

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500616

研究課題名（和文）生活習慣病予防のためのメタボリックシンドローム予測因子の確立

研究課題名（英文）Prediction of metabolic syndrome for the prevention of life style diseases

研究代表者

瀧原 圭子 (TAKIHARA KEIKO)

大阪大学・保健センター・教授

研究者番号：70252640

研究成果の概要（和文）：動脈硬化症の進展には、メタボリックシンドローム (MetS) リスク因子の中でも、特に腹部肥満の強い関与が示唆され、アディポサイトカインが MetS の病態に大きな役割を演じていると考えられた。また、酸化ストレスも腹部肥満により増大すること、肥満とは独立して MetS 発症に関与している可能性が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Among classical metabolic syndrome risk factors, the abdominal obesity plays pivotal role for the progression of atherosclerosis. In addition to adipocytokine, oxidative stress is an important pathogenic factor for the onset of metabolic syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

予防医学の観点から「メタボリックシンドローム (MetS)」は、動脈硬化を基盤とする生活習慣病の危険因子として注目されている。本邦では 2005 年に MetS の診断基準が腹部肥満を基盤として発表され、2008 年からは 40 歳-74 歳の全国民を対象として、MetS 対策を柱とした「特定健診・保健指導」の標準プログラムが義務づけられることとなった。MetS の成因においてアディポサイトカインの関与が報告される

とともに、炎症マーカーが心血管イベントの予測因子となることが注目されており、近年、動脈硬化をはじめとしたさまざまな生活習慣病と関わる病態が「炎症」という概念でとらえられている。

我々もこれまでの健常人を対象とした解析において、MetS ではその予備軍の段階から CRP や IL-6 の血中レベルが上昇すること、また、抗炎症性サイトカインである IL-10 が CRP や IL-6、TNF α と相関を示すことを初めて報告した (*Circ J*71:1234,

2007)。さらに、MetS のリスク因子の重複には腹部肥満の存在がきわめて重要であるとともに、リスク因子の増加に伴う CRP や IL-6 の上昇には腹部肥満の存在が必須であり、逆に腹部肥満がなければその他のリスク因子が増加しても炎症性サイトカインの上昇を認めない、というきわめて興味深い結果を報告してきた (*Cardiovasc Diabetol* 6:27, 2007)。

2. 研究の目的

本研究において、MetS 予備軍における腹部肥満のもつ病態的意義を予防医学的観点から明らかにし、生活習慣病へとつながる MetS の病態の理解に新たな概念を確立することを目的とする。特に、頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT) の経年変化を解析することにより、動脈硬化症の増悪/改善に影響を与える因子を、MetS のさまざまなリスク因子や生活習慣、さらにはアディポサイトカインの観点から明らかにする。

3. 研究の方法

過去 3 年間におよび大阪大学職員定期健康診断データを対象とし、それぞれの受検者の本研究期間中の健診データの変遷につき解析を行う。研究開始時に測定したアディポサイトカインの値、および健康診断データに基づき、MetS 発症高リスク群の予測因子をプロスペクティブに明らかにする。

一方、IMT を経年的に解析し、過去にさかのぼり動脈硬化性病変の進展に影響を及ぼす因子を検討し、MetS の古典的リスク因子、アディポサイトカイン、酸化ストレス、生活習慣などの観点から明らかにするとともに、これらのリスク因子の増悪・改善と IMT の変化との相関についても検討を加える。

4. 研究成果

腹部肥満群においては MetS リスク因子の集積に伴い、血中 CRP、IL-6 レベルは有意に上昇したが、非肥満群では MetS リスク因子が集積してもこれらの炎症マーカーの上昇は認めない。そこで、動脈硬化の指標として IMT を測定し MetS リスク因子の関与を評価したところ、男女とも MetS リスク因子の集積に伴い IMT の増大が認められたが、女性においてより強く影響を受けることが明らかとなった (図 1)。また、男性においては動脈硬化進展への IL-6 の

関与が示唆された。

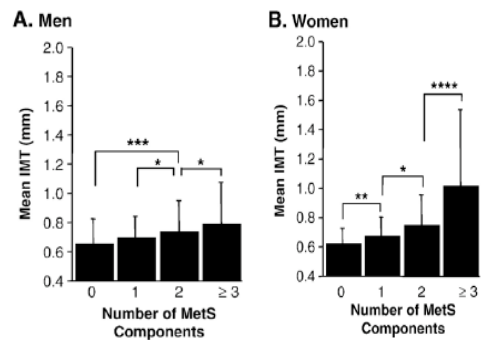


図 1. MetS リスク因子の集積と IMT の変化

研究開始後、約 1 年間の観察期間にもかかわらず IMT は有意に増大したが、その増加率は腹部肥満群で有意に大きかった。観察期間中の各種リスク因子の変化の中で、IMT の増加と有意な相関を認めたのは BMI と腹囲の変化のみであり、他の MetS 関連リスク因子の変化とは相関を認めなかった。

女性においては IMT の変化量と MetS 関連リスク因子や IL-6、CRP には相関を認めなかった。しかしながら、BMI が増加した女性においては BMI が変化しなかった女性に比べて、有意に IMT は増大していた。さらに、肥満女性においては IMT の変化量とコレステロールの変化に相関が認められた。

引き続いて長期にわたり IMT 増大に影響を及ぼす因子を、3 年間の本研究において検討した。長期にわたっての IMT 増大には、血圧、尿酸、コレステロール、HbA1c 値が関与することが明らかとなった。さらに、喫煙や飲酒、睡眠などの生活習慣の関与についても検討を加えたところ、喫煙者では観察期間中の IMT の増加量が非喫煙者と比較して有意に大きく、飲酒、ストレスも IMT 増大と相関を認めた (表 1)。喫煙、飲酒や間食機会の増加は、観察期間中の MetS リスク因子の増加と相関していた。

生活習慣	max IMTの変化		mean IMTの変化	
	r	p	r	p
喫煙	0.271	0.012	0.330	0.0019
飲酒	0.167	0.13	0.242	0.025
ストレス	0.243	0.024	0.185	0.091
睡眠	-0.006	0.95	0.001	0.98

表1 生活習慣とIMTの変化
 喫煙スコア (0:Never, 1:Past, 2:Current)
 飲酒スコア (0:No, 1:1-3日/週, 2:4-6日/週, 3:毎日)
 ストレススコア(感じる頻度:0:No, 1:時々, 2:しばしば, 3:いつも)
 睡眠スコア(時間: 0:4時間, 1:5時間, 2:6時間, 3:7時間, 4:8時間)

近年、酸化ストレスの MetS への関与が注目されている。本研究において酸化ストレスマーカーとして血清 TBARS を測定し、MetS リスク因子および増悪との関与につき検討した。表2に示すように、血清過酸化脂質値(TBARS)は中性脂肪、血糖、HbA1c 値および MetS リスク因子の数と有意な相関を認めた。また、TBARS は BMI とは相関を認めなかったが、ウエスト周囲径と相関を認め、酸化ストレス増大への腹部肥満の重要性が示唆された(表2)。さらには、図2に示すように腹部肥満を示す者においてのみ、リスク因子の集積に伴い酸化ストレスが増大していることが明らかとなった。

TBARS 値は観察期間中のウエスト周囲径の増加、拡張期血圧の上昇、中性脂肪の増加と有意な相関を認め、ウエスト周囲径で調整後もこれらの相関は有意であった。

Risks	TBARS	
	r	p
Age	0.103	0.282
BMI	0.087	0.368
Waist	0.191	0.049
SBP	0.093	0.334
DBP	0.081	0.399
UA	0.104	0.278
TC	0.164	0.088
TG	0.197	0.040
HDL-C	-0.179	0.062
Glc	0.206	0.032
HbA1c	0.324	0.0005
No. of MetS Risk	0.213	0.026

表2. 酸化ストレスと各種リスク因子との相関

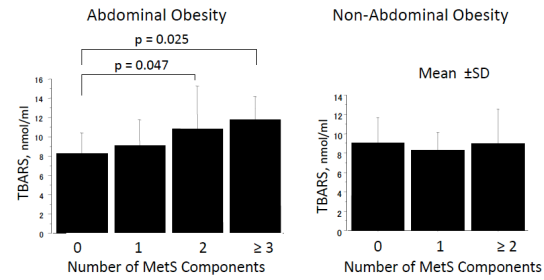


図2. 酸化ストレスへの腹部肥満の影響

以上の結果より、動脈硬化症の進展には MetS 関連因子のなかでも特に腹部肥満の強い関与が示唆され、脂肪細胞由来のアディポサイトカインが MetS の病態に大きな役割を演じていると考えられた。また、長期的な動脈硬化の進展には古典的なリスク因子の関与が考えられた。酸化ストレスは古典的な MetS リスク因子だけでなく、腹部肥満により増大すること、また肥満とは独立して MetS 発症に関与している可能性が明らかとなった。

腹囲に代表される危険因子一つの存在であっても、注意を喚起することが健康の維持および増進に極めて重要であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 23 件)

1) T. Hashimoto, Y. Sakata, (9), K. Yamauchi-Takahara, I. Komuro. Pulmonary arterial hypertension associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Internal Medicine* **50**:119-124, 2011

2) K. Yamauchi-Takahara. What we learned from pandemic H1N1 influenza A. *Cardiovasc Res* **89**:483-484, 2011

3) W. Shioyama, Y. Nakaoka, (14), K. Yamauchi-Takahara, T. Kodama, T. Hirano, N. Mochizuki, I. Komuro. Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling. *Circ Res* **108**:664-675, 2011

- 4) 溝手 勇、瀧原圭子. 肺高血圧症：どのよ
うに検査し診断するか *Heart View* **15**:14-19
(2011)
- 5) Y. Arita, Y. Sakata, (7), Y. Kanakura, K.
Yamauchi-Takahara. The efficacy of Tocilizumab
in a patient with pulmonary arterial hypertension
associated with Castleman's disease. *Heart
Vessels* **25**:444-447, 2010
- 6) H. Nakaoka, Y. Sakata, (7), K.
Yamauchi-Takahara. Pulmonary arterial
hypertension associated with bone marrow
transplantation. *J Cardiol Cases* **2**:e23-e27, 2010
- 7) Y. Nakaoka, W. Shioyama, (7), K.
Yamauchi-Takahara, T. Hirano, I. Komuro, N.
Mochizuki. SHP2 negatively regulates skeletal
a-actin gene expression downstream of Gp130
signaling in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*
49:157-164, 2010
- 8) 瀧原圭子. 特集：循環器疾患と他臓器疾患
肺高血圧症に対する新しい薬物療法 循環
器内科 **67**:351-358 (2010)
- 9) 瀧原圭子. 特集：肺動脈性肺高血圧症 エ
ンドセリン受容体拮抗薬 循環器内科
67:494-499 (2010)
- 10) 瀧原圭子. 混合性結合組織病に合併した
肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタンの
著効例 モダンフィジシャン 臨時増刊号
30:80-83 (2010)
- 11) 神谷千津子、瀧原圭子. 特集：心筋症・
心筋炎 産褥期心筋症 総合臨床
59:1809-1814 (2010)
- 12) 瀧原圭子. 特集：心血管疾患における性
差医療 序文 循環器内科 **68**:97-98 (2010)
- 13) Y. Hiramoto, (6), Y. Fujio, K.
Yamauchi-Takahara. Clinical significance of
plasma endothelin-1 level after bosentan
administration in pulmonary arterial hypertension.
J Cardiol **53**:374-380, 2009
- 14) 瀧原圭子. 特集：心不全 2009 心不全病
態におけるサイトカインの関与 総合臨床
58: 574-579 (2009)
- 15) 瀧原圭子、西田誠、守山敏樹、杉田義郎.
メタボリックシンドローム・リスクファクタ
ーのなかで最も重要なものは腹部肥満であ
る メタボリックシンドローム
5:123-128 (2009)
- 16) 瀧原圭子. 混合性結合組織病 (MCTD) に合
併した肺高血圧症に対するベラプロストナ
トリウム徐放錠の著効例 リウマチ科
42:236-240 (2009)
- 17) 瀧原圭子. 特集：肺高血圧症-基礎と臨
床の最前線 肺高血圧病態におけるサイト
カインの関与 総合臨床
58:2242-2245 (2009)
- 18) 瀧原圭子. 循環器疾患で重要な神経体
液性因子 -基礎から臨床へ-サイトカイン
Heart View **13**:105-112 (2009)
- 19) T. Higuchi, K. Yamauchi-Takahara, (5), Y.
Sawa. Granulocyte colony-stimulating factor
prevents reperfusion injury after heart
preservation. *Ann Thorac Surg* **85**:1367-1373,
2008
- 20) K. Yamauchi-Takahara. gp130 signaling and
heart failure (Review). *Future Cardiology*
4:427-437, 2008
- 21) 瀧原圭子、中岡良和. サイトカインシグ
ナルによる心不全の制御機構 心臓
40:181-186 (2008)
- 22) 瀧原圭子. 特集：心筋症の最前線 6-d.
サイトカイン *Heart View* **12**:982-987 (2008)
- 23) 瀧原圭子. 特集：禁煙を科学する 循環
器疾患 総合臨床 **57**:2136-2140 (2008)
- [学会発表] (計 21 件)
- 1) M. Nishida, (5), K. Yamauchi-Takahara.
Progression of Subclinical Atherosclerosis

Associates not with Change of Risk Factors but with Change of Adiposity -Two Years Follow-up Study- 第75回日本循環器学会学術集会（平成23年3月、横浜）

2) M. Nishida, (7), I. Komuro, K. Yamauchi-Takahara. Serum Apolipoprotein B-48 Level, not Remnant Like Particle Cholesterol Level Associates with Subclinical Atherosclerosis in Non-obese Men. 第75回日本循環器学会学術集会（平成23年3月、横浜）

3) Y. Arita, (5), K. Yamauchi-Takahara, I. Komuro. Clinical implication of IL-6 concentration in patients with pulmonary hypertension. 第75回日本循環器学会学術集会（平成23年3月、横浜）

4) K. Higuchi, (7), K. Yamauchi-Takahara, R. Morishita, N. Mochizuki, T. Hirano, I. Komuro. Gab1 Negatively Regulates Angiotensin II-accelerated Atherosclerosis in Apolipoprotein E Deficient Mice. 第75回日本循環器学会学術集会（平成23年3月、横浜）

5) W. Shioyama, (8), K. Yamauchi-Takahara, T. Hirano, N. Mochizuki, I. Komuro. Gab1 is Critically Involved in HGF-dependent Postnatal Angiogenesis after Ischemia. 第75回日本循環器学会学術集会（平成23年3月、横浜）

6) K. Yamauchi-Takahara. Treatment of Pulmonary Hypertension as an Inflammatory Disease -possibility for specific inhibition of inflammatory cytokine. 第75回日本循環器学会学術集会シンポジウム（平成23年3月、横浜）

7) Y. Nakaoka, (3), K. Yamauchi-Takahara, N. Mochizuki, I. Komuro. SHP2 plays an essential role for gp130-dependent cardiomyocyte hypertrophy through negative regulation of skeletal alpha-actin gene. American Heart Association Scientific Sessions 2010 (November 2010,

Chicago)

8) K. Yamauchi-Takahara, M. Nishida, Y. Toyama, S. Hikoso, Y. Sugita. Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men. 第74回日本循環器学会学術集会（平成22年3月、京都）

9) W. Shioyama, (7), K. Yamauchi-Takahara, T. Hirano, T. Kodama, N. Mochizuki, I. Komuro. Interaction of docking protein Gab1 with SHP2 is essential for the HGF-dependent endothelial maintenance through activation of ERK5-KLF2 pathway. 第74回日本循環器学会学術集会（平成22年3月、京都）

10) 瀧原圭子. 循環器診療における女性を再考する. 第23回日本冠疾患学会学術集会 コーヒーブレイクセミナー（平成21年12月、大阪）

11) 西田 誠、外山裕美子、彦惣俊吾、守山敏樹、杉田義郎、山下静也、瀧原圭子. 初期動脈硬化病変に対するメタボリックシンドローム等のリスクに関する男女差の検討. 第23回日本冠疾患学会学術集会（平成21年12月、大阪）

12) W. Shioyama, Y. Nakaoka, Y. Fujio, K. Yamauchi-Takahara, N. Mochizuki, I. Komuro. Interaction of docking protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 regulates HGF-dependent ERK5 activation and upregulation of KLF2 in the vascular endothelium. American Heart Association Scientific Sessions 2009 (November 2009, Orlando)

13) M. Nishida, (4), S. Yamashita, K. Yamauchi-Takahara. Progression of subclinical atherosclerosis associates not with change of risk factors but with change of adiposity -Two years follow-up study- 第41回日本動脈硬化学会学術集会（平成21年7月、山口）

14) 中岡 創・坂田泰史・瀧原圭子・(5). 骨

髄移植後に肺高血圧症を呈した急性骨髄性白血病の一例. 第10回肺高血圧症治療研究会(平成21年5月、東京)

15) M. Nishida, (4), K. Yamauchi-Takahara. Progression of subclinical atherosclerosis associates with visceral fat accumulation and lifestyle. 第73回日本循環器学会学術集会(平成21年3月、大阪)

16) Y. Hiramoto, (5), Y. Fujio, K. Yamauchi-Takahara. Clinical significance of plasma endothelin-1 level after bosentan administration in pulmonary arterial hypertension. 第73回日本循環器学会学術集会(平成21年3月、大阪)

17) W. Shioyama, (8), K. Yamauchi-Takahara, (3), Y. Nakaoka. Scaffolding docking proteins Gab1 is essential for HGF-mediated endothelial signaling and angiogenesis after hind-limb ischemia. 第73回日本循環器学会学術集会(平成21年3月、大阪)

18) W. Shioyama, (2), K. Yamauchi-Takahara, N. Mochizuki. SHP2 negatively regulate skeletal alpha-actin gene expression downstream of LIF-dependent hypertrophic signaling in cardiomyocytes. 第25回国際心臓研究学会日本部会(平成20年12月、横浜)

19) W. Shioyama, (2), K. Yamauchi-Takahara, N. Mochizuki, M Hori. Scaffolding docking proteins Gab1 is essential for HGF-mediated endothelial signaling and angiogenesis after hind-limb ischemia. American Heart Association Scientific Sessions 2008 (November 2008, New Orleans)

20) Yamauchi-Takahara K. Effectiveness of Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. 5th Scientific Symposium. *Strategic Perception for PAH Management* (June 2008, Tokyo)

21) 瀧原圭子、西田誠、守山敏樹、杉田義郎. メタボリックシンドローム・リスクファクターのなかで最も重要なものは腹部肥満である—炎症マーカーとIMTによる検討— 第4回高尿酸血漿・メタボリックシンドロームリサーチフォーラム(平成20年7月、大阪)

[図書](計4件)

1) 瀧原圭子. 形態学から重症心不全の予防と治療 北風政史編 中外医学社 pp. 21-26 (2009)

2) 瀧原圭子. 右心不全・肺性心 今日の治療指針 2011年版 医学書院 pp. 375-376 (2011)

3) 瀧原圭子. Emerging concepts and new therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension 「AHA ハイライト 2010」篠山重威編 協和企画 (2011)印刷中

4) 瀧原圭子. 新規開発中の内服薬 肺高血圧症診療マニュアル 伊藤 浩、松原広己編 南江堂 (2011)印刷中

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧原 圭子 (TAKIHARA KEIKO)
大阪大学・保健センター・教授
研究者番号: 70252640