



Inverse correlation between serum adiponectin concentration and hepatic lipid content in Japanese with type 2 diabetes

前田, 賢吾

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3401

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003401>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 117 】

氏 名・(本 籍) 前田 賢吾 (兵庫県)
博士の専攻分野の名称 博士 (医学)
学 位 記 番 号 博い第1670号
学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当
学位授与の 日 付 平成17年3月31日

【 学位論文題目 】

Inverse correlation between serum adiponectin concentration and hepatic lipid content in Japanese with type 2 diabetes
(日本人2型糖尿病患者における血清アディポネクチン濃度と肝臓脂肪含量との逆相関)

審 査 委 員

主 査 教 授 千原 和夫
教 授 松尾 雅文
教 授 横野 浩一

アディポネクチンは脂肪細胞において特異的に発現している分泌蛋白であり、インスリン感受性に重要な役割を果たすと考えられている。血清アディポネクチン濃度は、肥満、2型糖尿病患者、冠動脈疾患患者において減少しており、生体におけるインスリン抵抗性との関連が報告されている。また、アディポネクチンノックアウトマウスはインスリン抵抗性を示し、糖尿病モデル動物にアディポネクチンを投与すると、インスリン抵抗性が著しく改善したとの報告もある。他方、ヒトにおいて骨格筋細胞内脂肪含量 (IMCL)、肝臓脂肪含量 (HLC) とインスリン抵抗性との関係が示唆されている。今回の研究では、2型糖尿病患者において、血清アディポネクチン濃度と骨格筋や肝臓における細胞内トリグリセライドを非侵襲的に測定し、インスリン抵抗性との関係を検討した。対象は、インスリン、チアゾリジン誘導体とともに使用していない日本人2型糖尿病患者50人（男性34人、女性16人）。インスリン感受性は、高インスリン正常血糖クランプ法および、HOMA-IR indexにて評価し、細胞内トリグリセライド測定はNMR (Nuclear Magnetic Resonance) 法を用いて評価した。骨格筋細胞内脂肪含量（以下IMCL）の測定は、下肢ヒラメ筋におけるトリグリセライド含量を、¹H-MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) を用いて測定し、クレアチニンを内部標準として定量化を行った。肝臓脂肪含量（以下HLC）の測定は、Fast-SPGR (Fast Spoiled Gradient Recalled acquisition in the steady state) 法を用いて行った。さらに、MRI (Magnetic Resonance Imaging) を用いて腹部の内臓脂肪、皮下脂肪面積を測定した。

結果、日本人2型糖尿病患者において、HOMA-IR indexはHLCに有意な相関が認められたが、($r = 0.64, p < 0.0001$)、IMCLとは有意な相関を認めなかつた。一方、高インスリン正常血糖クランプ法におけるGIR (Glucose Infusion Rate) は、HLC ($r = -0.44, p < 0.01$) とも IMCL ($r = -0.35, p < 0.05$) ともに逆相関が認められた。

日本人2型糖尿病患者においては、血清アディポネクチン濃度はBMIや内臓脂肪、皮下脂肪には相関が認められなかつたにもかかわらず、HOMA-IR index ($r = -0.32, p < 0.05$) には逆相関が認められ、GIRとは有意な相関を認めなかつた。

また、血清アディポネクチン濃度は、HLC ($r = -0.39, p < 0.01$) に逆相関が認められたが、IMCLとは有意な相関が認められなかつた。すなわち、日本人2型糖尿病患者において、血清アディポネクチン濃度はHLC・HOMA-IR index に逆相関を示したが、IMCLならびに、高インスリン正常血糖クランプ法におけるGIRには相関を示さなかつた。

一般に、インスリン抵抗性/感受性を評価する方法として、高インスリン正常血糖クランプ法とHOMA-IR indexがある。高インスリン正常血糖クランプ法施行時のGIRとは、高インスリン状態における全身のインスリン感受性を表しており、主に骨格筋での糖取り込みを評価していると考えられている。一方、HOMA-IR indexはbasalな状況下での全身のインスリン感受性を表しており、主に肝臓におけるインスリン感受性に関係しているのではないかと考えられている。我々の研究により、basalな状況下でのインスリン抵抗性は主にHLCと相関を示し、インスリン刺激時のインスリン抵抗性はHLCとIMCLの両方に相関があることが示唆された。

いくつかの動物実験あるいはヒトにおける臨床研究より、肝臓内の脂肪含量が肝臓におけるインスリン抵抗性と密接な関係があること、血中に存在するアディポネクチンの大部分はfull-lengthのアディポネクチンであり、full-lengthのアディポネクチンは、骨格筋よりもむしろ肝臓により強く作用することなどが報告されている。

我々の研究はヒトにおいて肝臓および骨格筋の細胞内脂肪を同時に測定し、血清アディポネクチン濃度との相関を調べた最初の報告である。今回の結果、日本人2型糖尿病患者においてアディポネクチンは、骨格筋よりもむしろ肝臓での細胞内トリグリセライド調節に関与していると考えられ、インスリン刺激時のインスリン感受性より、むしろbasalな状況下でのインスリン感受性により関与していると推察された。

結論として、日本人2型糖尿病患者においては、HOMA-IR indexはbasalな状況下でのインスリン抵抗性を表しており、HLCに強い相関を示し、GIRはインスリン刺激時のインスリン感受性を表し、HLC、IMCL両者に逆相関を示す。血清アディポネクチン濃度はHOMA-IR indexとHLCに負の相関を認めるが、GIRやIMCLとは有意な相関が認められなかつた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1663号	氏名	前田 賢吾
論文題目	<p>Inverse correlation between serum adiponectin concentration and hepatic lipid content in Japanese with type 2 diabetes</p> <p>日本人2型糖尿病患者における血清アディポネクチン濃度と肝臓脂肪含量との逆相関</p>		
審査委員	主査	千原 和夫	
	副査	松尾 雅文	
	副査	樋野 浩一	
審査終了日	平成 17 年 3 月 10 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

アディポネクチンはコラーゲンや補体 C1q と相同性をもつ244アミノ酸から成る蛋白であり、脂肪細胞において特異的に発現し血中に分泌されている。アディポネクチンは、インスリン感受性を増強するアディポサイトカインであり、インスリン抵抗性発現と深く関係すると考えられている。血中アディポネクチン濃度は、肥満者や2型糖尿病患者では正常者と比べて減少している。今回、申請者は、日本人2型糖尿病患者において、血清アディポネクチン濃度と、インスリン抵抗性に関連する骨格筋細胞内脂肪含量（以下IMCL）、肝臓脂肪含量（以下HLC）との相関について調べ、また、インスリン感受性の指標として用いられる高インスリン正常血糖クランプ法におけるGlucose Infusion Rate（以下GIR）、HOMA-IR index と血清アディポネクチン濃度との関係も検討した。被験者は、インスリン、チアジリジン誘導体ともに使用していない日本人2型糖尿病患者50人であり、インスリン感受性を高インスリン正常血糖クランプ法およびHOMA-IR indexにて評価した。IMCLの測定は、下肢ヒラメ筋における細胞内トリグリセライド（以下TG）含量を¹H-MRS（Magnetic Resonance Spectroscopy）を用いて行い、また、HLCの測定は、Fast-SPGR（Fast Spoiled Gradient Recalled acquisition in the steady state）法を用いて非侵襲的に行った。さらに、MRI（Magnetic Resonance Imaging）を用いて腹部の内臓脂肪、皮下脂肪面積を測定した。今回対象とした日本人2型糖尿病患者において、HOMA-IR indexはHLCにのみ有意な相関が認められたが、GIRは、HLC、IMCLともに逆相関が認められた。また、血清アディポネクチン濃度は、BMIや内臓脂肪、皮下脂肪には相関がないにもかかわらず、HLC・HOMA-IR indexに逆相関を示した。一方、血清アディポネクチン濃度はIMCLならびにGIRには相関を示さなかった。

インスリン抵抗性/感受性を評価する方法として、従来から高インスリン正常血糖クランプ法とHOMA-IR indexが用いられている。高インスリン正常血糖クランプ法施行時のGIRは、高インスリン状態における全身のインスリン感受性を表しており、主に骨格筋での糖取り込みを評価しうる。一方、HOMA-IR indexは、空腹時非刺激状況下での全身のインスリン感受性を表しており、主に肝臓におけるインスリン感受性に相応する。申請者の研究により、空腹時非刺激状況下でのインスリン感受性は主にHLCと相関を示し、インスリン刺激時のインスリン感受性はHLCとIMCLの両方に相関があることが示唆された。過去の報告から、肝臓

内脂肪含量が肝臓におけるインスリン抵抗性と密接な関係があること、血中アディポネクチンの大部分は full-length のアディポネクチンであり、full-length のアディポネクチンは、骨格筋よりもむしろ肝臓により強く作用することなどが知られている。申請者の研究は、ヒトにおいて肝臓および骨格筋の細胞内脂肪を非侵襲的に同時に測定し、血清アディポネクチン濃度との相関を調べた最初の報告であり、重要な情報を提供している。今回の成績から、日本人 2 型糖尿病患者において血清アディポネクチン濃度は、骨格筋よりむしろ肝臓での細胞内トリグリセライド調節に関与していると考えられ、インスリン刺激時のインスリン感受性より、むしろ空腹時非刺激状況下でのインスリン感受性により関与していると考えられる。すなわち、日本人 2 型糖尿病患者においては、HOMA-IR index は空腹時非刺激状況下でのインスリン感受性を表し HLC に強い相関を示し、一方、GIR は、インスリン刺激時のインスリン感受性を表し、HLC、IMCL 両者に逆相関を示すことが明らかとなった。また、血清アディポネクチン濃度は、HOMA-IR index と HLC に逆相関を認めるが、GIR や IMCL とは有意な相関が認められなかったことより、空腹時非刺激状況下でのインスリン感受性に関与すると考えられた。

以上、本研究は、日本人 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性の機序について、血清アディポネクチン濃度と骨格筋細胞内脂肪含量、肝臓脂肪含量、高インスリン正常血糖クランプ法における Glucose Infusion Rate、HOMA-IR index との相関を研究したものであるが、従来ほとんど知られていなかった血清アディポネクチン濃度は、HOMA-IR index と肝臓脂肪含量に逆相関を認め、空腹時非刺激状況下でのインスリン感受性に関与することを明らかにし、インスリン抵抗性発現における血清アディポネクチン濃度の意義について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。