

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16515

研究課題名(和文)喫煙習慣がもたらす老化、健康障害の指標となる新たなパラメーター

研究課題名(英文)The New Insights into Health Damage caused by Smoking Habit

研究代表者

中西 香織 (Nakanishi, Kaori)

大阪大学・キャンパスライフ健康支援センター・助教

研究者番号：10650872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：喫煙は加齢性疾患の発症に関わり、老化促進の原因の1つであるが、喫煙による老化促進の機序についての詳細は不明である。本研究では、Klotho関連分子と喫煙との関係性を調べることで喫煙習慣による老化促進の機序について検討を加えた。血清中の  $\alpha$ -KlothoとKlotho関連分子であるFGF-21の動態変化について調べたところ、男性において喫煙が  $\alpha$ -Klotho、FGF-21を同時に上昇させ、 $\alpha$ -Klothoは炎症に、そしてFGF-21は代謝に影響を与え、老化促進に関わっている可能性が示唆された。さらに、Klotho関連分子の喫煙による血中濃度変化について男女別の解析を行い、その性差も明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Smoking is considered an environmental aging accelerator. While aging is unavoidable, the aging mechanism is still unclear because of its complexity. We focused on the anti-aging protein  $\alpha$ -Klotho and the  $\beta$ -Klotho-associated protein fibroblast growth factor (FGF)-21 to evaluate the acceleration of aging induced by smoking habit. From the study, we found that smoking simultaneously increases two Klotho-related molecules;  $\alpha$ -Klotho and FGF-21, in male subjects. We speculate that acceleration of aging induced by smoking can be explained from two aspects, inflammation and metabolic disorders, respectively associated with  $\alpha$ -Klotho and FGF-21.

Moreover, we examined sex differences of these Klotho-related molecules. We found that Klotho-related molecules showed a differential association and response to smoking between men and women.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：喫煙 老化 炎症 代謝異常 性差

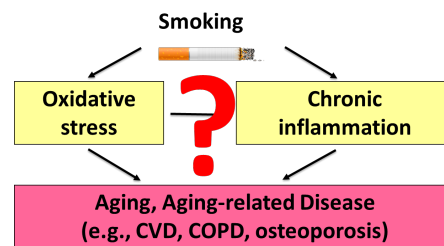
### 1. 研究開始当初の背景

喫煙は悪性新生物、慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの肺疾患、心血管疾患の発症に関わる重要な危険因子である。喫煙はメタボリックシンドローム (MetS)の発症要因の一つと考えられており、さらには老化の促進など様々な健康障害の一因となっている。日本の喫煙率は減少傾向を示しているが、諸外国に比べると依然高い。また男性の喫煙率が年々低下しているのに対して、女性の喫煙率は横ばい状態で、特に若年女性の喫煙率は高まる傾向にあり我が国の社会問題の一つとなっている。アディポネクチン(APN)は脂肪細胞から分泌され、MetSを抑制することからMetS発症の鍵分子として知られている。申請者はAPNノックアウトマウスが加齢と共に肺気腫や全身性炎症などヒトCOPDに類似した病態を呈することを世界で初めて報告した(Nakanishi et al. AJRCCM 2011)。喫煙によってAPN分泌が減少するという報告もあることから、喫煙がAPN分泌を抑制し、COPD類似の病態を起こすことが推測される。また、喫煙の影響について男女別での調査報告が過去にないことより、申請者は女性喫煙者について調査し、喫煙習慣が腹部肥満の指標である内臓脂肪を女性喫煙者でのみ有意に蓄積させ、また同時に動脈硬化を進展させるという研究結果も明らかにした(Nakanishi et al. Circ J 2014)。以上の結果より、喫煙はMetS予防因子の機能を阻害し、MetSを増強させる可能性が考えられる。本研究では、喫煙による老化促進におけるKlotho関連分子の関与について着目した。Klotho遺伝子は老化遺伝子として知られており、遺伝子変異マウスは動脈硬化や肺気腫などの早老症状を示すことが報告されている(Kuro-o et al. Nature 1997)。また、KlothoのホモログであるKlothoは、線維芽細胞増殖因子(FGF)-21と協同し、糖脂質代謝を制御するといわれており、生活習慣病・

MetSとの関連についても近年注目されている。本研究ではKlotho関連分子と喫煙習慣との関連について検討を行う。また、喫煙だけでなく喫煙以外のMetS関連因子とKlotho関連分子との関係性についても同時に検討を加えていく。

### 2. 研究の目的

喫煙による主な死因である悪性新生物、肺疾患、心血管疾患は加齢に伴って発症する疾患である。また、喫煙者の平均寿命は非喫煙者と比べて短く、加齢性疾患としてしられる骨粗鬆症や黄斑変性症、皮膚の皺なども喫煙によって促進される。喫煙は老化をすすめる環境因子の一つとして知られており、慢性炎症や酸化ストレスの増加などが老化促進原因と報告されているが、老化は様々な遺伝的因子や環境因子が関わっているためその詳細なメカニズムは未だ明らかにはなっていない。



本研究では、老化遺伝子として知られている $\alpha$ Klotho遺伝子に着目し、喫煙と老化との関係について明らかにする。また喫煙以外の生活習慣やMetS、動脈硬化とKlotho関連分子がどのような関係性を持つかについても検討を加える。

これらの研究結果から喫煙と老化、生活習慣病との関係を明らかにし、喫煙習慣がもたらす老化促進、健康障害や疾病リスクの指標となる新しいパラメータを見出すことを研究目的とする。

### 3. 研究の方法

大阪大学の定期健康診断を受診した職員の

内、無作為抽出した基礎疾患のない喫煙者と年齢をマッチさせた非喫煙者を対象として、身体計測・問診による生活習慣の調査・可溶性αKlotho(sαKI)、インターロイキン(IL)-6、アディポネクチン(APN)、FGF-21などの各種サイトカインや増殖因子群の測定を含めた血液検査を実施し、両群間の比較を行った。

#### 4. 研究成果

本研究では、Klotho 関連分子と喫煙との関係を調べることで喫煙習慣による老化促進の機序について検討を加えた。血清中の sαKI と Klotho 関連分子で代謝異常を示すマーカーとしても注目されている FGF-21 の喫煙による動態変化について調べた。

##### (1) 健常男性における喫煙による

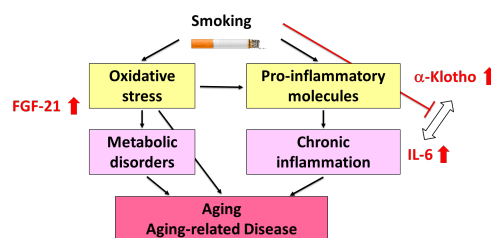
##### Klotho 関連分子の動態変化

基礎疾患のない中年世代男性(46.1±5.1歳)を対象とし、喫煙者群、非喫煙者群の比較を行ったところ、喫煙者では FGF-21、sαKI、IL-6 が非喫煙者に比べ有意に高値であった。

FGF-21 は代謝異常関連サイトカインである APN と負の相関を持ち、喫煙者でのみ肝機能、コレステロール値と正の相関を示していた。喫煙は代謝異常を進めることが知られているが、喫煙者における FGF-21 上昇は代謝異常促進を予見している可能性が示唆された。さらに高齢の群(年齢 60.3±1.7歳)でも検討を行ったところ、高齢者群でも喫煙者の血清 sαKI 値は非喫煙者と比較して有意に上昇していた。中年世代の非喫煙者で sαKI は炎症関連サイトカインである IL-6 と正の相関を示し、sαKI が IL-6 を制御している可能性が示唆された。しかし、喫煙者や高齢者群ではこの相関関係は崩れていた。

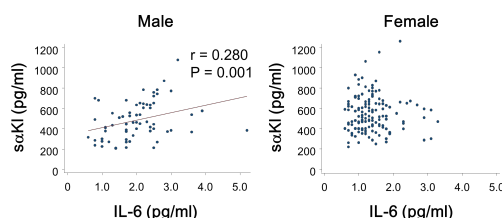
今回の結果より、喫煙が sαKI、FGF-21 を同時に上昇させ、sαKI は炎症に、そして FGF-21 は代謝に影響を与え、老化促進に関わっている可能性が示唆された(Nakanishi K et al.

Scientific Reports, 2015)。



##### (2) Klotho 関連分子に対する喫煙の影響の性差について

女性喫煙者が男性と比較して喫煙の害を受けやすいことから、Klotho 関連分子の性差についても検討を行った。血清中の sαKI は男性喫煙者でのみ上昇しており、女性喫煙者では sαKI の上昇は見られなかった。さらに sαKI が炎症関連サイトカインである IL-6 と正の相関を示しているのも男性のみであり、sαKI が持つ抗炎症作用は男性でのみ示されている可能性が示唆された。



一方、代謝異常マーカーとしても注目されている FGF-21 は男女共に喫煙者で血清濃度は上昇していた。しかし、FGF-21 は女性でのみ代謝異常を示す重要な因子である総コレステロール、中性脂肪、HbA1c と相関関係を示していた。喫煙は代謝異常を進めることが知られているが、女性喫煙者では男性と比較してさらに深刻な代謝異常をきたしている可能性についても明らかにした(Nakanishi K et al. Clinica Chimica Acta, 2018)。

##### (3) アディポネクチンとNT-proBNPの関係性について

喫煙が代謝異常や心疾患の重大な危険因子であることから、心不全のマーカーとして知られている N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)とメタボリックシンドロームの鍵分子である APN との関係に着目し、これらが代謝異常にどのように関わっているのかも検討を行った。血清 NT-proBNP 値は APN と正の相関を示し、代謝異常のパラメータである BMI、腹囲、血糖値と負の相関を示した。さらに、APN 値が上昇するにつれ、NT-proBNP 値の上昇と BMI・頸動脈 mean-IMT の低下が同時に認められた。APN は抗動脈硬化抗糖尿病作用をもつことから、NT-proBNP 自身に生理活性はないものの、上昇した APN を通じて代謝異常のパラメータと関わっている可能性が示唆された(Nakanishi K et al. *Clinica Chimica Acta*, 2016)。

#### 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 3 件)

An Implication of Klotho-related Molecules in Different Smoking-related Health Outcomes between Men and Women. Nakanishi K, Nishida M, Yamamoto R, Koseki M, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K. *Clin Chim Acta*. (査読あり) 2018; 476: 44-48. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.007

Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adiponectin in healthy Japanese men. Nakanishi K, Nishida M, Yamamoto R, Koseki M, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K. *Clin Chim Acta*. (査読あり) 2016; 460: 138-141. DOI: 10.1016/j.cca.2016.06.029

Klotho-related Molecules Upregulated by Smoking Habit in Apparently Healthy Men: A Cross-sectional Study.

Nakanishi K, Nishida M, Harada M, Ohama T, Kawada N, Murakami M, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K. *Sci Rep*. (査読あり) 2015; 5: 14230. DOI: 10.1038/srep14230

[学会発表](計 7 件)

発表者：中西香織、発表表題：喫煙による老化促進について、学会等名：第 55 回 日本呼吸器学会学術講演会、発表年：2015 年、発表場所：東京、日本

発表者：Makoto Nishida, Kaori Nakanishi, Masahiro Koseki, Keiko Takihara、発表表題：Smoking Affects the Association of Klotho-related Molecules, FGF-21 and Klotho, with Metabolic Disorders and Anti-inflammatory Network、学会等名：第 80 回 日本循環器学会学術集会、発表年：2016 年、発表場所：仙台、日本

発表者：Kaori Nakanishi, Makoto Nishida, Masaaki Murakami, Toshiki Moriyama, Keiko Yamauchi-Takahara、発表表題：Smoking Upregulated the Serum Levels of Klotho-related Molecules、学会等名：ATS 2016 International Conference (国際学会)、発表年：2016 年、発表場所：サンフランシスコ、アメリカ合衆国

発表者：Kaori Nakanishi, Makoto Nishida, Masahiro Koseki, Keiko Yamauchi-Takahara、発表表題：The association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adiponectin in healthy subjects、学会等名：第 33 回 国際心臓研究学会日本部会 (国際学会)、発表年：2016 年、発表場所：東京、日本

発表者：中西香織、西田誠、瀧原圭子、発表表題：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、学会

等名：第 20 回 日本適応医学会学術集会、発表年：2016 年、発表場所：東京、日本

発表者：Kaori Nakanishi, Makoto Nishida, Ryohei Yamamoto, Masahiro Koseki, Toshiki Moriyama, Keiko Yamauchi-Takahara、発表表題：Sex Differences of Klotho-related Molecules in Smoking-related Health Damage、学会等名：The 8<sup>th</sup> Congress of the International Society for Gender Medicine（国際学会）、発表年：2017 年、発表場所：仙台、日本

発表者：Kaori Nakanishi, Makoto Nishida, Masahiro Koseki, Keiko Yamauchi-Takahara、発表表題：Serum Soluble  $\alpha$ -klotho Levels were Elevated in Male Smokers but Not in Female Smokers、学会等名：第 80 回 日本循環器学会学術集会、発表年：2018 年、発表場所：大阪、日本

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.healthcarecenter.osaka-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中西 香織 (NAKANISHI, Kaori)

大阪大学キャンパスライフ健康支援センター・助教

研究者番号：10650872