

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：34305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590823

研究課題名(和文)血清レプチン、アディポネクチンと潜在性動脈硬化進展度に関する研究

研究課題名(英文)Relation of leptin and adiponectin to subclinical atherosclerosis

研究代表者

中村 保幸(Nakamura, Yasuyuki)

京都女子大学・家政学部・教授

研究者番号：20144371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：720人の一般住民男性を対象にアディポサイトカインとCT検査による冠動脈石灰化(CAC, Agaston score (AS) \geq 10)と頸動脈内膜-中膜肥厚度(IMT)を用いて検討した。レプチン(lep)およびアディポネクチン(adip)を重回帰分析で解析するといずれもIMTとは関連がなかった。一方CACの有無をロジスティック解析で検討すると、年齢のみで調整した場合log-lepはCACと正の関連があったが、さらにBMI等を調整因子に加えるとlog-lepはCACと有意な負の関連が現れてきた。log-adipとCACの間には何ら有意な関連は無かった。

研究成果の概要(英文)：Mean intima-media thickness (IMT), and Agaston score were significantly greater in the higher leptin concentration groups, and were significantly lower in the higher adiponectin concentration groups. In multiple linear regression models adjusted for confounders, log-leptin and log-adiponectin did not relate to IMT. In logistic regression models adjusted for age, log-leptin was significantly directly related to CAC (Agaston score \geq 10), but significantly inversely related to CAC in a model adjusted for multiple confounders. Log-adiponectin did not relate to CAC. Log-leptin was significantly directly related to CAC in an age-adjusted model, but was significantly inversely related to CAC in a multivariable adjusted model. The inverse relation of leptin to CAC in multivariable analysis in this study may support clinical use of leptin in weight reduction.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生健康科学

キーワード：潜在的動脈硬化 レプチン アディポネクチン 冠動脈石灰化 頸動脈内膜-中膜肥厚

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳卒中や虚血性心疾患などの循環器疾患罹患者を減少させ、壮年期から老年期にかけての死亡や日常生活動作における自立機能低下の予防を効果的かつ効率的に行うことが求められている。従来、循環器疾患の重要な危険因子として高コレステロール血症、高血圧が指摘されているが、最近糖代謝異常、肥満、高脂血症、高血圧が一個人に集積する状態、すなわちメタボリックシンドロームが動脈硬化性疾患の重大な危険因子であると認識されるようになってきた。メタボリックシンドロームの動脈硬化進展に関与するサイトカインとしてアディポネクチンとレプチンの2つのアディポサイトカインの役割が最近注目されている。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、動脈硬化に対して抑制的な作用をしていると考えられるが、肥満によりアディポネクチンは分泌が低下する。レプチンも脂肪細胞から分泌され、視床下部に作用して節食抑制とエネルギー代謝亢進をもたらす、肥満を抑制する。さらにレプチンは糖代謝・インシュリン感受性亢進、血圧上昇を来すが、肥満者においては血中レプチン濃度が上昇するにもかかわらず肥満は改善しないため、レプチン抵抗性状態とされる。しかし肥満における高レプチン血症は交感神経亢進を介しての昇圧を来すことにおいては十分に作用し、動脈硬化が進展する一役を担う。つまり肥満ではレプチンの抗肥満作用は抵抗性であるが、昇圧作用・動脈効果促進に関しては感受性があるので、選択的レプチン抵抗性と考えられる。

(2) アディポサイトカインの動脈硬化進展作用の最上流には肥満があるが、急速な肥満改善を安全に行うのは困難であるため、過渡的に治療目的でアディポネクチンやレプチンを投与する計画が立案されている。しかし上記知見の多くは動物実験の結果に依存する部分が多く、動脈硬化予防にアディポサイトカインを体外から投与することの妥当性はあらかじめヒトで確認する必要があった。

(3) 一方われわれは40歳代一般住民男性の心臓CTおよび頸部超音波検査で検出できる潜在的動脈硬化病変進展度の日米比較研究(ERA-JUMP)を2002年から始め、その後日本の一般住民を80歳までの男女に拡張して、新生物学的活性因子や遺伝子多型と動脈硬化病変の関連を検討する研究を進めていた。

2. 研究の目的

(1) 本研究にはACCESS研究のデータと資料を用い、アディポサイトカインと潜在的動脈硬化病変の関連について検討するため心臓CTで得た冠動脈石灰化、頸部超音波検査

による内頸動脈中内膜肥厚などの潜在的動脈硬化病変進展度とアディポサイトカインとの関係を肥満係数(BMI)、年齢、喫煙状況などの交絡因子を考慮に入れて検討し、治療目的にアディポサイトカインを使用することの妥当性を検証することになった。

3. 研究の方法

(1) 研究組織の確定

ACCESS研究は心臓CTおよび頸部超音波検査によって検出される潜在的動脈硬化進展度と新生物学的活性因子や遺伝子多型の関連を検討する研究である。総括研究代表者は滋賀医科大学特任教授の上島弘嗣である。

多施設共同研究であるため共同研究者との連絡会議を年に2回程度開催する必要があった。

(2) データセットの統合・確定

ACCESS研究は40歳~80歳の男女約1200人を含むが、60歳までの男女約500名を抽出する。身体所見、栄養調査、生活習慣他のデータ収集はすでに終了している。初年度にはデータセットの整理と統合・確定を行った。

(3) 血清レプチン、アディポネクチンの測定

測定業者に依頼して保存血清レプチン、アディポネクチンを測定した。レプチンは2抗体放射免疫測定法、アディポネクチンはラテックス凝集法を用いた。測定時期が単一出来ないときは系統的誤謬が生じないように配慮した。

4. 研究成果

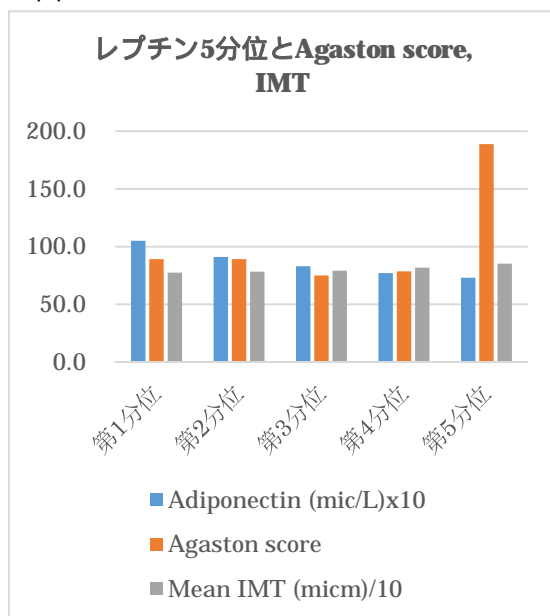
(1) 滋賀県草津市在住の720人(40-69歳)の一般住民男性を対象に血清レプチンおよびアディポネクチンと潜在的動脈硬化の関係をCT検査による冠動脈石灰化(CAC, Agaston score ≥ 10)と頸動脈内膜-中膜肥厚度(IMT)を用いて検討した。レプチンおよびアディポネクチンを5分位に分けると平均IMTとAgaston scoreはレプチンが高いグループほど高く、またアディポネクチンが高いグループほど低かった。<図1、図2>

(2) 重回帰分析にて解析すると対数変換レプチン(log-leptin)と対数変換アディポネクチン(log-adip)のいずれもIMTとは関連がなかった。

(3) 一方CACの有無をロジスティック解析で検討すると、年齢のみで調整した場合log-leptinはCACと正の関連があったが、さらに収縮期血圧、喫煙、飲酒量、HbA1c、BMI、BMI \times log-leptinを調整因子に加えるとlog-leptinはCACと有意な負の関連が現れてきた。log-adipとCACの間には何ら有意な関連は無かった。このため減量目的の補助手段としてレプチンを使用することにある程度の期待が出来ることとなった。本結果は現在

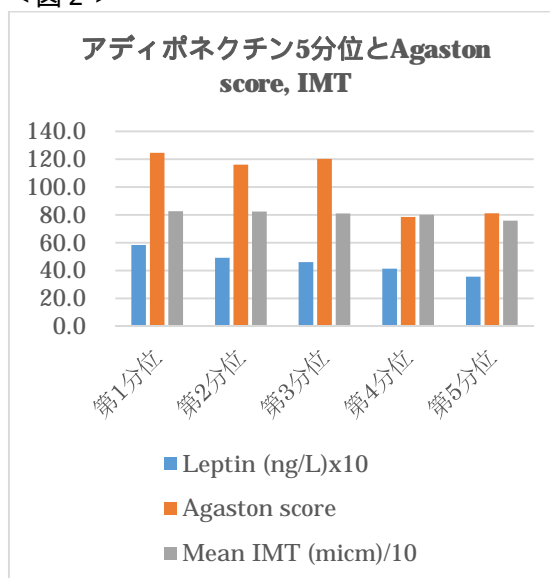
英文に投稿中である。

< 図 1 >



レプチン 5 分位 (ng/L): 1.01-2.03;
2.04-3.16; 3.17-4.64; 4.67-6.69;
6.71-21.86

< 図 2 >



アディポネクチン 5 分位
(microg/L): 1.08-5.34; 5.36-6.87;
6.88-8.60; 8.63-11.14; 11.15-34.90

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 5 件)

1. Liu L, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Nakamura Y, Ohkubo T, Okayama A, Okamura T, Ueshima H. Impact

of Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease Mortality in the United States and in Japan. Am J Cardiol. 2014 Jan 1;113(1):84-9.

2. Kadota A, Miura K, Okamura T, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Kadowaki T, Takashima N, Hisamatsu T, Nakamura Y, Kasagi F, Maegawa H, Kashiwagi A, Ueshima H. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Apparently Healthy Japanese Individuals with an Estimated 10-Year Absolute Risk of CAD Death According to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines 2012: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). J Atheroscler Thromb 2013 Oct 28;20(10):755-66.
3. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Murakami Y, Miura K, Kita Y, Okamura T, Okayama A, Turin TC, Choudhry SR, Rodriguez B, Curb JD, Stamler J. Serum leptin and total dietary energy intake: The INTERLIPID Study. Eur J Nutr 2013 Sep;52(6):1641-8.
4. Nakamura Y, Okamura T, Inohara T, Kohsaka S, Watanabe M, Higashiyama A, Kadota A, Okuda N, Ohkubo T, Nagasawa SY, Miura K, Okayama A, Ueshima H. Prognostic Values of Bundle Branch Blocks for Cardiovascular Mortality in Japanese (24 Year Follow-up of NIPPON DATA80). J Electrocardiol 2013 Jul-Aug;46(4):360-5
5. Katano S, Nakamura Y, Nakamura A, Suzukamo Y, Murakami Y, Tanaka T, Okayama A, Miura K, Okamura T, Fukuhara S, Ueshima H, HIPOP-OHP Research Group. Relationship between health-related quality of life and clustering of

metabolic syndrome diagnostic components. Qual Life Res. 2012 Sept; 21(7):1165-1170.

[学会発表](計 8 件)

1. Nakamura Y, Miura K, Ueshima H, et al. Low-Carbohydrate-Diets and Cardiovascular and Total Mortality in Japanese. A 29-year Follow-up of NIPPON DATA80. < American Heart Association Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism 2014 Scientific Sessions. March 18-21, San Francisco, CA >
2. Zaid M, Fujiyoshi A, Miura K, Okamura T, Takashima N, Nakamura Y, Ueshima H, et al. High-density Lipoprotein Particle Concentration is Independently Associated with Carotid Intima-media Thickness in Japanese Men. < American Heart Association Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism 2013 Scientific Sessions. March 19-22, New Orleans, LA>
3. Kadota A, Miura K, Nakamura Y, Ueshima H, et al. The Relationship of Serum Marine-derived n-3 Fatty Acids and Carotid Intima-media Thickness Among General Japanese Men. < American Heart Association Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism 2013 Scientific Sessions. March 19-22, New Orleans, LA>
4. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Miura K, et al. Relation of Serum Leptin and Adiponectin Level to Serum C-Reactive Protein of Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: The INTERLIPID Study. < American Heart Association Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism 2013 Scientific Sessions March 19-22, New Orleans, LA>
5. Sekikawa A, Miura K, Nakamura Y, Ueshima H, et al. Significant Inverse Association of Serum Docosahexaenoic Acid with Coronary Artery Calcification Among Men in the General Population in Japan. < American Heart Association Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism 2013 Scientific Sessions. March 19-22, New Orleans, LA>
6. Nakamura Y, Okamura T, Miura K, Ueshima H, et al. Clockwise rotation was positively and counter-clockwise rotation was inversely associated with cardiovascular mortality in Japanese (24 Year Follow-up of NIPPON DATA80). < European Society of Cardiology Congress 2012. Aug 25-29, 2012, Munich>
7. Nakamura Y, Miura K, Ueshima H, et al. Fatty acids intakes and coronary heart disease mortality in Japan: NIPPON DATA90, 1990-2005. < XVI International Symposium on Atherosclerosis. March 25 - 29 2012, Sydney>
8. Nakamura Y, Miura K, Ueshima H et al. Saturated fatty acids intake, polyunsaturated fatty acid intake and coronary heart disease mortality in Japan: NIPPON DATA90 1990-2005. < European Society of Cardiology

Congress 2011. Aug 27-31, 2011, Paris>

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 保幸 (NAKAMURA, Yasuyuki)
京都女子大学・家政学部生活福祉学科・教授
研究者番号：2 0 1 4 4 3 7 1

(2) 研究分担者

上島 弘嗣 (UESHIMA, Hirotsugu)
滋賀医科大学・医学部公衆衛生学講座・名誉教授
研究者番号：7 0 1 4 4 4 8 3

三浦 克之 (MIURA, Katsuyuki)
滋賀医科大学・医学部公衆衛生学講座・教授
研究者番号：9 0 2 5 7 4 5 2

(3) 連携研究者

()

研究者番号：