

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 1 日現在

機関番号：24402

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670300

研究課題名(和文) 血中アディポサイトカイン値の危険因子に関する縦断研究 異所性脂肪蓄積との関係

研究課題名(英文) Visceral fat, ectopic fat depots, and future adiponectin and leptin levels

研究代表者

林 朝茂 (Hayashi, Tomoshige)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10381980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：アディポネクチンとレプチンは多くの生活習慣病と関連すると報告されてきた。本研究目的はどの脂肪分布が将来のアディポネクチンとレプチン値を規定するかを縦断的に検討することである。対象は登録時に糖尿病のない男女319名で平均観察期間は6.2年である。追跡時の血中アディポネクチン値に対して、登録時の腹部皮下脂肪でなく腹部内臓脂肪が有意あり、異所性脂肪蓄積との関係では、大腿部の骨格筋内の脂肪蓄積でなく肝臓内の脂肪蓄積が有意であった。追跡時の血中レプチン値に対しては、登録時の腹部内臓脂肪と腹部皮下脂肪はともに有意であった。異所性脂肪蓄積に関しては大腿部の骨格筋内の脂肪と肝臓内の脂肪蓄積はともに有意であった。

研究成果の概要(英文)：Adiponectin and leptin have been reported to be associated with cardiometabolic diseases. However it is not known which fat distribution is prospectively associated with future levels of adiponectin and leptin. Study subjects were 319 non-diabetic men and women who were followed for about 6 years. Intra-abdominal fat area, not abdominal subcutaneous fat area, was associated with future adiponectin level after adjusted for age and gender. For ectopic fat, fat in liver, not thigh muscle fat, was associated with future adiponectin level after adjusted for age and gender. On the other hand, both intra-abdominal fat area and abdominal subcutaneous fat area were independently associated with future leptin level after adjusted for age and gender. For ectopic fat, both fat in liver and thigh muscle fat were independently associated with future leptin levels after adjusted for age and gender.

研究分野：糖尿病の疫学、内臓脂肪の疫学、米国在住日系人の疫学、生活習慣病の疫学

キーワード：アディポネクチン レプチン 内臓脂肪

1. 研究開始当初の背景

近年、脂肪組織は単にエネルギーを貯蔵する役割だけでなく、ホルモンを分泌する内分泌臓器であることが明らかになっている。アディポネクチン、レプチンは、脂肪組織由来の内分泌因子でありアディポサイトカインと総称されており、これらのホルモンは糖尿病・高血圧・脂質異常症などの多くの生活習慣病の発症に関与していることが疫学研究から明らかになっている。また、腹部の脂肪組織は腹部内臓脂肪細胞と腹部皮下脂肪細胞に分類されるが、これらの脂肪蓄積の部位の違いによって、アディポサイトカインの分泌に差異があると報告されており、腹部内臓脂肪細胞は腹部皮下脂肪細胞に比べアディポネクチンの分泌能が高く、腹部皮下脂肪細胞は腹部内臓脂肪細胞よりレプチンの分泌能が高いと実験研究より報告されている。しかし、血中のアディポネクチン・レプチン値と腹部内臓脂肪細胞・皮下脂肪細胞の関係を検討した人を対象とした研究はすべて横断研究であり縦断研究の報告はない。このため、アディポネクチン・レプチンは多くの生活習慣病に関連するが、アディポネクチン・レプチン異常を規定する危険因子は縦断研究的には明らかにはなっていない。一方、肥満と生活習慣病の発症の関係は、肥満の程度とは必ずしも一致せず、どの部位に脂肪が蓄積するかという体脂肪分布が重要と多くの疫学論文で報告されてきた。体脂肪の分布異常の観点からは腹部内臓脂肪蓄積、腹部皮下脂肪蓄積だけでなく、肝臓や筋肉内の脂肪などの異所性脂肪蓄積に着目することも重要と考えられる。しかし、これらの異所性脂肪蓄積と血中のアディポネクチン・レプチン値との関係を縦断研究に検討した報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値を規定する危険因子を縦断的に検討することである。

(1) 登録時の体脂肪分布と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。

登録時の CT 撮影による腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討を行った。

異所性脂肪蓄積として大腿部 CT 撮影による登録時の骨格筋と肝臓内の脂肪蓄積と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討を行った。さらに、これらに関しては、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、異所性脂肪蓄積として大腿部の筋肉内脂肪・肝臓内脂肪、これらのうち、どれが最も追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値に関連するかを検討した。

(2) 登録時の総脂肪の指標と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。総脂肪量と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の関係を検討した。この際に、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、異所性脂肪蓄積として大腿部の筋肉内脂肪・肝臓内脂肪と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値との比較検討も行った。

(3) 運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣などの生活習慣と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。

(4) 上記の課題に関して、インスリン抵抗性の指標を加えて追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値との縦断的検討。

3. 研究の方法

平成 17～22 年度にかけて、鳳総合健診センターの人間ドック受診者を対象に中高年の男女を中心に約 1649 名の CT 撮影による腹部内臓脂肪を用いた前向きコホート研究 (The Ohtori Study) を立ち上げた。現在、追跡調査を実施している。今回はこの既存の前向きコホート研究を用い追跡を終えている参加者を対象とする。

対象は、The Ohtori Study に登録された参加者から追跡調査を完了した 319 名である。今回の研究では、追跡時の血中アディポネクチン、レプチン値の測定を追跡時において採取され凍結保存されている血液検体を用いて行った。

CT 画像計測による腹部内臓脂肪面積・腹部皮下脂肪面積、肝臓・大腿部の積異所性脂肪沈着は、胸部 CT (nipple のレベル)、臍部 CT、大腿部 CT (大腿骨の中央) の 3 スライスから求めた。総脂肪面積は、腹部内臓脂肪面積+腹部皮下脂肪面積+胸部 CT (nipple のレベル) 皮下脂肪面積+大腿部 CT (大腿骨の中央) × 2 とした。その他の検査項目は、The Ohtori Study にてすでに調査済みの項目である：詳細な問診、身長、体重、ウエスト測定、空腹時血糖値、インスリン、C-ペプチドなどである。

解析方法は、重回帰分析を用いた。追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値に対して、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪・大腿部の筋肉・肝臓などのうち、どの脂肪分布が重要であるかを評価する際には、各モデルの Akaike Information Criteria (AIC) を用いて検討した。

4. 研究成果

対象は、319 名 (男 180 名、女性 139 名) で、対象の登録時の年齢、Body mass Index (BMI) の平均値 (SD) は、年齢 49.4 (9.2) 歳、BMI 23.0 (3.1) kg/m² であった。平均観察期間は、6.2 年である。

(1) 登録時の体脂肪分布と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。

登録時の CT 撮影による腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。

登録時の腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積が、追跡時の血中アディポネクチン値の危険因子になるかどうかを重回帰分析にて検討した。年齢、性別、腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積を独立変数として、追跡時の血中アディポネクチン値を従属変数とし

て検討した。登録時の腹部内臓脂肪面積は、追跡時の血中アディポネクチン値の危険因子であった (標準化回帰係数 -0.258 ($p < 0.001$))。一方、腹部皮下脂肪面積は有意ではなかった (標準化回帰係数 -0.082 ($p = 0.177$))。

登録時の腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積が、追跡時の血中レプチン値の危険因子になるかどうかを重回帰分析にて検討した。年齢、性別、腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積を独立変数として、追跡時の血中レプチン値を従属変数とし検討した。登録時の腹部内臓脂肪面積 (標準化回帰係数 0.227 ($p < 0.001$)) と腹部皮下脂肪面積 (標準化回帰係数 0.466 ($p < 0.001$)) は、ともに、追跡時の血中レプチン値の危険因子であった。標準化回帰係数の値より、腹部皮下脂肪面積の方が腹部内臓脂肪面積より追跡時の血中レプチン値への寄与が大きかったことがわかった。

登録時の大腿部の骨格筋と肝臓内の脂肪蓄積と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討

登録時の大腿部の骨格筋と肝臓内の脂肪蓄積が、追跡時の血中アディポネクチン値の危険因子になるかどうかを重回帰分析にて検討した。年齢、性別、大腿部の骨格筋内の脂肪蓄積、肝臓内の脂肪蓄積を独立変数として、追跡時の血中アディポネクチン値を従属変数として検討した。登録時の肝臓内の脂肪蓄積は、追跡時の血中アディポネクチン値の危険因子であった (標準化回帰係数 0.241 ($p < 0.001$))。一方、大腿部の骨格筋内の脂肪蓄積は有意でなかった (標準化回帰係数 0.028 ($p = 0.587$))。

登録時の大腿部の骨格筋と肝臓内の脂肪蓄積が、追跡時の血中レプチン値の危険因子になるかどうかを重回帰分析にて検討した。年齢、性別、大腿部の骨格筋内の脂肪蓄積、肝臓内の脂肪蓄積を独立変数として、追跡時

の血中レプチン値を従属変数とし重回帰分析にて検討した。登録時の大腿部の骨格筋内の脂肪蓄積（標準化回帰係数 -0.370 ($p < 0.001$))と肝臓内の脂肪蓄積（標準化回帰係数 -0.222 ($p < 0.001$))は、ともに、追跡時の血中レプチン値の危険因子であった。

次に、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、大腿部の筋肉内脂肪、肝臓内脂肪のこれらのうち、どれが最も追跡時の血中アディポネクチン値に関連するかを Akaike's Information Criterion (AIC) にて検討した。年齢と性別を独立変数として加えた重回帰分析のモデルを基本モデルとして、このモデルに、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、大腿部の筋肉内脂肪、肝臓内脂肪をそれぞれ加えたモデルの AIC を比較した。それぞれの AIC は、基本モデル 423、腹部内臓脂肪 394、腹部皮下脂肪 406、大腿部の筋肉内脂肪 422、肝臓内脂肪 399 であった。この結果より、腹部内臓脂肪面積が、追跡時の血中アディポネクチン値に対して最も重要な危険因子であった。

同様に、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、大腿部の筋肉内脂肪、肝臓内脂肪のこれらのうち、どれが最も追跡時の血中レプチン値に関連するかを Akaike's Information Criterion (AIC) にて検討した。上記同様に、年齢と性別を加えたモデルを基本モデルとして、このモデルに、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、大腿部の筋肉内脂肪、肝臓内脂肪をそれぞれ加えたモデルの AIC を比較した。それぞれの AIC は、基本モデル 512、腹部内臓脂肪 409、腹部皮下脂肪 341、大腿部の筋肉内脂肪 442、肝臓内脂肪 476 であった。腹部皮下脂肪面積が、追跡時の血中レプチン値に対して最も重要な危険因子であった。

(2) 登録時の総脂肪の指標と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。

登録時の総脂肪面積と腹部内臓脂肪が、追跡時の血中アディポネクチン値の危険因子

になるかどうかを重回帰分析にて検討した。年齢、性別、総脂肪面積、腹部内臓脂肪面積を独立変数として、追跡時の血中アディポネクチン値を従属変数として検討した。登録時の腹部内臓脂肪面積は、追跡時の血中アディポネクチン値の危険因子であった（標準化回帰係数 -0.271 ($p = 0.002$))。一方、総脂肪面積は有意でなかった（標準化回帰係数 -0.051 ($p = 0.499$))。

登録時の総脂肪面積と腹部内臓脂肪が、追跡時の血中レプチン値の危険因子になるかどうかを重回帰分析にて検討した。年齢、性別、腹部内臓脂肪面積、総脂肪面積を独立変数として、追跡時の血中レプチン値を従属変数として検討した。登録時の総脂肪面積（標準化回帰係数 0.649 ($p < 0.001$))は、追跡時の血中レプチン値の危険因子であった。一方、腹部内臓脂肪面積（標準化回帰係数 -0.004 ($p = 0.956$))は有意でなかった。

総脂肪量、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、大腿部の筋肉内脂肪、肝臓内脂肪のこれらのうち、どれが最も追跡時の血中アディポネクチン値に関連するかを AIC にて検討した。総脂肪量のモデルの AIC は、404 であり、腹部内臓脂肪面積が、追跡時の血中アディポネクチン値に対して最も重要な危険因子であった。

さらに、総脂肪量、腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪、大腿部の筋肉内脂肪、肝臓内脂肪のこれらのうち、どれが最も追跡時の血中レプチン値に関連するかを AIC にて検討した。総脂肪量のモデルの AIC は、295 であり、総脂肪面積が、追跡時の血中レプチン値に対して最も重要な危険因子であった。

(3) 運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣などの生活習慣と追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。

登録時の運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣が、追跡時の血中アディポネクチン値の危険因子になるかどうかを重回帰分析にて検討し

た。年齢、性別、運動習慣(中等度の運動習慣の有無)・喫煙習慣(喫煙・禁煙・非喫煙)、飲酒習慣(非飲酒者、0.1-17.9、18.0-39.9、40.0 - g エタノール/日(非飲酒者を除いた飲酒者の一日あたりの平均摂取量を3分位にした))を独立変数として、追跡時の血中アディポネクチン値を従属変数として検討した。運動習慣・喫煙習慣、飲酒習慣は、どれも有意でなかった。

登録時の運動習慣・喫煙習慣・飲酒習慣が、追跡時の血中レプチン値の危険因子になるかどうかを重回帰分析にて検討した。年齢、性別、運動習慣(中等度の運動習慣の有無)・喫煙習慣(喫煙・禁煙・非喫煙)、飲酒習慣(非飲酒者、0.1-17.9、18.0-39.9、40.0 - g エタノール/日)を独立変数として、追跡時の血中レプチン値を従属変数として検討した。中等度の運動習慣(標準化回帰係数 -0.199 ($p < 0.001$))、少量のアルコール摂取(標準化回帰係数 -0.117 ($p = 0.049$))は、6年後の血中レプチン値の減少と関連した。

(4) 上記の課題に関して、インスリン抵抗性の指標を加えて追跡時の血中アディポネクチン・レプチン値の縦断的検討。

上記の解析に関して、空腹時のインスリン値をインスリン抵抗性の指標として各モデルに加えて解析を行った。上記の関係は変わらなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 朝茂 (HAYASHI, Tomoshige)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・

准教授

研究者番号：10381980

(2) 研究分担者

佐藤恭子 (SATO, Kyoko)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・
講師

研究者番号：00381989

上原新一郎 (UEHARA, Shinichiro)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・
助教

研究者番号：00628696

圓藤吟史 (ENDO, Ginji)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・
教授

研究者番号：20160393