

氏 名 はやしかわ やすこ  
林川 恭子

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 富医薬博乙第 60 号

学位授与年月日 平成 28 年 2 月 24 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学 位 論 文 題 目 Association of serum adiponectin with asthma and pulmonary  
function in Japanese population  
(日本人における, 血清アディポネクチンと気管支喘息及び呼吸機  
能との関連性について)

論 文 審 査 委 員

(主査)	教 授	將積 日出夫
(副査)	教 授	関根 道和
(副査)	教 授	稲寺 秀邦
(副査)	教 授	山崎 光章
(紹介教員)	教 授	戸邊 一之

# 論文内容の要旨

## 【目的】

国内外における疫学的な研究より、肥満が喘息のリスクファクターである事が示唆されている。そのメカニズムについては、脂肪細胞から分泌されるadipokineであるアディポネクチン(adiponectin)の関与が推定される。しかし喘息患者におけるadiponectinの役割については、まだ一定の見解が得られていない。

また adiponectin は、3 種の isoform すなわち high molecular weight adiponectin(HMW), middle molecular weight adiponectin(MMW), low molecular weight adiponectin(LMW)に分けられるが、その isoform と喘息の関連についても殆ど検討されていない。そこで我々は、日本人における adiponectin と気管支喘息 および 呼吸機能との関連について検討した。

## 【方法】

研究 1 においては、対象を 2008 年に富山大学第一内科が行った富山市婦中町神保地区の住民健康調査に参加した 570 名の集団とし、Adiponectin ELISA Kit ( Otsuka Pharmaceutical Co.Tokyo, Japan )を用いて 血清 total adiponectin 値を測定した。ここでは、現在喘息の治療や診断を受けている喘息患者群 23 名と、現在及び過去に喘息の診断や治療歴が無く 喘息患者群と性・年齢・BMI をマッチさせた非喘息患者群 68 名との間で、血清 total adiponectin 値を比較検討した。さらに、喘息や COPD を有し、喫煙歴があり、気道可逆性試験を受診しなかった者(241 名)を除いた 329 名を選出し、血清 total adiponectin 値と 呼吸機能である肺活量, 1 秒量(1 秒間における努力呼気量), 1 秒率, 気道可逆性などの関連について検討した。

研究 2 においては、対象を富山大学附属病院 そして同大学と関連する富山県内の 4 病院に通院中の 61 名の喘息患者群と、健康診断に来院した 175 名の非喘息患者群からなる 236 名の集団とし、ELISA kit (SEKISUI Medical Co Ltd, Japan)を用いて血清 total adiponectin 値と 3 種の isoform (HMW, MMW, LMW)値の測定をおこなった。ここでは、血清 total adiponectin 値 及び 3 種の isoform adiponectin 値と、各々の isoform の血清 total adiponectin 値に対する比を用いて、喘息とどのように関連するかについて検討し、さらに血清 total adiponectin 値と各々の isoform の血清 total adiponectin 値に対する比の相関についても検討した。

解析方法については、 $t$  検定, 共分散分析, 多重ロジスティック回帰分析, そして 重回帰分析 により 解析を行った。解析ソフトは、JMP 10.0 を使い  $p < 0.05$  を統計学的に有意差有りと 判断した。

## 【結果】

研究 1 では、血清 total adiponectin 値は、喘息患者群と非喘息患者群間では、男女全体 そして 男女別とも有意な差は認めなかった。しかし 329 名においては、女性で 交絡因子で調整後 血清 total adiponectin 値は、1 秒量と有意な 正 の相関を示した( $p < 0.05$ )。

研究 2 では、喘息患者群は、非喘息患者群に比べ 交絡因子で調整後, LMW adiponectin 値は 男女全体では  $p < 0.001$ , 男女別でも ともに  $p < 0.05$  と有意に高値を示した。また LMW/total adiponectin 比も 男女全体では  $p < 0.05$ , そして男女別では女性のみ  $p < 0.001$  と 喘息群が有意に高値を示した。また男女別では LMW/total adiponectin 比は、血清 total adiponectin 値と有意に 負 の相関を示した( $p < 0.0001$ )。

また MMW/total adiponectin 比は 喘息患者群は非喘息患者群に比べ、男女全体では  $p < 0.01$ , 男女別で検討しても ともに  $p < 0.001$  と 有意に低値を示した。

## 【結論】

本研究において、女性では LMW/total adiponectin 比が上昇すると 血清 total adiponectin 値が減少し、研究 1 より 1 秒量が減少して 喘息の気道病変に合致した気道の狭窄化を招くことが明らかになった。

また、このレポートは、現在 喘息である患者を対象とした本邦で最初の報告であり、今回得られた知見が、今後臨床の場において喘息の治療にも活用できる可能性が示唆された。

# 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

## 【目的】

肥満は気管支喘息の発症リスクファクターの1つである。脂肪細胞から分泌されるサイトカインである adiponectin はマウス喘息モデルの発症に関連していることが明らかとなっているが、ヒト喘息患者における役割は一定の見解が得られていない。adiponectin には分子量により3種類のアイソフォーム (high molecular weight adiponectin(HMW), middle molecular weight adiponectin(MMW), low molecular weight adiponectin(LMW)) に分けられる。本研究では、日本人における血清 adiponectin およびそのアイソフォームと喘息および呼吸機能との関連性について検討した。

## 【方法ならびに成績】

### 研究 1

2008 年に富山大学第一内科が実施した富山市婦中町神保地区の住民健康調査に参加した 570 名を対象とした。現在、喘息の治療・診断を受けている喘息群 (N=23) と現在及び過去に喘息の診断・治療歴がない非喘息群 (N=68) で血清総 adiponectin 値を比較した。喘息群と非喘息群で血清総 adiponectin 値は、全体、男女別で有意な差は認めなかった。

非喫煙者で喘息や COPD がなく、気道可逆性試験を実施した 329 名で血清総 adiponectin 値と呼吸機能 (肺活量, 1 秒間における努力呼吸量 (1 秒量)) について検討した。交絡因子で調整後、女性において血清総 adiponectin 値は 1 秒量と有意な正の相関を示した ( $P<0.05$ )。

### 研究 2

富山大学附属病院と同大学と関連する富山県内の 4 病院に受診した 236 名を対象とした。現在、通院中の喘息群 (N=61) と健康診断の目的で受診し非喘息群 (N=175) で血清総 adiponectin 値、各アイソフォーム adiponectin 値および各アイソフォーム値と血清総 adiponectin 値の比を比較した。喘息群では非喘息群に比べて、全体、男女別で LMW adiponectin 値は有意に高値 ( $P<0.05$ ) であり、血清総 adiponectin 値と MMW adiponectin 値の比 (MMW/total adiponectin 比) は有意に低値であった ( $P<0.05$ )。有意な関連は交絡因子調整後も認められた ( $P<0.05$ )。

## 【総括】

本研究で、林川氏は非喘息患者において血清総 adiponectin 値と気道可逆性試験成績の

関係を解析し、女性非喘息患者では血清 adiponectin 値が 1 秒量と有意な正の相関関係があることを明らかとし、女性では血清 adiponectin の低下が喘息の気道病変に合致した気道の狭窄を起こす可能性を示した。さらに林川氏は、喘息患者と非喘息患者の血清中に含まれる血清 adiponectin のアイソフォームを解析し、喘息患者の血清中の LMW adiponectin 値は有意に高値であり、adiponectin のアイソフォームが喘息発症において重要な役割を果たしていることを示した。これらの研究成果は、血清総 adiponectin と アイソフォームが喘息発症のマーカーとなりうる可能性を示しており、かつ新たな治療薬開発の面からも、今後の 臨床的发展が期待できる。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。