

201204005A

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
(H24-国医-指定-005)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 武城 英明

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

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

千葉大学大学院医学研究院 武城 英明 ----- 1

II. 分担研究報告

1. ベトナムにおけるメタボリックシンドローム構成要素などの地域差

自治医科大学附属さいたま医療センター 河野 幹彦 ----- 13

2. ベトナムにおける生活習慣病予防のための介入に関する研究

国立国際医療研究センター 梶尾 裕 ----- 19

3. アジアの子供達のおやつと飲料からの糖類摂取量

十文字学園女子大学大学院 山本 茂 ----- 21

4. 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

京都大学大学院医学研究科 稲垣 暢也 ----- 31

5. 冠動脈疾患既往患者における、高脂血症治療薬（プロブコール）の血管イベント発症の
二次予防効果及び抗動脈硬化作用を評価する臨床研究

大阪大学大学院医学系研究科 山下 静也 ----- 34

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 41

IV. 研究成果の刊行物・別冊 ----- 49

I. 総括研究報告

平成 24 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)
総括研究報告書

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
研究代表者 武城 英明 (千葉大学大学院医学研究院 教授)

研究要旨

本研究事業は東南アジア諸国における栄養代謝に関わる調査研究を目的に着手された。東南アジア諸国においても低栄養に加えて過栄養に起因する肥満関連疾患や動脈硬化性疾患が急増し社会的問題となったことから、ベトナム厚生省、政府研究機関および医科大学と 20 年以上の協力関係のもとで、主にベトナムを中心に栄養に関わる疫学調査が実施され現在に至る。

今年度の研究目的は、第一に継続的に発展してきた主軸研究である横断研究 Vietnam study において東南アジアに顕著化している肥満関連疾患の実態を明らかにする。さらに、展開研究として、地域における対策を提言するための生活習慣改善への前向き介入による研究プログラム作成、ベトナムのみならず他の東南アジア諸国における栄養状態を把握する解析研究、過栄養の合併症として深刻になりつつ糖尿病と動脈硬化症のアジア人に適した簡易的マーカーの探索研究に着手した。

Vietnam studyで収集された生化学データと栄養学的背景の関連解析から、ベトナム各地域における過栄養と低栄養の混在した状態における食文化の急激な変化で問題となる生活習慣病にいたる特徴が抽出されてきた。今後詳細に解析される研究成果をもとにアジア人における発症要因を疫学解析で明確化していく。さらに、今年度から新たに着手された、栄養学的ならびにライフスタイルへの介入プログラム研究、さらにそれらを客観的に評価する代謝学的、動脈硬化スクリーニング指標を確定し導入することで、今後の研究調査から生活習慣に基づく疾病発症の特徴を包括的に解析し、東南アジアの栄養問題への対策を提言する。

武城英明（主任研究者、千葉大学大学院医学研究院教授）、河野幹彦（分担研究者、自治医科大学附属さいたま医療センター教授）、梶尾裕（分担研究者、国立国際医療研究センター医長）、山本 茂（分担研究者、十文字学園女子大学大学院教授）、稲垣暢也（分担研究者、京都大学大学院医学系研究科教授）、山下静也（分担研究者、大阪大学大学院医学系研究科教授）、齋藤 康（研究協力者、日米医学協力計画部会員、千葉大学学長）、松澤佑次（研究協力者、日米医学協力計画部会員、住友病院院長）、渡邊 昌（研究協力者、日米医学協力計画部会員、国立健康・栄養研究所元理事長）、大内尉義（研究協力者、日米医学協力計画部会員、東京大学教授）、川上正舒（研究協力者、日米医学協力計画前部会長、練馬光が丘病院院長）

A. 研究目的

本研究事業は、1966年に発足した日米医学協力計画事業の1つとして、東南アジア諸国における栄養代謝に関わる調査研究を目的に設立されたもので、当初は栄養異状部会として当該地域におけるビタミン欠乏等の低栄養に伴う健康障害の調査とその改善が重要課題であった。しかし、1990年代から東南アジア諸国においても過栄養に起因する肥満関連疾患や動脈硬化性疾患が急増し社会的問題となったことから、1997年に栄養・代謝部会と改名された。外国における疫学調査、特に本研究で計画している遺伝子解析を含む研究は現地の研究機関および行政機関の積極的な協力を必要とするが、本研究代表者および分担研究者は、ベトナム厚生省、政府研究機関および医科大学と20年以上の協力関係にある。

今年度の研究目的は、第一にすでに本研究計画で着手され継続的に発展してきた主軸研究

である、東南アジアに顕著化している肥満関連疾患の問題点を明らかにする全体研究プロジェクトの横断研究 Vietnam study について、現在までに得られた検体の解析結果を解析検討する。さらに、新たな研究として、前向き介入研究プログラム、ベトナム及び東南アジア諸国における栄養調査、糖尿病と動脈硬化症の簡易的マーカーの探索等に着手することで包括的に解析し、最終的に東南アジアの栄養問題への対策を提言する。

B. 研究方法

肥満関連疾患（肥満症、糖・脂質代謝異常、高血圧症および動脈硬化症）について下記の継続研究および新規研究を行う。

全体継続研究

- 1) ベトナムにおける栄養関連疾患の地域特異性と遺伝的背景の解析（Vietnam study）：栄養関連疾患の実態と遺伝学的背景の関係。ベトナム4地域（都市部、農村部、山岳部、沿岸部）におけるメタボリックシンドローム構成要素の比較検討。

新規研究

- 1) 東南アジア諸国（ベトナム、台湾、カンボジア、タイ等）と日本における栄養調査：栄養素の中でとりわけ日米とアジア諸国で摂取に多様性があると考えられる糖質摂取を中心に地域間の比較検討。
- 2) ベトナムにおける学校単位での栄養に関する教育の肥満や過体重の有病率や発生率への影響、生活習慣介入の食事コントロールや身体活動への影響、肥満や過体重に対する知識や対策の検討に関わる前向き調査：ベトナムハノイ地域学校との介入プ

ログラム作成の検討。

- 3) 疫学調査における簡易的栄養障害スクリーニングマーカーの樹立：Vietnam study 解析結果を検証するための日本、中国、韓国で行われる試験研究から生活背景に関わる対象特性の比較データを収集する可能性の検討。耐糖能障害を評価する簡易計算式と栄養異常にともなう病態リスクマーカーの検討。

(倫理面への配慮)

本研究における倫理面に対する配慮は、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守し、主任研究者および分担研究者が所属する施設の倫理委員会で承認された倫理規定を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等への承認、届出、確認などを行う。ベトナムを含めたアジア諸国においてはそれぞれの国で定める法令および指針などを遵守する。

C & D. (研究結果と考察)

全体継続研究

- 1) ベトナムにおける栄養関連疾患の地域特性と遺伝的背景 -Vietnam study -
ベトナムは経済を含めて地域差が大きく、住民の栄養状態も大きく異なる。これまで、本事業の主要研究として進めてきたベトナムハノイ国立栄養研究所との共同研究であるVietnam studyについて、回収された検体をもとに、今回はじめて生化学的マーカーの解析に着手した。今回は、メタボリックシンドロームの構成要素のマーカー平均値をベ

トナムの南部および北部の都市部、農村部、山岳部、沿岸部の計8地域で解析し比較検討した。

対象は、北部都市（ハノイ市）518名（男性239名、女性279）、南部都市（ホーチミン市）596名（男性296名、女性300名）、北部沿岸部（North Coast）545名（男性262名、女性283名）、南部沿岸部（South Coast）549名（男性258名、女性291名）、北部山岳部（North Mountain）592名（男性285名、女性307名）、南部山岳部（High Land Mountain）601名（男性302名、女性299名）、北部農村部（Red River Delta）534名（男性261名、女性273名）、南部農村部（Mekong River Delta）600名（男性299名、女性301名）である。

BMIは都市部で最も高く、その他の地域では南部が北部より高い傾向が見られた。腹囲はホーチミン市で最も高く、ハノイ市が続き、沿岸部を除き北部で高い傾向が見られた。血圧は南部山岳部で最も高く、ハノイ市、南部農村部と続き、北部沿岸部が最も低かった。空腹時血糖値はホーチミン市で最も高く、ハノイ市、南部山岳部と続き、北部山岳部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。ホーチミン市と南部山岳部を除き男性が女性に比し高値を示した。IRIはホーチミン市で最も高く、南部山岳部、ハノイ市と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。HOMA-Rはホーチミン市で最も高く、南部山岳部、ハノイ市と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。HOMA- β は、南部農村部で最も高く、南部山岳部、ハノイ市と続き、北部沿岸部が最も低く、北部に低い傾向が見られた。TG値はハノイ市で最も高く、ホーチミン市、南部山岳部と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見

られた。TC値はホーチミン市で最も高く、ハノイ市、南部農村部と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。HDL-C値は北部山岳部で最も高く、北部沿岸部、南部沿岸部と続き、ハノイ市と南部農村部が最も低く、北部に高い傾向が見られた。LDL-C値はハノイ市で最も高く、ホーチミン市、南部農村部と続き、北部山岳部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。北部山岳部および北部農村部の男性の平均AST値は基準値（11～30U/L）以上であった。

これまで都市部においてはメタボリックシンドロームの頻度が西欧諸国と同頻度であることは以前から推測されていた。上記の多数を対象とした地域比較の検討から、そのようなベトナムにおける都市部と非都市部における地域差の際立つ状態が明確になった。くわえて、今回の解析から多くのベトナム人でインスリン分泌が低下している可能性が示唆された。今後経済発展が見込めるこれらの地域において、メタボリックシンドローム、特に耐糖能異常が急増する可能性があり、国家的な対策が必要であると考えられ、来年度さらに詳細な解析を予定している。一方で、ベトナムでは、メタボリックシンドローム構成要素が地域により大きく異なっていることが明らかとなり、生活習慣病予防には地域に適応した介入が必要と考えられる。

新規研究

1) 東南アジア諸国（ベトナム、台湾、カンボジア、タイ等）における栄養調査
Vietnam study から明らかになる地域特性をふまえた栄養学的提言を行うには、ベトナムのみならず、アジア地域の栄養学的多様性の現状を認識して考察する必要がある。とところが、元来、炭水化物を中心に食生活が守られてきた近

年のアジアの栄養問題を考えるにあたり、糖類の摂取量の表現方法がそれぞれの地域で異なることが重なり正確な比較調査が行われていない。日本食品標準成分表には糖質成分は示されずに炭水化物の合計量が、また 2009 年公表の日本食品推定糖質成分表掲載の糖質は海外のデータをもとに推計したものであるが、おやつや飲み物に関する掲載数が少なく特に現在多用されている異性化糖を含む飲み物や冷菓類は少ない。このようなことから、子ども達がどのくらい、どのような種類の単糖、二糖類を摂取しているのか未だわかっていない。

本研究では、蔗糖、ブドウ糖、果糖、乳糖の 4 種類について 135 種類の食品の糖類を 2 つの方法で分析した。その結果、一品につき 5 サンプルを分析した結果、和菓子や家庭で作られるおやつには蔗糖のみが使われていた。飲食物には、異性化糖由来と思われるブドウ糖および果糖が使われていた。国内 8 地域の都道府県から児童生徒 362 人に対して 3 日間の栄養調査を実施した結果、おやつからの糖質摂取量は 24.7 ± 15.5 g/日であり、子供たちの糖類摂取量は一日に約 30g と推測された。この値は FAO/WHO の推奨量（エネルギー摂取量の 10%以内、本研究の子供達では 49g）の範囲内にあった。果汁を含んでいない食品に単体で果糖が存在する場合、デンプンを加水分解して作られた異性化糖（ブドウ糖と果糖からなる）の利用が考えられ、その使用頻度が多いことがわかった。以上より、日本の子供達の糖類摂取量は FAO/WHO の推奨値の範囲内にあるものの、各種の糖類が使われており、それらが健康に及ぼす影響も異なるので今後、各種糖類と健康に関する研究が必要である。今後、日本および東南アジアの各地域の糖類摂取に関わる詳細な調査と解析が、アジア人の栄養問題を考える上で有用と考えられる。

2) ベトナムにおける学校での栄養教育の生活習慣改善効果の前向き調査

Vietnam study で明らかになりつつあるベトナムにおける都市部の過栄養の問題に対して適切な提言を行うには、地域の食習慣に合わせた介入プログラムを考える必要がある。本研究は、発展途上国での肥満や生活習慣病の若年者対策モデルとして、ベトナム国ハノイ市で中学生を対象に学校単位での介入プログラムを開発することを目的にプログラム検討を行った。中学生の肥満や過体重の有病率や発生率の低下を主目標として、教育の肥満や過体重の有病率や発生率への影響、生活習慣介入の食事コントロールや身体活動への影響、肥満や過体重に対する知識や対策の検討を行う。

研究実施の母体であるバクマイ病院、国立国際医療研究センターの担当者や対象校の校長等の担当で委員会を校正し、その指示の本に研究を実施する。対象校は介入群、対照群それぞれ2校とし、各校200名とした。介入期は2年間で、食習慣、生活習慣に対して種々のツールを用いて行動変容を図るとともに、体重や歩数のセルフモニタリングや肥満や生活習慣病についての専門家からの講義やクラス単位での自主的なコミュニケーション活動を通じて、自律的な生活改善活動を持続させる。個別のアンケートで肥満や生活習慣病、運動、食事の実態や知識レベルの確認を行うとともに、期間中、身体状態の確認のため、身体測定および生活習慣病関連の血液データ指標を確認する。本研究の、相手国に与える影響は大きく、着実な研究の実施が望まれる。

3) 疫学調査における簡易的栄養障害スクリーニングマーカーの樹立

Vietnam study 解析結果から、ベトナムにおける過栄養ならびに低栄養の混在した病態を評

価しそれを検証するために、日本、米国、および他のアジア地域諸国（中国、韓国）の生活習慣病に関わる生化学データを収集する必要がある。他のアジア地域の共通した生化学解析を行うとともに、とりわけ、インスリン分泌不全にともなう耐糖能異常と肥満にともなう動脈硬化性疾患の簡便で正確なマーカーを樹立することが必要となる。

耐糖能障害(IGT)診断は75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)2時間後血糖値(2hPG)が重要である。本研究において日本人OGTTのデータをもとに2hPGに寄与する因子を検討したところ空腹時血糖(FPG) ($r=0.74$)とHbA1c ($r=0.67$)が最も強い相関が得られた。その結果をもとに2hPGを推定する算出式を作成し推定式の精度を検討したところ、IGTの診断基準である7.8mmol/lでは、83%の感度が得られた。また推定値のカットオフ値を7.2mmol/lに設定すると、感度と陰性的中率は94%と5.7%なり、2hPG推定値7.2mmol/l以下でOGTTの施行なくNGTと診断できる可能性が高いことが示唆された。

アジア地域の動脈硬化性疾患のスクリーニングマーカーを確立するためにはアジア人を対象とした介入研究を基盤とした解析が必要である。脂質異常症治療薬プロブコールはLDL異化亢進・コレステロール胆汁排泄促進・生合成阻害によるLDLコレステロール(LDL-C)低下作用のみならず抗酸化作用・コレステロール逆転送促進作用といった動脈硬化プラーク抑制作用により心血管イベント二次予防に有効である。近年、非遺伝性の脂質異常症患者における脳血管疾患の二次予防効果、頸動脈硬化進展への影響につきランダム化非盲検比較試験を日本・韓国・中国国際共同研究として開始されたことから追跡期間3年で観察する。本邦860例(片側430例)、中国(300例)・韓国(300例)と合わせてアジア全体で1460例のメタ解析の

結果からアジア人に適した動脈硬化スクリーニングマーカーのエビデンスを取得する。

E. 結論

主要継続研究である Vietnam study で収集された生化学データと栄養学的背景の関連解析から、ベトナム各地域における過栄養と低栄養の混在した状態における食文化の急激な変化で問題となる生活習慣病の特徴が抽出されてきた。今後詳細に解析される研究成果をもとにアジア人における発症要因を疫学解析で明確化していく。さらに、今年度から新たに着手された、栄養学的ならびにライフスタイルへの介入プログラム研究、さらにそれらを客観的に評価する代謝学的、動脈硬化スクリーニング指標を確定し導入することで、今後の研究調査から生活習慣に基づく疾病発症の特徴を包括的に解析し、東南アジアの栄養問題への対策を提言していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Shirai, K., Saiki, A., Oikawa, S., Teramoto, T., Yamada, N., Ishibashi, S., Tada, N., Miyazaki, S., Inoue, I., Murano, S., Sakane, N., Asahara, N., Bujo, H., Miyashita, Y. and Saito, Y. The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients - Multicenter trial. *Obes. Res, Clin, Pract.* 2013 in press
2. Tzolakidou, A., Alexopoulos, P., Guo, L.H., Grimmer, T., Westerteicher, C., Kratzer, M., Jiang, M., Bujo, H., Roselli, F., Leante, M.R., Livrea, P., Kurz, A. and Perneczky R. β -Site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 activity is related to cerebrospinal fluid concentrations of sortilin-related receptor with A-type repeats, soluble amyloid precursor protein, and tau. *Alzheimers Dement.* 2013 In press.
3. Sato, S., Ohkuchi, A., Kawano, M., Iwanaga, N., Furukawa, Y., Matsumoto, H. : Effect of eicosapentaenoic acid agent on aggravated hyperlipidemia during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 in press.
4. Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada K, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2013 415:191-4
5. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012 19:1043-60
6. Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, Yamashita S. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2012 19:1019-26
7. Sakai S, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Shimizu N, Tsukamoto S, Kawaguchi T, Jiang M, Sato Y, Ebinuma H, Yokote K, Iwama A, Fukamachi I, Schneider WJ, Saito Y, Bujo H. Circulating soluble LR11/SorLA levels are highly increased

- and ameliorated by chemotherapy in acute leukemias. *Clin Chim Acta*. 2012 413:1542-8
8. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N: Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012 19:1-12
 9. Takahashi M, Bujo H, Shiba T, Jiang M, Maeno T, Shirai K: Circulating Soluble LR11 in Patients with Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012 154:187-92
 10. Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N: Management of Type IIb Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012 19:105-14
 11. Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N: Background to discuss guidelines for control of plasma HDL-cholesterol in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2012 19:207-12
 12. Fukaya Y, Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Kubota Y, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Satoh Y, Bujo H: Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. *Exp Mol Med* 2012 44:330-9
 13. Guo L-H, Guo, Westerteicher C, Wang X-H, Kratzer M, Tsolakidou A, Jiang M, Grimmer T, Laws SM, Alexopoulos P, Bujo H, Kurz A, Perneczky R: SORL1 genetic variants and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012 262:529-34
 14. Alexopoulos P, Guo LH, Tsolakidou A, Kratzer M, Grimmer T, Westerteicher C, Jiang M, Bujo H, Diehl-Schmid J, Kurz A, Perneczky R. Interrelations between CSF Soluble A β PP β , Amyloid- β 1-42, SORL1, and Tau Levels in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2012 28:543-52
 15. Ikeda, K., Fujimoto, S., Goto, M., Yamada, C., Hamasaki, A., Ida, M., Nagashima, K., Shide, K. Kawamura, T., and Inagaki, N. A new equation to estimate basal energy expenditure of patients with diabetes. *Clin. Nutr.* in press
 16. Suzuki, K., Harada, N., Yamane, S., Nakamura, Y., Nasteska, D., Sasaki, K., Joo, E., Shibue, K., Harada, T., Hamasaki, A., and Inagaki, N. Transcriptional regulatory factor X 6 (Rfx6) increases gastric inhibitory polypeptide (GIP) expression in enteroendocrine K-cells and is involved in GIP hypersecretion in high-fat diet-induced obesity. *J. Biol. Chem.* in press.
 17. Harashima. S-I, Ogura. M, Tanaka. D, Fukushima. T, Wang. Y, Koizumi. T, Aono. M, Murata. Y, Seike. M, and Inagaki, N.: Sitagliptin add-on to low dosage

- sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2012;66: 465-476
18. Mitsui, R., Fukushima, M., Taniguchi, A., Nakai, Y., Aoyama, S., Takahashi, Y., Tsuji, H., Yabe, D., Yasuda, K., Kurose, T., Kawakita, T., Seino, Y, and Inagaki, N. Insulin secretory capacity and insulin sensitivity in impaired fasting glucose in Japanese. *J. Diabetes Invest.* 3: 377-383, 2012.
 19. Yamane, S., Harada, N., Hamasaki, A., Muraoka, A., Joo, E., Suzuki, K., Nasteska, D., Tanaka, D., Ogura, M., Harashima, S.-I., and Inagaki, N. The effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *J. Diabetes Invest.* 3: 80-85, 2012.
 20. Goto M, Inoue K, Tanaka T, Kaneko Y, Goto A, Imai K, Ihana N, Tsujimoto T, Kosuga Y, Seki Y, Kasama K, Yasuda K, Kishimoto M, Takahashi Y, Kajio H, Noda M. : A morbid obese Japanese woman with a body mass index of 83.2 kg/m²: before and after sleeve gastrectomy. *Intern Med.* 2012;51(8):969-75.
 21. Tsubakio-Yamamoto K, Sugimoto T, Nishida M, Okano R, Monden Y, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Inagaki M, Nakatani K, Masuda D, Ohama T, Matsuyama, A, Nakagawa-Toyama Y, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Serum adiponectin level is correlated with the size of HDL and LDL particles determined by high performance liquid chromatography. *Metabolism* 2012;61(12):1763-1770.
 22. Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Matsuyama A, Sakai N, Komuro I, Yamashita S. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest* 2012;42(9):992-999.
 23. Takeichi H., Taniguchi H., Fukinbara M, Tanaka N, Shikanai S, Sarukura N, Hsu T-F, Wong Y, Yamamoto S: Sugar Intakes from Snacks and Beverages in Japanese Children *J Nutr Sci Vitaminol.* 2012;58(2):113-7.
 24. Thu Hien VT, Thi Lam N, Cong Khan N, Wakita A, Yamamoto S: Monosodium glutamate is not associated with overweight in Vietnamese adults. *Public Health Nutr.* 2012 Aug 16:1-6.
 25. Yamaguchi A, Tanaka N, Eguchi Y, Kuno K, Wakikawa N, Sarukura N, Fukinbara M, Yamamoto S: Study on the necessary survey days for energy intake in school children assessed by 7 day survey. *J Med Invest.* 2012;59(1-2):111-5.
 26. Kohri T, Kaba N, Murakami T, Narukawa T, Yamamoto S, Sakai T, Sasaki S. : Search for promotion factors of ultrasound bone measurement in Japanese males and pre/post-menarcheal females aged 8-14 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2012;58(4):263-71.

27. Sarukura N, Takai S, Ikemoto S, Korin T, Ueda Y, Kitamura Y, Kalubi B, Yamamoto S, Takeda N. Effects of dietary zinc deprivation on zinc concentration and ratio of apo/holo-activities of angiotensin converting enzyme in serum of mice. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Jun;39(3):294-7.

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 なし

Ⅱ. 分担研究報告

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

ベトナムにおけるメタボリックシンドローム構成要素などの地域差

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

研究要旨

ベトナムの北部および南部の都市部、農村部、山岳部、沿岸部の計8地域において、ほぼ同数で、男女比もほぼ同比率で、年齢構成もほぼ同じの25～74歳の住民を対象とし、主にメタボリックシンドローム（MetS）の構成要素について比較検討した。

都市部（北部および南部とも）では、他の6地域（農村部、山岳部、沿岸部）に比べ、BMI、腹囲、空腹時血糖およびインスリン、HOMA-R、血清脂質が高値であった。ハノイ市を除く北部地域と南部沿岸部ではHOMA-βが低いことが明らかとなった。今回の研究で、多くのベトナム人においてインスリン分泌が低下している可能性が示唆された。今後経済発展が見込めるこれらの地域においてはMetS、特に耐糖能異常が急増する可能性があり、国家的な対策が必要であると考えられる。

なお、この研究はベトナム国立栄養研究センターとの共同研究である。

A. 研究目的

ベトナムは経済を含めて地域差が大きく、住民の栄養状態も大きく異なる。今回、ベトナムの南部および北部の都市部、農村部、山岳部、沿岸部の計8地域におけるメタボリックシンドローム（MetS）の構成要素などを比較検討した。

B. 研究方法

北部都市（ハノイ市）518名（男性239名、女性279）、南部都市（ホーチミン市）596名（男性296名、女性300名）、北部沿岸部（North Coast）545名（男性262名

、女性283名）、南部沿岸部（South Coast）549名（男性258名、女性291名）、北部山岳部（North Mountain）592名（男性285名、女性307名）、南部山岳部（High Land Mountain）601名（男性302名、女性299名）、北部農村部（Red River Delta）534名（男性261名、女性273名）、南部農村部（Mekong River Delta）600名（男性299名、女性301名）を対象とし、BMI、血圧、空腹時血糖（FBG）、総コレステロール（TC）、LDL-コレステロール（LDL-C）、HDL-コレステロール（HDL-C）、中性脂肪（TG）、AST、ALT、尿酸（UA）、CRP

、空腹時インスリン（IRI）を測定した。また、FBGとIRIからHOMA-R（インスリン抵抗指数）とHOMA-β（インスリン分泌指数）を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究はベトナム国における共同研究施設の倫理規定に従い、被健診者の同意を得て行った。

C. 研究結果

1) BMI、腹囲、血圧（表1）

（1）BMI：平均BMIは男性20.3～22.5、女性20.1～22.9であった。都市部（ハノイ市≡ホーチミン市）で最も高く、その他の地域では南部が北部より高い傾向が見られた。女性が男性に比しやや高値を示した。

（2）腹囲：平均腹囲は男性71.8～82.6cm、女性69.5～79.8cmであった。ホーチミン市で最も高く、ハノイ市が続き、沿岸部を除き北部で高い傾向が見られた。

（3）血圧：平均収縮期血圧は男性121.7～135.9mmHg、女性116.2～131.5mmHgであった。南部山岳部で最も高く、ハノイ市、南部農村部と続き、北部沿岸部が最も低かった。平均拡張期血圧は男性75.7～88.3mmHg、女性で72.9～84.8mmHgであった。南部山岳部で最も高く、ハノイ市、南

部農村部と続き、北部沿岸部が最も低かった。収縮期および拡張期血圧とも男性が女性に比し高値を示した。

2) FBG、IRI、HOMA-R、HOMA-β（表2）

（1）FBG：平均FBGは男性4.91～5.54mmol/L(88.5～99.8mg/dL)、女性4.86～5.61mmol/L(87.6～101.1mg/dL)であった。ホーチミン市で最も高く、ハノイ市、南部山岳部と続き、北部山岳部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。ホーチミン市と南部山岳部を除き男性が女性に比し高値を示した。

（2）IRI：平均IRIは男性2.90～8.29μU/mL、女性3.21～8.94μU/mLであった。ホーチミン市で最も高く、南部山岳部、ハノイ市と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。ホーチミン市と南部農村部を除き女性が男性に比し高値を示した。

（3）HOMA-R：平均HOMA-Rは男性0.62～2.04、女性0.70～2.09であった。ホーチミン市で最も高く、南部山岳部、ハノイ市と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。南部農村部を除き女性が男性に比し高値を示した。

（4）HOMA-β：平均HOMA-βは男性36.6～94.3、女性45.7～101.2であった。南部農村部で最も高く、南部山岳部、ハノイ市と続き、北部沿岸部が最も低く、北部に低

い傾向が見られた。ホーチミン市を除き女性が男性に比し高値を示した。

3) TG、TC、HDL-C、LDL-C (表3)

(1) TG: 平均 TG 値は男性 1.30～2.47mmol/L(115.1～218.8mg/dL)、女性 1.12～2.00mmol/L(99.2～177.1mg/dL)であった。ハノイ市で最も高く、ホーチミン市、南部山岳部と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。いずれの地域も男性が女性に比し高値を示した。

(2) TC: 平均 TC 値は男性 4.46～5.36mmol/L(172.5～207.3mg/dL)、女性 4.56～5.42mmol/L(176.3～209.6mg/dL)であった。ホーチミン市で最も高く、ハノイ市、南部農村部と続き、北部沿岸部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。北部農村部を除き女性が男性に比し高値を示した。

(3) HDL-C: 平均 HDL-C 値は男性 1.11～1.41mmol/L(42.9～54.5mg/dL)、女性 1.14～1.41mmol/L(44.1～54.5mg/dL)であった。北部山岳部で最も高く、北部沿岸部、南部沿岸部と続き、ハノイ市と南部農村部が最も低く、北部に高い傾向が見られた。ホーチミン市とハノイ市を除き男性が女性に比し高値を示した。

(4) LDL-C: 平均 LDL-C 値は男性 2.53～3.25mmol/L(97.0～125.7mg/dL)、女性 2.62～3.36mmol/L(101.3～129.9mg/dL)で

あった。ハノイ市で最も高く、ホーチミン市、南部農村部と続き、北部山岳部が最も低く、南部に高い傾向が見られた。いずれの地域においても女性が男性に比し高値を示した。なお、ホーチミン市、南部山岳部、南部農村部における LDL-C 値は Friedewald 式を用いて算出した。

4) AST、ALT、UA、CRP (表4)

北部山岳部および北部農村部の男性の平均 AST 値は基準値 (11～30U/L) 以上であった。平均 ALT 値はいずれも基準値 (4～30U/L) 内であった。平均 UA 値はいずれの地域も基準値 (男性 3.2～7.0mg/dL、女性 2.4～6.3mg/dL) 内であった。平均 CRP 値は多くの地域、特に男性で基準値 (<0.20mg/dL) 以上であった。

D. 考察

都市部においてはMetSの頻度が西欧諸国と同頻度であることは以前から報告されている。また、今回の研究で、多くのベトナム人においてはインスリン分泌も低下している可能性が示唆された。今後経済発展が見込めるこれらの地域においては、MetS、特に耐糖能異常が急増する可能性があり、国家的な対策が必要であると考えられる。

E. 結論

ベトナムにおいてはメタボリックシン

ドローム構成要素が地域により大きく異なっていることが明らかとなり、生活習慣病予防には地域に適応した介入が必要である。

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

(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

Vietnam Study (表 1)

	BMI		Waist (cm)		SBP (mmHg)		DBP (mmHg)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Hanoi	22.5	22.9	79.4	76.3	135.9	127.8	83.0	76.9
North Coast	20.3	20.1	72.5	69.5	121.7	116.2	76.3	72.9
North Mount	20.8	20.8	73.6	70.9	127.6	121.6	77.7	74.4
Red River	21.1	21.3	74.4	73.0	128.5	125.0	81.3	78.0
HCM	22.5	22.9	82.6	79.8	127.9	122.0	79.1	75.1
South Coast	20.8	21.0	71.8	69.7	124.9	120.0	77.3	75.9
South Mount	21.1	21.2	72.6	69.7	134.5	131.5	88.3	84.8
Mekong River	21.0	21.8	74.7	70.7	132.1	126.2	75.7	72.8

Vietnam Study (表 2)

	IRI (μ U/mL)		FBG (mmol/L)		HOMA-R		HOMA- β	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Hanoi	7.14	8.27	5.47	5.31	1.73	1.95	72.4	91.6
North Coast	2.90	3.29	5.02	4.90	0.65	0.72	38.1	46.8
North Mount	2.84	3.81	4.91	4.86	0.62	0.82	40.1	55.8
Red River	3.51	4.49	5.19	5.11	0.81	1.02	41.4	55.5
HCM	8.29	8.20	5.54	5.61	2.04	2.05	81.1	77.5
South Coast	3.05	3.21	5.16	4.90	0.70	0.70	36.6	45.7
South Mount	7.28	8.94	5.25	5.26	1.70	2.09	82.9	101.2
Mekong River	7.52	7.46	5.09	5.05	1.70	1.67	94.3	96.6

Vietnam Study (表3)

	TG		TC		HDL-C		LDL-C	
	(mmol/L)		(mmol/L)		(mmol/L)		(mmol/L)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Hanoi	2.47	2.00	5.23	5.32	1.11	1.18	3.25	3.36
North Coast	1.30	1.12	4.46	4.60	1.32	1.30	2.60	2.80
North Mount	1.30	1.22	4.55	4.56	1.41	1.41	2.53	2.62
Red River	1.80	1.68	4.80	4.77	1.17	1.14	2.83	2.87
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>								
HCM	2.47	1.65	5.36	5.42	1.14	1.20	3.08	3.28
South Coast	1.66	1.49	4.58	4.85	1.23	1.19	2.72	3.06
South Mount	2.03	1.63	4.71	4.86	1.21	1.17	2.58	2.94
Mekong River	1.80	1.59	4.86	5.07	1.16	1.14	2.87	3.20

Vietnam Study (表4)

	AST		ALT		UA		CRP	
	(U/L)		(U/L)		(mg/dL)		(mg/dL)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Hanoi	25.4	19.0	8.0	5.6	6.24	4.52	0.19	0.23
North Coast	24.0	18.7	10.4	7.9	6.21	4.47	0.32	0.13
North Mount	37.8	27.1	9.8	7.0	5.84	4.10	0.21	0.16
Red River	34.5	27.2	10.6	7.8	5.91	4.33	0.22	0.20
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>								
HCM	26.3	23.2	7.4	6.1	6.02	4.59	0.26	0.26
South Coast	26.9	22.0	13.4	10.1	5.97	4.38	0.22	0.16
South Mount	27.4	16.6	8.4	6.3	6.14	4.33	0.21	0.14
Mekong River	27.2	23.3	8.3	7.1	5.59	4.17	0.23	0.22

ベトナムにおける生活習慣病予防のための介入に関する研究

分担研究者 梶尾 裕

国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝・内分泌科 科長

研究要旨

近年、経済成長による生活環境の急激な変化に伴い、発展途上国、とくにアジア諸国では肥満や過体重の割合が増加し、糖尿病等の生活習慣病患者数が増加している。本研究では、発展途上国での肥満や生活習慣病の若年者対策モデルとして、ベトナム国ハノイ市で中学生を対象に学校単位での介入プログラムを開発することを目的とした。中学生の肥満や過体重の有病率や発生率の低下を主目標として、教育の肥満や過体重の有病率や発生率への影響、生活習慣介入の食事コントロールや身体活動への影響、肥満や過体重に対する知識や対策の検討を行う。

研究実施の母体であるバクマイ病院、国立国際医療研究センターの担当者や対象校の校長等の担当委員を校正し、その指示のもとに研究を実施する。対象校は介入群、対照群それぞれ2校とし、各校200名とした。介入期は2年間で、食習慣、生活習慣に対して種々のツールを用いて行動変容を図るとともに、体重や歩数のセルフモニタリングや肥満や生活習慣病についての専門家からの講義やクラス単位での自主的なコミュニケーション活動を通じて、自律的な生活改善活動を継続させる。

個別のアンケートで肥満や生活習慣病、運動、食事の実態や知識レベルの確認を行うとともに、期間中、身体状態の確認のため、身体測定および生活習慣病関連の血液データ指標を確認する。

本研究の、相手国に与える影響は大きく、着実な研究の実施が望まれる。

A. 研究目的

近年、経済成長による生活習慣や社会的な環境の急激な変化に伴い、発展途上国、とくにアジア諸国では肥満や過体重の割合が増加し、糖尿病等の生活習慣病患者数が増加している。さらに、若年者においても状況は同様であり、WHO 統計によると、5歳未満の肥満や過体重人口は2004年には約2,200万人であったが、2010年には4,200万人以上となっている。また、このうち3,500万人は発展途上国にいる。また、IOTF (International Obesity Task Force) によると、5歳から17歳までの就学年齢者では、少なくとも10%は肥満あるいは過体重で、1億5,500万人に及んでいる。これらの多くは成人後も肥満状態は続き、比較的若年層から糖尿病や心血管疾患のような肥満関連疾患を発症する可能性が高い。

ベトナムにおいては、ハノイでの統計によると、11歳から14歳までの肥満や過体重の割合は、1995年には1.5%であったが、2000年には6.1%となっている。さらに、2006年にはハノイの小中学校の生徒を対象に調査した結果、6-14歳では10.8%、10歳では18.2%、13歳で7.7%、14歳では6.4%となっていた。ホーチミンでの2009年の調査でも、

小学校児童では都心部で42.3%、郊外で18.6%、中学校では都心部で26.9%、郊外部では13.6%と高値を示した。このような発展途上国の実情を鑑み、糖尿病等の生活習慣病の介入戦略の一つとして、その国の実情に即して若年者の肥満者や過体重者の増加を阻止する手段を開発することは喫緊の課題である。

本研究では、発展途上国での若年者対策のモデルとして、ベトナム国ハノイ市において中学生を対象に学校単位での介入プログラムを開発することを目的とした。

B. 研究方法

中学生の肥満や過体重の有病率や発生率の低下を目標として、具体的には①教育の継続が有病率や発生率に影響を及ぼすか、②生活習慣への介入が食事のコントロールや身体活動にどのように影響を及ぼすか、③肥満や過体重に対する知識や対策についての知識の向上がどの程度到達できるかについて検討を加える。

- 1) 研究する場所：ベトナム国ハノイ市の中学校
- 2) 研究デザイン：
 - ・対照群をおいた経年介入研究