

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：11501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560389

研究課題名(和文) 冬眠特異的蛋白質類似ヒトCTRP3は、生体恒常性維持能の指標になり得るか？

研究課題名(英文) Is hibernation-specific protein mimetic human CTRP3 a biosensor for homeostatic balance?

研究代表者

富樫 整 (Togashi, Hitoshi)

山形大学・保健管理センター・教授

研究者番号：60192209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】大学新入生を対象として、血清中C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3)を測定しその意義を調べた。【対象と方法】本研究参加に同意の得られた大学新入生271名を対象にした。【成績】CTRP3は、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧と有意な負の相関性を示した。CTRP3は、HDLコレステロールと有意な正の相関性を示した。一方、中性脂肪、LDL-コレステロール、HOMA-IRと有意な負の相関性を示した。超音波画像診断によるNAFLD群のCTRP3は、非NAFLD群に比べ有意に低値であった。【結論】CTRP3は生活習慣病の危険性を察知するバイオセンサーであると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to investigate the significance of serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) in the context of lifestyle-related diseases among non-obese young adults. We investigated 261 non-obese university freshmen (160 men and 101 women). Serum CTRP3 level was negatively correlated with BMI and systolic and diastolic blood pressures. It also negatively correlated with triglyceride, LDL-cholesterol, and HOMA-IR. In contrast, it positively correlated with HDL-cholesterol. CTRP3 level in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) group was significantly higher than that in non-NAFLD group. Since serum CTRP3 level decreases in the presence of hypertension, dyslipidemia, overweight, and NAFLD, it is considered to be a biosensor to reflect the risk of lifestyle-related diseases.

研究分野：消化器内科学

キーワード：CTRP3 生活習慣病 バイオセンサー NAFLD 過体重 脂質異常 高血圧 インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

(1) 哺乳類の冬眠を誘発する冬眠特異的蛋白質 (Hibernation-specific protein: HP) は、冬眠中エネルギー代謝の恒常性を維持し長寿をもたらすと考えられている。一見、冬眠特異的蛋白質 HP とヒトの健康は、無関係に思われる。しかしながら、アミノ酸ホモロジー検索より冬眠特異的蛋白質 HP20 は、ヒト C1q/TNF-related protein (CTRP) と類似することが判明した。15 種類の CTRP ファミリーの中で、CTRP3 は全身くまなく存在し炎症作用と代謝改善機能を併せ持ち、ヒトにおいて生体恒常性を維持する役割を担っていると推定され、生体における役割の解明が必要である。

2. 研究の目的

大学生は、成長から成熟へと移行中であり、生活習慣病の初期像を解析するのに適切な世代である。本研究の目的は、大学生を対象にして以下の点を明らかにする。

- (1) 血清中 CTRP3 と生活習慣病危険因子との関係を明らかにする。
- (2) 血清中 CTRP3 が、鋭敏な生体恒常性維持能のバイオマーカーとなり得るか調べる。
- (3) 血清中 CTRP3 を保健指導の検証や生活習慣病発症予防のための指標として活用し、応用健康科学の発展に貢献することである。

3. 研究の方法

(1) 対象者

1975 年の Helsinki 宣言に従い、本研究を行い、山形大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。参加者からは、書面にてインフォームドコンセントを取得した。山形大学に入学し、入学時健康診断を受けた新入生から対象者を選んだ。対象者について生活習慣の問診を行い、飲酒歴 (20 g/day) のある学生を除外した。

本研究参加に同意の得られた集団は、261

名 (男: 160 名、女: 101 名) であった。生活習慣の落ち着いた 11 月に身体測定、血液検査を行った。

(2) 身体測定と血圧測定

身長体重測定器を用い行った。血圧は、自動血圧計または水銀式血圧計にて測定した。

(3) 血液・生化学検査

12 時間以上絶食とし、朝食前に採血した。ルーチンの検査法にて血液検査を行った。ヘモグロビン A1C (HLC-723G7, Tosho Co., Tokyo)、インスリン (Fujirebio Inc., Tokyo) なども測定した

(4) ヒト血清中 CTRP3 の測定

-80 に保存した血清を測定した。ヒト CTRP3 については、ELISA キット (human CTRP3 ELISA kit, Aviscera Bioscience, Inc., Santa Clara) を用いた。

(5) 腹部エコーによる脂肪肝の診断と肝硬度の測定

腹部超音波検査は、ACUSON S2000 にて行った。NAFLD の診断については肝臓専門医が担当し、脂肪化の程度を脂肪沈着なし、軽度脂肪沈着、中等度脂肪沈着、高度脂肪沈着の 4 段階に分け判定した。肝硬度については、ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) にて行い、血管を含まない関心領域 (S5) を肝表面から 2cm に設定し、肋間から 10 回測定し、その平均値を測定結果とした。

4. 研究成果

(1) BMI と各種検査項目の比較

BMI が 18.5 以上 25 未満の 127 名 (男 77 名、女 50 名) を対照群とした。BMI が 25 以上 30 未満の 134 名 (男 83 名、女 51 名) を過体重群とした。平均収縮期血圧・拡張期血圧共に、過体重群が対照群に比べ有意に高値であった ($P < 0.001$)。空腹時インスリンや HOMA-1R

は、対照群に比べ過体重群で有意に高値であった ($P < 0.001$)。また、中性脂肪、LDL-コレステロールは、対照群に比べ過体重群で比べ有意に高値を示した ($P < 0.001$)。一方、HDLコレステロールは、過体重群で対照群に比べ有意に低値を示した ($P < 0.001$)。

(2) BMI と血清中 CTRP3

BMI を指標とし対照群と過体重群における血清中 CTRP3 を比較した。過体重群の CTRP3 は、対照群に比べ有意に低値であった ($P < 0.001$)。群内間における CTRP3 の男女差を調べたが、有意な差はなかった。

(3) 血清中 CTRP3 と BMI、血圧

血清中 CTRP3 と BMI、血圧、血液検査について相関性を調べた。血清中 CTRP3 は、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧と有意な負の相関関係を示した (どれも $P < 0.001$)。

(4) 血清中 CTRP3 と血液検査項目

血清中 CTRP3 と血液検査項目を比較した。CTRTP3 は、HDL-コレステロールと有意な正の相関を示した ($P < 0.005$)。一方、中性脂肪、LDL-コレステロール、HOMA-IR と有意な負の相関を示した (それぞれ $P < 0.001$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.05$)。肝機能の指標である AST や ALT、HbA1c とは有意な相関性は得られなかった。

(5) 血清中 CTRP3 と非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)

健康な大学生の肝生検は、倫理的に困難である。腹部超音波にて NAFLD を診断した。男性 160 名中 58 名 (36.3%)、女性 101 名中 40 名 (39.6%) が NAFLD と診断された。NAFLD 群の CTRP3 は、非 NAFLD 群に比べ有意に低値であった ($P < 0.001$)。

(6) 血清中 CTRP3 と超音波エラストグラフィによる肝硬度

超音波エラストグラフィ (ARFI imaging) による肝硬度は、肝線維化、胆汁うっ滞、肝脂肪化 (脂肪蓄積)、肝細胞バルーンング、肝細胞壊死など肝組織要因により影響を受ける。以前の検討では、超音波による脂肪蓄積の程度と有意な負の相関を示し大学生の様な健常者の脂肪蓄積の定量に有用であることが示唆された。肝硬度 (ARFI) は、血中 CTRP3 と有意な正の相関性を示した ($P < 0.001$)。

(7) 成果のまとめと今後の展望

冬眠誘発因子 (Hibernation-specific protein: HP) と相関性を有する CTRP3 の健康科学における役割を調べた。CTRTP3 は、246 のアミノ酸で構成されたペプチドであり、代謝改善作用と抗炎症作用を併せ持つ。大学生は、メタボリックドミノの上流に位置し、CTRTP3 の意義を明らかにするのに都合の良い世代である。大学生においては、血清中 CTRTP3 は過体重、高血圧の存在により低下することが明らかになった。中性脂肪や HOMA-IR と有意な負の相関性を示し、HDL コレステロールとは有意な正の相関性を示した。血中 CTRTP3 は、アディポネクチンと類似した動態を示していると推測される。健常な大学生を対象とした研究は今まで報告がなく、初めての報告になる。メタボリックドミノを例にとると、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、高血圧、脂質異常、耐糖能異常より上流に位置すると考えられる。内臓脂肪や肝への脂肪蓄積により CTRTP3 は低下することから早期に生活習慣病発症を検知できるメタボリックセンサーの一つと考えられる。

培養肝癌細胞において CTRTP3 は糖新生を抑制し、培地へのグルコース放出を抑制すると報告されている。また食餌による肥満マウスにおいて CTRTP3 は低下し、レプチンとは異なった動態を示すことが報告されている。今回の検討では、BMI の正常な対照群においても、

CTRP3 の低値を示すケースが認められた。今後、このようなケースではBMI がどの様に推移するのか縦断的な検討を行いたい。また、将来的には血中CTRP3を上昇させうる保健指導や薬剤の探索を行うなど、応用健康科学の発展に寄与したい。

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 6 件)

早坂 真貴子, 富樫 整, 他.(他4名, 6番目): 食物アレルギーを有する学生の実態調査と食物依存性運動誘発アナフィラキシーの2例。(査読有) CAMPUS HEALTH 2016 in press

Togashi H, Aoyama M, and Oikawa K. Imaging of reactive oxygen species generated in vivo. (査読有) Magn Reson Med 75(3):1375-9, 2016.
Doi: 10.1002/mrm.25582.

富樫 整, 他.(他5名, 1番目): 大学職員を対象とした肝酵素異常の意義付けについて。(査読無) CAMPUS HEALTH 53(1):160-2, 2016.

富樫 整, 他.(他8名, 1番目): 大学内火災の経緯と鎮火後の健康障害。(査読無) 山形大学保健管理センター紀要 13巻: 7-8, 2015.

富樫 整, 他.(他8名, 1番目): 大学内火災発生で試された危機管理能力と火災後の建物内環境による健康障害について。(査読無) CAMPUS HEALTH 52(1):449-50, 2015.

曾根 恵子, 富樫 整, 他.(他5名, 7番目): キャンパス内で起きたマムシ咬傷の1事例。(査読有) CAMPUS HEALTH 51(2): 239-43, 2014.

[学会発表](計 4 件)

富樫 整, 他

大学新入生を対象とした血清中CTRP3の意義の検討(発表決定)

第54回全国大学保健管理研究集会. 2016年10月6日大阪国際会議場(大阪)

富樫 整, 他

大学職員を対象とした肝酵素異常の意義付けについて

第53回全国大学保健管理研究集会
2015年9月10日 盛岡市民文化ホール(盛岡)

富樫 整, 他

大学内火災発生で試された危機管理能力と火災後の建物内環境による健康障害について.

第52回全国大学保健管理研究集会
2014年9月4日 慶應義塾大学三田キャンパス(東京)

Hitoshi Togashi.

Clinical application of low HBsAg determination in patients with non-B chronic liver diseases including HCV infection.

AASLD/EASL Special Conference on Hepatitis C

September 12, 2014. Sheraton New York Times Square (New York)

〔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

<http://www.yamagata-u.ac.jp/hoken/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富樫 整 (Togashi Hitoshi)

山形大学・保健管理センター・教授

研究者番号：60192209