

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350888

研究課題名(和文)生活習慣病発症・進展を若年時より予測する新たなWeb問診法と血清マーカーの検討

研究課題名(英文) Assessment of new serum markers and web-based questionnaires in the prediction of lifestyle-related disease

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：平成16年より他健診施設に先駆け開始した腹囲、内臓脂肪測定、頸動脈エコーを含む約10年の蓄積データを用い、横断的解析により、喫煙女性が内臓脂肪の蓄積しやすい状態になっていること、新たな血清マーカーとしてFGF21、Klothoが喫煙と関連すること、さらに Klothoは、喫煙だけでなく短時間睡眠やストレスとも関連すること等を示した。縦断的解析において10年間のBMI、腹囲の変化がリスク因子の変化に強く相関すること、また禁煙は10年間では体重を増加させることはなく有用な介入手段と考えられ、睡眠への介入も有用である可能性も示された。

研究成果の概要(英文)：We started measurements of waist circumference (WC), visceral fat, and carotid ultrasonography from 2004, in the vanguard of Japanese medical checkup centers, and accumulated data over 10 years. Cross-sectional analyses revealed accumulation of visceral fat in female smokers, and associations between smoking and novel serum marker FGF21 and -klotho. Not only smoking but short sleeping hours and psychological stress was associated with serum -klotho. Longitudinal analyses revealed strong association of 10 years-changes in BMI or WC with 10 years-changes in risk factors. Smoking cessation did not increase BMI or WC and was considered a useful interventional method for preventing risk factors. In addition, improvement of sleep may be a useful interventional target.

研究分野：内科，動脈硬化

キーワード：内科 生活習慣病 内臓脂肪 健康診断

1. 研究開始当初の背景

2008年より全国で行われている特定健診では、40歳以上の対象者から、健診検査項目と問診項目により生活習慣病ハイリスク集団が抽出されている。その保健指導の結果などは大変注目されており、大規模なデータが集積されつつある。しかし、職場で健診を受診する40歳未満の20代、30代の受検者に対しては、健診検査項目が異常になることは少なく、またすぐに生活習慣病を発症するリスクが低いことから保健指導等の主な対象とは考えられていない。しかし、若年者でも10年20年後には、生活習慣病や動脈硬化を発症する。そのため長期観察した場合の発症予測因子を確立することは、早期の教育や生活指導に有用になると考えられる。この場合、従来の健診検査項目での予測は難しいことが予想され、本研究では、新たな血清マーカー等の有用性を検討する。一方特定健診にとりいれられたメタボリックシンドロームの概念は、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ある。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。この内臓脂肪の蓄積が、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し生活習慣病や動脈硬化性疾患の発症に関わることが明らかにされつつあり、本研究においても内臓脂肪蓄積(腹囲)との関連の評価も行っていく。大阪大学保健センターでは、健診において他の健診機関に先駆けて、腹囲測定、頸動脈エコーの導入を行ってきた。そして、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、アディポサイトカイン等の測定により、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開始。炎症に関与するアディポサイトカインが内臓脂肪蓄積と相乗的に頸動脈硬化に関連することを見出している(Cardiiovasc Diabetol 2007, Clin Chim Acta 2007)。また抗炎症抑制サイトカイン IL-10 の関与も明らかにしており(Circ J 2007)、若年期における危険因子としても有用である可能性を考えている。さらに、食後高脂血症のマーカーと考えられるアポ B48 の測定を行い、ある特定の集団で動脈硬化との関連がみられること(Atherosclerosis 2011)、生活習慣によりアポ B48 濃度が大きく影響を受けることを見いだしており、引き続きアポ B48 の解析を進めている。また、内臓脂肪蓄積に原因とも考えられている酸化ストレスの測定、および、絶食時に誘導され肥満者の内臓脂肪により多く発現し、PPAR のターゲットとして脂肪酸代謝、インスリン感受性とも深く関連する FGF21 の測定を行い、内臓脂肪蓄積や生活習慣病との関連を見いだしつつある。

血清マーカーの測定の一方、生活習慣の解析も重要であり、特に喫煙に関しては、短期間の動脈硬化進展に大きく影響することを報告した(Circ J 2012)。

2. 研究の目的

本研究においては、新たな血清マーカーについて、さらに解析をすすめ生活習慣病の発症予

測因子としての有用性を検討する。

- (1) アディポサイトカイン、炎症マーカー、アポ B48、酸化ストレスマーカー、FGF21、 α -klotho と、頸動脈硬化、生活習慣病関連検査項目、内臓脂肪蓄積との関連を詳細に検討し、それらに対する予測因子の可能性のある血清マーカーを明らかにする。
- (2) 生活習慣関連の問診項目と上記の各項目との関連を検討し、有用な問診項目を明らかにする。
- (3) 10年間の経過をおえる受検者を抽出し、内臓脂肪の蓄積、生活習慣病の発症、動脈硬化の進展に与える新たな血清マーカーと問診項目の影響を評価し、予測因子として有用性を明らかにする。
- (4) 発症予測因子により若年者ハイリスク集団を特定し、集団教育・指導を試みる。

3. 研究の方法

大阪大学一般健診の受診者約 6000 名を対象に 2004 年より蓄積された、以下のデータを用いた。

(1) 身体計測

身長、体重、BMI、血圧、立位自然呼気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に、体重変化、家族歴、運動習慣、食生活に関する生活習慣病関連質問事項を A4 両面に集約したマークシート用紙を用いる。

(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の推定を行う。

(4) 頸動脈内中膜厚(IMT)の測定

超音波診断装置(8.8MHz のプローブ)と頸動脈内中膜厚自動解析ソフトを用いる。データの再現性は以前確認されている。

(5) 新たな血清マーカーの測定

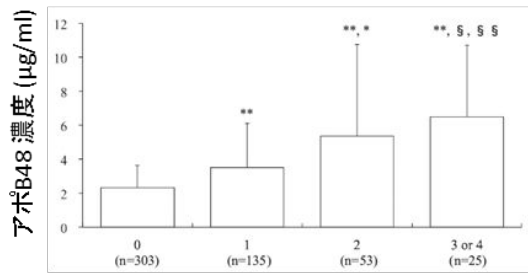
研究利用の同意を得られた健診余剰血清を凍結保存し、選別された症例に対し測定を行う。アディポサイトカイン、炎症マーカーとしては、現在、アディポサイトカインのなかで、インスリン抵抗性および動脈硬化との関係が最も深いと考えられているアディポネクチン(Arita Y, Nishida M, et al. BBRC 257, 1999)、動脈硬化性疾患の新しいリスクとして確立されてきた高感度 CRP および IL-6、最近、老化や生活習慣病との関連が注目されつつある klotho 関連分子(α -klotho, FGF19, FGF21 等)を測定した。

4. 研究成果

- (1) 横断的検討
アポ B48

外因性リポタンパクのマーカであるアポB48は、生活習慣の影響を受けやすいと考えられ、食後高脂血症のマーカになることが示されてきた。しかしその正常値もまだ確定しておらず基礎的な検討がなされていなかった。そこで健常者を対象に検討を行い以下の結果を得た。

正常値：0.74 -5.65 $\mu\text{g/ml}$ 平均 2.04 $\mu\text{g/ml}$
 肥満者、男性、閉経後女性で高値を示す。
 下図のようにメタボリックシンドローム危険因子数の増加にともないアポB48濃度は増加した。



メタボリックシンドローム 危険因子数

(JAT 2014)

喫煙と内臓脂肪

内臓脂肪蓄積に与える生活習慣を検討すると下表のように喫煙が有意に強い相関を示した。

内臓脂肪面積と生活習慣の相関 (女性)

	r	P value
Age	0.136	0.006
BMI	0.580	<0.0001
WC	0.708	<0.0001
Smoking	0.120	0.040
Alcohol intake	0.022	0.690
Psychological stress	-0.019	0.730
Sleep shortage	0.019	0.746

(Circ J 2014)

また、喫煙者における有意な内臓脂肪面積の増加は女性のみにもみられた。

n	Female				Male			
	All	Smokers	Never-smokers	P value	Smokers	Never-smokers	P value	
Age (years)	51.7±4.8	51.7±4.8	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	23.9±3.0	23.6±2.6	0.65	
WC (cm)	80.6±8.7	74.8±10.2	73.6±6.4	0.42	84.7±7.3	83.4±7.0	0.13	
SBP (mmHg)	120±16	117±18	112±14	0.15	126±13	122±16	0.028	
DBP (mmHg)	77±13	75±13	69±12	0.10	82±10	81±12	0.27	
VFA (cm ²)	84.5±39.9	60.1±37.8	47.5±19.1	0.040	105.6±35.8	97.1±34.8	0.05	
UA (mg/dl)	5.5±1.3	4.4±1.2	4.4±0.8	0.83	6.1±1.2	5.9±1.2	0.16	
TG (mg/dl)	109±88	94±59	70±29	0.027	151±127	111±80	0.001	
HDL-C (mg/dl)	60±15	63±15	70±14	0.005	53±14	57±13	0.004	
LDL-C (mg/dl)	126±29	123±27	106±27	0.53	124±30	126±30	0.13	
FPG (mg/dl)	90±12	86±10	84±6	0.47	92±10	94±13	0.58	
HbA1c (%)	5.1±0.4	5.2±0.4	5.1±0.3	0.049	5.2±0.5	5.1±0.4	0.24	

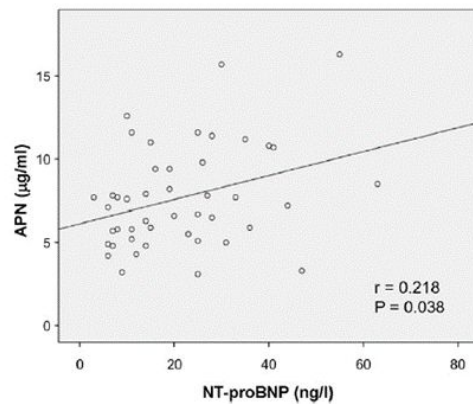
(Circ J 2014)

NT-proBNP

BNPは心不全のマーカとして広く臨床応用されているが、代謝異常との関連も注目されている。そこで、メタボリックシンドロームのキー分子として知られるアディポネクチンとの関連をみると図のように有意な相関が確認された。

またBNPは腹囲や、空腹時血糖と有意な負の相関を示した。BNPが直接脂肪細胞に作用する可能性も示されており、アディポネクチン

を介して代謝に影響を与える可能性が考えられる。



(CCA 2016)

Klotho 関連分子

老化を制御する遺伝子として有名な Klotho 関連分子の血中濃度を検討したところ -klotho と FGF21 が喫煙者で有意に増加していた。下図に示すように -klotho は炎症と、FGF21 はアディポネクチンとの有意な相関が認められた。

	FGF-21		sKl	
	r	P-value	r	P-value
FGF-19	-0.05	0.60	-0.03	0.78
FGF-21	-	-	-0.06	0.46
sKl	-0.06	0.46	-	-
IL-6	0.06	0.51	**0.32	<0.001
APN	*-0.25	0.013	0.12	0.23

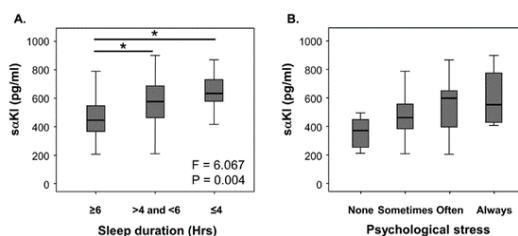
(Sci Rep 2015)

FGF21 は下図のように喫煙者でのみ、危険因子との相関が認められ

	Smoker (n = 40)		Never-smoker (n = 40)	
	r	P-value	r	P-value
AST	0.18	0.12	0.09	0.42
ALT	*0.30	0.008	0.10	0.39
γ GTP	**0.39	<0.001	0.12	0.29
TC	*0.34	0.003	0.02	0.83
TG	0.22	0.06	0.04	0.73
HDL-C	-0.15	0.18	-0.04	0.70
FPG	0.13	0.26	0.20	0.08
HbA1c	0.08	0.49	-0.01	0.95

(Sci Rep 2015)

-klotho は炎症と関連が示唆される生活習慣(睡眠、ストレス)との関連が認められた。



(Sci Rep 2015)

(2)縦断的検討

10年間の経過を追うと下図のように確実に危険因子の悪化が確認された。

	2004	2014	p
BMI	22.0 ± 3.5	22.7 ± 3.7	<0.0001
WC	75.0 ± 9.7	77.8 ± 10.4	<0.0001
SBP	113 ± 13	117 ± 15	<0.0001
DBP	70 ± 11	74 ± 11	<0.0001
AST	20 ± 11	22 ± 10	<0.0001
ALT	23 ± 23	23 ± 18	0.53
γGT	29 ± 41	33 ± 38	0.0043
UA	5.1 ± 1.4	5.1 ± 1.4	0.47
TG	86 ± 93	87 ± 64	0.093
HDL-C	66 ± 16	63 ± 15	<0.0001
LDL-C	103 ± 28	119 ± 29	<0.0001
HbA1c	5.2 ± 0.4	5.3 ± 0.4	<0.0001

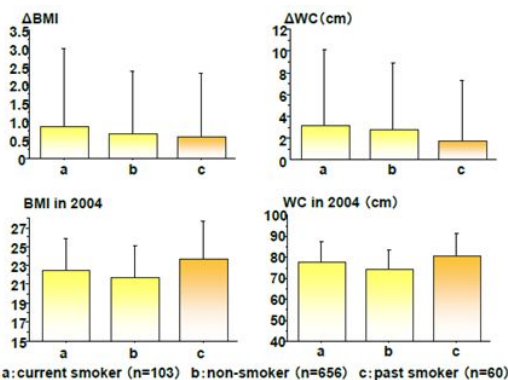
(日循 2017)

その危険因子の悪化とBMIや腹囲の増減は強い相関を示し、10年の長期にわたってもBMIや腹囲のコントロールが重要であると考えられた。また一般的に腹囲の増減がBMIの増減よりリスクの変化と関連することが知られているが10年間という長期の変化には、BMIの変化がより大きく関与するようである。

	ΔBMI		ΔWC	
	r	p	r	p
ΔSBP	0.183	<0.0001	0.161	<0.0001
ΔDBP	0.171	<0.0001	0.186	<0.0001
ΔAST	0.136	<0.0001	0.098	0.049
ΔALT	0.271	<0.0001	0.205	<0.0001
ΔγGT	0.186	<0.0001	0.155	<0.0001
ΔUA	0.205	<0.0001	0.188	<0.0001
ΔTG	0.291	<0.0001	0.224	<0.0001
ΔHDL-C	-0.279	<0.0001	0.202	<0.0001
ΔLDL-C	0.218	<0.0001	0.221	<0.0001
ΔHbA1c	0.272	<0.0001	0.253	<0.0001

(日循 2017)

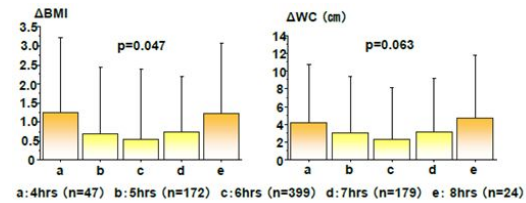
禁煙は体重を増加させることが知られており、2004年の時点でのデータでは過去喫煙者のほうがBMI、腹囲との多かった。しかし10年後では、過去喫煙者(禁煙者)のBMI、腹囲は、喫煙者より少なくなっており、禁煙は長期の体重変動には影響しないと考えられた。



(日循 2017)

また、10年間のBMI、腹囲の増減に影響を与える生活習慣を検討したところ、睡眠時間が有意な関連を示し(短時間睡眠や長時間睡眠

でBMI、腹囲が増加)睡眠への介入もBMI、腹囲のコントロールに重要である可能性が考えられた。



(日循 2017)

これまでの検討で、喫煙への介入が生活習慣病予防に有効である可能性が示唆され、実際大学内での禁煙活動を発展させ報告している。(CAMPUS HEALTH 2016)

以上、新しい血清マーカーの意義につき新しい知見を得つつ、将来の生活習慣病発症予防の一助になるデータを明らかにしてきた。

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 5件)

N akanishi K, Nishida M, Yamamoto R, Koseki M, Moriyama T, Yamauchi- Takihara K. Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adiponectin in healthy Japanese men. Clin Chim Acta. 460:138-141, 2016. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.029. 査読有り

石山 奈緒美, 梅野 有希, 川村 淳子, 明石 美智子, 中西 香織, 熊谷 一代, 村井 教子, 姫ヶ迫 由美, 小関 正博, 山本 陵平, 西田 誠, 守山 敏樹, 瀧原 圭子. 敷地内全面禁煙に向けての取り組みとその効果について CAMPUS HEALTH 53(1) :166-168, 2016. 査読有り

Nakanishi K, Nishida M, Harada M, Ohama T, Kawada N, Murakami M, Moriyama T, Yamauchi-Takihara K. Klotho-related Molecules Upregulated by Smoking Habit in Apparently Healthy Men: A Cross-sectional Study. Sci Rep. 5:14230, 2015. doi: 10.1038/srep14230. 査読有り

Nakanishi K, Nishida M, Ohama T, Moriyama T, Yamauchi-Takihara K. Smoking associates with visceral fat accumulation especially in women. Circ J. 78(5):1259-1263, 2014. https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/5/78_CJ-13-1134/_pdf 査読有り

Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, Yoshida H, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Tada N, Yamashita S.
Reference interval for the apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals. J Atheroscler Thromb. 21(6):618-627, 2014.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/21/6/21_22558/pdf 査読有り

(学会発表)(計 6件)

Makoto Nishida, Kaori Nakanishi, Masahiro Koseki, Keiko Takihara
Association of Cardiovascular Risk Factors and Life Style with the Changes of Waist Circumference 10 Years Follow-up
第 81 回日本循環器学会学術集会 2017 年 3 月 18 日 石川県立音楽堂(石川県・金沢市)

梅野 有希, 西田 誠, 川村 淳子, 村井 教子, 熊谷 一代, 中西 香織, 小関 正博, 山本 陵平, 守山 敏樹, 瀧原 圭子
10 年間の BMI・腹囲増減に伴う健康障害と生活習慣の関連
第 54 回全国大学保健管理研究集会
2016 年 10 月 5 日 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

中西 香織, 西田 誠, 瀧原 圭子 喫煙による老化促進におけるクロトー関連分子の関与について
第 20 回日本適応医学会学術集会 2016 年 12 月 16 日~17 日 東京コンベンションホール(東京都)

Kaori Nakanishi, Makoto Nishida, Masahiro Koseki, Keiko Yamauchi- Takihara
The association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adiponectin in healthy subjects.
第 33 回国際心臓研究学会日本部会 2016 年 12 月 16 日~17 日 東京コンベンションホール(東京都)

Kaori Nakanishi, Makoto Nishida, Masaaki Murakami, Toshiki Moriyama, Keiko Yamauchi-Takahara
Smoking Upregulates The Serum Levels of Klotho-Related Molecules
ATS 2016 International Conference
May13~May15, 2016, San Francisco (USA)

Makoto Nishida, Kaori Nakanishi, Masahiro Koseki, Keiko Takihara
Smoking Affects the Associations of Klotho-related Molecules, FGF-21 and Klotho, with Metabolic Disorders and Anti-inflammatory Network.
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016 年 3 月 18 日~20 日 仙台国際センター(宮城県・仙台市)

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 なし