

# 若年および中高年男性における血圧と血清レプチン濃度との関連

広瀬 寛\* 辻岡三南子\* 森 正明\* 河邊 博史\*  
齊藤 郁夫\* 小口 修司\*\* 増本 真美\*\* 竹下 栄子\*\*

我が国においても肥満は増加傾向にあり、その病態は高血圧・糖尿病・高脂血症や動脈硬化症と密接に関連し<sup>1-3)</sup>、成人病の予防・治療との関係で大変重要である。多くの疫学的研究により、肥満と高血圧もしくは肥満度と血圧には密接な関係があることが知られているが、その機序に関しては未だ完全に解明されているわけではない<sup>4)</sup>。近年の分子生物学の進歩により、遺伝性の肥満モデル (*ob/ob*) マウスから肥満遺伝子がクローニングされ、ヒトの遺伝子とも84%という高い相同性が示された<sup>5)</sup>。その肥満 (*ob*) 遺伝子から作られる蛋白であるレプチン<sup>6)</sup>は、主に脂肪細胞から分泌され、中枢性の食欲抑制やエネルギー代謝増大をもたらすことが示された。また、レプチン受容体は脳下垂体以外にも生体のいたる所に発現しており<sup>7)</sup>、種々の末梢作用が解明されつつある。

成人において血中レプチン濃度は、肥満度 (BMI) や体脂肪率と良好な正の相関を示すことが報告されている<sup>8)</sup>。またレプチンは、最近インスリン抵抗性に関与すると報告されたが<sup>9)</sup>、正反対の成績も出されており<sup>10, 11)</sup>、結論は未だ出ていない。

本研究では、本邦の若年および中高年男性において血圧と、BMI、血清レプチン濃度、糖代謝指標などを測定し、各因子間の関連を検討

することを目的とした。

## 対象と方法

男子高校生290名 (16.0±0.1才, BMI 20.6±2.2 kg/m<sup>2</sup>) および40—59才の男性167名 (49.6±5.7才, BMI 23.3±2.7, 高血圧および糖尿病の薬物治療者は除く) を対象とした。身長・体重・血圧・心拍数を測定し、米国合同委員会第5次報告 (1992年) により、正常血圧、正常高値および高血圧の3群に分類した。

採血は午前中空腹時に施行し、血糖、インスリン、レプチン濃度を測定した。インスリンおよびレプチン濃度は、市販のキットを用いてRIAにて測定した。インスリン抵抗性指数は、Matthewsら<sup>12)</sup>のHomeostasis model assessment (グルコースクランプ法との相関係数0.88)を用いて、空腹時血糖とインスリン値より計算した。

統計解析には、Stat View 4.5-J (Abacus社、米国カリフォルニア州)を用いた。結果はすべて平均±標準偏差を示し、P<0.05を統計学的に有意とした。

## 成 績

表1, 2に示す如く、若年および中高年男性とも、正常血圧・正常高値・高血圧群の順に血

\* 慶應義塾大学保健管理センター

\*\* 慶應義塾大学病院中検内分泌

清レプチン濃度が高値であった (各々  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。しかし, BMI もその順に高値であった (各々  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。また男子高校生において血圧高値は, インスリン抵抗性指数の増加とも関連していた ( $P < 0.02$ )。

しかし表3, 4に示したように, 多重回帰分析により平均血圧を年齢と BMI にて補正後は, 両対象ともレプチン濃度との関連はなくなり, インスリン抵抗性指数も若年者で弱い関連 ( $r = 0.12$ ) が残るのみであった。

### 考 察

近年の分子生物学の進歩により, 脂肪細胞は単なるエネルギーの貯蔵だけではなく, 種々の生理活性物質 (FFA, TNF- $\alpha$ , PAI-1, レプチンなど) を合成・分泌する場であることが明らかとなった。昨年我々は, 男子高校生の血清

レプチン濃度と諸因子との関連を報告したが, 成人での報告<sup>9)</sup>と同様に BMI やインスリン濃度と独立した強い正相関を示した。最近, レプチンは *in vitro* でインスリン抵抗性に関与するという報告がなされたが<sup>9)</sup>, 相反する Data も多く<sup>10, 11)</sup>, また臨床研究でも *ob* 遺伝子異常と糖尿病との関連は否定的である。

今回の検討では, 若年および中高年男性のどちらにおいても, 正常血圧・正常高値・高血圧群の順に血清レプチン濃度が高値であったが, BMI もその順に高値であった。また, 単相関において平均血圧は, 血清レプチンやインスリン抵抗性指数と有意の正相関を認めた。しかし, 多重回帰分析により平均血圧を年齢と BMI にて補正後は, どちらの対象においてもレプチン濃度と有意な関連は認められず, 高校生においてインスリン抵抗性指数と弱い関連を残すのみ

表1 若年男子における血圧3群間での各因子の比較

血 圧	正常 <130/85	正常高値 130~139/85~89	高血圧 ≥140/90
n	211	70	9
年 齢 (歳)	16.0±0.1	16.0±0.1	16.0±0.1
肥 満 度 (kg/m <sup>2</sup> )	20.2±2.0	21.5±2.3 **	22.4±3.6 **
レプチン (ng/ml)	2.5±1.3	3.1±2.2 **	3.8±2.0 *
血 糖 (mg/dl)	88±6	89±6	92±6
インスリン抵抗性	1.00±0.48	1.17±0.63 *	1.35±0.41 *

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  vs. 正常群.

表2 中高年男性における血圧3群間での各因子の比較

血 圧	正常 <130/85	正常高値 130~139/85~89	高血圧 ≥140/90
n	71	63	33
年 齢 (歳)	49.8±5.9	48.5±5.5	51.2±5.6
肥 満 度 (kg/m <sup>2</sup> )	22.7±2.7	23.6±2.6	24.0±2.5 *
体脂肪率 (%)	19.7±3.9	20.8±3.7	21.7±3.8 *
レプチン (ng/ml)	2.9±1.5	3.7±1.9 **	3.7±1.9 *
血 糖 (mg/dl)	95±9	98±11	100±11
インスリン抵抗性	1.67±0.99	1.76±1.31	1.98±1.36

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  vs. 正常群.

表3 若年および中高年男性における平均血圧との相関係数

	若年者		中高年者	
	—	BMI 補正	—	BMI 補正
BMI	0.24 #	—	0.27 #	—
レプチン	0.14 *	0.01	0.22 #	0.10
インスリン抵抗性	0.17 * *	0.12 *	0.18 *	0.14

\* p<0.05, \*\* p<0.01, # p<0.001.

表4 若年および中高年男性におけるレプチンとの相関係数

	若年者		中高年者	
	—	BMI 補正	—	BMI 補正
BMI	0.55 #	—	0.56 #	—
収縮期血圧	0.18 * *	0.01	0.19 *	0.07
拡張期血圧	0.09	0.01	0.24 * *	0.08
心拍数	0.22 #	0.19 #	0.01	0.01
インスリン抵抗性	0.40 #	0.29 #	0.28 #	0.18 * *

\* p<0.05, \*\* p<0.01, # p<0.001.

であった。以上より今回の我々の検討では、若年および中高年男性の双方において血圧と血清レプチン濃度との関連が認められたが、この関連にはインスリン抵抗性よりも肥満度の影響の方が強いと推測された。

Agata ら<sup>13)</sup> は、BMI をマッチさせた正常血圧 (NT) 群 22名 (46.5±2.6才) と高血圧 (HT) 群45名 (51.9±2.0才) とで血清レプチン濃度を比較し、HT 群で有意に高値 (7.6±0.8 vs 5.0±0.8 ng/ml, P<0.05) であり、全体で平均血圧とレプチン濃度は正相関する (r=0.31, P<0.05) ことを報告した。しかし、血清レプチン濃度は BMI をマッチさせても女性は男性の2—3倍であり<sup>8)</sup>、彼らの対象の男女比 (HT 群21/24 vs. NT 群14/8) には多少問題があると思われる。

レプチンの心血管系に及ぼす作用としては、これまで動物実験で、交感神経活性亢進<sup>14)</sup>、高濃度で腎臓からのナトリウム排泄<sup>15)</sup>、インスリン抵抗性の改善<sup>10, 11)</sup> などが報告されている。

本研究において、BMI と年齢で補正後も若年者でのみ血清レプチン濃度と心拍数の正相関が認められたこと (表4) は興味深い。肥満と高血圧に関して、若年者ではレプチンによる交感神経活性亢進の関与が推測されるが、中高年者ではそれ以外の機序、例えば高インスリン血症によるナトリウム貯留や動脈硬化などの方が考えやすい。

高血圧は肥満や糖尿病と同様に、遺伝因子と環境因子の両方が関与することが知られている。アンギオテンシノーゲンの235番目のアミノ酸をメチオニン (M) からスレオニン (T) に変異させる遺伝子多型は、本態性高血圧症<sup>16)</sup> や動脈硬化症<sup>17)</sup> の頻度を高めることが報告されている。また、小腸の脂肪酸結合蛋白 (FABP2) の54番目のアミノ酸をアラニン (Ala) からスレオニン (Thr) に変異させる遺伝子多型は、インスリン抵抗性<sup>18-20)</sup> や内臓脂肪蓄積<sup>20)</sup> を高めることが報告されている。このように、アンギオテンシノーゲンの M235T 変異や FABP2

の Ala54Thr 変異は, 成人病の危険因子の一つと考えられる。今後, 体脂肪率や血清レプチン濃度の測定と併せて, 教職員や学生の食事・運動指導等に活用できれば大変有意義なものとして期待される。

### 総 括

- 1) 本邦の若年および中高年男性において血圧と, 肥満度 (BMI), 血清レプチン濃度, 糖代謝指標などの関連を検討した。
- 2) 若年および中高年男性とも, 正常血圧・正常高値・高血圧群の順に血清レプチン濃度が高値であった (各々  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) が, BMI もその順に高値であった (各々  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。男子高校生において血圧高値は, インスリン抵抗性指数の増加とも関連していた ( $P < 0.02$ )。
- 3) しかし, 多重回帰分析により平均血圧を年齢とBMIで補正後は, 両対象ともレプチン濃度との関連はなくなり, 若年者でインスリン抵抗性指数と弱い関連 ( $r = 0.12$ ) が残るのみであった。
- 4) 若年および中高年男性において, 血圧と血清レプチン濃度との関連が認められた。しかしこの関連には, インスリン抵抗性よりも肥満度の影響の方が強いと推測された。

### 謝 辞

本論文の要旨は, 第20回日本高血圧学会 (平成9年10月30日, 東京) において発表した。また, 本研究は平成8年度医学部研究奨励費の援助を受けた。

### 文 献

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
2. Kaplan NM: The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 149:1514-1520, 1989
3. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-194, 1991
4. Anderson EA, Mark AL: The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 21:136-141, 1993
5. Zhang Y, et al: Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994
6. Halaas JL, et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the *obese* gene. *Science* 269:543-546, 1995
7. Tartaglia LA, et al: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83:1263-1271, 1995
8. Considine RV, et al: Serum leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295, 1996
9. Cohen B, et al: Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 274:1185-1188, 1996
10. Koyama K, et al:  $\beta$ -Cell function in normal rats made chronically hyperleptinemic by adenovirus-leptin gene therapy. *Diabetes* 46:1276-80, 1997
11. Sivitz WI, et al: Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology* 138:3395-3401, 1997
12. Matthews DR, et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
13. Agata J, et al: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 10:1171-1174, 1997
14. Haynes WG, et al: Receptor-mediated

- regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 100:270-278, 1997
15. Reams G, et al: Renal effects of leptin in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *FASEB J* 11:A258, 1997
  16. Jeunemaitre X, et al: Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71:169-180, 1972
  17. Ishigami T, et al: Molecular variant of angiotensinogen gene is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation* 91:951-954, 1995
  18. Prochazka M, et al: Linkage of chromosomal markers on 4q with a putative gene determining maximal insulin action in Pima Indians. *Diabetes* 42:514-519, 1993
  19. Baier LJ, et al: An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest* 95:1281-1287, 1995
  20. Yamada K, et al: Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia* 40:706-710, 1997