

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合事業

特定健診・保健指導における
メタボリックシンドロームの診断・管理の
エビデンス創出に関する横断・縦断研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 門脇 孝

平成23（2011）年 5月

目 次

I 総括研究報告

特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究：研究総括

門脇 孝 1

II 分担研究報告

1. 端野・壮瞥町研究

島本 和明 15

2. 久山町研究

清原 裕 19

3. 舟形研究

大門 真 114

4. 生体インピーダンス法を応用した腹部内臓脂肪蓄積の評価法に関する研究

中尾 一和 129

5. 生活習慣病予防の立場からみた総・高分子量アディポネクチンの意義

伊藤 千賀子 133

6. 協和地区コホート研究

CIRCS : Circulatory Risk in Communities Study

磯 博康 136

7. 吹田コホート研究	
岡村 智教	171
8. 大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究	
北村 明彦	183
9. 沖縄豊見城研究	
島袋 充生	189
10. 血圧に関する診断のエビデンスに関する研究	
伊藤 貞嘉	194
11. 糖尿病に対する新規細胞移植治療の開発	
武城 英明	211
12. 富山職域コホート研究	
中川 秀昭	239
13. 愛媛県大洲地区コホート研究	
斉藤 功	276
14. 放射線影響研究所・成人健康調査における疫学研究	
山田 美智子	280

厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合事業)

特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理の

エビデンス創出に関する横断・縦断研究

総括研究報告書

研究代表者 門脇 孝 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授)

研究要旨

[研究目的]

我が国では40~74歳でみると、男性の2人に1人、女性の5人に1人が、メタボリックシンドロームが強く疑われる者又は予備群である(平成20年国民健康・栄養調査結果の概要)。メタボリックシンドロームは心筋梗塞・脳梗塞などの心血管疾患のリスクを増大させ、日本人の健康寿命の延伸を妨げる大きな原因であると考えられる。平成17年にメタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が策定され、平成20年度よりメタボリックシンドロームの概念に着目した特定健診・特定保健指導が開始された。本研究は、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から日本人におけるメタボリックシンドロームの診断基準に科学的根拠を与え、特定健診・特定保健指導の最適化に必要なエビデンスを創出することを目的とする。

[研究方法]

我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患を把握しているコホート研究チームとして北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町、MONKS、広島健診受診者集団、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団、富山職域、愛媛県大洲市、広島県地域コホートの計12コホートが参加し、全国規模の調査・解析を行った。

[研究結果と考察]

横断研究の中間解析結果：男性5892人・女性5924人のデータに関する中間解析を実施したところ、ウエスト周囲径の増加に伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数・リスクファクター集積者の割合は増加した。平均リスクファクター数が1を超えるウエスト周囲径(臍レベル)のカテゴリーは男性では85-90cmから、女性では100cm以上からであり、女性の方が大きかった。また、リスクファクターが2個以上となるオッズ比は、男女ともにウエスト周囲径の増加に伴って上昇した。また、海外で一般的な中点レベルでの腹囲の測定を行った。男性の場合、平均ウエスト周囲径は臍レベルでは85.1cmに対して中点レベルでは84.3cmであり、その差は0.8cmにとどまるが、女性の場合、平均ウエスト周囲径は臍レベルでは80.2cmに対して中点レベルでは75.5cmであり、その差は4.7cmにおよぶことが明らかとなった。海外のウエスト周囲径の基準をわが国に置き換えて解釈する際には、無視できない差異であると考えられた。

[結語]

オールジャパンの地域コホートや健診受診集団を対象とした本研究の成果により、一層効果的な特定健診・特定保健指導が可能となり、心血管疾患発症率の抑制を通じて国民全体の健康増進に資することが期待される。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

島本 和明 (札幌医科大学 学長)
清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野 教授)
大門 真 (山形大学医学部第三内科 准教授)
中尾 一和 (京都大学大学院医学系研究科臨床病態医科学 教授)
伊藤 千賀子 (グランドタワーメディカルコートライフケアクリニック 所長)
磯 博康 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座 教授)
岡村 智教 (国立循環器病研究センター予防健診部 部長)
北村 明彦 (大阪府立健康科学センター健康開発部 部長)
島袋 充生 (琉球大学医学部附属病院第二内科 講師)
伊藤 貞嘉 (東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 教授)
齋藤 康 (千葉大学 学長)
武城 英明 (千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 教授)
野田 光彦 (国立国際医療研究センター糖尿病・代謝症候群診療部 部長)
山内 敏正 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 特任准教授)
原 一雄 (東京大学医学部附属病院医療評価・安全・研修部 講師)
中川 秀昭 (金沢医科大学健康増進予防医学 教授)
斉藤 功 (愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学講座公衆衛生・健康医学分野 准教授)
山田 美智子 (放射線影響研究所 臨床研究部 副部長)
高本 偉碩 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 特任助教)

A. 研究目的

我が国では40～74歳で見ると、男性の2人に1人、女性の5人に1人が、メタボリックシンドロームが強く疑われる者又は予備群である(平成20年国民健康・栄養調査結果の概要)。メタボリックシンドロームは心筋梗塞・脳梗塞などの心血管疾患のリスクを増大させ、日本人の健康寿命の延伸を妨げる大きな原因であると考えられる。

メタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が平成17年に策定されたことは、肥満に伴う健康障害に関する国民への啓発活動として極めて有意義であるものの、メタボリックシンドロームに着目した特定健診・特定保健指導に対して、最適化をはかる上で必要となるエビデンスを構築することが求められている。すなわち、我が国の現行のメタボリックシンドロームの診断におけるウエスト周囲径の基準は、男性775例、女性418例を対象とし、CTスキャンによる内臓脂肪面積の測定に基づいた根拠を有するものであるが、より効果的な特定健診・特定保健指導の達成にむけて、最適なウエスト周囲径のカットオフ値を検討・決定することが求められている。

国民全体の健康増進において重要な意味合いを有する本要請に応えるべく、本研究は、地域などに偏りがないオールジャパンのデータを基に、心血管疾患の高リスク者のスクリーニングという観点から日本人におけるメタボリックシンドロームの診断基準に科学的根拠を与え、特定健診・特定保健指導の最適化に必要なエビデンスを創出することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、平成19年～21年度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「保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究」に参加した12の大規模コホート(北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町、MONKS(京都職域)、広島健診受診

者集団、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市健診集団、富山職域、愛媛県大洲市、広島県地域コホート)から構成され、研究の対象者数は男性 15000 人・女性 15000 人を予定している。データ収集の開始時期を一致させることで、時代の変遷に伴う肥満・メタボリックシンドロームの頻度の差や生活習慣全般にわたる社会的背景の差、各リスクファクターの診断・管理・治療の進歩に伴う標準的医療の差を極力排除する。

解析項目とするパラメーターは、年齢・性・身長・体重・ウエスト(臍レベル・中点レベル)・喫煙状況・アルコール摂取状況・採血時間・血糖・HbA1c・糖尿病薬使用の有無・T-chol・HDL-C・LDL-C・TG・高脂血症薬使用の有無・血圧・降圧薬使用の有無・心筋梗塞/狭心症の既往・脳卒中の既往を、解析対象とするイベントは、心筋梗塞(確実)・心筋梗塞(疑い)・労作性狭心症(確実)・PCI 症例・脳卒中(確実)・脳卒中(疑い)・急性死・死亡を予定している。

本研究では(A)横断的研究ならびに(B)縦断的研究の2つのアプローチにより、メタボリックシンドロームの診断・管理に関する新しいエビデンスの創出を目指す。これまでに行った我々の検討から一般人口の心血管イベントの発症率は千人年当たり男性 5.4 程度・女性 3.2 程度であり、メタボリックシンドローム群の心血管イベントのハザード比を 2 程度と見積もると、ベースラインを 2010 年前後に設定した新たな縦断的研究において統計学的に有意な解析結果を得るために 5 年間の研究期間を予定している。

(A) 横断的研究における検討事項

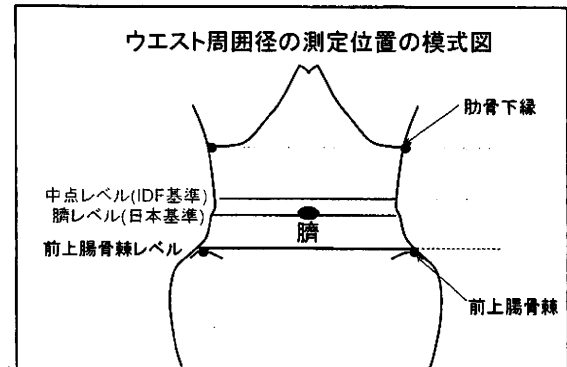
(A-1) 心血管疾患のリスクファクターを 2 つ以上重積して保持している者を感度・特異度よく予測できるウエスト周囲径を統合的な ROC 曲線解析により検討する。

(A-2) 過去のデータを用いた解析結果と比較検討して、日本人のメタボリックシンドロームの臨床像の変遷を明らかにする。

(A-3) 国際比較を可能とするべく、アジア諸国

を含め海外で一般的とされている中点レベル

(IDF 基準)でもウエスト周囲径を測定し、海外の診断基準に準拠した場合のメタボリックシンドロームの有病率を明らかにする。



(B) 縦断的研究における検討事項

(B-1) 心血管イベントの発症を予測する日本人に最適なウエスト周囲径を統合的な ROC 曲線解析により検討する。

(B-2) 心血管イベントの発症を予測する観点から複数のリスクファクターを同時に考慮して、ウエスト周囲径・高血圧・高血糖・脂質代謝異常に関する最適なカットオフ値を検討する。さらに喫煙状況を加味した上で、保健指導対象者の選定と階層化のアルゴリズムの最適化に関して検討する。

(B-3) 保存血液サンプルを活用して、総アディポネクチン/高分子量アディポネクチンなどの新たなバイオマーカーと心血管イベントとの関係について、nested-case control study により検討する。

中央(疫学統合解析委員会)に供出可能となったデータを対象に中間解析を行い、C.研究結果に記す成果が得られた。

倫理面の配慮

「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を遂行する。その具体的な配慮として、本研究を実施するに当たり、被験者の個人情報の保護のために、本研究で提供される試料はすべて個人識別情報(カルテ番号、名前、住所など)を除き、連結可能匿名化した上で解析に利用される。連結可能のため

の対応表は他の一切のコンピューターと切り離された stand alone のコンピューターに専用の ID とパスワードによって厳重に保管される。また、当該コンピューターは不特定多数の者の出入りができない専用の部屋に設置される。

予測される試料提供者に対する危険や不利益に関して：試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないと言ってよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は充分に保護されていると考えられる。

本研究に関するホームページの作成に関して：本研究の概要ならびに研究に対する同意説明文書、連絡先等を掲載したホームページを作成・公開した(<http://kourou-metabo.jp>)。

C. 研究結果と考察

<横断研究の中間解析結果>

中央（疫学統合解析委員会）に供出可能となった男性 5892 人・女性 5924 人（5 コホート分）のデータに関する中間解析を実施した。解析対象者の特徴を表 1 に示す。

ウエスト周囲径の増加に伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数・リスクファクター集積者の割合は増加した[表 2]。平均リスクファクター数が 1 を超えるウエスト周囲径（臍レベル）のカテゴリーは男性では 85-90cm から、女性では 100cm 以上からであり、女性の方が大きかった[図 1]。また、リスクファクターが 2 個以上となるオッズ比は、男女ともにウエスト周囲径の増加に伴って上昇した[図 2]。我々の以前の、平成 19 年～21 年度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「保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究」における検討と概ね合致する結果であるが、以前の検討では、平均リスクファクター数が 1 を超えるウエスト周囲径（臍レベル）のカテゴリーは男性では 80-85cm から、女性では 90-95cm からであったので、今回得られた結果（5 コホート分）

の妥当性については、さらに解析対象者数を増やして今後検証する予定である。

続いて、40-64 歳と 65-74 歳に年齢層別化して解析を行った[表 3]。平均リスクファクター数が 1 を超えるウエスト周囲径（臍レベル）のカテゴリーは男性では 40-64 歳と 65-74 歳の双方とも 85-90cm からであったが、女性では 40-64 歳の場合は 100cm 以上からであるのに対して 65-74 歳の場合は 95-100cm からであった。

さらに本研究では、解析結果の直接的な国際比較を可能とするべく、海外で一般的な中点レベルでの腹囲の測定を行った。これは特定健診におけるルーチンの測定項目ではなく、本研究のために別途実施されたものである。男性の場合、平均ウエスト周囲径は臍レベルでは 85.1cm に対して中点レベルでは 84.3cm であり、その差は 0.8cm にとどまるが、女性の場合、平均ウエスト周囲径は臍レベルでは 80.2cm に対して中点レベルでは 75.5cm であり、その差は 4.7cm におよぶことが明らかとなった[表 1]。海外のウエスト周囲径の基準をわが国に置き換えて解釈する際には、無視できない差異であると考えられた。

D. 結語

平成 19 年度より我々は「保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究」を開始し、12 の大規模コホートが参加するオールジャパンの研究体制を独自に整備して、過去に収集したデータに関して統合的な解析を行った。特定健診・保健指導の対象となる 40～74 歳に関して、過去のベースラインのデータを再構築した横断的研究では、リスクファクター数が 1 を超えるウエスト周囲径（臍レベル）は男性 80-85cm、女性 90-95cm であることを明らかにした。またイベント発症の追跡調査が可能だった者を対象とした縦断的研究では、心血管イベントの発症とウエスト周囲径に関する ROC 曲線はほぼフラットであること、メタボリックシンドローム群の心血管イベントのハザード比は概ね 1.5～1.7 程度であるこ

とを明らかにした。但しこの結果は、過去のデータに基づいて得られたものであり、社会背景や標準的医療が異なる現在にもそのまま当てはまるかは不明である。

そこで本研究では、独自のオールジャパンの研究体制の下で共通の研究プロトコールに基づいて前向きに臨床データ・血液サンプルと心血管イベントの情報を収集し、我が国の現在の社会的背景・標準的医療を反映したりリアルタイムな疫学的研究に基づいたエビデンスを創出すること目指している。

オールジャパンの地域コホートや健診受診集団を対象とした本研究の成果により、一層効果的な特定健診・特定保健指導が可能となり、心血管疾患発症率の抑制を通じて国民全体の健康増進に資することが期待される。

E.健康危険情報

該当事項はない。

F.研究発表

1. 英文論文発表

1. Takahashi I, Yamada Y, Kadowaki H, Horikoshi M, Kadowaki T, Narita T, Tsuchida S, Noguchi A, Koizumi A, Takahashi T: Phenotypical variety of insulin resistance in a family with a novel mutation of the insulin receptor gene.

Endocr. J. 57: 509-516, 2010

2. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tabata M, Ogata H, Kubota N, Takamoto I, Hayashi YK, Yamauchi N, Waki H, Fukayama M, Nishino I, Tokuyama K, Ueki K, Oike Y, Ishii S, Hirose K, Shimizu T, Touhara K, Kadowaki T: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1

Nature 464: 1313-1319, 2010

3. Waki K, Terasaki PI, Kadowaki T: Long-term pancreas allograft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation by era: UNOS registry analysis.

Diabetes Care 33: 1789-1791, 2010

4. Noda M, Kato M, Takahashi Y, Matsushita Y, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, Kadowaki T: Fasting plasma glucose and 5-year incidence of diabetes in the JPHC diabetes study - suggestion for the threshold for impaired fasting glucose among Japanese.

Endocr. J. 57: 629-637, 2010

5. Kurokawa J, Arai S, Nakashima K, Nagano H, Nishijima A, Miyata K, Ose R, Mori M, Kubota N, Kadowaki T, Oike Y, Koga H, Febbraio M, Iwanaga T, Miyazaki T: Macrophage-derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity.

Cell Metabolism 11: 479-492, 2010

6. Helfand, Imai S, Itoh H, Kadowaki T, Koya D, Leeuwenburgh C, Mcburney M, Nabeshima Y, Neri C, Oberdoerffer P, Pestell RG, Rogina B, Sadoshima J, Sartorelli V, Serrano M, Sinclair DA, Steegborn C, Tatar M, Tissenbaum HA, Tong Q, Tsubota K, Vaquero A, Verdin E: Dietary restriction; Standing up for sirtuins.

Science 329: 1012-1015, 2010

7. Muraoka T, Aoki K, Iwasaki T, Shinoda K, Nakamura A, Aburatani H, Mori S, Tokuyama K, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y: Ezetimibe decreases SREBP-1c expression in liver and reverses hepatic insulin resistance in mice fed a high-fat diet.

Metabolism 60:617-28, 2010

8. Yamauchi T, Hara K, Maeda S, Yasuda K, Takahashi A, Horikoshi M, Nakamura M, Fujita H, Grarup N, Cauchi S, Ng DPK, Ma RCW, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Shojima N, Shin HD, Andersen G, Witte DR, Jørgensen T, Lauritzen T, Sandbæk A, Hansen T, Ohshige T, Omori S, Saito I, Kaku K, Hirose H, So WY, Beury D, Chan JCN, Park KS, Tai ES, Ito C, Tanaka Y, Kashiwagi A, Kawamori R, Kasuga M, Frogue P, Pedersen O, Kamatani N, Nakamura Y, Kadowaki T: A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nature Genetics* 42: 864-868, 2010
9. Kaneko K, Ueki K, Takahashi N, Hashimoto S, Okamoto M, Awazawa M, Okazaki Y, Ohsugi M, Inabe K, Umehara T, Yoshida M, Kakei M, Kitamura T, Luo J, Kulkarni RN, Kahn CR, Kasai H, Cantley LC, Kadowaki T: Class IA phosphatidylinositol 3-kinase in pancreatic b cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metabolism* 12: 619-632, 2010
10. Kadowaki T, Nishida T, Kaku K: 28-week, randomized, multicenter, open-label, parallel-group phase III trial to investigate the efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70 thrice-daily injections vs twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Invest.* 1: 103-110, 2010
11. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetol. Int.* 1: 2-20, 2010
12. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J. Diabetes Invest.* 5: 212-228, 2010
13. Igarashi M, Osuga JI, Uozaki H, Sekiya M, Nagashima S, Takahashi M, Takase S, Takanashi M, Li Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Hosaokawa M, Fledelius C, Jacobsen P, Yagyu H, Fukayama M, Nagai R, Kadowaki T, Ohashi K, Ishibashi S: The critical role of neutral cholesterol ester hydrolase 1 in cholesterol removal from human macrophages. *Circ. Res.* 107: 1387-1395, 2010
14. Sakoda H, Ito S, Kanda H, Fujishiro M, Osuga JI, Tsukamoto K, Ueki, Kadowaki T.: Association between type 1 diabetes mellitus and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: A case report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 91:e43-44, 2011
15. Ohta K, Sekiya M, Uozaki H, Igarashi M, Takase S, Kumagai M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Nishi M, Okazaki H, Iizuka Y, Yahagi N, Yagyu H, Fukayama M, Kadowaki T, Ohashi K, Ishibashi S, Osuga JI: Abrogation of neutral cholesterol ester hydrolytic activity causes adrenal enlargement. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404(1):254-260, 2011
16. Kumagai K, Kubota N, Saito TI, Sasako T, Takizawa R, Sudo K, Kurokawa M., Kadowaki T: Generation of transgenic mice on an NOD/SCID background using the conventional microinjection technique.

Biol. Reprod. 84:682-688, 2011

17. Grarup N, Overvad M, Sparso T, Witte DR, Pisinger C, Jorgensen T, Yamauchi T, Hara K, Maeda S, Kadowaki T, Hansen T, Pedersen O: The diabetogenic C2CD4A rs7172432 variant impairs glucose-stimulated insulin response in 5,722 non-diabetic Danish individuals. *Diabetologia*, 54:789-794, 2011

18. Kadowaki T and Yamauchi T: Adiponectin receptor signaling: a new layer to the current model. *Cell Metabolism* 13: 123-124, 2011

19. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue, K Kodama T, Ueki K, Kadowaki T: Impaired insulin signaling in the endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by the skeletal muscle. *Cell Metabolism* 13: 294-307, 2011

20. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T: Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via macrophage-derived IL-6 dependent pathway. *Cell Metabolism* 13: 401-412, 2011

21. Endo Y, Suzuki M, Yamada H, Horita S, Kunimi M, Yamazaki O, Shirai A, Nakamura M, Iso-O N, Li Y, Hara M, Tsukamoto K, Moriyama N, Kudo A,

Kawakami H, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Kume H, Enomoto Y, Homma Y, Seki G, Fujita T: Thiazolidinediones enhance sodium-coupled bicarbonate absorption from renal proximal tubules via PPAR γ -dependent non-genomic signaling. *Cell Metabolism*, 13:550-561, 2011

22. Ueki K and Kadowaki T: The other sweet face of XBP1. *Nature Medicine* 17: 246-248, 2011

23. Kobayashi N, Uekia K, Okazaki Y, Iwane A, Kubotaa N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kanek Ka, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T, Kadowaki T: Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 5753-5758, 2011

* 和文論文は別紙4に掲載

2. 国際学会・シンポジウム発表

2010.4.9

61th Mosbacher Kolloquium "The Biology of Aging: Mechanisms and Intervention" (Mosbach, Germany)

Takashi Kadowaki: Potential Role of Adiponectin and Adiponectin Receptors in Metabolic Fitness and Longevity

2010.4.15

ISN-Nexus Kyoto 2010 Symposium (Kyoto, Japan)

Takashi Kadowaki: Role of Adiponectin and Adiponectin Receptors in Metabolic Syndrome and Vascular Complications

2010.4.29
the Distinguished Lecture Series in the Division of
Biological Sciences at the Harvard School of
Public Health (Boston, USA)
Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of Type
2 Diabetes

2010.5.16
ISHR2010 (Kyoto, Japan)
Takashi Kadowaki: The molecular mechanism of
adiponectin and its receptors in protection from
cardio metabolic syndrome

2010.7.15
11th International Congress of Obesity (Stockholm,
Sweden)
Takashi Kadowaki: Role of adiponectin receptor in
obesity –linked disease

2010.8.11
2010 年アジア糖尿病フォーラム (Tokushima,
Japan)
Takashi Kadowaki: Molecular mechanism and
genetics of type 2 diabetes

2010.9.25
Symposium: Molecular and Physiological Aspects
Diabetes Mellitus, Karolinska Institutet
(Stockholm, Sweden)
Takashi Kadowaki: Adiponectin and AipoR1
regulate PGC-1 alpha and mitochondria by
calcium and AMPK/SIRT1

2010.9.28
2010 Metabolic Syndrome Global Forum (Seoul,
Korea)
Takashi Kadowaki: Metabolic Syndrome (MetS)
and the New National Health Check-up Program
in Japan

2010.10.6
2010 FASEB Research Conference
AMPK: CENTRAL REGULATORY SYSTEM IN
METABOLISM & GROWTH (Kyoto, Japan)
Takashi Kadowaki: Role of LKB1/CaMKK-AMPK
system in adiponectin signaling network

2010.10.19
IDF WPR 2010 Congress (Busan, Korea)
Takashi Kadowaki: Genetics and molecular
mechanism of type2 diabetes

2010.10.28
IR 10-XI International Symposium on Insulin
Receptor and Insulin Action (Naples, Italy)
Takashi Kadowaki: Adipocyte Control of Insulin
Action

G. 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

[表1] 解析対象者の特徴

	人数 人	年齢(範囲), 歳	ウエスト周囲径(臍 レベル), cm	ウエスト周囲径(中 点レベル), cm	収縮期血圧, mmHg	拡張期血圧, mmHg	血圧高値,% ①
男性	5892	53 (40-74)	85.1	84.3	124	79	44
女性	5924	53 (40-74)	80.2	75.5	118	73	29

	血清総コレステ ロール, mg/dl	HDL-コレステ ロール, mg/dl	中性脂肪, mg/dl	TG高値または HDL-C低値,% ②	血糖値, mg/dl	血糖高値,% ③
男性	209	58	138	32	107	20
女性	215	69	90	11	97	7

	メタボリックシンドロ ームのリスク2つ以上%	①+②, %	①+③, %	②+③, %	①+②+③, %
男性	26	16	11	8	5
女性	8	5	4	2	1

血圧高値：収縮期血圧 ≥ 130 mmHg もしくは拡張期血圧 ≥ 85 mmHg,
 TG高値：中性脂肪値 ≥ 150 mg/dL, HDL-C低値：HDL-コレステロール値 < 40 mg/dL,
 高血糖：空腹時血糖値 ≥ 110 mg/dL, 非空腹時血糖値 ≥ 140 mg/dLである。
 ①~③のカウントには服薬者を含めている。

[表2] ウエスト周囲径(臍レベル)とメタボリックシンドロームのリスクファクターとの関連

男性

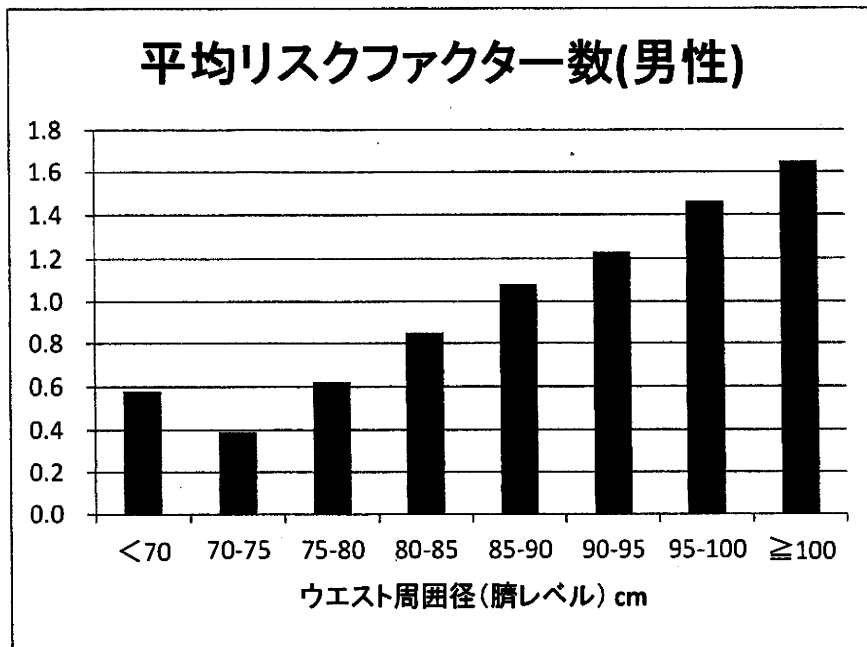
ウエスト周囲径(cm)	各カテゴリーの人数	平均リスクファクター 数	リスクファクター2個以 上の人数	リスクファクター2個以 上の割合(%)	リスクファクター2個以 上となるオッズ比
<70	465	0.58	50	10.8	1.00
70-75	391	0.39	21	5.4	0.47 (0.28-0.80)
75-80	867	0.62	111	12.8	1.24 (0.87-1.77)
80-85	1397	0.85	286	20.5	2.13 (1.55-2.94)
85-90	1302	1.08	407	31.3	3.70 (2.69-5.07)
90-95	792	1.23	294	37.1	4.83 (3.48-6.70)
95-100	424	1.46	203	47.9	7.54 (4.31-10.7)
≥ 100	254	1.65	141	55.5	10.8 (7.36-15.9)

女性

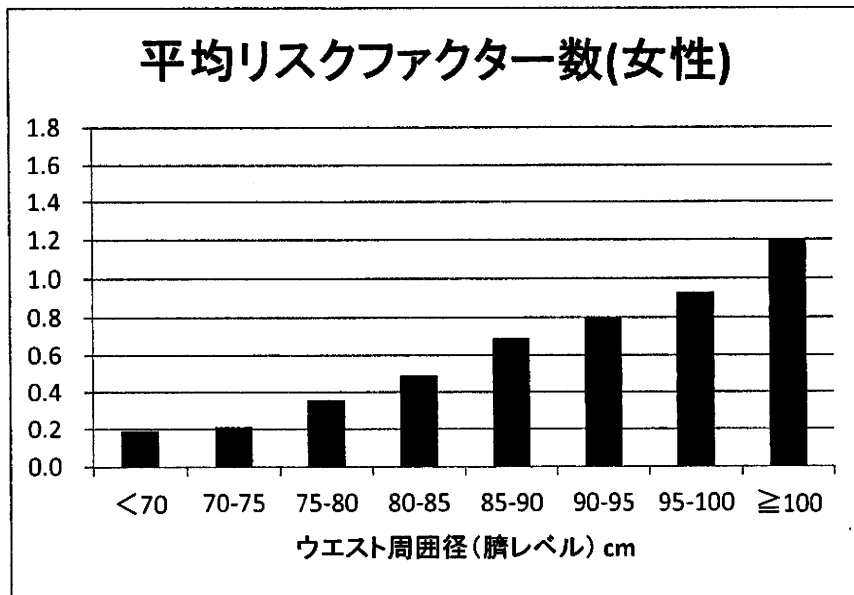
ウエスト周囲径(cm)	各カテゴリーの人数	平均リスクファクター 数	リスクファクター2個以 上の人数	リスクファクター2個以 上割合(%)	リスクファクター2個以 上となるオッズ比
<70	811	0.19	6	0.7	1.00
70-75	981	0.21	21	2.1	2.95 (1.18-7.35)
75-80	1237	0.36	62	5.0	6.44 (2.77-15.0)
80-85	1187	0.49	89	7.5	8.66 (3.76-19.9)
85-90	845	0.69	120	14.2	15.9 (6.96-36.5)
90-95	455	0.80	84	18.5	21.8 (9.42-50.6)
95-100	243	0.93	53	21.8	25.6 (10.8-60.7)
≥ 100	165	1.20	50	30.3	46.0 (19.2-110)

[図1]ウエスト周囲径と平均リスクファクター数

男性

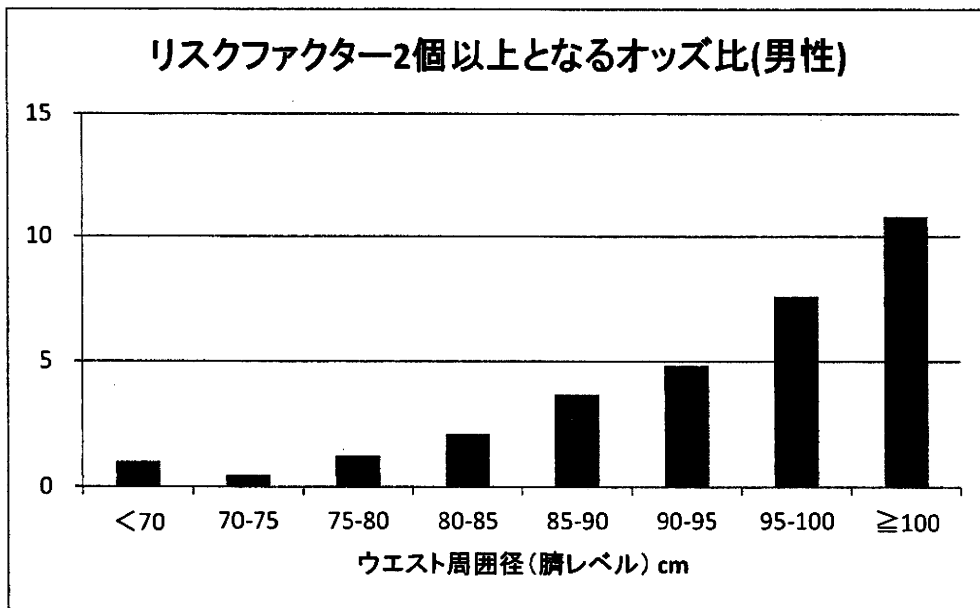


女性

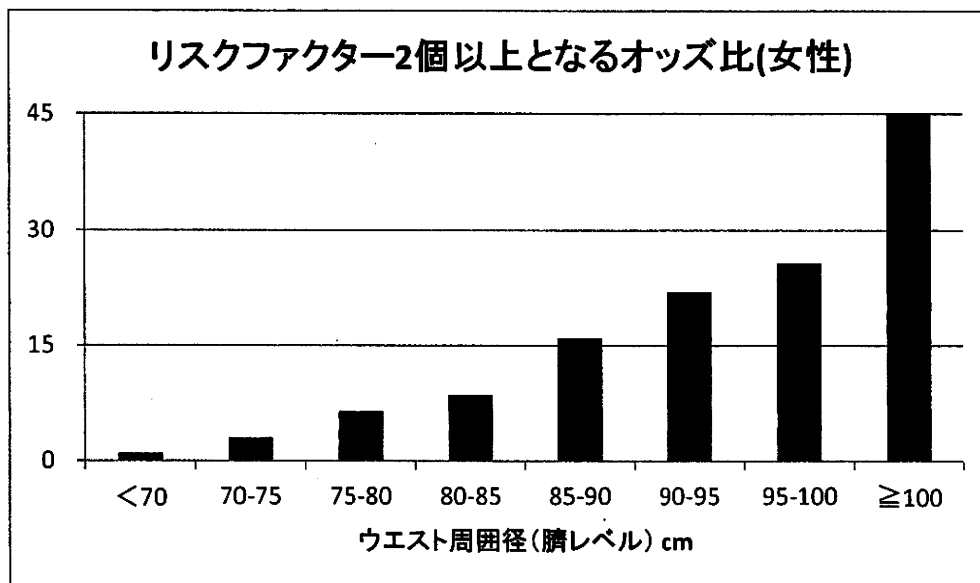


[図2]ウエスト周囲径とリスクファクターが2個以上となるオッズ比

男性



女性



[表3] ウエスト周囲径(臍レベル)とメタボリックシンドロームのリスクファクターとの関連
【年齢層別化解析】

40-64歳

ウエスト周囲径 (臍レベルcm)	リスクファクター2個以上の人数/総人数・割合(%)				平均リスクファクター数		リスクファクター2個以上となるオッズ比	
	男性		女性		男性	女性	男性	女性
<70	46/436	10.6	2/731	0.3	0.57	0.15	1.00	1.00
70-75	16/342	4.7	11/903	1.2	0.35	0.17	0.44 (0.24-0.79)	4.30 (0.95-19.5)
75-80	92/779	11.8	34/1096	3.1	0.58	0.30	1.20 (0.82-1.74)	10.5 (2.50-43.7)
80-85	250/1233	20.3	61/982	6.2	0.83	0.43	2.22 (1.59-3.11)	20.1 (4.89-82.7)
85-90	343/1113	30.8	79/654	12.1	1.07	0.62	3.84 (2.75-5.34)	39.1 (9.54-160)
90-95	249/681	36.6	55/348	15.8	1.22	0.74	4.99 (3.54-7.04)	53.1 (12.8-220)
95-100	166/355	46.8	36/179	20.1	1.45	0.90	7.76 (5.35-11.3)	69.9 (16.6-295)
≥100	130/231	56.3	35/127	27.6	1.67	1.15	11.9 (7.94-17.8)	119 (28.1-504)

65-74歳

ウエスト周囲径 (臍レベルcm)	リスクファクター2個以上の人数/総人数・割合(%)				平均リスクファクター数		リスクファクター2個以上となるオッズ比	
	男性		女性		男性	女性	男性	女性
<70	4/29	13.8	4/80	5.0	0.76	0.58	1.00	1.00
70-75	5/49	10.2	10/78	12.8	0.67	0.56	0.70 (0.17-2.85)	2.82 (0.84-9.39)
75-80	19/88	21.6	28/141	19.9	0.93	0.86	1.68 (0.52-5.42)	4.77 (1.61-14.2)
80-85	36/164	22.0	28/205	13.7	0.99	0.79	1.72 (0.56-5.27)	3.03 (1.03-8.95)
85-90	64/189	33.9	41/191	21.5	1.19	0.92	3.14 (1.05-9.42)	5.17 (1.78-15.0)
90-95	45/111	40.5	29/107	27.1	1.30	0.99	4.17 (1.36-12.8)	7.09 (2.38-21.1)
95-100	37/69	53.6	17/64	26.6	1.49	1.02	7.11 (2.23-22.6)	6.78 (2.15-21.4)
≥100	11/23	47.8	15/38	39.5	1.48	1.37	5.66 (1.49-21.5)	12.2 (3.69-40.6)

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山内敏正, 門脇孝	アディポサイトカインと動脈硬化	循環器内科	67 (4)	417-425	2010
山内敏正, 門脇孝	【血糖管理指針】アディポネクチン	Diabetes Frontier	21(2)	206-212	2010
高本偉碩, 門脇孝	肥満症治療の最前線	公衆衛生	74 (6)	456-461	2010
上西一弘, 田中司朗, 石田裕美, 細井孝之, 大橋靖雄, 門脇孝, 折茂肇	牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームに関する横断的研究	日本栄養食糧学会	63(4)	151-159	2010
山内敏正, 門脇孝	脂肪組織の慢性炎症とアディポネクチン	BIO Clinica	25(8)	679-685	2010
山内敏正, 門脇孝	アディポサイトカイン	総合臨床	59 (9)	1900-1905	2010
山内敏正, 門脇孝	アディポサイトカイン	総合臨床	54 (9)	1048-1054	2010
山内敏正, 門脇孝	アディポサイトカインネットワークとアディポネクチン	治療学	44 (11)	5-14	2010
高本偉碩, 山内敏正	メタボリックシンドロームにおける腹囲の基準	内分泌・糖尿病・代謝内科	32 (1)	80-85	2010
庄嶋伸浩, 原一雄, 門脇孝	メタボリックシンドローム—最近の話題	皮膚病診察	32 (10)	1052-1057	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
門脇孝	メタボリックシンドロームⅡ（前編）—メタボリックシンドロームの臨床— 序論	最新医学	66	7-10	2011
高本偉碩	腹囲・内臓脂肪の測定法と基準	最新医学	66	46-64	2011
笹子敬洋, 門脇孝	メタボリックシンドロームと炎症の関係を教えてください	血栓と循環	19 (1)	21-23	2011
岩部真人, 山内敏正, 岩部美紀, 門脇孝	アディポネクチン受容体を介する新規経路の同定と受容体アゴニストの開発に向けて	日本体質医学会雑誌	73 (1)	24-29	2011

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）
分担研究報告書

保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビ
デンス創出のための横断・縦断研究

分担研究者 島本和明 札幌医科大学学長

研究要旨

平成 22 年度から、研究班全体としてあらたにベースラインのコホートを策定し、前向き追跡研究を行うこととなった。われわれの対象地域においても平成 21 年、22 年の健診受診者をもとに新規コホートを策定した。そのコホートを用いた断面研究として、75g 経口糖負荷試験を行った受診者を対象に、インクレチンと血圧の関連について検討した。薬剤使用中の方は除外し、65 名（男性 28 名、女性 37 名、平均年齢 64 ± 9.8 歳）を解析対象とした。糖負荷試験中の血漿 GLP-1 の増分、分泌総量と血清インスリンの増分、分泌総量の間には有意な正の相関を認めた。さらに、血漿 GLP-1 の分泌総量と収縮期血圧は有意な負の相関を認めた。この相関は、65 歳未満の対象においてより明確であった。血漿 GLP-1 は血糖のみならず血圧に関連していると考えられ、新たな降圧治療のターゲットとなる可能性が示された。

A 研究目的

わが国では、メタボリックシンドロームの概念に基づき、平成 20 年度より特定健診・特定保健指導が開始され運用されている。特定健診・特定保健指導の運用をより効果的なものにするためには、心血管イベントのリスクに基づきメタボリックシンドロームの診断基準を最適化することが必要である。そこで、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として、腹囲径が測

定されており、かつ心血管イベントについても把握されている、一定規模以上のわが国の代表的な地域・職域コホートが結集した多施設共同研究が策定され、研究班が組織された。

北海道端野町、壮瞥町の 2 地域では、札幌医科大学医学部内科学第二講座が昭和 52 年から現在まで長年にわたり循環器疾患を対象とした集団健康診断を継続中であり、「端野・壮瞥町研究」と題した前向きコホート研究が行われている。そのため、今回策定された多施設共同研究に

適したコホート研究の一つとして参加することとなった。

昨年までに、これまでに蓄積されたデータをもとに、端野・壮瞥町コホートにおけるメタボリックシンドローム診断の意義、メタボリックシンドロームの予後について報告した。平成 22 年度からは、研究班全体としてあらたにベースラインのコホートを策定し、各種基準をそろえて前向き追跡研究を行うこととなり、われわれの対象地域においても平成 21 年、22 年の健診受診者をもとに 738 名の新規コホートを策定した。

今回は、その新規コホートを用いた断面研究として、75g 経口糖負荷試験を行った受診者を対象に、インクレチンと血圧の関連について検討を行った。インクレチンは、消化管由来の生理活性ペプチドであり、glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の 2 つが知られている。インクレチンは、糖尿病の発症・進展に関わっていることが知られており、その臨床応用も始まっている。しかし GIP, GLP-1 とともに dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) により速やかに不活性化されるため、活性型の測定は困難であった。インクレチンと血圧の関連については報告が少なく、特に地域住民を対象とした検討は、ほとんどなされていない。

B. 研究方法

(調査対象)

北海道地域住民を対象としたコホート研究である、端野・壮瞥町研究の断面調査により検討を行った。平成 21 年、22 年の健診において耐糖能障害が疑われた北海道壮瞥町住民を対象に、75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を行った。耐糖能障害は、 $100\text{mg/dL} \leq \text{FPG} < 126\text{mg/dL}$ または $5.2\% \leq \text{HbA1c} < 5.8\%$ と定義した。薬剤使用中の方は除外し、65 名 (男性 28 名、女性 37 名、平均年齢 64 ± 9.8 歳) を解析対象とした。OGTT は早朝空腹時に行った。糖負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後の 3 回採血を行い、各時点での血糖 (PG)、インスリン (IRI)、血漿 GLP-1 を測定した。血漿 GLP-1 の測定には、DPP-4 阻害剤を含んだ採血管 (BD P700, Becton, Dickinson and Company) を用いた。全ての対象者から文書によるインフォームドコンセントを得た。

(統計学的解析)

統計解析は市販のパッケージソフトウェアである JMP 7.0.1 for Macintosh (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。全ての検討において、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

(倫理面への配慮)

本研究は疫学研究であり、ヘルシンキ宣言の精神および文部科学省及び厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針 (平

成 14 年 6 月 17 日、平成 19 年 8 月 16 日改正)」、日本疫学会「疫学研究を実施するにあつての指針(平成 14 年 10 月 25 日)」に則っており、かつ札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われている。

C. 研究結果

対象の平均 BMI は $24 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ であり、平均 HbA1c は $5.3 \pm 0.2\%$ であった。空腹時血漿 GLP-1 濃度を含め、ベースラインの値は男女間で差を認めず、また高齢者、非高齢者でも差を認めなかった。経口糖負荷試験中の血漿 GLP-1 濃度は、糖負荷前、負荷 60 分後、負荷 120 分後でそれぞれ、 $3.4 \pm 1.6 \text{ pmol/L}$ 、 $9.2 \pm 6.2 \text{ pmol/L}$ 、 $7.0 \pm 4.8 \text{ pmol/L}$ であり、負荷 120 分後の値は高齢者で有意に高値であった。糖負荷後の血漿 GLP-1 は、男性よりも女性の方が高値であった。負荷試験中の血漿 GLP-1 の増分、分泌総量と血清インスリンの増分、分泌総量の間には有意な正の相関を認めた。対象全体では、血漿 GLP-1 の分泌総量と収縮期血圧は有意な負の相関を認めた。この関連は、非高齢者においてより明確であったが、高齢者ではこの関連は認められなかった。収縮期血圧を目的変数とした重回帰分析を行ったところ、非高齢者では年齢と血漿 GLP-1 がそれぞれ血圧と強く関連していたのに対して、高齢者では性別が血圧と関連していた。

D. 考察

地域住民を対象とした断面研究において、血漿 GLP-1 の分泌総量と収縮期血圧は有意な負の相関を認めた。血漿 GLP-1 は血糖のみならず血圧に関連していると考えられ、新たな降圧治療のターゲットとなる可能性がある。その機序を考える上で、以下の報告が参考になる。ヒトに GLP-1 を投与すると、ナトリウム利尿が促進されることが報告されている。2 型糖尿病では、GLP-1 は eNOS を増強させることにより内皮依存性の血管拡張を改善すると報告されている。さらに、GLP-1 アナログの臨床試験において、体重や血圧が低下した報告もある。しかし、血漿 GLP-1 分泌のタイミングや効果は年齢、性別により異なるようであり、また OGTT は実際の食事摂取と状況が異なることもあり、さらなる検討が必要と考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表：本年度の該当研究による発表はない。
2. 学会発表：第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会（平成 22 年 5 月 27 日 -29 日、岡山市） 第 23 回国際高血圧学会（平成 22 年 9 月 26 日 -30 日、バンクーバー） および 第 33 回日本高血圧学会総会（平成 22 年 10 月 15 日 -17 日、福岡市）において本研究の成果を発表した。