

平成 23年 5月 1日現在

研究種目： 基盤研究(C)
 研究期間： 2007 ~ 2009
 課題番号： 19590626
 研究課題名（和文） 健常成人集団で腹部脂肪蓄積が血管内皮機能に及ぼす影響の分析化学的・生理学的評価
 研究課題名（英文） Biochemical and physiological analysis of the effects of abdominal fat accumulation on vascular endothelial function among healthy populations
 研究代表者
 近藤 高明 (Kondo Takaaki)
 名古屋大学・医学部（保健学科）・教授
 研究者番号：00195900

研究成果の概要（和文）：一般健常成人集団において、腹部脂肪の蓄積は酸化ストレス指標の増加や抗酸化微量栄養素の減少をもたらすことが明らかとなった。しかしながら血管反応性については個人内日内変動や個人間変動が大きいいため、腹部脂肪蓄積が内皮機能に与える影響を検出するには対象者数の増加や、ハイリスク集団の取り込みが必要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：Abdominal fat accumulation was associated with an increase in the serum levels of oxidative stress markers or decline in the antioxidative micronutrient levels. Due to a great intra- and inter-individual variability of the vasculo-endothelial responses, however, incorporation of a larger number of subjects or high-risk population seems to be required to determine the influence of abdominal fat accumulation on the endothelial function.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：酸化ストレス、血管内皮機能、内臓脂肪

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームにみられる腹部脂肪蓄積の健康影響については、生活習慣病の発症リスク要因として広く認知されてきている。したがって生活習慣病の初期段階での予防にむけて、健常者集団での腹部脂肪蓄積のリスク評価を行うことで、早期からのメタボリックシンドローム第一次予防活動

の意義を明らかにすることが可能となる。

2. 研究の目的

一般健常者成人で、腹部脂肪蓄積と酸化ストレス指標、抗酸化栄養素、血管内皮機能との関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

対象集団は北海道八雲町で8月下旬に地域住民を対象に実施している健診参加者のうち、同意が得られた約550名である。本研究では酸化ストレス指標として、血中一酸化窒素代謝産物(NO_x)と8-iso-prostaglandin F_2 (PGF $_2$)を市販のキットを用いて測定した。抗酸化栄養素としては血清中の各種 carotenoid (zeaxanthin, canthaxanthin, -cryptoxanthin, lycopene, -carotene, -carotene)と retinol, -tocopherol, -tocopherol を、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。また多価不飽和脂肪酸のうちn-3系脂肪酸には動脈硬化予防効果があることが知られており、メタボリックシンドロームとの関連性も考えられるので、血清脂肪酸(パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHA、イワシ酸(clupanodonic acid))の測定も行った。脂肪酸の測定にはmethylation kitを用いてメチル化した後、ガスクロマトグラフィーによる定量を行った。なお食事摂取との関連も明らかにするため食事摂取頻度調査も実施し、脂肪酸摂取量を回帰式によりエネルギー補正值による推定値を算出した。

生理的血管内皮機能測定にはストレンゲージプレスマグラフィ(SGP)を用いた。測定ではまず60mmHgまでカフを急速加圧し、8秒後に解除しその後7秒間に血流量変化(%/分)を記録するというサイクルを3回繰り返す、その平均を前値とした。前値測定後に1分間の安静時間をさき、被検者の最高血圧+30mmHgまでカフを急速加圧し、3分間の虚血状態を維持した。虚血状態を解除後、前値測定と同じ手順で15秒間隔での血流量変化の測定サイクルを7回繰り返す、そのデータをWindows XP上での解析ソフトNIVP(Noninvasive Vascular Program)3を用いて記録した。

4. 研究成果

表：腹囲(AC)と8-iso-PGF $_2$ との関連性(一般線形回帰モデルによる回帰係数)

Variables	Standardized coefficient ($\times 10^{-3}$)	
	model-1	model-2
<i>Men</i> $n = 175$		
AC	4.0	6.7
AC-to-hip ratio	5.5	5.4
AC-to-stature ratio	19.0	58.3
<i>Women</i> $n = 339$		
AC	-0.024	22.6*
AC-to-hip ratio	8.5	19.7*
AC-to-stature ratio	0.30	38.3*

model-1: adjusted for age, present history of chronic disease under treatment, and smoking status
model-2: model-1+ BMI

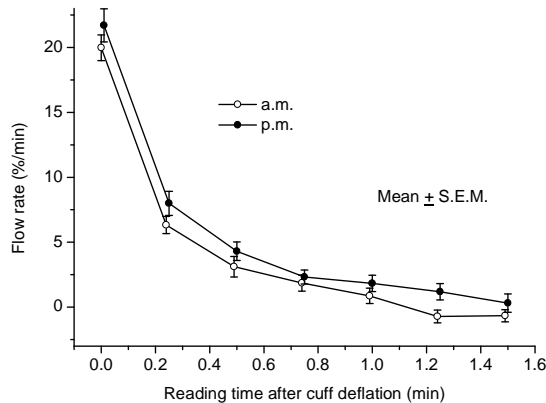
メタボリックシンドロームの構成要素との関連性では、女性で低HDLコレステロール血症がある場合に有意に8-iso-PGF $_2$ が低値であったが、それ以外のメタボリックシンドローム要素と有意な関連性はなかった。また男性では治療中の慢性疾患を有することが高値の8-iso-PGF $_2$ と有意に関連していた。閉経の有無は8-iso-PGF $_2$ と関連性を示さなかった。腹部脂肪蓄積との関連で、男性はいずれの指標も有意な関連性を示さず、喫煙状況別の分析も同様であった。これに対し女性では腹部脂肪蓄積指標値と8-iso-PGF $_2$ はBMIとは独立して有意な正の関連性がみられ、喫煙状況別解析では非喫煙群でのみ、その関連性が有意であった。

次いで抗酸化微量栄養素との関係に注目すると、男性ではメタボリックシンドロームのリスクを有する群が健常群よりもカロテノイドが低かったが、PGF $_2$ は両群間で有意差が見られなかった。しかしメタボリックシンドロームリスク数増加に伴いPGF $_2$ は有意に上昇した。この結果から、メタボリックシンドロームリスクが重積するほど酸化ストレスの産生が亢進して、増加した酸化ストレスを除去するためにカロテノイドの体内消費が増大し、血中濃度が減少した可能性が示唆される。女性では、カロテノイドとメタボリックシンドロームリスクとの関連がほとんど検出されない結果となった。

各脂肪酸の推定摂取量と血清脂肪酸割合の相関は、男女ともにみられなかったが、n-6/n-3比では有意な相関がみられた。男女ともに、メタボリックシンドローム要素の集積に伴いパルミチン酸の有意な増加傾向がみられた。また、リノール酸、n-6PUFAでは有意な減少傾向がみられた。男性では、n-6/n-3比、多価不飽和脂肪酸で減少傾向がみられた。オレイン酸、EPA、DHA、n-3系多価不飽和脂肪酸は集積数における群間に有意差がみられたが、傾向は示さなかった($p=0.131$)。逆に飽和脂肪酸では群間に有意差はみられなかったが($p=0.055$)、メタボリックシンドローム要素の集積に伴う上昇傾向はみられた。女性ではn-6/n-3比で群間に有意な差はみられなかったが、メタボリックシンドロームの集積と負の関連傾向を示した。本研究ではn-3系多価不飽和脂肪酸が、内臓脂肪の蓄積と関連するという結果は得られなかったが、対象者が一地域で生活習慣が近似した集団からのものであることも影響していると考えられる。

これに対し、低度炎症マーカーである高感度

CRP と血清脂肪酸構成割合との解析結果によれば、n-3 系多価不飽和脂肪酸構成割合は炎症の低度と逆相関しており、n-3 系脂肪酸には炎症抑制効果があることが示唆された。



図：虚血状態解放後の血流速度の経時的変化 (n=10)

次いで SPG の変動要因を明らかにするため、20 歳代の健康成人 10 人を被検者に、SPQ (EC6, D.E. Hokanson) を用いて、ひとりあたり午前と午後の繰り返し測定を、3 日間反覆した。その結果、日内変動と個人間変動は有意に大きいことが明らかになった。しかし健診受診者を対象に実施した結果では、SPG と腹部脂肪蓄積との関連性は有意ではなかった。腹部脂肪の蓄積は生理的な血管内皮機能の指標には反映されにくい可能性が示唆された。

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 9 件)

1. Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, Tamakoshi K, Kondo T, Suzuki S, Yagyu K, Kikuchi S for the JACC Study Group. Body mass index and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Obesity* 査読有 2010; 18(2): 362-369.

2. Kondo T, Yamada C, Furuta T, Yoshitake J, Shirotori A, Okada Y, Kimata A, Yamamoto K, Ueyama J, Sakakibara H, Fukaya Y. Measurement of forearm blood flow of healthy young men and women using strain-gauge plethysmography. *Bull Aichi Bunkyo Women's Coll* 査読有 2010; 31: 27-34.

3. Kondo T, Abe M, Ueyama J, Kimata A, Yamamoto K, Hori Y. Use of waist

circumference and ultrasonographic assessment of abdominal fat distribution in predicting metabolic risk factors in healthy Japanese adults. *J Physiol Anthropol* 査読有 2009; 28: 7-14.

4. Kondo T, Kimata A, Yamamoto K, Ueyama S, Ueyama J, Yatsuya H, Tamakoshi K, Hori Y. Multilevel analyses of effects of variation in body mass index on serum lipid concentrations in middle-aged Japanese men. *Nagoya J Med Sci* 査読有 2009; 71: 19-28.

5. Kondo T, Kimata A, Yamamoto K, Ueyama S, Ueyama J, Hori Y. Effects of short-term variation in body mass index on blood pressure in middle-aged Japanese male workers. *J Health Sci* 査読有 2009; 55: 62-71.

6. Ueyama J, Kondo T, Imai R, Kimata A, Yamamoto K, Suzuki K, Inoue T, Ito Y, Miyamoto K, Hasegawa T, Hamajima N. Association of serum NO_x level with clustering of metabolic syndrome components in middle-aged and elderly general population in Japan. *Environ Health Prev Med* 査読有 2008; 13: 36-42.

7. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A, and the JACC Study Group. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 査読有 2007; 194: 415-420.

8. Yamamoto K, Kondo T, Kimata A, Ueyama J, Shirotori A, Okada Y, Sakui D, Nakashima M, Yamada S. Lack of effect of aerobic physical exercise on endothelium-derived nitric oxide concentrations in healthy young subjects. *Nagoya J Med Sci* 査読有 2007; 69: 167-172.

9. Kondo T, Hamajima N, Nishio K, Ishida Y, Imai R, Ueyama J, Torita S, Kasai Y, Yamamoto R, Suzuki K, Ito Y. Association of a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene with whole blood polyamine concentrations in a non-smoking healthy population. *J Health Sci* 査読有 2007; 53: 406-412.

〔学会発表〕(計5件)

1. 近藤高明, 上山純, 木全明子, 山本佳那実, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 浜島信之, 長谷川幸治, 健常成人集団における血清8-iso-PGF₂と骨密度との関連. 第79回日本衛生学会総会, 2009年3月30日(東京)

2. 山本佳那実, 近藤高明, 木全明子, 高木健次. 男性健常成人集団における血中polyamine値の分布とmetabolic risk factorとの関連性. 第78回日本衛生学会総会. 2008年3月29日(熊本)

3. 近藤高明, 上山純, 吉武順子, 木全明子, 山本佳那実, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 浜島信之. 健常成人集団での CETP Taq1B 遺伝多型と血管内皮由来 NO 濃度との関連性. 2008年3月29日(熊本)

4. 近藤高明, 堀容子, 玉腰浩司, 八谷寛, 豊嶋英明. 健常成人男性集団で体重が血圧値にあたえる影響 - 経年的測定データの多重レベル解析. 第66回日本公衆衛生学会総会. 2007年10月23日(松山)

5. 上山純, 近藤高明, 今井亮太, 鈴木康司, 井上孝, 伊藤宜則, 宮本謙一, 長谷川高明, 濱島信之. 一般中高年集団を対象としたメタボリック症候群の危険因子と血中一酸化窒素代謝産物の解析. 第77回日本衛生学会総会, 2007年4月1日(大阪)

〔その他〕

ホームページ等

<http://homepage2.nifty.com/takaaki/environ.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 高明 (Kondo Takaaki)
名古屋大学・医学部(保健学科)・教授
研究者番号: 00195900

(2) 研究分担者

上山 純 (Ueyama Jun)
名古屋大学・医学部(保健学科)・准教授
研究者番号: 00397465

(3) 連携研究者 なし