

香川県立保健医療大学リポジトリ

メタボリックシンドロームと心血管疾患におけるアディポカインの役割

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新見, 道夫, Niimi, Michio メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/223

メタボリックシンドロームと心血管疾患における アディポカインの役割

新見 道夫*

香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科臨床検査学専攻

要旨

アディポカインは脂肪組織で産生されるホルモンである。多くのアディポカインは肥満と関連して同定されてきた。脂肪組織の機能異常は、肥満とその関連疾患である糖尿病、脂質異常症、高血圧、そして心血管疾患の進展に重要な役割をもつ。代謝疾患と心血管疾患に重要なカギとなるアディポカインはレプチン、アディポネクチン、バスピンそしてオメンチンである。また、レプチン/アディポネクチン比は、代謝疾患や心血管疾患患者におけるアテローム形成の診断のための有益なバイオマーカーである。このレビューでは、メタボリックシンドロームとその進展による心血管疾患におけるレプチン、アディポネクチン、バスピン、およびオメンチンの役割について述べる。

Key Words : アディポカイン (adipokines), レプチン (leptin), アディポネクチン (adiponectin), バスピン (vaspin), オメンチン (omentin)

はじめに

肥満は糖尿病、脂質異常症、高血圧症など生活習慣病の最大のリスクと考えられており、肥満をコントロールすることは生活習慣病対策のうえで重要である。脂肪細胞が過剰に蓄積した状態である肥満は、エネルギー摂取と消費のアンバランスによって発症する。これまで脂肪細胞は余剰エネルギーを中性脂肪の形で蓄える単なるエネルギーの貯蔵庫と考えられてきたが、近年の分子遺伝学の進歩により、脂肪組織由来ホルモンであるレプチンが発見され¹⁾、それ以降、脂肪組織は様々な生理活性物質を分泌することが明らかとなり、これらはアディポカイン、もしくはアディポサイトカインと呼ばれるようになった。脂肪細胞が肥大すると、アディポカインの産生・分泌異常が起こりやすく、特に内臓脂肪に顕著である²⁾。

メタボリックシンドロームは、動脈硬化の危険因子である高血圧、耐糖能異常、脂質異常といった代謝異常を合併し、内臓脂肪蓄積を基盤とした心血管疾患を発症する高リスク集団として重要であり³⁾、数多くのアディポカインと病態との関連が明らかにされつつある。過剰な内臓脂肪蓄積により、生活習慣病を引き起こすアディポカインの産生は増加し、一方、アディポネクチンやオメンチンなどの生活習慣病に防御的に作用するアディポカインの産生は低下する。

本稿では、メタボリックシンドロームのマーカーであるレプチン、アディポネクチン、レプチン/アディポネクチン比、バスピン、オメンチンを取りあげ、各物質の概要とメタボリックシンドロームおよび心血管疾患との関連について述べる。

*連絡先：〒761-0123 香川県高松市牟礼町原281-1 香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科臨床検査学専攻 新見 道夫
E-mail : niimi-m@chs.pref.kagawa.jp

<受付日 2018年9月20日> <受理日 2018年11月14日>

I. アディポカインとメタボリックシンドロームおよび心血管疾患

1. レプチン

レプチンは遺伝性肥満 *ob/ob* マウスの病因遺伝子として発見された¹⁾。白色脂肪組織において主に産生され、前駆体からシグナルペプチドが除去された146アミノ酸からなるペプチドホルモンで、分子量は約16,000である。レプチン受容体 (Ob-R) は、クラスIサイトカインに属する1回膜貫通型受容体であり、選択的スプライシングによるアイソホームが少なくとも6種類報告されているが、最も長いOb-Rbが、レプチン作用のシグナル伝達に関与すると考えられている。レプチンは血流を介して視床下部弓状核に発現しているOb-Rbに作用して、食欲を抑制し、エネルギー消費亢進をもたらすことにより、体脂肪量を減少させる⁴⁾。レプチンのヒト血中濃度は、報告者によってかなり異なるが、Maら⁵⁾によると成人男性で $3.8 \pm 1.8\text{ng/mL}$ 、成人女性で $7.4 \pm 3.7\text{ng/mL}$ であり、肥満に比例して上昇する。

ヒトにおけるレプチンやレプチン受容体の遺伝子異常は著しい肥満症を呈することから、レプチンの病因的意義が証明されているが、大半の肥満者は、血中レプチン濃度は高く、体格指数 (body mass index: BMI) や体脂肪率と相関している⁴⁾。すなわち、一般的には肥満者はレプチン抵抗性による作用不足の状態にあると考えられる。レプチン抵抗性は、レプチンによる食欲抑制やエネルギー消費の亢進を低下させ、糖利用の低下 (インスリン抵抗性) や脂質異常症につながり、その結果として、メタボリックシンドローム、さらには心血管疾患の発症に関与すると考えられる⁶⁾。

これまでレプチン抵抗性のメカニズムについては、多くの報告がある。遺伝性肥満ラットでは、生後8週目にレプチンを腹腔内に投与しても摂食量は減少しなくなるが、脳室内投与では摂食量は減少する⁷⁾。これは過食による肥満が早い段階で脳内へのレプチン輸送を低下させていると考えられ、レプチンの脳への輸送低下が考えられる。この機構に関する最近の研究によると、血液脳関門の疎な視床下部の正中隆起において、上衣グリア細胞 (tanycyte) を介したレプチンの末梢から中枢への輸送能が肥満状態で低下する可能性が指摘されている⁸⁾。また、Djogoら⁹⁾は、マウスの正中隆起に存在するNG2-グリア (オリゴデンドロサイトの前駆細胞) を消失させると肥満になることを証明し、NG-2グリアは、レプチン受容体ニューロンの樹状突起を介してレプチンを感知し、そのシグナル活性化に重要な役割を果たしていると述べている。また、レプチン受容体シグナルの抑制が主な原因とする説もある。Moriら¹⁰⁾は、神経細胞内でレプチンシグナルの負の制御因子である suppressor of cytokine signaling-3 (Socs3) が蓄積することが原因であると述べている。このようにレプチン抵抗性の機序については、画期的な議論が展開されているが、これらの説がどの程度、レプチン抵抗性に寄与しているのか、い

まだ一定の見解には至っていない。

一方、レプチン抵抗性は、肥満において血圧を上昇させるが、これはレプチンを介した交感神経の活動亢進によると考えられている。レプチンを過剰発現させたトランスジェニックマウスにおいては、低体重にもかかわらず血圧上昇が認められ、この血圧上昇は交感神経活動亢進によるものであることが示されている¹¹⁾。ヒトにおいても、BMIを一致させた高血圧患者では、正常血圧者と比較して血中レプチン濃度は高く、血中レプチン濃度と血圧は相関することが報告されている¹²⁾。

肥満治療において、食事・運動療法による減量治療が必須であるが、肥満者では、血中レプチン濃度は高く、ダイエットや運動療法による減量効果の指標として利用できることが多数報告されている。Abbenhardtら¹³⁾は、過体重あるいは肥満の更年期以降の婦人で、12ヶ月間のカロリー制限による体重減少や運動による介入効果を血清レプチン濃度で検討した。ダイエットや運動をしていない対照群では、基礎値と比較して有意な変動は認められなかったが、ダイエット群では27.1%、運動群では12.7%、ダイエット+運動群では40.1%と全てのグループにおいて基礎値と比較してレプチン濃度は有意に減少したと報告している。したがって、血中レプチン濃度測定は、肥満治療のマーカーとして有用である。

レプチンによる治療に関しては、当初、抗肥満薬として期待されたが、薬理量のレプチンを投与しても体重減少は認められず、レプチン抵抗性が指摘されている⁴⁾。今後も肥満治療の原則は、食事・運動療法であるが、その補助として、レプチン抵抗性改善薬の開発に期待がもたれている。

2. アディポネクチン

アディポネクチンはヒト脂肪組織特異的に、かつ最も高頻度に発現している遺伝子産物として発見された分泌蛋白で、244アミノ酸からなる^{14,15)}。血中レベルは非常に高濃度 ($5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$) に保たれており、3量体、6量体、多量体として存在している²⁾。アディポネクチン受容体は7回膜貫通型受容体 AdipoR1 と AdipoR2 の2種類が同定されているが、AdipoR1は、主として骨格筋に、AdipoR2は肝臓に分布している¹⁶⁾。アディポネクチンは、これらの受容体を介して、AMP活性化プロテインキナーゼおよびペロオキシソーム増殖因子活性化受容体- α を活性化することにより、糖の取り込みを促進し、脂肪酸の燃焼を促進し、インスリン感受性を亢進させる¹⁷⁾。

アディポネクチンはレプチンとは異なり、肥満により肥大化した脂肪細胞では分泌量は減少し、血中濃度は低くなる。アディポネクチン分泌低下は、肥満でみられるインスリン抵抗性の原因になっていると考えられている²⁾。また、アディポネクチンの分泌異常が動脈硬化に影響を及ぼしている可能性は高い。その作用は、血管内皮細胞に対しては接着因子の発現を抑制し、血管平滑筋細

胞に対しては増殖・遊走を抑制する。また、マクロファージに対しては、泡沫化を抑制する²⁾。

臨床研究によれば、血中アディポネクチン濃度が低いほど有意にメタボリックシンドローム危険因子数が増加することが報告されている¹⁸⁾。内臓脂肪の過剰蓄積による血中アディポネクチン濃度の低下がメタボリックシンドロームの大きな原因の一つであり、血中アディポネクチン濃度を測定することは、メタボリックシンドロームを診断する上で有用であると考えられる。

肥満者で、ダイエットや運動療法によりインスリン感受性は改善するが、血中アディポネクチン値の改善がみられるかどうかについては、必ずしも意見の一致は見えない。Abbenhardtら¹³⁾は、ダイエットおよびダイエットと運動療法(エアロビクス)を組み合わせた更年期以降の肥満女性では、血中アディポネクチン値は基礎値と比較して有意に増加したが、運動のみの群では有意な差が認められなかったと報告している。また、その後解析された最近のレビューによると、運動は、過体重と肥満者において運動をしていない群と比較して、血中アディポネクチン値を有意に増加させたと分析されている¹⁹⁾。

肥満関連疾患である2型糖尿病では、血中アディポネクチン濃度は健常者に比べ有意に低値を示し、高血圧や冠動脈疾患においても血中アディポネクチン濃度は低下する²⁾。また、アディポネクチンに164番目のイソロイシンがスレオニンに置換したI164S変異をきたした遺伝性低アディポネクチン血症患者は、冠動脈疾患になりやすいことが報告されている²⁰⁾。

血中アディポネクチン濃度測定は、2型糖尿病や冠動脈疾患の予後の予測にも有用である。Lindbergら²¹⁾は、コホート研究により成人男女の血中アディポネクチン濃度を測定して分析し、血中アディポネクチン濃度の増加は2型糖尿病リスクの減少と関連し、その結果、心血管イベントのリスクを減少させたと報告している。このようにアディポネクチンは、生活習慣病の予防と治療のターゲットになり得ることが明らかになってきた。また、アディポネクチン受容体を刺激する物質や薬物(アディポネクチン受容体活性化低分子化合物)がメタボリックシンドロームの改善に効果がある可能性があり、今後の予防や治療の実現に期待がもたれる²²⁾。

3. レプチン/アディポネクチン比(L/A比)

これまでの知見から、レプチンとアディポネクチンは、炎症とインスリン抵抗性において相反した作用をもつ。レプチンは、インスリン抵抗性と糖尿病に関連している腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor: TNF- α)やインターロイキン6(interleukin-6: IL-6)のような炎症性サイトカインを上昇させる。これに対してアディポネクチンは抗炎症作用をもち、多くの炎症性メディエータの発現と分泌を低下させる。このようなレプチンとアディポネクチンの相反性に着目してレプチン/アディポ

ネクチン比(L/A比)あるいはA/L比が注目されている²³⁾。

メタボリックシンドロームにおけるA/L比の有用性について、Vegaら²⁴⁾は、健常男性の横断的研究により、A/L比が高いグループは低いグループに比較し、トリグリセライド代謝およびインスリン感受性において、低アディポネクチン血症より相関関係が良好であったと述べ、また、A/L比はメタボリックシンドローム危険因子の集積数の増加に伴い減少したと報告している。

Inoueら²⁵⁾は、A/L比がインスリン抵抗性の効果的な指標としてアディポネクチンやレプチン単独より感受性があり、2型糖尿病同様、高血糖のない患者においてもHomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)指数より信頼できるマーカーであると報告している。また、Kotaniら²⁶⁾は、糖尿病患者で、動脈硬化の指標である頸動脈の内中膜複合体厚を超音波で計測し、レプチンあるいはアディポネクチン単独よりL/A比はより強く内中膜複合体厚と関連していたと述べている。

冠動脈疾患におけるL/A比の臨床的意義についてもいくつかの報告がある。Kappelleら²⁷⁾は、患者-対照研究において、最初に心血管イベントをおこした非糖尿病男性患者と心血管疾患のない対照男性についてアディポカインなどの追跡調査を行い、L/A比がレプチンやアディポネクチン値単独と比較して、心血管疾患イベントの優先的なマーカーであることを証明している。また、Nguyenら²⁸⁾は、経皮的冠動脈インターベンションを実施した非糖尿病患者で耐糖能異常のある群とない群でL/A比の役割について検討し、L/A比は耐糖能正常群では冠動脈疾患の進行と関係が認められなかったが、耐糖能異常群では、関連が認められたと述べている。

以上より、肥満に伴って異常分泌されるアディポカインの比が動脈硬化のバイオマーカーとして有用であることが示された。

4. バスピン

バスピン(vaspin (visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor)は、肥満や2型糖尿病の動物モデルであるOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)ラットの内臓脂肪組織から肥満に伴って発現が上昇する遺伝子群から同定された²⁹⁾。その構造からセリンプロテアーゼインヒビター遺伝子ファミリーに属している。ヒトバスピタンパクは、414アミノ酸からなり、 α 1-アンチトリプシンとは、40%の相同性をもつ。バスピンの作用を解明するため、バスピンリコンビナントタンパクを高脂肪高蔗糖食肥満糖尿病マウスに投与して糖・インスリン負荷試験を行うと、糖負荷試験の血糖2時間値が低下し、インスリン負荷によりインスリン感受性が亢進したことより、バスピンはインスリン抵抗性を改善させるアディポカインであると報告されている²⁹⁾。

バスピンと肥満に関する研究成果は多く発表され、一致しない点もみられたが、最近のメタ解析によると、成人の肥満者で血清バスピン濃度は有意に高値であったと報告されている³⁰⁾。肥満とアディポカインとの関連を証明するための体重減少を用いたいくつかの研究においても、血清バスピン濃度の低下が認められた。Changら³¹⁾は、肥満者の食事や身体活動に関連した介入を12週間実施して、適度な体重減少の後、インスリン感受性の改善に伴って血清バスピン濃度は減少したと報告している。また、肥満手術による体重減少のバスピン値に及ぼす効果についても分析されている。Handisuryaら³²⁾は、高度肥満者に腹腔鏡下 Rou-en-Y 胃バイパス術 (RYGB) を施行し、その12ヶ月後、体重減少とともに血清バスピン値は減少していたと述べている。

メタボリックシンドロームに関する研究によると、韓国男性において血中バスピン濃度は高く、女性においては、有意な差は見られなかったが、バスピン濃度は冠動脈硬化と関連していたと報告されている³³⁾。しかし、イラン人を対象とした報告では、男女ともメタボリックシンドローム患者の血中バスピン濃度は高値であった³⁴⁾。この結果の相違は、イラン人女性の肥満度が韓国人のデータよりかなり高いことが関係していると推測される。

バスピンと2型糖尿病との関係についても明瞭になってきている。Fengら³⁰⁾は、1570名の2型糖尿病患者を含む11の研究を用いてメタ解析し、2型糖尿病患者では、健常対照群に比し血中バスピン濃度は有意に高値であったと報告している。

Liら³⁵⁾は、2型糖尿病患者が耐糖能境界型あるいは正常者より血漿バスピン濃度は高いことを観察した。さらに、持続皮下インスリン注入療法を用いて、糖尿病患者に強力なインスリン治療をすると、食後と空腹時血糖値は、ほとんど7日以内に正常化し、正常血糖は2週間維持された。糖代謝の改善に伴って、空腹時バスピン濃度は劇的に減少した。この血漿バスピン値の減少は、HOMA-IRの低下で示されるようにインスリン感受性の改善と関係していると述べている。

Gulcelikら³⁶⁾は、血糖コントロールの悪い2型糖尿病女性は、コントロールの良好な患者に比べて血中バスピン濃度は高く、また、メトホルミン治療を受けた糖尿病患者は、その治療を受けていない患者と比較して低値であったと述べている。一方で、糖尿病3大合併症（神経障害、網膜症、腎症）が存在すると合併症のない患者と比較して血中バスピン濃度は低値であったと報告している。したがって、糖尿病マーカーとして血中バスピン濃度を使用するためには、3大合併症と血中バスピン濃度に干渉する治療薬に対する評価が重要である。また、Jianら³⁷⁾は、2型糖尿病と非糖尿病患者を含む2年間の経過観察の研究をもとに、血中バスピン低値は2型糖尿病進展のための危険因子として使うことができると報告している。

動脈硬化との関連についても多くの報告がある。Esakiら³⁸⁾は、血中バスピン濃度、インスリン抵抗性および頸動脈の内中膜複合体厚との関係を一般住民の男女（40歳以上）で検討し、血中バスピン濃度とインスリン抵抗性とは正の相関を認め、血中バスピン濃度が高値であると内中膜複合体厚が高度であったと述べている。また、Choiら³³⁾は、冠動脈硬化を評価するため、マルチスライス冠動脈CTを用いて検討し、女性において、冠動脈石灰化の指標であるAgatstoneカルシウムスコアの高値群では、血漿バスピン濃度は高値で、冠動脈狭窄の数と血漿バスピン値は、正の相関を示したと報告している。しかし、一方で、冠動脈疾患を有する場合、健常者と比較して血清バスピン濃度は低下していることが報告されている³⁹⁾。同様に、Zhangら⁴⁰⁾は、冠動脈造影検査を実施した症例を分析し、心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症の順に血中バスピン濃度は低くなり、冠動脈疾患の重症度と相関していたと報告している。さらに、彼らは、心筋梗塞患者でおこる心血管イベントと血中バスピン濃度の意義について検討し、血中バスピン濃度が低い患者は、心血管イベントのリスクが高く、心筋梗塞の予後を予測するマーカーとして有用であると述べている⁴¹⁾。このように臨床研究においては、動脈硬化と血中バスピン値について、正あるいは負の相関が様々に報告されており、さらなる研究が必要である。

5. オメンチン

オメンチンは、インテレクチン-1とも呼ばれ、可溶性のガラクトフラノース結合レクチンとして同定されたが、その後、ヒト大網脂肪組織で発現している分泌タンパク質で、アディポカインの一つとして考えられるようになった^{42,43)}。2つのオメンチン遺伝子は、染色体上の隣接した領域に存在し、オメンチン-1とオメンチン-2を産生している。ヒトにおいて、オメンチン-1とオメンチン-2は、脂肪組織の間質細胞から分泌されるが、皮下脂肪組織よりも大網脂肪組織に多く分布している⁴⁴⁾。また、オメンチン-1は、ヒト血中の主な循環アイソホームである。さらに、*in vitro*の実験において、大網脂肪組織や皮下脂肪組織にリコンビナントオメンチン-1を加えると、基本的なグルコース摂取に影響はなかったが、プロテインキナーゼB (Akt) のリン酸化を促進することによって、インスリン刺激によるグルコースの取り込みは促進されたと報告されている⁴⁴⁾。このように、オメンチン-1はインスリン感受性を増強するアディポカインであるが、その受容体については、まだ、明らかでない。

肥満に関連してDe Souza Batistaら⁴⁵⁾は、内臓脂肪組織のオメンチン遺伝子発現と同様、血漿オメンチン-1濃度は、非肥満者と比較して過体重と肥満者で有意に低値であったと報告している。さらに、この研究では、血漿オメンチン-1濃度は、HOMA-IR指数で測定されたインスリン抵抗性と負に相関し、血漿アディポネクチン値とHDL-コレステロールとは正の相関が観察さ

れた。また、非肥満者の男女で比較すると、女性は男性よりもオメンチン-1濃度は高値であった。肥満とオメンチン-1との関係は、思春期と子供にも認められた。Oswiecimskaら⁴⁶⁾は、やせと肥満の思春期少女(15~16歳)でオメンチン-1濃度を測定し、肥満児は正常体重少女よりオメンチン-1濃度は有意に低いことを観察した。

肥満者でダイエットや運動療法による体重減少によりオメンチン-1血中濃度が改善するのか興味のある問題である。Moreno-Navarreteら⁴⁷⁾は、毎日、500~1,000kcal/日、4ヶ月間のエネルギー制限をした成人男女の肥満者について検討し、体重減少後、インスリン感受性の改善と相関して、血清オメンチン-1濃度は有意に増加したと報告している。また、運動の効果について、Saremiら⁴⁸⁾は、エアロビクス運動後、ウエスト周囲長、体脂肪率、空腹時血糖、インスリン抵抗性は、過体重と肥満者では、トレーニング前に比し有意に減少したが、血清オメンチン-1濃度は有意に増加したと述べている。これらの所見より、運動によって誘導されたオメンチン-1濃度の変化は、インスリン感受性と体重減少による運動の有益な効果に関連していると考えられる。

Shibataら⁴⁹⁾は、男性の健康診断で診断されたメタボリックシンドロームの患者で血清オメンチン-1値は低値であり、その減少は、ウエスト周囲長、脂質異常症、高血圧、耐糖能異常のリスク因子の増加と相関していたと報告している。また、Jialalら⁵⁰⁾は、初期段階のメタボリックシンドロームの男女で、血清オメンチン-1濃度は低値であり、臀部の皮下脂肪組織から分泌されるオメンチン-1濃度も対照群に比して低値であったと述べている。

2型糖尿病の研究についても多くの報告がある。Panら⁵¹⁾は、血清オメンチン値を耐糖能正常者、境界型、そして新規に診断され、治療されていない2型糖尿病患者と比較した。空腹時と糖負荷2時間後のオメンチン-1濃度は正常群に比し糖尿病患者および境界型で有意に減少していた。その後の横断研究においても、血漿オメンチン-1濃度は、耐糖能正常群に比し、境界型および糖尿病患者において低値であった⁵²⁾。したがって、血中オメンチン-1の低下は、インスリン抵抗性や2型糖尿病の進展に関与していると考えられる。

オメンチン-1が動脈硬化の進展に影響を及ぼすかどうかについても明らかにされつつある。Shibataら⁵³⁾は、日本人男性の血漿オメンチン-1濃度と、動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜複合体厚を測定し、血漿オメンチン-1濃度は、内膜中膜複合体厚と負に相関していたと報告している。また、冠動脈疾患患者(急性冠症候群、安定狭心症)では健常者と比較してオメンチン-1の血中濃度は低下し、炎症性アディポカインである血清IL-6濃度と負に相関していたと報告され、オメンチン-1は冠動脈疾患の病態に関わっていることが推察される⁵⁴⁾。急性心筋梗塞患者では、発症後血中オメンチン-1濃度は低かったが、6ヶ月の経過観察後、有意に上昇したと報告

されている⁵⁵⁾。したがって、経皮的冠動脈インターベンションなどにより治療を行った後の予後予測に有用なバイオマーカーと考えられる。

II. 今後の課題と展望

脂肪細胞は、前駆脂肪細胞から小型の脂肪細胞へ分化し、肥満状態になると、さらに大型の脂肪細胞に分化して肥大化が起こり、アディポカインの分泌異常がおこる(図1)。炎症性アディポカインであるTNF- α 、IL-6、易血栓性を促進させるプラスミノゲン活性化抑制因子(plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1)などが増加し、脂肪組織周囲へのマクロファージの浸潤を惹起し、インスリン抵抗性を悪化させる。また、体脂肪に比例してレプチンやバスピンの分泌が高まり、血中濃度は上昇するがインスリン抵抗性は改善されない。一方、炎症性アディポカインであるアディポネクチンおよびオメンチンは脂肪細胞の肥大化に伴い減少する⁵⁶⁾。

これらのアディポカインは、メタボリックシンドロームや心血管疾患の病態に重要な役割を果たしていると推察されるので、もし、血中のアディポカイン測定が実施されれば、脂肪細胞機能を適切に評価することが可能となる。また、動脈硬化性疾患のリスク評価や食事や運動、薬物などの治療効果の判定など、血中バイオマーカーとして有用と考えられる。

しかし、現時点では、これらアディポカインの測定は保険適応外である。測定法に関しては、いずれのアディポカインも酵素免疫測定法で測定するキットがある。また、アディポネクチンについては、自動分析機を用いてラテックス免疫比濁法を利用した測定キットが開発されており、短時間で精度も良好な測定が可能である⁵⁷⁾。

人間ドックや健診などにおいて、アディポネクチン測定をオプション検査として導入している施設もあり、検査を受託している検査室も多いことから、今後の進展が期待される。

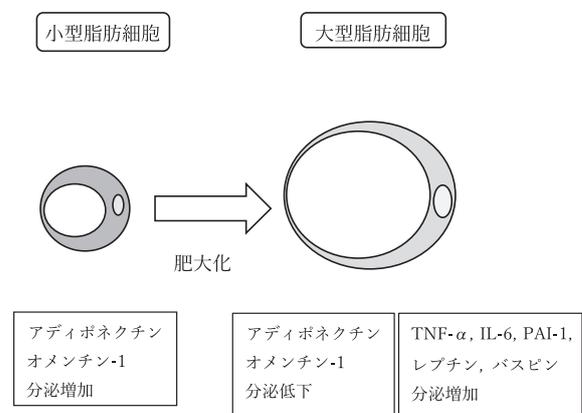


図1 脂肪細胞の肥大化とアディポカインの分泌異常

TNF- α , tumor necrosis factor- α (腫瘍壊死因子- α) ; IL-6, interleukin-6 (インターロイキン-6) ; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 (プラスミノゲン活性化抑制因子-1)

おわりに

メタボリックシンドロームや心血管疾患における血中アディポカイン測定 of 臨床的意義について述べた。今後は、抗炎症性にはたらし、2型糖尿病や心血管疾患に防御的に作用するアディポネクチンやオメンチン-1については、さらなる肥満関連疾患の病態の解明とともに、治療への応用も期待されている。

文 献

- 1) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372 : 425-432, 1994.
- 2) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 : 29-33, 2004.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日内会誌 94 : 794-809, 2005.
- 4) Farooqi IS, O' Rahilly S. 20 years of leptin : human disorders of leptin action. *J Endocrinol* 223 (1) : T63-70, 2014.
- 5) Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, et al. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 42 : 942-946, 1996.
- 6) Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 191 (2) : 418-426, 2007.
- 7) Niimi M, Sato M, Yokote R, Tada S, et al. Effects of central and peripheral injection of leptin on food intake and brain Fos expression in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat with hyperleptinaemia. *J Neuroendocrinol* 11 (8) : 605-611, 1999.
- 8) Balland E, Dam J, Langlet F, Caron E, et al. Hypothalamic tanycytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain. *Cell Metab* 19 (2) : 293-301, 2014.
- 9) Djogo T, Robins SC, Schneider S, Kryzskaya D, et al. Adult NG2-Glia are required for median eminence-mediated leptin sensing and body weight control. *Cell Metab* 23 : 797-810, 2016.
- 10) Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, et al. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nature Med* 10 (7) : 739-743, 2004.
- 11) Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 105 (9) : 1243-1252, 2000.
- 12) Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 10 : 1171-1174, 1997.
- 13) Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *J Internal Med* 274 (2) : 163-175, 2013.
- 14) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270 : 26746-26749, 1995.
- 15) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, 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.
- 16) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423 : 762-769, 2003.
- 17) Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 13 (3) : 332-339, 2007.
- 18) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68 : 975-981, 2004.
- 19) Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials on the effect of exercise on serum leptin and adiponectin in overweight and obese individuals. *Horm Metab Res* 49 (3) : 164-173, 2017.
- 20) Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 43 : 1195-1200, 2004.
- 21) Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Pedersen SH, et al. Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol* 22 (3) : 276-283, 2015.
- 22) Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T, et al. Perspective of small-molecule adipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Diabetes Metab J* 39 : 363-372, 2015.
- 23) Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaez D, Lopez-Lopez J, Lopez-Lopez C, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest* 18 (1) : 37-45, 2014.

- 24) Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obesity: Article ID 409679*, 2013.
- 25) Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 54 : 281-286, 2005.
- 26) Kotani K, Sakane N, Saiga K, Kurozawa. Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relation of the index to carotid intima-media thickness. *Diabetologia* 48 : 2684-2686, 2005.
- 27) Kappelle PJWH, Dullaart RPF, van Beek AP, Hillege HL, et al. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: a prospective nested case-control study. *Eur J Intern Med* 23 (8) : 755-759, 2012.
- 28) Nguyen PA, Heggermont WA, Vanhaverbeke M, Dubois C, et al. Leptin-adiponectin ratio in pre-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol* 70 (6) : 640-646, 2015.
- 29) Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (30) : 10610-10615, 2005.
- 30) Feng R, Li Y, Wang C, Luo C, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 106 : 88-94, 2014.
- 31) Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang JH, et al. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: Modification by insulin resistance. *Obesity* 18 : 2105-2110, 2010.
- 32) Handisurya A, Riedl M, Vila G, Maier C, et al. A serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg* 20 : 198-203, 2010.
- 33) Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, et al. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. *Clin Endocrinol* 75 : 628-635, 2011.
- 34) Esteghamati A, Noshad S, Mousavizadeh M, Zandieh A, et al. Association of vaspin with metabolic syndrome: The pivotal role of insulin resistance. *Diabetes Metab J* 38 (2) : 143-149, 2014.
- 35) Li K, Li L, Yang M, Liu H, et al. Short-term continuous subcutaneous insulin infusion decreases the plasma vaspin levels in patients with type 2 diabetes mellitus concomitant with improvement in insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol* 164 : 905-910, 2011.
- 36) Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Usman A, et al. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur J Endocrinol* 160 : 65-70, 2009.
- 37) Jian W, Peng W, Xiao S, Li H, et al. Role of vaspin in progression of type 2 diabetes: A 2-year cohort study. *PLOS ONE* 9, e94763, 2014.
- 38) Esaki E, Adachi H, Hirai Y, Yamagishi S, et al. Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis* 233 (1) : 248-252, 2014.
- 39) Kadoglo NP, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, Fotiadis G, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study. *Clin Chim Acta* 412 (1-2) : 48-52, 2011.
- 40) Zhang B, Peng W, Li H, Lu Y, et al. Plasma vaspin concentrations are decreased in acute coronary syndrome, but unchanged in patients without coronary lesions. *Clin Biochem* 46 (15) : 1520-1525, 2013.
- 41) Zhang B, Peng W, Wang K, Li H, et al. Vaspin as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung Circ* 25 : 257-264, 2016.
- 42) Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem* 276 : 23456-23463, 2001.
- 43) Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1732 (1-3) : 96-102, 2005.
- 44) Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290 : E1253-1261, 2006.
- 45) De Souza Batista CM, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56 : 1655-1661, 2007.
- 46) Oswiecimska J, Suwala A, Swietochowska E, Ostrowska Z, et al. Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity. *Physiol Res* 64 : 701-709, 2015.
- 47) Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr*

- Metab 7: 27, 2010.
- 48) Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci* 28 (9) : 993-998, 2010.
- 49) Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr* 4 (1) : 37, 2012.
- 50) Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98(3): E514-E517, 2013.
- 51) Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 88 : 29-33, 2010.
- 52) Akour A, Kasabri V, Boulatova N, Bustanji Y, et al. Levels of metabolic markers in drug-naive prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 54 : 163-170, 2017.
- 53) Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, Ohashi K, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men. *Hypertens Res* 34 : 1309-1312, 2011.
- 54) Zhong X, Zhang H-Y, Tan H, Zhou Y, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 32 : 21-25, 2011.
- 55) Kadoglou NP, Tahmatzidis DK, Giannakoulas C, Kapelouzou A, et al. Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: KOZANI STUDY. *J Cardiovasc Med* 16 (5) : 341-346, 2015.
- 56) Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obesity: Article ID* 393192, 2013.
- 57) 阿部明生. 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と検査. *臨床病理* 58 (8) : 823-829, 2010.

Role of Adipokines in Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: A Review

Michio Niimi*

*Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences,
Kagawa Prefectural University of Health Sciences*

Abstract

Adipokines are hormones produced by adipose tissue. A large number of adipokines have been identified as being potentially associated with obesity. Adipose tissue dysfunction plays a prominent role in the development of obesity and its related disorders, such as diabetes, hyperlipidemia, hypertension, and cardiovascular disease. The key adipokines involved in metabolic and cardiovascular diseases are leptin, adiponectin, vaspin, and omentin. Moreover, the leptin/adiponectin ratio is a useful biomarker to support the diagnosis of atherogenesis in patients with metabolic and cardiovascular diseases. This review focuses on the effects of leptin, adiponectin, vaspin, and omentin on metabolic syndrome, culminating in the development of cardiovascular disease.

Key Words : adipokines, leptin, adiponectin, vaspin, omentin

*Correspondence to : Michio Niimi, Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Hara, Mure-cho, Takamatsu, Kagawa 761-0123, Japan
E-mail : niimi-m@chs.pref.kagawa.jp