

# 論文要旨

## **Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides**

（アディポネクチンはインスリン抵抗性指数、ボディ・マス・インデックス、インスリン、トリグリセリドよりも優れた冠動脈内皮機能の予測因子である。）

奥井英樹

**【背景】** 過去の研究において、血中アディポネクチン濃度の低下は、末梢動脈の内皮機能障害と関連することが報告されている。しかし、血中アディポネクチン濃度と冠動脈の内皮機能との関係は明らかでない。本研究は、冠動脈内皮機能の予測因子としてのアディポネクチン濃度の有用性を検討した。

**【方法】** 連続36名の冠動脈内皮機能検査を受けた患者を対象とした。冠動脈内皮機能は、アセチルコリンの冠動脈内投与に対する冠血流および冠血管径の変化率を指標として評価した。血中アディポネクチン濃度および内皮機能に関連するとされるパラメーターと冠動脈内皮機能の関係を解析した。

**【結果】** 血中アディポネクチン濃度とアセチルコリンによる冠血流および冠血管径の変化率の間には、有意な正の相関関係をみとめた。また、従来より内皮機能と関連するとされる、インスリン抵抗性指数、ボディ・マス・インデックス、インスリン、トリグリセリドを含めた重回帰分析モデルにおいて、アディポネクチンのみが冠動脈内皮機能の規程因子であった。

**【結論】** アディポネクチンは有用な冠動脈内皮機能の予測因子である。

(International Journal of Cardiology 2008年 掲載予定)

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第 664 号	氏名	奥井 英樹
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	上村 裕一	宮田 篤郎

## Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides

アディポネクチンはインスリン抵抗性指数、ボディ・マス・インデックス、インスリン、トリグリセリドよりも優れた冠動脈内皮機能の予測因子である

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンであり、抗糖尿病作用や抗動脈硬化作用を有している。過去の報告において、血中アディポネクチン濃度の低下は、末梢血管の内皮機能障害と関連することが報告されている。しかし、血中アディポネクチン濃度と冠動脈の内皮機能との関係は明らかでない。本研究は、冠動脈内皮機能の予測因子としてのアディポネクチン濃度の有用性を検討することを目的とした。

本研究では鹿児島大学心臓血管内科で冠動脈造影を行い、冠狭窄をみとめなかった36症例を対象とし、冠動脈内皮機能を内皮依存性血管拡張反応の観察より評価した。アセチルコリンの冠動脈内投与による冠血管径変化率、冠血流量変化率を冠動脈内皮機能の指標とした。また、アディポネクチン濃度および古典的な内皮機能障害因子であるインスリン抵抗性、肥満、脂質異常の程度を評価した。

今回の研究により得られた知見は以下の4点である。

- ① アディポネクチン濃度と内皮機能障害因子との関係の解析においては、アディポネクチン濃度はインスリン抵抗性指数、肥満度指数（ボディ・マス・インデックス）、トリグリセリド濃度のいずれとも有意な負の相関関係にあった。
- ② アディポネクチン濃度はアセチルコリンによる冠血管径変化率および冠血流量変化率のいずれとも有意な正の相関関係にあった。
- ③ インスリン抵抗性指数、ボディ・マス・インデックス、インスリン濃度、トリグリセリド濃度もアセチルコリンによる冠血管径変化率および冠血流量変化率のいずれとも有意な相関関係にあった。
- ④ 多重解析の結果、アセチルコリンによる冠血管径変化率および冠血流量変化率のいずれにおいても、アディポネクチン濃度のみが規定因子となった。

本研究は、アディポネクチン濃度が冠動脈内皮機能と関連し、さらにアディポネクチンの冠動脈内皮機能への関連は従来からの内皮機能障害因子と独立しているという新たな知見を提供した。したがって、血中アディポネクチン濃度測定により冠動脈硬化の初期段階にある患者の早期発見を可能たらしめるというアディポネクチンの臨床的意義が新たに見いだされた。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 664 号	氏名	奥井 英樹
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	上村 裕一	宮田 篤郎
<p>主査および副査の3名は、平成 20 年 1 月 22 日、学位請求者 奥井 英樹 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問 1) 喫煙や脂質異常などの内皮機能障害の危険因子が、本研究において冠内皮機能の予測因子とならなかったのはなぜか？</p> <p>(回答) 本研究においては、喫煙や LDL-コレステロールと冠内皮機能との関係を解析するうえで、不十分な点があった。すなわち、喫煙と内皮機能との関係については、喫煙の有無と内皮機能の関連を単回帰分析しており、喫煙暴露期間など重要な因子が解析モデルに反映されていなかった。さらに、喫煙者が少数であった。また、研究対象者の LDL-コレステロール値はスタチン製剤内服によりコントロールされているという要因のために、内皮機能の予測因子とならなかったと考えられる。</p> <p>質問 2) 高分子量型アディポネクチンの血中濃度の測定の方が総アディポネクチン濃度測定よりも意義があるのではないかと？ また、高分子量型アディポネクチン濃度の測定キットは存在するのか？</p> <p>(回答) アディポネクチンの効果発現は、高分子量型アディポネクチンによりもたらされるという報告があるが、一定の見解は得られていない。過去の多数の研究において、総アディポネクチン濃度測定によるアディポネクチンの意義が明らかにされてはいるものの、高分子量型アディポネクチンと内皮機能との関連の解析は大変重要な検討課題であると考えられる。また、高分子量型アディポネクチン測定キットは製品化されている。</p> <p>質問 3) 末梢血管に比較して、冠動脈には血管収縮の面においてどんな差異があるのか？</p> <p>(回答) Protein kinase C や Rho-kinase の活性化を介する特殊な収縮系の影響を受ける点において差がある。</p> <p>質問 4) どのような機序でアディポネクチンが血管を拡張させるのか？</p> <p>(回答) アディポネクチンは直接的に adenosine monophosphate-activated protein kinase の活性を介して内皮で nitric oxide を産生し、血管拡張を得る。間接的には、インスリン感受性を高めることで、インスリン抵抗性によりもたらされる血管収縮因子の産生を抑制することにより血管を拡張させるのではないかと考えられる。</p> <p>質問 5) アディポネクチンのヒトへの直接投与は可能か、またアディポネクチン濃度を上昇させる薬剤は存在するか？</p> <p>(回答) マウスにはアディポネクチンを投与してインスリン感受性を改善させたという報告はあるが、ヒトへのアディポネクチンそのものの導入は困難とされている。現在のところ、明らかにアディポネクチン濃度を上昇させる薬剤は、抗糖尿病薬の peroxisome proliferator-activated receptor <math>\gamma</math> アゴニストであるピオグリタゾンだけである。一部のアンジオテンシン受容体拮抗薬にもアディポネクチン濃度上昇の報告がみとめられる。</p> <p>質問 6) アディポネクチン濃度と内皮機能は関連しないという対立的な報告がある背景には、アディポネクチンの分子フォームの多様性が影響しているのではないかと？</p> <p>(回答) 十分に考えられる。アディポネクチンの作用発現において、高分子量型アディポネクチンの活性化が重要視されつつある。したがって、総アディポネクチン濃度だけでなく、高分子量型のアディポネクチン濃度や総アディポネクチン濃度に占める高分子量型のアディポネクチン濃度の程度を評価することで、一定の見解が得られる可能性が考えられる。また、それぞれの分子フォームにおける日内変動の差異の解明も報告の対立性を改善させ得るものと考えられる。</p> <p>質問 7) 抗糖尿病作用と抗動脈硬化作用を比較した場合に、アディポネクチンの効果は、どちらの作用において優位と考えられるか？</p> <p>(回答) 現在までの報告から考えると、抗糖尿病作用への効果発現が強いと考えられる。糖尿病患者遺伝子の</p>			

解析の結果、アディポネクチン低下をきたす変異がみつかっており、その遺伝子変異がなければ約 15%の糖尿病患者が減少するとされ、現在まで発見されている糖尿病発症に関与する遺伝子異常のなかで最も影響力の強いものと考えられている。しかし、動脈硬化性疾患においては、同様な報告はなされていない。また、大規模な前向き研究においても、低アディポネクチンが糖尿病発症に最も寄与した因子であったことが明らかにされたが、同様な報告は動脈硬化性疾患においてなされていない。

質問 8) アディポネクチンの遺伝子多型についてはどんな報告があるか。

(回答) ヒトアディポネクチンゲノムの一塩基多型の解析にてアディポネクチン濃度が低下する型が同定されている。G/G型は T/T型に比較してアディポネクチン濃度が 2/3 になり、インスリン抵抗性が増すと報告されている。日本人の 40% は G/G型を有しているとされている。

質問 9) 冠動脈造影で、壁不整・30%以上の狭窄・冠動脈近位径 2mm 以下という所見をみとめた患者を研究対象から除外したのはなぜか。

(回答) 除外した基準は Mayo Clinic のプロトコルを参考にしているが、妥当性については以下のように考える。1. 血管壁不整であれば、冠血流は層流であることを前提にした冠血流量測定のための近似式を用いることが困難である。2. 30%を超える冠狭窄率は薬物や運動負荷により得られる最大の冠血流量に影響を及ぼすとされているため除外するほうが合理的である。3. 冠動脈近位径が 2mm 以下であれば適切なガイドワイヤー手技が困難、あるいは解剖学的にも機能的にも特殊な血管であることが連想される。

質問 10) 研究開始前の禁煙期間 4.4 日にはどのような意味があるか。

(回答) 喫煙の内皮に対する慢性効果は排除されず、急性効果は排除されうる期間である。喫煙期間が短い若者でも内皮機能改善に 2-4 週間を要する。ニコチンの半減期は約 2 時間とされている。さらに、喫煙のアディポネクチン濃度への急性効果を排除しうる期間でもある。

質問 11) 糖尿病患者を研究対象から排除したのはなぜか。

(回答) 以下の二つの理由により排除した。ひとつは糖尿病患者では膵からの代償性インスリン分泌が低下しており、インスリン抵抗性指数を正確に評価できないこと。二つめは糖尿病患者の動脈硬化の成因の特徴として平滑筋レベルにおける石灰化、硬化が報告されており、内皮依存性血管拡張反応の正確な評価を困難にするため、糖尿病患者を非採用にした。

質問 12) アディポネクチン濃度に日内変動や日差変動は存在するか。

(回答) 報告の多くでは、日内変動や日差変動がないとされているが、コルチゾールの動態に影響を受けるために、夜間には低値で起床時から高値となるという報告もある。

質問 13) 研究対象者における内皮機能障害者の割合はどの程度か。

(回答) 3割程度であり、内皮機能障害症例だけにおけるアディポネクチンの内皮への影響は明らかではない。

質問 14) ROC (receiver operating characteristic) 解析について、具体的にどのように行ったか。

(回答) 解析ソフトを用いて、アディポネクチン濃度と内皮機能障害の定義を入力することにより自動計算される。カットオフ値は感度と特異度との和が最大となる値を採択した。

質問 15) アディポネクチンと高感度 C-reactive protein との関連の報告はあるか。

(回答) 高感度 C-reactive protein が高値な患者を多く含む研究においてはアディポネクチンと高感度 C-reactive protein との逆相関関係を示す報告がある。

質問 16) 悪玉アディポサイトカインを測定したか。

(回答) 半数において Tumor necrosis factor- $\alpha$  を測定したが、測定感度が悪い測定系を用いたために統計処理が困難であった。しかし、アディポネクチンと逆の作用を有するアディポサイトカインの評価を同時に行えば、よりアディポネクチンの性格を明らかにできたと考えられる。

質問 17) 冠血管機能検査における血管作動物質の投与する順序には意味があるか。

(回答) アセチルコリン負荷により、高度の冠スバズムを起こした場合に冠血管径や冠血流量の評価による検査の続行が困難となることを考慮し、最初に投与すべきではない。また、nitric oxide ドナーであるニトログリセリンはアセチルコリンによる血管拡張反応や冠スバズムの検出に影響する可能性があり、アセチルコリンの後に投与すべきである。以上から、パパベリン、アセチルコリン、ニトログリセリンの順に投与している。

以上の結果から、3名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。