



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Systemic Oxidative Stress is Associated With Visceral Fat Accumulation and the Metabolic Syndrome   |
| Author(s)    | 藤田, 幸一  |
| Citation     | 大阪大学, 2008, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/48947">https://hdl.handle.net/11094/48947</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | 藤田 幸一  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学)   |
| 学位記番号      | 第 21811 号  |
| 学位授与年月日    | 平成 20 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      | Systemic Oxidative Stress is Associated With Visceral Fat Accumulation and the Metabolic Syndrome<br>(内臓脂肪蓄積・メタボリックシンドロームと全身酸化ストレスの関係) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 下村伊一郎<br>(副査)<br>教授 大蔵 恵一 教授 楽木 宏実  |

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

メタボリックシンドロームは、過栄養、運動不足による内臓脂肪蓄積を基盤に脂質代謝異常、耐糖能異常、血圧高値を個人に合併する、動脈硬化性疾患の易発症状態である。われわれの教室は、脂肪組織からアディポサイトカインと呼ばれる生理活性物質が分泌されていること、アディポサイトカインの 1 つであるアディポネクチンが抗動脈硬化作用、抗炎症作用、抗糖尿病作用を持ち、内臓脂肪蓄積時にその血中濃度が低下しており、低アディポネクチン血症がメタボリックシンドロームの分子的基盤の 1 つとなっていることを明らかにしてきた。最近、われわれは、肥満時に脂肪組織由来酸化ストレスの産生が上昇し、低アディポネクチン血症を始めとするアディポサイトカイン産生異常が引き起こされることを動物実験および細胞実験で報告した。しかし、内臓脂肪蓄積と酸化ストレスとの臨床的な関係は明らかではない。そこで本研究では、内臓脂肪蓄積・メタボリックシンドロームと全身酸化ストレスとの関係を臨床的に明らかにすることを目的とした。

#### 〔方法〕

2003 年から 2005 年までの健康診断受診者 261 人のうちで、試験参加の同意が得られた 105 人（男性 44 人；51.2 ± 11.4 歳、女性 61 人；55.4 ± 13.4 歳）を対象として横断研究を行った。糖尿病、心血管疾患、肝疾患、腎疾患の既往者、高血圧用薬、高脂血症用薬の服用者は除外した。皮下および内臓脂肪面積は臍高部の CT 画像から計測した。血中アディポネクチン濃度は ELISA 法により測定した。全身酸化ストレスの指標として尿中 8-epi-prostaglandin F2 $\alpha$  (8-epi-PGF2 $\alpha$ ) を EIA 法にて測定した。メタボリックシンドロームの診断基準はわが国で 8 学会の合同委員会により 2005 年に設定されたものを用いた。

#### 〔成績〕

メタボリックシンドロームと診断されたのは、男性の 40% (18 人)、女性の 29% (18 人) であった。尿中 8-epi-PGF2 $\alpha$  は男性 260.1 ± 107.7 pg/mgCr、女性 260.7 ± 147.8 pg/mgCr と差はなく、以後は男女を合わせた 105 人で解析を行

った。メタボリックシンドロームの有無で尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ を検討すると、尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ はメタボリックシンドローム群で有意に高値を示した ( $309.4 \pm 112.3$  pg/mgCr vs.  $234.9 \pm 134.7$  pg/mgCr,  $p=0.0054$ )。対象者を尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ の値により 4 群に分けた。尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ が高い集団でメタボリックシンドロームの頻度も高値であった。また尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ が高い集団でメタボリックシンドロームのコンポーネント（ウエスト周囲径増大、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症、血圧高値、空腹時高血糖）を多く合併していた。尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ との単相関では、メタボリックシンドロームに関連するパラメーターの中で、内臓脂肪面積の相関係数が最も高値を示した ( $r=0.636$ ,  $p<0.0001$ )。年齢、内臓脂肪面積、収縮期血圧、トリグリセライド、HDL コレステロール、HbA1c、血中アディポネクチン濃度、high-sensitive CRP (hsCRP)、喫煙指数を変数としてエントリーした多変量解析において、内臓脂肪面積、血中アディポネクチン濃度、hsCRP が尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ の説明因子として採用された。BMI<25 の非肥満者では、尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ と内臓脂肪面積は有意な相関関係を示した ( $r=0.728$ ,  $p<0.0001$ ) が、皮下脂肪面積および BMI は相関関係を認めなかった。以上の検討から尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ は内臓脂肪面積と強く相関していることが明らかとなった。

### 〔 総 括 〕

本研究により、全身酸化ストレスは内臓脂肪蓄積・メタボリックシンドロームと強く関連していることが明らかとなった。これまで酸化ストレスは、糖尿病、高血圧、脂質異常症といった生活習慣病と動脈硬化をつなぐメディエーターとして研究されてきたが、本研究によって酸化ストレスが、これらの生活習慣病の上流にある内臓脂肪蓄積を強く反映していることが明らかとなった。酸化ストレスは内臓脂肪蓄積とアディポサイトカイン産生異常をつなぐ一因となっており、メタボリックシンドロームの新しい治療標的となる可能性があると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

これまでの一連の研究により、肥満マウス脂肪組織での酸化ストレス産生上昇がアディポサイトカイン産生異常につながることが示されてきた、しかし、内臓脂肪蓄積と酸化ストレスとの臨床的な関係は明らかではなかった。本研究では、学位申請者である藤田幸一らが日本人の健康診断受診者を対象に、全身酸化ストレスの指標として尿中 8-*epi*-prostaglandin F2 $\alpha$  (8-*epi*-PGF2 $\alpha$ ) を測定し、メタボリックシンドロームで尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ が上昇していることを示した。さらに、CT で測定した内臓脂肪面積と尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ の間に正の相関があることを示し、多変量解析を用いて内臓脂肪面積が尿中 8-*epi*-PGF2 $\alpha$ の強い説明因子であることを示した。この結果はこれまでのマウスでの観測をヒトで裏付けたものとして評価できる。

以上の研究成果より、全身酸化ストレスが内臓脂肪蓄積・メタボリックシンドロームと強く関連していること、内臓脂肪型肥満そのものが全身酸化ストレス状態にあることが明らかとなった。これらの成果は、これまでの研究を健康診断レベルにまで発展させたものであり、今後の医学の発展に大きく寄与するものである。よって、学位の授与に値すると考えられる。