

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間： 2007～2008  
 課題番号：19790435  
 研究課題名 (和文) 血清 MCP-1 は、メタボリック症候群と関連し動脈硬化性疾患の原因となり得るか？  
 研究課題名 (英文) Is the serum levels of MCP-1 associated with the metabolic syndrome, and caused of atherosclerotic diseases?  
 研究代表者 深水 亜子 (FUKAMI AKO)  
 久留米大学・医学部・助教  
 研究者番号： 90449926

研究成果の概要： 血清 MCP-1 は、メタボリック症候群との直接の関連は認められなかったが、メタボリック症候群の構成要素である、脂質異常、特に LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比との有意な強い関連が認められることが明らかとなった。また、腎機能および慢性腎臓病との強い関連も明らかとなり、心腎連関を担う血清マーカーとなり得る可能性も示唆された。さらに、動脈硬化の臨床的指標となる頸動脈 IMT との強い関連も認められ、今後、血清 MCP-1 値と動脈硬化性疾患の発症についてのさらなる研究を進める計画である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	420,000	3,620,000

研究分野：循環器病学、疫学、

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学、健康科学

キーワード：動脈硬化、サイトカイン、炎症、メタボリック症候群、血清 LDL-C/HDL-C 比、慢性腎臓病

## 1. 研究開始当初の背景

(1) Monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)は、1989 年に発見された蛋白であり、主に単球の遊走活性化を支配する因子として働くが、単球以外にもさまざまな作用をもち、特に炎症反応の際、白血球の炎症部位への遊走、浸潤に関与することが明らかになっており、炎症の血清マーカーとして近年注目されている。臨床医学の分野では、慢性関節リウマチや糸球体腎炎、乾癬、肺の

線維化、動脈硬化やインスリン抵抗性など種々の病態と深く関わっていると考えられており、これらの病態と MCP-1 の作用については解明が急がれるところである。

(2) 現在までに、培養細胞や動物実験による研究においては、MCP-1 遺伝子ノックアウトマウスでは、脂肪の沈着や大血管でのマクロファージの浸潤が、正常 MCP-1 遺伝子をもつマウスに比べ低かったとの報告(Mol

Cell 1998;2:275-81)や、MCP-1 のリガンドである CCR-2 レセプター遺伝子欠損マウスでは、動脈硬化の進展が抑制されていたという報告 (Atherosclerosis 1999;143:250-11) もあり、動脈硬化の進展に MCP-1 が重要な関連をもつことが示唆されている。また、内臓脂肪の増加に伴い、脂肪組織が慢性炎症状態にさらされると脂肪細胞から MCP-1 などの炎症性サイトカインが分泌され全身のインスリン抵抗性を誘導されることがわかってきており、さらにマウスでは、皮下脂肪よりも内臓脂肪で MCP-1 の発現の増大がより著明に認められることが明らかにされている (J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2282-2289)。

(3) 動脈硬化症は、血管内皮機能障に始まり、持続した慢性炎症性疾患であることがすでに明らかになっている。しかし、一般住民を対象とした疫学的研究は稀である。

我々は前述の背景を下に、内臓脂肪の増加に伴う MCP-1 の作用に着目し、内臓脂肪の増加を鋭敏に反映すると考えられるメタボリック症候群と MCP-1 の関連について調査・研究を行う。

## 2. 研究の目的

(1)我々が定期的に行う一般住民検診において、血中の MCP-1 を測定することにより、血清 MCP-1 が脂肪組織由来の悪玉サイトカインとして、メタボリック症候群と関連があるか否かを疫学的に検討すること。

(2)前向き長期予後調査により MCP-1 が動脈硬化の進展にどのように関与し、影響を与えているかも併せて検討していく。

## 3. 研究の方法

(1) 住民検診：2004年から2008年までの間に経年的に実施した長崎県宇久町にいて住民検診を施行した。

受診者総数843名 (男性312名、女性531名) の一般健常人であり、検診内容は、身体測定、栄養調査、血圧測定、空腹時採血における一般生化学検査、血糖値、高感度CRPやMCP-1 値の測定、心臓超音波検査および頸動脈エコー検査におけるIMTの測定などを施行。

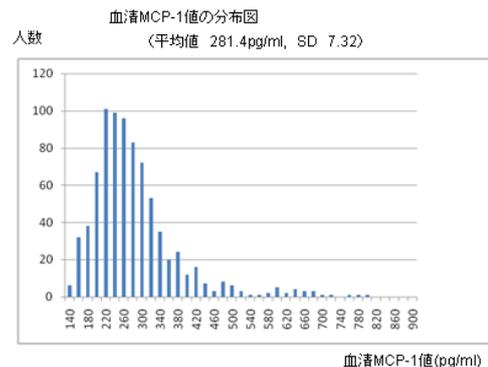
(2) 予後調査：平成16年から平成18年までの検診受診者のうちで、MCP-1を測定した検診者に対し、現在の健康状態および脳・心血管系疾患の発症の有無を確認する手紙を送付し、返信された手紙をもとに、検査・治療を受

けた病院・医院からの情報の収集、カルテの閲覧を行う。返信されなかった対象者に対しては、直接電話や訪問による調査を行う。

(3)解析：得られたデータを基に、血清MCP-1 値を目的変数とした疫学的解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 血清 MCP-1 値の分布



健常人の平均血清MCP-1値は、281.4±7.32pg/mlであり、その分布は正規分布に近い分布をしめした。また性別では、男性が女性に比べ有意に高値を示した。

血清MCP-1 は、年齢とともに有意に上昇することがわかった。

### (2) 単変量解析

年齢、性別のほか、 $\gamma$  GTPやBUN、クレアチニン、尿酸、白血球や高感度CRPと有意な関連が認められるほか、HDLコレステロールや推定GFR値とは有意な負の関連が認められた。が一方、内臓脂肪を反映すると考えられるウエスト径や中性脂肪、またLDLコレステロールや血圧、空腹時血糖値や血清インスリン値との有意な関連は認められなかった。

また、メタボリック症候群の構成要素数と血清MCP-1値との関連を検討すると、これらの間に有意な線形性は得られなかった。

#### Univariate analysis for correlates of MCP-1 levels

Parameters	Beta	SE	Pvalue
Age	0.0057	0.0014	<.0001
Sex	-0.1810	0.0269	<.0001
Body mass index	0.0008	0.0041	0.8360
Waist	0.0025	0.0014	0.0766
Systolic BP	-0.0008	0.0006	0.2403
Diastolic BP	-0.0023	0.0012	0.0578
WBC*	0.1840	0.0550	0.0008
$\gamma$ GTP*	0.0785	0.0199	<.0001
Total cholesterol	-0.0006	0.0004	0.1129
HDL-cholesterol	-0.0026	0.0009	0.0046
TG*	0.0251	0.0277	0.3659
LDL-cholesterol	-0.0001	0.0004	0.7262

Parameters	Beta	SE	P value
Uric Acid	0.0553	0.0094	<.0001
BUN	0.0147	0.0026	<.0001
Creatinine	0.3979	0.0686	<.0001
FPG	0.0005	0.0009	0.5842
HbA <sub>1c</sub>	0.0463	0.0243	0.0575
Insulin*	-0.0211	0.0199	0.2895
Intima-media thickness	0.2048	0.0733	0.0053
hsCRP*	0.0240	0.0110	0.0280
estimated GFR	-0.0034	0.0008	<.0001
Smoking habits	0.0545	0.0455	0.2321
Alcohol intake	0.0925	0.0299	0.0021

\*: Log-transformed values were used in analysis. Men=0, Women=1

(3) 血清 MCP-1 値による 4 群別平均と各変数との関係

以下の表の如く WBC,  $\gamma$ GTP, LDL-/HDL-C 比, UA, BUN, Cr, HbA<sub>1c</sub>, hsCRP および IMT は、血清 MCP-1 と正の線形性を有し、HDL-C、および eGFR とは負の線形性を示すことが明らかとなった。

Association Between Clinical Variables and serum levels of MCP-1 (1)				
	Tertile 1 (<240pg/ml) n=273	Tertile 2 (240-300pg/ml) n=283	Tertile 3 (>300pg/ml) n=269	P Trend
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6±0.2	23.8±0.2	23.6±0.2	0.51
Waist (cm)	83.4±0.6	84.0±0.5	83.6±0.6	0.17
Systolic BP (mmHg)	141.7±1.2	139.0±1.2	138.7±1.2	0.45
Diastolic BP (mmHg)	81.5±0.7	80.9±0.6	78.9±0.7	0.15
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6730 ± 63.2	6793 ± 63.3	6766 ± 63.7	0.965
$\gamma$ -GTP (U/L)	57.1 ± 0.7	57.1 ± 0.7	56.3 ± 0.7	<.0001
Total-c (mg/dl)	207.2 ± 2.2	210.8 ± 2.1	208.2 ± 2.2	0.24
HDL-c (mg/dl)	60.4 ± 0.9	59.1 ± 0.8	57.8 ± 0.9	0.0008
Triglycerides* (mg/dl)	90.9 ± 2.4	94.6 ± 2.5	90.9 ± 2.4	0.26
LDL-c (mg/dl)	123.1 ± 2.0	127.3 ± 1.9	127.9 ± 2.0	0.85
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	71.2 ± 0.7	70.9 ± 0.7	70.9 ± 0.7	0.77

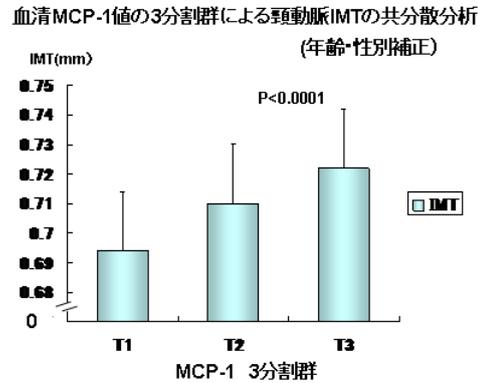
  

	Tertile 1 (<240pg/ml) n=273	Tertile 2 (240-300pg/ml) n=283	Tertile 3 (>300pg/ml) n=269	P Trend
Uric acid (mg/dl)	5.1 ± 0.07	5.2 ± 0.07	5.4 ± 0.07	<.0001
BUN (mg/dl)	17.5 ± 0.3	17.6 ± 0.3	18.7 ± 0.3	<.0001
Creatinine (mg/dl)	0.88 ± 0.008	0.89 ± 0.008	0.72 ± 0.008	<.0001
FPG (mg/dl)	97.1 ± 0.9	97.1 ± 0.8	95.9 ± 0.9	0.23
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.28 ± 0.03	5.30 ± 0.03	5.34 ± 0.03	0.04
Insulin* (μIU/ml)	4.35 ± 0.11	4.6 ± 0.12	4.46 ± 0.04	0.20
IMT (mm)	0.69 ± 0.01	0.71 ± 0.01	0.72 ± 0.01	<.0001
hs-CRP* (mg/dl)	0.042 ± 0.001	0.042 ± 0.001	0.046 ± 0.001	0.01
LDL-/HDL-C ratio	2.02 ± 0.01	2.15 ± 0.01	2.22 ± 0.01	<.0001

Values are mean±SD. Analysis used by analysis of covariance adjusted age and sex

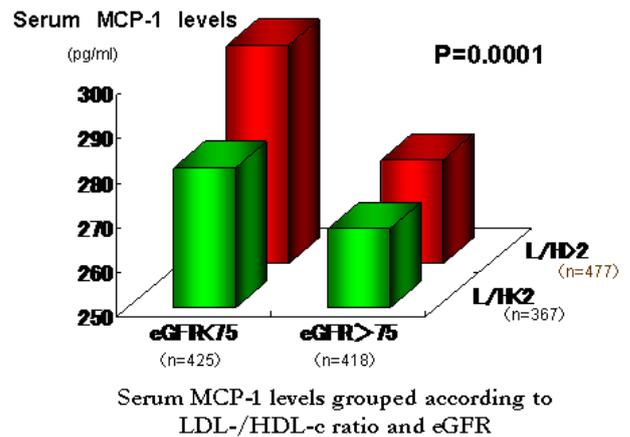
(4) 動脈硬化の臨床的指標である頸動脈内膜中膜肥厚 (IMT) と血清 MCP-1 値の関係

血清 MCP-1 が高値であるほど、頸動脈 IMT は有意に増加する。(p<0.0001)



(5) 脂質異常、特に LDL-C/HDL-C 比および eGFR に着目し 4 群間の平均値と血清 MCP-1 値の関係を検討した。

LDL-C/HDL-C 比<2 および eGFR>75 の群は、LDL-C/HDL-C 比>2 および eGFR<75 の群に比較して有意に血清 MCP-1 値が高値を示す(p=0.0001)結果となった。



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 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

- ① 深水 亜子、MCP-1 may be a key factor for cardio-renal syndrome. Cross sectional study in a general cohort. 第76回欧州動脈硬化学会、H20年4月26～28日、Istanbul, Turkey
- ② 深水 亜子、“Monocyte Chemoattractant Protein-1 may be a Key Factor for Cardio-Renal Syndrome ～ Cross Sectional Study in a General Cohort～”, 第72回日本循環器学会、H20年3月30日、福岡
- ③ 深水 亜子、血清 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)は、Cardio-Renal Syndrome の key factor になり得るか? ～一般住民を対象とした横断研究より～ 第30回日本高血圧学会、H19年10月27日、那覇
- ④ 深水 亜子、A strong association between serum levels of monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) and insulin resistance syndrome.、第76回欧州動脈硬化学会、H19年6月10-13日、Helsinki, Finland

[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：特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

深水 亜子 ( FUKAMI AKO )  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号：90449926

(2)研究分担者

特になし ( )  
研究者番号：

(3)連携研究者

特になし ( )  
研究者番号：