

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19229

研究課題名(和文) AIMと糖代謝異常およびメタボリックシンドロームに関する疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological study of association between serum level of apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) and incidence of metabolic syndrome or abnormal glucose metabolism

研究代表者

秦 明子 (HATA, Akiko)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：20570948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：2008年に前向きコホート調査を開始した20～60歳の男性労働者を8年間追跡し、血清 apoptosis inhibitor of macrophage(AIM)とメタボリックシンドローム(MetS)および糖代謝異常発症との関連を検討した。その結果、血清AIM濃度の上昇とともにMetS累積発症率及び多変量調整後のMetS発症のハザード比は有意に上昇した。一方、血清AIM濃度と糖代謝異常発症との関連は認められなかった。以上のことより、血清AIM濃度の上昇は、MetS発症リスクの上昇と有意に関連することが示され、MetSの進展状況を予測する指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to investigate the association between serum concentration of apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) and incidence of metabolic syndrome (MetS) or glucose metabolism disorder (GMD) in Japanese male workers. A prospective occupational-based study has been conducted since 2008. Subjects aged 20-60 years were followed up for 8 years. No significant association between the development of GMD and AIM was observed. On the other hand, the age-adjusted cumulative incidence of MetS and multivariate-adjusted HR for the development of MetS significantly increased with increasing serum AIM level. Furthermore, MetS risk was significantly higher in subjects with high AIM/ >40y than in subjects with low AIM/<40y. Our findings suggest that increased serum concentration of AIM is a predictive marker of the development of MetS in Japanese male workers. The combination of both AIM and age may further increase the significance of AIM in predicting the development of MetS.

研究分野：医歯薬学

キーワード：AIM メタボリックシンドローム 糖代謝異常 疫学 コホート研究 追跡研究

### 1. 研究開始当初の背景

近年、マクロファージから分泌されている apoptosis inhibitor of macrophage(AIM)が、肥大化した脂肪細胞における慢性炎症の誘発、延いてはインスリン抵抗性の惹起というこの一連の過程において重要な役割を担っている事が明らかになってきた。AIM はマクロファージから産生・分泌されている物質で、血中では多くの AIM が IgM と複合体を形成している。AIM の複合体は脂肪細胞に取り込まれ、脂肪酸合成酵素に結合し、その酵素活性を抑制することで、脂肪細胞の脂肪分解を誘導する (Iwamura Y. et al, Biochem Biophys Res Commun. 2012; 422:476-481)。非肥満状態では、この作用は脂肪細胞の肥大化を抑制するために有益である。しかし、肥大化した脂肪細胞に作用すると、脂肪分解により大量の遊離脂肪酸が放出され、これが脂肪細胞やマクロファージにある Toll-like receptor 4 (TLR4) を刺激し、サイトカインやケモカインの産生を誘導してしまう。これが引き金となり、脂肪細胞へ炎症性マクロファージが浸潤し、慢性炎症が起こり、やがてインスリン抵抗性が惹起される (Arai S. et al, Semin Immunopathol. 2014; 36:3-12)。加えて、動物実験では、AIM 非存在下で肥満を誘導しても、慢性炎症は抑制され、インスリン感受性も維持されると報告されている (Kurokawa J. et al, Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:12072-12077)。そこで、我々は、マクロファージから分泌されている AIM が、極初期の慢性炎症状態を捉えることができ、メタボリックシンドローム (MetS) や糖代謝異常の進展状況を予測する指標となるのではないかと考え、血清 AIM に着目した。

しかし、ヒトを対象とした AIM の研究報告は少なく、更に現時点では、追跡研究において、血清 AIM と MetS および糖代謝異常発症との関連を検討した報告は存在しない。

### 2. 研究の目的

本研究は日本人を対象とした追跡研究において、血清 AIM の変化が MetS や糖代謝異常の発症過程の一端を反映するか否かを検討する。更に、肥満などの既知の危険因子の状態が、血清 AIM と MetS および糖代謝異常発症との関連性に影響を及ぼすか否かについても検討する。

### 3. 研究の方法

2008 年に徳島健康・医療クラスター事業の疫学調査を受診した 20-60 歳の男性労働者を対象とし、病歴・生活習慣の聞き取り、身体活動と食事調査、採血、身体計測等を実施した。また、2008 年に調査を受診した方の保存血清を用いて、血清 AIM 濃度を測定した (Human Apoptosis Inhibitor of Macrophage ELISA kit, Trans Genic Inc., Kumamoto, Japan)。

#### (1) 血清 AIM と糖代謝異常との関連

2008 年に徳島健康・医療クラスター事業の疫学調査を受診した 20-60 歳の男性労働者 550 名のうち、食後受診者、AIM 未測定者、ベースライン時に糖代謝異常を既に有していた人を 84 名除いた 466 名を 8 年間追跡し、毎年実施している疫学調査にて再度糖代謝異常の有無を判定できた 358 名を本研究の検討(1)の対象者とした。糖代謝異常の定義は、空腹時血糖値が 110mg/dl 以上、又は HbA1c(NGSP 値)が 6.0%以上とした。対象者は血清 AIM 濃度で四分位し、累積発症率、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出した。

#### (2) 血清 AIM と MetS との関連

2008 年に徳島健康・医療クラスター事業の疫学調査を受診した 20-60 歳の男性労働者 550 名のうち、食後受診者、ベースライン時に MetS 罹患者、AIM 未測定者の 87 名を除いた 463 名を 8 年間追跡し、毎年実施している疫学調査にて再度 MetS 発症の有無を判定できた 369 名を本研究の対象者とした。MetS の定義は IDF、NHLBI、AHA、World Heart Federation、International Atherosclerosis Society、International Association for the Study of Obesity の共同暫定声明基準を用いた (Circulation 120, 2009)。対象者を血清 AIM 濃度で四分位し、累積発症率、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出した。加えて、対象者を血清 AIM 濃度の中央値 (3.98 $\mu$ g/ml) および年齢の中央値 (40 歳) を用いて 4 群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて MetS 発症に対する血清 AIM と年齢の関係を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 血清 AIM と糖代謝異常との関連

検討(1)の対象者において、8 年間の追跡期間中に糖代謝異常発症を 43 例認めた。

検討(1)の対象者の血清 AIM 濃度を四分位し (<3.071、3.071-3.990、3.991-5.246、>5.246 $\mu$ g/ml)、糖代謝異常の累積発症率を検討した。年齢調整後の糖代謝異常の累積発症率は、第一分位 11.8%、第二分位 6.0%、第三分位 17.5%、第四分位 11.3%であり、血清 AIM 濃度と糖代謝異常発症との関連は認められなかった。しかし、発症者数が少ないため、追跡期間を延長し、今後も検討していく予定である。

#### (2) 血清 AIM と MetS との関連

検討(2)の対象者における血清 AIM 濃度の平均値は 4.38 $\mu$ g/ml、中央値は 3.98 $\mu$ g/ml であり、血清 IgM 濃度の平均値は 84.38mg/dl、中央値は 77.0mg/dl であった。また、8 年間の追跡期間中に MetS 発症を 71 例認めた。

血清 AIM 濃度と既知の MetS の危険因子及び動物実験等で AIM との関連が示唆されている因子 (遊離脂肪酸、脂肪酸分画、炎症

性サイトカイン等)との相関を検討したところ、血中で AIM と複合体を形成する IgM との相関係数は  $r=0.55$  ( $p<0.001$ ) と強い正相関を示したが、IgM 以外とは特異的な相関は認められなかった。

検討(2)の対象者の血清 AIM 濃度を四分位し ( $<3.071$ 、 $3.071-3.980$ 、 $3.981-5.247$ 、 $>5.247\mu\text{g/ml}$ ) MetS の累積発症率を検討した。図 1 に示す通り、年齢調整後の MetS 累積発症率は、第一分位 11.2%、第二分位 18.4%、第三分位 25.6%、第四分位 23.6% と血清 AIM 濃度が上昇するとともに有意に上昇した ( $P$  for trend 0.01)。

次に、図 2 では、年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣で調整した MetS 発症のハザード比を示す。多変量調整後の MetS 発症のハザード比は、第三分位で 2.79 (95%CI: 1.35-5.76) 第四分位で 2.41 (95%CI: 1.14-5.11) と有意に高く、血清 AIM 濃度が上昇するとともに MetS 発症リスクが有意に上昇した ( $P$  for trend  $<0.01$ )。

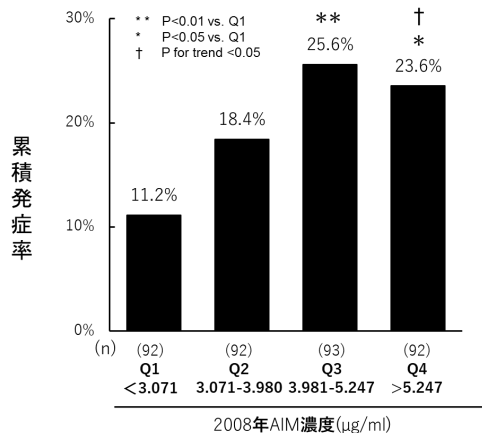


図1. 血清AIMレベル別にみたMetS累積発症率  
20~60歳、2008-2016年、年齢調整

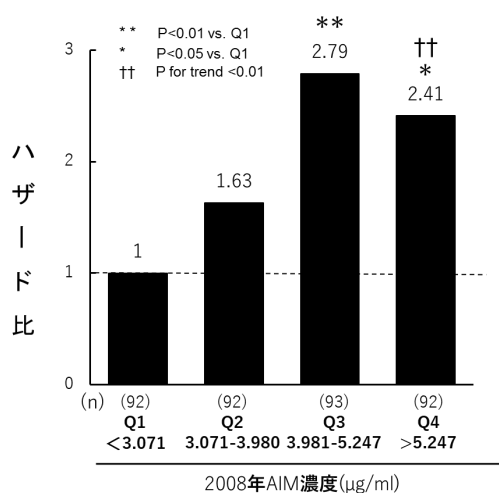


図2. 血清AIMレベル別にみたMetS発症のハザード比  
20~60歳、2008-2016年、多変量調整  
調整因子: 年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣

更に、AIM は肥満との関わりが強い

ため、肥満の有無で層別解析を行った。BMI25 未満の非肥満では、多変量調整後の血清 AIM レベル分位上昇あたりの MetS 発症のハザード比は 1.34 (95%CI: 1.02-1.78) であり、BMI25 以上の肥満では、1.48 (95%CI: 1.04-2.11) であった。非肥満に比べ、BMI25 以上の肥満では血清 AIM 濃度と MetS 発症との関連性が強いものの、AIM 濃度の上昇に伴って MetS 発症リスクが有意に上昇するという関係に肥満の有無別で変化は認められなかった。

最後に、血清 AIM 濃度は加齢に伴い低下する傾向があるため、加齢の影響を考慮して血清 AIM 濃度と MetS 発症との関連性を検討した結果を図 3 に示す。血清 AIM 濃度の中央値と年齢の中央値で対象者を 4 群に分けた検討では、AIM 低値/40 歳未満群を基準にすると、MetS 発症のハザード比は AIM 低値/40 歳以上群で 0.80 (95%CI: 0.37-1.73) AIM 高値/40 歳未満群で 0.89 (95%CI: 0.40-1.96) であり有意な変化を認めなかったが、AIM 高値/40 歳以上群では 2.34 (95%CI: 1.19-4.61) と MetS 発症リスクが有意に上昇した ( $p$  for interaction  $<0.05$ )。

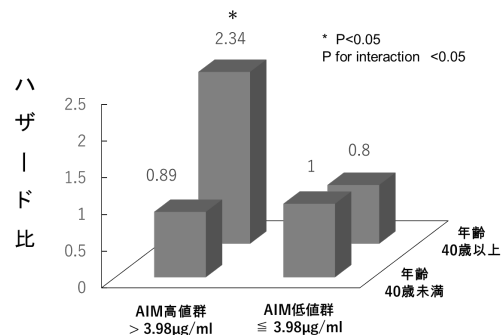


図3. 血清AIM濃度と年齢別にみたMetS発症のハザード比  
20~60歳、2008-2016年、多変量調整  
調整因子: BMI、喫煙、飲酒、運動習慣

以上のことより、血清 AIM 濃度に影響を与えると考えられる肥満を考慮しても、血清 AIM 濃度の上昇は、MetS 発症リスクの上昇と有意に関連したため、MetS の進展状況を予測する指標となる可能性が示唆された。更に、40 歳以上で血清 AIM 濃度が上昇すると、MetS 発症のリスクが特に高くなることから、壮年期・中年期の男性労働者での測定の重要性が示唆された。

## 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)

[学会発表](計 5 件)

Hata A, Yonemoto K, Aki N, Miyoshi M, Nakao T, Tamura A, Ichihara T, Minagawa T, Kuwamura Y, Funaki M: Serum Apoptosis Inhibitor of Macrophage is Related to Development of Metabolic Syndrome in Japanese Male Workers.

American Diabetes Association 's 77<sup>th</sup> Scientific Sessions, San Diego (USA), Jun.09-13, 2017

秦明子、安藝菜奈子、三好雅士、中尾隆之、田村綾子、市原多香子、南川貴子、桑村由美、船木真理：血中 AIM とメタボリックシンドローム発症に関する疫学的検討，第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，2017 年 5 月 18 日，名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）

藤本侑希、渡辺敏弘、森本彩、熊本はな、須藤浩三、吉田智一、森博康、松久宗英、秦明子、船木真理、山本真弓、橋田誠一：尿中アディポネクチンの腎障害予測マーカーに関する研究，第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，2017 年 5 月 18 日，名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）

Hata A, Yonemoto K, Aki N, Sakai T, Shuto E, Nakao T, Miyoshi M, Funaki M: Identifying a Dietary Pattern Associated with Metabolic Syndrome by Reduced Rank Regression in Japanese Male Workers. American Diabetes Association 's 76<sup>th</sup> Scientific Sessions, New Orleans (USA), Jun.10-14, 2016.

秦明子、米本孝二、安藝菜奈子、酒井徹、首藤恵泉、中尾隆之、三好雅士、船木真理：徳島県におけるメタボリックシンドロームと関連する食事パターンの検討，第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会，2016 年 5 月 19 日，みやこめっせ（京都府京都市）

#### 〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：A I M を指標とするメタボリック・シンドロームの発症予測方法

発明者：秦 明子、船木 真理

権利者：秦 明子

種類：特許

番号：特願 2017-96799

出願年月日：平成 29 年 4 月 24 日

国内外の別：国内

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

秦 明子 (HATA, Akiko)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：20570948

##### (2) 研究協力者

船木 真理 (FUNAKI, Makoto)

徳島大学・病院・特任教授

研究者番号：10467821