

健康診断や病院のドックにおける 血清アディポネクチン濃度測定の意義

Significance of measuring serum adiponectin levels in health checkups and Ningen dock in hospital

広瀬 寛* 清 奈帆美* 當仲 香* 森 正明*
河邊 博史*

慶應保健研究, 36(1), 007-012, 2018

要旨：アディポネクチン（ADPN）は脂肪細胞から分泌される善玉のホルモンで、細胞実験や動物実験で糖尿病（DM）や動脈硬化・腫瘍などを抑制し、百寿者では血中濃度が高値を示すなど、長寿関連ホルモンとしての意義が注目されている。我々は、教職員健診や内分泌代謝内科における高分子量（HMW）型ADPN濃度の意義を検討してきた。最近、40～60歳の男性教職員760名で5年間にわたる耐糖能状態の変化を検討したところ、ベースラインのHMW-ADPN低値は年齢や体格指数（BMI）の高値とは独立して悪影響を及ぼしていた。

また、当大学病院の人間ドック健診の受診者のうち専門ドックで血清HMW-ADPN濃度を測定した男性244名、女性174名の計418名において、血清HMW-ADPN濃度は男女とも高密度リポ蛋白-コレステロール（HDL-C）や年齢とは正の相関が、BMI、腹囲、内臓脂肪面積（VFA）、皮下脂肪面積（SFA）、白血球数（WBC）、赤血球数（RBC）、空腹時血糖（FPG）、グリコヘモグロビン（HbA1c）、インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）、血清インスリン（IRI）、中性脂肪（TG）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、C反応性蛋白（CRP）などと有意な負の相関が認められた。

なお、HMW-ADPNを測定できない場合は、腹囲やTG、HDL-Cなどの動きで見るとよいと考えられる。さらに、男性糖尿病患者に対するインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン30mg/日の投与でHMW-ADPN濃度は平均3倍に上昇し、メタボリックシンドロームの男性高血圧患者において降圧薬テルミサルタンの投与はHMW-ADPN濃度を1.2倍と有意に上昇させた。

以上より、我々が行ってきた一連のアディポネクチンの疫学および臨床研究は、大学から発信して職域での保健指導や病院の人間ドックなどで活用できる好例になったと考えられる。

keywords：アディポネクチン，インスリン抵抗性，糖尿病，心血管病

Adiponectin, Insulin resistance, Diabetes mellitus, Cardiovascular diseases

【研究の背景】

アディポネクチン（ADPN）は、1996年大阪大学の前田ら¹⁾および昭和大学薬学部の中野

ら²⁾から報告された。その語源は、脂肪細胞（Adipocyte）から分泌され、損傷した血管の動脈硬化巣にコラーゲン様の部分で接着する

*慶應義塾大学保健管理センター

（著者連絡先）広瀬 寛 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

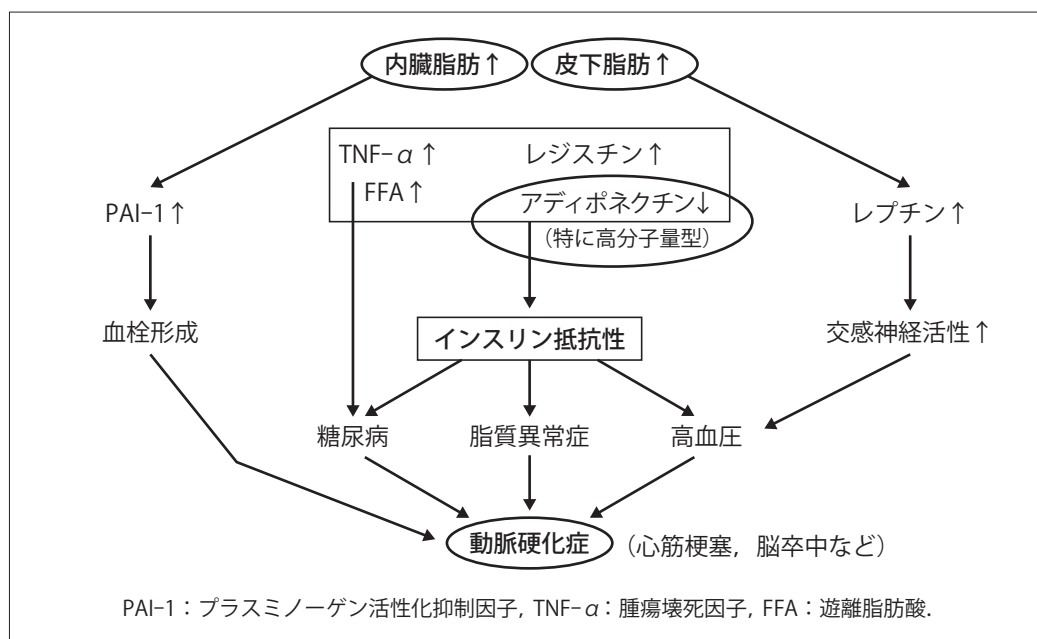


図1 肥満から動脈硬化症への介在因子

(-nectin) バンドエイドに例えられ、生体内の火消し役や消防隊といった役割をしている。ADPNは善玉のホルモン様物質であり、細胞実験や動物実験で糖尿病(DM)や動脈硬化・腫瘍などを抑制し、100歳以上の高齢者では血中濃度が高値を示す³⁾など、長寿関連ホルモンとしての意義が注目されている(図1)^{4), 5)}。

ADPNの特徴としては、①血中濃度は、男性よりも女性の方が高く、テストステロンがADPNの分泌を抑制することが報告されている。②肥満した脂肪細胞からはADPNの分泌が低下する。③糖尿病マウスの脂肪細胞内ではADPNのシステイン残基へのコハク酸結合が増加することにより、HMW型ADPNの産生が低下する機序が報告されている⁶⁾。ADPNは、血液中で3量体や6量体などの低分子量型および12量体や18量体などのHMW型として存在しているが²⁾、アディポネクチンの活性型はHMW型であるという報告が多くなされている⁷⁾⁻⁹⁾。

【教職員健診での断面研究】

我々は2000年ごろから、教職員健診や内分泌代謝内科におけるHMW-ADPN濃度の意義を検討してきた^{4), 5), 10)}。

2016年の第54回全国大学保健管理研究集会(大阪)において我々は、2011年に当大学の定期健康診断を受診した40～65歳の教職員2,710名を対象に、血清HMW-ADPN濃度のデータを発表した。悪性腫瘍、膠原病、炎症性疾患や糖尿病で治療中の方は除外し、血液データでは白血球数(WBC) $\geq 12,000/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン(Hb) $\leq 9.0\text{g/dl}$ 、血小板数(Plt) $\geq 50 \times 10^4/\mu\text{l}$ または $< 10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、空腹時血糖(FPG) $\geq 170\text{mg/dl}$ 、HbA1c(NGSP) $\geq 8.0\%$ 、血清クレアチニン(Cr) $\geq 1.5\text{mg/dl}$ 、前立腺特異抗原(PSA) $\geq 10\text{ng/ml}$ 、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP) $\geq 200\text{pg/ml}$ の方も除外した。しかるに解析対象の日本人は、男性1,586名および女性1,019名(平均年齢は男性51歳、女性49歳)であった。血清HMW-ADPN濃度の測定は株式会社エスアールエルに委託し、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)で行った。「高分子量アディポネクチン測定キット」は昭和大学薬学部の中野泰子先生達と中外診断科学社(現在、富士レジオ社)の共同開発であり、HMW-ADPNを特異的に認識し、熱処理の操作が不要なのが特徴である¹¹⁾。2004年から酵素結合免疫吸着法(ELISA)キット¹²⁾が、2010年からはCLEIA

キット⁵⁾が発売され、人間ドックや研究用などで測定されている。

血清HMW-ADPN濃度の中央値は男性で2.6 $\mu\text{g/ml}$ ，女性で4.9 $\mu\text{g/ml}$ と女性の方が2倍近く高値であり，男女ともメタボリックシンドローム（MetS）の人ではHMW-ADPN濃度は有意に低値であった。男女ともHDL-CやBNP，年齢とは正の相関が，BMI，腹囲，WBC，RBC，FPG，HbA1c，血清TG，ALT， γ -GTP，尿酸（UA）などと有意な負の相関が認められた。HMW-ADPN（対数）を目的変数としたステップワイズ多重回帰分析では，HDL-C，UA，BMI，性別，BNP，年齢，HbA1cの順に採択された（ $P < 0.0001$ ）。

【人間ドックでの断面研究】

我々は，当大学病院の人間ドック健診を受診した方のうち専門ドックで血清HMW-ADPN濃度を測定した男性244名，女性174名の計418名を対象に検討した。内臓脂肪面積（VFA）および皮下脂肪面積（SFA）は臍高部の低線量CTを用いて計測した（東芝メディカル社）。また，血清インスリン濃度（IRI）は酵素免疫法（EIA）で測定した。インスリン抵抗性（HOMA-IR）およびインスリン分泌能（HOMA- β ）はMatthewsらの恒常性モデルの式を用いて計算した¹³⁾。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FPG (mg/dl)} \times \text{IRI (}\mu\text{U/ml)} \div 405$$

$$\text{HOMA-}\beta = 360 \times \text{IRI} \div (\text{FPG} - 63) (\%)$$

血清HMW-ADPN濃度は，男女ともHDL-Cや年齢とは正の相関が，BMI，腹囲，VFA，SFA，WBC，RBC，FPG，HbA1c，HOMA-IR，血清IRI，TG，ALT，CRPなどと有意な負の相関が認められた。log [HMW-ADPN]を目的変数としたステップワイズ多重回帰分析では，HDL-C，RBC，VFA，年齢，性，log [HOMA-IR]の順に採択された（ $P < 0.0001$ ）。

【縦断研究】

最近我々は，40～60歳の男性教職員760名で5年間における耐糖能状態の変化を検討したところ（表1），ベースラインのHMW-ADPN低値はBMIや年齢の高値とは独立して悪影響を及ぼしていた（表2，3）。また，糖尿病発症を目的変数としたロジスティック回帰分析でも，ベースラインのHMW-ADPN低値は寄与因子として採択された。女性の対象者は302名と少なかったせいか耐糖能状態の変化との関連は認めなかったが，5年間におけるHbA1cの増加量（ ΔHbA1c ）で見ると，ベースラインのHMW-ADPN低値はBMIや年齢とは独立して悪影響を及ぼしていた（表2）。

他施設からの研究でも，山形県の舟形町研究における2型DMの発症（男性769名，女性1023名，平均年齢58.5才，5年間の観察研究¹⁴⁾）や非糖尿病の日系米国人から2型DMの発症（男性321名，女性445名，平均5.4年の観察研究¹⁵⁾）でもADPN低値は2型DMの発症予測因

表1 40～60歳の男性教職員760名における5年後の耐糖能変化の例数（%）

DMスコア	2016年			
	正 常 0	耐糖能異常 1	糖尿病 3	計
2011年				
正 常	694 (95.9)	20 (2.8)	10 (1.4)	724
耐糖能異常	12 (33.3)	7 (19.4)	17 (47.2)	36
計	706 (92.9)	27 (3.6)	27 (3.6)	760

DMスコア：耐糖能正常を0，耐糖能異常を1，糖尿病を3と定義した。

表2 ベースラインのHMW-ADPN (log) と各因子との相関

vs. HMW-ADPN (2011)	男性 (<i>n</i> = 760)		女性 (<i>n</i> = 302)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年齢	-0.013	NS	0.102	NS
糖尿病 (2016)	-0.145	<0.0001	-0.046	NS
DM スコア (2016)	-0.151	<0.0001	-0.071	NS
△DM スコア	-0.139	<0.0001	-0.096	0.0948
△HbA1c	-0.037	NS	-0.171	<0.0001

HMW-ADPN：高分子量アディポネクチン，*r*：相関係数，NS：*P* > 0.1，

DM スコア：耐糖能正常を0，耐糖能異常を1，糖尿病を3とし，

5年間の増加量を△DMスコアとした。

表3 男性教職員760名におけるステップワイズ多重回帰分析

vs. DM スコア (2016)	標準回帰係数	<i>F</i> 値	<i>P</i> 値	<i>R</i> ² の変化
BMI (2011)	0.154	26.6	<0.0001	3.4 %
ADPN (log)	-0.102	7.6	<0.0001	1.0 %
年齢	0.085	5.7	<0.0001	0.7 %

F ≥ 5 を採用。不採用：収縮期血圧，Cr.

*R*² = (0.225)² = 0.051

vs. △DM スコア	標準回帰係数	<i>F</i> 値	<i>P</i> 値	<i>R</i> ² の変化
BMI (2011)	0.135	21.2	<0.0001	2.7 %
ADPN (log)	-0.096	6.5	<0.0001	0.9 %

F ≥ 5 を採用。不採用：年齢，収縮期血圧，Cr.

*R*² = (0.189)² = 0.036

M スコア：耐糖能正常を0，耐糖能異常を1，糖尿病を3とし，5年間の増加量を

△DMスコアとした。BMI：体格指数，ADPN：アディポネクチン。

子であった。また，米国人男性798名（ADPN別5群からの心筋梗塞発症，6年間の観察研究¹⁶⁾）や日本人冠動脈患者149名における心血管イベントの発症（7年間の観察研究¹⁷⁾）でも，ADPN低値は発症予測因子であったと報告されている。

なお，HMW-ADPNを測定できない場合は，腹囲やTG，HDL-Cなどの動きで見るとよいと考えられる。

【介入研究】

我々が2004年に「メタボリックシンドローム予防プログラム」と銘打ってMetSの男性職員16名に対して行った保健指導の介入では，運動を増やした方が多かった。対象者へのインフォームドコンセントを得たうえで，指導前お

よび3ヵ月後に食事負荷試験（541kcal，脂質28.3g）を行い，各種代謝指標への影響を検討した。その結果，3ヵ月後にBMIの有意な変化はなかったものの腹囲が平均1.6cm減少し，TGは食前・食後ともに減少，HMW-ADPN濃度は有意に増加したので，BMIよりも腹囲やTGの減少が重要と考えられた⁴⁾。

また，男性DM患者に対するインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン（アクトス[®]）30mg/日の3ヵ月間投与でHMW-ADPN濃度は平均3倍に上昇し¹⁸⁾，MetSの男性高血圧患者において部分的PPAR γ 刺激薬といわれている降圧薬テルミサルタン（ミカルディス[®]）40mg/日の投与はHMW-ADPN濃度を1.2倍と有意に上昇させた¹⁹⁾。

【考察とまとめ】

血中ADPN濃度は遺伝や肥満、喫煙などで低下し、MetSや2型DM、心血管イベントの発症予測因子である(図1)。HMW-ADPNがELISA法で2.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下(全量では4.0 $\mu\text{g/ml}$ に相当する)、2010年以降のCLEIA法で1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の人は、生活習慣の改善などが必要と考えられる⁵⁾。

血中ADPN濃度を増やすには、①減量(特に、内臓脂肪や腹囲を減らす)。②禁煙するとADPNが上昇する。③運動は、ADPNと同様に筋肉中のアデノシンリン酸(AMP)キナーゼを活性化し、糖利用を促進することが判っている。また、④野菜や果物に含まれる「オスモチン」という天然物質が、ADPNと同等の作用をすることが報告されている(りんご、さくらんぼ、ぶどう、キウイ、とうもろこし、トマト、ピーマンなど)。

【結語】

以上より、我々が行ってきた一連のアディポネクチンの疫学および臨床研究は、大学から発信して職域での保健指導や病院のドックなどでも活用できる好例になったと考えられる。

【謝辞】

本論文の一部は、第55回全国大学保健管理研究集会におけるシンポジウム1「テーマ：健康長寿を目指した取り組み：大学と地域の役割」(2017年11月30日、沖縄県宜野湾市)で発表した。

文献

- 1) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 221 : 286-289.
- 2) Nakano Y, Tobe T, Choi MN, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996 ; 120 : 803-812.
- 3) Arai Y, Takayama M, Abe Y, et al. Adipokines and aging (Review). *J Atheroscler Thromb* 2011 ; 18 : 545-550.
- 4) Hirose H, Yamamoto Y, Seino-Yoshihara Y, et al. Serum high-molecular weight adiponectin, as a useful marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders (Review). *J Atheroscler Thromb* 2010 ; 17 : 1201-1211.
- 5) Hirose H. High-molecular-weight adiponectin and Ningen Dock : useful biomarker of metabolic syndrome and related disorders (Review). *Ningen Dock International* 2014 ; 1 : 7-15.
- 6) Frizzell N, Rajesh M, Jepson MJ, et al. Succination of thiol groups in adipose tissue proteins in diabetes : succination inhibits polymerization and secretion of adiponectin. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 25772-25781.
- 7) Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes : Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 40352-40363.
- 8) Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 12152-12162.
- 9) Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004 ; 94 : e27-31.
- 10) Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of adipocyte-derived protein, adiponectin with insulin resistance index and serum HDL-cholesterol, independent of body mass index in the Japanese population. *Clin Sci* 2002 ; 103 : 137-142.
- 11) Nakano Y, Tajima S, Yoshimi A, et al. A novel enzyme-linked immunosorbent assay specific for

- high-molecular-weight adiponectin. *J Lipid Res* 2006 ; 47 : 1572-1582.
- 12) Tanita T, Miyakoshi H, Nakano Y. Performance of ELISA for specific measurement of high-molecular-weight (HMW) adiponectin. *J Immunol Methods* 2008 ; 333 : 139-146.
- 13) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 ; 28 : 412-419.
- 14) Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population : the Funagata study. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2015-2020.
- 15) Nakashima R, Kamei N, Yamane K, et al. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 3873-3877.
- 16) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004 ; 291 : 1730-1737.
- 17) Inoue T, Kotooka N, Morooka T, et al. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007 ; 100 : 569-574.
- 18) Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002 ; 51 : 314-317.
- 19) Komiya N, Hirose H, Kawabe H, et al. Effects of telmisartan therapy on metabolic profiles and serum high molecular weight (HMW)-adiponectin level in Japanese male hypertensive subjects with abdominal obesity. *J Atheroscler Thromb* 2009 ; 16 : 137-142.