Osaka University Knowledge Archive

Title	Hypoadiponectinemia is an Independent Risk Factor for Hypertension
Author(s)	岩嶋, 義雄
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46042
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【45】

氏　　名	岩　嶋　義　雄（いわしま　よしお）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　１９０４９　号
学位授与年月日	平成 16 年 10 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Hypoadiponectinemia is an Independent Risk Factor for Hypertension （低アディポネクチン血症は高血圧の独立したリスクファクターである）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　戸田　達史　　教　授　下村伊一郎

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】内臓脂肪蓄積は肥満だけでなく糖尿病、動脈硬化性疾患、高血圧を好発するメタボリックシンドロームの重要な発症基盤である。一方アディポネクチンは脂肪組織特異的分泌蛋白であり、その血中濃度が肥満、２型糖尿病や冠動脈疾患において低下していることから、メタボリックシンドロームにおける原因物質の一つと考えられている。また、その遺伝子解析の研究において、二つの多型（I164T and G276T）がアディポネクチン血中濃度および糖尿病発症頻度と関連することが日本人において報告されている。そこで本研究では、アディポネクチンが高血圧症に遺伝的にもしくは生物学的に関連しているかを患者対照研究の手法を用いて検討した。

【方法ならびに成績】対象は高血圧患者 446 人と正常血圧者 312 人で、全員男性であった。すべての対象者は大阪大学医学部附属病院及びその関連の病院の受診者で、本研究及び遺伝子解析についてインフォームドコンセントを得た。血清アディポネクチン濃度は ELISA を用いて測定した。遺伝子多型は TaqMan 法によりタイピングし判定した。統計解析は JMP4.0 のコンピューターソフトを使用した。

高血圧患者群と正常血圧者群の２群の比較では、高血圧患者群において有意にアディポネクチン血中濃度が低値であった（5.2±0.2μg/ml vs. 6.4±0.2μg/ml、$p<0.01$）。さらに二群間で有意差が認められた項目（年齢、総コレステロール値、BMI）で補正後も、高血圧患者群のアディポネクチン濃度は有意に低値であった（5.2±0.2μg/ml vs. 6.1±0.2μg/ml、$p<0.001$）。さらにロジスティック回帰分析の結果においても、アディポネクチン血中濃度は高血圧に対して独立した説明変数であることが示された（$p<0.001$）。次に、正常血圧群を、糖尿病を合併した群、糖尿病ではないがインスリン抵抗性を有する群（収縮期血圧；$r=-0.35$、$p<0.01$、拡張期血圧；$r=-0.38$、$p<0.01$）、糖尿病もインスリン抵抗性も有意しない群（収縮期血圧；$r=-0.31$、$p<0.01$、拡張期血圧；$r=-0.38$、$p<0.01$）、の３群に分けて検討したところ、血圧値との検討において、糖尿病を合併した群以外で、アディポネクチン濃度と収縮期および拡張期血圧とのあいだに有意な相関関係を認めた。また、アディポネクチン濃度は、年齢、血中クレアチニン濃度と有意な相関関係を認めた。

一方遺伝子多型との検討において、I164T 多型（TT＝744、TC＝14）の TC 多型を有するもの（n＝14）はアディポネクチン濃度が有意に低下しており（2.6±0.9μg/ml vs. 5.5±0.1μg/ml、$p<0.01$）、14 名中 13 名で高血圧に罹患していた（$\chi^2=6.815$、$p<0.01$）。一方 G276T 多型についてはアディポネクチン濃度および高血圧罹患いずれに対しても有意な相関関係は認められなかった。

【総括】低アディポネクチン血症は男性において高血圧と関係した。また、正常血圧者群の中でも糖尿病を合併しない群において、血圧値とアディポネクチン濃度の有意な相関が認められた。一方遺伝子解析により、血中アディポネクチン濃度の有意な低下をもたらす変異（TC 多型）を有するものでは、高血圧罹患率が有意に高かった。メタボリックシンドロームは高血圧と密接な関係を持つことが知られているが、今回、アディポネクチンと高血圧の密接な関係が認められ、さらに遺伝的背景から検討しても低アディポネクチン血症が高血圧発症に関係することが示唆された。アディポネクチンは高血圧の成因・病態と密接な関係を持つことが示されたことより、本症に対する創薬や治療効果のマーカーなど臨床応用上重要なターゲットと考えられる。

論文審査の結果の要旨

アディポネクチンは脂肪組織特異的分泌蛋白であり、その血中濃度が肥満、２型糖尿病や冠動脈疾患において低下することが知られている。一方内臓脂肪蓄積は肥満だけでなく糖尿病、動脈硬化性疾患、高血圧を好発するメタボリックシンドロームの重要な発症基盤であることから、アディポネクチンはメタボリックシンドロームにおける原因物質の一つと考えられている。

今回、岩嶋義雄はアディポネクチンが本態性高血圧と関係することを以下のようにして患者対照研究を用いて証明した。成人男性で、高血圧患者と正常血圧者を対象にして本研究ならびに遺伝子解析について了解を得た後、血清アディポネクチン濃度を測定し、遺伝子多型を判定した。

高血圧患者群と正常血圧者群の２群の比較で、高血圧患者群においてアディポネクチン濃度が有意に低値であり、さらにロジスティック回帰分析の結果においても、高血圧に対して独立した説明変数であることが示された。次に、正常血圧群における血圧値との検討において、糖尿病を合併しない群で、血圧値とのあいだに有意な相関関係を認めた。

一方遺伝子多型との検討において、アディポネクチン濃度の有意な低下を認める多型において高血圧罹患の有意な増加を認めた。

低アディポネクチン血症は男性において高血圧と関係し、正常血圧者群の中でも糖尿病を合併しない群において、血圧値とアディポネクチン濃度の有意な相関が認められた。一方遺伝子解析により、アディポネクチン濃度の有意な低下をもたらす変異を有するものでは、高血圧罹患率が有意に高かった。本研究により、アディポネクチンが高血圧の成因・病態と密接な関係を持つことが証明されたことにから、この論文の内容は学位に値すると考える。