

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 地球規模保健課題解決推進のための研究事業 日米医学協力計画
(英語) Research Program on the Challenges of Global Health Issues: U.S. -Japan
Cooperative Medical Sciences Program

研究開発課題名：

(日本語) 日米医学協力計画を基軸にしたアジアの栄養・代謝に関する疫学・介入研究と人材育成
(英語) Epidemiologic and intervention study regarding to nutrition and metabolism and human
resource development in Asia through U.S. -Japan Cooperative Medical Sciences Program

研究開発担当者 (日本語) 稲垣 暢也

国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 教授

所属 役職 氏名：(英語) NOBUYA INAGAKI

Professor, Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Graduate School of Medicine, Kyoto
University

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究① 開発課題名：

(日本語) ベトナムにおける栄養治療が可能なモデル病院の構築と栄養士の育成
(英語) Establishment of the hospital which provides inpatients to nutritional treatment and
human resource development of dietician in Vietnam

研究開発分担者 (日本語) 稲垣 暢也

国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 教授

所属 役職 氏名：(英語) NOVUYA INAGAKI

Professor, Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Graduate School of Medicine, Kyoto
University

分担研究② 開発課題名：

(日本語) ベトナムにおける生活習慣病予防のための介入に関する研究
(英語) Study on a lifestyle intervention for the prevention of lifestyle diseases in Vietnam

研究開発分担者 (日本語) 梶尾 裕

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科診療部長

所属 役職 氏名: (英 語) HIROSHI KAJIO

Director, Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Center Hospital of National Center for Global Health and Medicine

分担研究③ 開発課題名:

(日本語) アジア人の軽度の過体重にともなう糖尿病の予防対策のための脂肪代謝研究

(英 語) Research on fat metabolism for the prevention of diabetes in mildly over-weighted Asian people

研究開発分担者 (日本語) 姜 美子

学校法人 東邦大学 非常勤研究生

所属 役職 氏名: (英 語) MEIZI JIANG

Researcher, Toho University

分担研究④ 開発課題名:

(日本語) アジア地域で増加している糖尿病に合併する動脈硬化惹起的なレムナントリポ蛋白蓄積の評価

(英 語) Evaluating the Accumulation of Atherogenic Remnant Lipoproteins in Patients with Diabetes Mellitus which is Increasing in Asia

研究開発分担者 (日本語) 山下 静也

国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 特任教授

所属 役職 氏名: (英 語) SHIZUYA YAMASHITA

Professor, Department of Community Medicine & Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

分担研究④ 開発課題名:

(日本語) ベトナム小児の体型図作成とそれを用いて調べた母親の望む体型

(英 語) Establishment of child body image and study on mother's perception for child body weight

研究開発分担者 (日本語) 山本 茂

学校法人 十文字学園女子大学 人間生活学研究科食物栄養学専攻兼食物栄養学科 教授

所属 役職 氏名: (英 語) Professor, International Nutrition, Department of Food and Nutritional Sciences, Graduate School of Human Life Sciences, Jumonji University

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

- 京都大学 稲垣 暢也らは、ベトナム国立老年病院内分泌代謝科に入院した 91 名の患者背景と栄養状態を評価した。全患者の 52%は、肺炎や尿路感染症による入院であった。全患者の 30%に低栄養状態(BMI<18.5kg/m²)を認めた。低栄養状態を有する患者の入院期間は、低栄養状態がない患者のそれに比較して有意に長かった。
- 国際医療センター 梶尾 裕らは、ベトナム国ハノイ市のバクマイ病院 Anh 病院長らとともに実施した中学生を対象にした学校単位の肥満に対する生活習慣介入プログラム前のデータ解析から、肥満/過体重肥満リスクとして家族因子の関与は大きく、生活習慣の改善がリスク軽減に寄与することを明らかにした。以上からベトナムのような途上国において、肥満対策として早期の生活習慣への介入の必要性が示唆された。ベトナム国内で大学、基幹病院、WHO ベトナム事務所で開催し、今後、WHO ベトナム事務所と共同して検討していくことになった
- 東邦大学医療センター佐倉病院 姜 美子らと京都大学附属病院栄養部の研究者は、2015 年よりアジア人の肥満ならびに栄養に関わる疾患の共同研究として、中国延辺大学附属病院と人材育成事業と疫学調査研究を実施している。今後、本地域の肥満糖尿病の特徴を明らかにし、住民の生活スタイルに基づく食事指導システムを構築する。
- 大阪大学 山下 静也らは、動脈硬化性疾患の残余リスクである高中性脂肪(TG)血症を抑制する新規治療薬「選択的 PPAR α アゴニスト」を高脂肪食負荷マウスに投与し脂質代謝改善効果を観察した。本剤の投与により体重増加、空腹時および脂肪負荷後の TG 濃度上昇が抑制され、小腸での発現遺伝子抑制を介して動脈硬化惹起的なカイロミクロソームの蓄積が抑制された。現在本治療薬の治験検体を用いてヒト高 TG 血症症例に対するリポ蛋白プロファイルの改善効果を検討している。
- 十文字学園 山本 茂らは、子供の肥満増加が糖類の過剰摂取によるものであるかを、高雄市の 3 校の 7、10 および 12 歳の 410 名の生徒を対象に 3 日間の 24 時間思い出し法で調査した。平均一日摂取量は 51.6g であった。糖類摂取量は WHO の推奨量よりも高く、特に飲料によるものであった。しかし、摂取糖類量と肥満の間には関係はなかった。

英文

- Prof. Nobuya Inagaki (Kyoto University) et al. evaluated characteristics of 91 inpatients who admitted to Endocrine Metabolism department at the National Geriatric hospital in Vietnam. 52% of the patients admitted the hospital due to infection such as pneumonia and acute urinary tract infection. 30% of the patients have undernutrition (BMI<18.5kg/m²). Duration of hospital stay was significantly longer in under-nutrition group than that in non-undernutrition groups.
- Director Hiroshi Kajio (Center Hospital of National Center for Global Health and Medicine), et al. and researchers in Bach Mai Hospital analyzed the background data from the lifestyle interventional study among secondary school children in Hanoi, demonstrating that the parental physical profile was positively and the improvement of lifestyle was negatively associated with overweight/obesity of the children. An early lifestyle interventional program should be established for the prevention of obesity in developing countries such as Vietnam.

The collaboration with the staff of WHO Vietnam office has just started for the anti-obesity project.

- Dr. Meizi Jiang (Toho University) et al. and researchers in Kyoto University have been supporting development of nutrition department and epidemiological studies in Yanbian University Hospital, China, since 2015, as collaboration works on health disturbance related to obesity and nutrition in Asian people. We will characterize the obesity and diabetes in the Yanbian area, and construct the diet instruction system based on the life style of local people.
- Hypertriglyceridemia is one of a residual risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Prof. Shizuya Yamashita (Osaka University), et al. loaded a newly-developed drug for hypertriglyceridemia, "a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α)", on mice fed with a high-fat diet and evaluated its effect on improving lipoprotein metabolism. It suppressed the body weight gain, fasting levels and postprandial increase in TG levels. The postprandial accumulation of chylomicron remnants that is highly atherogenic was improved along with the suppression of mRNA expression of intestinal genes related to chylomicron production. We are evaluating the effect of improving lipoprotein metabolism in patients with hypertriglyceridemia using the stored samples.
- High prevalence of Taiwanese children has increased. Prof. Shigeru Yamashita (Jumonji University), et al. studied the effect of high sugar intake by 3 day 24 hour recall survey in 3 public schools (210 boys and 200 girls aged 7, 10, and 12 years old). Sugar intake was 51.6g/day and was higher than the WHO recommendation due to the high intake from beverages; however, sugar was not the cause of obesity.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 17件）

国際誌

1. Komatsu T, Chen-Yoshikawa TF, Oshima A, Harashima SI, Aoyama A, **Inagaki N**, Date H. Severe underweight decreases the survival rate in adult lung transplantation. Surg Today. 17, 2017. Epub ahead of print.
2. Nishimura A, Harashima SI, Fukushige H, Wang Y, Liu Y, Hosoda K, **Inagaki N**. A Large Difference in Dose Timing of Basal Insulin Introduces Risk of Hypoglycemia and Overweight: A Cross-Sectional Study. Diabetes 8(2):385-399, 2017.
3. Harashima SI, Nishimura A, **Inagaki N**. Attitudes of patients and physicians to insulin therapy in Japan: an analysis of the Global Attitude of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Expert Opin Pharmacother. 18(1):5-11, 2017.
4. Nishimura A, Harashima SI, Fujita Y, Tanaka D, Wang Y, Liu Y, **Inagaki N**. Effects of structured testing versus routine testing of blood glucose in diabetes self-management: A

- randomized controlled trial. *J Diabetes Complications*. 31(1):228-233, 2017.
5. Kaido T, Tamai Y, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yagi S, Kamo N, Hammad A, **Inagaki N**, Uemoto S. Effects of pretransplant sarcopenia and sequential changes in sarcopenic parameters after living donor liver transplantation. *Nutrition*. 33:195-198, 2017.
 6. Miyakawa M, Shimizu T, Nguyen VD, Phung T, Pham TPT, Nguyen THA, Nguyen HC, Matsushita Y, **Kajio H**, Vien QM and Hachiya M. Prevalence, perception and factors associated with diabetes mellitus among the adult population in central Vietnam: a population-based, cross-sectional seroepidemiological survey. *BMC Public Health* BMC series – open, inclusive and trusted **17**:298, 2017.
 7. Masuda D, **Yamashita S**. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb*. 24(2):95-109, 2017.
 8. Aoyama-Sasabe S, Fukushima M, Xin X, Taniguchi A, Nakai Y, Mitsui R, Takahashi Y, Tsuji H, Yabe D, Yasuda K, Kurose T, **Inagaki N**, Seino Y. Insulin Secretory Defect and Insulin Resistance in Isolated Impaired Fasting Glucose and Isolated Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res*. 2016:1298601, 2016.
 9. Jin W, **Jiang M**, Han X, Han X, Murano T, Hiruta N, Ebinuma H, Piao L, Schneider WJ, Bujo H. Circulating soluble form of LR11, a regulator of smooth muscle cell migration, is a novel marker for intima-media thickness of carotid arteries in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 457:137-41, 2016.
 10. Ishibashi **Yamashita S**, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, Fruchart JC, Kodama T; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPAR α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. 249:36-43, 2016.
 11. Teramoto T, **Yamashita S**, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and lipid-modifying therapy prescription patterns in the real world: An analysis of more than 33,000 high cardiovascular risk patients in Japan. *Atherosclerosis* 251:248-254, 2016.
 12. Oikawa S, **Yamashita S**, et al. Effect of Fenofibrate and Ezetimibe Combination Treatment on Lipid (EFFECTL) Study Investigators. Efficacy and safety of long-term coadministration of fenofibrate and ezetimibe in patients with combined hyperlipidemia: results of the EFFECTL Study. *J Atheroscler Thromb*. 24(1):77-94, 2017.
 13. Okazaki M, **Yamashita S**. Recent advances in analytical methods on lipoprotein subclasses: calculation of particle numbers from lipid levels by gel permeation HPLC using "spherical particle model". *J Oleo Sci* 65(4):265-282, 2016
 14. Lin P, Lin F, Chen T, Chen W, Dong J, Shikanai S, Sarukura N, **Yamamoto S**. Relationship between Sugar Intake and Obesity among School-Age Children in Kaohsiung, Taiwan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 62(5):310-316, 2016.
 15. Nhung BT, Tuyen LD, Linh VA, Anh ND, Nga TT, Thuc VT, Yui K, Ito Y, Nakashima Y, **Yamamoto S**. Rice Bran Extract Reduces the Risk of Atherosclerosis in Post-Menopausal Vietnamese Women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 62(5):295-302, 2016.

16. Tuyen le D, Hien VT, Binh PT, **Yamamoto S**. Calcium and Vitamin D Deficiency in Vietnamese: Recommendations for an Intervention Strategy. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2016;62(1):1-5. doi: 10.3177/jnsv.62.1.
17. Prapkree L, Pachotikarn C, Taechangam S, Kongkachuichai R, Sungpuag R, **Yamamoto S**, Shikanai S. Development of a Sugar Composition Database from Selected Sugar-Sweetened Beverages, Proceedings of World Congress of Clinical Nutrition, Bangkok, Dec14-16, 2016.
18. Rueangsri N, Pachotikar C, Taechangam S, Kongkachuichai R, Sungpuag P, Shikanai S, **Yamamoto S**, Development of a Sugar Composition Database from Selected Commercial Snacks, Journal of the Medical Association of Thailand (in press)

国内誌

1. 増田 大作 **山下 静也** "新薬開発のトリガー分子を探せ！アポ B:アポ B-48、アポ B-100", Medical View Point. 37(7):6, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証. 招待講演 **稲垣 暢也**, 池田 香織. 日本農芸化学会創立 100 周年に向けたシンポジウム. 京都, 10 月 24 日, 2016. 国内
2. ベトナム国ハノイ市の中学生における肥満に対する多面的生活習慣介入の 効果に関する研究. **梶尾 裕**, 口頭, 第 37 回日本肥満学会, 東京, 10 月 8 日, 2016. 国内
3. A situation of NCD and consideration of a trial for the prevention of NCD in Vietnam,, **Hiroshi Kajio**, 口頭, Scientific Seminar at Da Nang Hospital, 12 月 14 日, 2016. 国外
4. A situation of NCD and consideration of a trial for the prevention of NCD in Vietnam, **Hiroshi Kajio**, 口頭, Scientific Seminar at Da Hue University of Medicine and Pharmacy. 12 月 15 日, 2016. 国外
5. A situation of NCD and consideration of a trial for the prevention of NCD in Vietnam, **Hiroshi Kajio**, 口頭, Scientific Seminar at National Geriatric Hospital. 12 月 14 日, 2016. 国外
6. A situation of NCD and consideration of a trial for the prevention of NCD in Vietnam, **Hiroshi Kajio**, 口頭, Scientific Seminar at WHO Country Office for Vietnam, 12 月 14 日, 2016. 国外
7. Protein and amino acid requirements: how well do we understand them? **Shigeru Yamamoto**. 招待講演 Taiwan Society for Parenteral and Enteral Nutrition Symposium. Taiwan, 4 月 10 日, 2016. 海外.
8. RICE AND TYPE 2 DIABETES IN ASIANS **山本 茂**. 口頭、シンポジウムタイ栄養士会総会 Thailand, 4 月 29 日, 2016. 海外
9. Management of elderly nutrition in Japan、**山本 茂**. 招待講演 National Science and Technology Development Agency (NSTDA), Thailand, 6 月 13 日, 2016. 海外
10. Japanese dietitian; Education and Licenses for RD and Nutrition Teacher **山本 茂**. 招待講演, マレーシア栄養士会・米国栄養士会合同会議, Malaysia, 4 月 22 日, 2016. 海外
11. "Serum apolipoprotein B48 concentration is high in patients with impaired glucose

- tolerance and increases after oral glucose ingestion in patients with diabetes mellitus” English Poster, Masuda D, Yamashita S, et al. 84th European Atherosclerosis Society (EAS) Congress, Innsbruck, Austria. 5月29日-6月1日, 2016. 海外
12. “SPPARMα to address elevated TG/low HDL-C as residual risks” English Oral, Yamashita S, The Symposium of International Atherosclerosis Society "Anitschkow Days", 6月2-4日, 2016. 海外
 13. “Increased serum apolipoprotein B48 concentration in patients with impaired glucose tolerance” English Poster, Masuda D, Yamashita S, et al. 76th American Diabetes Association, New Orleans, LA 6月10-14日, 2016. 海外
 14. “Proteomic analysis and comparison of selectively-isolated apolipoprotein B48- and B100-containing lipoproteins in human serum” English Poster, Kobayashi T, Yamashita S, et al. 76th American Diabetes Association, New Orleans, LA, 6月10-14日, 2016. 海外
 15. "Effect of K877, a potent and selective PPAR alpha modulator (SPPARM alpha), on postprandial hyperlipidemia in dyslipidemic patients: a randomized crossover study" Moderated English Poster, Yamashita S, Ishibashi S, et al. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2016, Rome, Italy. 8月27-31日, 2016. 海外
 16. “Selective isolation and proteomic analysis of intestine-derived chylomicrons and their remnants in human serum” ポスター, Masuda D, Yamashita S, et al. 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台.3月18-20日, 2016. 国内
 17. "Effect on cholesterol efflux from macrophages with K-877, a selective PPAR α modulator (SPPARM α): a randomized clinical trial in dyslipidemic patients" 口頭 (English), Yamashita S, Ishibashi S, et al. 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台. 5月18-20日, 2016. 国内
 18. “A Novel Selective PPARalpha; Modulator (SPPARM α) K-877 Attenuates Postprandial Hypertriglyceridemia in Mice” ポスター, Kobayashi T, Yamashita S, et al. 第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 東京, 6月.14-15日, 2016. 国内
 19. “食後脂質異常におけるカイロミクロンレムナント蓄積の意義” oral, 増田 大作, 山下 静也. 第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 東京, 6月14-15日, 2016. 国内
 20. “食後高脂血症条件下におけるレムナントリポ蛋白の Proteomics 解析” Oral, 小林 卓哉, 山下 静也, ほか, 第38回日本臨床栄養学会総会・第37回日本臨床栄養協会総会, 大阪市, 6月14-15日, 2016. 国内
 21. “糖尿病患者に合併する動脈硬化惹起的なレムナント代謝異常” oral, 増田 大作, 山下 静也. 第31回日本糖尿病合併症学会・第22回糖尿病眼科学会総会, 仙台, 7月.14-15日, 2016. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. “家族性高コレステロール血症最前線-早期診断にて救える命があります-“, 山下 静也, EAS-FH day 家族性高コレステロール血症医師向けセミナー, JPタワーホール&カンファレンス, 9月25日, 2016
2. “コレステロールが高いとなぜいけないか?”, “働き盛りを襲う怖〜い病気を早期発見! 早期治療!” 山下 静也, 日本動脈硬化学会 EAS-FH day 市民講座, JPタワーホール, 9月25日, 2016.

3. NHK World A Growing Problem Fukushima Y, **Yamamoto S** 1月25日, 2016.
<https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/newsroomtokyo/aired/20160125.html>

(4) 特許出願

なし