

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19500597
 研究課題名（和文） 内臓脂肪測定と外因性リポ蛋白を指標とした生活習慣病ハイリスク群の抽出指導法の確立
 研究課題名（英文） A new health guidance and selection method for high risk group of lifestyle-related disease by means of visceral fat and exogenous lipoproteins
 研究代表者
 西田 誠 (NISHIDA MAKOTO)
 大阪大学・保健センター・准教授
 研究者番号：00379273

研究成果の概要：健診受診者で、腹囲は内臓脂肪面積と同程度に動脈硬化危険因子と相関した。そして腹部肥満が、頸動脈硬化(IMT)のリスクであることを示した。さらに経年的に増悪するIMTには、腹囲の変化が、他のリスク変化より重要であることを示し、保健指導の指標としての腹囲測定の有用性を示した。また外因性リポ蛋白マーカーであるアポB48はIMTとの相関はなかったが、内臓脂肪面積や生活習慣によく相関しており、さらなる検討に値する。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：内科，動脈硬化

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：内科，脂質，内臓脂肪，動脈硬化，健康診断

1. 研究開始当初の背景

高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の予後を規定する大きな要因は、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患発症である。したがって、一般健康診断後の保健指導の目標は、生活習慣病を予防することと同時に動脈硬化の進展を予防することにある。動脈硬化の危険因子は、血圧、血糖、コレステロールなどのリスクがよく知られ健診でもとりいれられている。しかしこれらリスクをもつものでも、動脈硬化が進展していない者も多い。近年、リスクの重なりにより飛躍的に動脈硬化性疾患が増加することに基づく、メタボリックシンドロームの概念が注目されている。この発症基盤にあると考えられるものが内

臓脂肪の蓄積である。内臓脂肪の蓄積が、生活習慣病の発症および、脂肪細胞から分泌される生理活性物質（アディポサイトカイン）の分泌異常をもたらす直接動脈硬化性疾患の発症に関わることが明らかにされている。そこで我々は、内臓脂肪蓄積に基づく生活習慣病ハイリスク集団において、このアディポサイトカインの測定により、さらなる動脈硬化進展のリスク予測が可能になると考え研究を行ってきた。また、今回の研究ではもうひとつの新たな動脈硬化のリスクとして食後高脂血症にも注目した。空腹時は正脂血症であっても食後の外因性リポ蛋白の代謝が遅延し、動脈硬化惹起性のレムナントリポ蛋白がうっ滞する状態である。少数例について

は、脂肪負荷試験により食後高脂血症と動脈硬化の関連は明らかにされている。我々は、外因性リポ蛋白の代謝のキーとなるアポB 48の測定系開発に成功し、空腹時採血でのアポB 48値が食後高脂血症のマーカーとなりうることを示している。

2. 研究の目的

本研究は、一般健康診断対象者から、腹囲より正確と考えられる内臓脂肪面積測定に基づき生活習慣病のハイリスク集団を抽出。また内臓脂肪蓄積から動脈硬化をきたす新たな因子として、アディポサイトカインおよび食後高脂血症の指標であるアポB 48の頸動脈における動脈硬化形成への関与を評価する。そして抽出された動脈硬化進展ハイリスク集団に対する保健指導を通じてこれら新たな因子の変化を明らかにし、将来的により効率的な動脈硬化性疾患抑制のための保健指導の確立をめざすものである。

3. 研究の方法

(1) 対象および測定項目：大阪大学一般健診の対象者約7000名に、以下項目を実施。

①身体計測

身長、体重、BMI、血圧、立位自然呼吸時の臍レベルでの腹囲を計測。

②生活習慣病関連アンケート

健診に一般的に用いられる自覚症状、既往歴の問診のほか、体重変化、家族歴、運動習慣、食生活に関する事項。

③内臓脂肪面積の測定

新たに開発された簡易内臓脂肪面積計測装置は、CTとの比較により、その正確性、再現性などが確認されている(Ryo M, Nishida M, et al. Diabetes Care. 28:451, 2005)。電極が装着されたベルトを腹部に巻きつけ各電極のインピーダンスから内臓脂肪面積を測定。

④頸動脈内中膜厚(IMT)の測定

超音波診断装置(8.8MHzのプロープ)と頸動脈内中膜厚自動解析ソフトを用いる。動脈硬化の程度を健診レベルでも用いることができる一番鋭敏な方法として実施。尚、動脈硬化の指標として脈波(PWV)も測定。

⑤アディポサイトカイン、アポB48の測定

健診時の余剰血清を、本人の同意のもとで凍結保存。(同意取得は90%程度得られている)測定対象は(1)から(4)の項目および健診の血液データにより選別を行った。

現在、アディポサイトカインのなかで、インスリン抵抗性および動脈硬化との関係が最も深いと考えられているアディポネクチン(Arita Y, Nishida M, et al. BBRC 257:79, 1999)、動脈硬化性疾患の新しいリスクとして確立されてきた高感度CRPおよびIL-6、アディポネクチンにより誘導される可能性の

ある抗炎症性サイトカインIL-10をELISAで測定。アポB 48は、特異的モノクローナル抗体によるELISA測定系(Sakai N, Yamashita S, et al. J Lipid Res 44:1256, 2003)によって測定。

(2) 横断的解析

内臓脂肪面積、腹囲、アディポサイトカイン、アポB 48の相互の関連を調べるとともに、IMTとの関連を検討する。

(3) 経時的解析

IMTを経年的に測定した例につき、その増悪に関与する因子を調べる。

(4) 保健指導への応用

健診での脂質異常者30名に対し生活習慣への介入を行い、各因子の変化を検討した。

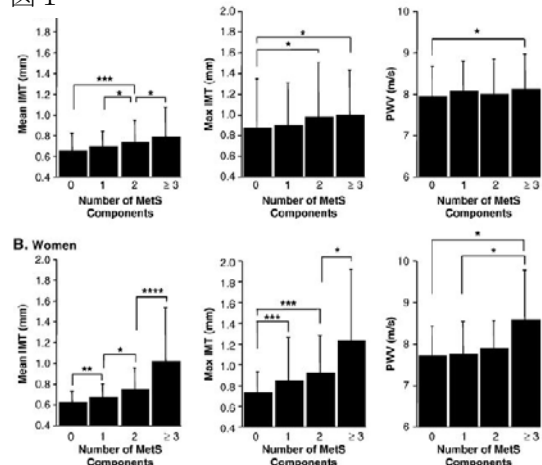
4. 研究成果

(1) 横断的検討

①内臓脂肪面積を測定した男女あわせ3281名において、腹囲がBMIより良く、また内臓脂肪面積と遜色なく各動脈硬化危険因子との相関を示すことを確認した。

②腹部肥満を必須条件とした動脈硬化危険因子の集積が、早期動脈硬化の程度に関連することを示し(図1)、アディポサイトカインの一種と考えられる低レベルの炎症性サイトカインやアディポネクチンも早期動脈硬化の指標と相関する(表1)ことを報告した(発表論文③)。

図1



腹部肥満に基づく、低レベル炎症を含めた危険因子の重複が、早期動脈硬化に関連すると推察された。

③アディポネクチンによって誘導されることが知られている抗炎症性サイトカインの

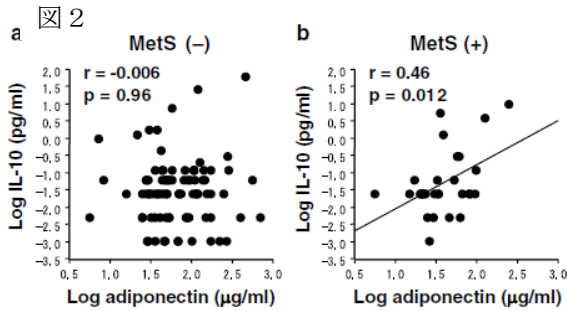
表 1

Correlation of vascular measurements with IL-6, adiponectin and hs-CRP

		log IL-6		log adiponectin		log hs-CRP	
		Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p	Correlation coefficient	p
Mean IMT	Men	0.213	0.008	-0.199	0.013	0.076	0.35
	Women	0.041	0.69	0.111	0.27	-0.030	0.77
Max IMT	Men	0.185	0.02	-0.075	0.36	0.096	0.24
	Women	-0.019	0.85	0.110	0.28	-0.024	0.81
PWV	Men	0.288	0.0003	-0.030	0.71	0.135	0.10
	Women	0.090	0.37	-0.003	0.98	0.025	0.81

IMT: intima-media thickness, PWV: pulse wave velocity. Values in bold: $p < 0.05$.

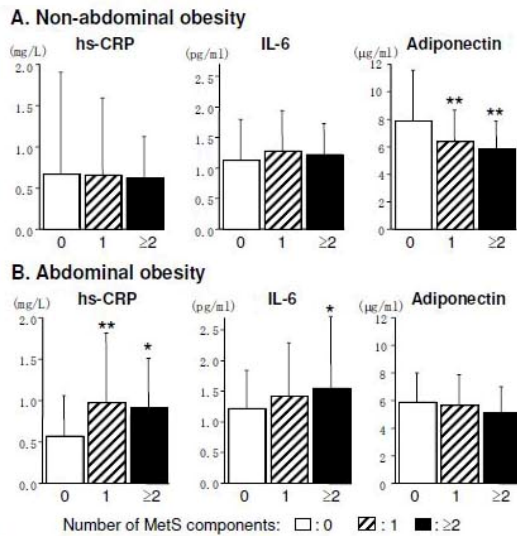
IL-10 が、メタボリックシンドロームの群でのみ、アディポネクチンとの相関が見られること (図 2) を報告した (発表論文②)。



腹部肥満に基づくメタボリックシンドロームでは、サイトカインネットワークの変化が生じていると推察された。

④危険因子の集簇にともなうサイトカインの変化が、腹部肥満の有無で異なることを実際に示し (図 3) 報告した (発表論文①)。

図 3



腹部肥満は低レベルの炎症が惹起されやすい状態であると推察された。

⑤男女あわせ 438 例でアポ B 4 8 を測定。今回健常人の平均値が、 $3.3 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ との結

果を得た。IMT との相関係数は 0.041 で関連は認めなかった。

しかし、アポ B 4 8 は、BMI や腹囲よりも内臓脂肪面積に強く関連することを見いだした (表 2)。また内因性の脂質異常のマーカーである RLP とも強く関連するが、LDL-C とは関連がなかった。

表 2 B48 との相関係数

BMI	Waist	VisceralFat	RLP	LDL-C
0.236	0.247	0.269	0.839	0.084

また生活習慣では、男女とも喫煙者、常時飲酒者で有意にアポ B 4 8 濃度が高値であった。

(2) 経時的検討。

平均 2 年観察した初期動脈硬化の進展を予測する因子を明らかにした。さらに動脈硬化危険因子の変化より腹囲の変化が初期動脈硬化の進展に重要であることを示した (図 4、5)。

図 4

Correlation Coefficients between Change in IMT and Change in Risk Factors

Change of Risk Factor	Change of Max IMT		Change of Mean IMT	
	r	p	r	p
Δ BMI	0.075	0.084	0.105	0.017
Δ Waist	0.099	0.023	0.065	0.14
Δ SBP	-0.015	0.74	0.006	0.89
Δ DBP	-0.034	0.44	-0.015	0.74
Δ UA	-0.063	0.15	-0.016	0.72
Δ TC	0.012	0.78	-0.062	0.16
Δ TG	-0.041	0.35	-0.063	0.15
Δ HDL-C	-0.029	0.51	0.016	0.72
Δ FPG	0.050	0.25	0.000	0.99
Δ HbA1c	0.037	0.4	0.023	0.59

n = 543

また男性 1800 名の平均 20 ヶ月観察で、腹囲の増減がメタボリックシンドローム危険因子の変化に重要であることを明らかにした。さらに生活習慣も早期動脈硬化の進展に有意に関連していることを示した (図 6)。

(以上は日本循環器学会で報告)

図 5

Relation between Change of IMT and Change of Adiposity

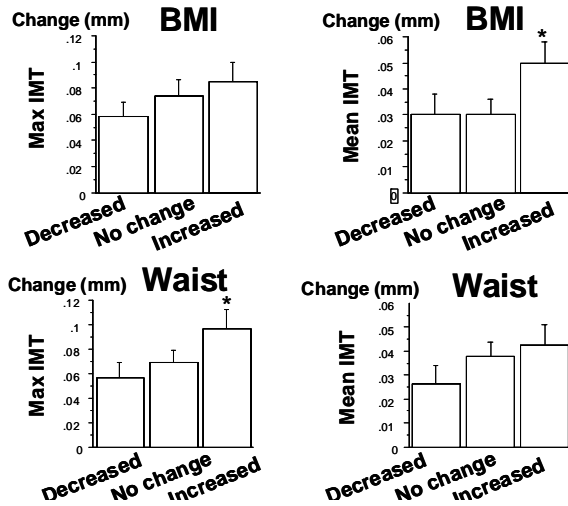


図 6

Correlation Coefficients between Change of IMT and Life Style Score

Life Style	Change of Max IMT		Change of Mean IMT	
	r	p	r	p
Smoking	0.271	0.012	0.330	0.0019
Alcohol	0.167	0.13	0.242	0.025
Stress	0.243	0.024	0.185	0.091
Sleep	-0.006	0.95	0.001	0.98

(3) 保健指導への応用。

健診での脂質異常者約 30 名に対し生活習慣への介入を行い、アポ B 4 8 が生活習慣に反応することを確認しはじめている。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 横断的研究では、十分に多くの対象者のデータを得ることができており、それに基づき解析がほぼ終了している。今後は、新たな動脈硬化や生活習慣病の関連物質（酸化ストレス等を含む）の測定を開始し、よりよいマーカーを検索する。

(2) 経時的研究では、2年という短い期間のため、進行に長期間かかる動脈硬化(IMT)を指標にしたデータは、有意な結果がでることは少なかったが、内臓脂肪、腹囲の増減で、メタボリックシンドロームの危険因子が増減し、早期動脈硬化の進行に有意に影響を与えることを示せたことは、今後の保健指導に

にとって重要なことと考える。今後、5年をめぐりに経過観察機関をのばし、アポ B 4 8 を含め動脈硬化進展との関連を再検討する。

(3) 保健指導への応用については、対象者を増やしていき、上記自然経過観察群との比較を行っていく。

以上、将来的により効率的な動脈硬化性疾患抑制のための保健指導が確立されていくと考える。

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)

①Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory network in apparently healthy Japanese men. *Cardiovasc Diabetol.* 6(1):27, 2007. 査読有

②Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J.* 71(8):1234-1238, 2007. 査読有

③Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 384(1-2):99-104, 2007. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

①Nishida M, Progression of Subclinical Atherosclerosis Associates with Visceral Fat Accumulation and Lifestyle. 第 72 回日本循環器学会, 2009 年 3 月 20 日, 大阪

②Nishida M, Atherosclerosis Associates not with Increase of Risk Factors but with Change of Adiposity. 第 71 回日本循環器学会, 2008 年 3 月 30 日, 福岡

③Nishida M, Abdominal Obesity with Inflammation Associates Progression of Metabolic Syndrome Components. 第 71 回日本循環器学会, 2008 年 3 月 29 日, 福岡

④Nishida M, CRP and Abdominal Obesity Predict Atherosclerosis -Gender Difference in Atherogenesis-. 第 71 回日本循環器学会, 2008 年 3 月 28 日, 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 誠 (NISHIDA MAKOTO)
大阪大学・保健センター・准教授
研究者番号：00379273

(2) 研究分担者

山下 静也 (YAMASHITA SHIZUYA)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60243242