

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10094

研究課題名(和文) 住民検診の結果から考察する脂肪酸結合タンパクのメタボリック症候群への臨床応用

研究課題名(英文) Relationship between adipocyte-fatty acid binding protein levels and metabolic syndrome in community-dwelling population

研究代表者

榎本 美佳 (Enomoto, Mika)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：10360281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪酸結合タンパク(FABP:fatty acid-binding protein)は細胞内で脂肪を分化誘導する分子量15kDaの小さなタンパク質で、肝臓型、腸型、心臓型、脂肪細胞型(adipocyte-)、表皮型、回腸型、脳型、ミエリン型、精巣型と9つのアイソフォームが報告されている。A-FABPは脂肪細胞とマクロファージに顕著に発現し、炎症や細胞内脂質代謝に深くかかわっている。2008年に循環器検診を受診した220名にA-FABPを測定した。A-FABPが高値であるとメタボリック症候群である確率が高く、また、危険因子が重なるほどA-FABPの値が高いことが認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般住民におけるA-FABPの分布を示し、A-FABPと脂質・インスリン抵抗性・メタボリック症候群との関連を横断的に研究するとともに、脳・心血管死の原因であるインスリン抵抗性およびメタボリック症候群の進展との関連を検討する縦断的研究も行う。A-FABPがメタボリック症候群を予知でき、健康管理に役立てられることを示すことで、日常臨床的で応用可能なアイテムとなるか考察することが目的である。

研究成果の概要(英文)：Adipocyte-fatty acid binding protein (A-FABP) is a major cytoplasmic protein in adipocytes, and plays a key role in linking obesity and in the development of diabetes in experimental animals. However, it is still not fully understood the association between A-FABP levels and metabolic syndrome in an epidemiological study. We evaluated the relationship between A-FABP and metabolic syndrome in a general population. We measured serum A-FABP levels by ELISA. Mean A-FABP levels were 17.6 (range 5.5-92.6) ng/ml. When A-FABP levels were stratified by the number of the components of metabolic syndrome, there was a strong association between A-FABP levels and the number of components ($p=0.0012$) after adjustment for age and gender. In conclusion, this study demonstrated serum A-FABP levels were associated with metabolic syndrome. A-FABP may be a useful biomarker for clinical practice of obesity-related metabolic syndrome.

研究分野：社会医学

キーワード：住民検診 メタボリック症候群 インスリン抵抗性 脂肪酸結合タンパク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

危険因子の重積であるメタボリック症候群は動脈硬化疾患の進展にとっても関係している。内臓脂肪の蓄積・肥満はインスリン抵抗性やメタボリック症候群へ至る原因で、脂肪組織での酸化ストレスや炎症反応がトリガーとなり、この二つが相互に関係して動脈硬化性脳心血管疾患の進展を招くと考えられている。

脂肪酸結合タンパクは細胞内で脂肪を分化誘導する分子量 15kDa の小さなタンパク質である。肝臓型、腸型、心臓型、脂肪細胞型、表皮型、回腸型、脳型、ミエリン型、精巣型と 9 つのアイソフォームが報告されている。脂肪細胞型脂肪酸結合タンパク (A-FABP: adipocyte-fatty acid-binding protein) は脂肪細胞とマクロファージに顕著に発現し、炎症や細胞内脂質代謝に深くかかわっている。この A-FABP に着目し、離島で継続して行っている循環器検診のうち 2008 年に受診した 220 名に A-FABP を測定した。この 200 名の集団で A-FABP はウエスト周囲径、体重、脂質、尿酸、インスリン抵抗性と有意に関連し、A-FABP が高値であるとメタボリック症候群である確率が高いことが分かった。また、危険因子が重なるほど A-FABP の値が高いことが横断研究で認められた。20 年間のインスリン抵抗性・メタボリック症候群の進展と A-FABP 値の変化を統計学的に解析することで病気の源流であるメタボリック症候群発症の予測ができ、臨床で応用され、健康管理に役立てる可能性が期待できる。

2. 研究の目的

一般住民における A-FABP の分布を示し、A-FABP と脂質・インスリン抵抗性・メタボリック症候群との関連を横断的に研究するとともに、脳・心血管死の原因であるインスリン抵抗性およびメタボリック症候群の進展との関連を検討する縦断的研究も行った。A-FABP がメタボリック症候群を予知でき、健康管理に役立てられることを示すことで、日常臨床的で応用可能なアイテムとなるか考察することを目的とした。

3. 研究の方法

長崎県佐世保市宇久町 五島列島の最北端 で継続して行っている循環器検診のうち 2008 年に受診した 220 名に A-FABP を測定した。血清 A-FABP は ELISA 法にて測定した。メタボリック症候群の診断は日本の診断基準を用い、ウエスト周囲径が男性は 85cm 以上、女性は 90cm 以上であるうえ、収縮期血圧が 130mmHg 以上あるいはかつ拡張期血圧 85mmHg 以上、あるいは降圧薬服用中、中性脂肪が 150mg/dl 以上あるいは HDL コレステロール 40mg/dl 未満であるか、あるいは脂質低下薬内服中、耐糖能異常である血糖値が 110mg/dl 以上であるか、あるいは積尿病薬使用中が 2 つ以上あるとメタボリック症候群と診断する。200 名での A-FABP 値の分布、男女での A-FABP 値の違いを図式化する。A-FABP を目的変数とし、身体計測 (血圧、身長体重、ウエスト周囲径、握力)、脂質、インスリン抵抗性、メタボリック症候群の有無、睡眠時間、認知機能、血管年齢、頸動脈内中膜厚などを従属変数として単および多変量解析を行った。A-FABP を規定する因子を検討する。また男女間の違いを検討した。インスリン抵抗性およびメタボリック症候群と A-FABP 高値が関連するかロジスティック回帰分析を行った。

2008 年の対象者が、メタボリック症候群を有していない対象者を抽出し、2018 年から 2020 年に行う予定であった同町宇久町での検診を再度受診した対象者の中でメタボリック症候群を発症した割合を調べた。20 年間でメタボリック症候群へ進展したかロジスティック回帰分析を行った。また、20 年間で亡くなった方の死因および死亡年月日を調査した。メタボリック症候群の結果発症する動脈硬化性疾患の発症の有無を Cox の比例ハザードモデルを用い、A-FABP 値で群分けし、累積発症をみることで検討する。メタボリック症候群進展にいたる A-FABP 値を ROC カーブから求め、カットオフ値を設定し、臨床的に使用できるか検討する。

本研究は疫学研究、つまりヒトを対象とした観察研究であり、対象者から採血・採尿を行うため久留米大学倫理委員会の承認を受けて実施した。検診者には事前に文書による承諾と、検診当日に再度検診内容を十分説明し、各種採血に対するインフォームドコンセントを得た。さらに検診後の予後調査にて、病院調査を行うことも検診者個々に了承を得た。

4. 研究成果

対象者の背景を表 1 に示す。平均年齢は 66.0 ± 9.7 歳で、ほぼ半数の 45% が高血圧治療をうけており、平均血圧は 136.7 ± 17.2 mmHg と正常高値であった。肥満度は 23.8 ± 3.2 kg/m² と標準で、脂質・糖代謝、腎機能は正常であった。A-FABP の正常値は全体 17.6ng/ml、男性は 12.7ng/ml、女性は 21.4ng/ml で、男性より女性の方の平均値が有意 ($p < 0.0001$) に高かった。メタボリック症候群の割合は全体 15.5%、男性 19 名で 22.9%、女性 15 名で 10.9% であった。

図 1 は A-FABP の分布を示すが、正規分布を示さず、左方偏位を示した。

A-FABP は男女差があるため男女別に、A-FABP を目的変数として年齢で補正後の多変量解析を行った。男性では、BMI ($p < 0.001$)、ウエスト周囲径 ($p = 0.007$)、LDL コレステロール ($p = 0.015$)、

表1 対象者の背景

	男性	女性
N	83	137
年齢, 歳	66.8±8.6	65.6±10.3
BMI, kg/m ²	23.9±2.8	23.8±3.4
ウエスト周囲径, cm	86.6±9.1	84.9±10.2
ウエスト/ヒップ比	0.9±0.1	0.9±0.1
収縮期血圧, mmHg	134.9±16.8	137.7±17.5
拡張期血圧, mmHg	82.1±11.5	78.3±9.3
総コレステロール, mg/dl	196.1±27.5	202.3±32.8
HDL コレステロール, mg/dl	57.1±14.0	59.8±13.6
中性脂肪*, mg/dl	87.7(32.0-393.0)	84.6(37.0-371.0)
LDL コレステロール, mg/dl	116.0±27.5	121.4±29.9
尿酸値, mg/dl	6.2±1.4	4.9±1.2
クレアチニン, mg/dl	0.9±0.2	0.7±0.1
eGFR, ml/min/1.73m ²	71.4±14.7	76.1±17.3
空腹時血糖, mg/dl	104.4±28.5	92.1±9.5
インスリン*, μU/ml	4.3(0.9-14.7)	4.2(0.5-20.0)
HbA1c, %	5.2±0.8	5.0±0.5
HOMA-IR*	1.1(0.2-5.5)	1.0(0.1-5.1)
高感度-CRP*, mg/dl	0.052(0.004-0.714)	0.034(0.004-3.240)
A-FABP*, ng/ml	12.7(5.9-45.9)	21.4(5.5-92.6)
高血圧治療, %	46.5	44.3
糖尿病治療, %	1.2	0.7
脂質異常, %	10.5	16.4
喫煙歴, %	19.8	4.3
飲酒歴, %	62.8	12.1
メタボリック症候群, %	22.9	10.9

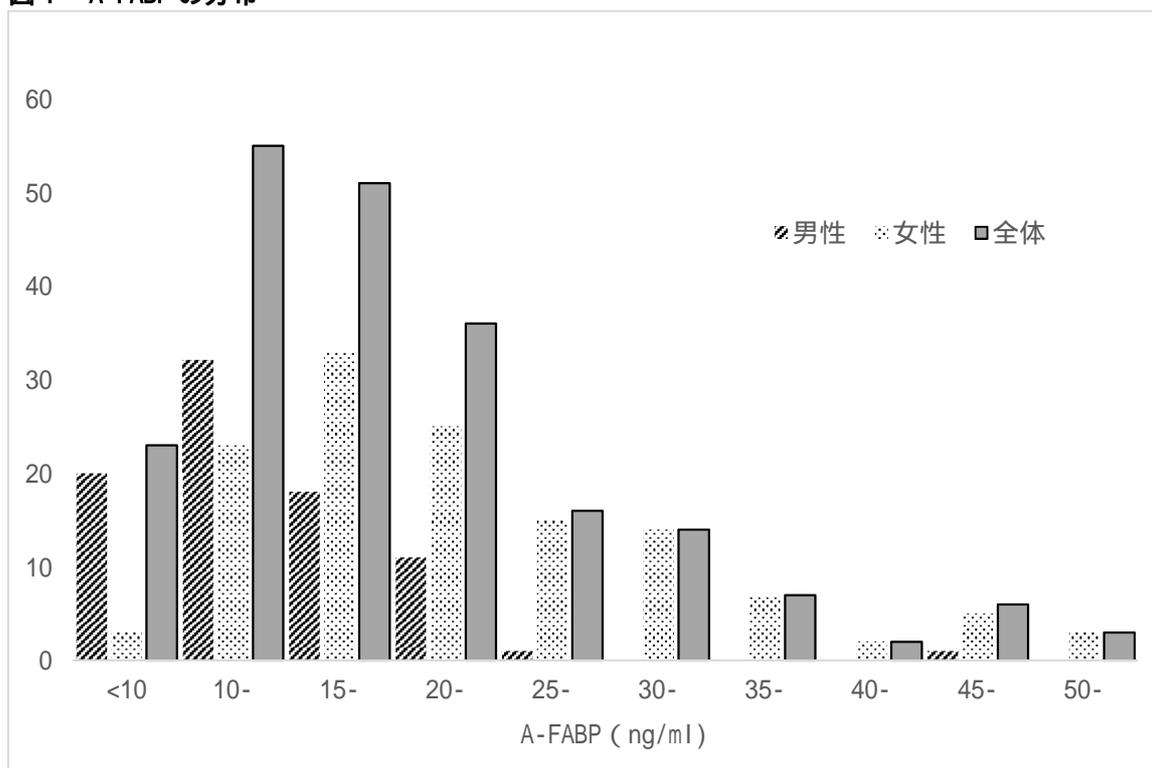
数値は平均±標準偏差、幾何平均(最小値 最大値) 割合。

* 対数変換

略語: BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate;

Hs-CRP, high sensitive c-reactive protein; A-FABP, adipocyte-fatty acid binding protein

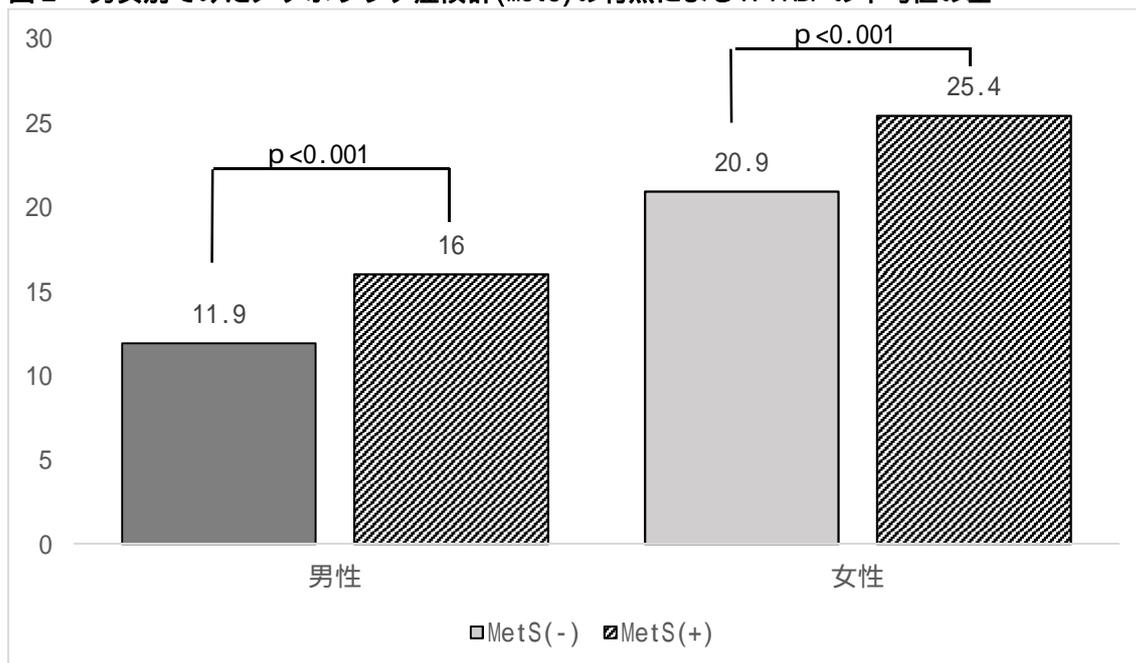
図1 A-FABP の分布



中性脂肪(p<0.001)、尿酸値(p=0.015)、喫煙習慣(p=0.020)、メタボリック症候群の罹患(p=0.009)が有意な正の関連を、HDL コレステロール(p=0.006)と eGFR(p=0.015)が有意な負の関連を認め

た。女性では、BMI ($p < 0.001$)、ウエスト周囲径 ($p < 0.001$)、中性脂肪 ($p < 0.001$)、尿酸値 ($p < 0.001$)、血糖値と HbA1c ($p < 0.001$)、高血圧治療 ($p = 0.021$)、糖尿病治療 ($p = 0.003$) が有意な正の関連を、HDL コレステロール ($p < 0.001$) と eGFR ($p < 0.001$) が有意な負の関連を認めた。男性では A-FABP とメタボリック症候群と有意な関連を認めたが、女性ではメタボリック症候群 ($p = 0.146$) と有意な関連を認めなかった。しかし、メタボリック症候群である男性対象者の A-FABP の平均値は 16.0ng/dl、メタボリック症候群でない男性対象者は 11.9ng/dl、メタボリック症候群である女性対象者の A-FABP の平均値は 25.4ng/dl、メタボリック症候群でない女性対象者は 20.9ng/dl と男女ともにメタボリック症候群を有すると有意に A-FABP 値が高値であった。

図2 男女別でみたメタボリック症候群(MetS)の有無による A-FABP の平均値の差



男性において A-FABP の値が高くなるとメタボリック症候群であるオッズ比が 6.994 (95%信頼区間 1.580-30.966、 $p = 0.010$) であった。年齢および LDL コレステロール、尿酸値および喫煙習慣で補正後も A-FABP が高くなるとメタボリック症候群であるオッズ比が 7.197 (95%信頼区間 1.470-36.820、 $p = 0.018$) であった (表 2)。女性では A-FABP 値とメタボリック症候群である危険に関して有意な関連を認めなかった (表 3)。

表2 男性における A-FABP 値とメタボリック症候群との関連

	オッズ比	95%信頼区間	p
補正なし	6.994	1.580-30.966	0.010
年齢で補正後	6.725	1.490-30.359	0.013
年齢、LDL コレステロール、尿酸値および喫煙習慣で補正後	7.197	1.407-36.820	0.018

表3 女性における A-FABP 値とメタボリック症候群との関連

	オッズ比	95%信頼区間	p
補正なし	2.676	0.806-8.890	0.108
年齢で補正後	2.478	0.735-8.356	0.143

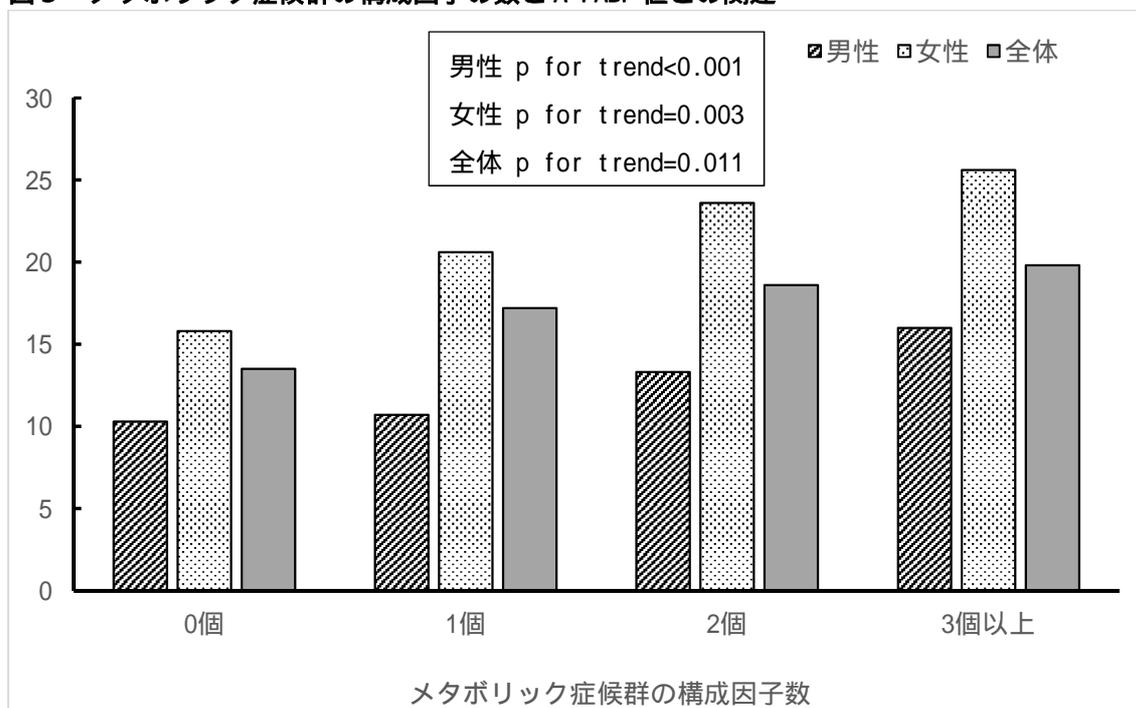
メタボリック症候群の構成因子が重なるほど A-FABP の値が有意に徐々に高値になった (図 3)。2008 年からおよそ 10 年の間に 20 名がなくなった。年齢と性で補正後の Cox の比例ハザードモデルの結果、全死亡と A-FABP はハザード比 1.155 (95%信頼区間 0.385-3.465、 $p = 0.798$) と有意な関連を認めなかった。2008 年時点でメタボリック症候群のない対象者が 10 年後メタボリック症候群を有したものは全体で数名であったことより、解析を行えるサンプル数でなかった。

本研究である宇久町研究は米国のアンセル・キース教授指導の下に展開された世界 7 カ国共同研究の日本におけるコホートである田主丸研究 - 日本で最も古い疫学研究 - をベースに新たな地区で 2002 年より毎年実施している研究である。食事、生活習慣の変化が疾病構造に及ぼす研

究をいくつか発表してきている。宇久町の住民は離島ではあるが高齢化率 50%と高い地域であるが、人口動態のみならず食事摂取状況も日本国民を反映しており、同じ日本人の集団といえる。動物実験や培養実験、遺伝子レベルの実験で得られた結果だけでは臨床応用されない。臨床で応用可能となるには、これらの実験に加えて疫学研究が必要であるが、現在の研究は遺伝子解明、蛋白同定が花形で、地道で時間と経費を要するこの疫学研究は注目されにくい。この結果は、疾患を有する集団ではなく、見かけ上健康な集団での評価であるため、これまでの実験結果などの報告を後押しできる結果であったと考える。ヒトでは A-FABP はメタボリック症候群と関連する報告(Clin Chem. 2006;52:405-413)、透析患者において A-FABP が高値であると心血管イベント死が高いという報告(PLoS ONE. 2011;6:e27356)がある。いずれも横断研究や特殊な患者集団の報告であり、一般住民における縦断研究報告は皆無である。A-FABP についての研究報告は年々増えてきているが、一般住民における A-FABP の分布、男女差など示されておらず、横断・縦断研究の二つを備えた研究結果であったことがうかがえた。

動物実験では A-FABP は細胞内での脂肪代謝、炎症性サイトカインの発現、遺伝子発現の調節などを行っていること(Nature. 2006;444:860-867)、FABP 欠損マウスでは糖および脂質代謝改善作用を認める報告(Circulation. 2004;110:1492-1498)がある。この研究の結果は男性では A-FABP と脂質代謝が関連しており、女性では脂質代謝に加え高感度 CRP つまり炎症性指標と有意な関連を認めた。また、提示はしていないが、A-FABP が低値であるほど男女とも LDL コレステロールが低く、HDL コレステロールが高値であった。動物実験データの報告と同じ結果であったことを示した。培養実験ではインスリン抵抗性において脂肪細胞とマクロファージの FABP が、動脈硬化においてマクロファージの FABP が病態に関与することが報告(J Clin Invest. 2008;118:2640-2650)されている。今回の研究では横断研究では A-FABP とメタボリック症候群は男性で有意な関連を認めたが、女性では有意な関連を認めなかった。10 年での縦断研究ではなくさらなる追跡調査を行っていきたいと考えている。

図3 メタボリック症候群の構成因子の数と A-FABP 値との関連



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hamamura H, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Nohara Y, Morikawa N, Sakaue A, Toyomasu K, Yamamoto M, Fukumoto Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) is Independently Associated with Insulin Resistance, Triglycerides, Lipoprotein(a) Levels but not Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in a General Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	6. 最初と最後の頁 329-337
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.56390.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ohshima H, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Nohara Y, Sakaue A, Morikawa N, Hamamura H, Toyomasu K, Yamamoto M, Fukumoto Y.	4. 巻 43
2. 論文標題 Association between growth hormone and hypertension in a general population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 1430-1436
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-020-0500-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nohara-Shitama Y, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Kono S, Morikawa N, Sakaue A, Hamamura H, Toyomasu K, Fukumoto Y.	4. 巻 38
2. 論文標題 Habitual coffee intake reduces all-cause mortality by decreasing heart rate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 1823-1829
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-019-01422-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morikawa N, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Nakao E, Kono S, Tsuru T, Sakaue A, Hamamura H, Fukumoto Y.	4. 巻 60
2. 論文標題 Thrombospondin-2 as a Potential Risk Factor in a General Population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 310-317
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.18-246.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakaue A, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Kono S, Nakao E, Morikawa N, Tsuru T, Hamamura H, Yoshida N, Fukumoto Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Association between physical activity, occupational sitting time and mortality in a general population: An 18-year prospective survey in Tanushimaru, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Prev Cardiol.	6. 最初と最後の頁 758-766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2047487318810020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 濱村仁士、榎本美佳、他8名
2. 発表標題 一般住民における血中PCSK9濃度はインスリン抵抗性、中性脂肪、リポ蛋白質(a)に関連していた
3. 学会等名 第55回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱村仁士、榎本美佳、他8名
2. 発表標題 一般住民を対象とした血清PCSK9値および血清Lp(a)値の性差の検討
3. 学会等名 第13回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 深水亜子、榎本美佳、他8名
2. 発表標題 地域一般住民における血中および便中Chitinase 3-like 1の性差に関する疫学的検討
3. 学会等名 第13回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榎本美佳、足達 寿、他7名
2. 発表標題 一般住民検診における認知機能とデヒドロエピアンドロステロン値の男女別での検討：田主丸検診から
3. 学会等名 第13回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榎本美佳
2. 発表標題 田主丸検診から検討した一般住民における認知機能とデヒドロエピアンドロステロンとの関連
3. 学会等名 第54回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関