

# 高分子量アディポネクチンと生活習慣病

広瀬 寛\* 山本 幸宏\*\* 大野 明美\*\*\*  
関口 仁\*\*\* 石橋みどり\*\*\* 武井 泉\*\*\*  
渡辺 清明\*\*\* 河邊 博史\* 齊藤 郁夫\*

## はじめに

われわれ日本人にとって現代は飽食の時代であり、機械化や自動車に代表されるように生活様式は次々と西欧化し豊かになった。その反面、高脂肪食や運動不足などにより、わが国においても内臓脂肪型肥満やインスリン抵抗性を基盤とした糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、動脈硬化症といった生活習慣病が増加し、社会問題となっている<sup>1), 2)</sup>。わが国の死亡率を考えた際、第1位はがん（悪性新生物）であるが、第2位の心疾患と第3位の脳血管疾患を合わせた「心血管病」としてみると、第1位のがんに近いレベルとなる（2004年人口動態統計）。インスリン抵抗性とは、インスリンの効果を出すのに通常の量以上を必要とする状態であり、原因としては1) 遺伝、2) 高脂肪食や運動不足などの環境要因、3) 高血糖自体による“糖毒性”によるもの、などがある。インスリン抵抗性を基盤とした糖尿病、高血圧、脂質代謝異常といった生活習慣病の病態は、いずれも動脈硬化や心血管病の強力な危険因子である。しかも、それらの各因子は特定の個人に集積しやすく、メタボリックシンドロームを呈し、それらの因子が重複するほど動脈硬化による

心血管病のリスクが相乗的に高まることが知られている。したがって、インスリン抵抗性を正すことは、動脈硬化症や心血管病の予防や管理に際して非常に重要である。

脂肪細胞は長い間、単なるエネルギーの貯蔵庫と考えられていたが、近年の研究の進歩により種々の生理活性物質（アディポサイトカインと呼ばれる）{遊離脂肪酸 (FFA), TNF- $\alpha$ , レプチン, アディポネクチン, PAI-1, アンジオテンシノーゲン, レジスチン, ビスファチンなど}を合成・分泌する場であることが明らかとなった<sup>1), 2)</sup>（図1）。それらの中で、インスリン抵抗性や動脈硬化症に関与すると考えられているものを中心に、肥満から動脈硬化症への

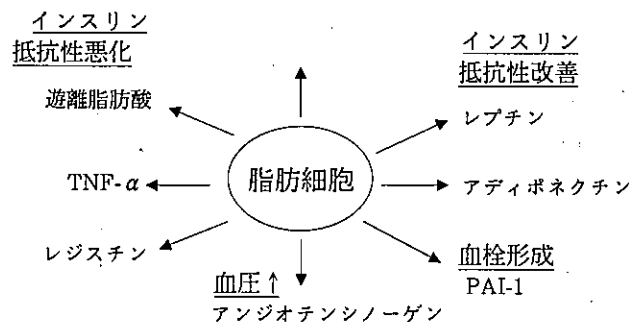


図1 脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの重要性

\* 慶應義塾大学保健管理センター

\*\* 慶應義塾大学医学部内科

\*\*\* 慶應義塾大学病院中央臨床検査部

介在因子を図2に示した。本稿では、アディポネクチンに関する国内外の報告と、最近の我々の知見も加えて総説とした。

### 1. アディポネクチンとは

アディポネクチンは、脂肪細胞で最も発現が多い蛋白質として1996年に大阪大学で発見されたが<sup>3)</sup>、それとは独立して同年昭和大学薬学部でヒトの血清から抽出された分子量約28,000のゼラチン結合蛋白(GBP28)と同一物質で

あった<sup>4)</sup>。

アディポネクチンは、血管内皮細胞において炎症を惹起するシグナルを抑制したり、血管平滑筋細胞の増殖を抑制することが報告された<sup>1)</sup>。また、動物実験において、障害を受けた血管壁に接着することが示された。Yamauchiら<sup>5)</sup>とBergら<sup>6)</sup>はそれぞれ、種々の肥満・糖尿病マウスを用いて、アディポネクチンを投与するとインスリン抵抗性および糖尿病が改善することを報告した。また、糖尿病をきたすアカゲザルにおいて、インスリン抵抗性の進行に伴い血中アディポネクチン濃度が低下することが認められた。さらに、アディポネクチンを産生できないマウスが遺伝子工学の技術で作製され<sup>7), 8)</sup>、高脂肪食によりインスリン抵抗性や動脈硬化をきたしやすいことが示された。最近では、アディポネクチンによる肝線維化の抑制やがんの発育抑制効果も報告されている。

### 2. 健常者における血中アディポネクチン濃度

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるにもかかわらず、肥満者では血中濃度がむしろ

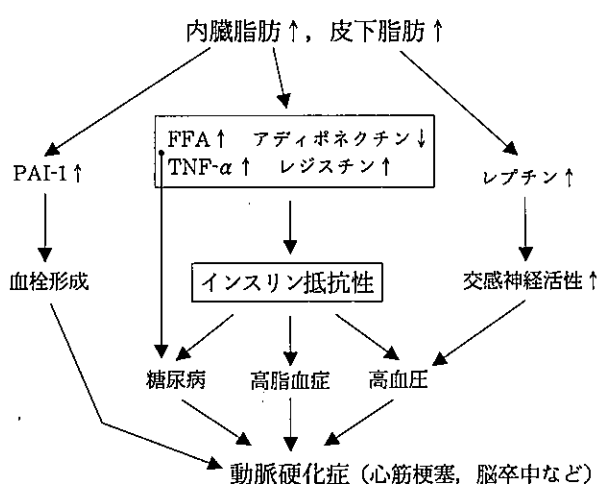


図2 肥満から動脈硬化症への介在因子

表1 健常男性705名における高分子量アディポネクチン濃度(4.8±3.1μg/ml)と代謝関連因子の関係

vs. アディポネクチン	平均±SD	r	p	年齢およびBMIにて補正後	
				r	p
年齢 (才)	46.4±10.1	0.045	NS	—	—
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1±2.6	-0.358	<0.0001	—	—
収縮期血圧 (mmHg)	124±17	-0.160	<0.0001	-0.050	NS
拡張期血圧 (mmHg)	77±12	-0.131	0.0005	-0.035	NS
心拍数 (/分)	75±13	-0.045	NS	-0.040	NS
血糖 (mg/dl)	94±13	-0.117	0.0019	-0.058	NS
インスリン (μU/ml)	5.6 ±3.6	-0.335	<0.0001	-0.223	<0.0001
HOMA-IR (-)	1.32±0.95	-0.339	<0.0001	-0.226	<0.0001
TC (mg/dl)	199±30	-0.058	NS	-0.017	NS
中性脂肪 (mg/dl)	120±77	-0.334	<0.0001	-0.241	<0.0001
HDL-コレステロール (mg/dl)	54±13	0.406	<0.0001	0.315	<0.0001
LDL-コレステロール (mg/dl)	126±28	-0.154	<0.0001	-0.093	0.011
尿酸 (mg/dl)	6.2±1.2	-0.265	<0.0001	-0.179	<0.0001

BMI: body mass index, r: 相関係数, NS: p>0.1

低く<sup>9)</sup>, 2 型糖尿病患者や, 冠動脈疾患を合併した 2 型糖尿病患者ではさらに低いことが報告された<sup>10)</sup>。さらに, 高度の肥満および糖尿病をきたすピマインディアンという民族において, インスリン感受性 (効きやすさ) と血中アディポネクチン濃度とは有意な正相関をすることが示された。最近のゲルろ過法などによる解析により, アディポネクチンは単量体 (モノマー) や三量体 (トリマー) ではなく, 十二量体 (3x4mer) や十八量体 (3x6mer) といった高分子量 (high molecular weight; HMW) のアディポネクチンが, 冠動脈疾患の発症や減量効果<sup>11)</sup> およびインスリン抵抗性改善薬の効果<sup>12)</sup> などに, より密接に関連していることが報告された。

我々は, 30~65 歳の定期健康診断を受けた健常な日本人男女計 967 名を対象とし, 血清の HMW アディポネクチン濃度と BMI, 血圧, 糖・脂質代謝指標, インスリン濃度などとの関係を検討した<sup>13)</sup>。血清アディポネクチン濃度は,

富士レビオ社の「高分子量アディポネクチン測定キット」を用いて, ELISA 法にて測定した<sup>13)-15)</sup>。その結果, 血清の HMW アディポネクチン濃度は, 女性では男性の 1.9 倍と高値を示し, 男女とも BMI とは独立してインスリン抵抗性指数である HOMA-IR と負の相関が, HDL-コレステロールと正の相関が認められた (表 1, 表 2)。血圧とも有意な負の相関が認められたが, 年齢および BMI で補正後は有意ではなかった。ステップワイズ多重回帰分析を行うと, 血清 HMW アディポネクチン濃度は HDL-コレステロール, 性別, BMI および HOMA-IR が独立して関連していた (表 3)。男女とも HDL-コレステロールとの関連が最も強く, アディポネクチンと HDL-コレステロールは密接に関連していることが想定されたが, その機序に関しては不明である。

さらに我々は縦断研究を行い, ベースラインの HMW アディポネクチン濃度は, 2 年間の BMI や脂質代謝指標の変化とは関連が認めら

表 2 健常女性 262 名における高分子量アディポネクチン濃度 (9.0±5.3μg/ml) と代謝関連因子の関係

vs. アディポネクチン		平均±SD	r	p	年齢および BMI にて補正後	
					r	p
年齢	(才)	41.5±9.8	0.097	NS	-	-
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	20.6±2.7	-0.247	<0.0001	-	-
収縮期血圧	(mmHg)	112±16	-0.016	NS	0.076	NS
拡張期血圧	(mmHg)	68±11	-0.030	NS	0.033	NS
心拍数	(/分)	74±10	0.068	NS	0.101	0.095
血糖	(mg/dl)	89±9	-0.119	0.055	-0.021	NS
インスリン	(μU/ml)	4.8 ±2.5	-0.247	<0.0001	-0.159	0.018
HOMA-IR	(-)	1.08±0.61	-0.249	<0.0001	-0.152	0.025
TC	(mg/dl)	193±33	0.008	NS	0.003	NS
中性脂肪	(mg/dl)	67±37	-0.318	<0.0001	-0.282	<0.0001
HDL-コレステロール	(mg/dl)	69±15	0.405	<0.0001	0.350	<0.0001
LDL-コレステロール	(mg/dl)	111±28	-0.186	0.0025	-0.207	0.0027
尿酸	(mg/dl)	4.3±0.94	-0.006	NS	-0.015	NS
高感度 CRP	(mg/dl)	0.041±0.074	-0.124	0.044	0.013	NS

BMI: body mass index, r: 相関係数, NS: p>0.1

れなかったが、インスリンおよび HOMA-IR の変化量と有意な負の相関を示した<sup>15)</sup>。これらの関係は、BMI の変化量で補正後も有意であった。すなわち、血清アディポネクチン濃度が低いと2年後のインスリン抵抗性が悪化し、逆に高いと2年後のインスリン抵抗性が改善する傾向が認められた。また Daimon らは、山形県舟形町の縦断研究において、低アディポネクチン血症は2型糖尿病発症の危険因子であることを報告した<sup>16)</sup>。最近、大豆タンパクやある種の

野菜・くだものが血中アディポネクチン濃度を上昇させることが報告されており、食生活との関連で大変興味を持たれる。

### 3. 糖尿病治療と血中アディポネクチン濃度

以前の我々<sup>17)</sup> および他の施設からの報告では、2型糖尿病患者にインスリン抵抗性改善薬であるトログリタゾン（ノスカル®、後に肝障害の副作用により発売中止）400 mg/日を3～6ヵ月間投与したところ、体重および皮下脂肪は増加したが内臓脂肪は減少が認められた。

内臓脂肪はインスリン抵抗性や動脈硬化の危険因子として知られているので<sup>1), 2)</sup>、内臓脂肪の減少は動脈硬化症の予防に大変重要である。

われわれは、同様のプロトコールで、男性2型糖尿病患者（57.7±7.4歳、食事療法7例、食事療法+SU剤3例）を対象とし、ピオグリタゾン（アクトス® 30 mg/日）を3ヵ月間投与し検討した<sup>14)</sup>。その結果、3ヵ月間のピオグリタゾン投与により空腹時血糖、インスリン、血圧、ヘモグロビンA1c はいずれも有意に低下し、BMI、LDL-コレステロール、レプチンは有意に増加した（表4）。当時非常に驚いたことに、血清のHMWアディポネクチン濃度は平均で3倍に、しかも全例で増加した

表3 日本人男女967名における、血清アディポネクチン濃度を従属変数としたステップワイズ多重回帰分析の結果

独立変数	標準回帰係数	F 値	P 値	R <sup>2</sup> の変化
HDL-コレステロール	0.295	90.5	<0.001	26.7%
性別	-0.250	69.8	<0.001	6.4%
B M I	-0.148	20.6	<0.001	3.3%
HOMA-IR	-0.138	21.2	<0.001	1.3%

上記項目以外に、年齢、空腹時血糖、LDL-コレステロールを独立変数として解析に入れた。  
R<sup>2</sup>=(0.614)<sup>2</sup>=0.377  
文献13より改編引用。

表4 男性2型糖尿病患者におけるピオグリタゾン（30mg/日）の3ヵ月間投与による各種代謝指標への影響

	ベースライン	3ヵ月後	3ヵ月間の変化率 (%)
n	10	10	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4±3.2	27.0±3.5*	2.1±2.2
収縮期血圧 (mmHg)	149±18	138±15**	-7.0±4.9
拡張期血圧 (mmHg)	89±13	83±9*	-6.3±6.9
空腹時血糖 (mg/dl)	155±25	126±18**	-18.2±9.3
HbA1c (%)	6.7±0.8	6.1±0.6*	-9.0±8.8
インスリン (μU/ml)	11.0±8.2	5.3±1.6**	-51.8±13.5
HOMA-IR	3.4±1.9	1.6±1.3*	-53.0±22.6
レプチン (ng/ml)	4.3±1.5	5.6±2.1*	30.8±29.7
総コレステロール (mg/dl)	208±26	218±35	4.8±10.9
中性脂肪 (mg/dl)	134±2	127±2	-5.2±6.3
HDL-コレステロール (mg/dl)	51.7±9.4	52.1±7.3	0.8±11.2
LDL-コレステロール (mg/dl)	124±24	138±24*	11.3±12.8
尿酸 (mg/dl)	5.9±1.1	5.6±1.3	-5.0±9.5
アディポネクチン (μg/ml)	3.2±1.1	9.6±1.4**	200±58

平均±SD. \*P<0.05 and \*\*P<0.01 (Wilcoxon test による)。  
文献14より改編引用。

( $3.2 \pm 1.1 \rightarrow 9.6 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ )。CT スキャンで測定した皮下脂肪面積は有意に増加し、内臓脂肪面積はトログリタゾンの時とは違い増加傾向であった (表 5)。トログリタゾン、ピオグリタゾンとも PPAR $\gamma$  という主に皮下脂肪に発現する転写因子を活性化するため、体重や皮下脂肪、および皮下脂肪から分泌されるレプチンが増加するという報告が多い。しかし、内臓脂肪に関しては、トログリタゾンとピオグリタゾンとで効果に違いが見られた。その詳細な機序は不明だが、トログリタゾンだけがビタミン D 骨格を持つので、薬剤自体の効果なのだろうと推測している。本研究は、脂肪肝の人を対象とした検討ではなかったが、GOT, GPT,  $\gamma$ GTP などの肝機能の改善も認められた (表 5)。以上より、2 型糖尿病患者に対するピオグリタゾンの投与で、血糖や血圧の改善に加え血清 HMW アディポネクチン濃度の上昇が認められ、動脈硬化の発症や進展予防に役立つ可能性が示唆された。

今までに報告された、インスリン抵抗性改善薬と血中アディポネクチン濃度との関係の成績をまとめると、トログリタゾン、ピオグリタゾン<sup>14)</sup>、ロシグリタゾンいずれの投与によっても血中アディポネクチン濃度は 2~3 倍に増加することが示された。善玉のアディポネクチンと悪玉の TNF- $\alpha$  は、お互いの分泌や筋肉などでの作用を抑制し合うので、インスリン抵抗性改善薬は血中アディポネクチン濃度の上昇を介して TNF- $\alpha$  を抑制し、効果を発現している可能性も考えられた。また LDL コレステロールに関しては、変化なしまたは増加させるという報告が多い。アディポネクチンは、細胞や動物を用いた

実験で動脈硬化に抑制的に働くことが示されており、糖尿病を含む生活習慣病において心血管病の発症や進展に対して防衛的に作用する可能性が高いと考えられた。

#### 4. 遺伝素因と血中アディポネクチン濃度

遺伝的検討では、フランスの白人における全ゲノム検索で、アディポネクチン遺伝子のある 3 番染色体長腕 (3q27) の領域に糖尿病と強い関連があることが判明した<sup>18)</sup>。また、白人家系の連鎖解析においても、3q27 の位置がメタボリックシンドロームと強い関連をもっていることが明らかとなった。

東京大学の Hara ら<sup>19)</sup> はアディポネクチンの遺伝子多型 (SNP) を検討し、45 番塩基の GG 型および 276 番塩基 (SNP 276) の GG 型は糖尿病患者で頻度が高く、特に肥満者において SNP 276 の GG 型の者は血中アディポネクチン濃度が低く、HOMA-IR が高いことを報告した。また、大阪大学の Kondo ら<sup>20)</sup> は、アディポネクチンの 164 番目のアミノ酸がイソロイシンからスレオニン (Thr) に置き換わる比較的まれな SNP により血中アディポネクチン濃度が低下し、Thr 型をもつ 9 例全例で糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症などのメタボリックシンドロームの特徴を少なくとも一つは合併していることを報告した。

表 5 男性 2 型糖尿病患者におけるピオグリタゾン (30mg/日) の 3 ヶ月間投与による体脂肪分布および肝機能への影響

	ベースライン	3 ヶ月後	p
n	10	10	
内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	165 $\pm$ 38	180 $\pm$ 46	0.285
皮下脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	155 $\pm$ 69	179 $\pm$ 81	0.037*
V/S 比	1.2 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3	0.114
GOT (IU/l)	27.9 $\pm$ 13.2	23.5 $\pm$ 7.2	0.105
GPT (IU/l)	27.9 $\pm$ 15.6	22.9 $\pm$ 9.4	0.081
$\gamma$ GTP (IU/l)	61.5 $\pm$ 44.6	47.9 $\pm$ 40.1	0.028*

平均 $\pm$ SD. \*P<0.05 (Wilcoxon test による)。

我々も、アディポネクチン遺伝子の45, 276, 349番塩基のSNPおよびPPAR $\gamma$ 遺伝子の12番目のアミノ酸がプロリンからアラニン(Ala)に置き換わるSNPを、TaqMan PCR法で判定した<sup>21)</sup>。アディポネクチン遺伝子のSNPの検討では、3多型とも多型間で血清HMWアディポネクチン濃度の差異は認められなかった。一方、PPAR $\gamma$ 遺伝子のAla型を持つ者は男女とも血清HMWアディポネクチン濃度が有意に低く、遺伝因子によりアディポネクチン濃度が規定されることが示唆された<sup>21)</sup>。以上より、アディポネクチンは肥満や遺伝素因で低下しており、糖・脂質代謝と深く関わっていることが明らかとなった。

### おわりに

以上をまとめると、健常日本人において血中の高分子量アディポネクチン濃度は女性では男性の約2倍と高値であり、HDL-コレステロールと強く正相関し、BMIやインスリン抵抗性とは逆相関していることが明らかとなった。糖尿病患者にインスリン抵抗性改善薬を投与すると、高分子量アディポネクチン濃度の上昇および糖・脂質・血圧の改善効果が示された。また、遺伝的に血中アディポネクチン濃度が低い人たちが存在し、これらのグループは心血管病の発症リスクが高いと予想される。アディポネクチンは、細胞や動物を用いた実験で動脈硬化に抑制的に働くことが示されており、糖尿病を含む生活習慣病において心血管病の発症・進展に対して防御的に作用すると考えられるので、臨床的に大変重要なマーカーである。

### 文 献

1) Matsuzawa Y, et al: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines・adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 892: 146-154, 1999

2) 広瀬 寛, 他: インスリン抵抗性とサイトカイン. *Diabetes Frontier* 12: 590-596, 2001

3) Maeda K, 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* 221: 286-289, 1996

4) Nakano Y, et al: Isolation and characterization of GBP 28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 120: 803-812, 1996

5) Yamauchi T, et al: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-946, 2001

6) Berg AH, et al: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7: 947-953, 2001

7) Kubota N, et al: Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277: 25863-25866, 2002

8) Maeda N, et al: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP 30. *Nat Med* 8: 731-737, 2002

9) Arita Y, et al: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83, 1999

10) Hotta K, et al: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595-1599, 2000

11) Kobayashi H, et al: Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 94: e27-31, 2004

12) Pajvani UB, et al: Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 279: 12152-12162, 2004

13) Yamamoto Y, 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* 103: 137-142, 2002

14) Hirose H, et al: Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male

- patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 51: 314-317, 2002
- 15) Yamamoto Y, et al: Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 87-90, 2004
  - 16) Daimon M, 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* 26: 2015-2020, 2003
  - 17) Kawai T, et al: Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. *Metabolism* 48: 1102-1107, 1999
  - 18) Vionnet N, et al: Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-pter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 67: 1470-1480, 2000
  - 19) Hara K, et al: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51: 536-540, 2002
  - 20) Kondo H, et al: Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51: 2325-2328, 2002
  - 21) Yamamoto Y, et al: PPAR $\gamma$ 2 gene Pro12 Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin, in the Japanese population. *Metabolism* 51: 1407-1409, 2002