

主論文の要旨

Angiotensin-like protein 2 sensitively responds to weight reduction induced by lifestyle intervention on overweight Japanese men

〔 Angiotensin-like protein 2は、過体重の日本人男性において、生活習慣介入による体重減少を鋭敏に反映する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 糖尿病・内分泌内科学分野

(指導：大磯 ユタカ 教授)

村本 あき子

【背景】

減量を目的とした生活習慣介入について多くの既報がある。人種、性、年齢、介入方法・期間については研究間で相違があるものの、減量によりアディポサイトカイン分泌動態の改善が観察され、それに伴って血糖、脂質、血圧などメタボリックシンドローム(MetS)関連項目に改善がみられている。

近年、肥満に関連した炎症は2型糖尿病や冠動脈疾患の発症や進展と関連があるとの概念が注目されている。

最近、組織での Angiopoietin-like protein 2 (Angptl2)の持続的発現が慢性炎症の原因となり、インスリン抵抗性や MetS の進展に関連することが示された。これまでに、Angptl2 は主に脂肪細胞から産生され、BMI、内臓脂肪量、CRP 値と正相関すること、Angptl2 ノックアウトマウスでは肝・骨格筋の脂肪蓄積が少なく脂肪組織の炎症状態改善がみられること、肥満糖尿病男性に対する pioglitazone 投与により Angptl2 低下がみられることが報告されている。

しかし、生活習慣介入によりもたらされた減量に対する Angptl2 の動態について、また内臓脂肪蓄積によって減少し減量で増加がみられる Adiponectin との相違については知られていない。

【目的】

減量を目的とした生活習慣介入によって Angptl2 がどのように変化するのか、Adiponectin と比較するとどのような特徴があるのかを検討することを目的とした。

【対象及び方法】

肥満あるいは腹囲増大のある男性 154 人を対象として生活習慣介入を行った。介入プログラムへの参加は新聞、ホームページによって募集した。

介入期間は3ヶ月間、その後3ヶ月間の観察期間を設けた。血液検査、身体計測は初回、3ヶ月後、6ヶ月後に実施した。初回に肥満と健康障害の関連、減量のメリットについて説明し、参加者自らが行動目標を設定した。介入期間中、1ヶ月に1-2回面談あるいは電子メールにより支援した。解析対象は6ヶ月後まで追跡可能であった135人(40.9±5.1歳、BMI26.9±3.6kg/m²、継続率87.7%)とした(Table1、Figure1)。

ベースラインの Angptl2、Adiponectin と各種臨床検査値の相関、初回と3ヶ月後、6ヶ月後の各種検査値の比較、3ヶ月後、6ヶ月後の Angptl2、Adiponectin の変化量と各種検査値変化量の相関を分析した。対象者を3ヶ月後、6ヶ月後の体重減少率により2%毎に分類し、各種検査値変化量を群間比較した。

血圧は自動血圧計によって測定し、血液検査は10時間以上絶食後に行った。HbA1c はラテックス法、血中インスリン値 (Insulin)はEIA法により測定し、インスリン抵抗性指数としてHOMA-IRを用いた。高感度CRP(Hs-CRP)はラテックス法で測定した。Angptl2、Adiponectin はELISA法により測定した。その他の血液検査は標準的な方法で測定した。

統計学的検討は、偏相関分析、Wilcoxon の符号付き順位検定、重回帰分析および一元配置の分散分析、Bonferroni による多重比較を用いて行い、有意確率 0.05 未満を有意差ありとした。

【結果】

ベースラインの Angptl2 は BMI、体脂肪量、腹囲と正相関を示したのに対し、Adiponectin は負相関を示した(Table2a)。また、Angptl2 は拡張期血圧(DBP)、トリグリセライド(TG)、Insulin、HOMA-IR と有意な正相関を、HDL コレステロール(HDL-C) と有意な負相関を示した(Tabe2b)。一方で Adiponectin は TG、Insulin、HOMA-IR、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、Hs-CRP と有意な負相関を、HDL-C と正相関を示した。Angptl2 と Adiponectin とは負相関を示したが有意ではなかった。

体重は 3 ヶ月後に 2.4kg 減少、6 ヶ月後に 2.9kg 減少し、血圧、脂質、糖代謝に関する項目、肝酵素に有意な改善がみられた(Table1)。Angptl2 は初回に比して 3 ヶ月後、6 ヶ月後のいずれも有意に低下した。Adiponectin は 3 ヶ月後に有意に低下、6 ヶ月後には有意な変化を認めなかった。

Angptl2 変化量は 3 ヶ月後、6 ヶ月後ともに BMI、腹囲、TG、AST、ALT、Hs-CRP 変化量と有意な正相関を示した(Table3)。一方、Adiponectin 変化量は 3 ヶ月後、6 ヶ月後ともに BMI 変化量と負相関、HDL-C 変化量と正相関を示し、6 ヶ月後には新たに腹囲、空腹時血糖値 (FPG) の変化量と有意な負相関を示した。Angptl2 変化量と Adiponectin 変化量とは 6 ヶ月後に有意な負相関を示した。

多変量解析では、Angptl2 の変化は TG、AST、ALT の変化と関連があった。一方で Adiponectin の変化は HDL-C、FPG の変化と関連があった(Table4)。

Angptl2 は体重減少率の増大に伴って減少し、その変化量は 3 ヶ月後から体重 6% 以上減少群において対照群(0 ≤ < 2% 減少群)と比較して有意であった(Figure2)。一方、Adiponectin 変化量は 3 ヶ月後には群間有意差は見られず、6 ヶ月後に 6% 以上減少群で有意に増加した。

【考察】

既報の生活習慣介入研究では、介入期間は 6 ヶ月から 1 年間、参加者と支援者が主に 1 対 1 という濃厚な支援内容であった。当研究の介入期間は 3 ヶ月間、既報に比較して緩やかな支援内容であったが、3 ヶ月後に体重が有意に減少し、その効果は介入終了から 3 ヶ月間継続した。

多くの研究において Adiponectin は減量に伴って増加すると報告されているが、今回は Adiponectin の増加は確認されなかった。体重減少率が既報に比して小さかったこと、既報は 1 年後あるいは 3 年後の結果であるのに対し、今回は 6 ヶ月後までという短期間の検討であったことが違いに影響を与えたと考えられる。

体重減少率と Adiponectin との関連を検討した結果、6 ヶ月後に 6% 以上減少群で

Adiponectin が有意に上昇した。また、Adiponectin は HDL-C と正相関、FPG とは負相関を示した。これらの結果から Adiponectin は減量後の遅い段階における代謝改善を示す指標であると考えられた。

一方で、Angptl2 は介入直後に既に 6%以上減少群において有意に減少し、腹囲や Hs-CRP、TG、肝酵素の低下と有意な関連がみられた。よって、Angptl2 は減量効果を早期に示し、炎症状態や代謝改善の指標になりうると考えられた。

【結語】

3 ヶ月間の生活習慣介入により体重減少、糖代謝・脂質代謝改善が得られ、効果はその後 3 ヶ月間持続した。Angptl2 は生活習慣介入による内臓脂肪減少と炎症の改善を早期に示す指標であると考えられた。Angptl2 は TG や肝機能の、Adiponectin は FPG や HDL-C の改善を表す指標と考えられ、両者が異なる動態を示したことから MetS 表現型の多様性を理解する一助になる可能性が示唆された。