

平成 22 年 4 月 26 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19590655  
 研究課題名（和文）動脈硬化予防のための日米住民のアディポサイトカイン濃度と摂取栄養素に関する研究  
 研究課題名（英文）A study of adipocytokines and nutritional in Japanese-Americans in Hawaii and Japanese in Japan for prevention of atherosclerosis

研究代表者  
 中村 保幸（NAKAMURA YASUYUKI）  
 京都女子大学・家政学部・教授  
 研究者番号：20144371

研究成果の概要（和文）：両地域の血清アディポサイトカインの濃度差は男性では BMI、運動量の違いによって説明可能であった。一方、女性においてはこれらのみでは説明できず、タンパク質、n-3 多価不飽和脂肪酸、アルコール、食物繊維、および鉄分の摂取量差により説明可能となった。またレプチンは肥満により誘導される血圧上昇の重要な一介在因子であると想定された。さらに肥満にはレプチンを介する以外の血圧上昇作用があることが判明した。

研究成果の概要（英文）：Differences in adipocytokines between Japanese in Japan and Japanese in Hawaii were largely related to differences in BMI and physical activity in men. In women, specific dietary factors (protein, n-3 PUFA, iron, fiber, alcohol) played some roles in addition.

BMI and log-leptin related significantly and independently to SBP and DBP. These findings are concordant with the inference that leptin is an independent mediator for obesity related adverse BP levels

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：循環器疾患の疫学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生・健康科学

キーワード：動脈硬化・アディポネクチン・レプチン・栄養疫学・国際共同研究

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 脳卒中や虚血性心疾患などの循環器疾患罹患者を減少させ、壮年期から老年期にかけての死亡や日常生活動作における自立機能低下の予防を効果的かつ効率的に行うこと

が求められている。従来、循環器疾患の重要な危険因子として高コレステロール血症、高血圧が指摘されているが、最近糖代謝異常、肥満、高脂血症、高血圧が一個人に集積する状態、すなわちメタボリックシンドロームが

動脈硬化性疾患の重大な危険因子であると認識されるようになってきた。メタボリックシンドロームの動脈硬化進展に関与するサイトカインとしてアディポネクチンとレプチンの2つのアディポサイトカインの役割が最近注目されている。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、動脈硬化に対して抑制的な作用をしていると考えられるが、肥満によりアディポネクチンは分泌が低下する。レプチンも脂肪細胞から分泌され、視床下部に作用して節食抑制とエネルギー代謝亢進をもたらす。肥満を抑制する。さらにレプチンは糖代謝・インシュリン感受性亢進、血圧上昇を来すが、肥満者においては血中レプチン濃度が上昇するにもかかわらず肥満は改善しないため、レプチン抵抗性状態とされる。しかし肥満における高レプチン血症は交感神経亢進を介しての昇圧を来すことにおいては十分に作用し、動脈硬化が進展する一役を担う。つまり肥満ではレプチンの抗肥満作用は抵抗性であるが、昇圧作用・動脈効果促進に関しては感受性があるので、選択的レプチン抵抗性と考えられる。

(2) われわれは栄養と血圧に関する国際共同研究 INTERMAP の副研究として日本人と日系ハワイ人のランダムサンプルを対象として 1997-98 年に実施された INTERLIPID 研究の既存データからメタボリックシンドロームの有病率を算出し、さらに凍結保存血清を用いて新たにアディポネクチンとレプチンを測定した。年齢には差がない日本住民 259 人 (男 130 人、女 129 人)、ハワイ在住日系米人 267 人 (男 136 人、女 131 人) を対象とした結果、平均 BMI は男女とも日系米人で高く、同一診断基準を用いたメタボリックシンドロームの有病率も男女とも日系米人で高かった。また血清アディポネクチン濃度は男女とも日系米人で低かった。アディポネクチン濃度の差は肥満係数 BMI の差では説明不能であった。また血清レプチン濃度は男女とも日系米人で有意に高く、これも BMI の差では説明不能である。

(3) 同一遺伝背景をもつが暴露環境要因が長期に亘って異なる 2 集団において動脈硬化進展に関与するアディポサイトカイン濃度が有意に異なり、BMI ではその差の説明がつかない理由を環境因子の差に求める必要があった。栄養と血圧に関する国際共同研究 INTERMAP の副研究 INTERLIPID の優れた主な特徴は 4 回の 24 時間思い出し法による詳細な栄養調査にある。これまでの研究で日本とハワイの日本人の摂取栄養素は大いに異なり、このことが両地域の血清 HDL コレステロール値の差を説明して来た。さらに血清フィブリノーゲンの差も説明して来た。本研究では日本住民とハワイ在住日系米人の血清アディポサイトカイン濃度の差が 2 地

域住民の摂取栄養素の違いによって説明できないかを検討する必要があった。

(4) また肥満は心血管疾患発症と死亡を増加させるが、少なくとも一部に肥満による血圧上昇が関与している。動物実験ではレプチンと血圧の関連は明確に示されているが、ヒトでの検討では結果に不整合があった。この点を解明することが必要であった。

## 2. 研究の目的

BMI の差では日本住民と日系米人の血清アディポサイトカイン濃度の差が説明不能である点を両地域の主要栄養素および必要により微量栄養素の摂取量の差で説明可能かを解析することになった。さらに肥満が高血圧を来す際のレプチンの関与について検討することになった。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究組織の確定

INTERMAP 研究は中年以上の多くの有病者がある高血圧の病因に関する食事要因、とくに主要栄養素の役割に関する基礎栄養疫学研究で、4 カ国 (日本、米国、中国、英国) の 40-59 歳の男女 5,200 人を対象とした。総括研究代表者はシカゴ市在住の Jeremiah Stamler 博士である。INTERMAP の副研究である INTERLIPID 研究は INTERMAP 研究のうちハワイの 1 研究施設と日本の 4 研究施設が参加し、採血を検査項目に加えた。INTERLIPID 研究の日本側の総括研究代表者は上島弘嗣博士 (本研究分担者の一人)、ハワイの総括研究代表者 David J Curb 博士である。国際共同研究の性格上、本研究では複数の海外共同研究者を含める。このためまず研究組織の確定を行った。

### (2) データセットの統合・確定

ランダムサンプル日本住民 259 人 (男 130 人、女 129 人)、ハワイ在住日系米人 267 人 (男 136 人、女 131 人) を対象とした INTERMAP 研究方式の栄養調査、生活習慣のデータ収集はすでに終了し、凍結血清を融解してアディポネクチンとレプチンの測定はすでに完了していた。両データセットの統合を初年度に行い、統計解析を開始できるようにした。

### (3) 統計解析

平成 19 年度はアディポネクチンについて解析する。従属変数としてアディポネクチン、独立調整因子として地域、男女、運動時間、喫煙、飲酒、年齢、BMI の他、摂取総熱量で調整した主要栄養素摂取量、微量栄養素摂取量を用いる。調整因子を追加することによって地域差を消失させるのに有効な因子を探索した。

解析方法として多重回帰分析を用いる。調

整因子として地域、男女、運動時間、喫煙、飲酒、年齢、BMI の他、摂取総熱量で調整した主要栄養素摂取量、微量栄養素摂取量を用いる。調整因子を追加することによって地域差を消失させるのに有力な因子を探索した。初年度はアディポネクチン濃度の差に主眼をおいて解析する。次年度はレプチン濃度の差に主眼をおいて解析し、最終年度(3年目)には結果の総合を行った。さらに肥満が高血圧を来す際のレプチンの関与について検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 日米の血清アディポネクチン濃度差に関する栄養因子の研究

年齢には差がない日本住民 259 人(男 130 人、女 129 人)、ハワイ在住日系米人 267 人(男 136 人、女 131 人)を対象とした結果、平均 BMI は男女とも日系米人で高く(男:23.4 vs 28.1 kg/m<sup>2</sup>, P<0.01; 女:23.4 vs 25.9 kg/m<sup>2</sup>, P<0.01)、同一診断基準を用いたメタボリックシンドロームの有病率も男女とも日系米人で高かった(男:3.9 vs 23.2%, P<0.01; 女:2.3 vs 9.7%, P<0.05)。また血清アディポネクチン濃度は男女とも日系米人で低かった(男:8.1 vs 6.7 g/ml, P<0.01; 女:12.9 vs 9.3 g/ml, P<0.01)。この差異の原因を検討するため男女を合わせたデータを用い多変量回帰分析を用いて解析した。Body mass index (BMI)や運動量に両地域で有意な差があったが、これらのみで両地域の差を説明できなかつた。両地域における摂取栄養素の差の内、タンパク質と n-3 多価不飽和脂肪酸を解析モデルに代入すると両地域差が消失した。遺伝的に同一と想定される両地域住民の血中アディポネクチン濃度の差は生活習慣、特に食習慣の差によって説明できた。この成果は米国心臓病学会疫学部門で報告し、論文は米国臨床栄養学雑誌に掲載された。

##### (2) 日米の血清レプチン濃度差に関する栄養因子の研究

血清レプチン濃度と生活習慣、食事栄養摂取量との関係を 40~59 歳の日本人およびホノルル在住日系米人男女計 416 人について検討した。その結果血清レプチン濃度は男女ともホノルル在住日系米人で高かった(男性:7.2±6.8 vs 3.7±2.3 ng/ml, P<0.0001、女性:12.8±6.6 vs 8.5±5.0 ng/ml, P<0.0001)。この差異の原因を検討するため男女別に重回帰分析を用いて解析した。男性においては年齢、Body mass index (BMI)、運動量の違いによって両地域のレプチン濃度の差を説明することができた。一方女性においてはこれらのみで両地域の差を説明できなかった。両地域における摂取栄養素の差の内、ア

ルコール、食物繊維、および鉄分の摂取量を解析モデルに投入すると両地域差が消失した。遺伝的に同一である両地域住民の血中レプチン濃度の差は生活習慣と食習慣の差によって説明できた。この成果は第 49 回アメリカ心臓病学会(American Heart Association)心血管疫学・予防および運動と代謝に関する合同カンファレンスにて発表し、Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 誌の掲載が受理された。

##### (3) 肥満が高血圧を来す際のレプチンの関与について検討

血清レプチン濃度別に 4 群に分けると、男女、日米どの 4 群内でも血清レプチン濃度が高くなると BMI、収縮期血圧、拡張期血圧は増えた。平均年齢には変わりがなかつた。性別調整の部分相関解析を行うと BMI、対数変換レプチン濃度、収縮期血圧、拡張期血圧のそれぞれの間で有意な関係があった。重回帰分析を用いて収縮期血圧および拡張期血圧に及ぼす BMI、対数変換レプチン濃度とその他の交絡因子の影響を検討すると、BMI、対数変換レプチン濃度共に収縮期血圧および拡張期血圧に対して独立に影響を与えることが判明した。

レプチンは肥満により誘導される血圧上昇の重要な一介在因子であると想定される。さらに肥満にはレプチンを介する以外の血圧上昇作用があることが判明した。

#### 収縮期血圧に及ぼす BMI, log-leptin の影響 (多重回帰分析結果)

Model	BMI の係数				
	全体	日・男	日・女	ハ・男	ハ・女
Model 0	-	-	-	-	-
Model 1	0.97 †	1.44 †	1.58 †	0.83 †	0.82 †
Model 2	0.79 †	1.32 †	1.47 †	0.71*	0.63*
Model 3	0.81 †	1.45 †	1.47 †	0.55	0.54
Model 4	0.36	0.99	0.83	0.24	0.3
Model 5	1.22*	2.06	1.35	0.5	2.93
Model	Log-Leptin の係数				
	全体	日・男	日・女	ハ・男	ハ・女
Model 0	16.8 †	16.8 †	19.3 †	12.9 †	21.0 †
Model 1	-	-	-	-	-
Model 2	-	-	-	-	-
Model 3	-	-	-	-	-
Model 4	10.7 †	9.77	11.5	6.55	8.66
Model 5	30.6 †	59.3	22.1	17.2	53.8

日=日本在住日本人、ハ=ハワイ在住日系米人  
\* P<0.05, † P<0.01.

Model 0 の共変数: 年齢、log-leptin;

Model 1 の共変数: 年齢、BMI

Model 2 の共変数: Model 1+高血圧治療

Model 3 の共変数: Model 2+飲酒量, 喫煙, 尿中 Na・K

Model 4 の共変数: Model 3+ log-leptin;

Model 5 の共変数: Model 4 + 相互因子(BMI x log-leptin, b=-0.82, P=0.04).

## 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 6 件)

1. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Higashiyama A, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Murakami Y, Okayama A, Choudhury SR, Rodriguez B, Curb JD, Stamler J. Relation of dietary and other lifestyle traits to difference in serum adiponectin level of Japanese in Japan and Hawaii: The INTERLIPID Study. *Am J Clin Nutr* 2008 Aug; 88: 424-30. 査読あり

2. Nakamura Y, Sekikawa A, Kadowaki T, Kadota A, Kadowaki S, Maegawa H, Kita Y, Evans RW, Edmundowicz D, Curb JD, Ueshima H. Visceral and Subcutaneous Adiposity and Adiponectin in Middle-aged Japanese Men: The ERA JUMP Study. *Obesity* 2009; Jun;17(6):1269-73. 査読あり

3. Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Robert D Abbott RD, Okayama A. A Japanese diet and 19-year mortality: NIPPON DATA80. *Brit J Nutr* 2009 Jun; 101: 1696-1705 査読あり

4. Nakamura Y, Hozawa A, Turin TC, Takashima N, Okamura T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Miura K, Ueshima H. Dietary Habits in Middle Age and Future Changes in Activities of Daily Living--NIPPON DATA80. *Gerontology*. 2009;55(6):707-13. 査読あり

5. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Murakami Y, Miura K, Kita Y, Okamura T, Turin TC, Rodriguez B, Curb JD, Stamler J. Relation of Serum Leptin to Blood Pressure of Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: The INTERLIPID Study. *Hypertension* 2009 Dec;54(6):1416-22. 査読あり

6. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Murakami

Y, Miura K, Kita Y, Okamura T, Turin TC, Okayama A, Rodriguez B, Curb JD, Stamler J. Relation of dietary and lifestyle traits to difference in serum leptin of Japanese in Japan and Hawaii: The INTERLIPID Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases in press* 査読あり

[学会発表] (計 8 件)

1. Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Abbott RD, Okayama A, for NIPPON DATA80 Research Group. A Japanese Diet and 19-Year Mortality: NIPPON DATA80. <American Heart Association Scientific Sessions 2007, November 4-7, 2007, Orland, FL>

2. Nakamura Y, Ueshima H, Kadota A, Atsushi Hozawa, Okamura T, Sayaka Kadowaki, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Abbott RD, Okayama A. Alcohol Intake and 19-Year Mortality in Diabetic Men: NIPPON DATA80 < 48th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention - and - Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Conference - March 11-15, 2008. Colorado Springs, Colo.>

3. Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, El-Saed A, Kadowaki T, Abbott RD, Evans RW, Rodriguez BL, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Nakamura Y, Masaki K, Edmundowicz D, Kashiwagi A, Willcox BJ, Takamiya T, Mitsunami K, Seto TB, Murata K, White RJ, Kuller LH. Marine-Derived n-3 Fatty Acids and Atherosclerosis in Japanese, Japanese Americans, and Whites. < 48th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention - and - Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Conference - March 11-15, 2008. Colorado Springs, Colo.>

4. Nakamura Y, Sekikawa A, Kadowaki T, Kadota A, Kadowaki S, Maegawa T, Evans RW, Edmundowicz D, J Curb D, Ueshima H. Visceral and subcutaneous adiposity and serum adiponectin in middle-aged Japanese men: the ERA JUMP study. < European Society of Cardiology Congress 2008, Aug 30-Sept 3, 2008. Munich, Germany.>

5. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Miura K, Kita Y, Okamura T, Turin TC, Okayama A, Rodriguez BL, Curb JD, Stamler J. Relation of Dietary and Other Lifestyle Traits to

Difference in Serum Leptin Level of Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: The INTERLIPID Study < 49th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Conference 2009. March 11-14, 2009, Innisbrook Resort and Golf Club, Palm Harbor, Florida>

6. Nakamura Y, Tanvir C Turin, Rumana N, Miura K, Kita Y, Naoyuki Takashima, Hayakawa T, Okamura T, Ueshima H. Risk Factors for Heart Failure and Coronary Heart Disease Mortality during 24-Years Follow-up in Japan: NIPPON DATA80 <17th Asian Pacific Congress of Cardiology. May 20-23, 2009, Kyoto>

7. Nakamura Y, Tanvir C Turin, Rumana N, Miura K, Kita Y, Takashima N, Hayakawa T, Okamura T, Ueshima H. Factors associated with heart failure and coronary heart disease mortality during 24-years follow-up in Japan: NIPPON DATA80. < European Society of Cardiology Congress 2009, Aug 29-Sept 2, 2009. Barcelona>

8. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Murakami Y, Miura K, Kita Y, Okamura T, Turin TC, Okayama A, Rodriguez BL, Curb JD, Stamler J. Relation of Serum Leptin to Blood Pressure and Total Dietary Energy Intake of Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: The INTERLIPID Study. <AHA Joint Conference 50th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention - and - Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Mar 2-5, 2010. San Francisco>

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村保幸 (NAKAMURA YASUYUKI)  
京都女子大学・家政学部・教授  
研究者番号：20144371

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

上島弘嗣 (UESHIMA HIROTSUGU)  
滋賀医科大学・医学部・特任教授  
研究者番号：7014 4483

岡村智教 (OKAMURA TOMONORI)  
国立循環器病センター・予防検診部・部長  
研究者番号：00324567

喜多義邦 (KITA YOSHIKUNI)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80161462