

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500854

研究課題名(和文)メタボリックシンドローム予測因子としてのライフスタイルの重要性に関する検討

研究課題名(英文)Importance of life-style for the predictive risk of metabolic syndrome

研究代表者

瀧原 圭子 (Yamauchi-Takahara, Keiko)

大阪大学・保健センター・教授

研究者番号：70252640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究により蓄積された健診データをもとに、メタボリックシンドローム発症高リスク群のライフスタイルを明らかにしてきた。本研究では特に喫煙習慣に注目して解析を行った。喫煙者は非喫煙者と比較して炎症が遷延していること、女性喫煙者において観察期間中の頸動脈内膜中膜複合体厚の経年変化は有意に大きく、内臓脂肪面積も大きいことを見だし、男女別の健康被害への影響を初めて明らかにした。さらには喫煙習慣や睡眠、ストレス等の変化が、老化と関わるKlothoへの影響につき検討した。「老化・炎症」といった観点から喫煙の生活習慣病への関与を初めて明らかにし、禁煙が果たす疾病予防の科学的意義を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Smoking and metabolic syndrome are major public health problems in modern society and are important risk factors of cardiovascular disease. Smokers presented high IL-6 and CRP than never-smokers. For female smokers, visceral fat area was significantly high when compared to never-smokers. Smoking habit was considered as one of the important risk factors of visceral fat accumulation and progression of subclinical atherosclerosis in women. Serum levels of soluble Klotho (s-Klotho) were significantly higher in smokers than in never-smokers. s-Klotho was positively correlated with IL-6 and was associated with IL-6-related environmental stresses. Smoking affected the anti-inflammatory network and metabolic disorders. Acceleration of aging induced by smoking habit can be explained from two aspects, inflammation and metabolic disorders, associated with s-Klotho and FGF-21. The present data could provide new insights into the prevention of aging and aging-related diseases induced by smoking habit.

研究分野：循環器内科学

キーワード：生活習慣病 ライフスタイル 喫煙 炎症

1. 研究開始当初の背景

日本人の死因の中で、脳血管および心血管障害に基づく死亡者数が最も多く、厚生労働省は医療費削減を目的として、生活習慣病の予防を強く推奨する声明を 2005 年に発表した。また、本邦でもすべての年代においてライフスタイルに大きな変化が認められ、これらライフスタイルの変化が生活習慣病の増加に深く関わっている可能性が指摘されている。

申請者らは平成 18-19 年度 科学研究費 基盤研究 (C) により、健常人を対象とした解析において、メタボリックシンドローム予備軍では高感度 CRP (hs-CRP) や IL-6 などの炎症性サイトカインの血中レベルが上昇することを初めて報告し (*Circ J* 71: 1234, 2007)、メタボリックシンドローム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た (*Cardiovascular Diabetology* 6: 27, 2007)。さらに、平成 20-22 年度 科学研究費 基盤研究 (C) により、メタボリックシンドロームの基盤病態である動脈硬化の進展には、リスク因子の中でも特に腹部肥満の関与が強いこと、酸化ストレスも腹部肥満により増大することを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

喫煙と動脈硬化との関連性についてはかねてより指摘されているが、本研究において睡眠や食事などのライフスタイルの中で、特に喫煙習慣に注目して解析を行い、喫煙による健康障害を明らかにする。また、男女別に喫煙の影響について解析を行い、メタボリックシンドローム発症にかかわる喫煙の影響における性差の存在を明らかにすることを目的とする。

本研究結果により、生活習慣病予防へとながらライフスタイル改善に向けての指導方法において、男女別に予防法・生活指導法を確立する必要性を明確にし、男女それぞれにおける個別の禁煙指導の重要性を明らかにする。

3. 研究の方法

過去 5 年間および本研究課題実施期間の大阪大学職員定期健康診断受検者(約 6,000 名/年)

を対象とし、受検者のライフスタイルの間診および健診データをもとに解析を行う。経年的に得られた血液検査データ、アディポサイトカインの測定および頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT) を解析し、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、メタボリックシンドロームの古典的リスク因子、アディポサイトカイン、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 の変化に関して男女別に検討を加える。

4. 研究成果

男性喫煙者は非喫煙者と比較して有意に 2 年間の観察期間中の IMT の増加が大きく、過去喫煙者においても非喫煙者と比較して大きい傾向を認めた (図 1)。さらに、観察期間中の IMT の増加には、収縮期血圧、中性脂肪、HbA1c、LDL-コレステロールおよび喫煙が関与していたが、多変量解析により LDL-C と喫煙の強い関与が明らかとなった。また、観察期間中の IMT の増加程度においても、喫煙本数ではなく喫煙期間が関与していた。過去喫煙者において 10 年以上の禁煙期間で IMT の増加は低い傾向を認めたが、禁煙後 10 年未満と比較して有意ではなかった。

男性喫煙者は非喫煙者と比較して有意に血中 IL-6 および hs-CRP 値が高く、また過去喫煙者も非喫煙者と比較してこれらが高い傾向にあり、炎症が遷延している可能性が示唆された (図 2)。興味深いことに、喫煙本数ではなく喫煙期間が IL-6 および hs-CRP 値と相関することも明らかとなった。

以上の研究結果より、喫煙期間が動脈硬化進展に強く関係していることが初めて明らかとなり、より早期に禁煙指導に介入することが慢性炎症の持続といった観点より重要であると考えられた。

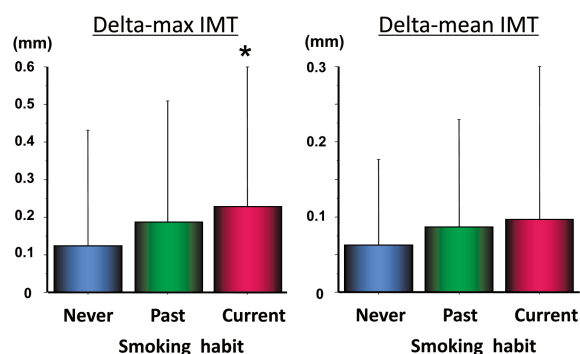


図 1. 観察期間中の IMT の変化
* < 0.05 vs never smoker

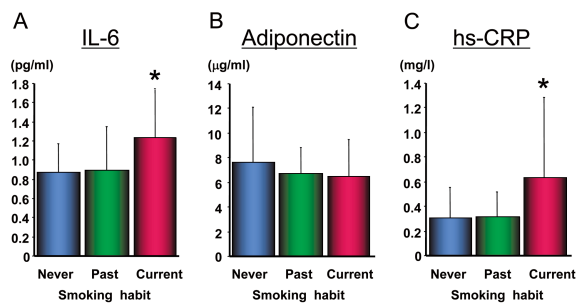


図2. 非喫煙者、過去喫煙者、喫煙者における血中サイトカインレベル * <0.05 vs never smoker

次に女性における喫煙の影響について解析を行った。平均年齢51歳の女性喫煙者においても非喫煙者と比較して有意に血中IL-6およびhs-CRP値が高く、観察期間中のIMTの経年変化は喫煙者において大きかった。また、男女ともに喫煙者は非喫煙者と比較して中性脂肪が高く、HDL-コレステロールが低かったが、興味深いことに女性喫煙者は非喫煙者と比較して有意に内臓脂肪面積(VFA)が大きくなっていった(表1)。男性喫煙者においても非喫煙者と比較してVFAが大きくなる傾向を認めたが、女性においてその差が顕著であった。さらに表2に示すように女性喫煙者におけるVFAは1日の喫煙本数やBrinkman指数とも正の相関を持つことも示された。

	All	Female		P value
		Smokers	Never-smokers	
n	477	55	107	
Age (years)	51.7±4.8	51.7±4.8	51.7±4.8	
BMI (kg/m ²)	22.9±3.0	21.8±3.8	21.0±2.3	0.16
WC (cm)	80.6±8.7	74.8±10.2	73.6±6.4	0.42
SBP (mmHg)	120±16	117±18	112±14	0.15
DBP (mmHg)	77±13	72±13	69±12	0.10
VFA (cm ²)	84.5±39.9	60.1±37.8	47.5±19.1	0.040
UA (mg/dl)	5.5±1.3	4.4±1.2	4.4±0.8	0.83
TG (mg/dl)	109±88	94±59	70±29	0.027
HDL-C (mg/dl)	60±15	63±15	70±14	0.005
LDL-C (mg/dl)	126±29	123±27	126±27	0.53
FPG (mg/dl)	90±12	86±10	84±6	0.47
HbA1c, %	5.1±0.4	5.2±0.4	5.1±0.3	0.049

表1. 女性喫煙者、非喫煙者における比較

	r	P value
Cigarettes per day	0.261	0.03
Brinkman index	0.223	0.042

表2. 女性喫煙者における内臓脂肪面積と喫煙量の相関

一般的に女性においては内臓脂肪に比べ皮下脂肪が多いことが知られているが、女性

喫煙者においては男性喫煙者には見られない内臓脂肪面積の増大を伴うことを初めて明らかにした。女性は男性よりも体内における脂肪の割合は高いが、分布様式は異なっている。女性は臀部、下腹、大腿など体の末梢に脂肪が蓄積しやすく、「皮下脂肪型」の脂肪蓄積様式である。一方、男性は体の中心に脂肪が蓄積するため「内臓脂肪型」の脂肪蓄積様式をとる。女性は閉経後、エストロゲン低下も伴うことから脂肪蓄積様式が「皮下脂肪型」から「内臓脂肪型」へと変化し、内臓脂肪が蓄積すると考えられている。

女性喫煙者・非喫煙者をそれぞれ閉経年齢の平均である50歳前と50歳以降の2つのグループにわけて詳細な検討を行ったところ、VFAの増加は内臓脂肪が増加しにくいと考えられる若年女性のグループで得に顕著に認められた。また、問診項目より内臓脂肪増加に影響を与えると考えられる運動習慣や食生活についても検討を行ったが、今回の対象者ではVFAとの相関関係は認められなかった。

以上の結果より、喫煙が女性において内臓脂肪を増加させる重要な因子であることが考えられた。喫煙は女性の閉経を早め、月経周期にも影響を及ぼす、またホルモン分泌にも影響を与えることが知られている。現在のところ、喫煙と血中エストロゲンについての直接的な関係は得られていないが、血中アンドロゲンとの関係については報告されており、今回の結果からも喫煙が性ホルモン分泌に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。

本課題研究では、炎症性サイトカインの解析から、喫煙習慣が慢性炎症に関わっていること、動脈硬化の進展に強く関与していることを明らかにした。また、メタボリックシンドローム発症にかかわる喫煙の影響における性差の存在を初めて明らかにした。内臓脂肪の増加は高血圧、脂質異常症、高血糖といった様々な生活習慣病と深く関わっている。喫煙習慣もメタボリックシンドロームと同様に心血管疾患の強力な危険因子として知られており、共に現代社会における主要な健康問題である。

さらには、本研究成果で明らかになったように、喫煙は女性において男性以上の健康障害をもたらす危険性が高い可能性がある。若い女性の喫煙者の増加は個人の喫煙年数が長期化することが考えられ、より健康障害が重篤となることも示唆される。これらの健康障害の多くは禁煙を行うことで改善することも示されており、特に若年女性の喫煙者が問題となっている

現在、積極的に女性の喫煙についての注意喚起や禁煙推進プログラムを進めていくべきであると考えられる。

本研究成果は、生活習慣病予防へとつながるライフスタイル改善に向けての指導方法において、男女別に予防法・生活指導法を確立する必要性を初めて明確にし、男女それぞれにおける個別の禁煙指導の重要性を示した。これまでの研究において、我々は男性と女性において動脈硬化発症機序に違いがあることを報告している。平成25年度に「健康日本21」が大幅改訂され、この中で禁煙がかなり重視されるとともに、近年若年女性の喫煙率が低下していないことも含め、今後の禁煙指導に対して重要な情報を提供すると思われる。

5. 主な発表論文等

① 雑誌論文 (計 38 件)

1) Smoking associates visceral fat accumulation especially in women. K. Nakanishi, M. Nishida, T. Ohama, T. Moriyama, K. Yamauchi-Takahara. *Circ J* **78**:1259-1263, 2014.

2) Gender differences in the relationship between blood pressure and body mass index during adolescence. N. Kawada, K. Nakanishi, T. Ohama, M. Nishida, K. Yamauchi-Takahara, T. Moriyama. *Obes Res Clin Pract* 2014 Jul 28. pii: S1871-403X(14)00508-0. doi: 10.1016/j.orcp.2014.07.001.

3) Myocardium-derived angiotensin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. Y. Arita, Y. Nakaoka, (16), K. Yamauchi-Takahara, Koh GY, N. Mochizuki, N. Takakura, Y. Sakata, JK. Yamashita, I. Komuro. *Nat Commun* 2014 Jul 29;5:4552. doi: 10.1038/ncomms5552.

4) Is there a sex difference in Japanese patients with heart failure? S. Suna, K. Yamauchi-Takahara. *Circ J* **78**:318-319, 2014.

5) Reference interval for the Apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals. D. Masuda, (4), K. Yamauchi-Takahara, T. Moriyama, N. Tada, S. Yamashita. *J Atheroscler Thromb* **21**:618-627, 2014.

6) 水田一郎、石金直美、竹中美佳子、工藤 喬、瀧原圭子。大阪大学におけるメンタルヘルスマネジメント 臨床検査学教育 **6**:7-12, 2014.

7) 瀧原圭子 大阪大学における喫煙対策 臨床検査学教育 **6**:1-6, 2014.

8) Anti-smoking declaration 2013. K. Saku, (4), K. Yamauchi-Takahara, J. Higaki, Y. Takahashi, H. Fujiwara. *Circ J* **77**:559-560, 2013.

9) Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. A. Kijima, (7), K. Yamauchi-Takahara, I. Katayama. *Allergol Int* **62**:105-112, 2013.

10) Disease-association analysis of an inflammation-related feedback loop. M. Murakami, D. Kamimura, (15), N. Miyasaka, K. Yamauchi-Takahara, T. Hirano. *Cell Reports* **3**:1-14, 2013.

11) Tocilizumab for the treatment of the patients with refractory Takayasu arteritis. Y. Nakaoka, (9), K. Yamauchi-Takahara, T. Tanaka, T. Kishimoto, I. Komuro. *Int Heart J* **54**: 405-411, 2013.

12) Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? Tsujimura A, Miyagawa Y, (7), K. Yamauchi-Takahara, Moriyama T, Nonomura N. *Urology* **82**:814-819, 2013.

13) The challenge of the “Estrogen Paradox” in pulmonary arterial hypertension. K. Yamauchi-Takahara, *Circ J* **77**:1992-1993, 2013.

14) Could reverse remodeling be a novel treatment goal of pulmonary hypertension? K. Yamauchi-Takahara, *J Cardiol Cases* **9**:177-178, 2013.

15) 瀧原圭子 心血管疾患における性差医療 心臓 **45**:1329-1333, 2013.

16) 瀧原圭子 : 循環器疾患における性差医療とわが国における現状 医事新報 No. 4655 pp. 23-28, 2013.

17) 室田浩之、木嶋暁子、松井佐起、瀧原圭子、片山一朗：特集 II アトピー性皮膚炎治療の新たな展開 汗とアトピー性皮膚炎 臨床免疫アレルギー科 2013.

18) Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. R. Yamamoto, (6), K. Yamauchi-Takahara, M. Nishida, H. Rakugi, Y. Isaka, T. Moriyama. *Am J of Kidney Dis* **59**:343-355, 2012.

19) Smoking promotes subclinical atherosclerosis

in apparent healthy men. S. Sanada, M. Nishida, K. Ishii, T. Moriyama, I. Komuro, K. Yamauchi-Takahara. *Circ J* **76**:2884-2891, 2012.

20) Effect of vasodilators in patient with pulmonary hypertension associated with hemolytic anemia. A. Yoshida, (4), K. Yamauchi-Takahara, I. Komuro. *J Cardiol Cases* **6**:e75-e77, 2012.

② 学会発表 (計 20 件)

1) 梅野有希、熊谷一代、(9)、瀧原圭子. 青年期における血圧と肥満度の関連性への性差の影響 ～大阪大学学生健康診断データより～ 第 52 回全国保健管理研究集会 (平成 26 年 9 月東京)

2) 壁下康信、(5)、工藤喬、瀧原圭子. 学生健康教育としてのがん・緩和ケア・サイコオンコロジー講義の有用性と課題について. 第 52 回全国保健管理研究集会 (平成 26 年 9 月東京)

3) 梅野有希、米田桃子、(8)、瀧原圭子. 大阪大学教職員における喫煙について～女性における喫煙の影響～第 51 回全国保健管理研究集会 (平成 25 年 10 月岐阜)

4) 村井教子、熊谷一代、(7)、瀧原圭子. 麻疹、風疹等各種ワクチン接種対象者の年次推移とワクチンによる抗体獲得率. 第 51 回全国保健管理研究集会 (平成 25 年 10 月岐阜)

5) 正木 豪、大谷朋仁、中岡良和、坂田泰史、南都伸介、瀧原圭子、小室一成. 毛細血管拡張症が後の顕在化してきた肺高血圧症の一例. 第 2 回日本肺循環学会学術集会 (平成 25 年 6 月東京)

6) Yamauchi-Takahara. Smoking duration governs subclinical atherosclerotic progression stronger than duration of smoking cessation in apparent healthy men. シンポジウム 第 77 回日本循環器学会学術集会 (平成 25 年 3 月横浜)

7) Nakaoka Y, Kataoka T, Takahara K, Shirai M, Komuro I. Blockade of Interleukin-6 (IL-6) signaling by anti-IL-6 receptor monoclonal antibody might be a promising therapeutic strategy for pulmonary arterial hypertension. シンポジウム 第 77 回日本循環器学会学術集会 (平成 25 年 3 月横浜)

8) Y. Arita, (8), K. Takihara, H Yamagishi, J. Yamashita, I. Komuro. Angiopoietin-1 Derived from Cardiomyocytes is Essential for Coronary Vein Formation through Attraction of Tie2-positive Endothelial Cells from Sinus Venosus. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (平成 25 年 3 月横浜)

9) T. Kataoka, (6), K. Takihara, M Shirai, I. Komuro. Blockade of Interleukin-6 Signaling might be a Promising Therapeutic Option for Pulmonary Arterial Hypertension via Regulating Macrophage Polarization. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (平成 25 年 3 月横浜)

10) Y. Nakaoka, (7), K. Yamauchi-Takahara, I. Komuro. Tocilizumab ameliorates vascular inflammation and clinical symptoms in patients with Takayasu arteritis refractory to glucocorticoids. ACC Annual Scientific Session (March 9-11, 2013, San Francisco)

11) 片岡崇弘、(5)、瀧原圭子、白井幹康、小室一成. 低素誘発性肺高血圧マウスに対する IL-6 受容体拮抗薬の発症抑制効果. 第 1 回日本肺循環学会学術集会 (平成 24 年 9 月東京)

12) 明石美智子、(7)、瀧原圭子. WEB 調査票システムの構築と学生健診への導入. 第 50 回全国保健管理研究集会 (平成 24 年 10 月神戸)

13) 林 ルミ、熊谷一代、(7)、瀧原圭子. 大阪大学における学生喫煙率の推移と課題. 第 50 回全国保健管理研究集会 (平成 24 年 10 月神戸)

14) 木嶋晶子、室田浩之、熊谷一代、瀧原圭子、片山一朗. 思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査. 第 50 回全国保健管理研究集会 (平成 24 年 10 月神戸)

15) Kataoka T, Nakaoka Y, (6), Takahara K, Shirai M, Komuro I. Blockade of Interleukin-6 (IL-6) signaling prevents hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice. 第 29 回国際心臓研究学会日本部会 (平成 24 年 10 月福岡)

16) 瀧原圭子. 心血管疾患における性差医療. 第 60 回日本心臓病学会学術集会 教育講演 (平成 24 年 9 月金沢)

③ 図書 (計 4 件)

1) 瀧原圭子. 高安動脈炎 今日の治療指針 2013 年版 私はこう治療している 医学書院 pp. 406-407, 2013.

2) 瀧原圭子. 特殊な疾患に伴う肺高血圧症 肺高血圧症の臨床 中西宣文編 医薬ジャーナル pp. 281-289, 2013.

3) 瀧原圭子. 膠原病・内分泌疾患に伴う心疾患 今日の治療指針 2012 年版 私はこう治療している 医学書院 pp. 379-380, 2012.

4) 瀧原圭子. 肺動脈性肺高血圧症 今日の循環器疾患治療指針 2012 年版 医学書院 pp. 824-825, 2012.

④ 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