

2型糖尿病患者におけるアディポネクチン三分画の検討

富山大学保健管理センター杉谷支所 岩田 実

Analysis of Molecular Weight Forms of Adiponectin in Type 2

Diabetes, Minoru Iwata

【要旨】

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるサイトカインであり、インスリンの感受性の亢進、抗動脈硬化作用を有する事が知られている。又、アディポネクチン (Ad) は、三つの isoforms (高分子量 (high molecular weight;HMW) 中分子量 (middle molecular weight;MMW) 低分子量 (low molecular weight;LMW)) の形で血液中に存在し、これらの総和である、総アディポネクチン (Total-Ad)、高分子量アディポネクチン (HMW-Ad) が2型糖尿病 (T2D) で低下する事や、インスリン抵抗性 (IR) 減弱と関連する事は良く知られている。しかし、T2Dと、HMW-Ad以外の中分子量Ad (MMW-Ad)、低分子量Ad (LMW-Ad) との関連についてはあまり検討されていない。その為、今回、アディポネクチン(Ad) 三分画と2型糖尿病 (T2D)、インスリン抵抗性 (IR) との関連について、富山大学附属病院第一内科もしくは、その関連施設に通院中のT2D 394名、非T2D (CO) 374名において検討した。

尚、Total(T)-Ad、Ad三分画 (HMW-Ad, MMW-Ad, LMW-Ad) の絶対値だけでなく、各Ad三分画のT-Adの比 (HMW/T, MMW/T, LMW/T) についても検討した。その結果、T2DでT-Ad及び全てのAd三分画は、交絡因子で調整後も有意に低値であった。比についてはT2Dで有意にHMW/Tは低値、LMW/Tは高値であった。T-Ad及び全てのAd三分画は、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRと交絡因子で調整後も負の相関を認め、比については、HOMA-IRは、HMW/Tと負の相関、LMW/Tとは正の相関を認めた。今回、HMW-Ad 以外のAd分画であるLMW-Adの割合がT2Dで増加する事や、インスリン抵抗性と関連する事を明らかにした。

【はじめに】

国内外において肥満症の増加とともに、メタボリック症候群 (血圧、糖代謝、脂質などの異常が集積し心血管疾患を発症する病態) の増加が社会的問題になっている。その一因として脂肪細胞から分泌されるサイトカインであるアディポネクチンの関与が示唆されている¹⁾。アディポネクチンは 1995年に同定された、脂肪細胞から分泌され、全身の臓器に作用するアディポカインであり、244個のアミノ酸より成る蛋白質である。又、インスリン感受性増強作用や抗動脈硬化作用を有する事、肥満者で低下する事が知られている¹⁾。

又、アディポネクチンは、三つの isoforms (高分子量 (high molecular weight;HMW) 中分子量 (middle molecular weight;MMW) 低分子量 (low molecular weight;LMW)) の形で血液中に存在し²⁾ (図1)、これらの総和である、総アディポネクチン (Total-Adiponectin)、高分子量アディポネクチン (HMW-Ad) が2型糖尿病 (T2D) で低下する事や、インスリン抵抗性 (IR) 減弱と関連する事は良く知られている^{1) 3)} (図2)。しかし、2型糖尿病と中分子量Ad (MMW-Ad)、低分子量Ad (LMW-Ad) との関連についてはあまり検討されていない。他の疾患においては、例えば、気

管支喘息において、我々は、LMW-Adが気管支喘息に関連する事を報告してきた⁴⁾(図3)。今回、アディポネクチン (Ad) 三分画と2型糖尿病 (以下、T2Dと略す。)、インスリン抵抗性 (以下、IR

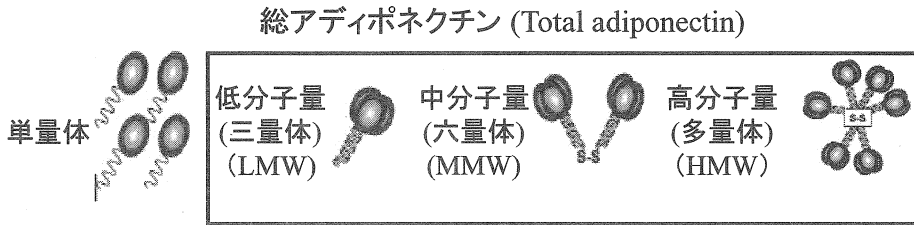
と略す。) との関連について検討した。

【対象と方法】

対象；

(I群) 富山大学附属病院第一内科及びその関連

(図1) adiponectinは、主に三種のisoformの形で血液中に存在する



LMW; Low molecular weight adiponectin
 MMW; Middle molecular weight adiponecitrn
 HMW; High molecular weight adiponectin

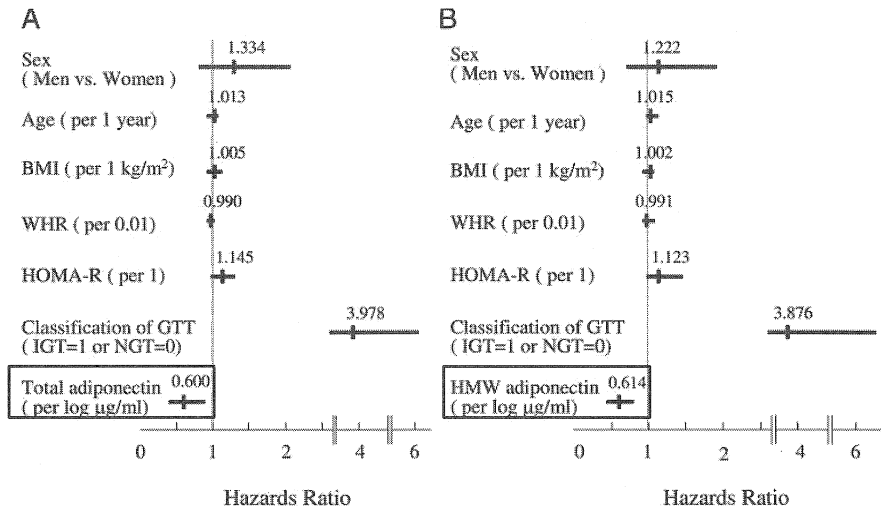
平均値(%)	Total	HMW	MMW	LMW
男性(n=27)	100.00	34.5±11.1	27.9±5.41	37.6±7.78
女性(n=21)	100.00	44.5±12.3	26.7±4.47	28.5±10.3

(Ebinma H, et al, Clinica Chimca Acta 2006,372)

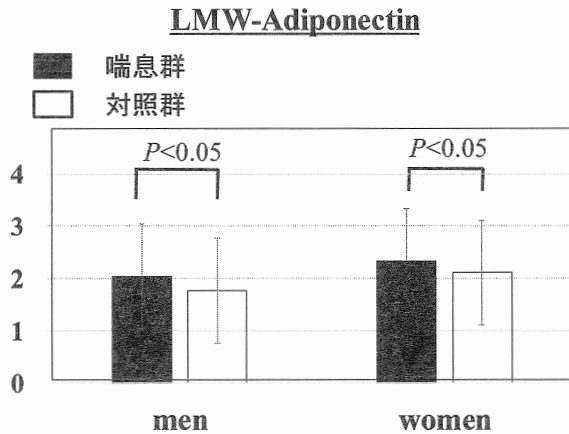
(図2) Total adiponectinやHMW adiponectinの低値は、2型糖尿病のリスクファクターである。

(Nakashima et al. J Clin Endocrinol Metab 91: 3873-3877, 2006)

～非糖尿病の日系アメリカ人を平均5.4年間追跡、adiponectinを含む各種パラメータと2型糖尿病発症との関連について検討～



(図3) LMW adiponectin高値は、男女において喘息と関連する。
 (Hayashikawa Y, Iwata M et al. Endocr J. 62:695-709, 2015)
 ~喘息群61名、対照群175名においてcross-sectionalに検討~



病院へ通院中のT2D 394名 (平均年齢63.9歳, 男性比65.2%, 平均BMI 24.2, HbA1c 7.6%)、非糖尿病症例である、対照 (以下COと略す。) 374名 (平均年齢67.4歳, 男性比41.7%, 平均BMI 23.0, HbA1c 5.5%)。

(II群) I群のT2Dの内、インスリン治療中、もしくは経口血糖降下薬にて治療中の症例を除いたT2D及びCOを合わせた計436名 (平均年齢67.1歳, 男性比45.0%, 平均BMI 23.1)

方法;

血清total adiponectin、並び、三つのisoforms (HMW, MMW, LMW) の測定には、ELISA kit (SEKISUI Medical Co Ltd, Japan) を用いた。そして以下の検討を行った。

a) I群のT2DとCOにおいて、血清total adiponectin、及び、その三種の isoforms (HMW, MMW, LMW) のadiponectinのレベル、と各々のisoformsのtotal adiponectinに対する比 (HMW/total=H/T比, MMW/total=M/T比, LMW/total=L/T比) の違いについて検討。

b) II群において、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRと、血清total adiponectin、及び、その三種の isoforms (HMW, MMW, LMW) の

adiponectinのレベル、各々のisoformsのtotal adiponectinに対する比 (HMW/total=H/T比, MMW/total=M/T比, LMW/total=L/T比) との相関について検討。

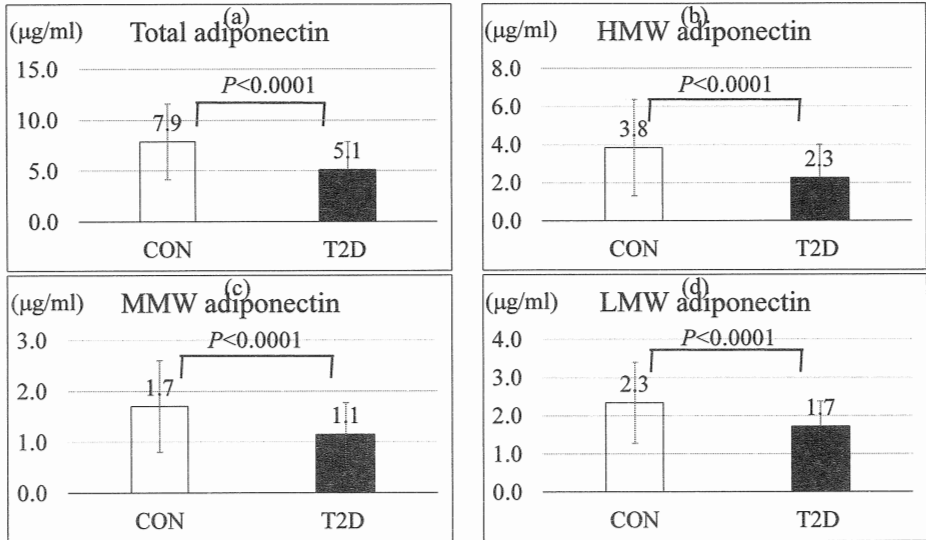
尚、統計解析はJMP 11.0を用いた。adiponectinの血中濃度は、性、年齢、BMIの影響を受ける事が知られている⁴⁾ のでT2D, COの二群間のadiponectinの比較は交絡因子 (年齢、性、BMI等) で調整した共分散分析で解析。HOMA-IRとAdの関連は、交絡因子で調整した重回帰分析で解析した。正規分布から外れるparameterについてはlog変換を施行。

【結果】

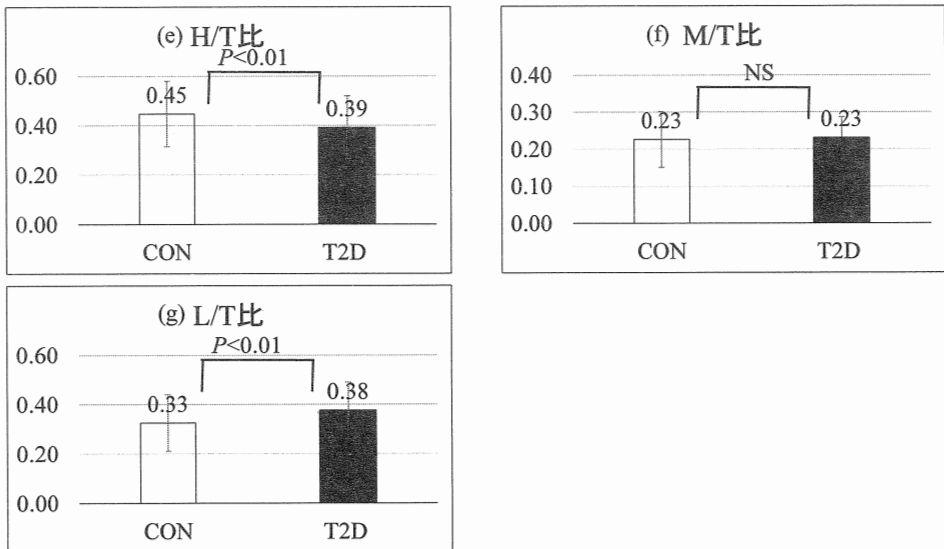
Total adiponectin及び三種のアディポネクチン分画の絶対量、H/T比 ((a)~(e)) は、2型糖尿病で有意に低下したが、反対に、他の指標であるL/T比 (g) は、2型糖尿病で有意に増加した (図4)。

Total adiponectin及び三種のアディポネクチン分画の絶対量、H/T ratioはHOMA-Rと有意に負の相関を示したが、他の指標であるL/T比は、有意に正の相関を示した (図5)。

(図4) 2型糖尿病(T2D)と対照(CON)の各adiponectin isoform量 の比較



CONとT2Dの二群間の有意差検定は、性・年齢・logBMI・血清クレアチニン値で調整した共分散分析にて施行。



A; adiponectin, T; Total adiponectin, H; HMW adiponectin
M; MMW adiponectin, L; LMW adiponectin NS; not significant difference

CONとT2Dの二群間の有意差検定は、性・年齢・logBMI・血清クレアチニン値で調整した共分散分析にて施行。

(図5) 各アディポネクチン指標とHOMA-Rとの相関
(重回帰分析)

Index	β	SE	P value
T-A ^a	-0.34	0.06	7.0×10^{-9}
HMW-A ^a	-0.19	0.04	1.9×10^{-7}
MMW-A ^a	-0.22	0.05	2.8×10^{-5}
LMW-A ^a	-0.18	0.06	<0.01

Index	β	SE	P value
H/T ratio	-0.83	0.21	<0.001
M/T ratio	0.41	0.36	0.255
L/T ratio	0.89	0.24	<0.001

A; adiponectin, T; Total adiponectin, H; HMW adiponectin
M; MMW adiponectin, L; LMW adiponectin

P 値: 年齢・性・logBMI・Cre・disease statusで調整.

a: パラメータはlogに変換.

【結語】

2型糖尿病では、HMW adiponectin/Total adiponectinの比が低下する事や、この低下がインスリン抵抗性と関連する事は、今までよく報告されていた。しかし、他のisoformである、MMW adiponectinや、LMW adiponectinが、2型糖尿病患者においてどのように変化するのか、あまり報告されていなかった。今回の研究において、総アディポネクチンの内、高分子量アディポネクチンが低下する代わりに、低分子量アディポネクチンが増加する事と、その増加がインスリン抵抗性と関連する事を明らかにした。

(5) 引用文献

1. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. (2003) Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 14:561-566.
2. Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, Hara K, Yamauchi T, et al. (2006) A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases. *Clin*

Chim Acta. 372:47-53.

3. Nakashima R, Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Nakashima A, Kohno N. (2006) Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:3873-7.
4. Hayashikawa Y, Iwata M, Inomata M, Kawagishi Y, Tokui K, Taka C, Kambara K, Okazawa S, Yamada T, Hayashi R, Kamura Y, Okazawa T, Matsui S, Kigawa M, Tobe K. (2015) Association of serum adiponectin with asthma and pulmonary function in the Japanese population. *Endocr J.* 62:695-709.