

# 論文内容要旨

Regardless of central obesity, metabolic syndrome  
is a significant predictor of type 2 diabetes  
in Japanese-Americans

(日系米人においてメタボリックシンドロームは  
中心性肥満の有無に関係なく 2 型糖尿病の予知因子  
である)

Journal of Diabetes Investigation, DOI:10,1111/jdi.12327,  
2015.

主指導教員：河野 修興 教授  
(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：松本 昌泰 教授  
(応用生命科学部門 脳神経内科学)

副指導教員：服部 登 准教授  
(応用生命科学部門 分子内科学)

坂下 有

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

メタボリックシンドローム (MetS) は心血管疾患の危険因子としてよく知られている。また MetS の病態基盤である内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性を増加させ、2 型糖尿病発症の重要な危険因子の一つであるといくつかの人種で報告されている。しかし日本人において MetS と 2 型糖尿病の発症リスクについて検討した報告は少ない。また MetS の診断基準はいくつかあるが、診断に中心性肥満を必須とするものには International Diabetes Federation (IDF) と日本内科学会がある。一方、World Health Organization (WHO) と American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement (AHA/NHLBI) は中心性肥満は必須ではなく、中心性肥満を MetS の診断の必須条件にするかについては議論の余地があり、これまでに中心性肥満の有無別に MetS と 2 型糖尿病発症の関連について検討した報告はない。そこで著者らは日本人と遺伝的素因が同一であるが生活習慣が早期から高度に欧米化した日系米人において MetS とその構成因子、(特に中心性肥満) が 2 型糖尿病発症と関連するかを検証した。

対象は 1992 年から 2007 年のハワイ・ロサンゼルス・広島医学調査を受けた日系米人のうち、追跡開始時に糖尿病であった者および糖尿病加療中の者を除外した 928 名 (男性 379 名、女性 549 名) で、平均追跡期間は 6.8 年であった。MetS の判定には 2005 年の AHA/NHLBI の診断基準を用いた。

追跡期間中に 116 名が 2 型糖尿病を発症した。Cox 比例ハザードモデルを用いて MetS とその構成因子が 2 型糖尿病発症の危険因子になるかを解析検討した結果、MetS の 2 型糖尿病発症のハザード比は 3.08 (95% CI, 2.13-4.46;  $P < 0.001$ ) であり有意な危険因子となった。さらに性、年齢、impaired glucose tolerance (IGT) で調整後もハザード比は 1.64 (95% CI, 1.11-2.42;  $P < 0.001$ ) で有意な危険因子となった。性、年齢、IGT で調整後、MetS の構成因子の中では空腹時血糖値のみが 2 型糖尿病発症の危険因子となりハザード比は 2.28 (95% CI, 1.51-3.44;  $P < 0.001$ ) であった。中心性肥満を含むその他の構成因子は 2 型糖尿病発症の危険因子にはならなかった。次に対象者を MetS と中心性肥満の有無別の 4 群に分け、性、年齢、IGT で調整し、各群における 2 型糖尿病発症の相対危険度を検討した。ここでは MetS は中心性肥満を除いた他の 4 つの構成因子のうち 3 つ以上を満たすものと定義した。その結果、MetS と中心性肥満がない群を基準とすると、中心性肥満のある非 MetS 群のハザード比は 0.85 (95% CI, 0.45-1.60;  $P = 0.612$ ) であり 2 型糖尿病発症の危険因子にはならなかった。しかし中心性肥満の有無に関わらず MetS 群では 2 型糖尿病発症の有意な危険因子となり、ハザード比はそれぞれ 2.46 (95% CI, 1.51-4.01;  $P < 0.001$ ) と 2.07 (95% CI, 1.25-3.41;  $P = 0.004$ ) であった。

本研究では日系米人において AHA/NHLBI の基準で診断された MetS は、中心性肥満の有無に関わらず 2 型糖尿病の予知因子になることが判明した。この結果より中心性肥満は 2 型糖尿病発症の予知に不可欠な因子ではない可能性が示唆された。過去に中心性肥満は 2 型糖尿病発症の強い危険因子という報告があり、IDF や日本内科学会の MetS の診断基準のように中心性肥満を必須条件にしているものもある。しかし今回、データは示していないが中心性肥満が MetS の必須条件である IDF や日本内科学会の基準では MetS は 2 型糖尿病発症のリスクにはならなかった。本研究から、日系米人においては 2 型糖尿病発症という観点では中心性

肥満は他の構成因子の上に必ずしも立つものではない可能性が考えられた。過去に日系米人において皮下脂肪はインスリン抵抗性を増加させないが、内臓脂肪はインスリン抵抗性を増加させると報告がある。また東アジア人においては肥満度が低くても内臓脂肪が蓄積していると報告がある。これらより本研究の対象者においても、中心性肥満が内臓脂肪の蓄積を正確に反映していない可能性があり中心性肥満が2型糖尿病発症の危険因子にならなかったと考察した。