

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 6日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590688

研究課題名（和文）

中年期男性の肥満の進展・体脂肪分布の変化と潜在性動脈硬化進展に関する日米比較研究

研究課題名（英文）

A comparison between Japanese men and US men with regard to change in abdominal adipose tissue and progression of subclinical atherosclerosis

研究代表者

門脇 崇 (KADOWAKI TAKASHI)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：30324578

研究成果の概要（和文）：本研究は、腹部肥満（いわゆる「中年太り」）、に注目し、Computed Tomography (CT)装置にて皮下脂肪・内臓脂肪面積を別々に定量化し、それらの経年的変化が動脈硬化およびその関連因子進展・変化とどのように関連しているか、さらには日米の一般住民（40歳代男性）で関連が異なるかを検討した。結果は、40歳代（中年期）男性の日米比較において、日本人の内臓脂肪量の変化は米国人に比べて、血糖、血圧、中性脂肪との関連がより強く、いわゆる腹部脂肪量のメタボリック症候群発症における影響が日本人のほうが米国白人より強い可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this longitudinal study focusing on abdominal fat among men aged 40-49 years (Japanese men in Japan and Caucasian men in US), we quantified areas of subcutaneous adipose tissue (SAT), and visceral adipose tissue (VAT), using computed tomography scan. We then studied how change in SAT/VAT was correlated with changes in cardiovascular risk factors. Change in VAT among Japanese men was generally more correlated with changes in glucose, blood pressure, and triglycerides, compared to Caucasian men in US. This (indirectly) suggests that influence of VAT on incidence metabolic risk factors and/or metabolic syndrome may be stronger in Japanese men than in Caucasian men.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学、健康科学

キーワード：潜在性動脈硬化、中年男性、メタボリックシンドローム、国際共同研究

1. 研究開始当初の背景

本邦における40歳代までの肥満者の割合は年齢を経るごとに上昇し、50歳代以降は横ばい傾向である。40～50歳代はいわゆる「中

年太り」が起こる年齢層であり、脳卒中や心筋梗塞といった重篤な動脈硬化性疾患の発症が増加しはじめる年齢層でもある。

米国人と比較すると日本人の肥満度は軽

度である。しかしながら、40歳代男性で腹部脂肪の分布を皮下脂肪と内臓脂肪に分けて、同じ程度の腹囲の集団を比較すると、米国白人よりも日本人の方が内臓脂肪の面積が大きいことが分かった。

近年、メタボリックシンドロームの重要性が認識され、内臓脂肪の機能についても次第に明らかにされているところであるが、日本人で内臓脂肪が蓄積されやすいことと、血糖・中性脂肪のレベルが高く、代謝的に脆弱であることが関連している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、腹部肥満（いわゆる「中年太り」）に注目し、動脈硬化進展度との関連を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

過去に無作為抽出で選ばれ、潜在性動脈硬化度および関連因子の精密検査を行った40歳代男性一般市民約300名を対象として、動脈硬化進展度および関連因子の追跡調査を行い、中年期の肥満の進展・腹部内臓脂肪分布・動脈硬化進展度・危険因子の関連を探索した。

調査内容は、国際共同研究として標準化された方法による身体計測（身長・体重・腹囲・腰囲・腹腔径）・血圧測定・空腹時血液検査・CT検査（冠動脈石灰化および腹部脂肪分布）・頸部エコー検査（頸動脈内膜中膜肥厚およびプラーク形成）・上下肢血圧比および脈波速度測定・歩数計による運動量調査・詳細な日常生活および既往歴・家族歴に関する問診である。

上記の各項目については、測定方法、測定機器、解析方法の国際標準化を出来る限り行った。また、血液検査については、採血後1時間以内に血清・血漿などを分離し、検体を冷凍保存し、単一検査室にて測定を行っている。

冠動脈石灰化の評価はピッツバーグ大学 (Cardiovascular Institute, University of Pittsburgh) におけるプロトコルに従って行った。ピッツバーグ大学にて標準化された読影法のトレーニングを受けた医師一名が行った。

プロトコルに従い、大動脈根部より心尖部までを3mm厚で連続単純CT画像を撮影した。AccuImage (AccuImage Diagnostic, San Francisco, California)のソフトウェアを用い、Agatston石灰化測定法を用いて、右冠動脈(Right coronary artery; RCA)、左冠動脈前下行枝(Left anterior descending coronary artery; LAD)、左冠動脈回旋枝(Left circumflex coronary artery; LCX)それぞれの石灰化をAgatston Scoreを用いて測定した(また同時に、Volume Scoreと石灰化の個数も計測した)。

単純CT画像のL4-5の断面を用い腹部脂肪面積を測定した。

日本における脂肪組織の評価では、CT値を-190から-30HUとし、その面積を、内臓脂肪、皮下脂肪それぞれに分けて測定した。SliceOmatic (SliceOmatic; Tomovision, Montreal, Canada)のソフトウェアを用い、トレーニングを受けた読影担当者が行った。

また、日米での脂肪組織の比較可能性を検討するために、同一画像を20例抽出し、両者の読影による相関を検討したところ、相関係数は内臓脂肪、皮下脂肪ともに約0.9と非常に高く、両者の比較可能性を強く支持する結果であった。

4. 研究成果

計493名のデータ（日本人250名、米国白人243名）を用いて解析を行った。

平均追跡期間は約5年。ベースラインの[日本人:米国人]は、年齢[45:45歳]、収縮期血圧[126:126mmHg]、BMI[23.8:27.8kg/m²]、血糖[107:101mg/dL]、総コレステロール[216:213mg/dL]、LDL-コレステロール(LDLC)[132:135mg/dL]、HDL-コレステロール(HDLC)[54:47mg/dL]、中性脂肪(中央値)[138:130mg/dL]、冠動脈石灰化指数(CACS, 中央値)[0:1]であった。

内臓脂肪・皮下脂肪の変化量とこれらの因子の変化を相関係数にて検討した。

日本人では、全般的に内臓脂肪のほうが皮下脂肪よりも、上記因子との相関が強い傾向にあった。一方、米国白人では、皮下脂肪のほうが内臓脂肪よりも各因子との相関が強い傾向が認められた。日米ともに強い相関(相関係数:日本人、米国白人)を示したものは内臓脂肪変化では、中性脂肪(0.36, 0.15)、総コレステロール(0.16, 0.16)の変化量であり、皮下脂肪変化量では、インスリン(0.13, 0.20)、中性脂肪(0.24, 0.24)、総コレステロール(0.18, 0.25)、HDL-コレステロール(0.19, 0.20)であった。また、米国白人では相関係数は高くなかった($p < 0.15$)だが、日本人において高かったものとしては、内臓脂肪変化量と収縮期血圧(0.29)、血糖(0.27)変化、および皮下脂肪量変化と血糖(0.18)があった。また、日本人、米国白人ともに冠動脈石灰化指数であるAgatston Scoreの変化は日米において、内臓・皮下いずれの脂肪の変化量とも有意な相関を認めなかった。

これらの結果は、40歳代(中年期)男性の日米比較において、日本人の内臓脂肪量の変化は米国人に比べて、血糖、血圧、中性脂肪との関連がより強く、いわゆる腹部脂肪量のメタボリック症候群発症における影響が日本人のほうが米国白人より強い可能性が示

唆された。

今回の検討結果は申請者らが進めてきた肝臓脂肪とメタボリック症候群との国際比較横断研究ともよく一致する。すなわち、CTによる肝臓組織に沈着した脂肪の評価では同程度のBMIレベルでは日系アメリカ人のほうが脂肪沈着の程度が強く (Obesity Research & Clinical Practice, Available online 18 December 2011)、これは日本人でも同様であった。また日本人のほうがBMI上昇毎の脂肪沈着の勾配が米国白人に比べて高く、日米両集団とも肝脂肪は中性脂肪、インスリン抵抗性指標、高感度 C-reactive protein といったメタボリック症候群関連因子との相関が認められた (Metabolism Clinical and Experimental 2009))。

今後の展望として、内臓脂肪・皮下脂肪のどちらがメタボリック症候群関連疾患及びその危険因子との関連が強いかを検討していく必要がある。その際に、年齢その他の交絡因子に影響をできるだけ取り除くためのより詳細な検討を要する。また、糖尿病や高血圧、ひいては循環器疾患発症との関連を検証することが長期的には重要な課題である。

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 3 件)

- ① El-Saed A, Curb JD, Kadowaki T, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Masaki K, Seto TB, Takamiya T, Choo J, Edmundowicz D, Evans RW, Fujiyoshi A, Nakamura Y, Miura K, Shin C, Kuller LH, Ueshima H, Sekikawa A. :The prevalence of aortic calcification in Japanese compared to white and Japanese-American middle-aged men is confounded by the amount of cigarette smoking. *Intern J Cardiol.* 2012 Jan10 (in press: PMID: 22240754)、査読有
- ② Lee S, Curb JD, Kadowaki T, Evans RW, Miura K, Takamiya T, Shin C, El-Saed A, Choo J, Fujiyoshi A, Otake T, Kadowaki S, Seto T, Masaki K, Edmundowicz D, Ueshima H, Kuller LH, Sekikawa A. Significant inverse associations of serum n-6 fatty acids with plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Br J Nutr.* 2012: 4; 567-72、査読有

- ③ Azumaa K, Curb JD, Kadowaki T, Ethnic difference in liver fat content: A cross-sectional observation among Japanese American in Hawaii, Japanese in Japan, and non-Hispanic whites in United States. *Obesity Research & Clinical Practice*, (in press) Available online 18 December 2011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2011.1>、査読有

[学会発表] (計 4 件)

- ① Sekikawa A, Kadowaki T, Ueshima H. et al. Incidence of coronary artery calcification and its association with eicosapentaenoic acids from the ERA JUMP Study 米国心臓病協会 (AHA) 循環器疫学学会 2012, 2012年3月24日, サンディエゴ、米国
- ② 藤吉朗、関川暁、門脇崇、上島弘嗣他 ERAJUMP リサーチグループ. 肥満と冠動脈石灰化の関連は日韓米4集団で異なるか: 国際横断研究 第22回日本疫学会学術総会 2012年1月27日 東京
- ③ 藤吉朗、関川暁、大久保孝義、三浦克之、門脇崇、上島弘嗣、他 ERAJUMP リサーチグループ. 上島弘嗣ほか「日米地域住民対象コホートにおける CT による冠動脈石灰化スコアの比較可能性検討」第47回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会 2011年6月3日 福岡
- ④ 藤吉朗、門脇崇、上島弘嗣他 ERAJUMP リサーチグループ. A Cross-Sectional Association of Visceral Adipose Tissue with Coronary Artery Calcification among White, Japanese-American, Japanese, and Korean Men: 米国心臓病協会 (AHA) 循環器疫学学会 2011, 2011年3月25日, アトランタ、米国

[図書]

[産業財産権]

○出願状況

○取得状況

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

門脇 崇 (KDWAKI TAKASHI)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：30324578

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：