

|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Association of Hypoadiponectinemia With Coronary Artery Disease in Men   |
| Author(s)    | 熊田, 全裕   |
| Citation     | 大阪大学, 2004, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/45225">https://hdl.handle.net/11094/45225</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|               |   |
|---------------|---|
| 氏 名           | くま だ まさ ひろ<br>熊 田 全 裕   |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)   |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 8 4 6 0 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 16 年 3 月 25 日  |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学系研究科生体制御医学専攻  |
| 学 位 論 文 名     | Association of Hypoadiponectinemia With Coronary Artery Disease in Men<br>(男性冠動脈疾患症例における低アディポネクチン血症の意義) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 金 倉 讓<br>(副査)<br>教 授 下 村 伊 一 郎 教 授 荻 原 俊 男  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 目的

現代社会において肥満症を基盤とする動脈硬化性疾患の増加は我が国においても大きな問題となっている。しかし体脂肪蓄積がなぜ動脈硬化発症につながるかは十分に明らかではなかった。私達は臨床研究により、腹腔内臓脂肪の過剰蓄積が冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化の基盤病態であることを明らかにし、内臓脂肪症候群の概念を提唱した。そしてヒト内臓脂肪組織発現遺伝子による解析から脂肪細胞特異的分泌蛋白であるアディポネクチンを発見した。アディポネクチン血中濃度は内臓脂肪蓄積量と負の相関を示し、初代細胞培養系においてリコンビナントアディポネクチンは、血管内皮細胞接着分子の発現、マクロファージの泡沫化、および平滑筋細胞の増殖をすべて抑制した。また粥状動脈硬化のモデルマウスであるアポリポ蛋白欠損マウスを用いた実験では、アディポネクチンを過剰発現させることで動脈硬化巣が有意に抑制された。以上の結果からアディポネクチンは抗動脈硬化作用を有する血漿蛋白であり、ヒトでの血中濃度測定は内臓脂肪症候群や動脈硬化性疾患を評価する上で非常に有用であると考えられる。そこで本研究では冠動脈疾患患者における血中アディポネクチン濃度と既知の冠危険因子を検討し、過栄養時代における新たな冠危険因子としての低アディポネクチン血症の定義付けを試みた。

#### 方法ならびに成績

大阪大学医学部附属病院および関連病院にて冠動脈造影検査を受け冠動脈疾患と診断された男性 225 名について、年齢を合わせた心疾患を有さない男性健診受診者 225 名を対照群として、血中アディポネクチン濃度、冠危険因子に関連するパラメータおよび既知の冠危険因子の有無について測定し検討した。統計を行う際、2 群間の比較に対しては、対応のない t 検定、マン・ホイットニ検定、 $\chi^2$  検定を用いた。次にそれぞれの要因に対して単変量ロジスティック回帰分析を行い、有意差ある因子については clustering を行った。また血中アディポネクチン濃度を 4.0 未満、4.0 以上 5.5 未満、5.5 以上 7.0 未満、7.0  $\mu\text{g/ml}$  以上に分け、これらの 4 群とあわせて、clustering の結果独立していた冠危険因子について多変量ロジスティック回帰分析を行った。アディポネクチン血中濃度別にわけた 4 群について冠動脈疾患に対するそれぞれのオッズ比を求めた。

平均血中アディポネクチン濃度は健診群では 5.9  $\mu\text{g/ml}$  であったが、冠動脈疾患患者は 4.7  $\mu\text{g/ml}$  であり有意に低

値を示した。冠動脈疾患群では BMI、空腹時血糖値、中性脂肪値、収縮期血圧値が有意に高値を示し、HDL コレステロール値は有意に低値を示した。また糖尿病、高脂血症、高血圧を有する患者、喫煙者の数が有意に多かった。2 群間で行った単変量ロジスティック回帰分析では、血中アディポネクチン濃度、BMI、空腹時血糖値、中性脂肪値、HDL コレステロール値、収縮期血圧値、および糖尿病、高脂血症、高血圧、喫煙者の有無という因子において有意差を認めた。有意差のある因子の中で clustering を行った結果、既知の冠危険因子では BMI、糖尿病、高脂血症、高血圧、喫煙者の有無の 5 項目が独立因子であった。これらの独立因子および 4 分割法に基づく血中アディポネクチン濃度を合わせて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、血中アディポネクチン濃度  $4.0 \mu\text{g/ml}$  未満の群のみが冠動脈疾患に対するオッズ比が有意に高く 2 倍以上であった。

#### 総括

本研究により低アディポネクチン血症が独立した冠危険因子の一つであり、中でも血中アディポネクチン濃度が  $4.0 \mu\text{g/ml}$  未満の男性については冠動脈疾患のオッズ比が 2 倍以上高いことが明らかとなった。動脈硬化性疾患を評価する上で、血中アディポネクチン濃度の測定は有用であることが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

現在までの研究から、肥満、糖尿病、冠動脈疾患において低アディポネクチン血症が認められることは報告されてきたが、低アディポネクチン血症の定義や他の冠危険因子との関連性については明らかではなかった。本研究では男性冠動脈疾患患者 225 名について、年齢を合わせた男性健診受診者 225 名を対照群として、血中アディポネクチン濃度と他の冠危険因子を測定し検討した。冠動脈疾患患者では健診群に比べ、既知の冠危険因子を有する割合が有意に高く、血中アディポネクチン濃度は有意に低値を示した。多変量ロジスティック解析により低アディポネクチン血症は独立因子の一つであり、他の冠危険因子の影響を統計学的に補正したところ、血中アディポネクチン濃度が  $4.0 \mu\text{g/ml}$  未満の群は  $7.0 \mu\text{g/ml}$  以上の群に比べ、冠動脈疾患に対するオッズ比が有意に高値であった。したがって冠動脈疾患を評価するうえにおいて、低アディポネクチン血症のカットオフ値を  $4.0 \mu\text{g/ml}$  と設定するのが有用であると考えられた。以上の研究結果は血中アディポネクチン濃度測定の臨床的意義を明らかにしたものであり、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。