

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591063

研究課題名(和文) 肥満に伴う血管内皮機能障害の新規メカニズム解明と臨床的検証

研究課題名(英文) mechanisms of vascular endothelial function in metabolic syndrome subjects and novel therapeutic approach

研究代表者

山川 研 (YAMAKAWA, Ken)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00363664

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)：肥満・メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害の機序および新たな介入について検討した。玄米食が視床下部の小胞体ストレスの軽減、膵細胞の機能回復を通して、肥満や糖代謝異常を改善することを示した。メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害にキサンチンオキシダーゼを介する酸化ストレスが関与する事を報告した。

研究成果の概要(英文)：Vascular endothelial dysfunction is an early marker for atherosclerosis. We investigated the effect of metabolic stress on vascular endothelial function in human and/or experimental animals. We found brown rice improve vascular endothelial function of metabolic syndrome subjects compared to white rice as well as their insulin sensitivity. Gamma-oryzanol, a major content of brown rice, improve glucose metabolism, reduce hypothalamic ER stress, and, consequently, attenuate the preference for dietary fat in mice. Xanthine oxidase is one of major source of reactive oxygen species in metabolic syndrome subjects. We reported that inhibition of xanthine oxidase reduces oxidative stress and improves vascular endothelial dysfunction in metabolic stress mouse. Xanthine oxidase inhibitor, such as allopurinol and febuxostat may be effective to suppress progression of atherosclerosis.

研究分野：内科

キーワード：メタボリックシンドローム 動脈硬化 血管内皮機能

1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪の過剰蓄積を中核として代謝異常が重積するメタボリックシンドロームは致死的心血管イベントの高リスク群として注目されている。しかしながら臨床的重要性と高い医療ニーズにもかかわらず、基盤となるメカニズムや心血管イベント発症に至る分子機構は未だ十分に解明されておらず、分子病態に立脚した新規の診断法・治療法開発は喫緊の課題となっている。内臓脂肪肥満に伴う脂肪組織の機能異常はアディポサイトカインの分泌異常、酸化ストレスの亢進およびマクロファージの活性化などの炎症性変化を引き起こすことが報告されている。

申請者らはメタボリックシンドロームの基盤病態としての脂肪組織の機能異常に注目し、メタボリックシンドロームの成因と病態解明において先駆的に研究を展開してきた。内臓脂肪肥満患者においては血中の遊離脂肪酸 (FFA) が上昇し、インスリン抵抗性、血管内皮機能障害が存在すること報告されている。これまで FFA が血管内皮機能障害を引き起こす分子病態についても検討し、酸化ストレスおよび炎症性細胞の関与について明らかにしてきた (JCEM 2003, Diabetic Med 2004, ATVB 2005, Circ J 2006, Endocrinology 2007, Hypertension 2010)。しかしながらその分子機構はいまだ十分解明されているとはいえず、臨床的な血管内皮機能障害の治療は背景因子に対するアプローチにのみ終始しているのが現状である。

2. 研究の目的

脂肪組織機能異常がどのような機構で酸化ストレスおよび FFA を介して血管内皮機能障害を引き起こすのかを検討する。実験動物および培養細胞を用いた基礎実験と、その成果をもとに臨床的な検証も加える。特に臨床応用可能な指標の開発および治療標的の探索という観点で研究を進めていく。

3. 研究の方法

(1) 実験動物モデルにおいて、食餌および薬物介入による代謝指標および血管内皮機能の改善を評価した。

(2) メタボリックシンドロームおよび肥満症の患者において玄米による代謝指標の改善効果を検証し、その機序について動物実験に基づく解明を行った。

(3) 酸化ストレスの主要な産生メカニズムであるキサンチンオキシダーゼ活性に対する介入が、血管内皮機能に及ぼす影響を動物実験で検証した。

4. 研究成果

(1) 未治療のメタボリックシンドローム患者 111 人を生活指導群と グルコシダーゼ阻害薬 (-GI) 投与群に振り分け、12 週間観察したところ、-GI 投与群で有意な内臓脂肪の減少と糖・脂質代謝の指標の改善を認め

た。-GI の抗メタボリックシンドローム効果、および抗肥満効果を示した。

(2) 高脂肪食負荷マウスにおいて玄米を混餌すると白米に比べて視床下部の小胞体ストレスが減少し、高脂肪食の忌避効果を示すことを発見した。肥満症やメタボリックシンドロームにおける玄米食の有用性が示唆された。

(3) エイコサペンタエン酸 (EPA) による血管内皮機能の改善効果を検討するために、脂質異常症の患者に EPA 製剤を投与して血管内皮機能に影響する因子について検討した。EPA 製剤によって前腕血管で測定した血管内皮機能の指標が改善した。EPA 投与は血圧や耐糖能など、血管内皮機能に関連する既知の代謝指標に影響しなかった。

(4) 玄米食がヒトにおいても肥満および糖代謝を是正し、血管内皮機能も改善することを報告した。玄米食が肥満、メタボリックシンドロームにおける有用な治療上の選択肢であることを提示した。

(5) メタボリックシンドロームにおいて、内臓脂肪の蓄積度と骨格筋、肝臓の CT 値が関連することを報告した。

(6) 玄米の高脂肪食忌避効果に機序について玄米の主成分の一つである -オリザノール (Orz) が玄米と同様に視床下部の小胞体ストレスを軽減し、食行動に影響をおよぼすことを発見した。

(7) 肥満モデル動物において、キサンチンオキシダーゼ阻害薬が尿酸排泄促進薬と比較して有意に血管内皮機能を改善し、酸化ストレスの指標を改善することを報告した。メタボリックシンドロームにおける心血管疾患の予防のために、キサンチンオキシダーゼ活性が治療のターゲットになり得る可能性を示した。

(8) 玄米の主成分の一つである -オリザノール (Orz) が糖代謝を改善するメカニズムを検討した。Orz が膵細胞に直接作用してグルコース応答性インスリン分泌を増強することを見出した。Orz は中枢と末梢の 2 つの作用点から肥満症・糖尿病予防効果を発揮すること示した。

(9) カルシウム拮抗薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬であるアジルサルタンが糖尿病モデル動物およびヒトのメタボリックシンドロームモデルにおいて血管内皮機能障害を改善すること、およびその機序について報告した。

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. Matsumoto S, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores

- endothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser(1177)/Thr(497) of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan 31;13:30. 査読有
2. Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, Yamakawa K, Tanaka H, Kozuka C, Yabiku K, Taira S, Sata M, Masuzaki H. Effects of the brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study. *Br J Nutr.* 2014 Jan 28;111(2):310-20. 査読有
 3. Taira S, Shimabukuro M, Higa M, Yabiku K, Kozuka C, Ueda R, Sunagawa S, Ohshiro Y, Doi M, Nanba T, Kawamoto E, Nakayama Y, Nakamura H, Iha T, Nakachi S, Tomoyose T, Ikema T, Yamakawa K, Masuzaki H. Lipid deposition in various sites of the skeletal muscles and liver exhibits a positive correlation with visceral fat accumulation in middle-aged Japanese men with metabolic syndrome. *Intern Med.* 2013;52(14):1561-71. 査読有
 4. Yasu T, Kobayashi M, Mutoh A, Yamakawa K, Momomura S, Ueda S. Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit non-esterified-fatty-acid-induced endothelial and rheological dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2013 Sep;125(5):247-55. 査読有
 5. Shimabukuro M, Kozuka C, Taira S, Yabiku K, Dagvasumberel M, Ishida M, Matsumoto S, Yagi S, Fukuda D, Yamakawa K, Higa M, Soeki T, Yoshida H, Masuzaki H, Sata M. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: new paradigm in cardiovascular medicine. *J Med Invest.* 2013;60(1-2):1-14. 査読有
 6. Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Miglitol, -glycosidase inhibitor, reduces visceral fat accumulation and cardiovascular risk factors in subjects with the metabolic syndrome: A randomized comparable study. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):2108-13. 査読有
 7. Shimabukuro M, Higa N, Tagawa T, Yamakawa K, Sata M, Ueda S. Defects of vascular nitric oxide bioavailability in subjects with impaired glucose tolerance: A potential link to insulin resistance. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 15;167(1):298-300. 査読有
 8. Yamakawa K, Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Ohba K, Arasaki O, Higa M, Oshiro Y, Yoshida H, Higa T, Saito T, Ueda S, Masuzaki H, Sata M. Eicosapentaenoic Acid supplementation changes Fatty Acid composition and corrects endothelial dysfunction in hyperlipidemic patients. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:754181. 査読有
 9. Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Ohshiro H, Ikema T, Yamakawa K, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Brown Rice and Its Component, -Oryzanol, Attenuate the Preference for High-Fat Diet by Decreasing Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress in Mice. *Diabetes.* 2012 Dec;61(12):3084-93. 査読有
- 〔学会発表〕(計10件)
1. 小塚智沙代, 砂川澄人, 比嘉盛丈, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章. 玄米による食行動の改善を介した血管機能異常改善効果. 第18回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 2014/11/21「横浜市開港記念会館(神奈川県・横浜市)」
 2. 小塚智沙代, 砂川澄人, 中山良朗, 土井基嗣, 平良伸一郎, 植田玲, 比嘉盛丈, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章. 玄米有効成分による膵細胞保護効果の新規メカニズム. 第87回日本内分泌学会学術総会. 2014/4/24「福岡国際会議場(福岡県・福岡市)」
 3. 砂川澄人, 山川研, 岩淵敬子, 小塚智沙代, 白倉尚, 田村みずほ, 仲村英昭, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 池間朋己, 友寄毅昭, 島尻佳典, 大城謙, 比嘉盛丈, 島袋充生, 益崎裕章. メタボリックストレスモデルにおけるキサントニンオキシダーゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果について. 第87回日本内分泌学会学術総会. 2014/4/24「福岡国際会議場(福岡県・福岡市)」
 4. 小塚智沙代, 屋比久浩市, 砂川澄人, 土井基嗣, 中山良朗, 平良伸一郎, 植田玲, 比嘉盛丈, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章. 玄米由来成分 -オリザノールによる膵島機能改善・抗肥満症効果の分子メカニズム. 第34回日本肥満学会. 2013/10/11「東京国際フォーラム(東京都・千代田区)」
 5. 小塚智沙代, 屋比久浩市, 砂川澄人, 平良伸一郎, 植田玲, 比嘉盛丈, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章. 玄米

由来成分を活用した新規の糖尿病予防メカニズムの解明と臨床応用. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013/5/16「ホテル日航熊本(熊本県・熊本市)」

6. 山川研, 岩淵敬子, 白倉尚, 田村みずほ, 比嘉盛文, 島袋充生, 砂川澄人, 屋比久浩市, 小塚智沙代, 植田玲, 平良伸一郎, 池間朋己, 大城譲, 益崎裕章. 高脂肪食負荷 db/db マウスにおけるキサンチンオキシダーゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2013/5/16「ホテル日航熊本(熊本県・熊本市)」
7. 小塚智沙代, 屋比久浩市, 砂川澄人, 植田玲, 平良伸一郎, 比嘉盛文, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章. 玄米成分 -オリザノールは視床下部小胞体ストレス抑制を介して高脂肪食嗜好性を軽減する. 第 33 回日本肥満学会. 2012/10/11「ホテルグランヴィア京都(京都府・京都市)」
8. 小塚智沙代, 屋比久浩市, 砂川澄人, 平良伸一郎, 植田玲, 比嘉盛文, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章. 玄米による新規抗肥満・抗糖尿病効果 視床下部小胞体ストレス抑制を介した高脂肪食嗜好性の軽減. 第 39 回日本神経内分泌学会. 2012/9/28「北九州国際会議場(福岡県・北九州市)」
9. 益崎裕章, 山川研, 岩淵敬子, 屋比久浩市, 砂川澄人, 小塚智沙代, 植田玲, 平良伸一郎, 池間朋己, 比嘉盛文, 島袋充生. 動脈硬化を操る代謝シグナルネットワークの解明から治療へ 高尿酸血症と血管機能異常・動脈硬化. 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2012/7/20「ヒルトン福岡シーホーク(福岡県・福岡市)」
10. 益崎裕章, 小塚智沙代, 屋比久浩市, 平良伸一郎, 砂川澄人, 植田玲, 大城譲, 池間朋己, 山川研, 比嘉盛文, 島袋充生. 医食同源「食」のセンシングとメタボエイジング 日本屈指のメタボ県・沖縄から健康長寿復興を目指す食と新しい医療を考える. 第 12 回日本抗加齢医学会. 2012/6/22「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」

〔図書〕(計 3 件)

1. 益崎裕章, 小塚智沙代, 田仲秀明, 山川研, 島袋充生. 心血管疾患リスクとその対策 メタボリックシンドローム患者における動脈硬化予防戦略 沖縄クライシスからのヒント. 循環 plus(1345-9155)14 巻 5 号 Page7-9(2014.02)

2. 砂川澄人, 山川研, 小塚智沙代, 屋比久浩市, 植田玲, 平良伸一郎, 島袋充生, 益崎裕章. メタボリックストレスモデルにおけるキサンチンオキシダーゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果について. メタボリックシンドローム(1349-7286)9 巻 1 号 Page14-16(2013.06)
3. 比嘉盛文, 嘉数真教, 島袋誠守, 笹野公伸, 益崎裕章, 近藤毅, 島袋充生, 新垣京子, 我那覇文清, 新垣桂, 眞境名豊文, 大城道子, 山川いずみ, 高良正樹, 山川研, 當眞武, 新崎修, 新城哲治, 城間寛, 潮平芳樹. アルドステロン産生性腺腫が関連する不安障害 新しい診断分類. 友愛会豊見城中央病院医学雑誌(2187-5332)1 巻 Page17-21(2013.02)

〔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 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山川 研 (YAMAKAWA, Ken)

琉球大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 00363664

(2)研究分担者

比嘉 盛文 (HIGA, Moritake)

琉球大学・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号: 70347152

島袋 充生 (SHIMABUKURO, Michio)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・特任教授

研究者番号: 60271144

益崎 裕章 (MASUZAKI, Hiroaki)

琉球大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 00291899

(3)連携研究者

なし。