

平成 22 年 6 月 2 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19500611  
 研究課題名（和文） 高分子量アディポネクチンや遺伝子多型によるメタボリック  
 シンドロームの縦断的検討  
 研究課題名（英文） Longitudinal study concerning effects of high-molecular-weight  
 adiponectin and SNPs on incidence of metabolic syndrome  
 研究代表者  
 広瀬 寛（HIROSE HIROSHI）  
 慶應義塾大学・保健管理センター・准教授  
 研究者番号：50208881

## 研究成果の概要（和文）：

健常者における肥満度（BMI）や血圧、血糖、脂質などの変化、およびメタボリックシンドローム（MetS）の発症に關する、血清高分子量アディポネクチン（HMW-ADPN）濃度、糖・脂質代謝や動脈硬化に關する酸化ストレスマーカー、および遺伝子多型（SNPs）との關連を、6～9年にわたる縦断研究で検討した。血中HMW-ADPN値が低値の群には、ライフスタイルの改善等 何らかの介入をする必要性が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

The aims of this study were to investigate the relations of metabolic parameters including HMW-adiponectin and an oxidative stress marker with a progression to metabolic syndrome (MetS), and also the effects of SNPs on the incidence of MetS during a 6-9 year follow-up period in Japanese men. It is suggested that persons with low HMW-adiponectin level should modify their lifestyles to keep away from being MetS.

## 交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,400,000 | 420,000   | 1,820,000 |
| 2008年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 2009年度 | 900,000   | 270,000   | 1,170,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学

キーワード：生活習慣病、アディポネクチン

## 1. 研究開始当初の背景

現代は飽食の時代であり、機械化や自動車に代表されるように生活様式は次々と西欧化し豊かになった。その反面、高脂肪食や運動不足などにより、わが国においても内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を基盤とした耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常、動脈硬化症といった生活習慣病が増加し、社会問題となっている。わが国の死亡率を考えた際、第1位はがん（悪性新生物，30.5%）であるが、第2位の心疾患（15.7%）と第3位の脳血管疾患（13.0%）を合わせた「心血管病」としてみると、第1位のがんに近いレベルとなる（2004年人口動態統計）。また、「インスリン抵抗性」とはインスリンの効果を出すのに通常の量以上を必要とする状態であり、原因としては（1）遺伝、（2）高脂肪食や運動不足などの環境要因、（3）高血糖自体による「毒性」によるもの、などがある。インスリン抵抗性を基盤とした耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常といった生活習慣病の病態は、いずれも動脈硬化や心血管病の強力な危険因子である。しかも、それらの各因子は特定の個人に集積しやすく、メタボリックシンドロームを呈し、それらの因子が重複するほど動脈硬化による心血管病のリスクが相乗的に高まることが知られている。したがって、インスリン抵抗性を正すことは、動脈硬化症や心血管病の予防や管理に際して非常に重要である。

脂肪細胞は長い間単なるエネルギーの貯蔵庫と考えられていたが、近年の研究の進歩によりアディポサイトカインと呼ばれる

種々の生理活性物質（遊離脂肪酸、TNF- $\alpha$ 、レジスチン、レプチン、アディポネクチン、PAI-1、アンジオテンシノーゲンなど）を合成・分泌する場であることが明らかとなった。アディポネクチンは脂肪細胞に特異的な分泌蛋白であり、血管内皮細胞に直接働いて動脈硬化を抑制し、肥満・糖尿病マウスのインスリン抵抗性や高血糖を改善することが示された（*Nature Medicine* 7: 941-6 & 947-53, 2001）。最近、アディポネクチンは12量体や18量体といった高分子量型（HMW）のものが、AMPキナーゼの活性化や冠動脈疾患の発症、およびインスリン抵抗性改善薬の効果により関連していることが報告された。

アディポネクチン（ADPN）は、肥満や2型糖尿病、冠動脈疾患患者で血中濃度が低く、また、総ADPNの中で高分子量型（HMW-ADPN）のものが活性型である、などの報告がなされている。

縦断研究では、HMW-ADPNの低値は、5.4年間のフォローアップにおいて2型糖尿病新規発症の独立した危険因子である（Nakashima R, et al: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 3873-7, 2006）、HMW-ADPN値は冠動脈疾患を有する患者の7年間のフォローアップにおいて、将来の心血管イベントの発症予測に有用である（Inoue T, et al: *Am. J. Cardiol.* 100: 569-74, 2007）、などと報告されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、（1）2000年度にメタボリックシンドロームの診断基準を満たしていないがHMW-ADPN低値であった日本人男性健常者において、6年後に新規にメタボリックシンドロームを発症しやすい傾向にあるかについての検討を行った。（2）糖・脂質代謝や動

脈硬化に関する酸化ストレスマーカー、および遺伝子多型 (SNPs) との関連を、6 ~ 9 年にわたる縦断研究で検討した。

### 3. 研究の方法

(1) 2000 年および 2006 年度に定期健康診断を受診した 30 ~ 59 歳の男性 416 人を対象とした。糖尿病の薬剤治療例は除外した。2000 年度に HMW-ADPN 濃度 2.65  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の群 (416 人の下位 1/5) とそれより高値の 2 群に分け、6 年後のメタボリックシンドローム新規発症をアウトカムとし、年齢、BMI、HMW-ADPN を独立変数として、多変量解析 (比例ハザード分析) を施行した。血清中のインスリン濃度は EIA 法にて、全量および高分子量アディポネクチン濃度は ELISA 法にて、高感度 CRP 濃度はネフロメトリーにて測定した。

(2) 糖・脂質代謝や動脈硬化に関する酸化ストレスマーカー (d-ROM) や SNPs と、BMI、腹囲、血圧、血糖、脂質、肝機能、尿酸値などとの関連を検討した。また、降圧薬であるテルミサルタンの血清脂質や糖代謝、血清アディポネクチン濃度に対する効果なども検討した。SNPs の解析には、末梢血白血球より DNA を抽出し、Taqman 法またはインベーター法にて解析した。

### 4. 研究成果

(1) 6 年間の縦断研究においてメタボリックシンドロームの新規発症群は、非発症群と比較してベースライン (2000 年度) の血中 HMW-ADPN 値が有意に低値であった。

また、健常男性において血中 HMW-ADPN 濃度が 2.65  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の群ではそれより高値の群と比較して 6 年後に有意に高いメタボリックシンドロームの発症を認めた。健診時に血中 HMW-ADPN 値が 2.65  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の群については、その時点ではメタボリックシンドロームの診断基準を満たしていなかったとしても、食事や運動などのライフスタイル改善に何らかの介入をすることで数年後のメタボリックシンドローム発症を未然に予防出来る可能性が示唆された。

(2) 血清 d-ROM 濃度は高感度 CRP と関連が認められたが、ライフスタイルや ADPN、PPAR 等の SNPs との関連は認められなかった。降圧薬テルミサルタンの投与により血中 HMW-ADPN 値の増加が認められたが、血清脂質や糖代謝に変化は認められなかった。

以上の結論として、血中 HMW-ADPN 値が低値の群には、ライフスタイルの改善等何らかの介入をする必要性が示唆された。

### 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)

[雑誌論文] (計 12 件)

広瀬 寛, 小宮直子, 河邊博史, 齊藤郁夫: 総説: 血清の酸化ストレスマーカー (d-ROMs) と各種代謝指標および炎症マーカー等との関係、慶應保健研究、査読有、27 巻、2009、31-36

Hirose H, Saito I, et al: Relations between serum reactive oxygen metabolites (ROMs) and various inflammatory and metabolic parameters in a Japanese population. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis、査読有、Vol.16, No.2、2009、77-82

Yokoyama H, Hirose H, Saito I, et al: Characteristics of reference intervals of metabolic factors in healthy Japanese: a proposal to set generation- and gender- specific diagnostic criteria for metabolic syndrome. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis、査読有、Vol.16, No.2、2009、113-120

Komiya N, Hirose H, Saito I, et al: Effects of telmisartan therapy on metabolic profiles and serum high molecular weight (HMW) adiponectin level in Japanese male hypertensive subjects with abdominal obesity. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis、査読有、Vol.16, No.2、2009、137-142

Seino Y, Hirose H, Saito I, et al: High molecular weight adiponectin is a predictor of progression to metabolic syndrome: a population based 6-year follow-up study in Japanese men. Metabolism、査読有、Vol.58, No.3、2009、355-360

広瀬 寛: 高分子量型アディポネクチン測定 of 臨床的意義、ホルモンと臨床、査読有、Vol.57, No.2、2009、169-175

広瀬 寛, 齊藤郁夫: 総説: 肥満症、メタボリックシンドロームの予防と治療、慶應保健研究、査読有、26 巻、2008、1-6

Komiya N, Hirose H, Saito I, et al: Effects of 12-month valsartan therapy on glycation and oxidative stress markers in type 2 diabetic subjects with hypertension. International Heart Journal、査読有、Vol.49, No.6、2008、681-689

広瀬 寛, 伊藤 裕: 専門医からみた健診のとりえ方: 肥満、総合臨床、査読有、Vol.57, No.5、2008、1554-1558

広瀬寛: 臨床検査を知っていますか? : 肥満者における炎症マーカーの意義、肥満と糖尿病、査読有、Vol.7, No.3, 2008、349-351

Nakatani H, Hirose H, Saito I, et al: Significance of leptin and high molecular weight - adiponectin in the general population of Japanese male adolescents. Metabolism、査読有、Vol.57, No.2, 2008、157-162

Seino Y, Hirose H, Saito I, et al: High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. Metabolism、査読有、Vol.56, No.11, 2007、1493-1499

〔学会発表〕(計7件)

広瀬 寛、小宮直子、齊藤郁夫、他: 健康診断受診者における、血清 Reactive oxygen metabolites (ROMs) と各種代謝指標および炎症マーカーなどとの関係、第52回日本糖尿病学会、2009年5月24日、大阪

広瀬 寛、清野芳江、齊藤郁夫、他: 高分子量アディポネクチン濃度低値はメタボリックシンドローム発症の危険因子である: 中高年男性416名における6年間の縦断研究(シンポジウム)、第82回日本内分泌学会、2009年4月24日、前橋

広瀬 寛、齊藤郁夫、他: 健康診断受診者における酸化ストレスマーカーと各種代謝指標、炎症マーカーなどとの関係、第12回日本心血管内分泌代謝学会、2008年11月28日、熊本

広瀬 寛、齊藤郁夫、他: “内臓肥満型”の男性高血圧患者において、テルミサルタンの投与は血清高分子量アディポネクチンを増加させた、第31回日本高血圧学会、2008年10月11日、札幌

広瀬 寛、齊藤郁夫、他: ライフスタイルおよび健康診断結果で算出した指数による、心血管病のリスク評価、第105回日本内科学会、2008年4月12日、東京

広瀬 寛、齊藤郁夫、他: 健康診断結果で算出可能な指数による心血管病リスク評価の試み、第11回日本心血管内分泌代謝学会、2007年11月16日、東京

清野芳江、広瀬 寛、齊藤郁夫、他: メタボリックシンドロームの予測と高分子量アディポネクチン・MCP-1値との関連、第28回日本肥満学会、2007年10月18日、東京

〔図書〕(計1件)

広瀬 寛: アディポネクチンとその受容体、フジメディカル出版、アディポネクチン濃度の規定因子、2008、47-51

6. 研究組織

(1) 研究代表者

広瀬 寛 (HIROSE HIROSHI)

慶應義塾大学・保健管理センター・准教授

研究者番号: 50208881

(2) 研究分担者

齊藤 郁夫 (SAITO IKUO)

慶應義塾大学・保健管理センター・教授

研究者番号: 60129442

(3) 連携研究者

なし