、アディポネクチンについては男女ともに、正常群に比べ IV 型高脂血症群で有意な低下を認めた ( $p<0.005-0.000$ )。この有意差は体重で補正しても消えなかった。さらに、HOMA-IR で補正すると女児では有意差は消えたが、男児では HOMA-IR の影響を受けなかった。高脂血症群間では男女ともに有意差は認めなかった。以上の結果から血清 CRP は小児では脂質異常症とは関連しなかったが血清アディポネクチンについては特に男児で IV 型高脂血症との関連が示唆された。

### A. 研究目的

最近の疫学研究から、血清 CRP の高値やアディポネクチン低値はそれぞれが動脈硬化性心疾患(ACD)の独立した危険因子であることが明らかにされつつある。私たちはこれまでの研究で、小児でも成人と同様に血清 CRP やアディポネクチンが体重やインシュリン抵抗性に影響を受けることを明らかにしている。危険因子の蓄積は ACD の発症リスクを相加あるいは相乗的に高めることから、小児期における危険因子の蓄積を検討することは、将来の ACD 発症防止の面から重要であると思われる。そこで、今年度の研究では小児の脂質異常症（高脂血症）と血清 CRP 及びアディポネクチンの関連及びそれに及ぼす肥満やインシュリン抵抗性の影響について検討した。

### B. 研究方法

沖縄県那覇市及び熊本県熊本市で行われている小児生活習慣病健診受診児（1247 名：男児 756 名、女児

491 名）を対象に血清脂質、高感度 CRP (hCRP)、アディポネクチン、インスリン、血糖を測定した。採血は朝食前空腹時に行った（朝食の摂取は自己申告で摂取児は本研究対象から除いた）。インスリン抵抗性の指標としては HOMA-IR を用いた。体重は BMI z-score (BMISD)を用いて評価した

（倫理面への配慮）

生活習慣病健診は保護者の同意を得て行われている。

### C&D. 研究結果と考察

健診受診時の身体計測データに基づき BMISD を求めた。脂質異常値の診断には日本人学童の 95 パーセントイル以上（男児：LDL-C >140 mg/dl、TG >140 mg/dl）を用いた。

表 1 に対象学童の脂質異常症別の身体及び生化学的データをしめす。男女差が認められるため解析は男女別に行った。

表 1. 対象児の臨床及び生化学的データ

	Normal	IIa	IIb	IV
男児				
No	614	68	10	64
BMISD	1.6 ± 1.1	1.8 ± 1.0	2.1 ± 0.7	1.9 ± 1.0

LDL-C	101 ± 19	157 ± 16	172 ± 17	105 ± 18
TG	65 ± 27	72 ± 28	215 ± 72	204 ± 112
<b>hCRP</b>	<b>1.7 ± 4.8</b>	<b>2.0 ± 4.3</b>	<b>0.5 ± 0.4</b>	<b>1.3 ± 1.8</b>
<b>adiponectin</b>	<b>9.0 ± 3.6</b>	<b>8.3 ± 3.5</b>	<b>5.9 ± 2.7</b>	<b>6.8 ± 3.4</b>
HOMA-IR	2.6 ± 2.1	2.6 ± 1.5	4.2 ± 1.8	4.3 ± 3.6
女児				
No	403	38	9	41
BMISD	1.4 ± 1.1	1.6 ± 0.9	2.5 ± 0.9	1.9 ± 1.3
LDL-C	99 ± 20	156 ± 12	164 ± 28	102 ± 18
TG	67 ± 26	84 ± 28	190 ± 45	186 ± 53
<b>hCRP</b>	<b>1.1 ± 3.1</b>	<b>2.4 ± 4.6</b>	<b>1.4 ± 0.8</b>	<b>0.9 ± 1.2</b>
<b>adiponectin</b>	<b>8.9 ± 3.8</b>	<b>8.2 ± 3.3</b>	<b>6.0 ± 2.4</b>	<b>6.8 ± 3.0</b>
HOMA-IR	2.9 ± 2.1	3.1 ± 1.6	4.8 ± 2.0	5.2 ± 4.1

値は mean ± SD, hCRP: mg/L, adiponectin: □g/mL

表 1 データについて一元配置分析を行った結果、hCRP については上記 4 群間 (正常、IIa、IIb、IV) に男女ともに有意差を認めなかった。しかし、アディポネクチンに関しては、男女ともに正常群と IV 型高脂血症群で有意差が認められた ( $p < 0.05-0.000$ )。表 2 に示すようにアディポネクチンは BMISD や HOMA-IR と強い相関を示したため、BMISD と HOMA-IR で補正した解析 (共分散分析) を行った。

表 2. アディポネクチンと **BMISD** 及び **HOMA-IR** の相関 (**HOMA-IR** は **Log** 変換して計算)

	男児		女児	
	r	p	r	p
BMISD	-0.292	0.000	-0.318	0.000
HOMA-IR	-0.371	0.000	-0.440	0.000

その結果、女児では有意差は消え、群間の差異は BMISD 及び HOMA-IR に依存していた。しかし、男児では補正後も有意差は残り、正常群と IV 型高脂血症群のアディポネクチン値の変化は体重やインスリン抵抗性に依存せず、高脂血症型に特有な変化であった。男児では IIb 型と正常群の間にも有意差は認めなかったが ( $p=0.063$ )、同様な傾向が認められ、体重やインスリン抵抗性に依存しない、アディポネクチンと TG 代謝の関連が示唆された。

## E. 結論

高脂血症児を有する小児においても、成人と同様に脂質異常以外の動脈硬化性心疾患の危険因子を伴っている可能性がある。昨年度の研究では IIb や IV 型高脂血症児が体重とは関係しない高脂血症特有のインスリン抵抗性を有していることを報告した。今年度は、

最近注目されている hCRP とアディポネクチンについて検討した。その結果、幸いなことに hCRP は小児高脂血症とは関連しないことが明らかになった。しかし、アディポネクチンにかんしては IV 型 (恐らく高 TG 血症) では低値をしめし、特に男児ではこの変化は体重やインスリン抵抗性には影響されず、TG 代謝とアディポネクチンの直接的な関連を示唆していると思われた。小児期の脂質異常症は成人と比べ、遺伝素因の関与が強いことから、今後の更なる検討が必要である。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・ Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T.

The Ratio of High-Molecular Weight Adiponectin and Total Adiponectin Differs in Preterm and Term Infants. *Pediatr Res* 65: 580-583, 2009

・ Ohshiro T, Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin. *J Atheroscler Thromb* 16: 698-701, 2009

### 2. 学会発表

無し

## H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

## 各種脂質検査値の冠動脈イベントマーカーとしての意義 —Non-HDL-Cを含めた2型糖尿病患者における解析—

曾根博仁 鈴木浩明 山田信博（筑波大学）

### 研究要旨

原発性高脂血症を含む脂質異常症治療の最大の目的の一つは、冠動脈疾患の一次予防である。世界の臨床現場で汎用される基本的な脂質検査指標である総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)の三種類に加え、Friedwaldの式で求めたLDLC、Non-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比の、それぞれの冠動脈疾患発症予測マーカーとしての臨床的有用性を、冠動脈疾患の高リスク集団である2型糖尿病患者コホートをモデルとして比較解析した。その結果、大きな性差が認められ、男性においてはNon-HDL-C、TC/HDL-C比、LDLC/HDL-C比などの差や比によって算出されるマーカーが、一方女性においてはTGのみが、それぞれ鋭敏な臨床脂質指標である可能性が示された。今後は、非糖尿病患者コホートならびに原発性高脂血症患者でも同様に検討していく必要があるものと考えられた。

### A. 研究目的

原発性高脂血症を含む脂質異常症治療の最大の目的の一つは、冠動脈疾患の一次予防である。脂質異常症のスクリーニングや治療の現場において、使いやすく信頼性の高い臨床検査指標を確立することは重要である。そのような臨床マーカーは、簡便・低コストであると共に、脂質異常症予

防・治療のゴールである動脈硬化性疾患イベントのリスク予測に役立つものであることが求められる。

世界の臨床現場で汎用される基本的な脂質検査指標は、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)の三種類であり、これらの測定

精度や標準化については、歴史的に十分に検証がなされ、信頼しうる検査指標として広く使われてきた。

さらに、この基本的な三種類の実測値をFriedwaldの式 ( $LDL-C = TC - HDL-C - TG / 5$ ) に投入することによって算出されるLDLコレステロールは、脂質臨床マーカーとして確固たる地位を持ち、人種や薬物使用の有無に関わらず、動脈硬化疾患イベントの発症予測やリスク評価に有用であることがくり返し証明され、すでに世界的に広く使われてきた。

これに対して、TCからHDL-Cを引いた差であるNon-HDLコレステロール

(Non-HDL-C) も、空腹時採血が不要なこと、計算が容易であること、TG画分を含有するため包括的な血清脂質の評価ができる可能性が高いこと、などから米国などを中心に、現場で活用され、昨年の本研究班においても、本邦2型糖尿病患者における有用性を検証した。また、TC/HDL-C比やTC/HDL-C比という、比を利用した算出マーカーも脂質マーカーとして伝統的に使われてきた。

このように多種類の脂質マーカーが存在する現在、どの指標がもっとも将来の動脈硬化疾患発症をより鋭敏に予測できるかは、人種や性別、背景疾患等によってかなり異なる可能性も考えられる。

本年度は昨年に引き続き、もともと心血管疾患発症リスクが高い2型糖尿病患者の日本人患者コホートにおいて、各種脂質マーカーの冠動脈疾患発症予測因子としての有用性を同時に比較検討した。

## B. 研究方法

日本人2型糖尿病患者コホートJDCSのデータベースを用いて、開始後8年間に起きた冠動脈疾患について、その登録時のTC、LDLC、HDLC、TG、Non-HDL-C、TC/HDLC比、LDLC/HDLC比のデータを用い、既知の心血管危険因子で調整した、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

## C. 研究結果と考察

このコホートの冠動脈疾患発症率 (**表1**)、ならびに血清脂質指標として、LDL-C、HDL-C、TGを同時に3種類とも投入した際のリスクファクター (**表2**) を示す。冠動脈疾患の内訳は、狭心症60%、心筋梗塞40%であった。

血清脂質指標として、LDL-C、HDL-C、TGを同時に3種類とも投入する代わりに、登録時のTC、LDLC、HDLC、TG、Non-HDL-C、TC/HDLC比、LDLC/HDLC比を、それぞれ単独で説明変数として投入したモデルで検討した結果、表3～表6に示すように大きな性差が認められた。

すなわち、男性においては、どの指標もリスクマーカーとして有意かつ有用であったが、特にNon-HDL-C、TC/HDLC比、LDLC/HDLC比などの差や比によって算出されるマーカーが鋭敏な指標であった。一方女性においては、TC以外には、TGのみがリスクマーカーとして有意な指標であり、冠動脈疾患発症の非常に強い予測因子であった。

男性においては、単独指標としてのNon-HDL-Cは、TC/HDLC比、LDLC/HDLC比と比較して、特に強い予測指標とは言えなかったが、比を用いたそれらの指標と同程度の予測能を有し、計算が簡単な分だけ実臨床で使いやすい可能性はある。一方、なぜ女性においてはTGのみが非常に強い予測指標であったのかは、現在のところ明らかではない。飲酒率が低いことなどとの関連

をさらに検討していく必要があると考えられた。

#### D. 結論

日本の2型糖尿病患者の冠動脈疾患の発症リスク評価指標として、大きな性差が認められることが明らかになり、男性においてはNon-HDL-C、TC/HDLC比、LDLC/HDLC比などの差や比によって算出されるマーカーが、一方女性においてはTGのみが鋭敏な臨床脂質指標となりうる可能性が示された。今後は、非糖尿病患者コホートならびに原発性高脂血症患者でも同様の手法で検討していく必要があるものと考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

##### 原著

1. Asumi M, Yamaguchi T, Saito K, Kodama S, Miyazawa H, Matsui H, Suzuki E, Fukuda H, Sone H. Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? : The Seiryō Clinic Study. *Atherosclerosis* (in press)
2. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Yamashita H, Ito H, Yoshimura Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicenter

- randomised controlled trial. (the Japan Diabetes Complications Study) . *Diabetologia* 53:419-428,2010
3. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Saita E, Iizuka M, Sone H, Yokota K, Kondo K. Effects of magnesium 1 on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. *Br J Nutr* 103:469-472, 2010.
  4. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Saita E, Sone H Kurata H, Kondo K. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr* 49:119-126, 2010.
  5. Sato M, Kodama S, Sugawara A, Tostuka K, Saito K, Sone H. No Relationship Between Body Mass Index During Adolescence and All-Cause Mortality in Japanese Women – A 56.5-Year Observational Study. *Ann Epidemiol* 19:590-591, 2009
  6. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, Sone H, Haneda M. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 1432-1440, 2009.
  7. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Atheroscler Thromb* 16:380-387,2009.
  8. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. The Association between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 32:1737-1742, 2009.
  9. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A . Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: Changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care* 32 :1221-1223, 2009.
  10. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 24:1212-9, 2009.
  11. 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. *JAMA* 301: 2024-2035, 2009
  12. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity* 17: 585-92, 2009.
  13. 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* 32:959-965, 2009
  14. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Thinness in Japanese young women. *Epidemiology* 20:464-5, 2009
  15. Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study. *Epidemiology* 20:463-464, 2009

16. Yokoyama H, Kawai K, Oishi M, Sone H, Japan Diabetes Data Management Group. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes-Implication for common soil (JDDM 14). *Atherosclerosis* 201:332-338, 2008.
17. Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med* 25:1426-1432, 2008.

## 著書

18. 曾根博仁, 山田信博, 赤沼安夫. 大血管症. 糖尿病の栄養指導 2009 第43回糖尿病学の進歩. (日本糖尿病学会編 診断と治療社) pp.25-31, 2009
19. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病を中心とした疫学—JDCSなどわが国の研究を中心に—, 新・心臓病診療プラクティス14 心血管イベントのリスクファクターとその管理 (文光堂) pp.44-49, 2009
20. 曾根博仁. 糖尿病薬 (速効性インスリン分泌促進薬) 治療薬イラストレイテッド改訂版 (羊土社) pp.265-267, 2009
21. 曾根博仁. 糖尿病の食事療法—管理栄養士がない場合の方法 今日の治療指針2009年版 (医学書院) pp.531-533, 2009
22. 曾根博仁. 2型糖尿病のエビデンス. はじめての人でもわかる エビデンスを活かす糖尿病療養指導 (中外医学社) pp.43-53, 2009
23. 曾根博仁. 運動療法 総論—効果と限界—日本臨床 2008 増刊「身体活動・運動と生活習慣病」 (日本臨床社) pp.335-342, 2009
24. 曾根博仁, 山田信博. JDCS(Japan Diabetes Complications Study). 生活習慣病キーワード 第3巻 (医事出版社) pp.20-21, 2009
25. 曾根博仁. メタボリックシンドロームと運動の効果 「新しい保健指導に求められる個別運動プログラム作成・実践ガイド」 (杏林書院) pp.107-115, 2009
26. 齊藤和美, 曾根博仁. 糖尿病細小血管合併症発症の環境要因 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学」 (日本臨床社) pp.140-143, 2008
27. 曾根博仁. わが国における糖尿病合併症大規模臨床研究のエビデンス—欧米との比較—日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学」 (日本臨床社) pp.22-30, 2008
28. 谷内洋子, 曾根博仁. STOP-NIDDM (The Study To Prevent Non-insulin-dependent diabetes mellitus) キーワードで学ぶメタボリックシンドローム (中外医学社) pp.197-200, 2008
29. 牧美保, 曾根博仁. DPP (Diabetes prevention program) キーワードで学ぶメタボリックシンドローム (中外医学社) pp.194-196, 2008
30. 曾根博仁, 山田信博. JDCS(Japan Diabetes Complications Study)におけるメタボリックシンドローム キーワードで学ぶメタボリックシンドローム (中外医学社) pp.185-189, 2008
31. 曾根博仁, 山田信博, JDCSグループ. JDCS. 日本臨床 2008 増刊「大規模臨床試験」 (日本臨床社) pp.642-651, 2008.
32. 曾根博仁. 糖尿病大血管合併症の克服をめざして 大規模臨床研究からの新しいエビデンス 糖尿病学の進歩 第42集 (日本糖尿病学会編 診断と治療社) pp.157-164, 2008.
33. 曾根博仁. わが国における肥満の動向—メタボリックシンドロームとの関連で— 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(2)」 (日本臨床社) pp. 611-620, 2008.
34. 曾根博仁. 血管合併症の発症・進展の阻止 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(3)」 (日本臨床社) pp.81-88, 2008.
35. 曾根博仁. 日本人を対象にした糖尿病診療の前向き大規模介入研究 日本臨床 2008 増刊「新時代の糖尿病学(3)」 (日本臨床社) pp.39-45, 2008.
36. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博. Japan Diabetes Complications Study (JDCS) 日本人2型糖尿病患者の特徴と現状. 臨床研究の新しい潮流—医学研究のパラダイム・シフト 医学のあゆみ別冊 pp.45-52, 2008
37. 児玉暁, 曾根博仁. 有酸素運動による血清脂質改善効果 糖尿病学 2008 (診断と治療社) pp.128-136, 2008.

## 総説

38. 戸塚久美子, 曾根博仁. 肥満・肥満症の成因と発症機序 行動要因 運動不足・低身体活動. 日本臨床 68 増刊号 2:297-301, 2010.
39. 斎藤あき, 戸塚久美子, 曾根博仁. 介入研究から得られた肥満症診療のEBM. 生活習慣介入による肥満の一次予防. 日本臨床 68 増刊



- 号 2:575-581, 2010
40. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 糖尿病網膜症のリスク因子. 糖尿病 2:6-11,2010
  41. 曾根博仁. 第 42 回日本痛風・核酸代謝学会総会 教育講演記録: 動脈硬化高リスク病態としての糖尿病とメタボリックシンドローム 痛風と核酸代謝 33:189-196,2009
  42. 曾根博仁. 生活習慣病における運動の意義とエビデンス. 日本未病システム学会雑誌 15:30-34,2009
  43. 曾根博仁. 我が国の糖尿病患者の血管合併症の現況: JDCS からの知見. Angiology Frontier 8::34-41,2009
  44. 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博 「糖尿病の血管合併症のトータルケア: 早期診断、そして予防へ」 我が国の血管合併症の実態: JDCS より. 日本内科学会雑誌 98 :2208-2215, 2009
  45. 西垣結佳子, 曾根博仁. 「生活機能の維持及び身体活動増進と糖尿病予防」. 臨床スポーツ医学 26:1445-1450,2009
  46. 曾根博仁. 「糖尿病の予防・治療のための運動療法の新展開」. 肥満と糖尿病 8:781-783,2009.
  47. 児玉暁, 曾根博仁. 全死亡および冠動脈疾患リスクにおける心肺機能の意義. 肥満と糖尿病 8:754-757, 2009
  48. 山下英俊, 山田信博, 曾根博仁, 山本禎子, 川崎良, 中野早紀子, 嘉山孝正. 糖尿病網膜症の治療戦略: より良い視力予後を目指した治療戦略確立への道. あたらしい眼科 26: 911-915, 2009
  49. 曾根博仁. 糖尿病と脳血管障害の疫学 -我が国のデータを中心に-. 内分泌・糖尿病科 29:2-9, 2009
  50. 守屋達美, 田中司朗, 飯室聡, 大橋靖雄, 山田信博, 曾根博仁, 赤沼安夫, 片山茂裕. 日本人 2 型糖尿病における糖尿病性腎症および大血管障害の発症について -糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 (JDC Study) から- 日本糖尿病合併症学会誌 23:26-30, 2009
  51. 菅原歩美, 曾根博仁. 日本人女性のやせすぎの現状およびやせすぎが引き起こしうる健康リスク 肥満と糖尿病 8:598-600,2009
  52. 戸塚久美子, 曾根博仁. 糖尿病性腎症に対する低たんぱく食: 無作為化比較対照試験のメタアナリシス. 栄養学雑誌 67,36, 2009
  53. 児玉暁, 曾根博仁. 2 型糖尿病における低脂肪食. 肥満と糖尿病 8:333-335, 2009.
  54. 菅原歩美, 曾根博仁. 太りすぎるとどんながんになりやすいですか? 肥満とがん発症リスクとの関係は? 肥満と糖尿病 8:333-335, 2009
  55. 曾根博仁. わが国における HDL と Cardiovascular Risk の疫学を知る. Vascular Medicine 5:93-99, 2009
  56. 曾根博仁. 糖尿病食事療法に関するエビデンス -糖尿病とアルコールに関するエビデンス- 内分泌・糖尿病科 28:128-133, 2009.
  57. 佐藤睦美, 曾根博仁. 体力 (有酸素運動能力) がその後の健康と寿命に与える影響. 肥満と糖尿病 8:285-287, 2009.
  58. 曾根博仁. 保険診療では糖尿病はどのようにアプローチするか? Vascular Medicine 5: 36-42, 2009.
  59. 西垣結佳子, 曾根博仁. 糖尿病の発症予防と治療における運動の意義—大規模臨床研究のエビデンス— プラクティス 26:271-277, 2009
  60. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病の冠疾患とそのリスクファクターの疫学: わが国と欧米のエビデンス. 日本内科学会雑誌 98:794-801, 2009
  61. 谷内洋子, 菅原歩美, 曾根博仁. 胎児期から成人疾患予防〜胎生期栄養とメタボリックシンドローム 肥満と糖尿病 8:109-111, 2009.
  62. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病患者においてウエスト周囲径を測定する意義は? 肥満と糖尿病 7:921-923, 2008.
  63. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病の冠疾患とそのリスクファクターの疫学: わが国と欧米のエビデンス. 日本冠疾患学会雑誌 14:232-238, 2008
  64. 曾根博仁, 山田信博. JDCS. Diabetes Frontier 19: 601-607, 2008.
  65. 佐藤睦美, 曾根博仁. サプリメントとしてのビタミンと心血管疾患のリスク. 肥満と糖尿病 7:745-747, 2008.
  66. 曾根博仁, 山田信博, 山下英俊. 糖尿病網膜症—病態研究と治療の最前線— 日本糖尿病合併症学会誌 22:71-75, 2008
  67. 菅原歩美, 齋藤和美, 曾根博仁. やせすぎ、太り過ぎと癌のリスク 肥満と糖尿病 7: 599-601, 2008
  68. 佐藤睦美, 曾根博仁. 文献紹介「ビタミン E サプリメントの摂取はハプトグロビン 2-2 遺伝子型を持つ中高齢 2 型糖尿病患者において心血管疾患を抑制する—前向き二重盲臨床試験—」 栄養学雑誌 66: 177, 2008
  69. 曾根博仁, 山田信博. 産業医のための生活習慣病と動脈硬化、リスクとその管理—糖尿病

- における動脈硬化症とそのリスクファクター管理. 成人病と生活習慣病 38:490-496, 2008
70. 曾根博仁, 戸田佳孝. 肥満とOA 整形外科 Salvus 2:1-2, 2008
  71. 曾根博仁. 糖尿病大血管合併症と血糖コントロール 肥満と糖尿病 7:459-461, 2008.
  72. 曾根博仁, 山田信博. 日本人の糖尿病と血管合併症-JDCS 研究 成人病と生活習慣病 38:421-428, 2008.
  73. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病と動脈硬化 — その管理と効果— The Lipid 19: 145-155, 2008.
  74. 曾根博仁, 山田信博. 2型糖尿病患者の肥満度 —断面調査の結果から— 肥満と糖尿病 7:292-293, 2008
  75. 福士亜矢子, 齋藤和美, 曾根博仁. 糖尿病領域で見えてきたニッポン・エビデンス 糖尿病診療マスター6:143-153, 2008
  76. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病患者は肥満か? 肥満患者は食べ過ぎか? 肥満と糖尿病 7:146-149, 2008.
  77. 曾根博仁. 英国における2型糖尿病に対する薬物療法の介入研究から何を学びましたか? 肥満と糖尿病 7: 64-66, 2008
  78. 曾根博仁, 山田信博. 日本人におけるメタボリックシンドロームの疫学—日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム— 診断と治療 96: 303-308, 2008.
  79. 曾根博仁, 山田信博. 糖尿病発症リスクとしてのメタボリックシンドローム EBM ジャーナル 9: 46-50, 2008

表1 日本人2型糖尿病患者コホートにおける冠動脈疾患発症率

日本人2型糖尿病患者における 冠動脈疾患発症率 (1000人・年あたりの発症率)	
冠動脈疾患	
JDCS 9年次	9.6 (男11.2 女7.9)
日本人一般住民 (久山町研究第3集団*)	男3.5/女1.8
日本人一般住民 (Hiroshima/Nagasaki Study, 1958-1984)	男3.1/女1.3
英国2型糖尿病患者 (UKPDS通常治療群)	17.4

(\* 糖尿病/耐糖能異常者が約30%含まれる)

表2 日本人2型糖尿病患者コホートにおける冠動脈疾患の年齢性別調整リスクファクター  
(Cox 回帰分析, 変数減少法,  $p < 0.05$ )

日本人2型糖尿病患者における 冠動脈疾患の危険因子 脂質パラメータとして、LDL-C, HDL-C, TGを投入時				
	全体	男性	女性	
冠動脈 疾患	LDL-C ( $p < 0.0001$ )	LDL-C ( $p < 0.001$ )	TG	( $p < 0.01$ )
	TG ( $p < 0.0001$ )	TG ( $p < 0.01$ )	罹病期間	( $p = 0.01$ )
	HbA <sub>1c</sub> ( $p = 0.04$ )	喫煙 ( $p = 0.02$ )	LDL-C	( $p = 0.02$ )
		HbA <sub>1c</sub> ( $p = 0.04$ )		

表 3 日本人 2 型糖尿病男性コホートにおける各脂質指標 3 分位解析による冠動脈疾患リスク

男性 各脂質指標 3 分位解析によるCHD リスク				
	Q1	Q2	Q3	P for trend
TC	1(ref)	1.55	2.59	0.001
LDLC	1(ref)	1.48	2.87	0.001
HDLC	1(ref)	1.91	3.07	0.001
TG	1(ref)	1.07	1.81	0.015
Non-HDLC	1(ref)	0.85	3.01	<0.0001
TC / HDLC	1(ref)	1.97	4.57	<0.0001
LDLC / HDLC	1(ref)	1.72	4.42	<0.0001

表 4 日本人 2 型糖尿病男性コホートにおける各脂質指標 4 分位解析による冠動脈疾患リスク

男性 各脂質指標 3 分位解析によるCHD リスク				
	Q1	Q2	Q3	P for trend
TC	1(ref)	1.55	2.59	0.001
LDLC	1(ref)	1.48	2.87	0.001
HDLC	1(ref)	1.91	3.07	0.001
TG	1(ref)	1.07	1.81	0.015
Non-HDLC	1(ref)	0.85	3.01	<0.0001
TC / HDLC	1(ref)	1.97	4.57	<0.0001
LDLC / HDLC	1(ref)	1.72	4.42	<0.0001

表5 日本人2型糖尿病女性コホートにおける各脂質指標3分位解析による冠動脈疾患リスク

女性 各脂質指標3分位解析によるCHDリスク				
	Q1	Q2	Q3	P for trend
TC	1(ref)	1.34	3.55	0.009
LDLC	1(ref)	2.22	2.39	0.055
HDLC	1(ref)	0.35	1.15	0.129
TG	1(ref)	3.47	4.91	0.013
Non-HDLC	1(ref)	1.43	2.53	0.038
TC / HDLC	1(ref)	1.37	1.53	0.107
LDLC / HDLC	1(ref)	1.02	1.25	0.114

表6 日本人2型糖尿病女性コホートにおける各脂質指標4分位解析による冠動脈疾患リスク

女性 各脂質指標4分位解析によるCHDリスク					
	Q1	Q2	Q3	Q4	P for trend
TC	1(ref)	0.99	1.77	3.30	0.011
LDLC	1(ref)	1.18	2.56	1.90	0.067
HDLC	1(ref)	0.99	0.61	1.33	0.127
TG	1(ref)	4.32	10.49	7.54	0.008
Non-HDLC	1(ref)	1.01	2.28	2.79	0.023
TC / HDLC	1(ref)	0.95	0.89	1.97	0.067
LDLC / HDLC	1(ref)	0.74	0.53	1.56	0.085

#### 研究要旨

血清 lipoprotein(a) [Lp(a)]は、その血清濃度の90%が遺伝的に規制されているリポタンパクである。血清 Lp(a)濃度の上昇と冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患発症に関連があることが報告されている。日本人2型糖尿病患者における血清 Lp(a)濃度と心血管イベントとの関連についての報告は少ない。今回、1992年1月から1993年3月までに血清 Lp(a)濃度が測定された、冠動脈疾患や脳血管障害、閉塞性動脈硬化症の既往のない日本人2型糖尿病患者171名を対象に後ろ向き解析を行った。冠動脈疾患発症の有無では、ベースラインにおける血清 Lp(a)濃度に優位な差は認めなかった（中央値 18.2mg/dl vs. 18.0mg/dl）。脳梗塞を発症した患者のベースライン時の血清 Lp(a)濃度は、発症しなかった患者に比べて高値の傾向を認めた（中央値 27.8mg/dl vs. 17.9mg/dl,  $p=0.174$ ）。冠動脈疾患または脳梗塞を発症した患者の血清 Lp(a)濃度は、これらが発症していない患者と有意差を認めなかった（中央値 20.0mg/dl vs. 17.9mg/dl,  $p=0.79$ ）。血清 Lp(a)濃度の高値は、日本人2型糖尿病患者の脳梗塞と関連が認められる可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

Lipoprotein(a) [Lp(a)] は、低比重リポタンパク（LDL）と apolipoprotein(a) [apo(a)]がジスルフィド結合したリポタンパクである。個人の血清 Lp(a)濃度は生涯を通じてほぼ一定で、性別や食事による影響は少ない。血清 Lp(a)濃度の分布は 0.1mg/dl から 100mg/dl 以上と分布が広いが、90%は 30mg/dl 以下である。Apo(a)には分子量多型が存在し、apo(a)の分子量と血清 Lp(a)濃度には負の相関が認められる。血清 Lp(a)濃度の上昇は、冠動脈疾患や脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、深部静脈血栓症の発症と関連することが報告されている。

糖尿病における血清 Lp(a)濃度高値

の意義については報告が少なく、今回、日本人2型糖尿病において、Lp(a)と動脈硬化性疾患発症との関連について検討を行った。

#### B. 研究方法

1992年1月1日から1993年3月31日の間に血清 Lp(a)濃度を測定された筑波大学附属病院外来通院中の2型糖尿病患者のうち、採血時点で冠動脈疾患もしくは脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の既往がない171名を後ろ向きに観察した。総追跡期間は、1421人年であった。採血時点で、甲状腺機能異常または、肝硬変、悪性腫瘍の既往（最終治療日より5年以上経過した患者は除く）、弁置換術後、グルココルチコイド内服、エストロゲン内服患者は除外した。血清 Lp(a)濃度は、ELISA法（TintElize Lp(a),

Biopool社)で測定した。冠動脈疾患は、冠動脈造影検査で有意狭窄が確認されたもの、脳梗塞は、症状があり、かつ、MRIもしくはCTで確認されているもの、閉塞性動脈硬化症は、ankle brachial pressure indexが0.9未満とした。

統計解析は、2群の比較は対応のないt検定でおこなった。ただし、血清Lp(a)濃度は、Mann-Whitney U検定で解析した。冠動脈疾患および脳梗塞の危険因子を明らかにするためにロジスティック回帰分析を行った。

#### C. 研究結果

対象患者の血清Lp(a)濃度の中央値(25パーセンタイル値、75パーセンタイル値)は、18.0(9.6, 37.4)mg/dlであり、低値に偏った分布をしていた(図1)。

対象症例全例と冠動脈疾患かつまたは脳梗塞(CDH and/or CI)の有無による患者背景を表1に示す。冠動脈疾患かつまたは脳梗塞を発症した患者の血清Lp(a)濃度と発症しなかった患者の血清Lp(a)濃度の分布には有意な差が認められなかった(中央値20.0mg/dl vs. 17.9mg/dl,  $p=0.79$ )。冠動脈疾患の発症をした患者の血清Lp(a)濃度と発症しなかった患者の血清Lp(a)濃度には有意な差が認められなかった(18.2mg/dl vs. 18.0mg/dl,  $p=0.998$ )。脳梗塞を発症した患者の血清Lp(a)濃度は、発症しなかった患者に比べて高値の傾向が認められた(27.8mg/dl vs. 17.9mg/dl,  $p=0.174$ )。

血清Lp(a)濃度が20mg/dl以上と20mg/dl未満で層別した患者の累積生存率を図2から図4に示す。脳梗塞で血清Lp(a)濃度が高い群で生存率が低い傾向にあったが(図2)、冠動脈疾患(図3)およびCDH

and/or CI(図4)では、有意な差は認められなかった。

ロジスティック回帰分析では、冠動脈疾患の危険因子として高LDL-C血症、空腹時血糖高値、低HDL-C血症が抽出された。脳梗塞は、低HDL-C血症が抽出された。CHD and/or CIでは、低HDL-C血症、高LDL-C血症、年齢が抽出された(表2)。

#### D. 考察

欧米での観察研究では、血清Lp(a)濃度の上昇が冠動脈疾患もしくは脳梗塞の独立した危険因子であることが報告されてきている。最近のメタ解析の結果(The Emerging Risk Factors Collaboration, JAMA 2009; 302: 412-423)では、血清Lp(a)濃度が3.5倍(1SD)上昇すると、心筋梗塞もしくは冠動脈疾患死のリスクが13%、虚血性脳卒中のリスクが10%上昇することが報告されている。

日本人における観察研究は少ない。心血管疾患の既往のない高コレステロール血症患者を対象としたMEGA studyのサブ解析では、Lp(a)高値(15mg/dl以上)は冠動脈疾患発症のリスクではなかったが、脳梗塞ではリスクとなることが報告されている。2型糖尿病患者を対象とした横断研究では、冠動脈疾患の既往のある患者では、冠動脈疾患の既往のない患者に比べて有意に血清Lp(a)濃度が高いことが報告されている。2型糖尿病患者を対象とした前向き観察研究のJDCSでは、血清Lp(a)値は脳梗塞の独立した危険因子であることが報告されている。

本研究は、後ろ向き観察研究であり、症例数が少ないが、冠動脈疾患および脳梗塞のリスクファクターは、これまでに報告さ

れている前向き研究と大きな違いはなかった。また、本研究において、MEGA study 同様、2 型糖尿病においても、血清 Lp(a) 濃度の上昇は、冠動脈疾患の発症よりも脳梗塞の発症と関連している可能性が示唆された。

#### E. 結論

日本人 2 型糖尿病において、血清 Lp(a) 濃度の上昇は脳梗塞発症のリスクとなる可能性がある。

#### F. 健康被害情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: 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.* 2009; 385:492-6.

2: 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;16:69-76.

3: Iwasaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Ishikawa M, Kato T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Nuclear SREBP-1a causes

loss of pancreatic beta-cells and impaired insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 ;378:545-50.

##### 2. 学会発表

1. 岩崎祐子, 島野仁, 石川まゆみ, 松坂賢, 石井清朗, 中川嘉, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 鈴木浩明, 山田信博: LDL 受容体欠損マウスのインスリン分泌についての解析. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009

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, 2009

3. 中川嘉, 清水英寿, 矢部祥子, 島野仁, 松坂賢, 石井清朗, 高橋昭光, 矢藤繁, 鈴木浩明, 浦山修, 山田信博: FGF21 の発現を制御する転写因子 CREB-H は生活習慣病病態を改善する. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009

4. 岩崎仁, 島野仁, 中川嘉, 飯田薫子, 松坂賢, 石井清朗, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 鈴木浩明, 山田信博: 新規生活習慣病関連転写因子 TFE3 の骨格筋における機能解析. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



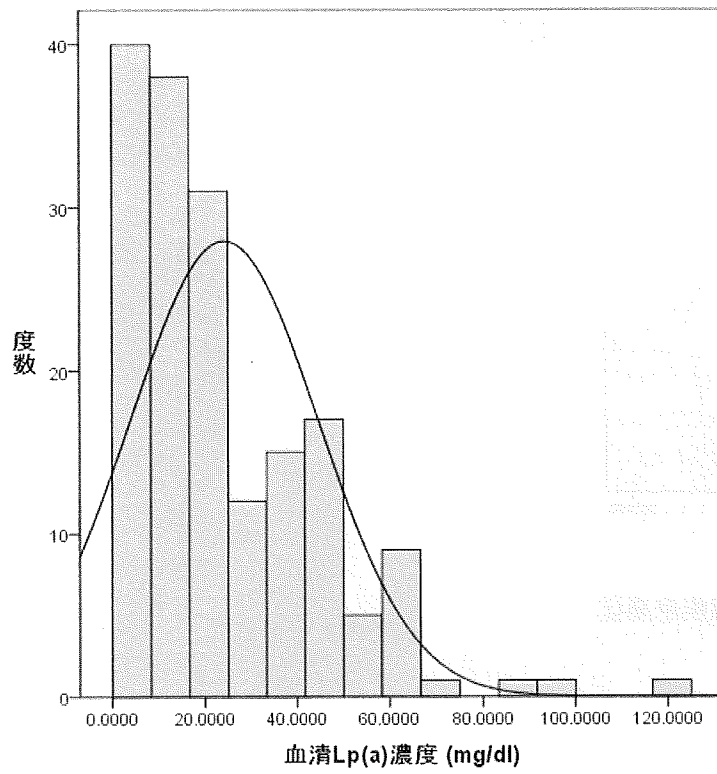


図1. 血清 Lp(a)濃度分布

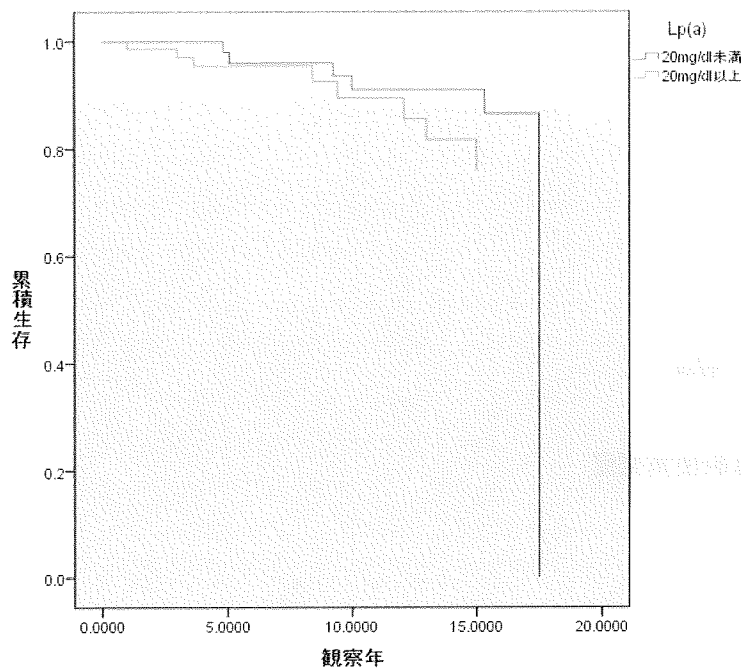


図2. 血清 Lp(a)濃度と脳梗塞発症

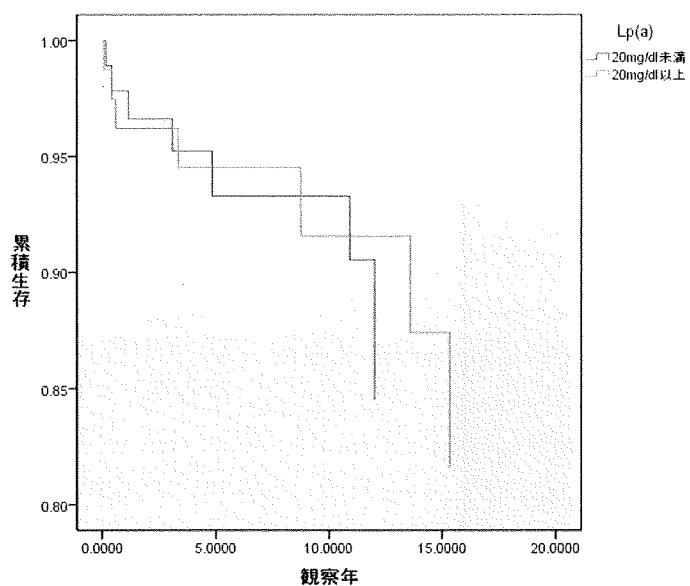


図 3. 血清 Lp(a)濃度と冠動脈疾患発症

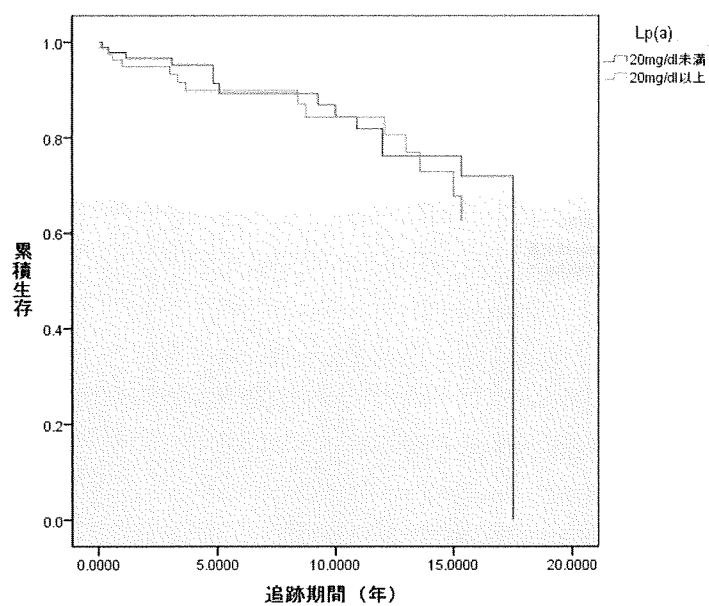


図 4. 血清 Lp(a)濃度と冠動脈疾患もしくは脳梗塞発症

表 1. ベースライン時の患者背景

	全体	CHD and/orCI なし	CHD and/orCI あり	p
n	171	143	28	
年齢	57.8±10.4	57.1±10.9	61.4±6.2	0.046
女性(%)	49.7%	50.3%	46.4%	0.84
喫煙(%)	30%	28%	39%	0.26
糖尿病歴(年)	8.0±7.9	7.9±7.9	8.6±7.7	0.69
BMI	23.5±4.1	23.4±4.3	24.2±2.7	0.25
収縮期血圧	132.9±15.5	132.4±15.8	135.8±13.7	0.25
拡張期血圧	78.6±11.2	78.8±11.6	77.7±9.2	0.58
TC	218.9±36.4	217.3±35.7	227.3±38.9	0.21
TG	137.6±90.8	138.4±96.0	134.0±58.4	0.75
HDL-C	51.8±16.1	53.4±16.5	44.0±11.1	0.000
LDL-C	139.6±33.9	136.2±33.1	156.6±33.2	0.005
Lp(a)	18.0 (9.6, 37.4)	17.9 (9.6, 37.4)	20.0 (8.8, 41.1)	0.79
FPG	153.3±56.7	149.2±51.4	174.3±76.2	0.10
HbA1c	8.35±5.08	8.29±5.50	8.66±1.82	0.52
降圧薬	37%	37%	39%	0.83
Statin	29%	27%	39%	0.26

表 2. ロジスティック回帰分析による心血管イベントの危険因子

- 冠動脈疾患
  - LDL-C (p=0.033), FPG (p=0.039), HDL-C (p=0.048)
- 脳梗塞
  - HDL-C (p=0.032)
- 冠動脈疾患+脳梗塞
  - HDL-C (p=0.005), LDL-C (p=0.027), 年齢 (p=0.034), FPG (p=0.068)

投入した変数

年齢、喫煙、収縮期血圧、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、Lp(a)

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

LCAT 欠損症を対象にした遺伝子導入脂肪細胞移植による新規治療の開発  
研究分担者 武城英明  
(千葉大学大学院医学研究院)

**研究要旨** 原発性脂質異常症は根本的治療法がなく、欠損蛋白質の持続的補充を可能とする新規治療法の開発が求められている疾患が多い。家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症は稀な常染色体劣性遺伝性疾患であり、人工透析、腎移植、角膜移植を必要とする根本的治療法の無い難治性疾患である。本研究は家族性LCAT欠損症を対象に、患者脂肪組織由来の初代培養細胞（前脂肪細胞）に補充目的LCAT遺伝子を導入しこれを自家移植する遺伝子細胞治療法の開発を行う。LCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞は、GMP製造、移植細胞の品質試験にもとづいて調整した。この細胞が移植後がん化しないことを *in vitro* 及び動物実験で確認した。移植後の持続的LCAT産生とその機能発現解析に必要な薬効評価系及び生着率評価系を確立した。実験動物を用いた移植細胞の生着率の長期検討を実施中である。これらの結果、本研究で用いる前脂肪細胞は、1) 形成外科領域で安全に摘出される皮下脂肪組織から比重特性を利用して単離することが可能である、2) レトロウイルスベクターによる遺伝子導入効率が高い、3) 形質転換が確認されていない、という優れた特性を有することが明らかになった。病院審査委員会による臨床研究実施計画書の承認を受け厚生労働省へ本計画を申請した。今後、移植細胞の製剤化を行い本治療法の安全性と有効性評価及び生着性を確認することで本治療法の臨床適用を進める予定である。

A. 研究目的

家族性LCAT欠損症などの脂質代謝に必要な正常蛋白質を遺伝的に欠損した原発性脂質異常症は、根本的治療法が存在しないあるいは既存療法に様々な問題点を有することなどから欠損蛋白質の持続的補充を可能とする新規治療法の開発が求められている。

われわれは、単離・培養及び遺伝子導入の容易さに加えて、特異的に脂肪細胞に分化しがん化などの形質転換の報告がない前脂肪細胞と、分裂細胞への遺伝子導入効率が高く、長期にわたる蛋白質発現が可能なレトロウイルスベクターとの組み合わせに着目し、脂肪

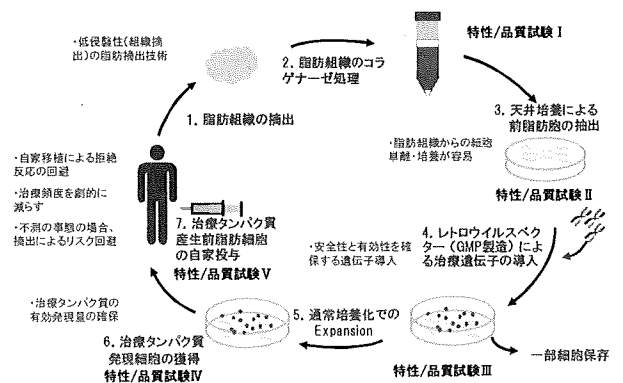


図1 脂肪細胞自己移植による新規の蛋白補充療法