

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

メタボリックシンドロームにおけるアディポサイトカイン
異常を標的とした心血管合併症治療・予防法の確立
に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 下村 伊一郎

平成17(2005)年4月

目 次

I. 総括研究報告

- メタボリックシンドロームにおけるアディポサイトカイン異常を標的
とした心血管合併症治療・予防法の確立に関する研究 ----- 1
下村 伊一郎

II. 分担研究報告

1. メタボリックシンドロームにおける心筋障害に関する研究 ----- 4
長谷川 浩二
2. アディポサイトカイン異常から動脈硬化発症とLOX-1に関する研究 ----- 6
沢村 達也
3. アディポサイトカイン血中濃度測定と臨床的評価に関する研究 ----- 8
船橋 徹
4. アディポサイトカイン血中濃度測定と治療効果の検討に関する研究 ----- 10
佐藤 哲子
- (資料) 肥満・運動療法外来における食事量・食事内容・運動量の
アンケート用紙

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 12

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 15

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
総括研究報告書

メタボリックシンドロームにおけるアディポサイトカイン異常を標的とした
心血管合併症治療・予防法の確立に関する研究

主任研究者 下村伊一郎 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

研究要旨

- ・（船橋）内臓脂肪蓄積時におこる低アディポネクチン血症がメタボリックシンドロームの発症に深く関わっており、血中アディポネクチン濃度をその疾患マーカーとして利用しうることが明らかにになりつつある。また癌細胞増殖抑制、心筋肥大抑制など新たな生理作用も明らかになった。
- ・（長谷川）肥満時の高レプチン血症の心肥大への役割を明らかにするため、心筋細胞へのレプチン添加実験を行い、レプチンにより心筋細胞長径が増大することが明らかになった。またスタチンの多面的作用の一つとして糖尿病における心拡張能の改善作用を見いだした。
- ・（沢村）酸化LDL受容体LOX-1が高脂肪負荷時の血管内皮機能障害を引き起こしていることを示唆している。
- ・（佐藤）肥満外来患者を対象にした研究により、血中レプチン/アディポネクチン比が動脈硬化（PWV）進展の疾患マーカーになることが示唆された。
- ・（下村）過栄養で発現制御を受けると言う観点から新規分泌因子を探索しビスファチン、マスクリンなどを見だし、それらのメタボリックシンドロームにおける生理病態学的意義の解明に取り組んでいる。上記分担研究の統括を行い、メタボリックシンドロームにおける上記サイトカインネットワーク異常を標的とした心血管病予防法、治療法の開発に取り組んでいる。

研究分担者

長谷川浩二
国立病院機構京都医療センター
展開医療研究部 部長

沢村達也
国立循環器病センター研究所
脈管生理部 部長

船橋徹
大阪大学大学院医学系研究科
分子制御内科学 講師

佐藤哲子
国立病院機構京都医療センター
臨床代謝栄養室 室長

A. 研究目的

内臓脂肪蓄積による耐糖能異常、高脂血症、高血圧を合併するメタボリックシンドローム（MS）が動脈硬化疾患の基盤である。これらの起こってしまった疾患に対する治療ではなく、内臓脂肪蓄積を上流に包括的に捉えた治療法そして**予防法の開発**が厚生労働行政上、急務である。我々は、脂肪組織、筋肉からアディポネクチン、ビスファチン、マスクリンといった新規内分泌因子や、LDL受容体LOX-1を発見した。メタボリ

ックシンドロームに関わるこれらサイトカインネットワーク異常の心血管病における治療的・予防的意義を明らかにする

B. 研究方法

ヒト臨床研究（血中濃度測定系の開発とMSや動脈硬化性疾患患者での測定による疾患マーカーとしての意義の解明）および動物モデルを用いた治療的意義の解明（倫理面への配慮）

臨床研究については、厚生労働省及び文部

科学省の倫理指針に基づき、大阪大学、京都大学、国立循環器病センター、国立京都病院でのIRBおよび倫理委員会の承認を得、対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、対象者に対する不利益、危険性がないよう十分配慮する。また研究への参加に対する理解が得られるよう、十分な説明を行う。動物実験に際しては、当該実験施設に実験計画書を提出し、動物愛護上の配慮を行い倫理上問題のないよう取り計らう。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関しては、国の定める倫理指針に基づき、当該施設での倫理委員会の承認を得て行う。アディポネクチンに関しては、“脂肪細胞由来因子を基盤とした生活習慣病に関する研究”で既に大阪大学医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

アディポネクチン（船橋） アディポネクチン遺伝子変異が、冠動脈疾患と連関（JACC 2004）、低アディポネクチン血症が高血圧の独立した危険因子（Hypertension 2004）、血中アディポネクチン濃度がMSのマーカー（Circ.J 2004）、アディポネクチンがガン細胞の増殖を抑える（PNAS 2004）、圧負荷による心筋肥大化を抑制する（Nat. Med.）、動脈硬化のプラークの安定化に関わることを報告した（Circulation 2004）。

マスキリン（下村） 新規骨格筋由来分泌因子マスキリンは、栄養状態で著明な調節を受け、肥満糖尿病マウスで発現が誘導された（JBC 2004）。

ビスファチン（下村） 内臓脂肪蓄積時に血中濃度が高値を示し、脂肪細胞において脂肪蓄積作用を有する。

心筋への高レプチン血症とスタチンの効果（長谷川） レプチンは、心筋細胞長径の増大を引き起こした。また、スタチンが糖尿病における心拡張能の改善効果を認めた。

動脈硬化発症と酸化LDL受容体LOX-1に関する研究（沢村）

高グルコース濃度が酸化ストレスを亢進する事により、LOX-1の発現を誘導した（Circ Res, 2004）。LOX-1が血管内皮細胞由来NOによる血管弛緩反応の障害を引き起こしていることが示唆された。

アディポサイトカイン血中濃度測定と治療効果の検討に関する研究（佐藤）

肥満合併糖尿病症例の動脈硬化進展に、レプチン/アディポネクチン比が疾患マーカーとして有用（Diabetes Care 2004）。

D. 考察

血中アディポネクチン濃度、血中レプチン/アディポネクチン比が、メタボリックシンドロームおよび動脈硬化性疾患の疾患マーカーとなりうると考えられる。また肥満時の高レプチン血症が心肥大を引き起こす可能性がある。またLOX-1の動脈硬化進展における役割が明らかになりつつある。ビスファチン、マスキリンといった新規分泌因子の病態生理学的意義の解明が期待される。

E. 結論

内臓脂肪蓄積およびそれによるアディポサイトカインの分泌異常をMSの疾患マーカーとして早期にとらえ、また治療標的として臨床応用することが、血管病を最終ターゲットとしたMSの包括的な予防および治療に繋がると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, Kawai K, Shimomura I, et al.

Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor.

J Biol Chem. 2004 May 7;279(19):19391-5. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Shimomura I, et al.

Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.

J Clin Invest. 2004 Dec;114(12):1752-61. Kitazawa H, Nishihara T, Nambu T, Nishizawa H, Matsuda M, Shimomura I, et al.

Intectin, a novel small intestine-specific glycosylphosphatidylinositol-anchored protein, accelerates apoptosis of intestinal epithelial cells.

J Biol Chem. 2004 Oct 8;279(41):42867-74.

2. 学会発表

H17.1.28-2.3 Keystone Symposia
Iichiro Shimomura:Visfatin; A New Adipocytokine Secreted from Accumulated Visceral Fat
など多数。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

メタボリックシンドロームにおける心筋障害に関する研究

分担研究者 阿部由希子、尾野 亘、川村晃久、長谷川浩二
国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部

研究要旨

レプチンは、心筋細胞長径の増大を引き起こした。また、スタチンの多面的作用の一つとして、糖尿病における心拡張能の改善効果を認めた。

A. 研究目的

今後ますます増加すると考えられるメタボリックシンドローム患者の心血管病変を理解するために、1) 心筋細胞に対するレプチンの直接効果とその細胞内情報伝達機構、2) 糖尿病モデル動物を用いたスタチンの心拡張能に対する影響について検討した。

B. 研究方法

1) ラット初代培養心筋細胞を0—500 ng/mlのレプチン存在下に48時間培養し、 β -ミオシン重鎖（MHC）染色後、心筋細胞面積、長径、短径を計測した。レプチン投与後のMAPキナーゼ（ERK, p38 MAP kinase, JNK）のリン酸化をウエスタンブロット法にて検討した。STAT3の核移行およびDNA結合能の検討を行った。またSTAT3を制御するJAK2の効果についても検討した。2) II型糖尿病モデルラットであるOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat (OLETF)を用いて、スタチンが糖尿病における心合併症のひとつである心筋拡張能の低下を抑制しうるかどうかについて心エコー法を用いて検討した。

C. 研究結果

1) レプチン投与により心筋細胞面積は有意に ($p < 0.01$) 増加したが、細胞横径は増加せず、長径のみの有意な増加を認めた。心筋細胞へのレプチン投与によりERK, p38 MAP kinase, JNKの活性化は認めなかった。しかしレプチン投与 (50 ng/ml) 後5分よりSTAT3がリン酸化され、これに引き続いて、そのDNA結合能が増大することを確認した。JAK2阻害薬であるAG490 (1 μ M) の前投与は

レプチンによる心筋細胞長径の増大をほぼ完全に抑制した。

2) OLETFラットはコントロールラットLong-Evans Tokushima Otsuka rat (LETO)に比し、24週齢において拡張能の低下を示した (deceleration time (DT):OLETF (57 \pm 6 ms) vs LETO (47 \pm 3 ms)。16週齢から8週間simvastatinを4 mg/kg/day投与したところ、vehicle投与群に対し、有意な拡張能の改善を示した (DT:OLETF (47 \pm 9 msec) vs vehicle-treated OLETF (60 \pm 9 msec))。一方、この両群において血中レプチン濃度および体重に変化は認めなかった。

D. 考察

高レプチン血症は心肥大を引き起こす可能性がある。また、スタチンの多面的作用を臨床研究においても検討する必要がある。

E. 結論

レプチンはJAK2/STAT3カスケードの活性化により、心筋細胞長径の増大を引き起こすことが示された。また、スタチンの多面的作用の一つとして、糖尿病における心拡張能の改善効果を認めた。

F. 研究発表

1. 学会発表

American Heart Association Scientific Session 2004. 2004.11.7-10. New Orleans, USA.

Abe Y, Ono K, Kawamura T, Morimoto T, Miyamoto S, Shimatsu A, Hasegawa K. Leptin induces elongation of cardiac myocyt

es through the activation of JAK2/STAT3 c
ascade.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

アディポサイトカイン異常から動脈硬化発症とLOX-1に関する研究

分担研究者 沢村達也 国立循環器病センター研究所 部長

研究要旨

酸化LDL処置により、野生型ではその減弱が見られたのに対し、LOX-1KOでは反応が保たれることを見出した。さらに高脂肪食下の血管にL-NAMEを投与し、内因性のNOによる弛緩を検証すると、LOX-1KOでは野生型に比べて著しく大きな反応が起こり、高脂肪食下でも血管内皮機能が保たれていることがわかった。

A. 研究目的

酸化LDLの作用による血管内皮細胞の変化が引き金となり動脈硬化を進行させるとの仮説の検証を目的として、その受容体を検索し、酸化LDL受容体LOX-1を見出した。これまでの研究では、LOX-1が酸化LDLの受容体として働くだけでなく、AGEの受容体や活性化血小板・白血球接着分子として働くことを明らかにしてきた。LOX-1の発現はin vivoで、高血圧、糖尿病、高脂血症下で亢進し、メタボリックシンドロームとも強い関連があることが予想される。また、細胞レベルの実験では、LOX-1へのリガンド結合は活性酸素産生を惹起し、これがNOと反応することにより、内皮細胞からのNO放出が損なわれることも明らかになった。ここでは、LOX-1が血管内皮機能異常に確かにかかわっていることを証明するため、LOX-1遺伝子ノックアウトマウスを作成し、血管機能の解析を行った。

B. 研究方法、C. 結果、D. 考察

これまでの研究で、リガンド結合に必須であるレクチン様ドメインをコードするエクソンを置換するようにターゲティングベクターを設計し、常法に従いLOX-1遺伝子欠損マウス(LOX-1KO)を作成した。戻し交配によりC57BL/6マウスの遺伝的背景に置換し、対照マウスとしてC57BL/6マウス(WT)を用いた。免疫染色によりLOX-1KOマウスでのLOX-1発現の欠損を確認した。さら

に摘出血管を組織培養し、蛍光標識酸化LDLとインキュベートすることにより血管内皮細胞の酸化LDL取り込み能を解析した。WTでは内膜への酸化LDLの集積がみられたが、LOX-1KOでは酸化LDLの蓄積はほとんど見られなかった。これらの変化が、血管内皮細胞の剥離などによるものではないことは、内皮細胞マーカーのCD31を同時に染色することにより確認した。

次に、大動脈リング標本にて、血管内皮依存性の弛緩反応を解析した。0.5gの張力を負荷した状態で、PGF2 α により等張性収縮を惹起し、張力が一定となるまで血管を収縮させた後、アセチルコリンを投与し、内皮依存性の弛緩反応を観察した。WT、LOX-1KO由来の血管はいずれも濃度依存的に弛緩したが、この弛緩反応は酸化LDL処置によりWTでのみ減弱した。さらに、抗LOX-1抗体の投与により、LOX-1遺伝子欠損と同様の効果がみられることから、LOX-1欠損下での成長過程で生じた変化により、酸化LDLへの応答性が変化しているわけではないことが明らかとなった。また、SODを投与することにより、酸化LDLによる内皮依存性弛緩反応減弱作用が抑制されることから、酸化LDL投与により活性酸素種が発生し、内皮細胞からのNOの作用を抑制していることが示唆された。

次にin vivoでの解析として、マウスに高脂肪食を2週間負荷し、L-NAME投与前後の血管径変化を血管造影により解析した、これによりL-NAME投与前にNOにより弛緩して

いる程度を推測することができる。300-500 μm 径の後肢血管はL-NAME投与によりWTでは15%収縮したが、LOX-1KOでは42%と有意に強い収縮が見られた。また、L-NAMEによる動脈圧の上昇もWTでは22mmHgに比し、LOX-1KOでは38mmHgと有意に大きかった。これらのことからin vivoの高脂血症下でもLOX-1を介した反応により、NOによる血管弛緩障害が起きていることが示唆された。

E. 結論

in vitroでの内皮依存性の弛緩反応の酸化LDLによる抑制効果の減弱、in vivoでのL-NAMEによる血管収縮、昇圧反応が高脂肪食負荷時にLOX-1KOで保たれていることから、高脂血症下でLOX-1が酸化LDLなどのリガンドの作用を媒介することにより、血管内皮細胞由来NOによる血管弛緩反応障害を引き起こしていることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Li, L., Roumeliotis, N., Sawamura, T. and Renier, G.: C-reactive protein enhances LOX-1 expression

(1) in human aortic endothelial cells. Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res*, 95:877-883, 2004.

(2) Li, L., Sawamura, T. and Renier, G.: Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression. Role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation. *Circ Res*, 94:892-901, 2004.

2. 学会発表

(1) 酸化LDL受容体LOX-1の過剰発現はApoE KOマウスでの冠動脈硬化を促進する

沢村達也、井上和彦

第77回日本生化学会大会

(2) LOX-1は高脂肪食負荷時の血管内皮機能異常に関与する

沢村達也、真田誠人、James Pearson、桜井華奈子、井上和彦、菅原史明、日永田純一、中村佳代、白井幹康、真崎知生

第14回日本循環薬理学会

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

アディポサイトカイン血中濃度測定と臨床的評価に関する研究

分担研究者 船橋徹 大阪大学大学院医学系研究科 講師

研究要旨

低アディポネクチン血症がメタボリックシンドロームの疾患マーカーになりうることを明らかにした。臨床の現場に応用すべく検討を進めている。また、ライフスタイル介入や薬剤介入試験を行うべく準備中である。

A. 研究目的

内臓脂肪蓄積を基盤とした、耐糖能異常、高脂血症、高血圧を合併するメタボリックシンドロームが、動脈硬化疾患の基盤として注目されている。これらの起こってしまった疾患に対する治療ではなく、内臓脂肪蓄積を上流に包括的に捉えた治療法そして予防法の開発が厚生労働行政上、急務である。私達は、脂肪組織から特異的に分泌されるアディポネクチンを発見した。そしてアディポネクチンの過栄養負荷による分泌異常が、メタボリックシンドロームの病態に関与することを実験的に明らかにしてきた。これらの知見を実際の臨床に応用することを目指す。

B. 研究方法

ヒト臨床研究（血中濃度測定系の開発とMSや動脈硬化性疾患患者での測定による疾患マーカーとしての意義の解明）および動物モデルを用いた治療的意義の解明

（倫理面への配慮）

臨床研究については、厚生労働省及び文部科学省の倫理指針に基づき、大阪大学でのIRBおよび倫理委員会の承認を得、対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、対象者に対する不利益、危険性がないよう十分配慮する。動物実験に際しては、当該実験施設に実験計画書を提出し、動物愛護上の配慮を行い倫理上問題のないよう取り計らう。アディポネクチンに関しては、“脂肪細胞由来因子を基盤とした生活習慣病に関する研究”で既に大阪大学医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ヒト臨床研究において、アディポネクチン遺伝子変異が、低アディポネクチン血症を呈し、メタボリックシンドローム、冠動脈疾患と連関すること（JACC 2004）、低アディポネクチン血症が、高血圧の独立した危険因子になること（Hypertension 2004）、血中アディポネクチン濃度がメタボリックシンドロームのマーカーになりうることを報告した（Circ. Res 2004）。また動物実験で、アディポネクチンがガン細胞の増殖を抑えること（PNAS 2004）、圧負荷による心筋肥大化を抑制すること（Nat. Med.）、細胞実験においてマクロファージで動脈硬化のプラークの安定化に関わるTIMPの産生を増加させることを報告した（Circulation 2004）。

D. 考察

血中アディポネクチン濃度がメタボリックシンドロームおよび動脈硬化性疾患の疾患マーカーとなりうる。また動脈硬化進展のみでなく、急性冠症候群におけるプラークの安定化にも関わっている可能性がある。アディポネクチンの新たな作用としてガン細胞増殖抑制作用が明らかになった。今後ヒト臨床研究を行い、生活習慣と関連のある乳癌、大腸癌などとの関連を探っていく。

E. 結論

今後血中アディポネクチン濃度の基準値の設定を行い、内臓脂肪面積とともに血中アディポネクチン濃度をメタボリックシンドロームの新たな疾患マーカーとして臨床応用することを目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Funahashi T, Colucci WS, Walsh K, et al.

Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart.

Nat Med. 2004 10(12):1384-9.

Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Matsuzawa Y, Funahashi T, et al.

Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome.

Circ J. 2004 68(11):975-81.

Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K, et al.

Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling.

J Biol Chem. 2004 279(27):28670-4.

Iwashima Y, Katsuya T, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension.

Hypertension. 2004 43(6):1318-23.

Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Feb 24; 101(8):2476-81.

Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al.

Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages.

Circulation. 2004 109(17):2046-9.

Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishizawa H, Ogihara T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease.

J Am Coll Cardiol. 2004 43(7):1195-200.

2. 学会発表

多数。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

アディポサイトカイン血中濃度測定と治療効果の検討に関する研究

分担研究者 佐藤哲子 京都医療センター 臨床研究センター 代謝研究部室長

研究要旨

食生活を含めた欧米化に伴い、日本でも肥満症の増加が顕著となり、メタボリックシンドローム（MS）の発症は年々増加し、心血管病も急増している。これには肥満に伴うアディポサイトカインの分泌異常が関わっていると考えられ、本研究は、日本のMSにおけるアディポサイトカインなどのサイトカインの異常による心血管病発症の作用機序やその意義について検証する目的で、MSにおける心血管病変の特徴、および肥満様式やアディポサイトカインの異常と心血管リスクの関連について検討する。

A. 研究目的

本研究では肥満、糖尿病に係わるレプチン・アディポネクチンなど多くのサイトカインネットワークの異常に関して、それぞれのホルモン因子の心血管疾患発症における意義を解明すると同時に、サイトカイン異常を統合的に是正するMSにおける心血管合併症予防法とその治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

1) NCEPが提唱するMSに準じて当院肥満外来100例のMSの構成因子の重積度別の糖脂質代謝パラメーターやアディポサイトカイン、炎症性サイトカイン、喫煙率、飲酒率、大動脈脈伝播速度PWV、頸動脈内皮肥厚IMTについて検討した。2) 当院2型糖尿病外来142例において、血中レプチン・アディポネクチン濃度を測定し、MSの構成因子の重積度との関連を検討し、心血管疾患疾患発症のリスクである動脈硬化の指標の高感度CRP、PWVとの相関を検討した。（倫理面の配慮）京都医療センターの倫理委員会の承認を得る。

C. 研究結果

1) 肥満専門外来100例では、約68%がMSの基準を満たしていた。MSの構成因子保有数間で平均年齢、平均BMIには差がなく、構成因子保有数が増えるほど男性の割合が徐々に上昇し、内臓脂肪量の増加、V/S比の上昇が認められた。またLの上昇、Aの低下、L/A、高感度CRPの上昇やL/Aと高感度CRPとの相関が認められた。喫煙率は中性脂肪に有意な相関が認められた。2) 糖尿病を有する非肥満症症例においては、L、A、L/AいずれもPWVと相関は認められなかった。糖尿病を合併する肥満症症例においては、LとA各単独ではPWVと有意な相関は認められなかったが、L/AはPWVと有意な相関を

認めた (Diabetes Care 27: 2488-2490, 2004)。

D. 考察

当院肥満外来において約70%に及ぶ症例がMSの基準を満たし、内臓脂肪量、血中アディポサイトカイン濃度、高感度CRPが危険因子の重積に重要であることが示された。MSにおける動脈硬化進展には、血中アディポサイトカインが重要なメディエーターであり、L/Aは動脈硬化進展の生化学的なマーカーとして有用であることを初めて示唆できた。

E. 結論

上記結果を踏まえ、今後は(1)当院冠動脈疾患におけるMSの解析、(2)当院肥満専門外来および政策医療ネットワーク施設における約500例以上の肥満症を用いて、新しい日本人MS診断基準に合致する患者頻度の検討、非合併患者との臨床像の比較検討、および心血管危険因子、心血管病変の罹患率、動脈硬化症の進展に与える影響について比較検討する。MSにおけるアディポサイトカインのプロファイルと心血管病との関連を明らかにし、最適な治療法についても検討する。

F. 研究発表

1. 論文発表

N. Satoh, et. al. Leptin-to-adiponectin Ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 27 2488-90, 2004

2. 学会発表

佐藤哲子他：肥満合併糖尿病患者における動脈硬化症の指標としてのレプチン/アディポネクチン

比について 第25回日本肥満学会、2004.9.29-30

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

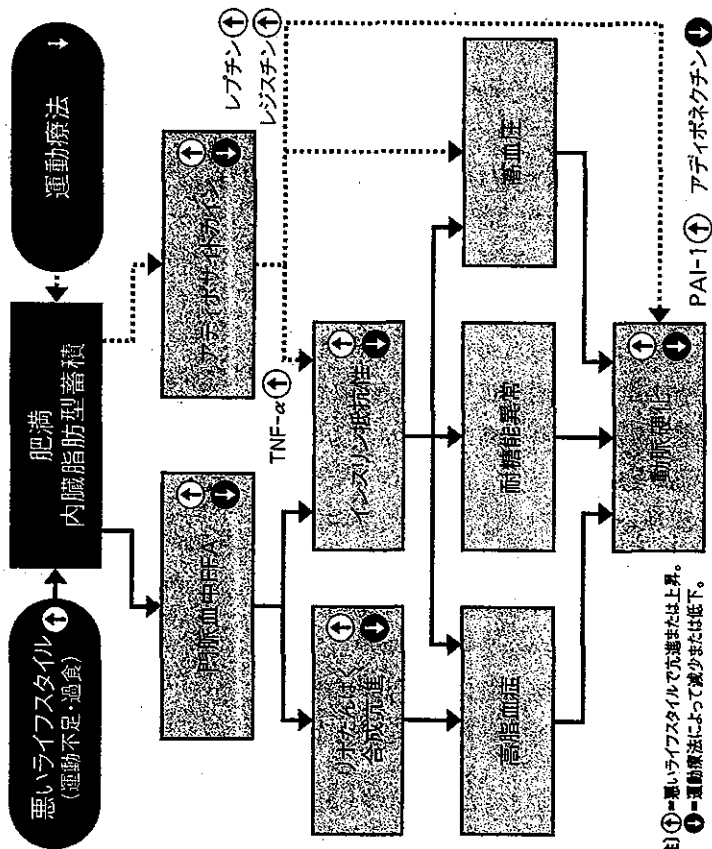
著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐藤哲子	先端医学が拓く糖 尿病予防の未来	山田和範	糖尿病 これで安心	小学館	東京	2004	194-198
佐藤哲子	糖尿病用語集	葛谷英嗣	糖尿病の 治療と看護	南江堂	東京	2004	260-267

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Shimomura I, et al.	Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.	J Clin Invest	114(12)	1752-61	2004
Kitazawa H, Nishihara T, Nambu T, Nishizawa H, Matsuda M, Shimomura I, et al.	Intectin, a novel small intestine-specific glycosylphosphatidylinositol-anchored protein, accelerates apoptosis of intestinal epithelial cells.	J Biol Chem	279(41)	42867-74	2004
Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, Kawai K, Shimomura I, et al.	Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor.	J Biol Chem	279(19)	19391-95	2004
Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Funahashi T, Colucci W S, Walsh K, et al.	Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart.	Nat Med	10(12)	1384-89	2004
Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Matsuzawa Y, Funahashi T, et al.	Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome.	Circ J	68(11)	975-81	2004
Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K, et al.	Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling.	J Biol Chem	279(27)	28670-74	2004
Iwashima Y, Katsuya T, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T, et al.	Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension.	Hypertension	43(6)	1318-23.	2004
Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y, et al.	Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis.	Proc Natl Acad Sci U S A	101(8)	2476-81	2004
Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al.	Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages.	Circulation.	109(17)	2046-49	2004
Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishizawa H, Ogihara T, Matsuzawa Y, et al.	Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease.	J Am Coll Cardiol.	43(7)	1195-200	2004
Li, L., Sawamura, T. and Renier, G.	Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression. role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation.	Circ Res	94(7)	892-901	2004

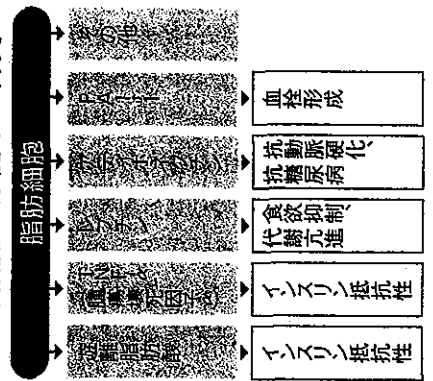
Honjo, M. <u>Sawamura, T.</u> Hinagata, J. Nakamura, K. Sanada, N. Tanihara, H. Honda, Y. Kiryu, J.	Expression of LOX-1, an oxidized low-density lipoprotein receptor, in choroidal neovascularization.	Arch Ophthalmol	122(12)	1873-76	2004
Kashiwakura, Y. Watanabe, M. Kusumi, N. Sumiyoshi, K. Nasu, Y. Yamada, H. <u>Sawamura, T.</u> Kumon, H. Takei, K. Daida, H.	Dynamin-2 regulates oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of vascular smooth muscle cell.	Circulation	110(21)	3329-34	2004
Li, L. Roumeliotis, N. <u>Sawamura, T.</u> and Renier, G.	C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells. Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction.	Circ Res	95(9)	877-83	2004
Sakurai, K. Cominacini, L. Garbin, U. Pasini, A. F. Sasaki, N. Takuwa, Y. M asaki, T. <u>Sawamura, T.</u>	Induction of endothelin-1 production in endothelial cells via co-operative action between CD40 and lectin-like oxidized LDL receptor LOX-1.	J Cardiovasc Pharmacol	44(1)	S173-80	2004
<u>N.Satoh</u> , M.Naruse, T Usui, T.Tagami, T Suganam, K.Yamada, H.Kuzuya, A.Shimatsu, Y.Ogawa.	Leptin-to-adiponectin Ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients.	Diabetes Care	27(10)	2488-90	2004
T.Tagami, <u>N.Satoh</u> , T.Usui, K.Yamada, A.Shimatsu, H.Kuzuya.	Adiponectin in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa.	J Clin Endocrinol. Marab.	89(4)	1833-37	2004
佐藤哲子 小川佳宏	レプチン抵抗性の発現 機序とレプチンの臨床応用	ホルモンと 臨床	52巻 12号	71-82	2004
佐藤哲子 小川佳宏	エネルギー代謝異常と病態	Mebio	21巻 12号	49-56	2004

●肥満がもたらす生活習慣病の発症メカニズム



(注) ①悪いライフスタイルで亢進または上昇、②運動療法によって減少または低下。

●脂肪細胞が分泌する物質



糖尿病、高脂血症の発症に強くかかわっていることもわかったのです(上図参照)。これらの生理活性物質は、日本ではアディポサイトカインと名づけられています。TNF-α(細胞や免疫の活動を抑え、インスリン抵抗性を増す)、レプチン(視床下部に作用してエネルギー代謝を調節する)、アディポネクチン(動脈硬化を防止し、インスリン感受性を高める、PAI-1(血液を凝固しやすくし、血栓をつくる)などがその例です(左図参照)。

先端医学が拓く糖尿病予防の未来

肥満に関係する体内物質のはたらきを遺伝子レベルで確認し、治療内容をオーダーメイドできる時代が近づいている

関連物質の発見と遺伝子研究から、肥満の謎が解け始めた?

生活習慣病といわれる肥満症、高血圧、高脂血症、糖尿病(2型)はすべて肥満を素地に発症します。肥満症というのは健康障害を伴った肥満で、一つの病態ですが、肥満家系や糖尿家系があることから、肥満症を含む生活習慣病に遺伝が絡んでいることは古くから医学界の常識でした。

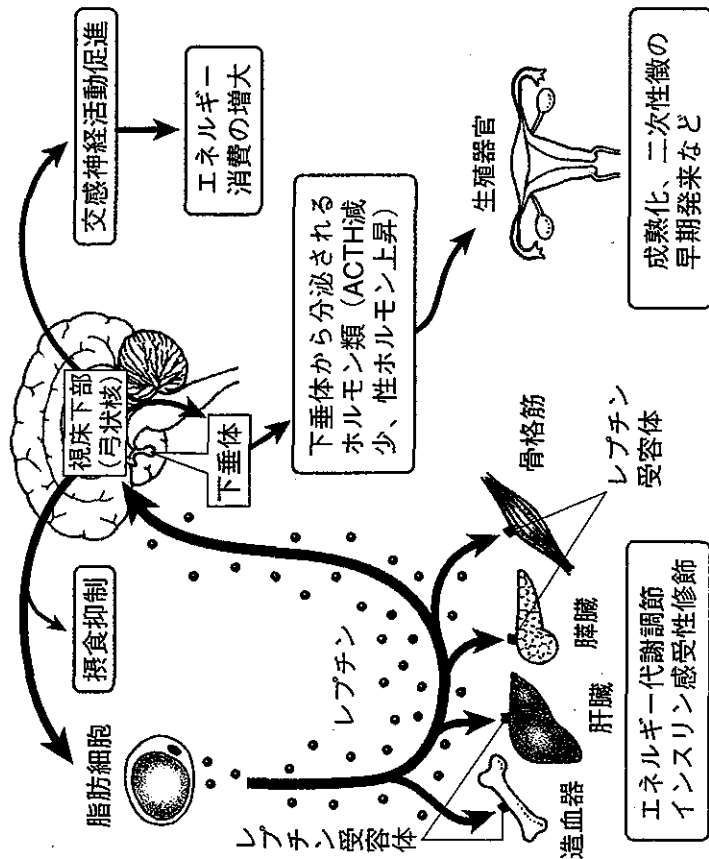
最近になって、肥満や生活習慣病をおこす原因遺伝子は単独のものではなく、多因子遺伝といわれるように、多くの遺伝子変異が複雑に絡んで、エネルギー代謝や脂肪代謝が不調になるといえるベースができ、それを過食や運動不足などの好ましくない生

活習慣が加速することで発症するのではないかと予測されるようになりました。しかし、その具体的なメカニズムはしばらく不明のままです。

1990年代に転機が訪れました。それまで脂肪の貯蔵庫としか考えられてこなかった脂肪細胞が生体のエネルギー代謝(糖や脂肪を燃やしたり、その他の体内物質を化学変化させて熱とエネルギーを生むはたらき)にかかわる生理活性物質(ホルモンやサイトカイン)を何種類も分泌していることが明らかになったのです。

しかも、肥満、とくに内臓脂肪型肥満になると、それらの物質の分泌のバランスが乱れたり、物質本来のはたらきが不調になることで内臓脂肪症候群となり、肥満症や

●レプチンのはたらき



エネルギー調節のメカニズムが遺伝子解析で明らかに

これらの活性物質のなかでも、レプチンの発見は世界中の代謝研究者に衝撃を与えました。1994年のことです。

同じ分量・熱量の食事をとつても、太る人と太らない人がいます。これは、エネルギー消費能力に差があるためです。そのような差が生じるのは、エネルギーの摂取と消費のバランスを調整する中枢神経と細胞組織との間を結ぶ未知の物質に、何らかの異常があるためではないかと推測したのがフリードマンという研究者でした。

そして、十年余りの間、地道に肥満ラットの遺伝子を調べて発見したのがレプチンというサイトカインだったのでした。

満腹感を感じるセンサーであると同時にエネルギー消費、すなわち脂肪を燃やす指令を筋肉におくる情報媒介者でもあるレプチンの発見は、世界中の代謝研究者に大き

な衝撃を与えました。そしてアディポサイトカインと呼ばれる肥満関連物質の研究競争が始まったのです。

エネルギー調節の大本は中枢神経ですが、中枢神経と組織の間を往復してシグナルを伝達する物質と、指令を実行する筋肉や組織の細胞があつてはじめて調節が成り立ちます。伝達物質に異常があつても、エネルギー代謝の現場である細胞組織に異常があつても、エネルギーの生成や制御はうまくいきません。

その異常のメカニズムを暴いたのが分子レベルでの遺伝子解析でした。遺伝子異常にはいくつか種類がありますが、肥満関連物質に関しては単一遺伝子の異常と、遺伝子多型に注目しなければなりません。

たとえば、レプチンとその受容体の遺伝子に異常(単一遺伝子異常)があると、摂食抑制とエネルギー消費が障害され、食欲に歯止めがかからず、運動しても脂肪が消費される効率が落ち、病的な肥満になるこ

とがわかりました(上図参照)。

また、一塩基多型(SNPs)または遺伝子多型とよばれる変異が交感神経の受容体であるβアドレナリン受容体(βAR)におこると、脂肪の分解やエネルギー消費が行われなくなり、太る一方になります。

逆にβアドレナリン受容体(βAR)の遺伝子に多型があると、基礎代謝が高まり、少ない運動量でも脂肪の消費が進み、やせやすくなることがわかっています。

βとβアドレナリン受容体は、褐色脂肪細胞というエネルギー代謝にかかわる細胞から分泌される物質で、レプチンなどのアディポサイトカインとは別物です。

βアドレナリン受容体の遺伝子変異はヒマ族(P18参照)のように糖尿病になりやすい人種から必ずみつかりますが、日本人にも約4割という高い出現率があります。したがって、これらの受容体のはたらきを抑制すれば、肥満防止につながるだけでなく、インスリン抵抗性を改善できる可能性

〈付録〉

これで安心 Q&A

もあります。そのため、製薬会社は現在やつきになって受容体をコントロールする新薬の開発を進めています。

オーダーメイド治療の時代がやってくる！

以上のように、エネルギー代謝調整物質とその遺伝子変異との関連がさらに解明されていくと、肥満やインスリン抵抗性の個人差がなぜ生じるかが明らかになるだけでなく、エネルギー代謝そのものを人為的に調整することもできるようになるかもしれません。

P19で「節約遺伝子」についてふれました。人類は何百万年も飢餓に苦しめられてきましたから、少ない食糧（エネルギー源）をできるだけ長持ちさせ、体内にたくさんエネルギー源（脂肪）を蓄えられる人ほど、飢えや寒さに耐えて長生きできるように進化してきたはずで、それに関連する遺伝子物質があるはずとの仮説がすでに出されて

いたのです。

20世紀の最後になって、この仮説を実証するように、肥満関連物質とその遺伝子変異の美態が次々と確認され始めたのです。

研究が進めば、肥満や糖尿病の予防と治療がさらに正確にできるようになる可能性があります。つまり、あらかじめ肥満関連物質の遺伝子を調べておけば、その人にぴったりの運動量やエネルギー制限量はつきりするため、人よりきつい運動をしたにもかかわらず減量できないなどと、むだに落胆することもなくなるわけです。つまり、体質に合わせた食事指導や運動処方が可能になるわけで、これがオーダーメイド治療が目指すところです。

現在は、遺伝子を検査するにもたくさん制約があるため、すぐに「オーダーメイド」できるわけではありません。しかし、安全性や効果が明らかになれば、糖尿病の予防にも十分活かされることは間違いありません。

Q1 糖尿病は治らないといわれますが…？

A 治らなくても、管理できるのが糖尿病です。

1型糖尿病（P26）は、インスリン分泌能力の廃絶が原因ですから、自然治癒はありません。しかし、インスリン注射で血糖管理することで、ふつうの生活ができます。また、人工臓器などが完成すれば、完治に大きく近づくこととなります。

2型糖尿病（P28）は、いったん顕性糖尿病になっても、減量などによって糖代謝能力が改善し、境界型に戻ることがあります。このような場合でも糖尿病に準じた管理がよいとされますが、実際には治った状態にきわめて近いとみてよいでしょう。ただし、ブドウ糖負荷検査上では、正常型に戻ることはありません。

Q2 インスリンを使うことに抵抗があります。飲み薬ではだめですか？

A 1型糖尿病の場合、インスリンにかわる薬がないため、選択の余地はありません。生命維持のためにはインスリンが不可欠です。注射がいやで、インスリンを嫌う人もいますが、インスリンを飲み薬にしても消化されるため、今のところ役に立ちません。

2型の場合、薬物はインスリン抵抗性を改善したり、インスリンの分泌を促進するために使われますが、そ

糖尿病の分野で使われる用語の解説

Key
Words

- Ω 1型糖尿病と2型糖尿病
- Ω α-グルコシダーゼ阻害薬
- Ω C-ペプチド
- Ω DCCT
- Ω HOMA-R
- Ω SPIDDM
- Ω UKPDS
- Ω インスリン抵抗性
- Ω インスリン抵抗性改善薬
- Ω 機本スタディ
- Ω グリセミック・インデックス (GI)
- Ω 血糖自己測定
- Ω 抗GAD抗体
- Ω シックデイ
- Ω 超速効型インスリン
- Ω 糖尿病で見られる慢性合併症
- Ω 糖尿病性昏睡
- Ω 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)
- Ω 高浸透圧性非ケトン性昏睡 (HONK)
- Ω 内臓脂肪型肥満
- Ω 不安定型糖尿病
- Ω ブドウ糖負荷試験
- Ω ヘモグロビンA_{1c} (HbA_{1c})
- Ω ペン型インスリン注射器
- Ω ミトコンドリア異常症
- Ω レボチン

1. 分類と診断基準

1999年に発表された日本糖尿病学会の“糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告”において、成因論(発症のしくみ)と病態(病期)の両面から糖尿病を分類する考えが導入された。成因論的分类には「1型糖尿病」と「2型糖尿病」という用語を使う。膵臓のβ細胞の破壊に基づくプロセスを“1型”と定義し、従来のインスリン依存型糖尿病 (IDDM) と違い、そのなかに正常耐糖能からインスリン依存状態に至るまでの種々のステージが存在しうる。一方、日本の糖尿病患者の90~95%は2型糖尿病である。2型糖尿病は、単一の原因因子による説明が困難な代表的な多因子疾患であり、その発症に関しては約55%が遺伝因子、約45%が環境因子といわれている。発症危険因子は、①加齢、②家族歴、③肥満、④身体活動の低下(運動不足)、⑤耐糖能異常(血糖値の上昇)、⑥高血圧症、高脂血症などがあげられる。

2. α-グルコシダーゼ阻害薬

αグルコシダーゼ阻害薬として、現在、アカルボース(グルコバイ)とボグリボース(ベイスン)が市販されている。食事で摂取された炭水化物は、消化の最終段階で小腸粘膜の二糖類消化酵素であるマルターゼなどによりブドウ糖に分解され小腸上部で全部吸収され、食後の血糖が上昇する。αグルコシダーゼ阻害薬はマルターゼなどのαグルコシダーゼの活性を阻害することにより糖質の吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する薬剤である。

副作用としては腹部膨満や鼓腸、放屁などを認める。腹部手術の既往のある患者の腸閉塞や重篤な肝機能障害が報告されている。本薬使用中の低血糖に対しては、ブドウ糖などの単糖を服用する必要がある(p.63参照)。