

高血圧，メタボリックシンドロームの疫学・基礎・臨床研究による包括的研究

島本和明

日本医療大学 総長

Comprehensive study on hypertension and metabolic syndrome
— from bench to bed —

Kazuaki SHIMAMOTO

President, Japan Health Care College

ABSTRACT

I started my research on hypertension and metabolic syndrome in 1947 in the 2nd Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College. My main research theme focused on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of hypertension (particularly essential and secondary hypertension). As part of my research, I clarified the role of renal kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems for the etiology of hypertension by using a highly specified and sensitive radioimmunoassay for bradykinin and angiotensin II. Moreover, I performed comprehensive studies to investigate the role of epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In this review paper, the details of these studies are introduced.

(Accepted October 6, 2016)

Key words: Tanno-Sobetsu chou study, kallikrein-kinin system, renin-angiotensin system, insulin resistance, metabolic syndrome

私は、昭和46年(1971年)に札幌医科大学卒業し、1年間の東京・関東通信病院内科での研修後、昭和47年より内科学第二講座に入局、その後45年間一貫して高血圧、インスリン抵抗性(メタボリックシンドローム)、糖尿病と動脈硬化性疾患につき、疫学研究、基礎研究、臨床研究を遂行してきました。とくに昭和48年から東京大学医学部第三内科での2年間の国内留学は、その後の研究生活に大きな影響を与える貴重な経験となりました。本稿では、平成28年3月、学長を退任するまでの研究の概要を紹介します。

1 前向き疫学研究(端野・壮瞥町研究)

札幌医科大学第2内科で継続中の端野・壮瞥町研究は、1976年に北海道沿岸に位置する常呂郡端野町(現在の北見市端野)と北海道南西部の洞爺湖に面する有珠郡壮瞥町において開始されました。本研究の目的は、高血圧、糖尿病、肥満などの代謝性危険因子と心血管疾患の発症に関する疫学的病態解明です。

両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、研究当初は同様の人口構成でしたが、自然環境の差違は

大きく、特に2月の室外平均気温は、端野町で氷点下14℃、壮瞥町は氷点下6℃です。研究は、「この気温差を含む環境の差違が高血圧や心血管疾患の発症に影響を与えるか否か」を検討することも目的のひとつでした。しかし、その後の検討により、気温などの環境の影響よりも肥満や生活習慣が高血圧や糖尿病、さらには循環器疾患の発症に大きく影響していることが判明しました。以後、高血圧や糖尿病といった心血管疾患の危険因子となる生活習慣病と循環器疾患発症との関連を中心に検討してきました。健診は毎年続けられ、今日まで、40年にわたって継続されています。

そして、脳卒中、冠動脈疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満)の役割を明らかにし、本邦における貴重な疫学データを提示しています。この疫学研究に名称がついていなかったことから、私が責任者となってから、この研究を「端野・壮瞥町研究」と命名しました。その後は、九州大学の久山町研究とともに、本邦を代表する疫学研究として認められるようになり、このような名称をつけるというアプローチも重要であることを改めて認識しました。

本疫学研究にインスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、アディポサイトカイン研究を取り入れ、さらにメタボリックシンドロームに関連する遺伝子多型として $ADR\ \beta\ 3Trp64Arg$ 変異を明らかにするなど、分子疫学的立場からも動脈硬化研究を大きく発展させることが出来ました。図1に、初年度の血圧レベルごとの20年にわたる観察時の心血管病による死亡率の影響を示します。初診時の収縮期血圧が180以上であったヒトの1割は、10年以内に亡くなっていました。血圧が高いヒトほど、段階的に心血管病死亡率が高くなっていることが分かります。

2 高血圧の成因、疾患、治療の研究

高血圧の成因としての降圧系の腎カリクレイン・キニン系、プロスタグランジン系、心房性ナトリウム利尿ペプチド、昇圧系の内因性ジギタリス様物質、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の役割を研究、解明してきました。とくに腎カリクレイン・キニン系については、世界的にも研究が少ない中で、プロカリクレイン、カリクレイン、キニンノーゲン、キニン、キニン分解酵素（アンジオテンシン変換酵素 [ACE]、中性エンドペプチダーゼ等）よりなるすべての構成因子の濃度測定法を開発し、腎カリクレイン・キニン系活性低下が腎Na排泄低下を介して高血圧の成因に関与することを世界に先駆けて明らかにしました。とりわけ低レニン性本態性高血圧において、腎性降圧系活性の低下が重要であることを明らかにしました。

東京大学医学部内科学第三講座で修得した技術を応用して、極めて高力価な抗ブラジキニン抗体、抗カリクレイン抗体、抗アンジオテンシンII抗体を作成し、世界で最も高感度で特異性の高いブラジキニン¹⁾、カリク

レイン²⁾、アンジオテンシンII³⁾の測定系（ラジオイムノアッセイ系）を確立しました。国内はもとより世界の研究機関に提供、共同研究することにより、カリクレイン・キニン系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の研究に多大な貢献ができたものと思います。また、これらの測定系を用いて、ACE阻害薬によってアンジオテンシンIIが低下し、ブラジキニンが増加していることを明らかにし、また、ACE阻害薬の効果にはアンジオテンシンIIの産生低下に加えて血中・尿中キニンの増加が重要な役割を果たすことを明らかにしています⁴⁾。

さらに、これらの測定系を駆使して、その後の高血圧、メタボリックシンドロームの成因に関する研究に結び付けました。新しいカリクレイン・キニン系、レニン・アンジオテンシン系の測定法は世界に類のない測定系であり、これらの測定系の確立により、高血圧やメタボリックシンドロームの病態、治療における薬剤の降圧機序があきらかになりました。また、カリクレイン・キニン系の研究から、この系が血圧制御以外にも糖代謝障害や肥満の病態にも関連することに注目し、メタボリックシンドロームの昇圧機序や糖尿病発症機序、肥満とアディポサイトカインなどの病態について、国際的な研究に発展させました。とくに、一般的な基礎・臨床研究と全く異なる分野での研究とされていた疫学研究を、端野・壮瞥町研究を通して、基礎・臨床研究と直結させ、包括的研究の方向性を初めて確立した点は特筆すべき点と思われます。

3 インスリン抵抗性・メタボリックシンドロームの研究

インスリン抵抗性は生体内でインスリンが働きにくくなる状態で、そのままでは血糖が上がるため、生体は

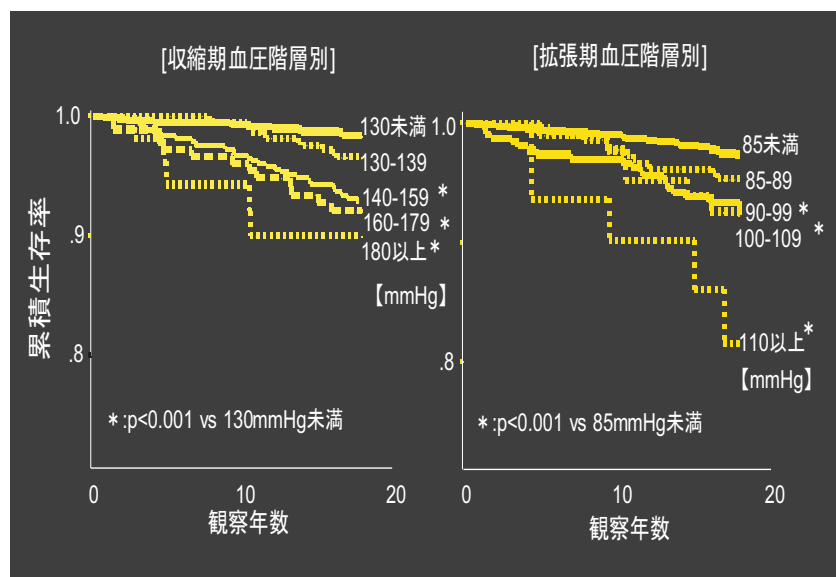


図1 血圧階級別の累積生存率：心・血管死亡（端野・壮瞥町研究）

インスリンを多く分泌して血糖を正常に保とうとします。この状態が長く続くと、膵臓からインスリンが出せなくなり、血中インスリンも低下して糖尿病となります。一方、血圧との関連では、高くなった血中インスリンが、①腎における Na 貯留活用，②交感神経活性亢進，③レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系活性亢進など、種々の機序を介して血圧上昇に関与することが明らかにされています。このようにインスリン抵抗性は、糖尿病や高血圧の発症に共通に関連する要因です (図 2)⁵⁾。

インスリン抵抗性の動物モデルであるフルクトース食ラット (fructose-fed rats, FFR) を用いて、インスリン抵抗性の機序に骨格筋 type II b 繊維 (赤筋) の増加，腫瘍壊死因子 α (TNF- α) 増加，アディポネクチン低下が関与することを明らかにし，これらの因子の正常化が ACE 阻害薬ならびにアンジオテンシン受容体遮断薬 (ARB) のインスリン抵抗性改善機序として重要であることを解明しました^{6),7)}。

TNF- α はインスリン抵抗性を増大させます。我々は明らかな肥満を来さないインスリン抵抗性高血圧モデルである FFR の骨格筋内 TNF- α 濃度は，図 3 に示すようにヒラメ筋と長指伸筋ではいずれも有意な高値であることも明らかにしました。しかも両骨格筋組織内 TNF- α 濃度とインスリン感受性の間には有意な負の相関も認められました。したがって，骨格筋組織 TNF- α は autocrine, paracrine 的に骨格筋に作用して糖代謝に関与し，この TNF- α 濃度の増大が後述の機序を介してインスリン抵抗性を惹起していると推測されま

す。FFR では骨格筋内 TNF- α は高値を示しますが，ACE 阻害薬及び ARB 投与によって有意に低下しています^{8),9)}。

インスリン抵抗性を改善するアディポネクチンは肥満者において血中濃度は低く，逆に減量によって増加します。我々が行った地域住民での検討も，アディポネクチンはインスリン感受性の指標である HOMA 指数と負に相関しています。本態性高血圧患者においては，我々の成績ではインスリン抵抗性を有する患者群においてのみ有意な低値を示し，インスリン抵抗性を介して血圧上昇に関わるものと思われます。一方，ACE 阻害薬と ARB はともに，低下したアディポネクチンを有意に改善し，その機序にアンジオテンシン II 抑制による脂肪細胞分化亢進を介して脂肪細胞のサイズの減少が関与するものと考えられています。このように，肥満に起因するアディポサイトカインの異常も高血圧発症に関連するものと考えられています¹⁰⁾。さらに，最近は小胞体ストレスや脂肪酸結合タンパク 4 (FABP4) のインスリン抵抗性，肥満，メタボリックシンドロームにおける役割解明も行っています¹¹⁾。

臨床研究としては，本邦では初めて非糖尿病患者を対象にグルコースクランプ法を用いてインスリン抵抗性を評価し，インスリン抵抗性群で血圧上昇，糖代謝異常，脂質 (中性脂肪，HDL コレステロール) 異常が顕著であり (図 4)，その機序にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性亢進が関与すること，ACE 阻害薬，ARB がインスリン抵抗性改善効果を示すことを明らかにしました。こうしたインスリン抵抗性の

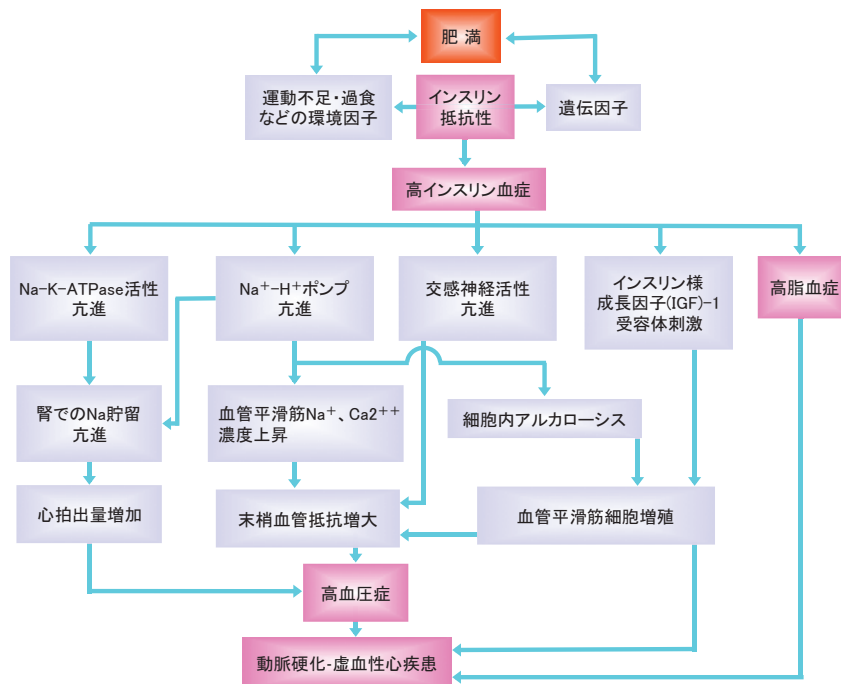


図 2 高インスリン血症による血圧上昇機転

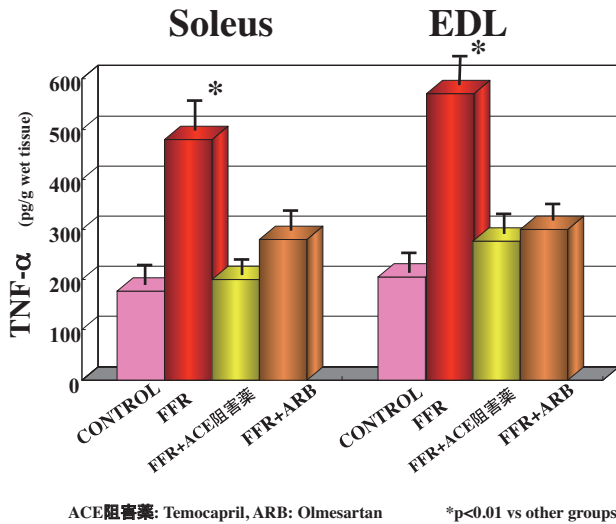


図3 フルクトース食ラット (FFR) のヒラメ筋 (soleus muscle) と長指伸筋 (EDL muscle) における組織内 TNF- α 濃度とこれに及ぼす ACE 阻害薬と ARB の効果

骨格筋由来の TNF- α 増大がインスリン抵抗性の機序の一部で、レニン-アンジオテンシン系抑制のインスリン抵抗性改善の一部は骨格筋組織内 TNF- α 濃度の抑制である。

Togashi N, Ura N, Higashiura K, et al: The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor- α to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. J Hypertens 18: 1605-1610, 2000 より引用

研究成果から、メタボリックシンドロームの病態と実態についても研究を拡大し、端野・壮警町研究における研究成果は、本邦の6学会のメタボリックシンドロームの診断基準にも反映されています¹²⁾。

メタボリックシンドロームの分子生物学的検討を含む病態解明は、疫学的にもメタボリックシンドロームが増加している本邦で、今後の心血管疾患予防と治療に大きく貢献するものと思われます。また、高血圧や代謝性疾患の治療に現在使用されている薬剤の作用機序と特性の解析は、望まれる新薬のプロフィールの同定を含め新薬開発に連なる研究へと進展しつつあります。

このインスリン抵抗性、メタボリックシンドロームの研究は、高血圧グループから、心臓グループ、疫学グループと第二内科の研究グループがすべて参加して遂行することができました。高血圧、腎臓、心臓、糖尿病とメタボリックシンドロームに関連するすべての領域の研究グループが揃っていたことも、研究を遂行する上で大きなメリットになったことは、言うまでもありません。

そして、このインスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドロームの包括的研究は、私のライフワークとなりました。

4 北海道フード特区の事業推進

酸化ストレスは動脈硬化の重大な危険因子であることから、抗酸化作用を有するとされるビタミン C, E,

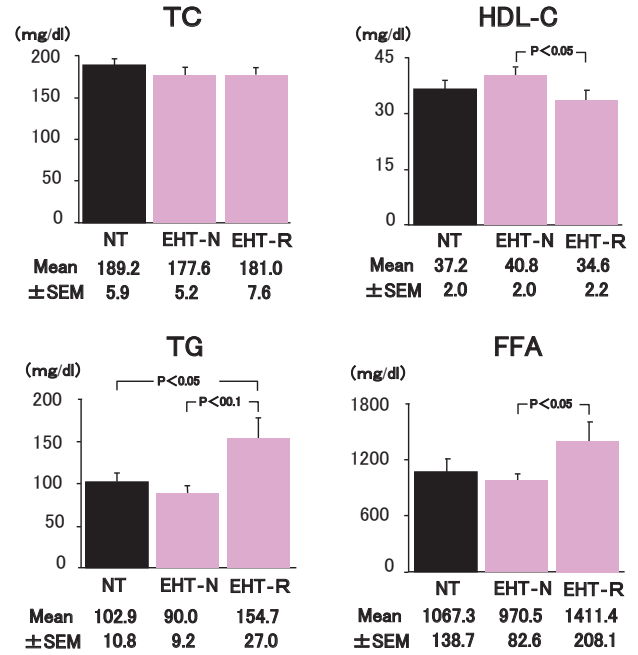


図4 正常血圧者 (NT), インスリン非抵抗性高血圧 (EHT-N), インスリン抵抗性高血圧 (EHT-R) における TC, HDL-C, TG, FFA

カロテロイド、ポリフェノールの効果が注目されるようになってきました。とくにポリフェノールについては、フレンチパラドックス (フランス人は牛肉など飽和脂肪摂取量が多いにもかかわらず冠動脈疾患の罹患率・脂肪率が低いのは、ポリフェノールに富む赤ワインを摂取するためであるとする仮説) が話題となって以来、赤ワインに含まれるポリフェノールの生理機能が注目されています。赤ワイン中のポリフェノールの多くはカテキン、エピカテキン、アントシアニン色素等のフラボノイドやこれらの重合体です。野菜からのフラボノイド摂取量が多いほど冠動脈疾患による死亡率が少ないという疫学調査が発表され、Seven Country Study でもフラボノイドの平均摂取量が多いヒトでは冠動脈疾患罹患率が少ないことが明らかにされています。これらの疫学調査報告から、フラボノイドは抗動脈硬化因子作用を有する可能性が示唆されています。

ケルセチンは分子量約 300 のフラボノイドの一種で、ルチン、クエルシトリンなど配糖体または遊離した形でかんきつ類やタマネギ、ソバをはじめ多くの植物に含まれます。黄色い色素で、古くから染料としても用いられてきましたが、リンゴ、タマネギなどで含量が多いことが分かっています。基礎研究では、ケルセチンの抗炎症作用および抗酸化作用が古くから知られています。上述のような疫学の成績からの推測・仮説を証明するには、フラボノイド、ケルセチン摂取増加による介入で動脈硬化疾患が減少するかどうかを検討する必要

があります。しかしながら、フラボノイド、ケルセチン摂取に関する大規模なヒト介入試験の報告はなく、動脈硬化が関わる疾患の予防作用がヒトで直接証明されてはおらず、科学的なエビデンスはまだ確立されていないといわざるを得ません。

我々は、これまで本道の大豆、タマネギ、魚介類など農産物の抗動脈硬化作用の評価を端野・壮瞥町で行い、その成績を基に、食物（タマネギ）由来のケルセチンの効果を一般住民で検証する介入試験へと発展させています^{13), 14)}。このように道産の食品の抗動脈硬化効果を明らかにし、管理栄養士によるメタボ健診の特定保健指導にこれらを用いることにより、心血管疾患予防の観点からフード特区北海道の事業推進をしております。フード特区北海道の事業推進に、今後も尽力したいと思っております。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導いただいた飯村攻札幌医科大学名誉教授、共同研究者としてご支援いただいた三浦哲嗣、土橋和文、齋藤重幸札幌医科大学教授、そして高血圧、疫学グループの皆さまに深謝いたします。

【文 献】

- 1) Shimamoto K, Ando T, Nakao T, Tanaka S, Sakuma M, Miyahara M. A sensitive radioimmunoassay method for urinary kinins in man. *J Lab Clin Med* 1978; 91: 721-728.
- 2) Shimamoto K, Tanaka S, Nakao T, Ando T, Nakahashi Y, Sakuma M, Miyahara M. Measurement of urinary kallikrein activity by kinin radioimmunoassay. *Jpn Circ J* 1979; 43: 147-152.
- 3) Shimamoto K, Chao J, Margolius HS. The radioimmunoassay of human urinary kallikrein and comparisons with kallikrein activity measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 840-848.
- 4) Iimura O, Shimamoto K, Matsuda K, Masuda A, Takizawa H, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, Ura N, Nakagawa M. Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on insulin sensitivity in fructose-fed hypertensive rats and essential hypertensives. *Am J Hypertens* 1995; 8: 353-357.
- 5) Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, Masuda A, Nakagawa M, Iimura O. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23(1 Suppl): I29-I33.
- 6) Higashiura K, Ura N, Takada T, Agata J, Yoshida H, Miyazaki Y, Shimamoto K. Alteration of muscle fiber composition linking to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 1999; 12: 596-602.
- 7) Takada M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Togashi N, Shimamoto K. Effects of cilnidipine on muscle fiber composition, capillary density and muscle blood flow in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 2001; 24: 565-572.
- 8) Togashi N, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Shimamoto K. The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor- α to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J of Hypertens* 2000; 18: 1605-1610.
- 9) Togashi N, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Shimamoto K. Effect of TNF- α -converting enzyme inhibitor on insulin resistance in fructose-fed rats. *Hypertension* 2002; 39: 578-580.
- 10) Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y, Shimamoto K. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1171-1174.
- 11) Ota H, Furuhashi M, Ishimura S, Koyama M, Okazaki Y, Mita T, Fuseya T, Yamashita T, Tanaka M, Yoshida H, Shimamoto K, Miura T. Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1124-1130.
- 12) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men-the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005; 28: 203-208.
- 13) 島本和明. 特集 医農連携と機能性食品 3. 動脈硬化. *Functional Food* 2011; 5: 17-21.
- 14) 島本和明, 齋藤重幸. 特集 食品と疾病 <第2特集>ケルセチン 10. ケルセチンと心血管疾患. *Functional Food* 2011; 5: 149-153.

別刷請求先：島本 和明

〒004-0839 札幌市清田区真栄 434-1 アンデルセン福祉村
日本医療大学 総長

TEL : 011-885-7711

FAX : 011-885-5757

E-mail : k_shimamoto@nihoniryo-c.ac.jp

