

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790564

研究課題名（和文） 肥満関連疾患を標的とした VEGF の役割に関する前向き研究

研究課題名（英文） Effects of serum VEGF levels on 4-year weight changes in Japanese male workers

研究代表者

今任 拓也（IMATOH TAKUYA）

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：20368989

研究成果の概要（和文）：本研究は、脂肪細胞の肥大化の機序に注目し、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）と肥満との関連および将来の体重増加について疫学的に検討した。

BMI25kg/m²以上の者の割合は、VEGF 濃度が最も高い群で 37.1%と有意に高くなっていた。そのオッズ比は約 1.3 で、量反応関係も認められた。さらに VEGF 濃度が最も低い群の 4 年後の体重増減の補正平均値が 0.1kg の増加だったのに対し、それ以上の群では、約 0.5kg 増加していた。高 VEGF 濃度により将来の体重増加を導く可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：I carried out an epidemiological study and investigated whether serum VEGF levels are associated with obesity and whether they effect weight change in future.

I found that subjects with the highest quartile of serum VEGF level have significantly highest prevalence of obesity in quartiles (37.1%). Logistic regression showed that adjusted odds ratios of subjects with highest quartile had 1.27 (95% C.I; 0.86-1,88). Significant dose-response relationships were founded (p<0.05). Finally, Adjusted means of weight change with lowest VEGF levels increased 0.1kg, in contrast, those of the other subjects increased more than 0.5kg.

These data suggested that increased VEGF levels led to weight gain in future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21年度	1,300,000	390,000	1,690,000
22年度	900,000	270,000	1,170,000
23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：肥満、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、疫学研究、生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

肥満を引き起こすメカニズムとして、脂肪細胞の肥大化が考えられる。脂肪細胞の肥大化には、多くの栄養を必要とし、そのためには栄養の運搬を担う血管を新たに作り出す必要があると考えられる。VEGF は、血管新生に必要な生理活性物質であり、近年、アデ

ィポサイトから分泌されていることも報告されている。Miyazawa-Hashimoto らは、脂肪細胞内の VEGF の産生は、脂肪量と相関があると報告している。また、Nishimura らの動物実験では、脂肪細胞の分化には、血管新生とアディポジェネシスが重要な役割を担っていると報告している。このように肥満を

はじめ、高血圧症などの生活習慣病と VEGF との関連については注目されているにもかかわらず、ほとんどが動物実験であり、ヒトを対象とした研究も対象者数が少なく、十分なエビデンスが得られていない。

2. 研究の目的

本研究は、VEGF が脂肪細胞の肥大化に注目し、4 年間の前向き研究を実施した。まず、肥満と VEGF との関連を明らかとし、将来の体重増加に VEGF 濃度が影響しているかどうかを明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

福岡県下の健康保険組合に加入している男性労働者を対象者とした。この健康保険組合は、本申請者が所属するフィールドであり、十数年間、生活習慣病に関する調査を実施している。本研究は、調査期間の異なる 2 つのコホート集団を研究対象者とした。研究期間内に、2000 年と 2006 年に生活習慣に関する調査に参加した者に再度、本研究への説明を行い、十分理解してもらった。(2000 年:494 名(参加率 99.0%)、2006 年:414 名(57.4%)) 研究参加者から当時健診で採血し、凍結保存してあった血液サンプル、当時の生活習慣に関するデータおよび健康診断データの使用について再度書面による同意を得た。凍結保存された血液サンプルは VEGF 濃度の測定に使用した。VEGF 濃度は市販の ELISA キットを用いて測定した。喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、既往歴などに関するデータは、自記式質問票から得た。BMI、血圧および総コレステロール値などの生化学データは、健康診断のデータを用いた。

2000 年から 2004 年まで追跡した集団をコホート 1、2006 年から 2011 年まで追跡した

VEGF 濃度 (pg/mL)	補正前		補正後*1	
	オッズ比	95%CI	オッズ比	95%CI
<330.6	1.00	Reference	1.00	Reference
330.6 ≤ 475.6	0.75	(0.50-1.13)	0.72	(0.48-1.09)
475.6 ≤ 737.4	1.11	(0.75-1.64)	1.09	(0.74-1.62)
737.4 ≤	1.33	(0.90-1.95)	1.27	(0.86-1.88)
	p for trend <0.01		p for trend <0.01	

*1 年齢、運動習慣で補正

表 2 VEGF 濃度と BMI25 以上との関連

集団をコホート 2 とし、4 年間の追跡調査とした。なお、4 年目のデータが得られなかった一部の研究参加者は、3 年および 5 年間まで追跡した。

これら 2 つのコホート集団のデータを統合し、まずベースライン時の VEGF 濃度と肥満

および肥満関連疾患との関連について横断的に検討をした。次に、ベースライン時の VEGF 濃度が 4 年後の体重増加に影響を与えるかどうかを検討した。前向きに検討した。

本研究は福岡大学医の倫理審査委員会の承認を得ている。統計解析には SAS for Windows を用いた。

4. 研究成果

(1) ベースライン時における VEGF 濃度と肥満および肥満関連疾患との関連に関する横断研究

まず、VEGF 濃度を四分位に分けた(四分位 1<330.6 pg/mL、330.6 pg/mL≤四分位 2≥475.6 pg/mL、475.6 pg/mL≤四分位 3≥737.4 pg/mL、737.4 pg/mL≤四分位 4)。VEGF 濃度の四分位別にベースライン時の対象者の基本属性および生化学データを比較した。年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、肝機能マーカー(GOT、GPT、γ-GTP)、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールおよびアディポネクチン濃度に有意な差は認められなかった。また、高血圧者の割合にも有意な差は認められなかった。しかしながら、肥満者(BMI 25kg/m²以上)の者の割合は、VEGF 濃度が最も高い集団で 37.1%と最も高く、有意な差が認められた(P<0.05)(表 1)。

VEGF 濃度 (pg/mL)	BMI25 未満		BMI25 以上	
	人数	%	人数	%
<330.6	160	(69.3)	71	(30.7)
330.6 ≤ 475.6	174	(75.0)	58	(25.0)
475.6 ≤ 737.4	155	(67.1)	76	(32.9)
737.4 ≤	146	(62.9)	86	(37.1)

表 1. VEGF 濃度別の BMI25 以上の者の割合

次に肥満と VEGF 濃度との関連についてロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比を算出した(表 2)。VEGF 濃度が最も低い群をリファレンスとした。BMI25 kg/m²以上のオッズ比は、VEGF 濃度が最も高い群で最も低い群に比べて、1.3 倍ほど高くなっていた。年齢、運動習慣で補正してもその関連に変化は認められなかった。また統計学的有意な差も認められなかった。しかしながら、量反応関係は統計学的に有意であった。補正後もその関係は有意なままであった(P for trend <0.01)。

(2) VEGF 濃度が将来の体重増加に及ぼす影響に関する前向き研究

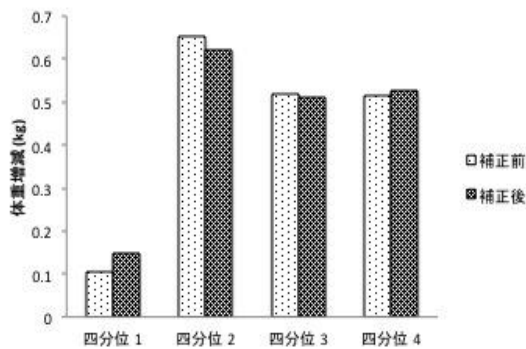
次にベースラインのデータを基に、約 4 年間の前向き研究とし、ベースライン時の VEGF 濃度が将来の体重増加に影響を与えている

かどうか検討した。

ベースライン時同様、4年後の基本属性および生化学データ(収縮期血圧、拡張期血圧、肝機能マーカー、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール)に違いは認められなかった。

次にベースライン時の VEGF 濃度別の4年後の体重の増減について検討した。VEGF 濃度が最も低い群の4年後の体重増減の平均値が0.1kgであったのに対し、それ以上の濃度の群の体重増減の平均値は、0.5kg から 0.65kg であった。しかしながら、統計学的な有意差は認められなかった(グラフ 1)

グラフ 1. VEGF 濃度別体重増減の平均値の比較



考察

肥満の成因に脂肪細胞の肥大化が考えられている。その肥大化には多くの栄養を必要とし、そのために多くの血管が必要であると考えられる。そこで本研究は、血管新生因子である VEGF に着目し、肥満と VEGF との関連を4年間の前向き研究として検討した。まず、ベースラインのデータより肥満と VEGF との関連について検討した。対象者の基本属性、生化学データに VEGF 濃度の違いで有意な違いは認められなかった。しかし、BMI25 以上の者の割合は、VEGF 濃度が最も高い群では、37.1%と有意に高くなっていった。さらに肥満と VEGF との関連についてオッズ比を算出した。VEGF 濃度が最も低い群に比べて、VEGF 濃度が最も高い群は、1.3 倍高くなっていった。統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、有意な量反応関係が認められた。次に、肥満と VEGF との関連の因果関係を明らかにするため、前向きに VEGF 濃度が4年後の体重増減に影響を与えているかどうか検討した。VEGF 濃度が最も低い群の体重増減の平均値が0.1kgの増加に留まっていたのに対し、それ以上の濃度の群では、0.5kg から 0.65kg 増加していた。VEGF 濃度が高いことは、将来の体重増加を導く可能性が示唆された。

VEGF は、血管の発生と新生または再生に必須の生理活性物質として知られている。その

他、生殖、創傷治癒、腫瘍の浸潤においても重要であり、炎症や血管新生の発症にも関わっていると考えられている。また、脂肪細胞は単なる貯蔵器官ではなく、内分泌臓器と考えられており、アディポネクチンなどの多くの生理活性物質を分泌している。VEGF も脂肪細胞から分泌されていることが報告されており、VEGF が脂肪重量を増加させることや糖尿病治療薬であるチアゾリジン系薬剤が VEGF の血中濃度を上昇させ、浮腫の原因となる可能性や糖尿病患者の網膜症を悪化させる可能性も報告されている。近年、若年期の肥満との関連についても多くの調査がなされており、肥満および生活習慣病における VEGF の役割について注目が集まっている。

Silha らは、VEGF 濃度と BMI との関連に関する横断研究を行い、BMI と VEGF 濃度に正の相関があることを報告している (Silha JV, et al. Int. J. obesity; 2005)。また、Siervo らは成人と子供の血中 VEGF 濃度を測定し、子供の VEGF 濃度は BMI と正の相関があることを報告している。(Siervo M, et al. Nutrition; 2012)。しかしながら Elias らの動物実験は、脂肪細胞に VEGF を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、インスリン感受性と耐糖能の改善が認められ、脂肪細胞内の VEGF 濃度の上昇は肥満およびインスリン抵抗性の予防に有効な治療となる可能性を示唆している。VEGF と肥満や糖尿病との関連に関する報告はなされているが、その多くは動物実験であり、ヒトを対象とした研究も対象者数が少なく、一致した結果も得られていない。本研究は、先行研究のような VEGF と BMI との間に正の相関は認められなかったが、VEGF 濃度が高い群では BMI25kg/m² 以上の者の割合が有意に高くなっており、VEGF と肥満とに何らかの関連があることが示唆された。

また、肥満は心疾患のリスクファクターの一つであり、VEGF と心疾患との関連についても報告されている。本研究において VEGF 濃度と高血圧症の発症との関連についても検討をおこなった。本調査においてベースライン時に高血圧症であった者を除外した正常血圧者について約4年後に高血圧症を新規発症した者の割合を VEGF 濃度別に比較したところ、VEGF 濃度が最も高い群の高血圧症の新規発症率は 16%程度で、他の群に比べ、2 倍程度高くなっていった。しかしながら統計学的に有意な差はなかった。

本研究は、脂肪細胞の肥大化にはたくさんの栄養を必要とすると考えられ、その栄養の運搬には多くの血管を必要とする。その血管新生のための生理活性物質の一つである VEGF が肥満の成因となるのではないかという仮説の基に疫学的に検討した。VEGF 濃度と肥満や高血圧症発症に関する詳細なメカニ

ズムについては明らかではないが、VEGF は、肥満や高血圧症といった生活習慣病の発症に何らかの重要な役割を担っている可能性が示唆された。しかしながら、肥満は、様々な要因が複雑に絡み合って発症する。生活習慣だけではなく、社会経済的要因なども影響すると考えられている。本研究の対象者のほとんどはホワイトカラーであり、社会経済的要因も比較的均一な集団ではあるが、本研究では補正することができなかった要因の影響も考えられる。また、本研究では一部、十分な統計学的パワーを得ることができなかった。さらに対象者数を増やし、様々な要因を考慮することが可能な大規模な調査が必要であると考えられる。

肥満は、生活習慣病の根幹に大きく関わり、世界的にも肥満者数は増加の一途を辿っている。そのため、肥満発症のメカニズムを明らかにすることは重要な課題であり、本研究により VEGF 濃度の測定が新たに肥満や生活習慣病の予防の指標となりうるエビデンスの一つとなることが期待される。

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)

[学会発表] (計3件)

- ① 今任拓也 (代表)、コーヒーと緑茶摂取量とレプチン濃度との関連に関する疫学研究、第32回肥満学会、平成23年9月23日、兵庫県・明石夢舞台国際会議場
- ② 今任拓也 (代表)、血管内皮増殖因子 VEGF と肥満との関連に関する横断研究、第31回肥満学会、平成22年10月2日、群馬県・前橋テルサ
- ③ 今任拓也 (代表)、Measurement of high-molecular weight adiponectin is not useful in assessing coronary stenosis、The joint scientific meeting of the international epidemiological association western pacific region and the Japan epidemiological association、平成22年1月9日、埼玉県・埼玉県立大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今任 拓也 (IMATOH TAKUYA)
福岡大学・医学部・講師
研究者番号：20368989

(2) 研究分担者：なし

(3) 連携研究者：なし