

③Leisure-time activity score index の算出

10 の質問によるスコアから Leisure-time スコアの平均スコアを算出し、その平均スコアを以下の 4 段階に分ける。

- 1) L-Q1:平均スコア 2 未満
- 2) L-Q2:平均スコア 2 以上 2.25 未満
- 3) L-Q3:平均スコア 2.25 以上 2.75 未満
- 4) L-Q4:平均スコア 2.75 以上

④Total physical activity score index の算出

①～③の3つのカテゴリーからのスコアを合算し、それを以下の 4 段階に分ける。

- 1) T-Q1:平均スコア 4.75 未満
- 2) T-Q2:平均スコア 4.75 以上 6.75 未満
- 3) T-Q3:平均スコア 6.75 以上 8 未満
- 4) T-Q4:平均スコア 8 以上

(倫理面への配慮)

本試験は、各所属施設の倫理委員会で承認済みであり、参加については、本人より書面による同意を得た。

C. 研究結果

3つのカテゴリーの合計を total physical activity スコア(15点満点)とし、さらに4つのコンポーネント(Q1～Q4)に分けた。それを連続変数とし年齢と性別を調整し、登録時の各因子(身体測定、血圧、糖・脂質代謝、認知機能評価、うつスケール、エネルギー摂取量、心血管疾患既往など)との関連をロジスティック回帰で評価した。

- a) 前期・後期高齢者の中で男女別に分け、それぞれの群において total physical activity スコアのコンポーネント毎に比較したところ、男女間には有意な差は認めなかったが、後期高齢者では前期高齢者に比べて男女ともスコアは低値であった。
- b) Total physical activity スコアと、空腹時血糖およびインスリン値は有意な負の相関を、そして HDL-C 値は正の相関を示した(図1)。他の糖脂質データや血圧・脈圧値には関連を認めなかった。
- c) ウエスト周囲径およびウエスト・ヒップ比、BMI において有意な負の相関を示し(図1)、特に前期高齢者においてその傾向は顕著であった。各コンポーネントの検討では、強い関連性を示す要素は認められなかった。
- d) 老研式 ADL と正の相関、GDS (Geriatric Depression score)と負の相関を示し、認知機能スコアよりもうつ傾向を背景とした活動低下が示唆された。
- e) カロリー摂取量は、蛋白質および脂質摂取量は正の相関を示したが、炭水化物や総カロリー摂取量は相関を認めなかった。
- f) 登録者を5つのメタボリック・シンドローム診断基準を用いてメタボリック・シンドローム群(MetS)と非メ

タボリック・シンドローム群(non-MetS)とに分け、それぞれの群において physical activity スコアを算出した(図2)。各診断基準で分類したところ、それぞれ MetS 群と non-MetS 群の構成人数は異なっていたが、どの診断基準を用いた場合でも、両群間の総カロリー摂取量に有意な差がないにも関わらず、MetS 群は total physical activity は non-MetS 群に比べて有意に低値であった。また、各コンポーネントの検討では、特に work activity の影響が大きかった(図2)。

D. 考察

いくつかの疫学研究において、physical activity の高い群において心血管イベント発症率および死亡率が低いことが報告されている。中でも若年女性 88,393 人を対象とし約20年間にもわたる追跡調査でも同様の傾向が確認されている⁴⁾。また、高齢者を主に対象とした Honolulu Heart Program では歩行距離を activity としてこの相関を報告している⁵⁾。

今回、登録時データをもとに生活活動強度 physical activity を中心に様々な因子との関連を検討した結果、高齢者であっても total physical activity の高い群において、よりウエスト径、およびウエスト・ヒップ比が小さかった傾向が認められ、さらに BMI も activity との逆相関の傾向が見られた。

これらの背景からメタボリック・シンドロームに焦点を絞り、5つの診断基準を用いて MetS(+)群と MetS(-)群との比較を行ったところ、総カロリー摂取量に関して MetS(+)群と MetS(-)群の間では有意な差が認められなかったが、total physical activity スコアは MetS(+)群で有意に低値であった。以上より、高齢者におけるメタボリック・シンドロームは、過剰なカロリー摂取が一番の原因ではなく、むしろ幅広い生活習慣の中での身体活動度の低下が、非常に影響している可能性が示唆された。さらにカテゴリー別での検討でも、work や sports のより積極的に体を動かす群では MetS(+)群において activity スコアが低い傾向が認められ、特に work activity ではその差が有意であったことも非常に興味深い結果であった。

平成15年国民健康・栄養調査によると、1万歩/日を基準とした場合、一日歩行数は、メタボリック・シンドロームとその予備軍のオッズ比は男性 4,000～5,999 歩/日で 1.8、3,999 歩/日以下では 1.57 であり、女性ではそれぞれ 1.45、1.50 と、男女とも歩数が少なくなればなるほど有意に高くなることが報告されている。また、Fordらによると、中等度以上の身体活動を行っていても、読書やテレビを見るなど座位時間が多くなると同シンドロームの予防効果が減少することが報告されている^{6,7)}。しかしながら、中等度以上の身体活動が少なくても、座位時間が少なければ予防効果が大きいことも示している。

図1) Total physical activity score 4分位別の各パラメーター

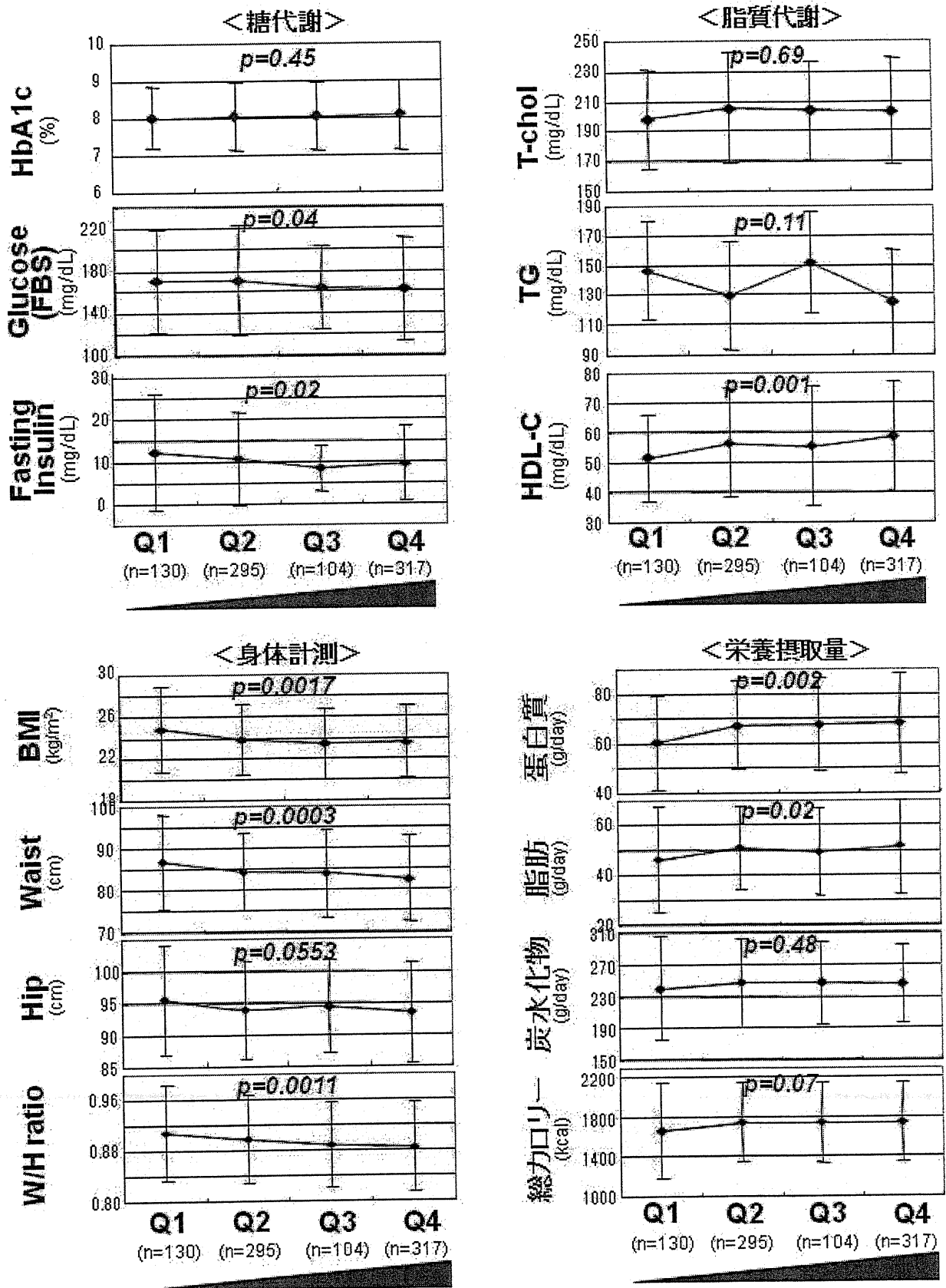
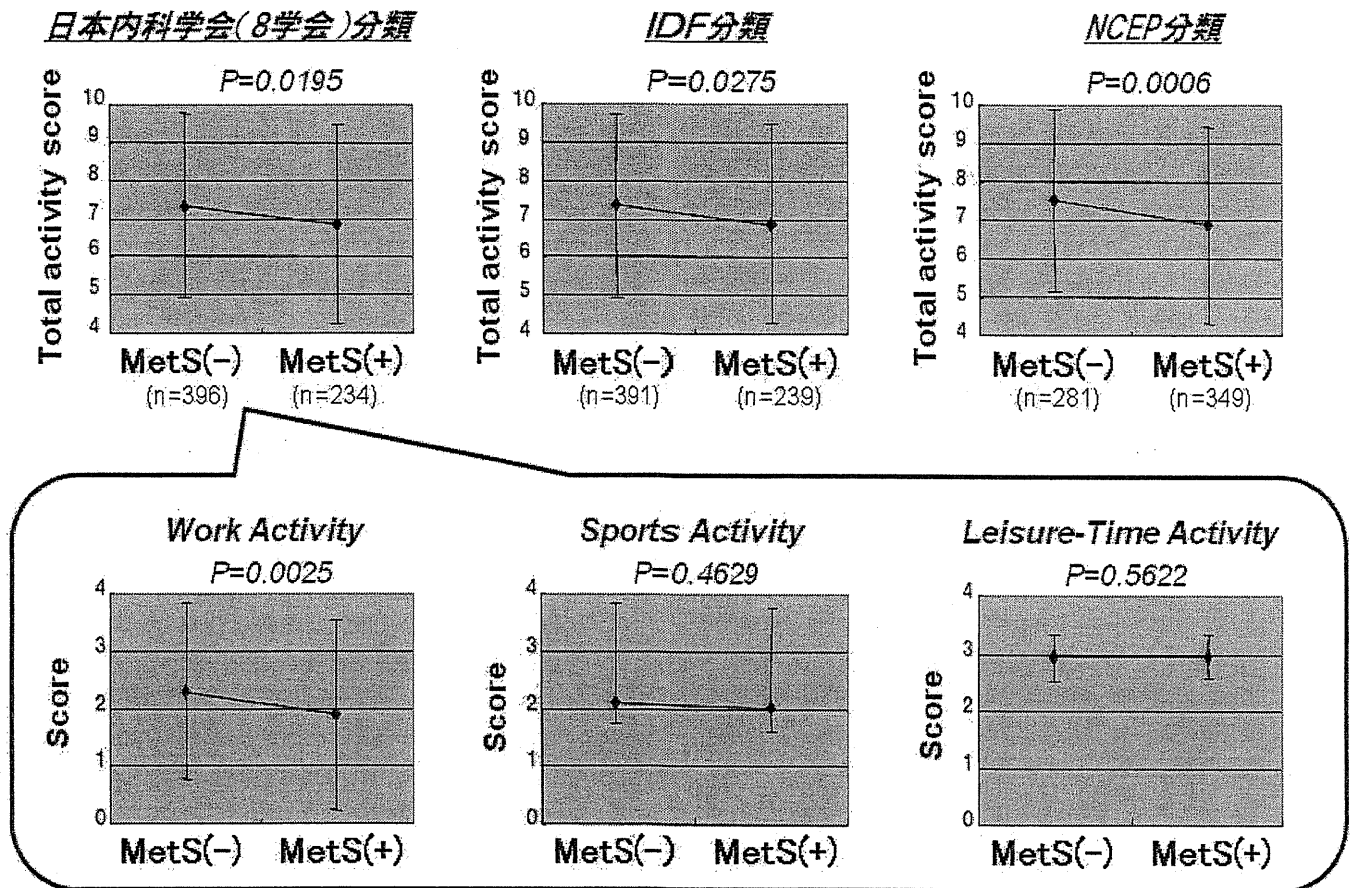


図2) メタボリック症候群(MetS)の有無別におけるTotal Physical Activity score



また、今回、特に前期高齢者の男性群において、physical activity スコアが高い群ほど GDS が低い傾向が認められた(データ非表示)。これは、うつ傾向が強くなると高い身体活動を維持できなくなるという実際の所見をそのまま反映していると思われるが、逆に、高齢者が高い身体活動を維持していくことで、うつを予防できるということを示唆している。精神状態をも良好に維持した上での生活活動度の維持・改善が、生涯にわたっての QOL のさらなる向上につながると考えられる。

Manini らの、日常生活動作を通してエネルギーをより多く消費する高齢者は活動の少ない高齢者に比べて死亡率が低いという報告⁹⁾では、高齢者 70~82 歳 302 人に二重標識水を飲用させ、約 6 年のフォローアップをしたところ、活動エネルギー消費量と身体活動度が高いことと、死亡リスクが低いことには相関があり、特にエネルギー消費レベルを 3 つのコンポーネントに分けて解析すると、性や年齢などの因子を調整した後も高エネルギー消費群は低い群よりも死亡リスクが 32% も低かった。これは、運動や労働の種類、特別な日常生活をしているかというよりも、エネルギー消費量そのものが重要であることを示している。今回の検討でも、total physical activity スコアにおいてはウエスト径や BMI 値などに傾向が認められたが、それぞれカテゴリ

一における physical activity の検討では強い関連性は認めなかったことを考慮すると、高齢者においてはある一つの要素に特化した生活活動よりも、生活全般の活動強度を高く保持することが重要であると言える。

E. 結論

今回、高齢者 2 型糖尿病患者のメタボリック・シンドロームにはカロリー摂取量よりも身体活動レベルの低下が大きく関与している可能性が明らかとなり、今後の高齢者における動脈硬化予防において、生活活動の強度を維持または上昇させることがより重要であると考えられる。

今回の検討は登録時の横断調査であり、今後は、経年変化における脳心血管イベントの追跡調査を行い、イベント新規発症を有する群と有さない群とで Baecke 指数を用いた身体活動度 physical activity スコアに大きな差異が存在するのかを検討する必要がある。また、身体活動の構成要素として「強度」「頻度」「時間」の視点で、メタボリック・シンドロームを構成する各危険因子との相関、またその構成因子の重複が身体活動度とどのような関連にあるのかを検討し、中壮年層で言われている関連と比較する必要があると思われる。

最後に、今回の統計解析において飯室聡先生に多大な御協力を頂いた。

【参考文献】

- 1) Evenson KR, Rosamond WD, Cai J, Toole JF, Hutchinson RG, Shahar E, Folsom AR. Physical activity and ischemic stroke risk. -The atherosclerosis risk in communities' study-. *Stroke*. 1999;30:1333-9.
 - 2) Abbott RA, Harkness MA, Davies PS. Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5-10 year old children. *Atherosclerosis*. 2002;160:233-9.
 - 3) Pols MA, Peeters PH, Bueno-De-Mesquita HB, Ocke MC, Wentink CA, Kemper HC, Collette HJ. Validity and repeatability of a modified Baecke questionnaire on physical activity. *Int J Epidemiol*. 1995;24:381-8.
 - 4) Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113:499-506.
 - 5) Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, Yano K, Curb JD, Abbott RD. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med*. 1998;338:94-9.
 - 6) Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Ford et al. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res*. 2005;13:608-14.
 - 7) Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res*. 2005;13:936-44.
 - 8) Furukawa Y: Age differences in the effect of physical activity on depressive symptoms. *Psychol Aging*. 2004;19:346-51.
 - 9) Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M, Tylavsky F, Bauer DC, Goodpaster BH, Harris TB. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*. 2006;296:171-9.
1. 論文発表
 - 1) Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Yoshimura Y, Ouchi Y, Ito H and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Lower physical activity but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: The Japanese elderly diabetes intervention trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(suppl. 1):68-76.
 - 2) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Ouchi Y, Ito H and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Investigator Group. Lower physical activity is a strong cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factor: The Japanese elderly diabetes intervention trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(suppl. 1):77-87.
 - 3) Akishita M, Ohike Y, Yamaguchi Y, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Obstructive sleep apnea exacerbates endothelial dysfunction in people with metabolic syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1565-6.
 - 4) Yamaguchi Y, Hibi S, Ishii M, Hanaoka Y, Kage H, Yamamoto H, Yamauchi Y, Eto M, Nagase T, Ouchi Y. Pulmonary features associated with being underweight in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1558-60.
 - 5) Noda H, Iso H, Yamashita S, Ueno H, Yokode M, Yamada N, Ouchi Y; Defining Vascular Disease (DVD) Research Group. Risk stratification based on metabolic syndrome as well as non- metabolic risk factors in the assessment of carotid atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(6):504-12.
 2. 学会発表
 - 1) 浦野友彦, 白木正孝, 成澤研一郎, 中村利孝, 大内尉義, 井上聡. スクレロシチンの血中濃度は骨量、脊椎変形ならびに体脂肪量と正に相関し、SOST遺伝子近傍のSNPとも関連する。(第29回日本骨代謝学会学術集会、2011.7.28-30、大阪)
 - 2) 野村和至, 江頭正人, 中村哲郎, 小島太郎, 小川純人, 飯島勝矢, 荒木厚, 秋下雅弘, 大内尉義. 高齢女性における筋肉量がメタボリックシンドロームに及ぼす影響に関する臨床研究。(第53回日本老年医学会学術集会、2011.6.15-17、東京)
 - 3) 飯島勝矢, 飯室聡, 大橋靖雄, 櫻井孝, 梅垣宏行, 荒木厚, 吉村幸雄, 大内尉義, 井藤英喜. 高齢糖尿病患者におけるメタボリック症候群の存在にはカロリー過剰摂取よりも低い身体活動度の関与の方が大きい J-EDIT試験。(第53回日本老年医学会

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照のこと。

G. 研究発表

学術集会、2011.6.15~17、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

平成 23 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）
生活習慣病の発症リスクにおける血中アディポネクチンの意義
健常者における血中レベルと血圧との関連
研究分担者 住友病院 松澤佑次

研究要旨

私たちが 1995 年に発見したアディポネクチンは、抗糖尿病、抗動脈硬化作用、抗炎症作用を有する善玉の脂肪細胞由来生理活性物質（アディポサイトカイン）である。疾患との関連は今では世界で多くの研究がなされ、内臓脂肪蓄積による血中レベルの低下は、多くの生活習慣病の中心的役割を果たしていることが報告されている。私たちの病院では、人間ドック受診者でアディポネクチンを全員測定していることから、健常人における血中レベルの意義を検討している。今回は健常者において、正常血圧内でもアディポネクチンの血中レベルが収縮期、拡張期血圧にも影響することを明らかにした成績を報告する。

A. 研究目的

私たちが 1995 年に発見したアディポネクチンは、抗糖尿病、抗動脈硬化、抗炎症など多くの Common Disease に対して防御作用を持っており、従って血中レベルの低下はこれらの疾患のリスクマーカーとして重要であることが多数の施設から報告されている。しかし多くは病院を受診する症例を対象としたもので、健常者での検討は少ない。今回は人間ドック受診者で健常人とされた対象のアディポネクチンレベルと臨床マーカーとの関連を検討する。

B. 研究方法

当院の人間ドック受診者の中で、明らかな疾患を持っていない男性 1236 名、女性 8737 名のアディポネクチンを測定し、種々の臨床パラメーターとの関連、今回は血圧との関連を

検討した。

（倫理面への配慮）本研究は住友病院倫理委員会で承認されたものであり、アディポネクチン測定も受診者全員の承諾を取得している。

C. 研究結果

低アディポネクチン血症を示す群は血圧が収縮期、拡張期ともに小内を示したのは既報のとおりであった。興味あることにアディポネクチンが高値を示す群では血圧が低かった。肥満度や血糖値などの他のファクターとは独立して正常範囲の血圧でもアディポネクチンレベルと血圧は逆相関を示した。

D. 考察

アディポネクチンは内皮機能を促進する作用があり、低アディポネクチン血症で見られる高血圧は、少なくとも一部はアディポネクチン欠乏に伴う

内皮機能障害が関与すると考えられている。基本的にアディポネクチンは、攻撃因子に対する防御作用を有し、実験的には塩分負荷に対する防御作用などが確認されている。その点で今回健常者で見られる高アディポネクチン血症が、ポジティブなアディポネクチンの血圧低下作用を示唆する点で興味のある結果で、今後もそのメカニズムを検討していく予定である。

E. 結論

健常者でアディポネクチン高値のグループでは血圧が低いことが明らかになり、アディポネクチンの攻撃因子に対する防御的作用のほかにさらに積極的な作用も有する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. Ryo M, Nakamura T, Funahashi T, Noguchi M, Kishida K, Okauchi Y, Nishizawa H, Ogawa T, Kojima S, Ohira T, Okita K, Iwahashi H, Imagawa A, Matsuzawa Y, Shimomura I: Health education "Hokenshido" program reduced metabolic syndrome in the Amagasaki Visceral Fat Study. Three-year follow-up study of 3,174 Japanese employees. Intern Med. 50(16):1643-8. 2011
2. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T: The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. J Atheroscler Thromb. 18(8):629-39.

2011

3. Hosokawa Y, Yamada Y, Obata Y, Yamaguchi M, Saisho K, Ihara A, Yamamoto K, Katsuragi K, Matsuzawa Y: Clinical significance of serum adiponectin in Japanese diabetic patients. Diabetol Int 2:65-71. 2011
4. Baden MY, Yamada Y, Takahi Y, Obata Y, Saisho K, Tamba S, Yamamoto K, Umeda M, Furubayashi A, Tsukamoto Y, Sakaguchi K, Matsuzawa Y: Association of adiponectin with blood pressure in healthy people. Clin Endocrinol (Oxf): 1365-2265. 2012 [Epub ahead of print]

平成 23 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

肥満症の疫学研究調査

研究分担者 渡邊 昌 （独）国立健康・栄養研究所

研究要旨

一般住民からの糖尿病発症のリスクを分析した。人間ドックの反復受診者の経時的データをデータベースすることによって境界型の糖尿病患者からの糖尿病発症のリスクを明らかにした。インスリン分泌不全が先行し、それにインスリン抵抗性が加わるとリスクが 7 倍に上昇する。糖尿病発症のリスクを早期に発見して食事と運動による体重コントロールや生活習慣の改善をおこなうことは重要であることが示せた。

A. 研究目的

佐久総合病院人間ドックの対象者をデータベース化し、糖尿病のリスクを解析した。佐久総合病院人間ドック科データの利点として空腹時血糖値、75gOGTT2h 血糖値、HbA1c 値の情報がある。いままで上記の中で 3 つの指標があるのは、舟形研究と久山研究と原爆被害者健診のみ。75gOGTT30 分後のインスリン値を測定しているため、インスリン分泌指数などの指標が計算できる。ベースラインを 2006 年にし、近年の状況を反映したデータがある。一年度毎に糖尿病などの状況を評価している点も経年変化をみるのによい。

B. 研究方法

対象者の選定は 2006 年度の 2 日ドック受診者 5,191 名から 20, 70, 80, 90 歳代（2006 年度）の 873 名を除外、30-69 歳の 4,318 名を対象とした。75gOGTT2 時間血糖値

200mg/dl 以上（2006 年度）122 名、空腹時血糖値 126mg/dl 以上 268 名、HbA1c 値 6.5% 以上（JDS+0.4%）272 名、糖尿病既往者 402 名を除き、最終的に 3,726 名の非糖尿病患者のうち、ドックを複数回受診した 3,039 名が分析対象となった。

対象者 3,039 名のうち、554 名（18.2%）が耐糖能異常：impaired glucose tolerance (IGT)、317 名（10.4%）が空腹時高血糖：impaired fasting glucose (IFG)に当てはまり、300 名（9.8%）が HbA1c 6.0-6.4%（国際基準値）であった。

これら経時的データを SPSS 上にデータベース化し、統計学的解析を行った。

（倫理面への配慮）

ドックデータの疫学研究利用につき佐久総合病院倫理委員会の審査・承認を受けた。個人データの取り扱いについては疫学研究の倫理

指針を遵守するように担当者会議で徹底を図った。

C. 研究結果

インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の定義として以下の条件を用いた。

正常：(インスリン分泌指数 > 0.4 + HOMA_IR2.5 未満)

インスリン分泌不全：(インスリン分泌指数 0.4 以下 + HOMA_IR2.5 未満)

インスリン抵抗性：(インスリン分泌指数 > 0.4 + HOMA_IR2.5 以上)

インスリン分泌不全 + 抵抗性：(インスリン分泌指数 0.4 以下 + HOMA_IR2.5 以上)

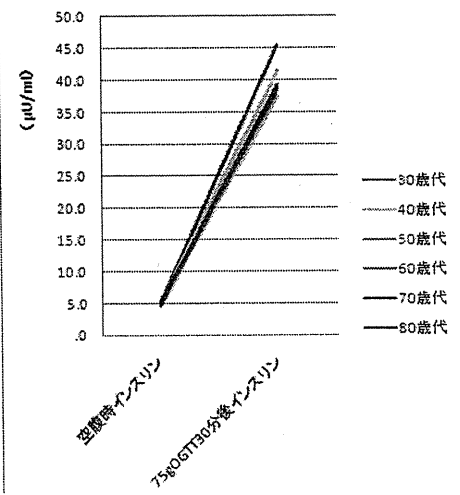
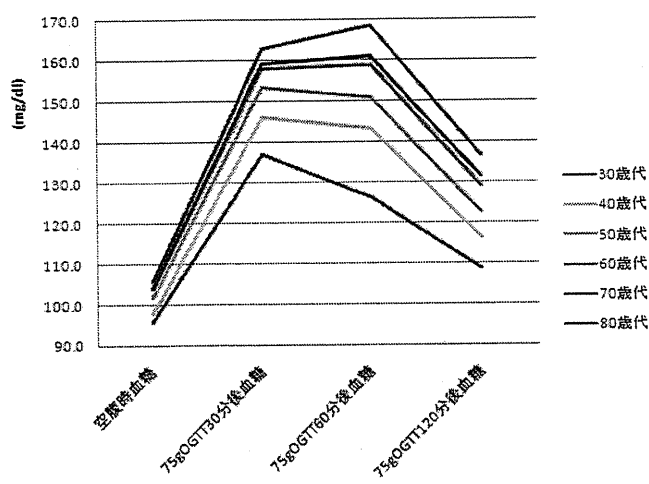
その結果、「境界型→糖尿病型」の者はベー

スライン時のインスリン分泌指数が最も低く、最終受診時にさらに低下していた。ベースライン時の HOMA-IR は他の群とあまり変わらないが、最終受診時には最も高い値に上昇していた。「境界型→境界型」の者はベースライン時のインスリン分泌指数が 0.5 程度であり、最終受診時には少し上昇していた。ベースライン時の HOMA-IR は最も高いが、最終受診時には少し低下していた。「境界型→正常」の者はベースライン時のインスリン分泌指数が最も高く、最終受診時には少し上昇していた。ベースライン時の HOMA-IR は最も低く、最終受診時には一層低下していた。

空腹時血糖を 5mg ごとに区切って糖尿病発症のリスクを見ると下表のようになる。

Table Incidence rate of diabetes according to 5 mg/dL increments in the baseline fasting plasma glucose values

	< 90	90-94	95-99	100-104	105-109	110-114	115-119	120-125
All								
cases / n	5 / 416	10 / 613	23 / 733	25 / 572	41 / 388	27 / 187	26 / 95	21 / 35
Incidence rate of diabetes (/1,000 person year)	3.4	4.7	9.0	12.7	30.0	42.1	92.2	238.6
Model 1: HR (95% CI)	1.0	1.36 (0.46-3.97)	2.45 (0.93-6.45)	3.39 (1.29-8.88)	7.72 (3.04-19.61)	10.54 (4.04-27.51)	22.65 (6.64-59.37)	56.51 (21.08-151.49)
Model 2: HR (95% CI)	1.0	1.27 (0.43-3.74)	2.27 (0.86-6.00)	2.98 (1.13-7.86)	6.35 (2.47-16.31)	8.12 (3.05-21.59)	17.50 (6.59-46.50)	48.66 (17.94-131.97)
Model 1 : A djusted for age and sex								
Model 2 : A djusted for age,sex, waist circumference, systolic blood pressure, log-transformed triglycerides, log-transformedγ-glutamyltransferase and smoking status (current, ex- and non-smoker).								
	< 90	90-94	95-99	100-104	105-109	110-114	115-119	120-125
Men								
cases / n	3 / 164	5 / 298	15 / 421	18 / 355	29 / 265	20 / 134	21 / 73	19 / 28
Incidence rate of diabetes (/1,000 person year)	5.1	4.8	10.1	14.6	31.1	44.1	104.0	271.4
Women								
cases / n	2 / 252	5 / 315	8 / 312	7 / 217	12 / 217	7 / 53	5 / 22	2 / 7
Incidence rate of diabetes (/1,000 person year)	2.3	4.6	7.3	9.5	27.6	37.4	62.5	111.1



高齢になるに従って糖負荷試験への反応は悪くなり、イ値の値と糖尿病発症リスクを下表に示す。140mg インスリン分泌量は減少する。2時間値 140mg 以上 台では罹患率の上昇は目立たない。150mg 以上か の人も出てくるので年齢層によって治療デザインら増加し、190mg 以上になると3分の1が糖尿病 を適合させるのが望ましい。糖負荷試験後2時間になる。

Table Incidence rate of diabetes according to 10 mg/dL increments in the baseline 2h-plasma glucose values

	< 90	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139	140-149	150-159	160-169	170-179	180-189	190-199
All												
cases / n	5 / 342	10 / 322	9 / 517	11 / 538	19/437	20 / 329	13 / 216	21 / 134	23 / 97	17 / 50	16 / 36	14 / 21
Incidence rate of diabetes (/1,000 person year)	4.2	9.0	4.9	5.9	12.4	17.5	17.2	46.0	73.7	102.4	152.4	341.5
Model 1: HR (95% CI)	1.0	2.1 (0.73-6.21)	1.1 (0.38-3.39)	1.3 (0.45-3.72)	2.6 (0.96-6.95)	3.6 (1.36-9.69)	3.5 (1.23-9.71)	9.5 (3.58-25.30)	14.6 (5.53-38.63)	20.9 (7.68-56.76)	30.0 (10.92-82.25)	64.0 (22.77-180.00)
Model 2: HR (95% CI)	1.0	2.1 (0.71-6.06)	1.1 (0.38-3.35)	1.2 (0.40-3.39)	2.3 (0.86-6.29)	3.3 (1.22-8.84)	3.1 (1.08-8.74)	8.0 (2.96-21.38)	12.2 (4.57-32.49)	16.3 (5.93-45.02)	24.4 (8.76-67.72)	45.1 (15.63-130.01)
Model 1 : Adjusted for age and sex												
Model 2 : Adjusted for age,sex, waist circumference, systolic blood pressure, log-transformed triglycerides, log-transformed-glycated-hemoglobin and smoking status (current, ex- and non-												
	< 90	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139	140-149	150-159	160-169	170-179	180-189	190-199
Men												
cases / n	5/154	10 / 155	7 / 266	7 / 305	12 / 271	13 / 211	11 / 149	14 / 83	14 / 69	14 / 34	13 / 26	10 / 15
Incidence rate of diabetes (/1,000 person year)	9.5	18.7	7.4	6.6	12.5	17.6	21.4	49.8	62.5	129.6	185.7	322.6
Women												
cases / n	0/188	0 / 167	2 / 251	4 / 233	7 / 166	7 / 118	2 / 67	7 / 51	9 / 28	3 / 16	3 / 10	4 / 6
Incidence rate of diabetes (/1,000 person year)	0.0	0.0	8.0	17.2	42.2	59.3	29.9	137.3	321.4	187.5	300.0	666.7

D. 考察

正常者を基準とした場合、正常な者に比べて多変量調整後も、耐糖能異常 IGT がある者

は約 6 倍、空腹時高血糖 IFG がある者は約 13 倍、両方ある者は約 15 倍、糖尿病発症リスクが上昇した。境界型糖尿病の者の多くは

数年後に糖尿病を発症していた。IGT は 75gOGTT を行わないと判定がつかない境界型であり、空腹時血糖だけでは IGT のようなハイリスク者を見逃している可能性がある。

正常者を基準とした場合、正常な者に比べて多変量調整後も、インスリン分泌不全のある者は約 5 倍、インスリン抵抗性のある者は約 3 倍、インスリン分泌不全と抵抗性の両方ある者は約 7 倍、糖尿病発症リスクが上昇した。インスリン分泌不全と抵抗性ではインスリン分泌不全の方がハザード比は高かった。

糖尿病発症のリスクを早期に発見して食事と運動による体重コントロールや生活習慣の改善をおこなうことは重要であることが示された。

E. 結論

人間ドックの反復受診者の経時的データをデータベースすることによって境界型の糖尿病患者からの糖尿病発症のリスクを明らかにできた。インスリン分泌不全が先行し、それにインスリン抵抗性が加わるとリスクが 7 倍に上昇する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Morimoto A, Ohno Y, Tatsumi Y, Nishigaki Y, Maejima F, Mizuno S, Watanabe S.

Impact of smoking cessation on incidence of diabetes mellitus among overweight or normal-weight Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Apr 9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22494491.

2: Morimoto A, Ohno Y, Tatsumi Y, Nishigaki Y, Maejima F, Mizuno S, Watanabe S.

Risk of smoking and body mass index for incidence of diabetes mellitus in a rural Japanese population. *Prev Med*. 2012 Mar 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22414741.

3: Nakade M, Aiba N, Suda N, Morita A, Miyachi M, Sasaki S, Watanabe S, SCOP Group. Behavioral change during weight loss program and one-year follow-up: Saku Control Obesity Program (SCOP) in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(1):22-34. PubMed PMID: 22374557.

4: Miyake R, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Morita A, Watanabe S, Tanaka S. Obese Japanese adults with type 2 diabetes have higher basal metabolic rates than non-diabetic adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011;57(5):348-54. PubMed PMID: 22293212.

5: Park J, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Hikiyama Y, Ohkawara K, Watanabe S, Miyachi M, Morita A, Aiba N, Tabata I. Relation of body composition to daily physical activity in free-living Japanese adult women. *Br J Nutr*. 2011 Oct;106(7):1117-27. Epub 2011 May 17. PubMed PMID: 21736836.

6: Fujino Y, Tanabe N, Honjo K, Suzuki S, Shirai K, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group. A prospective cohort study of neighborhood stress and ischemic heart

disease in Japan: a multilevel analysis using the JACC study data. BMC Public Health. 2011 May 27;11:398. PubMed PMID: 21619568; PubMed Central PMCID: PMC3128019.

7: Tanaka T, Morita A, Kato M, Hirai T, Mizoue T, Terauchi Y, Watanabe S, Noda M; SCOP Study Group. Congener-specific polychlorinated biphenyls and the prevalence of diabetes in the Saku Control Obesity Program (SCOP). Endocr J. 2011;58(7):589-96. Epub 2011 May 7. PubMed PMID: 21551956.

8: Fujino Y, Tanabe N, Honjo K, Suzuki S, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group. Interest in health screening as a predictor of long-term overall mortality: multilevel analysis of a Japanese national cohort study. Prev Med. 2011 Jan;52(1):78-83. Epub 2010 Nov 8. PubMed PMID: 21067707.

9: Taku K, Lin N, Cai D, Hu J, Zhao X, Zhang Y, Wang P, Melby MK, Hooper L, Kurzer MS, Mizuno S, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Hypertens. 2010 Oct;28(10):1971-82. Review. PubMed PMID: 20577121.

10: Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Bone. 2010 Aug;47(2):413-23. Epub 2010 May 7. Review. PubMed PMID: 20452475.

11: Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, Watanabe S. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(1):33-42. PubMed PMID: 20199985.

平成23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）
＜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＞
研究分担報告書

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ変異による病態と
脂質異常の解析

研究分担者 齋藤 康（千葉大学）、武城英明（千葉大学大学院医学研究院）

研究要旨 糖尿病をはじめとする肥満関連疾患は世界中で患者数が増加傾向にあり、とりわけアジアにおける予防と治療は医療現場における最も重要な課題の一つである。その治療法の一つに臨床に即したインスリンをはじめとする治療蛋白の持続補充療法がある。さらに、肥満に伴う脂質異常症の1つとして低HDL血症があり、近年、低HDL血症を呈する患者の約3割がレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）遺伝子のヘテロ接合体であり動脈硬化のリスクファクターであることが報告されたことから、インスリン補充のみならず脂質代謝関連酵素の持続補充が患者の病態・予後を改善する可能性がある。このような背景から、LCAT遺伝子異常とその病態・リポ蛋白異常との関連を典型的なホモ接合体検体を用いて、ゲルろ過による分画とその脂質組成を解析した。健常人との比較、および食事療法の効果を解析することにより、LCAT欠損症の生命予後を規定する腎不全に関連した異常リポ蛋白分画を見出した。以上より、ゲルろ過による脂質分画解析はLCAT欠損に伴う脂質異常の評価法として有用であった。治療評価を定量することは、糖尿病のインスリン持続補充療法の臨床薬効評価のみならず、低HDL血症に対するLCAT持続補充療法を提供するために必要と考えられる。

A. 研究目的

糖尿病をはじめとする肥満関連疾患は世界中で患者数が増加傾向にある。神経障害、網膜症、腎症などの重篤な合併症を引き起こし、その治療は医療現場における最も重要な課題の一つである。われわれは、糖尿病の新規治療法として、インスリン分泌脂肪細胞の移植治療法の開発を目的とした研究を進めてきた。

糖尿病とともに低HDL血症は肥満に併発し動脈硬化を進展させる。LCATはHDLの成熟とリポ蛋白代謝に必須な酵素であり、その機能変異のヘテロ接合体が動脈硬化のリスクファクターであると報告されており、その持続的補充は、動脈硬化の発症リスクを低減させる可

能性がある。このように遺伝子導入脂肪細胞移植技術は、インスリン補充のみならず肥満関連の病態改善を目指した酵素欠乏症に対する新規治療法として期待できる。そこで、その最初の臨床導入を目指し、治療用組換え蛋白の存在しない先天性代謝異常症であるLCAT欠損症を対象とした開発研究に着手した。

このような一連の研究の中で、平成23年度は、LCAT遺伝子異常をもつホモ接合体患者由来の血清検体を使用し、リポ蛋白のゲルろ過分画による解析が、低HDL血症を引き起こすLCAT異常とその病態・予後解析に有用であるかどうかを検討した。

B & C. 研究方法と結果

1. 用いた症例

今回の解析に用いた症例は、国内3症例（千葉大、自治医大、北里大）、オランダ5症例（アムステルダム大学アカデミックメディカルセンター）であり、それに健常人の4検体を加えた合計12検体で実施した。LCAT欠損症症例の内訳はLCAT蛋白のα活性、β活性を共に欠損する家族性LCAT欠損症（FLD）4症例、α活性のみを欠損する魚眼病（FED）4症例である。いずれも血清におけるLCAT α活性は健常人の1~2%程度であった。また、リポ蛋白二次元電気泳動とApoAI ウェスタンブロット解析においてHDLの著しい成熟障害が認められた（図1）。

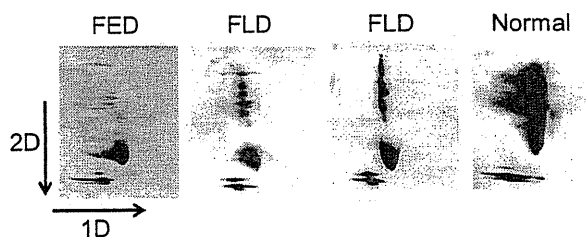


図1 患者血清でのHDL成熟障害

魚眼病（FED）患者、家族性LCAT欠損症（FLD）患者、健常人（Normal）由来血清（いずれも国内検体）について2次元電気泳動後、ApoAI に対するウェスタンブロットを行った。

2. 腎不全合併、非合併症例のリポ蛋白ゲル濾過分画解析

LCAT欠損症の病態とリポ蛋白異常との相関を検討するため、リポ蛋白の粒子サイズに着目し、それぞれの血清検体をゲル濾過で20個に分画し、それぞれの分画における総コレステロール（TC）、遊離コレステロール（FC）、トリグリセリド（TG）、リン脂質（PL）の定量を行った。その結果、同じ変異（C313Y）を持ちながら、腎不全の合併症例と非合併症例を経験し、粒子サイズの大きな分画（VLDL、LDL相当分画）において、明瞭な相違を認めた（図2）。

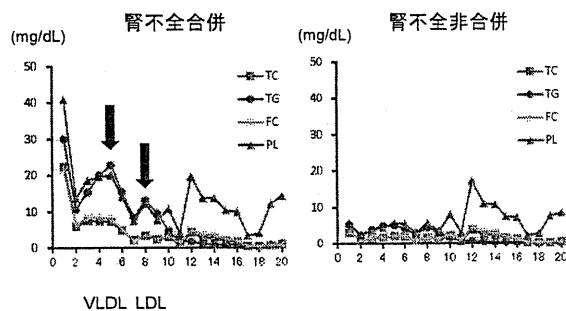


図2 腎不全合併、非合併症例の比較

C313Y変異を有する姉妹症例についてリポ蛋白ゲル濾過分画解析を実施した。

3. 新規国内症例の同定と脂肪制限食事治療の効果

61歳の女性。全身浮腫とネフローゼ症候群の疑いで入院し、一週間の蛋白制限食による食事療法による腎機能の改善が認められず、その後腎生検結果によりLCAT欠損を疑い、脂肪制限食での食事療法に変更、腎機能（クレアチニン、尿蛋白値）に改善をみた。北里大学病院からの遺伝子、リポ蛋白解析依頼を受け、遺伝子解析を実施した。本症例は遺伝子解析の結果C74Yという新規変異であり、LCAT蛋白においてHDL、LDLの認識を担うLid regionの形成に必要なジスルフィド結合を欠損する変異体であった（図3）。

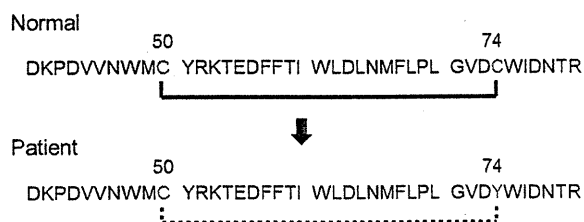


図3 FLD新規変異の同定

患者末梢血単核球よりゲノムDNAを抽出し、LCAT遺伝子領域の変異を検索した。LCAT蛋白におけるLid region（Tyr51-Asp73）形成に必要なジスルフィド結合を形成するCys74がTyr残基に置換していた。

次に、脂肪食制限による食事療法の効果について検討した。脂肪制限食による食事療法の前後の血清についてリポ蛋白ゲル濾過分画解析を実施した。その結果、粒子サイズの大きな分画（VLDL、LDL相当分画）においてリポ蛋白の減少を認めた（図4）。

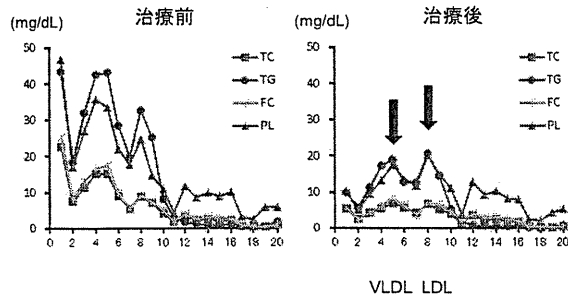


図4 FLD患者における脂肪制限食によるリポ蛋白プロファイルの変化

C74Y変異を有する症例について食事療法前後でリポ蛋白ゲル濾過分画解析を実施し比較した。

以上の解析から、腎機能障害の発現には、フラクション11までに認められる比較的サイズの大きいリポ蛋白が関与することが示唆された。

2. FLD、FED症例のリポ蛋白サイズ異常に関する解析

以上の結果を元に、他の症例についても解析を進め、健常人血清との相違に傾向が認められるかどうかを検討した (図5)。

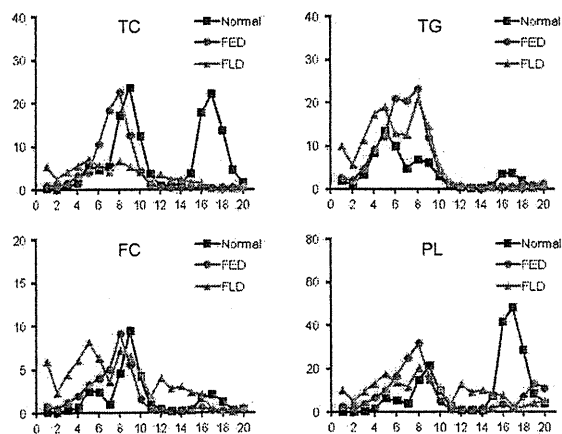


図5 FED、FLD症例におけるリポ蛋白の異常

FED、FLDの典型的な検体と健常人検体とを比較した。

この結果、フラクション11までのフラクションについて、健常人では5と9にピークを持つリポ蛋白粒子が存在しているのに対して、腎機能障害を合併しない病態であるFEDでは8にピークを持つものに変化し、さらに5のピークが不明瞭になること、腎機能障害を合併す

るFLDでは、5と8にピークを持つ粒子が存在していることが分かった (図6)。

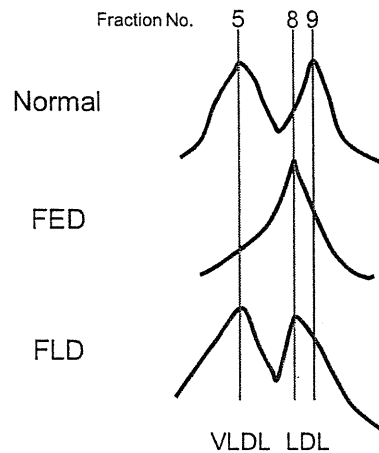


図6 FLD、FEDにおけるリポ蛋白サイズの異常

FLD、FED、健常人の解析より、健常人におけるVLDL、LDL分画付近について比較し、その傾向を図示した。

TG、PLの含有率も健常人とは異なり、これらの異常リポ蛋白が腎機能障害を含めたLCAT欠損症の病態と予後に関与することが考えられる。

(倫理面への配慮)

本研究は、千葉大学大学院医学研究院の規定に従い、国で定められている、ヒト生体由来細胞を用いた実験、組換え DNA 実験、動物取り扱いに関する指針に従い、千葉大学で開催される各委員会にて実験許可を受けて実施した。

DおよびE. 考察および結論

LCAT欠損症は希少疾病でありながら、その原因となるLCAT遺伝子異常は80種類にも及ぶ。また、低HDLを呈する症例の一部はその原因としてLCAT遺伝子のヘテロ接合体であることが外国で報告され、動脈硬化のリスクであることが明らかになった。

本研究で用いたゲル濾過分画による解析法では、健常人との比較により、FLD、FEDのリポ蛋白プロファイルに統一的な見解が得られる可能性が示唆された。特に、VLDL、LDL分画領域に腎機能障害と関連する異常リポ蛋白の存在が示唆された。本症例では蛋白制限ではなく、脂質制限がその病態を改善することから、低HDL血症の治療法

開発にはLCATの遺伝子変異とリポ蛋白異常の検索が必須であることが示唆された。

今後は低HDL血症を検索の対象としさらに広く解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Aoyagi Y, Kuroda M, Asada S, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Fibrin glue is a candidate scaffold for long-term therapeutic protein expression in spontaneously differentiated adipocytes *in vitro*. *Exp Cell Res*. 2012;318:8-15
- 2) Kuroda M, Bujo H, Aso M, Saito Y. Adipocytes as a vehicle for *ex vivo* gene therapy: Novel replacement therapy for diabetes and other metabolic diseases. *J Diabet Invest*. 2011;2:333-340.
- 3) Asada S, Kuroda M, Aoyagi Y, Fukaya Y, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Satoh K, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Ceiling culture-derived proliferative adipocytes retain high adipogenic potential suitable for use as a vehicle for gene transduction therapy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301:C181-C185.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特記事項なし

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 (H23-国医一指定-005)

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行物・別刷

研究代表者 川上 正舒

平成 24 年(2012)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					
Kinoshita N, Kakehashi A, Dobashi Y, Ono R, Toyoda F, Kambara C, Yamagami H, Kitazume Y, Kobayashi E, Osakabe Y, Kudo M, <u>Kawakami M</u> and Kanazawa Y.	Effects of Topical Nipradilol on Early Diabetic Retinopathy in SDT Rats.	The Open Diabetes Journal	4	114-118	2011
Binh PNT, Soda K, <u>Kawakami M.</u>	Mediterranean diet and polyamine intake: possible contribution of increased polyamine intake to inhibition of age-associated disease.	Nutrition and Dietary Supplements	3	1-7	2011
Binh PNT, <u>Kawakami M.</u> Abe Y, Tamemoto H, Tien PG, Son LNTD, HaneTTM, Diep DTN, Qui LTK, Chyuen NV, Maruyama C.	Lack of an Association between the PPARG2 Pro12Ala Polymorphism and Glucose Intolerance in a Vietnamese Population.	日本女子大学大学院紀要	第17号		2011
齋藤康・武城英明					
Aoyagi Y, Kuroda M, Asada S, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Okamoto Y, Nakayama T, <u>Saito Y.</u> <u>Bujo H.</u>	Fibrin glue is a candidate scaffold for long-term therapeutic protein expression in spontaneously differentiated adipocytes <i>in vitro</i> .	Exp Cell Res.	318(1)	8-15	2012
Kuroda M, <u>Bujo H.</u> Aso M, <u>Saito Y.</u>	Adipocytes as a vehicle for ex vivo gene therapy: Novel replacement therapy for diabetes and other metabolic diseases.	J Diabet Invest.	2(5)	333-340	2011
Asada S, Kuroda M, Aoyagi Y, Fukaya Y, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Satoh K, Okamoto Y, Nakayama T, <u>Saito Y.</u> <u>Bujo H.</u>	Ceiling culture-derived proliferative adipocytes retain high adipogenic potential suitable for use as a vehicle for gene transduction therapy.	Am J Physiol Cell Physiol.	301(1)	C181-C185	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松澤祐次					
Ryo M, Nakamura T, Funahashi T, Noguchi M, Kishida K, Okauchi Y, Nishizawa H, Ogawa T, Kojima S, Ohira T, Okita K, Iwahashi H, Imagawa A, <u>Matsuzawa Y</u> , Shimomura I	Health education "Hokenshido" program reduced metabolic syndrome in the Amagasaki Visceral Fat Study. Three-year follow-up study of 3,174 Japanese employees.	Intern Med	50(16)	1643-8	2011
<u>Matsuzawa Y</u> , Funahashi T, Nakamura T	The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism.	J Atheroscler Thromb.	18(8)	629-39	2011
Hosokawa Y, Yamada Y, Obata Y, Yamaguchi Baden M, Saisho K, Ihara A, Yamamoto K, Katsuragi K, <u>Matsuzawa Y</u>	Clinical significance of serum adiponectin in Japanese diabetic patients.	Diabetol Int	2	65-71	2011
渡邊昌					
Tanaka T, Morita A, Kato M, Hirai T, Mizoue T, Terauchi Y, <u>Watanabe S</u> , Noda M, for the SCOP Study Group	Congener-specific polychlorinated biphenyls and the prevalence of diabetes in the Saku Control Obesity Program(SCOP)	Endocrine J	58(7)	589-596	2011
Miyake R, Ohkawara K, Ishikawa-Tanaka K, Morita A, <u>Watanabe S</u> , Tanaka S.	Obese Japanese Adults with Type 2 Diabetes Have Higher Basal Metabolic Rates than Non-Diabetic Adults.	J Nutr Sci Vitaminol	57	348-354	2011
大内尉義					
Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, <u>Ouchi Y</u> , Ito H and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Investigator Group.	Lower physical activity is a strong cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factor: The Japanese elderly diabetes intervention trial.	Geriatr Gerontol Int (suppl. 1)	12	77-87	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Yoshimura Y, <u>Ouchi Y</u> , Ito H and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group.	Lower physical activity, but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: The Japanese elderly diabetes intervention trial.	Geriatr Gerontol Int (suppl. 1)	12	68-76	2012
稲垣暢也					
Harada, N., Hamasaki, A., Yamane, S., Muraoka, A., Joo, E., Fujita, K., and <u>Inagaki, N.</u>	Plasma gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 levels after glucose loading are associated with different factors in Japanese subjects.	J. Diabetes Invest	2	193-199	2011
Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, Yamada C, Hamasaki A, Shide K, Kawamura T, and <u>Inagaki N.</u>	Impact of endogenous and exogenous insulin on basal energy expenditure in patients with type 2 diabetes under standard treatment	Am J Clin Nutr	94	1513-8	2011
Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Takahara S, Seino Y, <u>Inagaki N.</u>	Analysis of factors influencing postprandial C-peptide levels in Japanese patients with type 2 diabetes: Comparison with C-peptide levels after glucagon load	J. of Diabetes Invest.	2	429-434	2011
Yamane, S., Harada, N., Hamasaki, A., Muraoka, A., Joo, E., Suzuki, K., Nasteska, D., Tanaka, D., Ogura, M., Harashima, S.-I., and <u>Inagaki, N.</u>	Effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance.	J. Diabetes Invest.	3	80-85	2012
山本茂					
Binh TQ, Nakahori Y, Hien VT, Khan NC, Lam NT, Mai le B, <u>Yamamoto S.</u>	<u>Correlations between genetic variance and adiposity measures, and gene x gene interactions for obesity in postmenopausal Vietnamese women.</u>	J Genet.	90(1)	1-9	2011
Yoshiike N, <u>Yamamoto S</u> , Tokudome S, Shimizu M. J Nutr Sci Vitaminol	<u>IUNS Workshop on Capacity and Leadership Development in held in Tokyo 2010.</u>	J Nutr Sci Vitaminol	57(4)	313-5	2011