

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590784

研究課題名(和文) 血圧、血糖へのビスファチン、RBP4、レプチン、アディポネクチンの縦断的影響評価

研究課題名(英文) Association of adipokines with the development of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia in a longitudinal cohort study.

研究代表者

能川 和浩 (NOGAWA, KAZUHIRO)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00612194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、各種アディポカインが血圧、血糖値、血中脂質値に及ぼす影響の強さを明らかにするとともに、長期的な変動に対する予測がどの程度出来るかを明らかにすることを目的とした。生活習慣の作用を含めて、高血圧、低HDL血症、高LDL血症、高総コレステロール血症、糖尿病の発症や、血圧、血中脂質、HbA1cの検査結果の経年変化について検討を進めた結果、アディポネクチンと高感度CRPがその後の健康状態を予測するマーカーとして有用である可能性が高いことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the effect of adipokines such as Adiponectin, Retinol Binding Protein 4(RBP4), Leptin, Visfatin and high-sensitive C-reactive protein (Hs-CRP) on the incidence risk of lifestyle related diseases in a longitudinal cohort study. Based on the incidences of hypertension, diabetes mellitus, hypo-HDL cholesterolemia, hyper LDL cholesterolemia and hyper-total cholesterolemia and the serial change in those related laboratory results, Adiponectin and Hs-CRP were shown to be the significant potential marker for future health status.

研究分野：社会医学

キーワード：アディポカイン 線形混合モデル 疫学

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国では生活習慣の変化(過食・高脂肪食・運動不足など)による体内エネルギー蓄積の結果、肥満が急増しており、なかでも、内臓脂肪の蓄積を背景としたメタボリック症候群の概念に注目が集まっている。平成 18 年の厚生労働省の報告によると、現在の日本の診断基準を用いてメタボリック症候群の頻度を算出すると、40~74 歳の中高齢者では男性の約 4 分の 1、女性の 1 割がメタボリック症候群と推計された。また、腹囲の他に、他の基準(高血圧・脂質代謝異常・糖代謝異常)のうちひとつを併せ持つ者をメタボリック症候群予備軍とすると、男性では 40~74 歳の半数が、女性では 5 分の 1 がメタボリック症候群か、その予備軍であると推計された¹⁾。

メタボリック症候群の概念の背景にある内臓脂肪の蓄積に関しては、脂肪細胞は単に過剰エネルギーを蓄積するだけの組織と考えられてきたが、脂肪細胞から分泌される生理活性物質であるアディポカインが、肥満に伴うインスリン抵抗性に影響することが解明されつつあり、メタボリック症候群の病態を明らかにする上で重要視されてきている。アディポカインとしてアディポネクチン、レプチン、MCP-1、レジスチンなどが知られ、最近ではビスファチン²⁾、RBP4(Retinol Binding Protein)³⁾が同定され、メタボリック症候群、インスリン抵抗性や血圧値との関連が示唆されている。以上の状況から、これらのアディポカインの血圧、血糖値への関与の解明⁴⁻⁶⁾や、その病態マーカーとしての有用性が非常に注目を集めている。

メタボリック症候群が心血管イベントに至る基本的な病態は、内臓脂肪から分泌されるアディポカインがインスリン抵抗性を高め、高血圧・脂質代謝異常・糖尿病などの動脈硬化性疾患の発症を経て、心血管・脳血管イベントに至る、と推測されている。しかし、これまでにヒトを対象とし、これらのアディポカインの動脈硬化性疾患への作用機序について調べている疫学研究はない。またインスリン抵抗性は肥満だけでなく運動習慣にも影響を受けること⁷⁾、喫煙者は内臓脂肪型肥満が多いこと⁸⁾、メタボリック症候群では喫煙者が多いこと⁹⁾、精神的ストレスが肥満の発症につながること¹⁰⁾などから、アディポカインがインスリン抵抗性を介して疾患発症に関与している可能性の有無や関与の程度を含めて、各種アディポカインの作用を詳細に評価するためには、喫煙習慣や運動習慣などの生活習慣、勤務時間や、職業性ストレス状況も考慮に入れた一般集団が対象の疫学調査が不可欠である。

これまで、アディポカインが動脈硬化性疾患に影響する作用機序や、各アディポカインの血圧、血糖値に関する病態マーカーとしての有用性は疫学的に解明されておらず、充分

なエビデンスの元に予防医学的に活用されるには至っていない。従って本研究では、各種アディポカインが血圧、血糖値に及ぼす影響の強さを明らかにするとともに、長期的な変動に対する予測がどの程度出来るかを明らかにすることが最も独創的な点である。さらに、縦断調査において、毎年の問診による生活習慣等の影響を補正できる、混合線形モデルといわれる近年開発された手法を用いる事で、個人内の変動や測定誤差まで考慮した、より妥当性の高い結果を得ることが出来る点も本調査の独創的な点である。さらに時間依存型 Cox 比例ハザードモデルを用いることで、経年的に変動する因子の影響を補正し、疾患発症リスクを算出することが出来る。また本研究では、アディポカインの作用機序を明確にし、予防医学的有用性を評価するために追跡可能な良好な対象集団を確保することも特色である。

2. 研究の目的

本研究は、健康診断時に一般労働者 500 人において測定したアディポカインレベル(ビスファチン、RBP4、レプチン、アディポネクチン)と、高感度 CRP 値について、その後の 5 年間の健康診断結果データと結合し、生活習慣、勤務時間、職業性ストレス状況を考慮した、ビスファチン、RBP4、レプチン、アディポネクチンの血圧、血糖値に対する長期的な影響を縦断的に調査し、これらの指標の、血圧、血糖値の変動を予測する指標としての有用性について疫学的に評価する事である。

3. 研究の方法

対象者は男性 249 人、女性 250 人で、その後の縦断調査データは合計で女性 1229 件、男性が 930 件であった。観察人年は、男性が平均 2.88 人年、標準偏差 2.36 人年、女性が平均 4.07 人年、標準偏差 2.13 人年、調査回数は、男性が平均 3.73 回、標準偏差 2.31 回、女性で平均 4.92 回、標準偏差 2.11 回であった。まず、線形混合モデルを応用し、年齢、BMI、週飲酒量、喫煙、定期的運動について補正した、各アディポカインの、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、HDL、LDL、総コレステロール、HbA1c への影響を検討した。平均血圧は、(収縮期血圧+拡張期血圧×2)÷3 として算出した。アディポカインレベル(ビスファチン、RBP4、レプチン、アディポネクチン)と、高感度 CRP 値は自然対数変換しモデルに投入した。さらに、高血圧(収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、または内服開始)、低 HDL 血症(HDL 40 mg/dl 未満または内服開始)、高 LDL 血症(HDL 140 mg/dl 以上または内服開始)、高総コレステロール血症(240 mg/dl 以上または内服開始)、糖尿病(HbA1c(JDS) 6.0 %超)

の発症に関して、時間依存型 Cox 比例ハザードモデルを用いて、年齢、BMI、週飲酒量、喫煙、定期的運動について補正した、各アディポカインのリスク比を算出し発症への影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 血圧に対する影響について

高血圧の発症に関しては、男性では、アディポネクチンのハザード比と 95%信頼区間は、0.99 (0.36 - 2.69)、有意確率は 0.985 であった。女性では、2.89 (0.45 - 18.69)、有意確率は 0.265 であった。

男性では、RBP4 のハザード比と 95%信頼区間は、1.05 (0.69 - 1.59)、有意確率は 0.816 であった。女性では、2.90 (1.15 - 7.32)、有意確率は 0.024 であった。

男性では、レプチン のハザード比と 95%信頼区間は、1.21 (0.76 - 1.90)、有意確率は 0.420 であった。女性では、0.89 (0.26 - 3.02)、有意確率は 0.846 であった。

男性では、ビスファチン のハザード比と 95%信頼区間は、1.02 (0.81 - 1.29)、有意確率は 0.859 であった。女性では、0.57 (0.32 - 1.00)、有意確率は 0.049 であった。

男性では、高感度 CRP のハザード比と 95%信頼区間は、1.20 (0.88 - 1.63)、有意確率は 0.260 であった。女性では、0.59 (0.27 - 1.29)、有意確率は 0.186 であった。

その他の因子で、有意に関連していたのは、男性では BMI、週飲酒量、女性で年齢と BMI であった。

治療中のデータを除外した上で、収縮期血圧の長期的な推移に関して検討した結果、男性では、アディポネクチンの回帰係数と 95%信頼区間は、-0.77 (-3.66 - 2.11)、有意確率は 0.598 であった。女性では、2.89 (-0.16 - 5.93)、有意確率は 0.063 であった。

男性では、RBP4 の回帰係数と 95%信頼区間は、0.31 (-0.90 - 1.51)、有意確率は 0.615 であった。女性では、0.18 (-1.15 - 1.51)、有意確率は 0.792 であった。

男性では、レプチンの回帰係数と 95%信頼区間は、0.99 (-0.16 - 2.15)、有意確率は 0.091 であった。女性では、-0.37 (-2.09 - 1.35)、有意確率は 0.670 であった。

男性では、ビスファチンの回帰係数と 95%信頼区間は、0.39 (-0.29 - 1.06)、有意確率は 0.260 であった。女性では、-0.51 (-1.80 - 0.78)、有意確率は 0.437 であった。

男性では、高感度 CRP の回帰係数と 95%信頼区間は、0.47 (-0.49 - 1.44)、有意確率は 0.335 であった。女性では、0.28 (-0.77 - 1.33)、有意確率は 0.598 であった。

その他の因子で、有意な正の関連を示したのは、男性では BMI、週飲酒量、女性で BMI と週飲酒量と喫煙であった。

長期的な拡張期血圧の推移への影響については、男性では、アディポネクチンの回帰係数と 95%信頼区間は、-1.37 (-3.59 - 0.86)、有意確率は 0.227 であった。女性では、1.36 (-0.69 - 3.41)、有意確率は 0.192 であった。

男性では、RBP4 の回帰係数と 95%信頼区間は、0.64 (-0.29 - 1.56)、有意確率は 0.178 であった。女性では、-0.09 (-0.98 - 0.80)、有意確率は 0.841 であった。

男性では、レプチンの回帰係数と 95%信頼区間は、0.67 (-0.22 - 1.56)、有意確率は 0.138 であった。女性では、-0.50 (-1.68 - 0.67)、有意確率は 0.402 であった。

男性では、ビスファチンの回帰係数と 95%信頼区間は、-0.05 (-0.57 - 0.48)、有意確率は 0.863 であった。女性では、-0.68 (-1.54 - 0.19)、有意確率は 0.123 であった。

男性では、高感度 CRP の回帰係数と 95%信頼区間は、0.65 (-0.10 - 1.39)、有意確率は 0.088 であった。女性では、-0.08 (-0.78 - 0.62)、有意確率は 0.824 であった。

その他の因子で、有意な正の関連を示したのは、男性では年齢、BMI、週飲酒量、定期的運動なし、女性では年齢、BMI、週飲酒量と喫煙であった。

さらに、長期的な平均血圧への影響については、男性では、アディポネクチンの回帰係数と 95%信頼区間は、-1.19 (-3.41 - 1.02)、有意確率は 0.291 であった。女性では、1.89 (-0.35 - 4.12)、有意確率は 0.098 であった。

男性では、RBP4 の回帰係数と 95%信頼区間は、0.54 (-0.39 - 1.46)、有意確率は 0.254 であった。女性では、0.00 (-0.98 - 0.97)、有意確率は 0.993 であった。

男性では、レプチンの回帰係数と 95%信頼区間は、0.78 (-0.11 - 1.66)、有意確率は 0.085 であった。女性では、-0.48 (-1.74 - 0.78)、有意確率は 0.452 であった。

男性では、ビスファチンの回帰係数と 95%信頼区間は、0.10 (-0.42 - 0.62)、有意確率は 0.697 であった。女性では、-0.62 (-1.56 - 0.32)、有意確率は 0.195 であった。

男性では、高感度 CRP の回帰係数と 95%信頼区間は、0.59 (-0.15 - 1.33)、有意確率は 0.117 であった。女性では、0.05 (-0.72 - 0.82)、有意確率は 0.899 であった。

その他の因子で、有意な正の関連を示したのは、男性では年齢、BMI、週飲酒量、女性では年齢、BMI、週飲酒量、喫煙であった。

(2) HDL に対する影響について

低 HDL 血症の発症に関しては、追跡期間中の新規発症者が男性 11 人、女性 3 人と非常に少ないため、リスクの算出は出来なかった。

一方、治療中のデータを除外した上で、HDL の長期的な推移に関して検討した結果、男性では、アディポネクチン の回帰係数と 95%信

頼区間は、3.15 (-0.46 - 6.76)、有意確率は0.087であった。女性では、7.36 (3.60 - 11.12)、有意確率は<0.001であった。

男性では、RBP4の回帰係数と95%信頼区間は、0.57 (-0.96 - 2.10)、有意確率は0.465であった。女性では、-0.54 (-2.22 - 1.15)、有意確率は0.533であった。

男性では、レプチンの回帰係数と95%信頼区間は、0.25 (-1.16 - 1.66)、有意確率は0.731であった。女性では、-1.29 (-3.45 - 0.86)、有意確率は0.240であった。

男性では、ビスファチンの回帰係数と95%信頼区間は、0.16 (-0.71 - 1.03)、有意確率は0.723であった。女性では、-1.17 (-2.80 - 0.46)、有意確率は0.160であった。

男性では、高感度CRPの回帰係数と95%信頼区間は、0.37 (-0.87 - 1.61)、有意確率は0.555であった。女性では、-1.82 (-3.14 - -0.50)、有意確率は0.007であった。

その他の因子で、有意な正の関連を示したのは、男女で週飲酒量、負の関連を示したのは男女でBMI、喫煙であった。

(3) LDL に対する影響について

高LDL血症発症のリスクについては、男性では、アディポネクチンのハザード比と95%信頼区間は、0.34 (0.17 - 0.68)、有意確率は0.002であった。女性では、0.40 (0.17 - 0.98)、有意確率は0.045であった。

男性では、RBP4のハザード比と95%信頼区間は、1.30 (0.96 - 1.77)、有意確率は0.091であった。女性では、0.95 (0.65 - 1.39)、有意確率は0.801であった。

男性では、レプチンのハザード比と95%信頼区間は、1.72 (1.15 - 2.59)、有意確率は0.009であった。女性では、1.17 (0.64 - 2.13)、有意確率は0.604であった。

男性では、ビスファチンのハザード比と95%信頼区間は、1.00 (0.84 - 1.19)、有意確率は0.983であった。女性では、1.17 (0.77 - 1.76)、有意確率は0.469であった。

男性では、高感度CRPのハザード比と95%信頼区間は、1.51 (1.17 - 1.95)、有意確率は0.001であった。女性では、1.32 (1.00 - 1.73)、有意確率は0.048であった。

その他の因子で、有意に関連していたのは、男性のBMIであった。

LDLの長期的な推移に関する影響については、男性では、アディポネクチンの回帰係数と95%信頼区間は、-3.54 (-10.22 - 3.13)、有意確率は0.297であった。女性では、5.73 (-0.24 - 11.69)、有意確率は0.060であった。

男性では、RBP4の回帰係数と95%信頼区間は、-0.76 (-3.58 - 2.07)、有意確率は0.598であった。女性では、0.65 (-1.96 - 3.25)、有意確率は0.625であった。

男性では、レプチンの回帰係数と95%信頼区間は、2.01 (-0.51 - 4.54)、有意確率は0.117であった。女性では、-1.36 (-4.74 - 2.01)、有意確率は0.427であった。

男性では、ビスファチンの回帰係数と95%信頼区間は、-0.11 (-1.69 - 1.47)、有意確率は0.894であった。女性では、0.46 (-2.13 - 3.04)、有意確率は0.727であった。

男性では、高感度CRPの回帰係数と95%信頼区間は、0.37 (-1.87 - 2.62)、有意確率は0.743であった。女性では、-0.34 (-2.39 - 1.71)、有意確率は0.746であった。

その他の因子で、有意な正の関連を示したのは、男性ではBMI、女性で年齢、BMIで、負の関連を示したのは女性で週飲酒量と喫煙であった。

(4) 総コレステロールに対する影響について

高総コレステロール血症の発症に関しては、男性では、アディポネクチンのハザード比と95%信頼区間は、0.35 (0.15 - 0.81)、有意確率は0.015であった。女性では、0.54 (0.19 - 1.51)、有意確率は0.237であった。

男性では、RBP4のハザード比と95%信頼区間は、0.88 (0.59 - 1.30)、有意確率は0.515であった。女性では、0.84 (0.55 - 1.29)、有意確率は0.429であった。

男性では、レプチンのハザード比と95%信頼区間は、1.46 (0.93 - 2.29)、有意確率は0.096であった。女性では、0.96 (0.48 - 1.93)、有意確率は0.904であった。

男性では、ビスファチンのハザード比と95%信頼区間は、1.04 (0.85 - 1.27)、有意確率は0.734であった。女性では、1.08 (0.70 - 1.65)、有意確率は0.733であった。

男性では、高感度CRPのハザード比と95%信頼区間は、1.55 (1.16 - 2.06)、有意確率は0.003であった。女性では、1.28 (0.92 - 1.76)、有意確率は0.139であった。

その他の因子で、有意に関連していたのは、男性のBMIと喫煙であった。

総コレステロール値への長期的な推移に関する影響に関しては、男性では、アディポネクチンの回帰係数と95%信頼区間は、-5.24 (-13.99 - 3.51)、有意確率は0.239であった。女性では、11.14 (3.91 - 18.37)、有意確率は0.003であった。

男性では、RBP4の回帰係数と95%信頼区間は、0.57 (-3.17 - 4.30)、有意確率は0.765であった。女性では、0.74 (-2.43 - 3.92)、有意確率は0.645であった。

男性では、レプチンの回帰係数と95%信頼区間は、2.01 (-1.36 - 5.38)、有意確率は0.241であった。女性では、-0.31 (-4.45 - 3.83)、有意確率は0.882であった。

男性では、ビスファチンの回帰係数と

95%信頼区間は、0.22 (-1.85 - 2.29)、有意確率は 0.833 であった。女性では、-0.28 (-3.46 - 2.89)、有意確率は 0.860 であった。

男性では、高感度 CRP の回帰係数と 95%信頼区間は、0.99 (-2.06 - 4.03)、有意確率は 0.524 であった。女性では、-0.87 (-3.39 - 1.65)、有意確率は 0.496 であった。

その他の因子で、有意な正の関連を示したのは、男性では BMI、女性で年齢、BMI であった。

(5) HbA_{1c} に対する影響について

糖尿病発症に関しては、追跡期間中の新規発症は男性 3 名、女性 1 名のみであったため、発症リスクの算出は実施しなかった。

HbA_{1c} 値への長期的な推移に対する影響については、男性では、アディポネクチンの回帰係数と 95%信頼区間は、-0.01 (-0.09 - 0.07)、有意確率は 0.863 であった。女性では、0.02 (-0.05 - 0.09)、有意確率は 0.518 であった。

男性では、RBP4 の回帰係数と 95%信頼区間は、0.00 (-0.03 - 0.03)、有意確率は 0.964 であった。女性では、-0.05 (-0.08 - -0.02)、有意確率は 0.002 であった。

男性では、レプチンの回帰係数と 95%信頼区間は、0.00 (-0.03 - 0.03)、有意確率は 0.987 であった。女性では、-0.02 (-0.06 - 0.01)、有意確率は 0.202 であった。

男性では、ビスファチンの回帰係数と 95%信頼区間は、-0.01 (-0.02 - 0.01)、有意確率は 0.537 であった。女性では、0.01 (-0.02 - 0.04)、有意確率は 0.516 であった。

男性では、高感度 CRP の回帰係数と 95%信頼区間は、0.04 (0.02 - 0.07)、有意確率は 0.002 であった。女性では、0.03 (0.01 - 0.05)、有意確率は 0.013 であった。

その他の因子で、有意な正の関連を示したのは、男女で BMI、負の関連を示したのは男女で週飲酒量であった。

(6) まとめ

以上の通り、高血圧発症については、女性で RBP4 が高いほどリスクが高まり、ビスファチンは高いほどリスクが低下することがわかったが、血圧値への影響は明確に示されなかった。HDL については、女性のアディポネクチンが低いほど、高感度 CRP については高いほど、HDL が低下することが明らかになった。高 LDL 血症については、男女で高感度 CRP が高いほど、また男性でアディポネクチンが低いほど、またレプチンが高いほど、発症リスクが上昇することが明らかになった。長期的な推移については明らかではなかった。高コレステロール血症発症については、男性でアディポネクチンが低いほど、また高感度 CRP が高いほどリスクが上昇することが明らかとなった。またアディポネクチンは女

性で総コレステロール値増加と関連していた。HbA_{1c} については、男女で高感度 CRP が高いほど、増加することが明らかとなった。全般的にみて、アディポネクチンと高感度 CRP がその後の健康状態を予測するマーカーとして有用である可能性が高いことが明らかとなった。

(引用文献)

- 1) 厚生労働省: 国民健康・栄養調査からの日本人のメタボリックシンドロームの頻度の推計. 2006.
- 2) Fukuhara A et al.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307:426, 2005.
- 3) Yang Q et al.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436:356, 2005.
- 4) Yiannikouris F et al.: Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:195, 2010.
- 5) Antuna-Puente B et al.: Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 34:2, 2008.
- 6) Rabe K et al.: Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 14:741, 2008.
- 7) Reaven GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 83:1237, 2006.
- 8) Barrett-Connor E and Khaw KT: Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 111:783, 1989.
- 9) Ishizaka N et al.: Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 181:381, 2005.
- 10) Adam TC and Epel ES: Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 91:449, 2007.

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)
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

能川 和浩 (NOGAWA KAZUHIRO)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号: 00612194

(2) 研究分担者

諏訪園 靖 (SUWAZONO YASUSHI)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：90302546

渡邊 美幸 (WATANABE MIYUKI)
千葉大学・大学院医学研究院・技術職員
研究者番号：70571355