

機関番号：37104

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790590

研究課題名（和文）メタボリック症候群に関連する血清 v a s p i n の疫学的重要性

研究課題名（英文）The validation of epidemiologic significance in measurment of serum vaspin levels associated with metabolic syndrome

研究代表者

江崎 英司 （ Eishi Esaki ）

久留米大学 医学部 助教

研究者番号：30511878

研究成果の概要（和文）：

心血管病の発症基盤としてメタボリック症候群が注目されるなか、Vaspin (Visceral adipose tissue-derived serin protease inhibitor)が内臓肥満を基礎としたインスリン抵抗性と関連を持ち、糖・脂質代謝異常を改善する可能性のある分子として期待がもたれている。横断研究の結果、血清Vaspin濃度はBMIやインスリン抵抗性指標(HOMA-IR)のほか、エコー法で求めた総頸動脈内中膜壁厚と独立した正の関連を認めた。動脈硬化を含めた内臓肥満関連疾患とVaspinとの因果関係の解明、その測定意義などについての検討を行うには今後さらに縦断研究が必要であり、2011年現在も引き続きデータ収集を行っているところである。

研究成果の概要（英文）：

Recently, metabolic syndrome (MetS) has gathered the great attention as the cause of cardiometabolic diseases. Serum levels of vaspin (Visceral adipose tissue-derived serin protease inhibitor) is associated with insulin resistance based on visceral adiposity, and it was demonstrated that vaspin might have a potentially insulin-sensitizing effects in experimental animal models. In this cross sectional study for Japanese general population, vaspin serum concentrations were positively associated with body mass index (BMI), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and intima-media thickness of common carotid artery (IMT) on B-mode ultrasonography. However, a further investigation is needed to evaluate the predicted causal relationship between vaspin and development of the visceral obesity-associated metabolic disorders, and to testify the utility of vaspin as a biomarker. Therefore, the data correction has currently been ongoing in 2011.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野： 医歯薬学

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： アディポサイトカイン、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景：

Vaspin (Visceral adipose tissue-derived serin protease inhibitor)は近年、内臓脂肪蓄積型肥満を基礎に2型糖尿病を発症する動物モデルである、OLETFラットの内臓脂肪からWadaらにより分離同定された蛋白で、メタボリック症候群におけるインスリン抵抗性改善作用を発揮する因子として期待されている。動物実験では、内臓肥満・インスリン抵抗性の増悪に伴い血清Vaspin濃度は上昇し、インスリン及びピオグリタゾンの投与下で遺伝子発現量と血中濃度の正常化がみられた。また食餌性的内臓脂肪増加に伴うインスリン抵抗性関連遺伝子の発現は、合成Vaspin蛋白投与により発現量の正常化、インスリン感受性改善を認め、Vaspinの脂肪細胞局所におけるインスリン感受性改善効果が強く示唆された(Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 10610-5)。一方、ヒトではVaspin発現は内臓脂肪特異的とはいえないものの、高度肥満例や2型糖尿病を有する症例では血清Vaspin濃度上昇例が高頻度にみられる(Biochem Biophys Res Commun 2006; 339: 430-6)。また身体トレーニングによる血清Vaspin濃度上昇やBMI、インスリン抵抗性改善がみられ、脂質代謝やインスリン感受性改善の過程に関与している可能性も考えられる(Diabetes 2008; 57: 372-7)。さらに、2型糖尿病を有する頸動脈硬化症患者を対象とした検討では、Vaspinは症候性の頸動脈硬化症患者では低下傾向を認めた(Atherosclerosis 2009; 204: 262-266)。またその他にも安定狭心症患者において血清Vaspin濃度が低下していたという報告(Clin Chim Acta 2011; 412(1-2): 48-52)もある。Vaspinはメタボリック症候群の構成因子と肥満を結び付けるアディポカインの一つであ

り、現在その詳細な機能は明らかではないものの、同蛋白の研究は今後、メタボリック症候群の基礎をなすインスリン抵抗性の増悪と、それに伴う動脈硬化疾患の進行予防に寄与する可能性が期待される。

2. 研究の目的：

我々は福岡県田主丸町において肥満の少なかつた1958年から約50年にわたり経年的に1500~2000名に上る大規模疫学検診を行っており、毎回高い悉皆性が得られている。同地区住民に対して2009年に大規模検診を実施し、参加者計1943名(男性774名、女性1169名)に対し採血を行った。同地区住民に関しては現在も検診後の予後調査を継続して進めている。また、我々は長崎県佐世保市宇久町在住の一般住民に対しても2002年より継続的に検診を行っており、2008年には226人(男性86名、女性140名)のデータを用いて横断研究を行った。同地区の人口の移動は少なく、特色として漁業従事者が住民の多くを占めている。

近年の食生活の変化・生活の利便性の向上は肥満、2型糖尿病の発症に大きく影響しており、これらの合併症として死因に占める割合も大きい脳心血管疾患の発症率も高くなっている。予防医学の注目する内臓脂肪蓄積を病態基盤とするメタボリック症候群は、重要な脳心血管疾患の発症基盤であり、インスリン抵抗性と耐糖能異常、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値が合併した状態を示す。そこで我々は内臓脂肪優位に分泌されインスリン抵抗性との関連が報告されるVaspinの作用に着目し、主にメタボリック症候群の各指標、動脈硬化指標と血清Vaspinの関連について調

査・研究を行った。

3. 研究の方法

対象者は重度の健康上の問題を抱える者(重度の炎症性疾患、悪性腫瘍、高度な腎機能・肝機能障害やインスリン治療中の2型糖尿病患者)を除き、問診をはじめ基本的な身体計測値、血圧などの測定に加え、空腹時静脈採血にて血糖、インスリン値、脂質プロファイルなどを測定した。血清 Vaspin 濃度測定には ELISA法を用いた(福岡共同医学研究所)。肥満の有無の指標には Body Mass Index (BMI : kg/m^2)を用いた。腎機能の指標には日本人向け IDMS MDRD 式を用いて estimated glomerular filtration rate (e-GFR)を算出した(CKD診療ガイドライン2009年より)。インスリン抵抗性の指標には Homeostasis- model-assessment for insulin resistance (HOMA指数)を用い、1.6をカットオフポイントに抵抗性の有無を評価した。また、総頸動脈内膜/中膜壁厚 (IMT) はエコー法にて、最大IMTと、その位置から近位・遠位側 1 cmの位置にて、左右各々 3 点ずつ測定し平均値を求めた。統計学的解析には SASを用い(SAS Institute, Cary, NC)、正規分布に従わない項目については対数変換の上評価を行った(血漿インスリンおよび HOMA指数、血清 Vaspin濃度、中性脂肪)。血清 Vaspin濃度と、各身体計測値および生化学的パラメータとの関連について重回帰分析で評価し、また、血清 Vaspin濃度3分位に対する HOMA指数および IMTそれぞれの各補正平均値について、共分散分析にて比較した。

4. 研究成果

参加者全体の背景因子は平均年齢 65.7 ± 9.9 歳(40-85)、平均 BMI は $23.9 \pm 3.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (17.2-34.8)、で、血清 Vaspin 濃度平均は $0.77 \pm 0.02 \text{ ng}/\text{ml}$ (0.17-5.67)であった。また、空腹時血糖 (FBS) $96.6 \pm 20.3 \text{ mg}/\text{dL}$ (77-295)、HbA1c

$5.03 \pm 0.6 \%$ (3.7-8.6)、HOMA 指数 0.95 ± 0.02 (0.119-5.536)等正常域で、IMT の全体平均値は $0.76 \pm 0.10 \text{ mm}$ と正常域であった。

年齢・性別で調整した多変量解析では、BMI ($p < .05$)、血漿インスリン濃度 ($p < .05$)、HOMA 指数 ($p < .01$)、中性脂肪 ($p < .05$)、クレアチニン ($p < .01$)、尿酸 ($p < .05$)が Vaspin と正に関連した。内臓脂肪の指標であるウエスト-ヒップ比との関連はみられなかった。一方で estimated GFR とは負に関連していた。多変量解析で関連を認めた年齢、性別、中性脂肪、BMI、estimated GFR で調整を加えたうえで、血清 Vaspin 濃度 3 分位における HOMA 指数の各平均値を比較すると、Vaspin とインスリン抵抗性との間に有意な関連がみられた ($p < 0.01$ for trend)。さらにこの HOMA 指数を補正項目に追加した上で、血清 Vaspin 濃度 3 分位における IMT の各平均値を比較したところ、これも有意な関連がみられた ($p < .05$ for trend)。

Vaspin は近年、ヒトメタボリック症候群の特徴を備えた2型糖尿病を発症する OLETF ラットの内臓脂肪より分離・同定された新しいアディポサイトカインで、その血清中濃度は同ラットにおいて肥満度、血漿インスリン値がピークに達する時期に最も高値を示し、その後糖尿病の進行と体重減少とともに減少に転じることが報告された(*Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10610-10615.)。実際にヒト内臓・皮下脂肪サンプルを採取し、Vaspin の発現量を直接比較した検討(*Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 339(1): 430-436)では、いずれにも発現がみられるものの、内臓脂肪でより発現が優位であり、肥満者及び糖尿病症例で有意な上昇がみられた。

今回肥満およびインスリン抵抗性がまだ軽度の日本人地域一般住民を対象に、Vaspin と

の関連について横断研究を行ったが、血清 Vaspin 濃度は体格指数や中性脂肪、腎機能との関連を示しながら、これらを含めた交絡因子で調整しても、インスリン抵抗性と強く正に関連した。またさらに、代表的な動脈硬化の代替指標である総頸動脈 IMT とも、インスリン抵抗性と独立した、強い正の関連を認めた。これまでもヒト血清 Vaspin 濃度と HOMA 指数や Euglycemic-hyperinsulinemic clamp 法で求めたインスリン抵抗性との関連について述べた研究報告は幾つかあるが、一部に否定的な意見や薬剤の影響について述べた海外の文献もあり、現時点で統一した見解は得られていない。食習慣やライフスタイルの欧米化・効率化とともに、人種や文化的背景による肥満人口とその構成は地域により特色があり、結果の相違はこれらの要因に加え、薬剤の影響や遺伝的背景、研究対象の規模などに基づくものと考えられた。またヒトにおける動脈硬化との関連を直接検討した報告は少ない(*Atherosclerosis* 2009; 204: 262–266)が、背景因子の異なる本集団の結果とそのまま比較することはできなかった。今回、日本人を対象とした検討の結果、血清 Vaspin 値はインスリン抵抗性および動脈硬化と独立した有意な正の関連を示した。しかし本段階ではまだインスリン抵抗性を病態の中心とする肥満関連疾患の進展と動脈硬化に Vaspin がいかに関わっているか、またマーカーとしての測定意義や、今回のテーマである Vaspin はメタボリック症候群の病態における進展抑制ならびに改善をもたらす因子となりうるのかという疑問に答えるには十分ではなく、**2009 に続き 2011 年度も約 2000 人規模の一般住民検診を実施する予定であり、現在データ収集と解析を急いでいる。**これらの結果を踏まえた縦断研究に基づき、近い将来我が国独自のエビデンスを確立す

ることを目標に引き続き検討を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 7 件)

1. 血漿 vaspin 濃度と動脈硬化の関連について
～一般住民検診の結果より～:

第 53 回老年医学談話会:

Feb. 12th, 2011 (福岡)

Eishi Esaki, Hisashi Adachi, Mika Enomoto, Ako Fukami, Akira Satoh, Shun-ichi Kumagae, Maki Otsuka, Yasuki Nanjo, Kumiko Furuki, Eita Kumagai, Kuniko Yoshikawa, Akiko, Kasahara, Eri Tsukagawa, Kinuka Ogata, Kanako Yokoi, Kyoko Murayama, Tsutomu Imaizumi

2. 血漿 vaspin 濃度測定の心血管リスク評価への応用の可能性:

第 3 回福岡県医学会総会:

Jan. 30th, 2011 (福岡)

Eishi Esaki, Hisashi Adachi, Mika Enomoto, Ako Fukami, Akira Satoh, Shun-ichi Kumagae, Maki Otsuka, Yasuki Nanjo, Kumiko Furuki, Eita Kumagai, Kuniko Yoshikawa, Akiko, Kasahara, Eri Tsukagawa, Kinuka Ogata, Kanako Yokoi, Kyoko Murayama, Tsutomu Imaizumi

3. 血漿 vaspin 濃度は一般住民において無症候性アテローム性動脈硬化症と正の相関を示す:

第 33 回日本高血圧学会総会:

Oct. 10th, 2010 (福岡)

Eishi Esaki, Hisashi Adachi, Mika Enomoto, Ako Fukami, Akira Satoh, Shun-ichi Kumagae, Maki Otsuka, Yasuki Nanjo, Kumiko Furuki, Eita Kumagai, Kuniko Yoshikawa, Akiko, Kasahara, Eri Tsukagawa, Kinuka Ogata, Kanako Yokoi, Kyoko Murayama, Tsutomu Imaizumi

4. Serum Vaspin Levels Are Positively Associated with Early Atherosclerosis in a General Population:

第 74 回日本循環器学会総会学術集会:

Mar. 7th, 2010 (京都)

Eishi Esaki, Hisashi Adachi, Mika Enomoto, Ako Fukami, Akira Satoh, Shun-ichi Kumagae, Maki Otsuka, Yasuki Nanjo, Kumiko Furuki, Eita Kumagai, Kuniko Yoshikawa, Akiko, Kasahara, Eri Tsukagawa, Kinuka Ogata, Kanako Yokoi, Kyoko Murayama, Tsutomu Imaizumi

5. Serum Vaspin Levels Are Positively Associated with Cardiometabolic Risks in a General Population:

American Heart Association Scientific Sessions:

Nov. 17th, 2009 (Orlando, USA)

Eishi Esaki, Hisashi Adachi, Mika Enomoto, Ako Fukami, Akira Satoh, Shun-ichi Kumagae, Maki Otsuka, Yasuki Nanjo, Kumiko Furuki, Eita Kumagai, Kuniko Yoshikawa, Akiko, Kasahara, Eri Tsukagawa, Kinuka Ogata, Kanako Yokoi, Kyoko Murayama, Tsutomu Imaizumi

6. Serum vaspin levels are positively associated with metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in a general population where obesity is rare:

3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome:

Apr. 2nd, 2009 (Nice, France)

Eishi Esaki, Hisashi Adachi, Mika Enomoto, Ako Fukami, Akira Satoh, Shun-ichi Kumagae, Maki Otsuka, Yasuki Nanjo, Kumiko Furuki, Eita Kumagai, Kuniko Yoshikawa, Akiko, Kasahara, Eri Tsukagawa, Kinuka Ogata, Kanako Yokoi, Kyoko Murayama, Tsutomu Imaizumi

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江崎 英司 (Eishi Esaki)
久留米大学・医学部・助教

研究者番号 : 30511878

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし