

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860439

研究課題名(和文) 血中脂肪細胞特異的脂肪酸結合蛋白質、脂肪酸分画と糖代謝異常に関する疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological study on the association between serum adipocyte fatty acid-binding protein, fatty acid proportions and abnormal glucose metabolism.

研究代表者

秦 明子(HATA, Akiko)

徳島大学・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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2008年に前向きコホート調査を実施した20～60歳の男性労働者を6年間追跡し、血清脂肪細胞特異的脂肪酸結合蛋白質(FABP4)と糖代謝異常およびメタボリックシンドローム(MetS)発症との関連を検討した。その結果、血清FABP4濃度の上昇とともに糖代謝異常およびMetS発症率は有意に上昇した。また、多変量調整後の相対危険は血清FABP4濃度の上昇とともに糖代謝異常では上昇する傾向を示し、MetS発症においては有意に上昇した。以上のことより、血清FABP4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 is to investigate an association between serum concentration of adipocyte fatty acid-binding protein (FABP4) and incidence of glucose metabolism disorder (GMD) or metabolic syndrome (MetS) in Japanese male workers. A prospective occupational-based study has been conducted since 2008. Male workers aged 20 to 60 years were followed up for 6 years. The age-adjusted incidence of GMD or MetS significantly increased with increasing tertile of serum FABP4 levels at baseline (P for trend <0.05). Multivariate-adjusted HR for the development of GMD tends to increase with increasing serum FABP4 levels. Moreover, in multivariate analyses, the HR of MetS was 3.39 [95% CI:1.44-7.96] in the highest tertile when compared with the lowest tertile.

Our findings suggest that increased serum concentration of FABP4 is a risk factor for the incidence of MetS in Japanese male workers. Measuring serum levels of FABP4 may be useful to predict an onset of MetS.

研究分野：医歯薬学

キーワード：脂肪酸結合蛋白質 疫学 メタボリックシンドローム 糖代謝異常 コホート研究 FABP4 脂肪酸分画

1. 研究開始当初の背景

近年、脂肪細胞はアディポサイトカインを産生・分泌する内分泌器官として糖代謝異常やメタボリックシンドローム (MetS) 発症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。加えて、脂肪細胞は肥大化するに伴い炎症性サイトカインを産生・分泌し、慢性炎症を誘発することで、インスリン抵抗性を惹起すると示唆されている。このため、慢性炎症に伴う糖代謝異常および MetS の進展状況を評価するために様々なバイオマーカーが検討されるも、現段階では糖代謝異常や MetS 発症を予測できるバイオマーカーの確立には至っておらず、糖代謝異常や MetS の進展状況を把握できる新たな指標の探索が急務である。

脂肪細胞特異的脂肪酸結合蛋白質 (A-FABP/FABP4) は脂肪細胞に高発現している可溶性蛋白質で、欠損マウスではインスリン感受性の改善や動脈硬化の抑制が報告されている (Diabetes 48, 1999, Nat Med 7, 2001)。また、脂肪細胞の分化に伴い FABP4 の発現が増強するとの報告もあり (Diabetologia 44, 2001)。FABP4 は肥満により誘発されるインスリン抵抗性の発症過程の一端を反映する可能性が示唆される。

加えて、FABP4 は Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) インスリン、脂肪酸によって発現が正に調節される。一方で、FABP4 は細胞内への脂肪酸の取り込みや脂肪酸の細胞内輸送を制御するとの報告もあり、FABP4 と脂肪酸は互いに影響を及ぼしている可能性も考えられる。

現時点では、欧米人や中国人を対象とした追跡研究において、血中 FABP4 と糖代謝異常発症との関連が検討されているも (Diabetes Care 35, 2012, Diabetes Care 30, 2007)、日本人の追跡研究において血中 FABP4 と糖代謝異常および MetS 発症との関連を検討した報告は存在しない。更に、日本人の追跡研究において、FABP4 に影響を与える可能性がある脂肪酸を考慮し、糖代謝異常および MetS 発症との関連を検討した報告も存在しない。

2. 研究の目的

日本人の追跡研究において、肥満の影響を考慮した上で血中 FABP4 と糖代謝異常および MetS 発症との関連性を検討し、血中 FABP4 が糖代謝異常および MetS 発症の予測指標となるか検討する。加えて、血中の脂肪酸を考慮すると血中 FABP4 と糖代謝異常および MetS 発症との関連が変化するか否かも検討する。

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 FABP4 濃度を測定した (Human adipocyte FABP ELISA, BioVendor R&D, Brno, Czech Republic)。

(1) 血清 FABP4 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、ベースライン時に糖代謝異常を既に有していた人を 42 名除いた 508 名を 6 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 396 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 FABP4 濃度で三分位し、直接法を用いて発症率、Cox 比例ハザードモデルを用いて相対危険を算出した。

(2) 血清 FABP4 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 発症者の 83 名を除いた 467 名を 6 年間追跡し、毎年実施している疫学調査にて再度 MetS の有無を判定できた 369 名を本研究の検討(2)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)。対象者は血清 FABP4 濃度で三分位し、直接法を用いて発症率、Cox 比例ハザードモデルを用いて相対危険を算出した。

4. 研究成果

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 名の血清 FABP4 濃度の平均値は 11.00ng/ml、中央値は 10.08ng/ml であった。

(1) 血清 FABP4 と糖代謝異常との関連

検討(1)の対象者における血清 FABP4 濃度の平均値は 10.51ng/ml、中央値は 9.61ng/ml であった。また、6 年間の追跡期間中に糖代謝異常 38 例の発症をみた。

検討(1)の対象者の血清 FABP4 濃度を三分位し (<8.09、8.09-11.48、>11.48ng/ml) 糖代謝異常の発症率を検討した。年齢調整後の糖代謝異常の発症率は、第一分位 4.0%、第二分位 10.2%、第三分位 13.4%と血清 FABP4 濃度が上昇するとともに有意に上昇した (P for trend<0.05)。更に、年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣を調整因子に用いて糖代謝異常の相対危険を検討したところ、血清 FABP4 濃度の上昇とともに糖代謝異常発症の

リスクが上昇する傾向が認められた。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 FABP4 と MetS との関連

検討(2)の対象者における血清 FABP4 濃度の平均値は 10.08ng/ml、中央値は 9.21ng/ml であった。また、6 年間の追跡期間中に MetS 発症を 58 例認めた。

検討(2)の対象者の血清 FABP4 濃度を三分位し (<7.85、7.85-11.12、>11.12ng/ml)、MetS の発症率を検討した。年齢調整後の MetS 発症率は、第一分位 6.6%、第二分位 10.0%、第三分位 29.8% と血清 FABP4 濃度が上昇するとともに有意に上昇した (P for trend <0.001)。また、多変量調整後の MetS 発症の相対危険は、第三分位で 3.39 (95%CI : 1.44-7.96) と有意に高く、血清 FABP4 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 <0.005)。

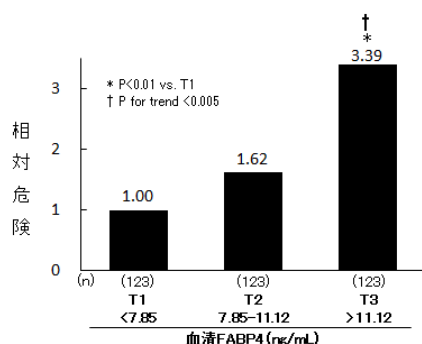


図. 血清FABP4レベル別に見たMetS発症の相対危険
20~60歳, 2008-2014年, 多変量調整
調整因子: 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

更に、肥満の有無で層別したところ、肥満の有無に関わらず、血清 FABP4 濃度が上昇すると MetS 発症リスクが上昇する傾向を示した。

次に、血清 FABP4 濃度と血中全脂質中脂肪酸分画との関連を検討したところ、特異的な相関は認められなかった。加えて、血清 FABP4 に影響を与えるとされる各脂肪酸やインスリン等を調整因子に加えても、血清 FABP4 濃度と MetS 発症との関連に変化は認められなかった。

以上のことより、血清 FABP4 濃度に影響を与えるとされる肥満や血中の脂肪酸、インスリンを考慮しても、血清 FABP4 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唆され、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。

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1件)

Hata A, Yonemoto K, Shikama Y, Aki N, Kosugi C, Tamura A, Ichihara T, Minagawa T, Kuwamura Y, Miyoshi M, Nakao T, Funaki M: Cut-off value of

total adiponectin for managing risk of developing metabolic syndrome in male Japanese workers. PLoS One; 10(2), e1005238, 2015, 査読有

[学会発表](計4件)

Hata A, Shikama Y, Aki N, Tamura A, Ichihara T, Minagawa T, Kuwamura Y, Funaki M: Serum Fatty Acid Proportions Are Related to Development of Metabolic Syndrome in Japanese Male Workers. American Diabetes Association's 75th Scientific Sessions, Boston (USA), Jun.07, 2015
秦明子, 四釜洋介, 安藝菜奈子, 田村綾子, 市原多香子, 南川貴子, 桑村由美, 船木真理: 徳島県における全脂質中脂肪酸分画とメタボリックシンドローム発症との関連, 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015 年 5 月 22 日, シーモールホール (山口県・下関市)

Hata A, Shikama Y, Aki N, Kosugi C, Kobayashi H, Miyoshi M, Nakao T, Tamura A, Ichihara T, Minagawa T, Kuwamura Y, Matsumoto T, Funaki M: Serum Adipocyte Fatty Acid-binding Protein Is Related to the Development of Metabolic Syndrome in Japanese Male Workers. American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions, San Francisco (USA), Jun.14-15, 2014.

秦明子, 四釜洋介, 安藝菜奈子, 小杉知里, 小林寛也, 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, 松本俊夫, 船木真理: 徳島県における血清脂肪細胞特異的脂肪酸結合蛋白質とメタボリックシンドローム発症との関連, 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014 年 5 月 23 日, ホテル NCB (大阪府・大阪市)

[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：
出願年月日：
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

秦 明子 (HATA, Akiko)
徳島大学・病院・特任助教
研究者番号：20570948

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 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