慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	人工知能システムや遺伝子多型を用いた、生活習慣病発症予防のための縦断研究
Sub Title	Longitudinal study for the prevention of lifestyle-related diseases
Author	広瀬, 寛(Hirose, Hiroshi) 朴沢, 重成(Hōzawa, Shigenari) 齊藤, 郁夫(Saito, Ikuo) 河邊, 博史(Kawabe, Hiroshi)
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014.)
JaLC DOI	
Abstract	

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２７　年　　５　月　１３　日現在

機関番号：　３２６１２
研究種目：　基盤研究(C)
研究期間：　2011～2014
課題番号：　２３５００８５５

研究課題名（和文）人工知能システムや遺伝子多型を用いた、生活習慣病発症予防のための縦断研究

研究課題名（英文）Longitudinal study for the prevention of lifestyle-related diseases

研究代表者
広瀬　寛（HIROSE, Hiroshi）

慶應義塾大学・保健管理センター・准教授

研究者番号：５０２０８８８１

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）：25～60歳の非糖尿病者における6年間の縦断的検討で、男性では耐糖能改善が2名、不変347名、悪化41名、女性では改善は0名、不変133名、悪化14名であった。
耐糖能悪化と強く相関したベースラインの因子は、年齢，BMI，血糖，TG，LDL-C，ALT，γ-GTP，HOMA-R，HMW-ADPNであった。喫煙、飲酒や運動習慣などとの関連は認められなかった。
男性で不変＝0/悪化＝1を従属変数としたステップワイズ多重回帰分析にて、男性ではベースラインの血糖、HMW-ADPN (F= 11.5，r ’= -0.165)、年齢の順に採択された (P＜0.0001，R2= 0.156)。

研究成果の概要（英文）：In the 6-year longitudinal study on non-diabetic Japanese, aged 25-60 years, glucose tolerance had improved in only 2 subjects, was unchanged in 347 and worsened in 41 in males, and 0,133 and 14, respectively, in females.
Baseline factors correlating significantly with status [No change = 0/Worsened = 1] in males were age, BMI, plasma glucose, TG, LDL-cholesterol, ALT, γ-GTP, HOMA-R, high-molecular-weight (HMW)-adiponectin levels. No correlations were observed with baseline smoking, alcohol consumption or exercise status.
Stepwise multiple regression analysis of [No change/Worsened] as a dependent variable revealed that baseline glucose (F= 51.2, r ’= 0.300), HMW-adiponectin (F = 11.5, r ’= -0.165) and age (F = 5.1, r ’= 0.110) to show significant independent correlations in males (P< 0.0001, R2= 0.156).

研究分野：　スポーツ・健康科学

キーワード：　メタボリックシンドローム　アディポネクチン　遺伝子多型

１．研究開始当初の背景

現代は飽食の時代であり、機械化や自動車に代表されるように生活様式は次々と西欧化し豊かになった。その反面、高脂肪食や運動不足などにより、わが国においても内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を基盤とした耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常、動脈硬化症といった生活習慣病が急増し、社会問題となっている。わが国の死亡率を考えた際、第1位はがん（悪性新生物，30.0%）であるが、第2位の心疾患（15.9%）と第3位の脳血管疾患（11.1%）を合わせた「心血管病」としてみると、第1位のがんに近いレベルとなる（2008年人口動態統計）。また、「インスリン抵抗性」とはインスリンの効果を出すのに通常の量以上を必要とする状態であり、原因としては①遺伝、②高脂肪食や運動不足などの環境要因、③高血糖自体による「糖毒性」によるもの、などがある。インスリン抵抗性を基盤とした耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常といった生活習慣病の病態は、いずれも動脈硬化や心血管病の強力な危険因子である。しかも、それらの各因子は特定の個人に集積しやすく、メタボリックシンドロームを呈し、それらの因子が重複するほど動脈硬化による心血管病のリスクが相乗的に高まることが知られている。したがって、インスリン抵抗性を正すことは、動脈硬化症や心血管病の予防や管理に際して非常に重要である。

脂肪細胞は長い間単なるエネルギーの貯蔵庫と考えられていたが、近年の研究の進歩によりアディポ（サイト）カインと呼ばれる種々の生理活性物質（遊離脂肪酸、TNF-α、レジスチン、レプチン、アディポネクチン、PAI-1、アンジオテンシノーゲンなど）を合成・分泌する場であることが明らかとなった。アディポネクチンは脂肪細胞に特異的な分泌蛋白であり、血管内皮細胞に直接働いて動脈硬化を抑制し、肥満・糖尿病マウスのインスリン抵抗性や高血糖を改善することが示された（*Nature Medicine* 7: 941-946 & 947-953, 2001）。最近アディポネクチンは、12量体や18量体といった高分子量型のもの（HMW-ADPN）が、AMPキナーゼの活性化や冠動脈疾患の発症、およびインスリン抵抗性改善薬の効果などに関してより関連していることが報告された。

従来から、これらのアディポカインの基礎研究や遺伝子多型（SNPs）による断面研究は国内外でも数多く見られたが、長軸的に経過を追った縦断研究は少ないのが現状である。わが国の死亡原因を見た際に、「心血管病」がかなり高いのは、人口の高齢化に加え、過食や運動不足により肥満・耐糖能異常・高血圧・脂質異常症といった生活習慣病が増加したためと考えられる。これらの病態の遺伝的背景や生活習慣との関連を解明することは、動脈硬化症や心血管病の予防や管理に際し非常に重要であり、医療経済的にもたいへん大きなインパクトを持つものと考えられる。

２．研究の目的

(1) 耐糖能異常や高血圧、脂質異常症といった生活習慣病の発症を予知・予防することを目標として、当施設の健康診断や外来通院患者、人間ドック受診者などを対象に、各種健診項目や内臓脂肪・皮下脂肪面積、インスリン抵抗性指数（HOMA-R）、高分子量アディポネクチン濃度、およびライフスタイルなどの意義を検討する。縦断研究には、人工知能システム（Hirose H, Hozawa S, Saito I, et al: Comput. Biol. Med. 41: 1051-6, 2011）も用いる。

(2) ２型糖尿病などと関連がある遺伝子多型(SNPs)がどのような機序で病態に関与するのかを、インスリン抵抗性指数であるHOMA-Rやβ細胞機能であるHOMA-βなども含めて検討する。

３．研究の方法

(1) ① 当総合大学在籍の教職員を対象に健康診断データを追跡し、主に耐糖能の悪化に寄与するベースラインの因子があるか否かを男女別に解析した。2004 年に 25～60 歳 かつ糖尿病(DM)でなく、2010 年にも当施設の定期健康診断を受診し本研究に関してインフォームド・コンセントの得られた男性 390 名（44.8±8.3 歳、BMI 23.6±3.1 kg/m²)、女性 147 名(40.8±8.1 歳、BMI 20.8±2.9 kg/m²)を対象とした。

② 身長，体重，血圧，脈拍数を測定し、血液検査は午前中空腹時に行った。2004 年および 2010 年の各時点で、空腹時血糖（FPG）126 mg/dl 以上または HbA1c(NGSP 値) 6.5%以上の DM 群、FPG 110-125 かつ/または HbA1c(N) 6.0-6.4%の PreDM 群、FPG 109 以下かつ HbA1c(N) 5.9%以下の正常群に分類し、耐糖能スコア（GTS）をそれぞれ 3，1，0 点とした。△GTS をもとに改善（-1)、不変（0)、悪化（1，2，3）群とし、これらに寄与するベースラインの因子を、年齢，BMI，血糖，血清脂質，HOMA-R，HOMA-β，および高分子量アディポネクチン（HMW-ADPN）濃度を含めて検討した。血清インスリン濃度は EIA にて、HMW-ADPN 濃度は富士レビオ社の ELISA キットを用いて測定した。

③ インフォームド・コンセントの得られた 35～66 歳の日本人 高 LDL-C 血症患者を対象とし，ロスバスタチン 5mg/日に変更または新規投与した 12 ヵ月後の血清脂質や各種代謝指標に及ぼす影響を検討し，他のスタチン継続群と比較・検討した。

④ 人間ドック受診者を対象に、臍高部 CT で計測した内臓脂肪面積(VFA)，皮下脂肪面積(SFA)や HOMA-R，HOMA-βとメタボリックシンドローム（MetS），糖尿病（DM），高血圧（HT）などとの関係を検討した。

(2) 採血した血液 10 mL から DNA を抽出し、解析に供した。提供者から研究試料の提供を受ける場合は、提供者に対して事前に十分な説明を行った上で、自由意志に基づく同意(インフォームド・コンセント)が与えられた。研究試料の提供を求められた者は、提供に同意しないことや、それを撤回することにより何ら不利益を被ることがあってはならない。提供者の遺伝情報は厳重に管理され、十分に保護されなければならない。このために、提供資料の匿名化を行い、提供者と新たに付ける符号との対応表は個人識別情報管理者によって厳重に管理された。

TCF7L2、KCNQ1 など２型糖尿病との関連が報告されている SNPs や、関与が未知の SNPs に関して、直接シーケンス法または Invader 法を用いて多数例を解析し、耐糖能異常や高血圧・メタボリックシンドロームなどに関与する SNPs を検討した。

４．研究成果

(1) ① 2004 年をベースラインとした 6 年後（2010 年)の耐糖能は、男性では改善群 2 名、不変群 347 名、悪化群 41 名(各 25，9，7 名)、女性では改善群 0 名、不変群 133 名、悪化群 14 名(各 12，1，1 名)であった。

不変＝0/悪化＝1 と有意に相関したベースラインの因子は、男性では年齢，BMI，血圧，血糖，HOMA-R，HOMA-β，TG，LDL-C，HMW-ADPN，Hb，UA，肝機能であり、女性では年齢，BMI，血糖，HOMA-R，TG，LDL-C，Cr，γ-GTP であった。男女とも、喫煙・飲酒・運動・朝食・間食など生活習慣との関連は認められなかった。

不変/悪化を従属変数としたステップワイズ多重回帰分析にて、男性ではベースラインの血糖（除外 F 値 51.2，r ’= 0.300)、HMW-ADPN (F= 11.5，r ’= -0.165)、および年齢（F= 5.1，r ’= 0.110)の順に採択されたが、女性では n が少なかったためか 血糖（除外 F 値 27.3，r= 0.399)しか採択されなかった。以上より、

25～60 歳の非 DM 男性における 6 年間の縦断的検討で、ベースラインの血糖以外に HMW-ADPN 低値および年齢高値が耐糖能悪化の予知因子であることが示唆された。

② 高分子量アディポネクチン(HMW-ADPN)濃度には性差があり、男性では女性の約半分の値であった。男女とも HDL コレステロールと強い正の相関、BMI や TG，インスリン抵抗性指数 (HOMA-R)と負の相関を示し、HMW-ADPN の低い群では MetS の者が多かった。ベースラインで 30～59 歳の男性における 6 年間の縦断研究で、HMW-ADPN 濃度の低い群では年齢および BMI で補正後も 6 年後の MetS 発症と有意に関連していた(ハザード比 1.56，95%信頼区間 1.05-2.29，P＝0.028)。MetS の男性 16 名を対象に食事や運動の指導を 3 か月間行った介入研究では、食後 2 時間のインスリンおよび TG 値，腹囲が低下し、HMW-ADPN 濃度は有意に増加した。以上より、血中 HMW-ADPN 濃度は MetS の構成因子やインスリン抵抗性と強く関連しており、重要な血中マーカーであると考えられた。

③ ロスバスタチン 5mg の新規投与群では，血清 LDL-C は平均 184.5 mg/dl から 116.6 mg/dl，L/H 比は 3.52 から 2.17 と著明に改善した (P＜0.01)。HDL-C や HbA1c，HMW-ADPN，eGFR とも増加傾向だったが，有意ではなかった。他のスタチンからロスバスタチン 5mg/日への変更群では，LDL-C は 150.7 mg/dl から 104.8 mg/dl に，L/H 比は 2.68 から 1.91 と，どちらも有意に改善した (P＜0.05)。eGFR は増加傾向であった。他のスタチン継続群では，LDL-C は 123.7 mg/dl から 130.7 mg/dl，L/H 比は 1.94 から 2.18 と，有意な変化はなかった。HDL-C は低下傾向，eGFR は 74.1 から 70.2 と有意に低下した。

④ 人間ドックを受診した 45～74 歳の男性において VFA や HOMA-R は耐糖能や MetS だけでなく HT とも関連しており、病態の予防や治療などに際して大変重要な指標であることが示唆された。

(2) ANK1 や DUSP9 locus の遺伝子多型と２型糖尿病との関連が認められた。また、２型糖尿病と関連のある 49 の SNPs による Genetic risk score の有用性が認められた。さらに、KCNJ15 内の SNP は日本人集団においても２型糖尿病と有意に関連しており、この関連は BMI≧25 の肥満２型糖尿病症例でより強く認められた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計３件）

① Hirose H、High-molecular-weight adiponectin and Ningen Dock: useful biomarker of metabolic syndrome and related disorders (Review)、Ningen Dock International、査読有、Vol.1、No.1、2014、7-15、DOI，URL とも無し

② 広瀬 寛、神田武志、河邊博史、齊藤郁夫、ロスバスタチン 5mg/日投与時の各種代謝指標に及ぼす影響、慶應保健研究、査読有、32 巻、1 号、2014、43-47、URL: http://www.hcc.keio.ac.jp/japanese/healthcenter/research/bulletin/boh2014/32-043-047.pdf

③ 広瀬 寛，河邊博史，齊藤郁夫、非糖尿病男性における 6 年間の縦断研究で血清高分子量アディポネクチン濃度低値は耐糖能悪化の予知因子となりうる、人間ドック、査読有、27 巻、3 号、2012、585-590、URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/ningendock/27/3/27_585/_pdf

〔学会発表〕（計５件）

① Hirose H、Associations of visceral fat area and HOMA-R with both diabetes mellitus and hypertension in a health checkup program、第 50 回欧州糖尿病学

会、2014 年 9 月 15 日～19 日、ウィーンコンベンションセンター、ウィーン（オーストリア）

② 広瀬 寛、臍高部 CT スキャンによる内臓脂肪・皮下脂肪面積や HOMA-R・HOMA-β と糖尿病・高血圧・メタボリックシンドロームなどとの関係、第 55 回日本人間ドック学会、2014 年 9 月 5 日、福岡国際会議場（福岡県・福岡市）

③ 広瀬 寛、生活習慣病とアディポネクチンについて、第 52 回全国大学保健管理研究集会 ランチョンセミナー、2014 年 9 月 4 日、慶應義塾大学三田キャンパス（東京都・港区）

④ 広瀬 寛、ロスバスタチン 5mg/日投与時の各種代謝指標に及ぼす影響、第 45 回日本動脈硬化学会、2013 年 7 月 18 日、京王プラザホテル（東京都・新宿区）

⑤ 広瀬 寛、血清高分子量アディポネクチン濃度低値は非糖尿病男性において耐糖能悪化の予知因子となり得る、第 55 回日本糖尿病学会、2012 年 5 月 18 日、パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）

６．研究組織

(1)研究代表者

広瀬　寛（HIROSE, Hiroshi）
慶應義塾大学・保健管理センター・准教授
研究者番号：５０２０８８８１

(2)研究分担者

朴沢　重成（HOZAWA, Shigenari）
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：４０１８１４８２

齊藤　郁夫（SAITO, Ikuo）
慶應義塾大学・保健管理センター・教授
研究者番号：６０１２９４４２

(3)連携研究者

河邊　博史（KAWABE, Hiroshi）
慶應義塾大学・保健管理センター・教授
研究者番号：９０１２９４０３