

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006年度～2009年度

課題番号：18590780

研究課題名（和文）大血管症と細小血管症・微小血管障害に対するアディポネクチンの有効性に関する研究

研究課題名（英文）A study on validity of adiponectin for macro- and micro-vascular injury

研究代表者

小島 淳（KOJIMA SUNAO）

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50363528

研究成果の概要（和文）：

冠動脈疾患患者ではアディポネクチンレベルは低下していることを明らかにした。急性心筋梗塞患者において、男性では入院時のアディポネクチンレベルが、女性では入院時と退院時のアディポネクチンの差が独立した予後因子であった。低アディポネクチン血症では冠動脈プラーク内の脂質成分を占める領域が多く、スタチンを投与することにより脂質成分を含むプラーク形成を抑制できることが予想された。細小血管である眼動脈の血流パターンは冠動脈疾患の重症度を反映するものと考えられた。我々の研究結果より大血管から細小・微小血管レベルに至るまで、アディポネクチンとの関連が明確となり、アディポネクチンレベルを上昇させることによる動脈硬化の進展抑制の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We demonstrated that patients with coronary artery disease had low levels of adiponectin. Low adiponectin levels were associated with poor prognosis in men, while a reduction in adiponectin concentration during hospitalization correlated with future cardiac events in women with acute myocardial infarction. Statin-use and necrotic core volume highly suggestive of coronary plaque vulnerability were closely associated with adiponectin levels. The flow pattern of ophthalmic artery representative of micro vessels was involved in the severity of coronary artery disease. Our studies clarified that adiponectin had an impact on macro- and micro-vascular injury and the increase of adiponectin levels may inhibit systemic atherosclerotic change.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,300,000	0	2,300,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	400,000	120,000	520,000
2009年度	400,000	120,000	520,000
年度			
総計	3,600,000	390,000	3,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心臓病態学・血管病態学

1. 研究開始当初の背景

日本人の急性心筋梗塞症 (AMI) の原因は脂質異常症のみではない。危険因子である高血圧症や糖尿病、脂質異常症のそれぞれは重篤ではないにしても、それらが重積することによりコレステロールに富む動脈硬化プラークが形成されることが提唱され、メタボリック症候群の概念が明らかとなった。メタボリック症候群の代表的なマーカーは脂肪細胞より特異的に分泌されるアディポネクチンである。アディポネクチンは糖尿病患者で低値をとることは以前より知られていたが、その後の我々の研究により、臨床的に低アディポネクチン血症は虚血性心疾患の独立した危険因子となりうるということが証明された。よってアディポネクチンに着目し、将来の心血管イベントの抑制に役立てることは理にかなっており、大変重要であると思われる。

2. 研究の目的

大血管から細小・微小血管レベルに至るまで、アディポネクチンの作用や有効性を明確にし、虚血性心疾患における日本人のための最適な治療方針を見いだすこと。

3. 研究の方法

- (1)連続 207 例の虚血性心疾患男性患者 (安定狭心症 152 例と急性冠症候群 55 例) のアディポネクチンレベルを測定し、冠動脈造影上の complexity との関係を検討する。
- (2)連続 156 例の急性心筋梗塞患者 (男性 114 例と女性 42 例) を対象に、経時的にアディポネクチンレベルを測定し、性差および予後との関連について検討する。
- (3)非糖尿病患者におけるアディポネクチンの役割について検討するために、耐糖能異常 (IGT) や非糖尿病 (NGT) で冠動脈疾患 (CAD) を有する連続男性患者 (IGT: 102 例、NGT: 130 例) においてアディポネクチンレベルを測定する。
- (4)安定狭心症の男性患者のうち、冠動脈ステント留置術並びに 6 ヶ月後の確認造影を施行した連続 72 名 (非喫煙者 47 例、喫煙者 25 例) を対象とし、ベースライン (ステント留置術施行時) 及び 6 ヶ月後のアディポネクチンレベルを測定し、喫煙状態との関連を検討する。

(5)アディポネクチンと冠動脈プラーク組成との関係および細動脈である眼動脈血流パターンの全身の動脈硬化に対する影響を臨床的に検討する。

有意狭窄を持つ冠動脈疾患患者連続 92 例が対象であり、冠動脈インターベンション前に冠動脈内超音波 - Virtual Histology を施行し、アディポネクチンと冠動脈プラーク組成との関係について検討する。

心臓カテーテル検査と眼動脈ドップラーを施行した 180 例 (冠動脈疾患 90 例とコントロール 90 例) を対象に、眼動脈血流パターンが全身の動脈硬化と関係するのか検討する。

4. 研究成果

(1)冠動脈造影によりプラークの辺縁などから complexity を認識できるが、complex lesion は脆弱化したプラークが破裂したことを予想させる。安定狭心症患者において、冠動脈に complex lesion を有する (n=60) ほうが simple lesion (n=92) を有するよりもアディポネクチンレベルは有意に低下していた (4.14 [2.95 - 6.02] vs 5.27 [3.67 - 8.12] $\mu\text{g/mL}$, $p=0.006$)。多変量解析では、アディポネクチンレベルは独立して complex lesion と関係していた (オッズ比: 0.514、95%CI: 0.278 - 0.591、 $p=0.034$)。特に安定狭心症患者よりアディポネクチンレベルが低い急性冠症候群患者において、複数の complex lesion を有するほうが 1 個の complex lesion を有するよりも有意にアディポネクチンレベルは低下していた (3.26 [2.26 - 4.46] vs 4.21 [3.36 - 5.41] $\mu\text{g/mL}$, $p=0.032$)。以上の検討より、低アディポネクチン血症は脆弱化した冠動脈プラークが存在することが示唆された。低アディポネクチン血症を特徴とするメタボリックシンドローム患者において、急性冠症候群の発症をアディポネクチンレベルが予知できる可能性を見いだした。

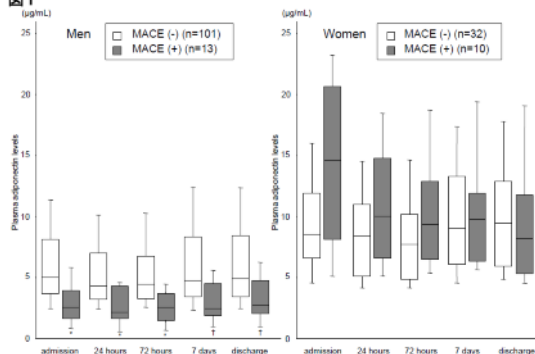
(2)観察期間中の主要心イベントは女性が多く、予後因子で調整しても 5.6 倍女性のほうが高かった。特に AMI1 年後までの予後規定因子は Killip 分類 ($p<0.001$) と性差 ($p<0.05$) であった。入院時女性のアディポネクチンレベルは男性よりも有意に高く (8.66 $\mu\text{g/mL}$ [6.6-14.08] vs 4.71 $\mu\text{g/mL}$ [3.47-7.27], $p<0.0001$) AMI 後も同様であった。多変量解析の結果、男性では入院時のアディポネクチンレベルが ($p<0.0001$)、女性では入院時と退院時のアディポネクチンの差が独立した

予後因子であった ($p < 0.05$)。つまり AMI 後のアディポネクチンレベルの経時的変化は男女間で異なっており、AMI 後の予後を予測するのに有用であると考えられた (図 1)。

(3) IGT 患者は耐糖能正常である患者より有意にアディポネクチンレベルが低下しており ($4.47 \mu\text{g/mL}$ [3.23-6.39] vs $5.85 \mu\text{g/mL}$ [3.99-8.65], $p = 0.003$)。多変量解析の結果アディポネクチンレベルは IGT と関係していた (OR: 0.623, 95%CI: 0.397-0.980, $p = 0.041$)。冠動脈疾患を有する NGT 患者では冠動脈疾患を有さない NGT 患者に比べてアディポネクチンレベルは有意に低下しており ($4.60 \mu\text{g/mL}$ [3.32-6.38] vs $6.08 \mu\text{g/mL}$ [4.10-9.88], $p < 0.001$)。多変量解析の結果アディポネクチンレベルは冠動脈疾患と関係していた (OR: 0.432, 95%CI: 0.256-0.728, $p = 0.002$)。つまり NGT の男性患者において、アディポネクチンレベルにより冠動脈疾患のリスクを有する可能性が示唆された (図 2)。

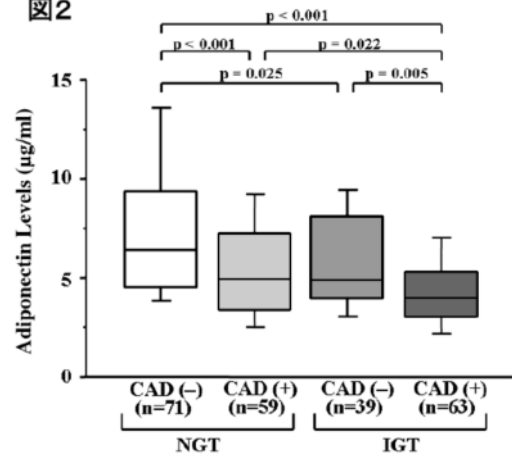
(4) 非喫煙者では、ベースラインと 6 ヶ月後においてアディポネクチンレベルに有意差

図 1



は認められず (4.22 [3.15-6.43] vs 4.58 [3.03-6.26] $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.124$)。また喫煙者のうち 6 ヶ月後まで喫煙を継続していた継続群 ($n = 10$) でも有意差は認められなかった (4.77 [4.25-10.53] vs 5.16 [4.11-8.10] $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.721$)。一方、喫煙者のうち 6 ヶ月間禁煙をした禁煙群 ($n = 15$) では、有意なアディポネクチンレベルの増加が認められた (4.24 [3.30-5.70] vs 5.50 [4.03-8.00] $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.002$)。さらに喫煙者のみを対象として検討したところ、継続群と禁煙群それぞれでは、ベースラインと 6 ヶ月後における体重、体格指数、空腹時血糖、HDL コレステロール、中性脂肪、C 反応性蛋白について有意差は認められなかった (禁煙群においてのみ LDL コレステロールは有意に低下していた [126.5 ± 32.3 vs 107.4 ± 26.2 mg/dL, $p = 0.014$])。さらにアディポネクチンレベルの上昇に寄与する因子について検討を行ったところ、単変量解析では禁煙 ($r = 0.611$, $p = 0.003$) が正の相関を、遮断薬の追加投与 ($r = -0.403$, $p = 0.049$) が負の相関を示した。また HDL コレステロールの増加 ($r = 0.302$,

図 2

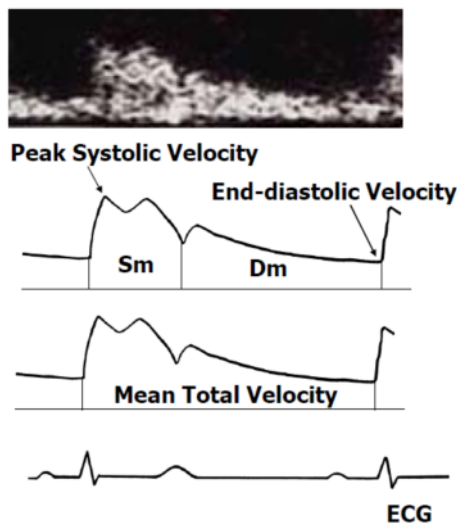


$p = 0.148$) 及び ACE 阻害薬 / ARB の追加投与 ($r = 0.371$, $p = 0.069$) も正の相関を、中性脂肪の増加が負の相関を認める傾向があった ($r = -0.308$, $p = 0.140$)。多変量解析を行ったところ、禁煙はアディポネクチンレベルの上昇に対し独立した規定因子であることが明らかとなった ($B = 0.490$ [0.035 - 0.945], $\beta = 0.477$, $p = 0.036$)。禁煙がアディポネクチンレベルの上昇に影響を及ぼす可能性が臨床的に証明された。

(5)

血管内超音波-Virtual Histology によりプラーク成分を 4 種類 [fibrous, fibro-fatty, dense calcium, necrotic core] に分類することができる (この中で necrotic core は急性冠症候群の原因であるプラーク破裂をおこしやすい組成であると考えられている)。アディポネクチンレベルはプラークボリューム ($r = -0.297$, $P = 0.004$) や necrotic core ボリューム ($r = -0.306$, $P = 0.003$) と負の相関を認めた。多変量解析を行ったところ、necrotic core ボリュームはスタチン使用 ($\beta = -21.68$, $P = 0.004$) やアディポネクチンレベル ($\beta = -31.25$, $P = 0.038$) と密接に関係していた。低アディポネクチン血症では冠動脈プラーク内の necrotic core を占める領域が多く、かかる症例はスタチンを投与することにより necrotic core を含むプラーク形成を抑制できることが予想された。動脈コンプライアンスの指標である一回拍出量と脈圧の比は、眼動脈血流パターンより求められる収縮期と拡張期の平均速度の比 (S_m/D_m) と密接に関係していた (図 3)。冠動脈病変枝数が増えるに従って S_m/D_m レベルは上昇した (0 枝病変: 2.1 ± 0.3 1 枝病変: 2.3 ± 0.3 多枝病変: 2.6 ± 0.5 , $P < 0.0001$)。 S_m/D_m レベルは年齢、脈圧、脈波速度、眼動脈の抵抗指標、拍動指標と正の相関が見られた。冠動脈疾患の存在を予期させる

図3



Sm/Dm の最良のカットオフ値は 2.3 であり、Sm/Dm>2.3 である患者は冠動脈疾患である可能性が 8.0 倍であった。つまり眼動脈血流パターンは冠動脈疾患の重症度を反映するものと考えられた。

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 7 件)

Hidetomo Maruyoshi, Sunao Kojima, Shinobu Kojima, Yasuhiro Nagayoshi, Yoko Horibata, Koichi Kaikita, Seigo Sugiyama, Hisao Ogawa. Waveform of ophthalmic artery Doppler flow predicts the severity of systemic atherosclerosis. *Circ J.* 2010 (in press). (査読有)

Shinobu Kojima, Sunao Kojima, Hidetomo Maruyoshi, Yasuhiro Nagayoshi, Koichi Kaikita, Hitoshi Sumida, Seigo Sugiyama, Tohru Funahashi, Hisao Ogawa. Hypercholesterolemia and hypoadiponectinemia are associated with necrotic core-rich coronary plaque. *Int J Cardiol.* 2010 (in press). (査読有)

Sunao Kojima, Shinobu Kojima, Hirofumi Ueno, Motohiro Takeya, Hisao Ogawa. Increased Density of the Liver and Amiodarone-Associated Phospholipidosis. *Cardiol Res Pract.* vol. 2009, Article ID 598940, 3 pages, 2009. doi:10.4061/2009/598940. (査読有)

Fumiyuki Otsuka, Sunao Kojima, Hidetomo Maruyoshi, Shinobu Kojima, Yasushi Matsuzawa, Tohru Funahashi,

Koichi Kaikita, Seigo Sugiyama, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura, Hisao Ogawa. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J Cardiol.* 2009;53:219-225.

(査読有)

Fumiyuki Otsuka, Seigo Sugiyama, Sunao Kojima, Hidetomo Maruyoshi, Tohru Funahashi, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura, Hisao Ogawa.

Hypoadiponectinemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. *Circ J.* 2007;71:1703-1709. (査読有)

Sunao Kojima, Tohru Funahashi, Fumiyuki Otsuka, Hidetomo Maruyoshi, Takuro Yamashita, Ichiro Kajiura, Hideki Shimomura, Yuji Miyao, Kazuteru Fujimoto, Seigo Sugiyama, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hisao Ogawa. Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2007;194:204-213.

(査読有)

Fumiyuki Otsuka, Seigo Sugiyama, Sunao Kojima, Hidetomo Maruyoshi, Tohru Funahashi, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura, Hisao Ogawa. Plasma adiponectin levels are associated with complex coronary plaque morphology in men with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1155-1162. (査読有)

[学会発表] (計 6 件)

Sunao Kojima: Active smoking has an impact on the morphological distribution of coronary arterial plaque visualized by intravascular ultrasound- Virtual Histology. American Heart Association the 82nd Scientific Sessions Orlando, Florida, Orange County Convention Center, November 15-18, 2009

Shinobu Kojima, Sunao Kojima: Hypercholesterolemia and hypoadiponectinemia are risk factors for coronary plaque vulnerability. 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会 2009.3.20-22 大阪 大阪国際会議場

Shinobu Kojima, Sunao Kojima:
Statin-use and increase of
adiponectin enhance the stabilization
and regression of coronary arterial
plaques characterized by low- and
high-density lipoprotein
cholesterols. American Heart
Association the 81st Scientific
Sessions Orlando, New Orleans,
Louisiana, Ernest N Morial Convention
Center, November 8-12, 2008

小島 淳: HDL コレステロールや LDL コ
レステロールは冠動脈内プラークの体
積や組成を反映する 第 81 回日本超音
波医学会学術集会 2008.5.23-25 神
戸 神戸国際会議場

Shinobu Kojima, Sunao Kojima:
Metabolic syndrome enhances the
formation of large coronary plaques
with fibro-fatty lesions leading to
impaired microcirculation and
myocardial perfusion during coronary
intervention. American Heart
Association the 80th Scientific
Sessions Orlando, Florida, Orange
County Convention Center, November
4-7, 2007

Sunao Kojima: Coronary Plaque
characterization of culprit lesions
assessed by in vivo intracoronary
ultrasound radiofrequency data
analysis can predict angiographic
no-reflow or slow-flow phenomenon
during coronary intervention.
American Heart Association the 79th
Scientific Sessions Chicago, Illinois,
McCormick Place, November 12-15, 2006

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小島 淳 (KOJIMA SUNAO)
熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：5 0 3 6 3 5 2 8

(2)研究分担者

(3)連携研究者