

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 門脇 孝

平成25（2013）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	16
2. 久山町研究 地域一般住民における耐糖能レベルと悪性腫瘍死亡の関係 清原 裕	20
3. 舟形研究 大血管障害危険因子としての、糖尿病、高血圧、等の確立した因子と遺伝因子、GNB3 遺伝子 C825T 多型、との相互作用の解析 大門 真	28
4. Adiponectin 測定による Metabolic syndrome スクリーニング精度に関する検討 伊藤 千賀子	36
5. 日本人における HDL・コレステロールサブタイプと脳卒中発症リスクとの関連 磯 博康	39
6. 都市部一般住民におけるメタボリックシンドロームの検討 宮本 恵宏	49

7. 吹田コホートにおける血清 1,5-AG 値と大血管障害（冠動脈性心疾患、脳卒中）の関連	
岡村 智教	53
8. 大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究	
北村 明彦	61
9. 沖縄豊見城コホート研究 インスリン分泌能・インスリン抵抗性指標と動脈硬化	
島袋 充生	67
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	73
11. 低 HDL コレステロール血症にともなう異常リポ蛋白解析	
武城 英明	77
12. 富山職域コホート研究	
中川 秀昭	83
13. 愛媛県大洲地区コホート研究	
斉藤 功	95
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	98
15. 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	103

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。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】

本研究は先行研究である「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」(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)を基盤として、これをさらに発展させたものである。

我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲長を測定しており、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。

横断研究では、我が国の現在の社会的背景・標準的医療を反映させるべく、ベースラインを2010年前後に設定して新たにデータを収集した。特に、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(肋骨下縁と前上腸骨棘の中点)でもウエスト周囲長の測定を実施した。今年度までに収集し得た、特定健診・保健指導の対象となる40～74歳の男性18689人、女性15713人のデータに関して解析を行った。

【研究結果と考察】

まず、ウエスト周囲長(中点レベル)と我が国で使用されているウエスト周囲長(臍レベル)の関連をみると、男性では両者の相関係数 r は0.97で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→76.5, 80→81.1, 85→85.7, 90→90.3であった。その一方、女性では両者の相関係数 r は0.89で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→79.7, 80→84.1, 85→88.5, 90→92.8であった。従って、特に女性では、海外のウエスト周囲長の基準値を我が国に置き換えて解釈する際には、無視できない差異が存在するものと考えられた。

次に、ウエスト周囲長とメタボリックシンドロームのリスクファクター（血糖高値・脂質異常・血圧高値）の関連をみると、ウエスト周囲長の増加に伴い、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長(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、男女差が認められた。

また、臍レベルならびに中点レベルで測定したウエスト周囲長が増加するに伴い、メタボリックシンドロームのリスクファクターの2つ以上が集積するオッズ比は単調に上昇していた。そこで、リスクファクター集積(2つ以上)を予測するウエスト周囲長に関して検討すると、ROC曲線解析で感度と特異度の和を最大にするウエスト周囲長は、臍レベルでは男性85~87cm、女性81~83cmであったが、中点レベルでは男性83~86cm、女性77~80cmと算出された。特に女性では、ウエスト周囲長の測定位置によってその度数分布が変化し、ROC曲線解析の結果に影響を及ぼす可能性があることに留意する必要があると考えられた。

【結語】

メタボリックシンドロームにおけるウエスト周囲長の基準値に関しては、基準値をどのような観点から定めるのかというコンセプトに加えて、特に女性の場合には測定位置の差異を考慮する必要がある。

本研究班のデータを用いて、海外(アジア地域)の診断基準のコンセプトならびにウエスト周囲長の測定位置に従って解析した場合、得られたウエスト周囲長の基準値は海外で提唱されているものと合致した。

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学 教授)
伊藤 千賀子 (グラント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 (慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学 教授)
宮本 恵宏 (国立循環器病研究センター予防健診部 部長)
北村 明彦 (大阪がん循環器病予防センター 副所長兼健康開発部長)
島袋 充生 (徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管病態医学分野 特任教授)
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)
武城 英明 (千葉大学大学院医学研究院臨床遺伝子応用医学 教授)
野田 光彦 (国立国際医療研究センター病院糖尿病・代謝症候群診療部 部長)
原 一雄 (東京大学医学部附属病院統合的分子代謝疾患科学講座 特任准教授)
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 主任研究員)
高本 偉碩 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 助教)

A.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。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長の基準は、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長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、地域などに偏りが無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)横断研究ならびに(B)縦断研究の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.

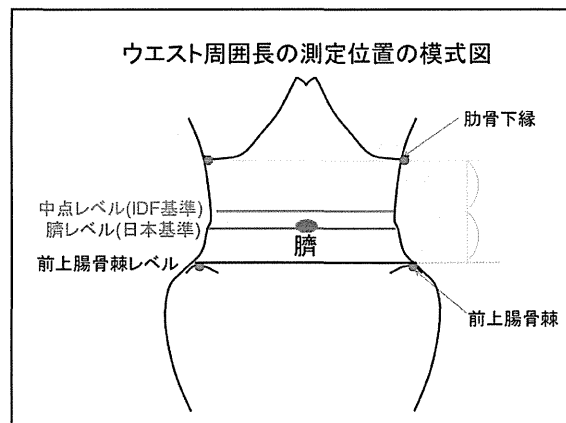
(A) 横断研究における検討事項

(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長を統合的な ROC 曲線解析により検討する.

(A-2) 先行研究のデータベース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) でもウエスト周囲長を測定し, 臍レベルのウエスト周囲長との差異を明らかにする.



(B) 縦断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長を統合的な 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, ウエスト周囲長・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いつてよい。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十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・公開している (<http://kourou-metabo.jp>)。

C. 研究結果と考察 ＜横断研究＞

我が国の現在の社会的背景・標準的医療を反映させるべく、ベースラインを 2010 年前後に設定して新たにデータを収集した。特に、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のとされている中点レベル(肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint)でもウエスト周囲長の測定を実施した。今年度までに収集し得た、特定健診・保健指導の対象となる 40～74 歳の男性 18689 人、女性 15713 人のデータに関して解析を行った。

(1)中点レベルと臍レベルにおけるウエスト周囲長の関連

まず、ウエスト周囲長（中点レベル）と我が国で使用されているウエスト周囲長（臍レベル）の関連をみると、男性では両者の相関係数 r は 0.97 で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル

(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→76.5, 80→81.1, 85→85.7, 90→90.3 であった。その一方、女性では両者の相関係数 r は 0.89 で、回帰式から算出された対応関係は中点レベル(cm)→臍レベル(cm)の順に、75→79.7, 80→84.1, 85→88.5, 90→92.8 であった(図 1,表 1)。

従って、特に女性では、海外のウエスト周囲長の基準値を我が国に置き換えて解釈する際には、無視できない差異が存在するものと考えられた。

(2)ウエスト周囲長とメタボリックシンドロームのリスクファクターの関連

また、ウエスト周囲長とメタボリックシンドロームのリスクファクター（血糖高値・脂質異常・血圧高値）の関連をみると、ウエスト周囲長の増加に伴い、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長(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、男女差が認められた(図 2)。

現在わが国では、内臓脂肪面積とリスクファクターの関連について検討した成績から、臍レベルでのウエスト周囲長の基準値を男性 85cm、女性 90cm に設定しているが、本研究の結果はこれと合致するものと考えられた。

また、臍レベルならびに中点レベルで測定したウエスト周囲長が増加するに伴い、メタボリックシンドロームのリスクファクターの 2 つ以上が集積するオッズ比は単調に上昇していた(図 3,4)。

そこで、リスクファクター集積(2 つ以上)を予測するウエスト周囲長に関して検討すると、ROC 曲線解析で感度と特異度の和を最大にするウエスト周囲長は、臍レベルでは男性 85～87cm、女性 81～83cm であったが(図 5)、中点レベルでは男性 83～86cm、女性 77～80cm と算出された(図 6)。

特に女性では、ウエスト周囲長の測定位置によってその度数分布が変化し、ROC 曲線解析の結果に影響を及ぼす可能性があることに留意する必要

があると考えられた。

<縦断研究>

(1)先行研究での集団(男性 14,068 人, 女性 17,039 人) [ベースライン 1980 年代~2000 年代: フォロー期間 8~10 年]

現行の特定保健指導における保健指導対象者の選定と階層化の方法に準拠して, 保健指導レベル別にみた心血管疾患発症のリスクに関して検討を重ね, その結果は報告済である(平成 23 年度)。

現在も引き続き, 本集団に関して心血管疾患発症等をフォローアップ中であり, イベント数がさらに増えた状況で改めて解析を行う予定である。

(2)新たにデータ収集を開始した集団(男性 18,689 人, 女性 15,713 人) [ベースラインを 2010 年前後に設定]

現在, 各コホートにおいて心血管疾患発症等をフォローアップしている。イベント数が蓄積した段階で, 解析を行う予定である。

D. 結語

メタボリックシンドロームにおけるウエスト周囲長の基準値に関しては, 基準値をどのような観点から定めるのかというコンセプトに加えて, 特に女性の場合には測定位置の差異を考慮する必要がある。

本研究班のデータを用いて, 海外(アジア地域)の診断基準のコンセプトならびにウエスト周囲長の測定位置に従って解析した場合, 得られたウエスト周囲長の基準値は海外で提唱されているものと合致した(図 7)。

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。

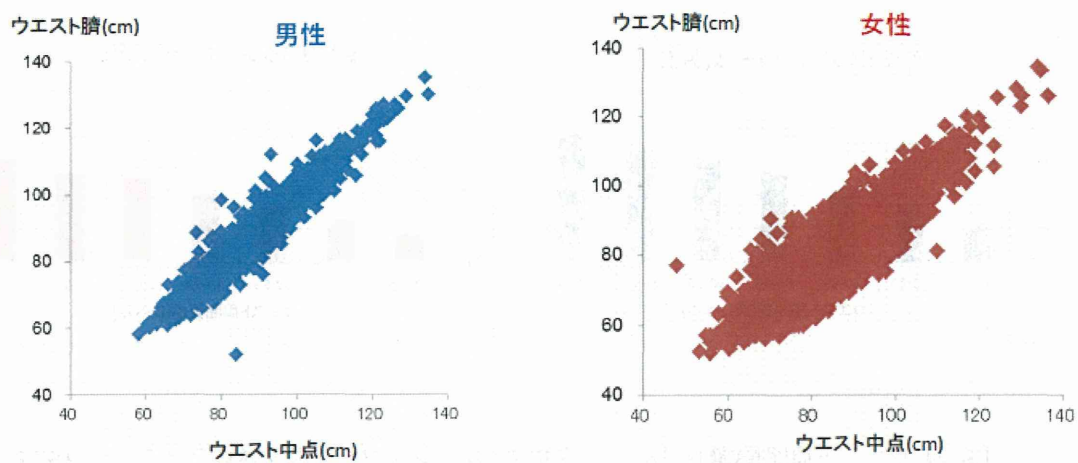
E. 健康危険情報

該当事項はない。

研究協力者

山内 敏正 (東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 講師)

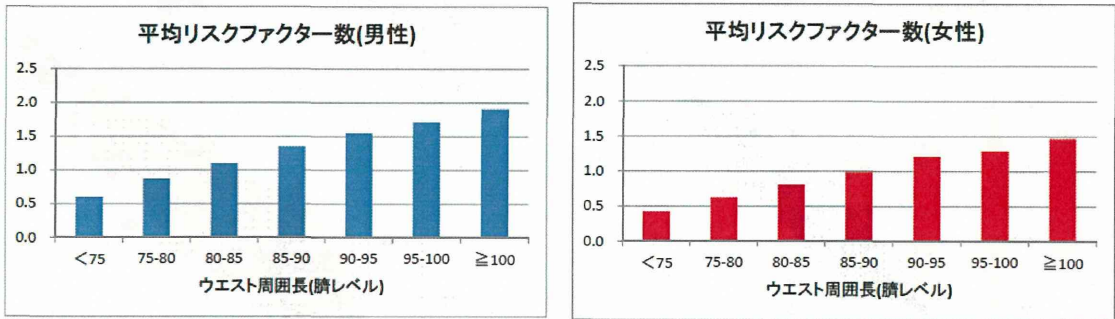
【図1】 中点レベルと臍レベルにおけるウエスト周囲長の関連



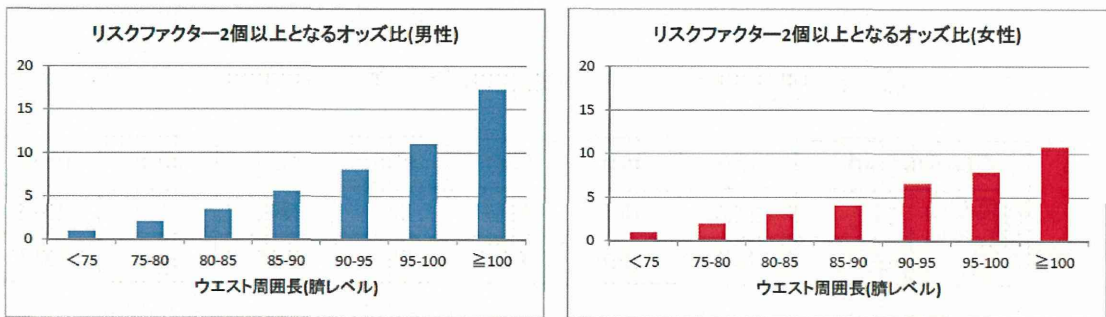
【表1】 中点レベルのウエスト周囲長に対応する臍レベルのウエスト周囲長

中点レベル(cm)		70.0	75.0	80.0	85.0	90.0	95.0	100.0
対応する臍レベル(cm)	男性	71.9	76.5	81.1	85.7	90.3	95.0	99.6
	女性	75.4	79.7	84.1	88.5	92.8	97.2	101.5

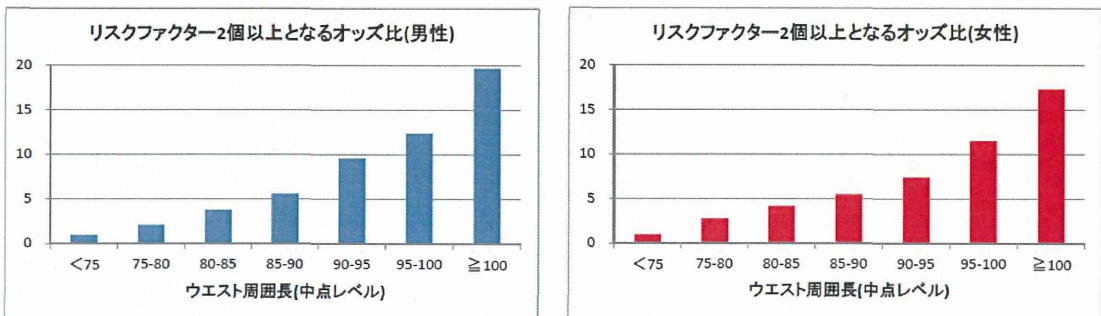
【図2】 ウエスト周囲長(臍レベル)とメタボリックシンドロームの平均リスクファクター数



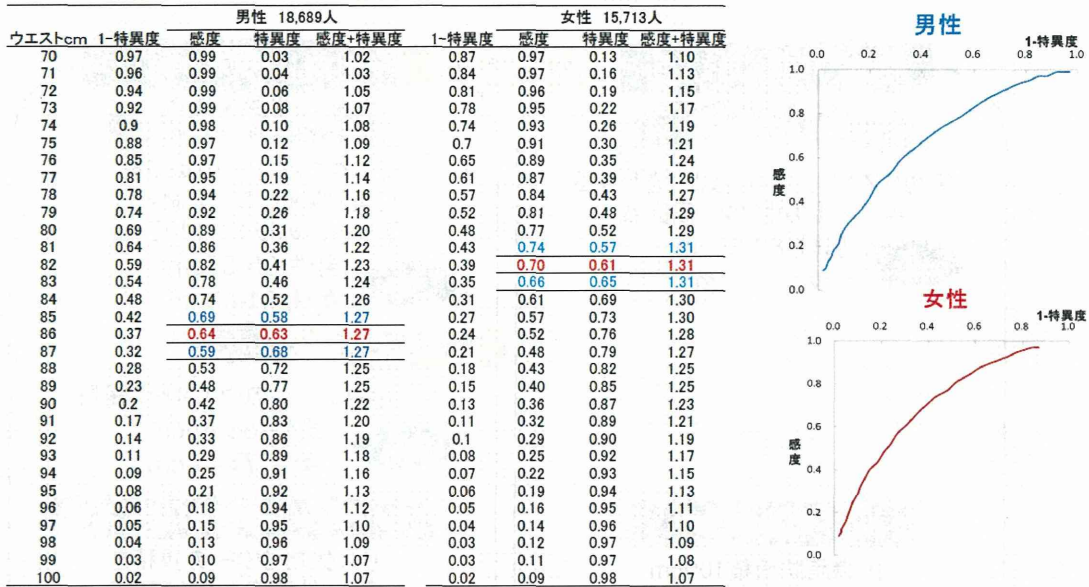
【図3】 ウエスト周囲長(臍レベル)とメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積



【図4】 ウエスト周囲長(中点レベル)とメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積

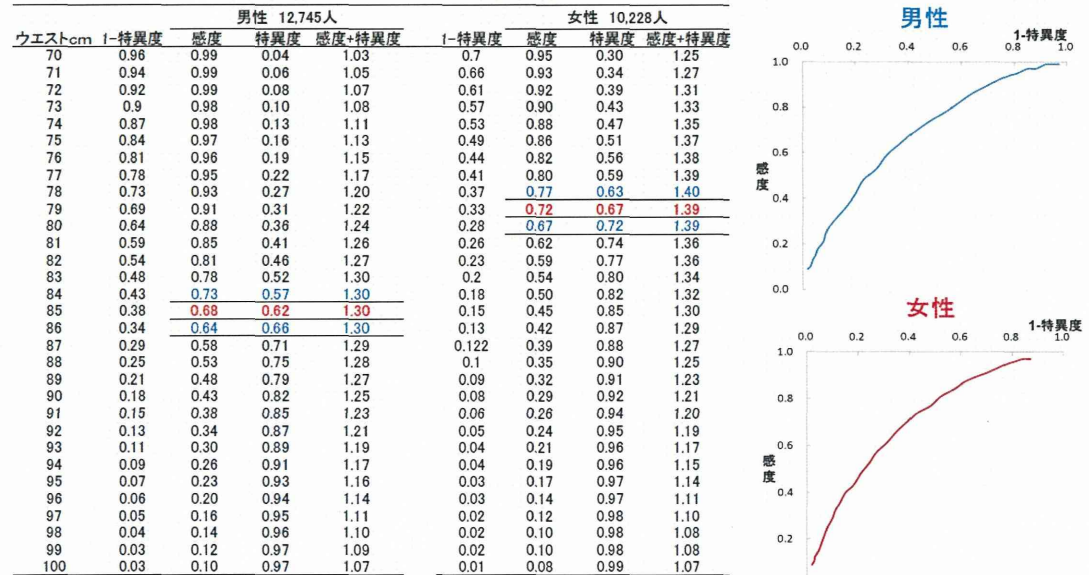


【図5】 ウエスト周囲長（臍レベル）とメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積（2つ以上）に関するROC曲線解析



最適なカットオフ値は相対累積度分布を利用する方法で計算し、赤い色で示した。
 コメント:ROC曲線分析により、MSのリスクファクター2個以上の集積を予測するウエスト周囲長の最適値は、男性86cm前後、女性82cm前後と算出された。

【図6】 ウエスト周囲長（中点レベル）とメタボリックシンドロームのリスクファクターの集積（2つ以上）に関するROC曲線解析



最適なカットオフ値は相対累積度分布を利用する方法で計算し、赤い色で示した。
 コメント:ROC曲線分析により、MSのリスクファクター2個以上の集積を予測するウエスト周囲長の最適値は、男性85cm前後、女性79cm前後と算出された。

【図7】 ウエスト周囲長の基準値に関する本研究結果のまとめ



F.研究発表

1. 英文論文発表

1. Fujita H, Hara K, Shojima N, Horikoshi M, Iwata M, Hirota Y, Tobe K, Seino S, Kadowaki T. : Variations with modest effects have an important role in the genetic background of type 2 diabetes and diabetes-related traits. *J Hum Genet.* 57:776-779, 2012
2. Imamura M, Maeda S, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Morizono T, Takahashi A, Horikoshi M, Nakamura M, Fujita H, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Shojima N, Ohshige T, Omori S, Iwata M, Hirose H, Kaku K, Ito C, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Kasuga M, Kamatani N, Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Nakamura Y, Kadowaki T: A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Human Molecular Genetics* 21:3042-3049, 2012
3. Iwata M, Maeda S, Kamura Y, Takano A, Kato H, Murakami S, Higuchi K, Takahashi A, Fujita H, Hara K, Kadowaki T, Tobe K: Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes Care* 35:1763-1770, 2012
4. Kodama K, Horikoshi M, Toda K, Yamada S, Hara K, Irie J, Sirota M, Morgan AA, Chen R, Ohtsu H, Maeda S, Kadowaki T, Butte AJ: Expression-based genome-wide association study links CD44 in adipose tissue with type 2 diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109:7049-7054, 2012.
5. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, Ito H, Tominaga M, Oikawa S, Noda M, Kawamura T, Sanke T, Namba M, Hashiramoto M, Sasahara T, Nishio Y, Kuwa K, Ueki K, Takei I, Umemoto M, Murakami M, Yamakado M, Yatomi Y, Ohashi H, (JDS) CotSoDM-RLToJDS: International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *Diabetol Int* 3:8-10, 2012.
6. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, Ito H, Tominaga M, Oikawa S, Noda M, Kawamura T, Sanke T, Namba M, Hashiramoto M, Sasahara T, Nishio Y, Kuwa K, Ueki K, Takei I, Umemoto M, Murakami M, Yamakado M, Yatomi Y, Ohashi H, Society CotSoDM-RLToJD: International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J.Diabet Invest* 3:39-40, 2012
7. Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, Hibiya T, Tanaka M, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Fukayama M: Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 31:352-357, 2012
8. Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T: Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus. *J. Gastroenterol.* 48:515-525, 2012
9. Smith J, Nazare J.-A, Borel A.-L, Aschner P, Barter P.J, Gaal L.V, Matsuzawa Y, Kadowaki T, Ross R, Brulle-Wohlhueter C, Alm eras N, Haffner S.M, Balkau B, & J.-P. Despre: Assessment of cardiometabolic risk and prevalence of meeting treatment guidelines among patients with type 2 diabetes stratified according to their use of insulin and/or other diabetic medications: results from INSPIRE ME IAA. *Diabetes Obes Metab.* Article first published online: 24 FEB 2013 DOI: 10.1111/dom.12075
10. Takase S, Osuga JI, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y, Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K, Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H.:

Apolipoprotein C-II Deficiency with No Rare Variant in the APOC2 Gene.

J Atheroscler Thromb. 2013 Mar 7]

11. Waki H, Yamauchi T, Kadowaki T: The epigenome and its role in diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 12:673-685, 2012
12. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Aramaki E, Omae K, Kadowaki T, Ohe K. : DialBetics: smartphone-based self-management for type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol.* 6:983-985, 2012
13. Wang G, Watanabe M, Imai Y, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. : Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet.* 57:727-733, 2012
14. Yamada T, Itoi T, Kiuchi Y, Nemoto M, Yamashita S. Proliferative diabetic retinopathy is a predictor of coronary artery disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 96:e4-6, 2012
15. Yamada T, Hara K, Kadowaki T. : Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 7:e42031, 2012
16. Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T. : Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 7:e43673, 2012
17. Yamauchi T, Kadowaki T.: Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 17:185-196, 2013

* 和文論文は別紙 4 に掲載

2. 国際学会・シンポジウム発表

2012 Kroc Lecture (The University of Chicago) (Chicago, USA, 2012.04)

- Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of Type 2 Diabetes

Lecture in the Feinberg School of Medicine of Northwestern University (Chicago, USA, 2012.05)

- Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of

Type 2 Diabetes

72st Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Philadelphia, USA, 2012.06)

- Kazuo Hara, Hayato Fujita, Jonhson TA, Momoko Horikoshi, Toshimasa Yamauchi, Shiro Maeda, Takashi Kadowaki: Comprehensive evaluation of type 2 diabetes susceptibility loci in the Japanese population by using 1000 Genomes Project data.
- Toshimasa Yamauchi, Miki O. Iwabu, Masato Iwabu, Takashi Kadowaki: AdipoRs Activation Reduced Ectopic Fat Accumulation and Inflammation, Leading to Improved Glucose/Lipid Metabolism.
- Tomohide Yamada, Kazuo Hara, Hitomi Umematsu, Ryo Suzuki, Takashi Kadowaki. Erectile Dysfunction and Cardiovascular Events in Diabetic Men: A Meta-analysis of Observational Studies

The 64th Fujihara Seminar, International Symposium on Adiponectin Biology and Medicine (Hokkaido, Japan, 2012.08)

- Takashi Kadowaki: AdipoRs Activation Reduced Ectopic Fat Accumulation and Inflammation, Leading to Improved Glucose/Lipid Metabolism
- Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Miki Okada-Iwabu, Hironori Waki, Takashi Kadowaki: Physiological and Pathophysiological Roles of Adiponectin and Its Receptors.

The 48th EASD Annual Meeting (Berlin, Germany, 2012 .10) 10/1~5

- Kazuo Hara, Hayato Fujita, Todd Johnson, Toshimasa Yamauchi, Shiro Maeda, Tatsuhiko Tsunoda, Yusuke Nakamura and Takashi Kadowaki: Comprehensive evaluation of type 2 diabetes susceptibility loci in the Japanese population using 1000 genomes project data
- Toshimasa Yamauchi, Okada-Iwabu Miki, Masato Iwabu, Takashi Kadowaki: Orally active small molecule AdipoRs agonists reduce metabolic stress, leading to anti-aging such as increased mitochondria and amelioration of obesity-related disorders.
- Tomohide Yamada, Kazuo Hara, Takashi Kadowaki: Association of Adenovirus 36 Infection with Obesity and Metabolic Markers in Humans: A Meta-Analysis of Observational Studies.

2012 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Aging and Diseases of Aging (Tokyo Japan, 2012. 10) 10/22~27

- Takashi Kadowaki: AdipoRs activation

increases Ca^{2+} and AMPK/SIRT/PGC-1, thereby regulating metabolic stress and mitochondria, leading to anti-aging and amelioration of diseases of aging

2012 Annual Meeting of American Society of Human Genetics(San Francisco, USA, 2012.11) 11/6-10

- Kazuo Hara, Hayato Fujita, Johnson TA, Shiro Maeda, Tatsuhiko Tsunoda, Michiaki Kubo, Takashi Kadowaki: Comprehensive evaluation of type 2 diabetes susceptibility loci in East Asians by using 1000 Genomes Project data.

Capacity and Leadership Development in Nutritional Sciences (Seoul, Korea 2012.11) 11/16

- Iseki Takamoto : Nutrition and metabolic syndrome in Japan

9th IDF-WPR Congress & 4th AASD Scientific Meeting (Kyoto, Japan, 2012.11)

- Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes (Plenary Lecture)

16th Scientific Meeting of the Chinese Diabetes Society (成都, 中国, 2012.12)

- Takashi Kadowaki : Molecular Mechanism of Type 2 Diabetes

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

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
岩部美紀、山内敏正、門脇孝	メタボリックシンドローム・肥満の分子標的薬研究	日本臨床	70巻増刊8	372-377	2012
門脇孝	2型糖尿病の疾患概念	日本臨床	70(3)	375-382	2012
窪田直人、門脇孝	メタボリックシンドロームの病態と認知症	月刊糖尿病	4(9)	32-37	2012
清野裕、南條輝志男、田嶋尚子、門脇孝、柏木厚典、荒木栄一、伊藤千賀子、稲垣暢也、岩本安彦、春日雅人、花房俊昭、羽田勝計、植木浩二郎	糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版)	糖尿病	55(7)	485-504	2012
高本偉碩、門脇孝	糖尿病の治療と血糖降下薬療法	カレントセラピー	30(7)	598-602	2012
羽田裕亮、山内敏正、門脇孝	肥満と脂肪細胞の関係	診断と治療	100(11)	1795-1802	2012
原一雄、門脇孝	肥満関連遺伝子の最新情報	月刊糖尿病	4(11)	110-117	2012
山内敏正、門脇孝	アディポネクチンと肥満・糖尿病	カレントセラピー	30(6)	508-514	2012
高本偉碩、門脇孝	糖尿病の診断と予防	健康保険	2013年1月号	24-31	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高本偉碩, 磯博 康, 門脇孝	わが国のcommon diseaseに対する大規模コホート研究の現状と課題 わが国におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンスについて	日本整形外科学会雑誌	87(1)	3-9	2013
羽田裕亮, 山内敏正, 門脇孝	メタボリックシンドロームとテストステロン	臨床泌尿器科	67(3)	249-258	2013
山内敏正, 門脇孝	アディポサイトカイン	最新医学	68(1)	28-34	2013
山内敏正, 門脇孝	肥満症発症にかかわるアディポサイトカインの役割	日本臨牀	71(2)	251-256	2013

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）

分担研究報告書

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

端野・壮瞥町研究

分担研究者 島本和明 札幌医科大学学長

研究要旨

われわれは、昭和 52 年より現在まで北海道端野町・壮瞥町における住民健診を基盤として主に循環器疾患を対象とした地域前向きコホート研究を継続している。本研究班に参加して共同研究を行うにあたり、これまでに蓄積したデータを用いた後ろ向き研究を行うとともに、平成 21 年、22 年の健診受診者を新規コホートと定義して前向きの追跡調査を行っている。この新規のコホートではまだ新たな知見は得られていないが、毎年の健診による横断研究により、塩分の過剰摂取が酸化ストレスを介して血圧の上昇に寄与している可能性が示された。今後も前向きコホート研究を継続しつつ、同時に横断研究による解析も行う予定である。

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。

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。この新規のコホートではまだ新たな知見は得られていないが、われわれは前向き追跡研究を行うと同時に、毎年の健診による横断研究も行っている。その中で特に、塩分の過剰摂取が血圧上昇を招く機序を特に酸化ストレスマーカーに着目して解析を行った。

血管内皮細胞や血管平滑筋細胞で産生される活性酸素種は生活習慣病の発症に関与していることが知られている。また、酸化ストレスが高血圧の原因となることを示唆する報告もある。しかし、地域住民での酸化ストレスと高血圧の関連については報告が少ない。

B. 研究方法

(調査対象)

平成 20 年夏に住民健診を受診した北海道壮瞥町住民 638 名を対象に、通常の健診項目に加えて尿中ナトリウム、尿中クレアチニン、尿中アルブミン、尿中 8-OHdG の定量測定を行った。尿中ナトリウムと尿中クレアチニン値をもとに推定塩分摂取量を計算した。尿中 8-OHdG は ELISA 方により測定した。これらの値と、健診時の血圧との関連を検討した。全ての対象

から書面での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 8.0.2 for Macintosh (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) を用いて行った。全ての検討において、両側 $p < 0.05$ 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

対象は男性 264 名、女性 374 名であり、年齢は 65.1 ± 13.3 歳、BMI は $23.5 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ であった。平均収縮期血圧、推定塩分摂取量はそれぞれ男性 $143 \pm 22 \text{ mmHg}$ 、 $13.6 \pm 3.8 \text{ g}$ 、女性 $140 \pm 23 \text{ mmHg}$ 、 $12.5 \pm 3.5 \text{ g}$ であった。収縮期血圧と推定塩分摂取量は有意な正の相関 ($r=0.22$, $p < 0.0001$) を認め、収縮期血圧と 8-OHdG も有意な正の相関 ($r=0.15$, $p=0.0041$) を認めた。また推定塩分摂取量と 8-OHdG の間にも有意な正の相関 ($r=0.46$,