

学 位 論 文

Doctor's Thesis

論文題名

虚血性心疾患におけるアディポネクチンの臨床的意義

(The clinical significance of adiponectin in ischemic heart disease)

小 島 淳

Sunao Kojima

熊本大学大学院医学研究科博士課程循環器内科学

指導： 小川 久雄 教授

審査委員名：代謝内科学担当教授： 荒木 栄一 教授
生体機能薬理学担当教授： 光山 勝慶 教授
心臓血管外科学担当教授： 川筋 道雄 教授

2005 年度

目次

1. 要旨	3-6
2. 発表論文リスト	7-14
3. 謝辞	15
4. 略語一覧	16
5. 研究の目的と背景	17-21
6. 研究方法	22-25
7. 研究結果	26-28
8. 考察	29-32
9. 結語	33
10. 表およびその説明	34-41
11. 図およびその説明	42-55
12. 文献	56-62

1. 要旨

〔背景〕炎症はアテローム性動脈硬化形成において重要なプロセスと考えられている。頸動脈における局所的なプラークの存在は動脈硬化の構造的な変化としてとらえられ、エコー上アテロームの指標である内膜中膜肥厚（IMT）として測定される。また冠動脈プラークも血管の構造的な変化としてとらえられる。一方、動脈の伸展性は機能的な変化としてとらえられ、スティフネスの指標である脈波伝達速度（PWV）として評価される。つまりアテローム性動脈硬化はアテロームとスティフネスに分類される。アディポサイトカインの一種であるアディポネクチンは抗アテローム性動脈硬化作用を有する可能性がある物質として最近注目されている。本研究の目的は、冠動脈硬化症（CAD）において炎症の関与がある血管の構造的（アテローム）・機能的（スティフネス）変化に対しアディポネクチンが関係しているという仮説を検証し、さらに急性心筋梗塞症（AMI）におけるアディポネクチンの動態ならびに将来の心血管イベントの予測因子になりうるか検討することである。

〔方法〕（プロトコール1）：CADを有する142人と、CAD患者の年齢、性、肥満指数（BMI）をマッチさせた108人のコントロール患者が対象である。アディポネクチンとC反応性蛋白（CRP）、アテローム変化やスティフネス変化との関連について検討した。（プロトコール2）：連続34人のAMI患者とAMI患者の年齢、性、BMIをマッチさせた35人のコントロール患者が対象である。全患者の血漿アディポネクチンとCRPを測定し、アディポネクチンの経時的変化からAMI患者の予後を予測できるか調査した。

〔結果〕（プロトコール1）：アディポネクチンは、耐糖能異常（ $P=0.0001$ ）、CRP（ $P=0.0009$ ）、BMI（ $P=0.002$ ）、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール（ $P=0.02$ ）だけでなくアテローム変化である最大IMT（ $P=0.02$ ）やCAD（ $P=0.03$ ）とも有意に相関しており、アディポネクチンの独立した決定因子であった（ $r=0.38$ ）。しかしアディポネクチンはスティフネス変化であるPWVとは相関が見られなかった。アディポネクチンと相関があったCRP、耐糖能異常、HDLコレステロールはそれぞれ

れアテローム変化（最大 IMT と CAD）とは逆の相関関係となり、CRP は HDL コレステロールと負の相関が（ $r=0.24$ 、 $P=0.0002$ ）、耐糖能異常とは正の相関があった（ $r=0.15$ 、 $P=0.01$ ）。（プロトコール 2）：AMI 入院時の血漿アディポネクチンレベルはコントロールと比べ有意に低かった（ 8.1 ± 4.8 vs. 10.9 ± 5.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 $P=0.03$ ）。血漿アディポネクチンレベルは 24 時間後（ 6.2 ± 3.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 $P=0.004$ ）、72 時間後（ 5.8 ± 3.4 $\mu\text{g/mL}$ 、 $P=0.0001$ ）にはさらに低下したが、7 日後と 4 週間後には入院時のレベル近くまで回復した。4 週間後と入院時の血漿アディポネクチンレベルの差は有意に入院時の CRP レベルと相関していた（ $r=-0.594$ 、 $P=0.0001$ ）。4 週間後の血漿アディポネクチンレベルが低いと将来の心血管イベントをおこしやすかった（ $P=0.03$ ）。

【結論】CAD において、アディポネクチンは CRP や最大 IMT、CAD、HDL コレステロールや他の動脈硬化危険因子と密接な関係がある。アディポネクチンとアテローム変化とは相反する関係にあり、これらの間には CRP と耐糖能異常、HDL コレステロールが共通のメディエーターとして存在する。アディポネクチンが減少し糖・脂質代謝異常を介して炎症が促進することで血管アテローム変化が進行すると考えられる。また、AMI の原因である冠動脈プラーク破裂に対して、アディポネクチンは修復や保護的に働くと考えられ、AMI 慢性期の血漿アディポネクチンレベルは AMI 患者の将来の心血管イベントの予測因子として有用である。

Summary

Background: Inflammation is a key process in atherosclerotic formation. Structural changes in the carotid arterial wall including detection of focal plaques are measured as the intima-media thickness (IMT) providing an index of atheroma. Coronary arterial plaques may be considered as vascular structural changes. Distensibility of the arteries can be assessed by functional changes in pulse-wave velocity (PWV) providing an index of sclerosis. Adiponectin has potential antiatherosclerotic properties. We hypothesized that adiponectin was associated with atherosclerotic vascular changes involved in inflammation in patients with chronic coronary artery disease (CAD). We also investigated the serial changes of plasma adiponectin and the significance of its concentration for the future adverse cardiac events in acute myocardial infarction (AMI) patients.

Methods: (Protocol 1): We enrolled 142 patients with CAD and 108 control patients, matched for age, sex, and body mass index (BMI) with CAD patients. We investigated the relationship between adiponectin, C-reactive protein (CRP) and atherosclerotic vascular changes. (Protocol 2): Thirty-four consecutive patients with AMI and 35 control subjects who had been matched for age, gender, and body mass index with the AMI group were studied. We measured plasma adiponectin and CRP levels in all patients and examined the serial changes in plasma adiponectin and investigated the prognosis in consequence of the serial changes in plasma adiponectin in the patients with AMI.

Results: (Protocol 1): IMTmax ($P=0.02$) and CAD ($P=0.03$) providing an index of atheroma were determinants of adiponectin independent of glucose intolerance ($P=0.0001$), CRP ($P=0.0009$), BMI ($P=0.002$) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($P=0.02$), all of which have been significantly

associated with adiponectin ($r=0.38$). Adiponectin was not correlated with PWV providing an index of sclerosis. CRP, glucose intolerance and HDL cholesterol that correlated with adiponectin were inversely correlated with atheroma (IMTmax and CAD). CRP was negatively correlated with HDL cholesterol ($r=-0.24$, $P=0.0002$) and positively correlated with glucose intolerance ($r=0.15$, $P=0.01$). (Protocol 2): Plasma adiponectin levels in the patients with AMI on admission were significantly lower than those in the control subjects (8.1 ± 4.8 $\mu\text{g/mL}$ vs. 10.9 ± 5.5 $\mu\text{g/mL}$, $P=0.03$). The plasma adiponectin concentrations further declined at 24 hours (6.2 ± 3.6 $\mu\text{g/mL}$, $P=0.004$) and 72 hours (5.8 ± 3.4 $\mu\text{g/mL}$, $P=0.0001$) after admission and returned to the levels on admission at 7 days and 4 weeks. The reduction of plasma adiponectin concentrations significantly correlated with the plasma CRP level on admission. Low plasma adiponectin concentrations at 4 weeks were associated with the higher incidence of adverse cardiac events during the 2-year follow-up period ($P=0.03$).

Conclusion: In patients with CAD, adiponectin has a close relationship with CRP, IMTmax, CAD, HDL cholesterol and other established risk factors. CRP, glucose intolerance and HDL cholesterol are common mediators between adiponectin and atheromatous vascular changes, which are contrary to each other. The exacerbation of atherogenesis may be involved in a decrease of adiponectin through abnormal glyco- and lipid-metabolism by promoting inflammation. Furthermore, plasma adiponectin may contribute to repairing and protecting against the coronary ruptured plaque, which are involved in inflammation. Plasma adiponectin levels in the chronic phase may be useful for a marker of the future adverse cardiac events in the patients with AMI.

2. 発表論文リスト

関連論文

1. Sunao Kojima, Tohru Funahashi, Hidetomo Maruyoshi, Osamu Honda, Seigo Sugiyama, Hiroaki Kawano, Hirofumi Soejima, Shinzo Miyamoto, Jun Hokamaki, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Akira Kitagawa, Yuji Matsuzawa, Hisao Ogawa: Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thromb Res.* 2005;115:483-490.
2. Sunao Kojima, Tohru Funahashi, Shinzo Miyamoto, Hirofumi Soejima, Jun Hokamaki, Ichiro Kajiwara, Seigo Sugiyama, Michihiro Yoshimura, Kazuteru Fujimoto, Yuji Miyao, Hisakazu Suefuji, Akira Kitagawa, Noriyuki Ouchi, Shinji Kihara, Yuji Matsuzawa, Hisao Ogawa: The variation of plasma level of a novel, adipocyte-derived protein, adiponectin, in the patients with acute myocardial infarction. *Heart.* 2003;89:667-668.

その他の論文

1. Takashi Kudoh, Tomohiro Sakamoto, Shinzo Miyamoto, Kunihiro Matsui, Sunao Kojima, Seigo Sugiyama, Michihiro Yoshimura, Yukio Ozaki, Hisao Ogawa: Relation between platelet microaggregates and ankle brachial index in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Res.* 2006;117:263-269.
2. Shinzo Miyamoto, Hiroaki Kawano, Jun Hokamaki, Hirofumi Soejima, Sunao Kojima, Takashi Kudoh, Yasuhiro Nagayoshi, Seigo Sugiyama, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hajime Nakamura, Junji Yodoi, Hisao Ogawa: Increased plasma levels of thioredoxin in patients with glucose intolerance. *Internal Medicine.* 2005;44:1127-1132.
3. Masaharu Ishihara, Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Yujiro Asada, Chuwa Tei, Kazuo Kimura, Shunichi Miyazaki, Masahiro Sonoda, Kazufumi

- Tsuchihashi, Masakazu Yamagishi, Yoshihiko Ikeda, Mutsunori Shirai, Hisatoyo Hiraoka, Takeshi Inoue, Fumio Saito, Hisao Ogawa, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J.* 2005;150:814-820.
4. Hidetomo Maruyoshi, Sunao Kojima, Fumiyuki Otsuka, Tohru Funahashi, Koichi Kaikita, Seigo Sugiyama, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Iichiro Shimomura, Hisao Ogawa: Hypoadiponectinemia is associated with coronary artery spasm in men. *Circ J.* 2005;69:1154-1156.
 5. Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Masaharu Ishihara, Kazuo Kimura, Shunichi Miyazaki, Masakazu Yamagishi, Chuwa Tei, Hisatoyo Hiraoka, Masahiro Sonoda, Kazufumi Tsuchihashi, Nobuo Shimoyama, Takashi Honda, Yasuhiro Ogata, Kunihiko Matsui, Hisao Ogawa, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (The Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol.* 2005;96:489-495.
 6. Shinzo Miyamoto, Hiroaki Kawano, Takashi Kudoh, Hirofumi Soejima, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Hidetomo Maruyoshi, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Yukio Ozaki, Hisao Ogawa: Usefulness of preprocedural platelet aggregation to predict restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2005;96:71-73.
 7. Yasuhiro Nagayoshi, Kensuke Toyama, Hiroaki Kawano, Ikuo Misumi, Shinzo Miyamoto, Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hisao Ogawa: Platypnea-orthodeoxia syndrome combined with multiple congenital heart anomalies. *Intern Med.* 2005;44:453-457.
 8. Masami Kosuge, Kazuo Kimura, Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Masaharu Ishihara, Yujiro Asada, Chuwa Tei, Shunichi Miyazaki, Masahiro Sonoda, Kazufumi Tsuchihashi, Masakazu Yamagishi, Yoshihiko Ikeda, Mutsunori

- Shirai, Hisatoyo Hiraoka, Takeshi Inoue, Fumio Saito, Hisao Ogawa on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: Beneficial effect of preinfarction angina on in-hospital outcome is preserved in elderly patients undergoing coronary intervention for anterior acute myocardial infarction. *Circ J.* 2005;69:630-635.
9. Masami Kosuge, Kazuo Kimura, Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Kunihiro Matsui, Masaharu Ishihara, Yujiro Asada, Chuwa Tei, Shunichi Miyazaki, Masahiro Sonoda, Kazufumi Tsuchihashi, Masakazu Yamagishi, Yoshihiko Ikeda, Mutsunori Shirai, Hisatoyo Hiraoka, Takeshi Inoue, Fumio Saito, Hisao Ogawa on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J.* 2005;69:375-379.
 10. Hidetomo Maruyoshi, Kensuke Toyama, Sunao Kojima, Hiroaki Kawano, Norihisa Ogata, Shinzo Miyamoto, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hisao Ogawa: Sensorineural Hearing loss combined with Takayasu's arteritis. *Intern Med.* 2005;44:124-128.
 11. Jun Hokamaki, Hiroaki Kawano, Hirofumi Soejima, Shinzo Miyamoto, Ichiro Kajiwara, Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Seigo Sugiyama, Michihiro Yoshimura, Hajime Nakamura, Junji Yodoi, Hisao Ogawa: Plasma thioredoxin levels in patients with unstable angina. *Int J Cardiol.* 2005;99:225-231.
 12. Yasuhiro Nagayoshi, Hiroaki Kawano, Jun Hokamaki, Shinzo Miyamoto, Sunao Kojima, Hideki Shimomura, Kenichi Tsujita, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hisao Ogawa: Urinary 8-hydroxy-2' deoxyguanosine levels increase after reperfusion in acute myocardial infarction and may predict subsequent cardiac events. *Am J Cardiol.* 2005;95:514-517.
 13. Sunao Kojima, Naoharu Iwai, Naomi Tago, Koh Ono, Kazuomi Ohmi, Gozoh Tsujimoto, Shunichi Miyazaki, Hiroshi Nonogi, Yoichi Goto: p53Arg72Pro

- polymorphism of tumor suppressor protein is associated with luminal narrowing after coronary stent placement. *Heart*. 2004;90:1069–1070.
14. Sunao Kojima, Taishi Nakamura, Seigo Sugiyama, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Toshiaki Arima, Ryusuke Suzuki, Michio Kawasuji, Hisao Ogawa: Cardiac displacement with a congenital complete left-sided pericardial defect in a patient with exertional angina pectoris. *Angiology*. 2004;55:445–449.
 15. Jun Hokamaki, Hiroaki Kawano, Michihiro Yoshimura, Hirofumi Soejima, Shinzo Miyamoto, Ichiro Kajiwara, Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Seigo Sugiyama, Nobutaka Hirai, Hideki Shimomura, Yasuhiro Nagayoshi, Kenichi Tsujita, Izuru Shioji, Shinya Sasaki, Hisao Ogawa. Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1880–1885.
 16. Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Masaharu Ishihara, Kazuo Kimura, Shunichi Miyazaki, Chuwa Tei, Hisatoyo Hiraoka, Masahiro Sonoda, Kazufumi Tsuchihashi, Masakazu Yamagishi, Takeshi Inoue, Yujiro Asada, Yoshihiko Ikeda, Mutsunori Shirai, Hisao Ogawa on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med*. 2004;36:153–160.
 17. Hidetomo Maruyoshi, Sunao Kojima, Tohru Funahashi, Shinzo Miyamoto, Jun Hokamaki, Hirofumi Soejima, Tomohiro Sakamoto, Hiroaki Kawano, Michihiro Yoshimura, Akira Kitagawa, Yuji Matsuzawa, Hisao Ogawa: Adiponectin is inversely related to plasminogen activator inhibitor type 1 in patients with stable exertional angina. *Thromb Haemost*. 2004;91:1026–1030.
 18. Osamu Honda, Seigo Sugiyama, Kiyotaka Kugiyama, Hironobu Fukushima, Shinichi Nakamura, Shunichi Koide, Sunao Kojima, Nobutaka Hirai, Hiroaki

- Kawano, Hirofumi Soejima, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hisao Ogawa: Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1177-1184.
19. Hirofumi Soejima, Shinzo Miyamoto, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Tomoko Tanaka, Hiroaki Kawano, Seigo Sugiyama, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hideki Kishikawa, Hisao Ogawa: Coronary spastic angina in patients with connective tissue disease. *Circ J.* 2004;68:367-370.
20. Tomohiro Sakamoto, Koichi Kaikita, Shinzo Miyamoto, Sunao Kojima, Seigo Sugiyama, Michihiro Yoshimura, Hisao Ogawa: Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2004;68:232-235.
21. Hirofumi Soejima, Hisakazu Suefuji, Shinzo Miyamoto, Ichiro Kajiwara, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Hajime Nakamura, Junichi Yodoi, Hisao Ogawa: Increased plasma thioredoxin in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology.* 2003;26:583-587.
22. Masami Kosuge, Kazuo Kimura, Sunao Kojima, Tomohiro Sakamoto, Masaharu Ishihara, Yujiro Asada, Chuwa Tei, Shunichi Miyazaki, Masahiro Sonoda, Kazufumi Tsuchihashi, Masakazu Yamagishi, Yoshihiko Ikeda, Mutsunori Shirai, Hisatoyo Hiraoka, Takeshi Inoue, Fumio Saito, Hisao Ogawa, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: Effects of preinfarction angina pectoris on infarct size and in-hospital mortality after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:840-843.
23. Shinzo Miyamoto, Tomohiro Sakamoto, Hirofumi Soejima, Hideki Shimomura, Ichiro Kajiwara, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Seigo Sugiyama, Michihiro Yoshimura, Yukio Ozaki, Hajime Nakamura, Junji Yodoi, Hisao Ogawa: Plasma

- thioredoxin levels and platelet aggregability in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;146:465-471.
24. Hiroaki Kawano, Hirofumi Yasue, toshiaki Yoshida, Hironobu Fukushima, Shinzo Miyamoto, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Hajime Nakamura, Junji Yodoi, Hisao Ogawa: Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41:346-353.
25. Hirofumi Soejima, Atsushi Irie, Shinzo Miyamoto, Ichiro Kajiwara, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Yasuharu Nishimura, Hisao Ogawa: The preference to a th1-type response in patients with coronary spastic angina. *Circulation.* 2003;107:2196-2200.
26. Shinzo Miyamoto, Hiroaki Kawano, Tomohiro Sakamoto, Hirofumi Soejima, Ichiro Kajiwara, Hideki Shimomura, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Seigo Sugiyama, Nobutaka Hirai, Michihiro Yoshimura, Yukio Ozaki, Hisao Ogawa: Formation of platelet microaggregates correlates with adverse clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Thrombosis and Haemostasis.* 2003;89:681-686.
27. Hirofumi Soejima, Hisao Ogawa, Tomohiro Sakamoto, Shinzo Miyamoto, Ichiro Kajiwara, Sunao Kojima, Jun Hokamaki, Seigo Sugiyama, Michihiro Yoshimura, Hisakazu Suefuji, Yuji Miyao, Kazuteru Fujimoto, Hiroo Miyagi, Hideki Kishikawa: Increased serum matrix metalloproteinase level predicts advanced left-ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction *Circulation Journal.* 2003;67:301-304.
28. Shuichi Takagi, Naoharu Iwai, Ryoko Yamauchi, Sunao Kojima, Shinji Yasuno, Takeshi Baba, Masahiro Terashima, Yoshiaki Tsutsumi, Shoji Suzuki, Isao Morii, Sotaro Hanai, Koh Ono, Shunroku Baba, Hitonobu Tomoike, Atsushi Kawamura, Shunichi Miyazaki, Hiroshi Nonogi, Yoichi Goto: Aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for myocardial infarction in Japanese

- men. *Hypertens Res.* 2002;25:677-681.
29. Satoshi Yasuda, Masahiko Kanna, Satoru Sakuragi, Sunao Kojima, Yasuhide Nakayama, Shunichi Miyazaki, Takehisa Matsuda, Kenji Kangawa, Hiroshi Nonogi: Local delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide, an endogenous vascular modulator, inhibits neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:784-788.
30. Noritoshi Nagaya, Yoichi Goto, Toru Satoh, Hitoshi Sumida, Sunao Kojima, Kunio Miyatake, Kenji Kangawa: Intravenous adrenomedullin in myocardial function and energy metabolism in patients after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:754-760.
31. 小島 淳, 後藤葉一, 高木修一, 宮崎俊一, 野々木宏, 岩井直温. 遺伝子解析による冠動脈ステント内狭小化に関する新しい危険因子の検討. *内科専門医会誌* 14:416-423, 2002.
32. Sunao Kojima, Hiroshi Nonogi, Isao Morii, Hitoshi Sumida, Yasuo Sutani, Satoshi Yasuda, Satoshi Daikoku, Yoichi Goto, Shunichi Miyazaki: Is inflammation related to the clinical severity of unstable angina? *Jpn Circ J.* 2001;65:414-418.
33. 小島 淳. 急性冠症候群におけるC反応性蛋白(CRP)の臨床的意義. *日本臨床検査自動化学会会誌* 26:78-81, 2001.
34. Sunao Kojima, Naoaki Iwai, Yoichi Goto, Hajime Horie, Masahiko Kinoshita, Hiroshi Nonogi: Role of a p53 polymorphism in luminal narrowing after balloon coronary angioplasty. *Atherosclerosis.* 2000;151:585-586.
35. Sunao Kojima, Hiroshi Nonogi, Yuji Miyao, Shunichi Miyazaki, Yoichi Goto, Akira Itoh, Satoshi Daikoku, Takahiro Matsumoto, Isao Morii, Chikao Yutani: Is preinfarction angina related to the presence or absence of coronary plaque rupture? *Heart.* 2000;83:64-68.
36. Sunao Kojima, Naoaki Yamada, Yoichi Goto: Diagnosis of constrictive

pericarditis by tagged cine magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*.
1999;341:373-374.

3. 謝辞

本研究を行うにあたり、全面的に御支援下さいました熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学 小川久雄教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究において直接御指導をいただきました大阪大学大学院医学研究科分子制御内科学講座 船橋徹講師をはじめ多くの先生方に深く感謝いたします。

4. 略語一覽

ABPI: ankle/brachial pressure index
AMI: acute myocardial infarction
baPWV: brachial and ankle pulse wave velocity
BMI: body mass index
CAD: coronary artery disease
CRP: C-reactive protein
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
FGF: fibroblast growth factor
HDL: high-density lipoprotein
ICAM: intercellular adhesion molecule
IL: interleukin
IMT: intima-media thickness
LDL: low-density lipoprotein
MCP: monocyte chemoattractant protein
PAI: plasminogen activator inhibitor
PDGF: platelet-derived growth factor
TNF: tumor necrosis factor
VCAM: vascular cell adhesion molecule
WBC: white blood cell

5. 研究の背景と目的

脂肪組織の過剰な蓄積として定義される肥満は、先進国においては心血管病の重要な危険因子の一つである(1, 2)。慣習的に脂肪組織はエネルギーの蓄積臓器として考えられてきたが、最近の研究では脂肪組織はレプチンや腫瘍壊死因子 α (TNF- α) やプラスミノゲン活性化抑制因子タイプ1 (PAI-1) といったさまざまな生理活性物質を産生しており、これらが血管の損傷や炎症の過程に関与していることが判ってきた(3-6) (図 11-1)。アテローム性動脈硬化とは動脈壁における脂肪変性(アテローム)と血管の硬化(スティフネス)の組み合わせである(7)。アテロームは血管の狭窄や閉塞をきたし、末梢の器官への血流障害をもたらす脂質豊富なプラークで、高コレステロール血症と密接に関連しており(8, 9)、脂質低下療法はプラークの進展を抑制することが知られている(10)。これに対し、冠動脈疾患におけるスティフネスの虚血に対する影響は明らかではなく、スティフネスだけで末梢の器官が障害をうけるというエビデンスがないためにこれまでほとんど注意を払われることはなかった。さらに、冠動脈におけるスティフネスは年齢や血圧、糖尿病や腎機能といったさまざまな要因によって影響を及ぼされ、またスティフネスと同時にアテロームも存在することが多いことから、相対的にスティフネスのみを評価することは困難であった(8, 11-14)。しかし高解像度の超音波装置の開発によって、非侵襲的に頸動脈壁の局所的なプラークの構造的な変化をとらえることが容易になった。これはアテロームの指標である頸動脈内膜中膜肥厚(IMT)として測定される(13)。また、心音図や心電図、両側の上腕と足首の脈波を用いて同時にモニターすることで、上腕足首脈波伝達速度(baPWV)を容易に測定できるようになった(15)。動脈の拡張の程度はスティフネスの指標であり、機能的な変化を示す脈波伝達速度によって評価できるようになった(16)。

最近のアテローム性動脈硬化の分子学的な進展機序は以下のように考えられている。修飾(酸化や糖化)された低比重リポ蛋白(LDL)が内膜に蓄積するとサイトカインが生成され、白血球に結合する接着分子である血管細胞接着分子1

(VCAM-1) や細胞間接着分子 1 (ICAM-1)、白血球の内膜への遊走を促進する単球遊走刺激因子 1 (MCP-1) などの発現を増加させる。これによって動脈壁に入った単球はマクロファージコロニー刺激因子に刺激されスカベンジャー受容体が発現し、受容体を介して修飾を受けた LDL を貪食して泡沫細胞となる。泡沫細胞は血小板由来増殖因子(PDGF)の産生により中膜から内膜へ平滑筋細胞が遊走され、TNF- α や線維芽細胞増殖因子 (FGF)、形質転換増殖因子 β などを放出して平滑筋細胞の増殖を調節し細胞外マトリックスを形成する蛋白を産生する。細胞外マトリックスの産生によってアテローム性プラークへ蓄積を促し線維化が進む一方で、しばしば平滑筋細胞のアポトーシスがおこる。一部石灰化もおこるが、死んだ細胞やその破片、泡沫細胞を含む豊富な脂質コアを囲んだ相対的に細胞が少ない線維性被膜が形成され、線維性プラークが形成される (17) (図 11-2)。このようにアテローム性動脈硬化の病態進展には炎症が関与しており、アテロームの形成が慢性の炎症反応からおこってくるという仮説が支持されるようになった(18)。さらにプラークによっては突然破裂し、プラーク上に血栓が形成され急激に心筋虚血を呈することで急性心筋梗塞症や不安定狭心症、心臓突然死といった急性冠症候群を引きおこす機序が現在理解されている。このような破裂しやすいプラークは不安定プラークと呼ばれ、線維性被膜部分が薄く豊富な脂質コアと炎症性細胞 (マクロファージと T 細胞) の存在が特徴である。プラーク内の慢性炎症により産生された T 細胞由来の γ -インターフェロンは平滑筋細胞のコラーゲン産生を抑制して、プラーク破裂を阻止するための線維性被膜の維持や修復能力を阻害するだけでなくマクロファージを活性化する。また、プラークが隣接する正常部につながる辺縁部 (肩状部) にマクロファージが存在し、マトリックスメタロプロテイナーゼを放出してコラーゲンやエラスチンを分解して線維性被膜を脆弱化し、最終的に破裂しやすくなると考えられている (17)。

このような進行中の炎症の状態を把握するために臨床的に容易に測定できるものとして C 反応性蛋白 (CRP) と白血球 (WBC) がある。CRP は、組織に傷害がおこると活性化された単球やマクロファージより分泌されるインターロイキン 6 を介して肝臓より産生される急性期反応物質である。WBC は炎症に対する細胞応

答の指標として客観的に評価できるマーカーと考えられる。我々は以前、直接の死因が急性心筋梗塞症（AMI）である患者を病理解剖し、冠動脈プラークの性状も含めて検討したが、プラーク破裂を認めた患者の急性期の WBC 数は明らかに高値であることや（19）（図 11-3）、不安定狭心症患者において冠動脈プラーク破裂の関与が強いと考えられる Braunwald 分類クラス IIIB では、急性期の WBC 数や CRP レベルは高値であったことを報告した（20）（図 11-4）。また、CRP は急性冠症候群の発症リスクを反映するマーカーとなることが報告されており（21-23）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）による冠動脈イベントの抑制効果において CRP レベルの有意な低下を認めている（24, 25）。以上より炎症マーカーは冠動脈プラークの性状を反映している可能性があるとし唆される。

動脈硬化性心血管病発症の予防を強化するために、従来欧米で最も大きなりスクファクターとして取り上げられてきたのは高コレステロール血症である。特に高 LDL コレステロール血症が動脈硬化の強いリスクファクターであることは世界的にもコンセンサスが得られており、動脈硬化の成因は上記のように分子レベルで解明され、さらに治療もスタチンの開発によって確立されてきた。しかし、動脈硬化性疾患は必ずしもすべてが高コレステロール血症で発症するわけではない。厚生労働省循環器病研究委託費研究班 14 公-4（班長：熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学教授 小川久雄）では、全国 35 施設における 2001 年 1 月から 2003 年 12 月までの 3 年間において、AMI 発症から 48 時間以内に入院した連続 5,325 症例を対象に行った後ろ向き研究の結果、冠危険因子を有する割合は高血圧 57%、糖尿病 32%、高脂血症 34%、喫煙 47%、肥満 30%であった。日本人に高血圧症が多いことは周知の事実であるが、AMI を発症した患者において高脂血症は糖尿病や肥満と同様に 30%程度である。また、別の報告では日本人において高中性脂肪血症、耐糖能異常、高血圧、肥満のうち 3 個以上合併した場合の虚血性心疾患発症の危険率がコントロールの 30 倍にも達することが判明している（26）。つまり日本人の場合、複数のリスクが集積する病態が動脈硬化性疾患の発症に大きく関与していることが確認され、マルチプルリスクファクターの病態を把握する重要性が高まっており、最近日本におけるメタボリックシンドロームの診断基

準が発表された (27)。メタボリックシンドロームの病態は多元的であつそれぞれが接続しながら悪循環により病態を重症化していくが、動脈硬化の発症要因としてインスリン抵抗性の役割が大きく関与しており、その上流には内臓脂肪蓄積が存在することが明らかとなってきた。

脂肪細胞からはレプチンや TNF- α 、PAI-1、レジスチンなどの生理活性物質が分泌されており総称してアディポサイトカインと呼ばれているが、その中でもヒト脂肪組織遺伝子ライブラリーに高頻度に出現し、脂肪組織特異的に発現した遺伝子 adipose most abundant gene transcript 1 (apM1) の産物で、244 アミノ酸からなる新規分泌蛋白であるアディポネクチン (28) に我々は注目した。アディポネクチンはヒト血漿に 5~10 μ g/mL と豊富に存在する脂肪細胞由来で可溶性の防御コラーゲンである (3, 28, 29)。基礎的研究では、アディポネクチンは、単球が内皮細胞に接着するために必要な VCAM-1、ICAM-1、E-セレクトインといった接着分子の発現を抑制する (1)。アディポネクチンは障害をうけた血管の内皮下に侵入することが確認されており (30)、マクロファージから産生されるサイトカインの分泌を抑制し (1)、クラス A マクロファージスカベンジャー受容体に直接作用してマクロファージの泡沫化を抑制する (31)。またアディポネクチンは PDGF や FGF を抑制することで平滑筋細胞の増殖や遊走を抑制する (32)。つまり、アディポネクチンは内皮細胞における炎症反応や、単球・マクロファージの活性化およびマクロファージの泡沫化、平滑筋細胞の増殖や遊走の調整を行い、結果として動脈硬化の進展を抑制する保護的な作用を持っていると考えられる (図 11-5)。よってアディポネクチンは心血管病と関連性が深いメタボリックシンドロームの病態を反映する代表的な物質であると考えられる。

臨床的には、男性や肥満者の血漿アディポネクチンレベルは低下しており (1, 2, 29)、冠動脈硬化症 (CAD) の患者においても肥満指数をマッチさせたコントロールと比較し血漿アディポネクチンレベルは低下している (1) ことから大変興味深い動態を示すことがわかっているが、アディポネクチンが血管の炎症性変化と考えられる動脈硬化と具体的にどのように結びついているのかこれまでに検討されたものはない。また急性冠症候群におけるアディポネクチンの役割や予後

についても臨床的な報告はない。我々は安定した CAD 患者を対象に、血管の構造的変化（アテローム）および機能的変化（スティフネス）とアディポネクチンの関連について検討し、さらに AMI 患者を対象にアディポネクチンの経時的変化を観察し、予後との関連について検討することで、虚血性心疾患における臨床的なアディポネクチンの意義を考察することが本研究の目的である。

6. 研究方法

6-1. プロトコール1 (CADにおけるアディポネクチンの役割)

6-1-1. 対象

診断のために心臓カテーテル検査を施行した 250 名（男性 164 名、女性 86 名、平均年齢 68 ± 9 歳 [40–89 歳]）が対象である。CAD 群は冠動脈造影で狭窄度 50%以上の狭窄を有する 142 名から構成される。コントロール群は CAD 群と年齢、性、肥満指数 (BMI) でマッチされた 108 名から構成され、冠動脈造影上 25%未満の狭窄を有するものと定義する。降圧薬を内服している患者またはベースラインの血圧が 140/90 mmHg 以上の患者は高血圧とした。耐糖能異常と糖尿病は世界保健機構の基準 (33) に従って診断され、これらの患者はすべて耐糖能異常と定義した。すべての患者においてチアゾリジン系薬剤は内服されておらず、心房細動や閉塞性動脈硬化症 (足関節上腕血圧比 [ABPI] ≤ 0.90)、炎症性疾患 (膠原病、肝疾患、悪性腫瘍、敗血症、関節炎など) を有する患者は除外した。

6-1-2. 採血・血漿アディポネクチンと高感度 CRP レベルの測定

すべての患者は 12 時間以上の空腹状態で、冠動脈造影時にヘパリン投与前に大腿静脈に刺入したシースから採血を行った。採血により総コレステロール、中性脂肪、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール、アポ蛋白レベルを測定した。また、血漿アディポネクチンは ELISA 法で (29)、血漿 CRP は臨床的に確立された高感度分析法を用いて測定した (Dade-Behring, Marburg, Germany) (34)。

6-1-3. 頸動脈血管超音波による評価と血管の構造的 (アテローム) 変化 (図 11-6)

すべての患者は 11.0-MHz リニアアレイトランスデューサー (SONOS 5500, Philips, Amsterdam, The Netherlands) を用いて頸動脈血管超音波が施行された。頸動脈血管超音波は患者の情報について全く知らされていない同一のオペレーターによって施行された。総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈の超音波画像は、アテロ

アテローム性動脈硬化領域を観察するために前斜位、側面、後斜位からのアプローチで検出した。左右頸動脈の縦断画像より IMT（血管腔と内膜の境界面から中膜と外膜の境界面までの距離）を決定した。アテローム性プラークは部分的に血管壁から血管内へ突出した局在性の IMT 領域とし、最大 IMT は頸動脈において最も厚いものと定義した。

6-1-4. 自動脈波分析装置による血管の機能的（スティフネス）変化（図 11-7）

我々は、両側の baPWV、ABPI、心電図、心音を同時に記録できる自動脈波分析装置（form PWV/ABI; Colin, Komaki, Japan）を用いて測定した（15, 16）。臥位になった患者の両手首に心電図の電極を付け、心音を聴取するためのマイクロフォンを胸骨左縁に置き、血圧測定のためのマンシェットを両側の上腕と足首に巻いた。上腕と足首の脈波は自動解析と質の調整のために 10 秒のサンプリング時間間に記憶された。上腕と足首の脈波のウェーブフロントの時間差が上腕と足首の時間差（ ΔT_{ba} ）として定義された。baPWV のサンプリングポイント間の距離は患者の身長から自動的に計算された。胸骨上切痕から上腕までの長さ（ L_b ）は以下の式を用いて計算された（ $L_b = 0.2195 \times \text{患者身長 [cm]} - 2.0734$ ）。胸骨上切痕から足首までの長さ（ L_a ）は以下の式を用いて計算された（ $L_a = 0.8129 \times \text{患者身長 [cm]} - 12.328$ ）。baPWV は $(L_a - L_b) / \Delta T_{ba}$ の式で計算された。すべての患者の baPWV は少なくとも 5 分の安静後に測定された。この装置の妥当性と有効性については圧マンノメーターによるカテーテルチップを用いて測定された頸大腿脈波伝達速度と比較し同等であった（15）。

我々の研究において、CAD と最大 IMT を構造的（アテローム）変化、両側 baPWV を機能的（スティフネス）変化と定義した。baPWV は血漿アディポネクチンレベルとの相関の程度を検討するために両側 baPWV の平均値を用いた。

6-1-5. 統計学的解析

すべての結果は、平均値 ± 標準偏差（mean ± SD）で表記した。名義変数に関しては χ^2 テストで解析した。2 グループ間の連続変数に関する比較は一元配置分

散分析法 (one-way ANOVA) で行った。変数間の相関については、ピアソンの相関係数を用いた。また、独立した変数を決定するために多変量解析を行った。P 値 0.05 未満を統計学的に有意と判定した。

6-2. プロトコール 2 (AMI におけるアディポネクチンの役割)

6-2-1. 対象

AMI 発症から 6 時間以内に入院した連続 34 人 (男性 25 名、女性 9 名、平均年齢 66 ± 13 歳 [45–88 歳]) が対象である。患者は AMI と診断された後、直ちに緊急冠動脈血栓溶解療法または冠動脈インターベンションを施行され、梗塞責任冠動脈の再灌流に成功している。安静時または軽労作時の非典型的な胸痛があり冠動脈造影上狭窄度が 25% 未満で冠攣縮を生じなかった 35 名をコントロールとした。コントロール群は AMI 群と年齢、性、BMI でマッチされた症例より構成されている。すべての患者においてチアゾリジン系薬剤は内服されておらず、虚血性心疾患以外に炎症性疾患 (膠原病、肝疾患、悪性腫瘍、敗血症、関節炎など) を有する患者は除外した。

6-2-2. 採血・血漿アディポネクチンと高感度 CRP レベルの測定

AMI 患者では、血漿アディポネクチンと CRP を測定するために、入院後直ちに採血を行った。また、血漿アディポネクチンを経時的に計測するために、発症から 24 時間後、3 日後、7 日後、4 週間後の早朝にも前肘静脈より採血を行った。コントロール症例も血漿アディポネクチンと CRP を測定するために、冠動脈造影時に採血を行った。血漿アディポネクチンは ELISA 法で (29)、血漿 CRP は臨床的に確立された高感度分析法を用いて測定した (Dade-Behring, Marburg, Germany) (34)。

6-2-3. AMI 患者の予後

退院後の心血管イベントを調査するために AMI すべての患者を外来で経過観察した。心血管イベントは、心死亡、再梗塞、不安定狭心症、虚血性心不全、再インターベンションと定義した。

6-2-4. 統計学的解析

すべての結果は、平均値±標準偏差 (mean±SD) で表記した。名義変数に関しては χ^2 テストで解析した。2 グループ間の連続変数に関する比較は一元配置分散分析法 (One-way ANOVA) で行った。経時的な連続変数に関する比較は反復測定分散分析法 (Repeated measures ANOVA) で行った。変数間の相関については、ピアソンの相関係数を用いた。P 値 0.05 未満を統計学的に有意と判定した。

6. 研究結果

7-1-1. プロトコール1 (CADにおけるアディポネクチンの役割)

7-1-1. 患者背景

患者背景を表 10-1 に示す。脈圧、耐糖能異常、HDL コレステロールは CAD 群とコントロール群の 2 群間で有意差が認められた。コントロール群と比べ CAD 群では、血漿 CRP レベルは有意に高く、アディポネクチンレベルは有意に低かった。また、CAD 群はコントロール群に比べ最大 IMT と両側 baPWV が有意に高かった (表 10-2)。

7-1-2. 血漿アディポネクチンと他のパラメーターとの相関

血漿アディポネクチンとアテローム性動脈硬化性変化やその他の冠危険因子との相関関係を表 10-3 に示す。血漿アディポネクチンレベルは耐糖能異常、空腹時血糖、ヘモグロビン A_{1c}、中性脂肪、アポ蛋白 B、C-II、BMI、CRP だけでなく血管のアテローム変化である CAD と最大 IMT とともに逆相関を示し、HDL コレステロールとアポ蛋白 A-I とは正の相関を示した。血漿アディポネクチンレベルは女性で高値であることから、性差によっても影響を受けることが判明した。血漿アディポネクチンレベルは血管のスティフネス変化である PWV とは相関が認められなかった。CAD グループで血漿アディポネクチンは低値であり、病変枝数が増えるに従ってアディポネクチンレベルも低下した (0 枝病変 : 9.1 ± 5.2 μ g/mL、1 枝病変 : 6.6 ± 3.4 μ g/mL、2 枝病変 : 5.1 ± 2.9 μ g/mL、3 枝病変 : 4.7 ± 2.4 μ g/mL) (図 11-8)。

血漿アディポネクチンレベルと相関する種々の生化学的マーカーについて多変量解析を行った結果が表 10-4 である。アディポネクチンと相関する独立した因子は、耐糖能異常、CRP、BMI、HDL コレステロール、最大 IMT、CAD であった。

次に、我々は血管のアテローム変化とアディポネクチンと密接に関連する臨床的パラメーターについて検討した。アディポネクチンと負の相関関係にある

CRP、耐糖能異常はアテローム変化とは正の相関を、アディポネクチンと正の相関関係にある HDL コレステロールはアテローム変化とは負の相関を示した(表 10-5)。また、CRP は HDL コレステロールと負の相関を(相関係数: -0.24、P 値: 0.0002)、耐糖能異常とは正の相関を示した(相関係数: 0.15、P 値: 0.01)。

7-2-2. プロトコール 2 (AMI におけるアディポネクチンの役割)

7-2-1. 患者背景

AMI 群とコントロール群の 2 群間において、年齢、性、高血圧、糖尿病、総コレステロール、中性脂肪、喫煙に関して有意差は見られなかったが、HDL コレステロールは AMI のほうが有意に低値であった。AMI 発症後の血漿アディポネクチンレベルはコントロールと比べ有意に低値であった。性差や糖尿病、BMI については 2 群間で差は見られなかった。AMI 発症後の血漿 CRP レベルはコントロールと比べ有意に高値であった(表 10-6)。表 10-7 は AMI 患者背景を示す。入院時の採血は AMI 発症から 2.7 ± 1.8 時間であった。15 人は梗塞前狭心症があったが、19 人は認められなかった。AMI 患者は急性期に冠動脈造影にて血栓溶解療法や冠動脈インターベンションが施行され、全患者とも再灌流に成功(TIMI 分類(35) グレード 3) した。

7-2-2. 血漿アディポネクチンの経時的変化と CRP との相関

AMI 患者の入院後の血漿アディポネクチンレベルの経時的変化を検討した。血漿アディポネクチンレベルは入院後 (8.1 ± 4.8 $\mu\text{g/mL}$) と比べ 24 時間後 (6.2 ± 3.6 $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.01$)、72 時間後 (5.8 ± 3.4 $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.01$) は有意に低下していたが、7 日後 (7.5 ± 4.1 $\mu\text{g/mL}$) と 4 週間後 (7.2 ± 4.1 $\mu\text{g/mL}$) には入院時のレベル近くまで回復していた(図 11-9)。続いて血漿 CRP についても検討したところ、4 週間後と入院時の血漿アディポネクチンの差と入院時の血漿 CRP との間に有意な負の相関が認められた ($r = -0.594$, $P = 0.0001$) (図 11-10)。

7-2-3. 血漿アディポネクチンと AMI 患者の予後

AMI 患者は全員、退院後は外来で経過観察が行われた。平均観察期間は 26 ± 15 か月（6～54 か月）であった。心血管イベントをおこしたのは 11 例（心臓死 0 例、再梗塞 1 例、不安定狭心症 3 例、虚血性心不全 1 例、再インターベンション 6 例）であった。コントロール群の血漿アディポネクチンレベルが $10.9 \mu\text{g/mL}$ であったため、AMI 患者の 4 週間後の血漿アディポネクチンレベルにおいて $10.9 \mu\text{g/mL}$ 未満を低アディポネクチン群、 $10.9 \mu\text{g/mL}$ 以上を高アディポネクチン群とした場合、低値群で有意にイベント発症が多く認められた（表 10-8）。

8. 考察

本研究では、冠動脈硬化症および急性心筋梗塞症における血漿アディポネクチンレベルの動態からその臨床的役割を検討した。

安定プラークの存在が示唆される安定した CAD では、これまでの研究 (2, 29) と同様に男性、冠動脈疾患、肥満、糖尿病、高中性脂肪血症では血漿アディポネクチンレベルは低下し、正常または高値の HDL コレステロールでは高いことを示した。Weyer らは血漿アディポネクチンレベルは糖尿病のみならず耐糖能異常でも低下していることを示した (36)。これらの結果をもとに、本研究では世界保健機構の診断基準による耐糖能異常と糖尿病をまとめて耐糖能異常として扱った。表 10-3 の相関係数を見ると、アディポネクチンとの関係は必ずしも強いものではないと思われるが、これまでの報告を調べると相関係数は我々の結果ほど高いものではなく、アディポネクチンが多くの臨床的パラメーターと関係していることを示唆するものである (2, 29, 37)。

低 HDL コレステロール血症は冠動脈疾患の主要な独立した危険因子である (38, 39)。HDL コレステロールが血漿アディポネクチンレベルの独立した決定因子であるという我々の結果は、アテロームの進展に重要な役割を果たすのかもしれない。アディポネクチンと脂質代謝異常との関係に関するメカニズムは現在わかっていないが、一方では肥満したマウスにアディポネクチンを投与すると、インスリン感受性が改善され筋肉や肝臓における中性脂肪の量が減少することが報告されている (40, 41)。しかし我々の研究では、中性脂肪よりも HDL コレステロールと密接に相関しており、今後、アディポネクチンが脂質代謝異常に関する効果や HDL コレステロールの代謝によっていかにアテローム形成に影響を及ぼすのかを明らかにする必要があると思われる。

動物実験では、アディポネクチンが新生内膜の増殖を抑制する可能性があることが知られている (30, 40)。またアポ蛋白 E 欠損マウスにおけるアテロームの進展を血漿アディポネクチンが有意に抑制したことも報告されている (42)。本研究で認められたようにアディポネクチンが最大 IMT や冠動脈プラークと関連し

ている理由の一つとして、アディポネクチンがアテロームを標的とするため、その結果循環血漿中のアディポネクチンが消費される結果となると考えられる。もう一つの可能性として、低アディポネクチン血症がアテローム形成や進展を促進させているのかもしれない。我々は以前、アディポネクチンが PAI-1 と逆相関することや、PAI-1 が冠動脈の最大 IMT と相関することを報告した (43, 44)。よって、アディポネクチンは PAI-1 を介して血管のアテローム変化に深く関わっている可能性がある。

内皮障害や脂肪の多い泡沫細胞を含有する動脈における構造的変化は特に炎症が関与しており、アディポネクチンによって調整されることが知られている (31, 45)。また弾性動脈の力学的な性状についても、血管平滑筋細胞の増殖や遊走のような機能的変化をアディポネクチンが抑制することが報告されている (32)。よってアディポネクチンがアテロームやスティフネスといった動脈硬化性変化とともに修復する可能性がある。本研究により、ヒトにおいてアディポネクチンはスティフネスよりアテロームと関連しており、一方ではアディポネクチンは血漿 CRP レベルと相関することが示された。CRP の mRNA はヒト脂肪組織で発現し、CRP mRNA とアディポネクチンの mRNA レベルは逆相関することが報告されている (37) (図 11-11)。完全に相反する立場にあるアディポネクチンとアテロームの間には耐糖能異常や HDL コレステロールだけでなく CRP も共通のメディエーターになりうることを我々は臨床的に証明した。さらに、CRP は HDL コレステロールと逆相関し、耐糖能異常と正相関した。以上より、アテロームの進行は直接のアディポネクチン減少による作用以外に、アディポネクチンが減少することで糖・脂質代謝異常を介して炎症を促進させていることと関係しているのかもしれない (図 11-12)。

また我々は不安定プラークの代表である AMI において、アディポネクチンの動態を検討した。コントロールに比べ AMI 入院時のアディポネクチンは低値であることから、AMI 発症前から炎症反応が促進し、プラークの破裂を助長し冠動脈血栓を生じたと考えられる (46)。アディポネクチンは、内膜が損傷した血管の内膜下に集積しているのが認められ、損なわれていない正常血管では全く見られ

ない (30, 31) ことから、発症後 24 時間、72 時間でさらにアディポネクチンレベルは低下しているのは、循環している血中のアディポネクチンが、破裂したプラークを標的とし消費されたためと考えられる。アディポネクチンは TNF- α によって誘発される Nuclear transcription factor-kappaB (NF- κ B) 経路を介して、ヒト動脈硬化病変で見られる VCAM-1 や E-selectin、ICAM-1 の発現を抑制する (1, 45) (図 11-13)。またアディポネクチンはヒト単球マクロファージや泡沫細胞の形成も抑制する (1, 31)。一方、急性冠症候群において、内膜の損傷ならびにサイトカインやケモカイン、マトロプロテイナーゼなどを分泌する活性化した単球由来のマクロファージが冠動脈プラークの破裂部分に観察される (9, 47-49)。よってアディポネクチンは血管壁における炎症過程に影響を及ぼす可能性がある (図 11-14)。

CRP は急性反応物質として一般的に使用される非特異的な炎症マーカーである。血漿 CRP レベルは心筋壊死を伴わない冠動脈プラークの炎症の程度と相関することが報告されている (50, 51)。インターロイキン 6 に反応して肝臓で CRP が合成されるのに少なくとも 6 時間は要すること (52) を考慮すると、本研究における AMI 入院時の血漿 CRP レベルは AMI 発症前の冠動脈プラークの炎症状態を反映すると考えられる。心筋梗塞患者における経時的な血漿アディポネクチンレベルの減少の程度は、AMI 発症直後の血漿 CRP レベルと有意に相関していた。これは冠動脈の脆弱なプラークにおける強い炎症反応が血漿アディポネクチン量を減少させたのかもしれない。さらに血漿アディポネクチンレベルが減少すれば炎症が促進することから悪循環につながる可能性がある。この点から本研究において、AMI 慢性期の血漿アディポネクチンレベルが低いと、その後の心血管イベントをおこしやすいのは大変興味深いものである。

本研究の限界点であるが、プロトコール 1 において、頸動脈の IMT と PWV がそれぞれアテローム変化やスティフネス変化を反映しているのかを完全に確かめることはできない。なぜならば、アテロームがスティフネスを伴うことは立証されており、これら 2 つの病態を区別するのは困難である。しかしながら、本研究の方法は、これまでの動物やヒトにおける報告に基づくもので、その精度を支持

できるものであり、特に動脈のスティフネスの指標として PWV を用いたことは臨床的にも有用であると考えられた (53, 54)。アテロームの指標である頸動脈の IMT を計測することで血管の構造的変化を観察し、スティフネスの指標である PWV を用いて動脈の拡張性を計測することで血管の機能的変化を評価することは、一般的にコンセンサスが得られている。またプロトコール 2 において、急性冠症候群では退院時に CRP 値が高いと将来の冠動脈イベントをおこしやすくなるという報告があるが (38, 39)、我々は AMI 発症から 1 ヶ月後の血漿 CRP レベルを測定できておらず、冠動脈イベントとの関与については明らかではない。本研究で検討された症例数は少ないが、AMI 慢性期の血漿アディポネクチンレベルの測定は将来の冠動脈イベントの予測に大変有用であると考えられる。この点を確証するために、今後大規模な前向き試験が必要であると思われる。

9. 結語

安定プラークの関与が大きい CAD において、血漿アディポネクチンは血管アテロームの新しいマーカーになりうると考えられる。アディポネクチンは炎症が関与する糖・脂質代謝異常を改善することによって、アテロームの進展を抑制できる可能性がある。また、炎症が関与している不安定な冠動脈プラークを有する AMI においては、アディポネクチンはプラークに対する保護や修復機転を担うと推測され、将来の心血管イベントの予測因子として有用であると考えられる。

10. 表およびその説明

10-1. 患者背景

	CAD (n=142)	コントロール (n=108)	P 値
年齢, 歳	69±8	68±10	0.25
男性/女性, n	97/45	67/41	0.30
高血圧, n (%)	92 (65)	60 (56)	0.14
収縮期血圧, mm Hg	133±20	131±20	0.32
拡張期血圧, mm Hg	74±11	75±12	0.24
平均血圧, mm Hg	94±13	94±13	0.85
脈圧, mm Hg	59±16	55±17	0.04
心拍数, bpm	67±11	66±12	0.25
耐糖能異常, n (%)	85 (60)	40 (37)	0.0004
空腹時血糖, mg/dL	106±34	93±18	0.0003
ヘモグロビン A _{1c} , %	6.1±1.2	5.5±0.8	<0.0001
総コレステロール, mg/dL	191±35	194±38	0.48
中性脂肪, mg/dL	140±73	125±71	0.10
LDL コレステロール, mg/dL	122±31	120±32	0.65
HDL コレステロール, mg/dL	47±15	56±19	<0.0001
アポ蛋白 A-I, mg/dL	121±23	129±28	0.01
アポ蛋白 A-II, mg/dL	26±14	28±14	0.29
アポ蛋白 B, mg/dL	100±20	94±24	0.02
アポ蛋白 C-II, mg/dL	4±3	4±2	0.32
アポ蛋白 C-III, mg/dL	9±3	9±3	0.99
アポ蛋白 E, mg/dL	4±1	4±1	0.88
喫煙, n (%)	42 (30)	26 (24)	0.33
BMI, kg/m ²	24±3	24±3	0.42
クレアチニン, mg/dL	1.0±1.2	0.8±0.2	0.05
アディポネクチン, μ g/mL	5.8±3.2	9.1±5.2	<0.0001
CRP, mg/dL	0.13±0.10	0.07±0.08	<0.0001

BMI: body mass index, CAD: coronary artery disease, CRP: C-reactive protein, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein.

脈圧、耐糖能異常は CAD 群で、HDL コレステロールはコントロール群で有意に高かった。コントロール群と比べ CAD 群では、血漿 CRP レベルは有意に高く、アディポネクチンレベルは有意に低かった。

10-2. アテローム性動脈硬化に関する患者背景

	CAD (n=142)	コントロール (n=108)	P 値
血管の構造的（アテローム）変化			
冠動脈プラーク			
病変枝数（冠動脈狭窄度 50%以上）			<0.0001
0 枝, n (%)	0 (0)	108 (100)	
1 枝, n (%)	76 (54)	0 (0)	
2 枝, n (%)	25 (18)	0 (0)	
3 枝, n (%)	41 (29)	0 (0)	
頸動脈プラーク			
最大 IMT, mm	1.8±0.9	0.8±0.8	<0.0001
血管の機能的（スティフネス）変化			
硬化の程度			
右 baPWV, cm/秒	1873±531	1716±463	0.04
左 baPWV, cm/秒	1870±520	1730±461	0.04

baPWV: brachial and ankle pulse wave velocity, CAD: coronary artery disease. IMT: intima-media thickness.

CAD 群はコントロール群に比べ最大 IMT と両側 baPWV が有意に高かった。

10-3. 血漿アディポネクチンレベルと生化学的マーカーとの相関

	相関係数	P 値
年齢	0.10	0.11
性、男性=0/女性=1	0.15	0.02
高血圧、なし=0/あり=1	-0.11	0.14
収縮期血圧	-0.01	0.85
拡張期血圧	0.02	0.78
耐糖能異常、なし=0/あり=1	-0.35	<0.0001
空腹時血糖	-0.22	0.0004
ヘモグロビン A _{1c}	-0.27	<0.0001
総コレステロール	0.0008	0.90
中性脂肪	-0.27	<0.0001
LDL コレステロール	-0.11	0.07
HDL コレステロール	0.36	<0.0001
アポ蛋白 A-I	0.20	0.002
アポ蛋白 A-II	-0.05	0.42
アポ蛋白 B	-0.19	0.003
アポ蛋白 C-II	-0.13	0.04
アポ蛋白 C-III	-0.11	0.07
アポ蛋白 E	0.04	0.51
喫煙、なし=0/あり=1	-0.02	0.70
BMI	-0.31	<0.0001
クレアチニン	0.06	0.39
CRP	-0.38	<0.0001
CAD、なし=0/あり=1	-0.37	<0.0001
最大 IMT	-0.37	<0.0001
平均 baPWV	-0.03	0.62

baPWV: brachial and ankle pulse wave velocity, BMI: body mass index, CAD: coronary artery disease, CRP: C-reactive protein, HDL: high-density lipoprotein, IMT: intima-media thickness, LDL: low-density lipoprotein.

血漿アディポネクチンレベルは耐糖能異常、空腹時血糖、ヘモグロビン A_{1c}、中性脂肪、アポ蛋白 B、C-II、BMI、CRP だけでなく血管のアテローム変化である CAD と最大 IMT とも逆相関を示し、HDL コレステロールとアポ蛋白 A-I とは正の相関を示した。血漿アディポネクチンレベルは女性で高値であったが、血管のスティフネス変化である PWV とは相関が認められなかった。

10-4. 多変量解析による血漿アディポネクチンレベルに関する独立因子

	減少係数	減少係数 標準誤差	P 値
耐糖能異常	-2.01	0.49	0.0001
CRP	-9.22	2.73	0.0009
BMI	-0.26	0.08	0.002
HDL コレステロール	0.04	0.02	0.02
最大 IMT	-0.67	0.29	0.02
CAD	-1.20	0.56	0.03
中性脂肪	-0.004	0.004	0.29
女性	0.39	0.52	0.46

BMI: body mass index. CRP: C-reactive protein. HDL: high-density lipoprotein. IMT: intima-media thickness.

アディポネクチンと相関する独立した因子は、耐糖能異常、CRP、BMI、HDL コレステロール、最大 IMT、CAD であった。

10-5. 血管アテローム変化とアディポネクチンと密接に関係する臨床パラメーターとの単相関

	アディポネクチン	最大 IMT	CAD
	相関係数	相関係数	相関係数
	(P 値)	(P 値)	(P 値)
CRP	-0.38 (<0.0001)	0.32 (<0.0001)	0.32 (<0.0001)
耐糖能異常	-0.35 (<0.0001)	0.21 (0.0011)	0.26 (<0.0001)
HDL コレステロール	0.36 (<0.0001)	-0.23 (0.0002)	-0.25 (0.0001)
BMI	-0.31 (<0.0001)	0.03 (0.64)	0.06 (0.37)

BMI: body mass index. CAD: coronary artery disease. CRP: C-reactive protein. HDL: high-density lipoprotein. IMT: intima-media thickness.

アディポネクチンと負の相関関係にある CRP、耐糖能異常はアテローム変化（最大 IMT と CAD）とは正の相関を、アディポネクチンと正の相関関係にある HDL コレステロールはアテローム変化（最大 IMT と CAD）とは負の相関を示した。

10-6. 患者背景

	AMI (n=34)	コントロール (n=35)	P 値
年齢, 歳	66±13	66±10	0.79
男性/女性, n	25/9	25/10	0.85
高血圧, n (%)	20 (59)	20 (57)	0.89
糖尿病, n (%)	7 (21)	7 (20)	0.95
総コレステロール, mg/dL	209±86	192±35	0.29
中性脂肪, mg/dL	180±286	123±70	0.26
HDL コレステロール, mg/dL	40±12	55±16	0.0001
BMI, kg/m ²	23±4	23±3	0.98
喫煙, n (%)	13 (38)	6 (17)	0.05
冠動脈病変枝数, n (%)			
0	0 (0)	35 (100)	
1	16 (47)	0 (0)	
2	11 (32)	0 (0)	
3	7 (21)	0 (0)	
アディポネクチン, μ g/mL	8.1±4.8	10.9±5.5	0.03
CRP, mg/dL	0.14±0.12	0.05±0.07	0.0006

AMI: acute myocardial infarction, BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein, HDL: high-density lipoprotein.

AMI 群とコントロール群の 2 群間において、年齢、性、高血圧、糖尿病、総コレステロール、中性脂肪、喫煙に関して有意差は見られなかったが、HDL コレステロールは AMI のほうが有意に低値であった。AMI 発症後の血漿アディポネクチンレベルはコントロールと比べ有意に低値であった。AMI 発症後の血漿 CRP レベルはコントロールと比べ有意に高値であった。

10-7. AMI 患者背景

	AMI (n=34)
梗塞責任冠動脈, n (%)	
左前下行枝	18 (53)
左回旋枝	4 (12)
右冠動脈	12 (35)
肺動脈喫入圧, mm Hg	15±8
心係数, L/分/m ²	2.8±0.8
Killip 分類, n (%)	
I	27 (79)
II	4 (12)
III	2 (6)
IV	1 (3)
クレアチンキナーゼ最高値, IU/L	3345±2897
クレアチンキナーゼ-MB 最高値, IU/L	389±526

AMI: acute myocardial infarction.

入院時の採血は AMI 発症から 2.7±1.8 時間であった。15 人は梗塞前狭心症があったが、19 人は認められなかった。AMI 患者は急性期に冠動脈造影にて血栓溶解療法や冠動脈インターベンションが施行され、全患者とも再灌流に成功 (TIMI 分類グレード 3) した。

10-8. AMI 患者における低アディポネクチン血症と高アディポネクチン血症との比較

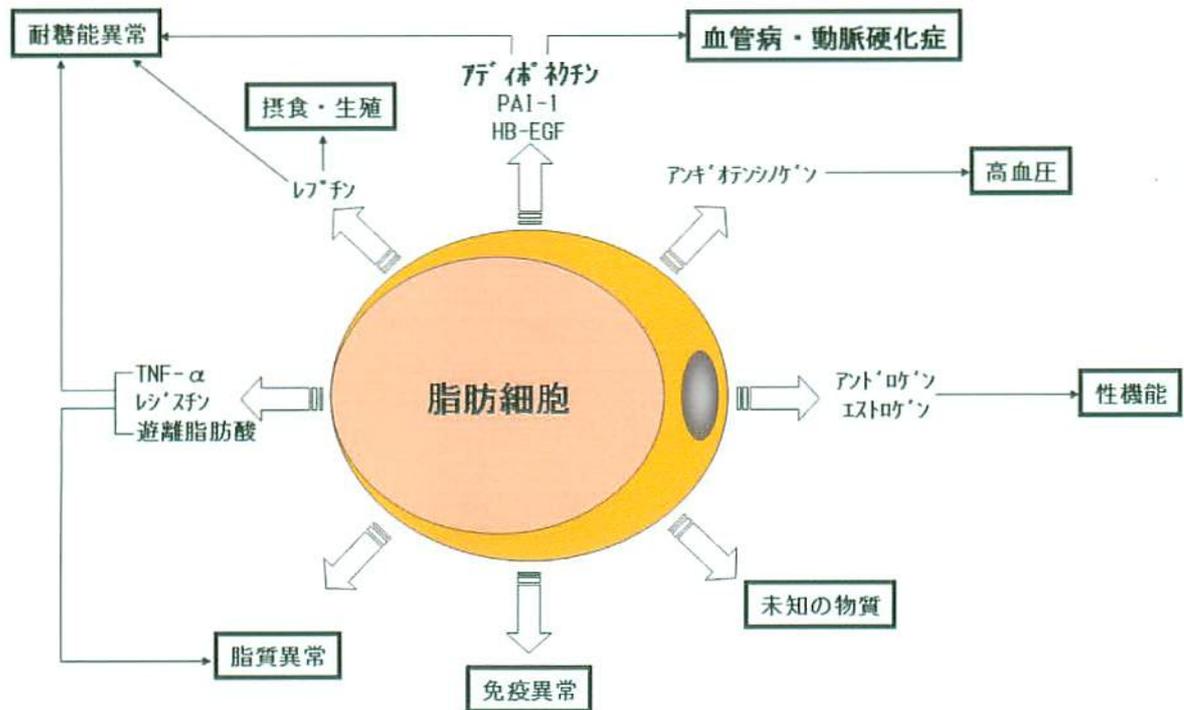
	低アディポネクチン (n=26)	高アディポネクチン (n=8)	P 値
アディポネクチン, $\mu\text{g/mL}$	5.4 \pm 3.0	12.8 \pm 1.3	<0.0001
心血管イベント, n (%)			
心臓死	0 (0)	0 (0)	
心筋梗塞	1 (4)	0 (0)	
不安定狭心症	3 (12)	0 (0)	
虚血性心不全	1 (4)	0 (0)	
標的血管再灌流	6 (23)	0 (0)	
合計イベント, n (%)	11 (42)	0 (0)	0.03

AMI: acute myocardial infarction.

AMI 患者の平均観察期間は 26 \pm 15 か月 (6~54 か月) であった。AMI 患者の 4 週間後の血漿アディポネクチンレベルが 10.9 $\mu\text{g/mL}$ 未満を低アディポネクチン群、10.9 $\mu\text{g/mL}$ 以上を高アディポネクチン群とした場合、低アディポネクチン群で有意に心血管イベント発症が多く認められた。

11. 図およびその説明

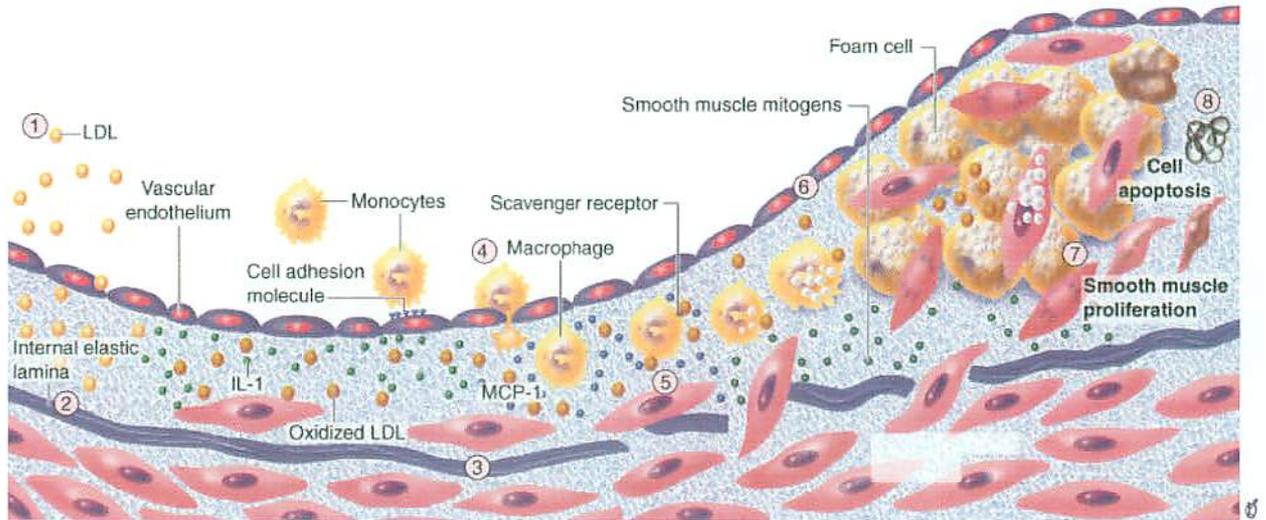
11-1. 脂肪細胞から産生される生理活性物質



HB-EGF: Heparin-binding EGF-like Growth Factor, PAI: plasminogen activator inhibitor, TNF: tumor necrosis factor.

脂肪細胞はアディポネクチン以外にもさまざまな生理活性物質を産生しており、これらを総称してアディポサイトカインと呼ぶ。

11-2. 動脈硬化性プラークの進展



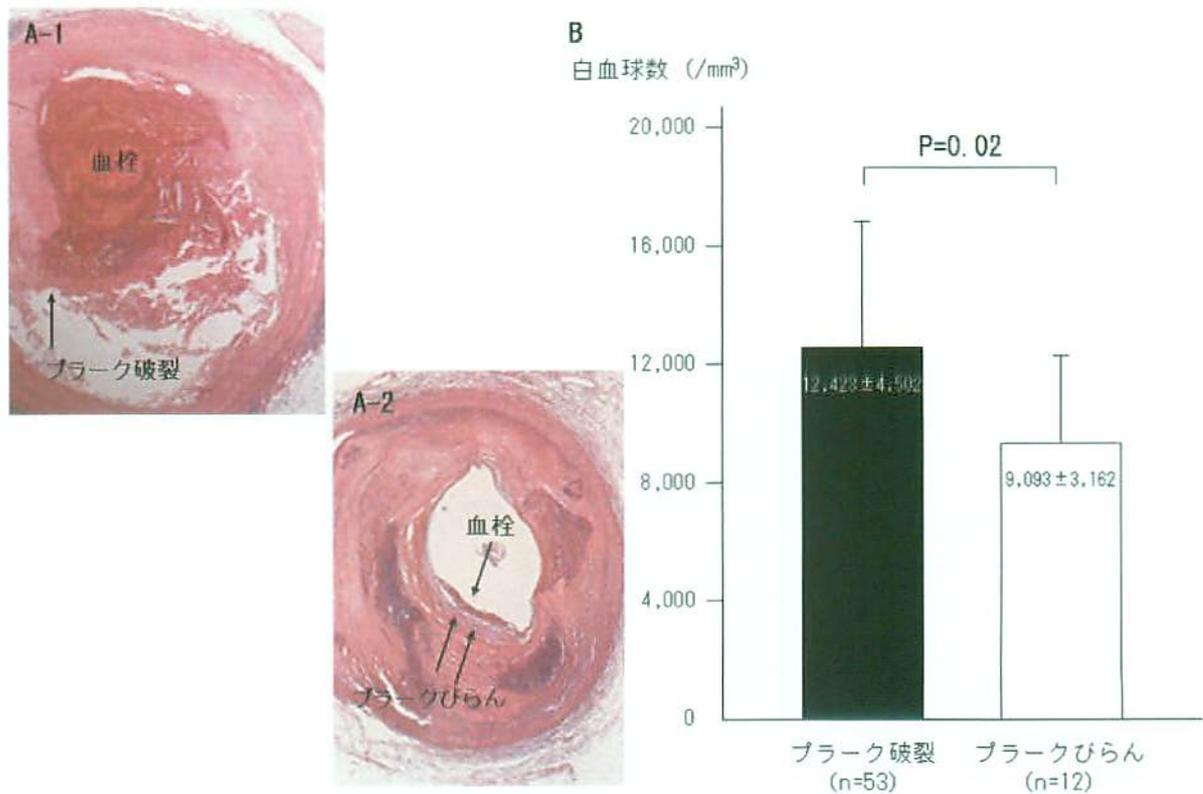
Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

IL: interleukin, LDL: low-density lipoprotein, MCP: monocyte chemoattractant protein.

(Brawnwald E. *Heart Disease*. 2005)

① 内膜におけるリポ蛋白粒子の蓄積。② 変性低比重リポ蛋白(LDL)から作られる酸化ストレスは局所的なサイトカインの産生を促す。③ サイトカインは白血球に対する接着分子の発現を上昇させ、白血球の内膜への遊走を促進させる。④ 単球は単球遊走刺激蛋白1(MCP-1)に反応して内膜へ入り、マクロファージコロニー刺激因子によりスカベンジャー受容体の発現が増大する。⑤ スカベンジャー受容体は変性LDLの取り込みを媒介し、泡沫細胞の進展を増進する。泡沫細胞(マクロファージ)は次亜塩素酸、スーパーオキシドアニオン(O_2^-)、マトリックスメタロプロテイナーゼを産生する。⑥ 平滑筋細胞は分裂し中膜から内膜へ遊走する。⑦ 平滑筋細胞は細胞外マトリックスを産生し、プラーク内に蓄積する。このようにして脂肪線条が出来上がる。⑧ 後期には石灰化がおこり(図には示されていない)、線維化が進みしばしば平滑筋細胞死(プログラム細胞死またはアポトーシス)が認められる。また、死んだ細胞やその破片を含む豊富な脂質コアを囲んだ相対的に細胞が少ない線維性被膜が形成される。

11-3. AMI 患者の臨床的特徴



AMI: acute myocardial infarction.

(Kojima S. *Heart*. 2000)

AMI の原因として冠動脈内プラーク破裂とプラークびらんがある。

A: ～プラーク破裂とプラークびらん～

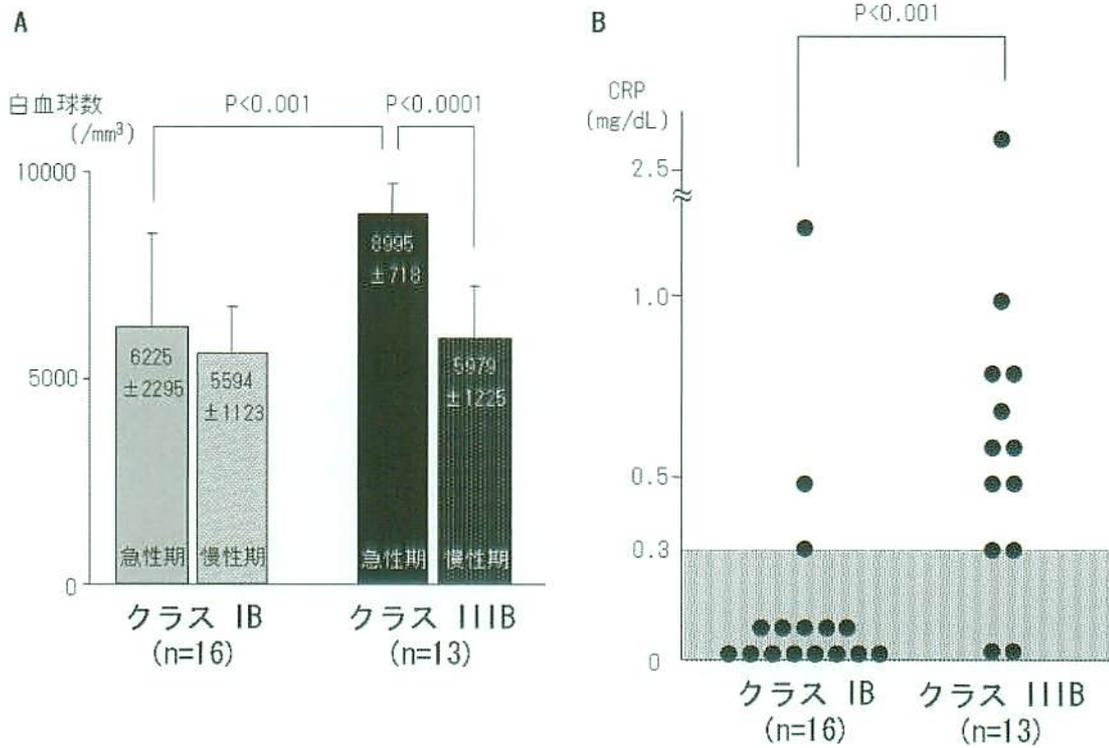
(A-1) プラークの肩状部が破裂し血管内腔が血栓でほぼ覆われている。

(A-2) プラーク内膜が一部剥げ落ち血栓が付着している。

B: ～AMI 発症時の白血球数の比較～

プラーク破裂の場合、プラークびらんに比べて AMI 発症時の白血球数は有意に高い。

11-4. 不安定狭心症患者の臨床的特徴



CRP: C-reactive protein.

(Kojima S. *Jpn Circ J.* 2001)

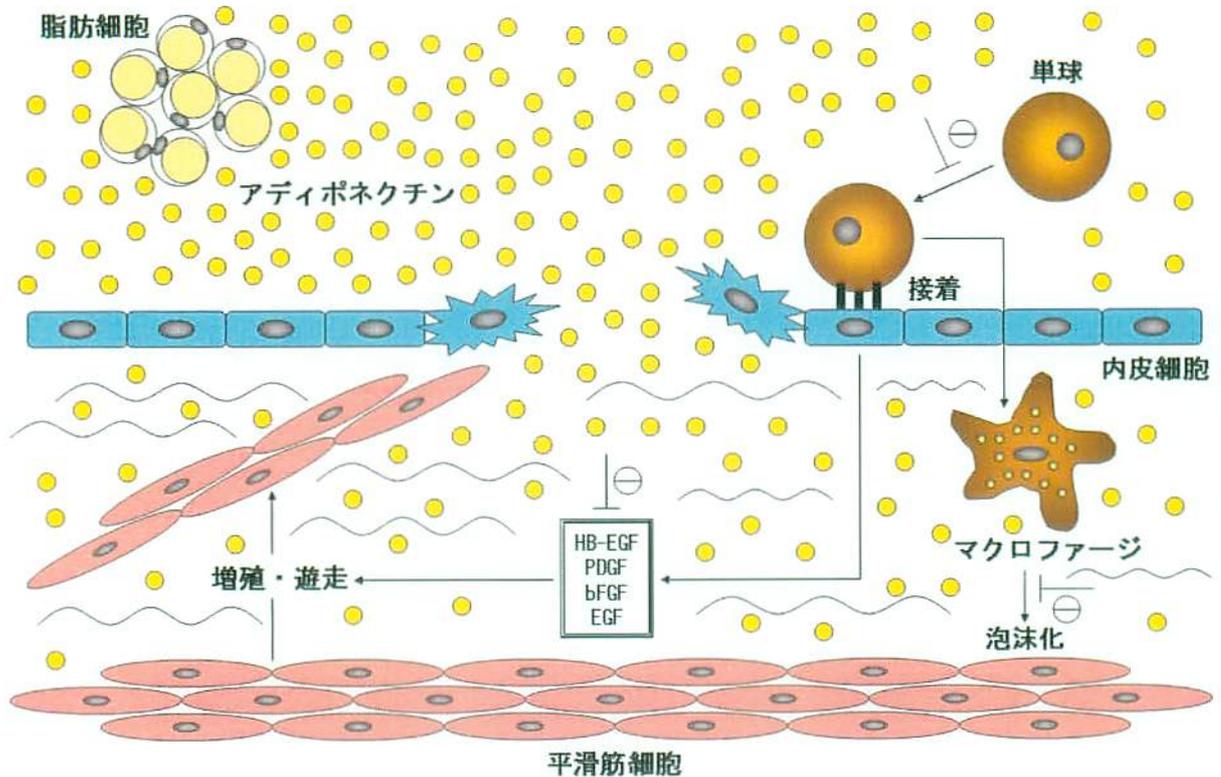
A: ～不安定狭心症の急性期および慢性期における Braunwald 分類による白血球数の比較～

急性期は Braunwald 分類クラス IB よりクラス IIIB のほうが有意に高いが、慢性期は両者とも低下している。

B: ～不安定狭心症の急性期における Braunwald 分類による CRP の比較～

Braunwald 分類クラス IB よりクラス IIIB のほうが CRP 高値例 (CRP ≥ 0.3 mg/dL) が有意に多い。

11-5. アディポネクチンの抗動脈硬化作用

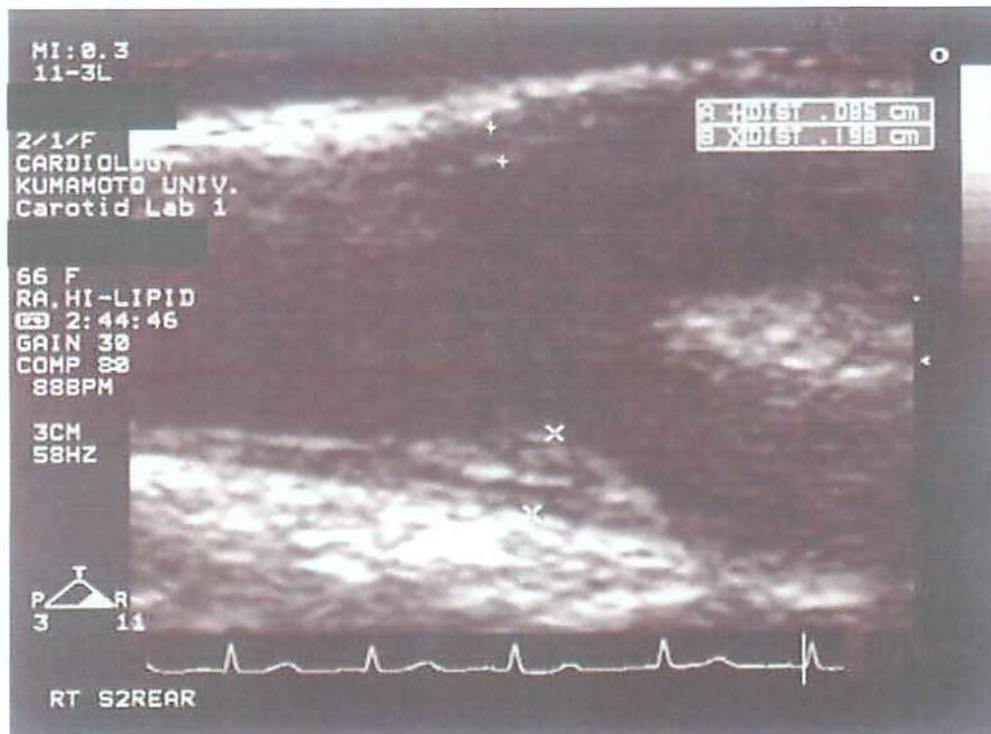


bFGF: basic fibroblast growth factor
 EGF: epidermal growth factor
 HB-EGF: heparin-binding EGF like growth factor
 PDGF: platelet-derived growth factor

(Ouchi N. *Circulation*. 2000)
 (Ouchi N. *Circulation*. 2001)
 (Arita Y. *Circulation*. 2002)
 (Matsuda M. *J Biol Chem*. 2002)

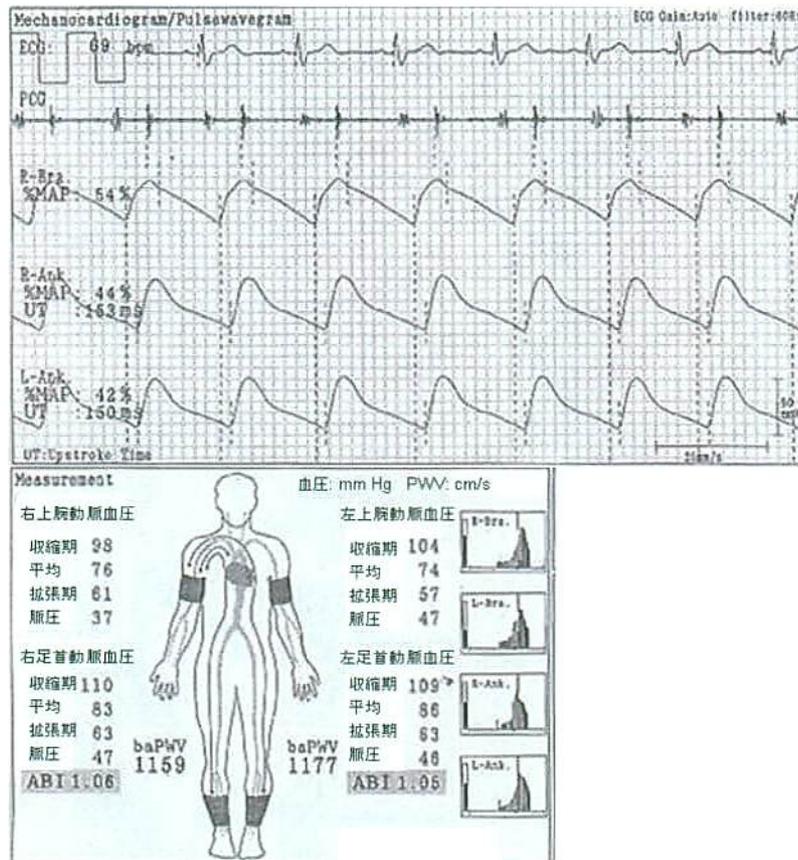
アディポネクチンは、単球が内皮細胞に接着するために必要な VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチンといった接着分子の発現を抑制する。アディポネクチンは障害をうけた血管の内皮下に侵入することが確認されており、マクロファージから産生されるサイトカインの分泌を抑制し、マクロファージスカベンジャー受容体に直接作用してマクロファージの泡沫化を抑制する。結果として動脈硬化の進展を抑制する保護的な作用を持っていると考えられる

11-6. 頸動脈超音波による血管の構造的（アテローム）変化



11.0-MHz リニアアレイトランスデューサー（SONOS 5500, Philips, Amsterdam, The Netherlands）を用いて頸動脈血管超音波が施行し、左右頸動脈の縦断画像より IMT（内膜中膜肥厚）を決定した。アテローム性プラークは部分的に血管壁から血管内へ突出した局在性の IMT 領域として定義した。

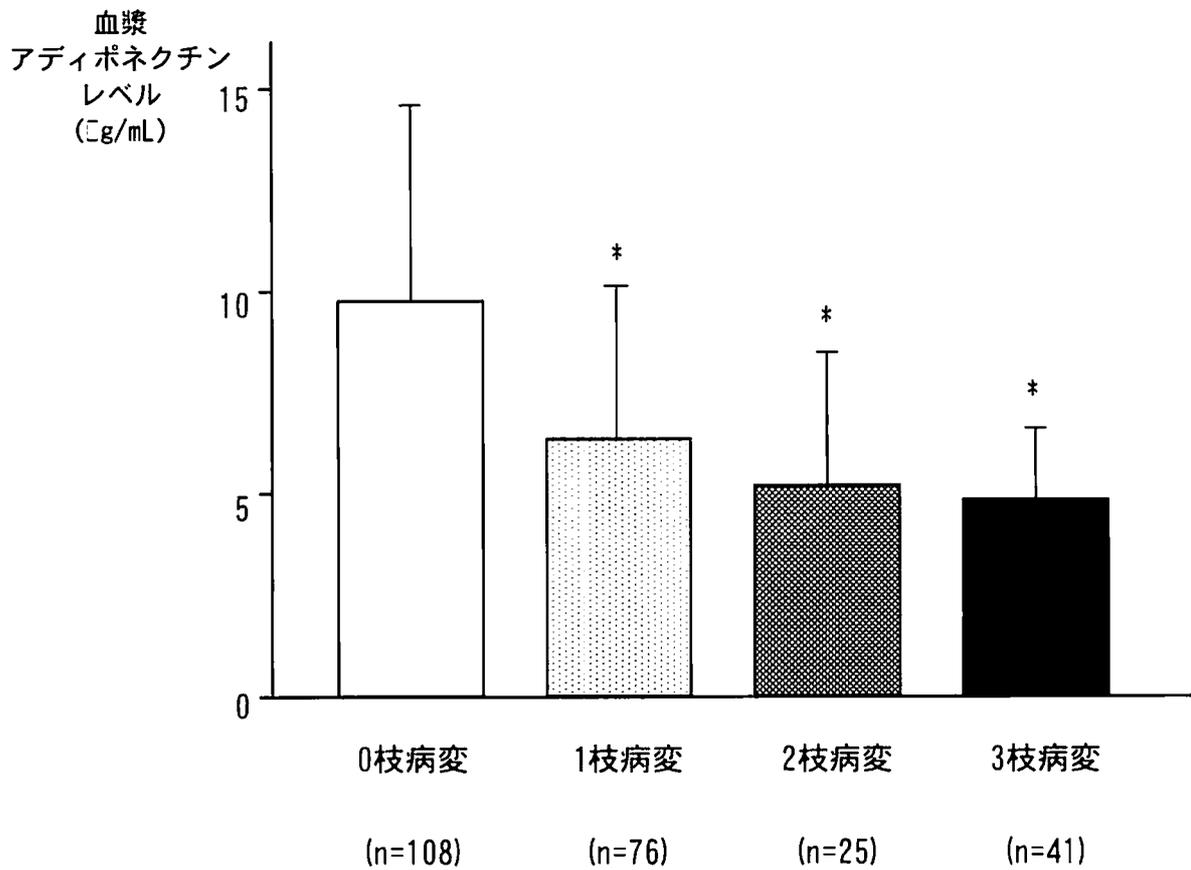
11-7. 自動脈波分析装置による血管の機能的（スティフネス）変化



ABI: ankle/brachial pressure index, baPWV: brachial and ankle pulse wave velocity.

両側の baPWV、ABPI、心電図、心音を同時に記録できる自動脈波分析装置 (form PWV/ABI; Colin, Komaki, Japan) を用いて測定した。臥位になった患者の両手首に心電図の電極を付け、心音を聴取するためのマイクロフォンを胸骨左縁に置き、血圧測定のためのマンシェットを両側の上腕と足首に巻いた。上腕と足首の脈波のウェーブフロントの時間差が上腕と足首の時間差 (ΔT_{ba})、胸骨上切痕から上腕までの長さ ($L_b = 0.2195 \times \text{患者身長 [cm]} - 2.0734$)、胸骨上切痕から足首までの長さ ($L_a = 0.8129 \times \text{患者身長 [cm]} - 12.328$) と定義し、 $baPWV = (L_a - L_b) / \Delta T_{ba}$ の式で計算された。

11-8. 狭窄度 50%以上の冠動脈病変枝数と血漿アディポネクチンレベルの関係

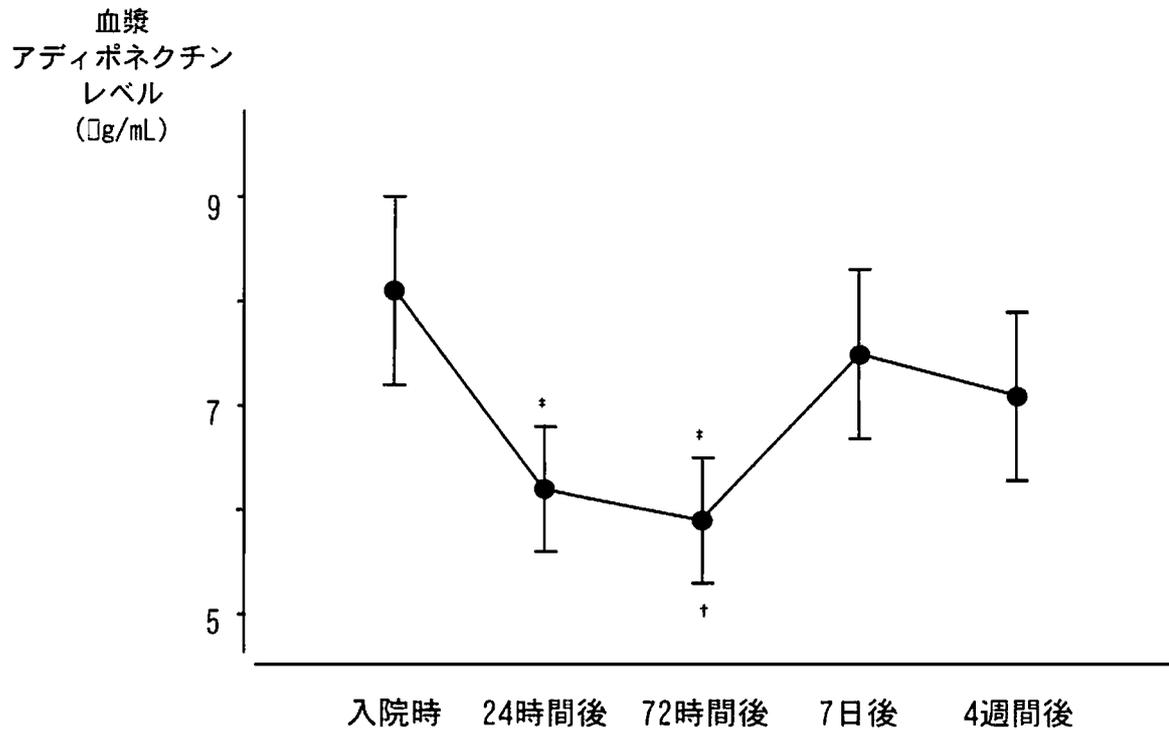


血漿アディポネクチンレベル

0枝病変：9.1±5.2 ng/mL、1枝病変：6.6±3.4 ng/mL、2枝病変：5.1±2.9 ng/mL、
3枝病変：4.7±2.4 ng/mL

冠動脈の病変枝数が増えるに従って血漿アディポネクチンレベルは低下した（平均値
±標準偏差で表記 *P<0.0001 vs. 0枝）

11-9. AMI 患者における血漿アディポネクチンレベルの経時的変化



AMI: acute myocardial infarction.

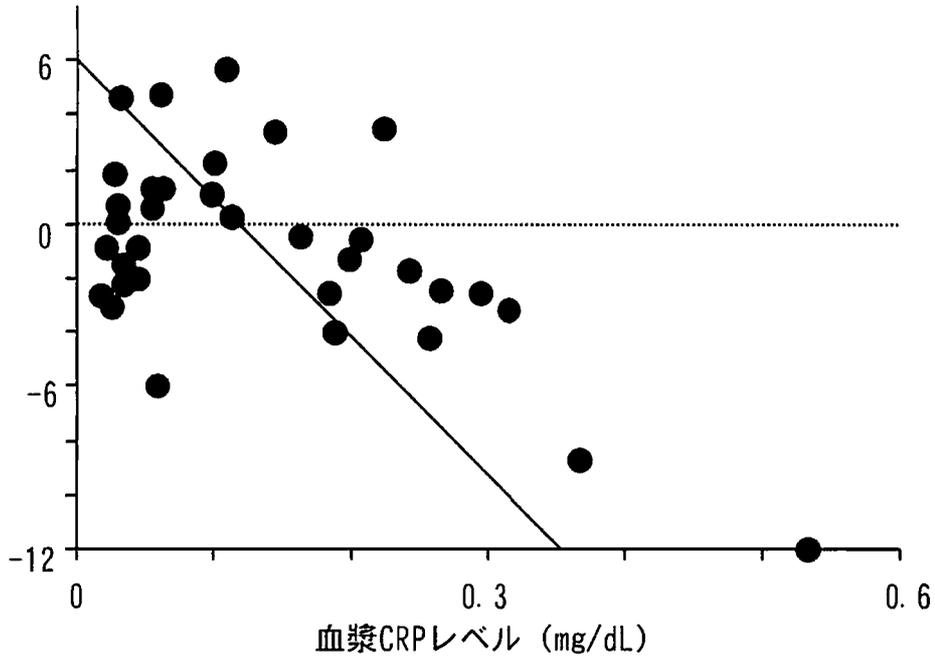
血漿アディポネクチンレベル

入院時: 8.1 ± 4.8 ng/mL、24 時間後: 6.2 ± 3.6 ng/mL、72 時間後: 5.8 ± 3.4 ng/mL、
7 日後: 7.5 ± 4.1 ng/mL、4 週間後: 7.2 ± 4.1 ng/mL

血漿アディポネクチンレベルは入院後と比べ 24 時間後、72 時間後は有意に低下していたが、7 日後と 4 週間後には入院時のレベル近くまで回復していた (平均値±標準偏差で表記 *P<0.01 vs. 入院時 †P<0.05 vs. 7 日後)。

11-10. AMI 入院時血漿 CRP レベルと 4 週間後と入院時の血漿アディポネクチンレベル
の差との相関関係

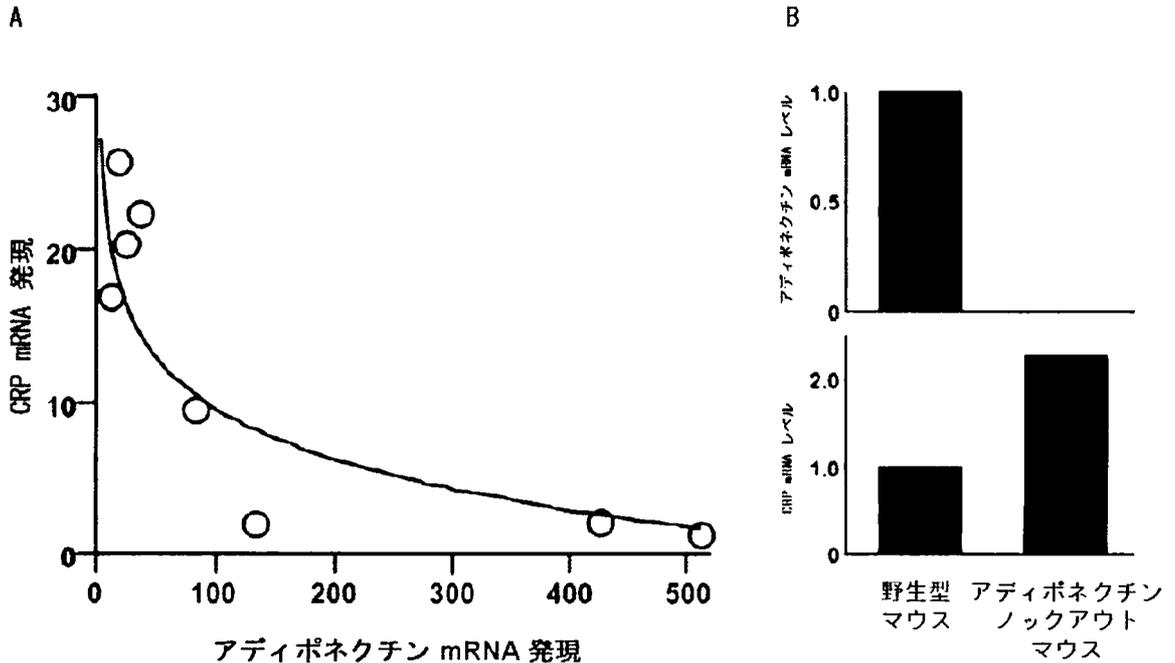
4週間後と入院時の
血漿アディポネクチ
ンレベルの差
(\square g/mL)



AMI: acute myocardial infarction, CRP: C-reactive protein.

AMI 4 週間後と入院時の血漿アディポネクチンの差と入院時の血漿 CRP との間に有意な負の相関が認められた ($r=-0.594$, $P=0.0001$)。

11-11. 脂肪組織における CRP とアディポネクチン mRNA の発現



CRP: C-reactive protein.

(Ouchi N. *Circulation*. 2003)

CRPmRNA とアディポネクチン mRNA は定量的リアルタイム PCR 法によって解析された。

A: ～ヒト脂肪組織における CRP とアディポネクチン mRNA の相関～

線形回帰分析によって両者の間には逆の相関が認められた。

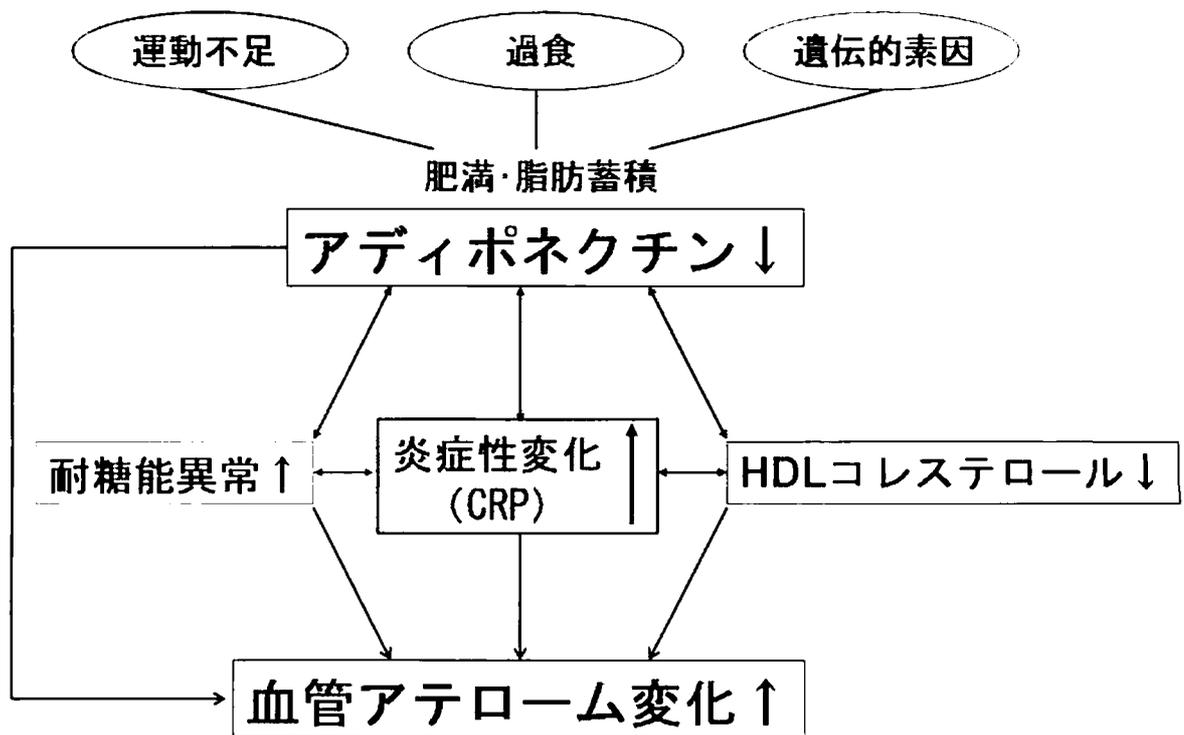
B: ～脂肪組織における CRP とアディポネクチン mRNA の発現～

アディポネクチンノックアウトマウスの脂肪組織における CRPmRNA の発現を検討した。

アディポネクチンノックアウトマウスの脂肪組織におけるアディポネクチンの発現は

見られなかったが、野生型マウスと比べると脂肪組織における CRPmRNA は高かった。

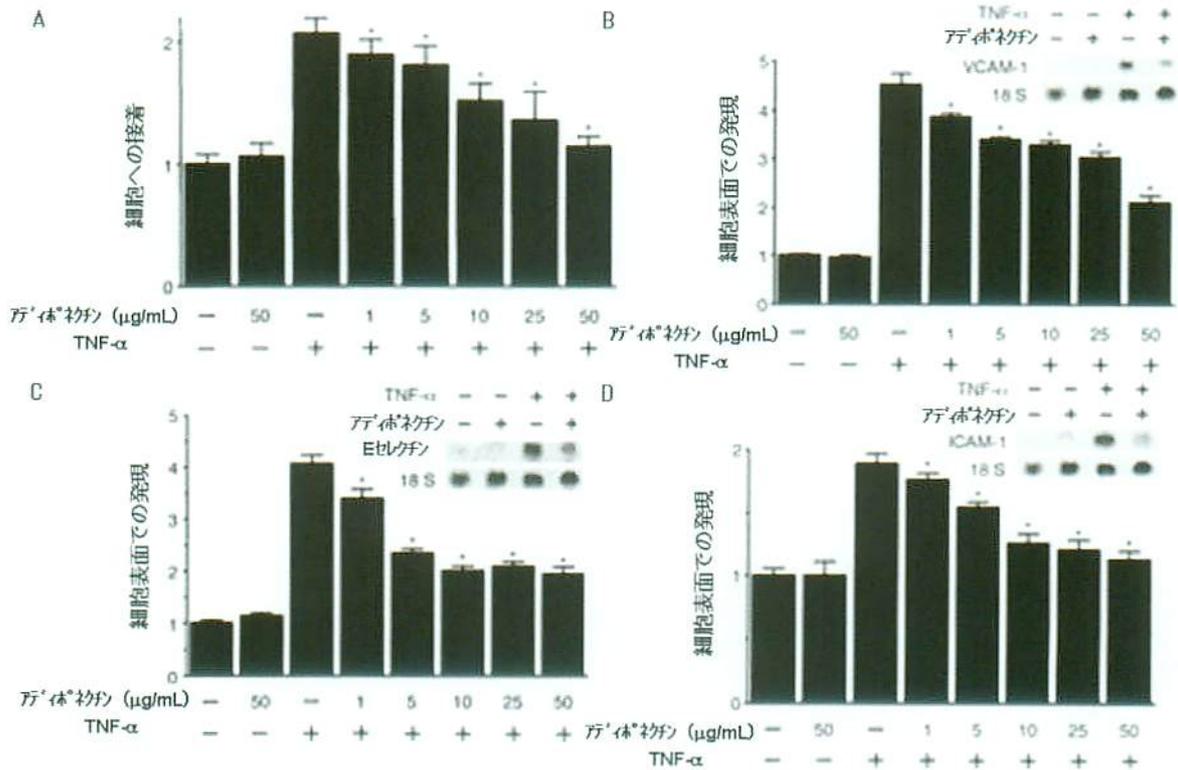
11-12. アディポネクチンと血管アテローム変化との関係



CRP: C-reactive protein. HDL: high-density lipoprotein.

完全に相反する立場にあるアディポネクチンとアテロームの間には耐糖能異常や HDL コレステロールだけでなく CRP も共通のメディエーターとなり、さらに CRP は HDL コレステロールと逆相関し、耐糖能異常と正相関したことから、アテロームの進行は直接のアディポネクチン減少による作用以外に、アディポネクチンが減少することで糖・脂質代謝異常を介して炎症を促進させていることと関係しているのかもしれない。

11-13. 単球の内皮細胞への接着に関するアディポネクチンの影響



ICAM: intercellular adhesion molecule, TNF: tumor necrosis factor, VCAM: vascular cell adhesion molecule.

(Ouchi N. *Circulation*. 1999)

A: ～単球の内皮細胞への接着に関するアディポネクチンの影響～

アディポネクチンの投与だけでは内皮細胞に対する単球の接着については明らかな違いは見られなかったが、TNF-αを投与すると接着は2倍まで増加した。アディポネクチンを前投与してTNF-αを投与すると、アディポネクチンの量依存性に単球の接着は抑制された。

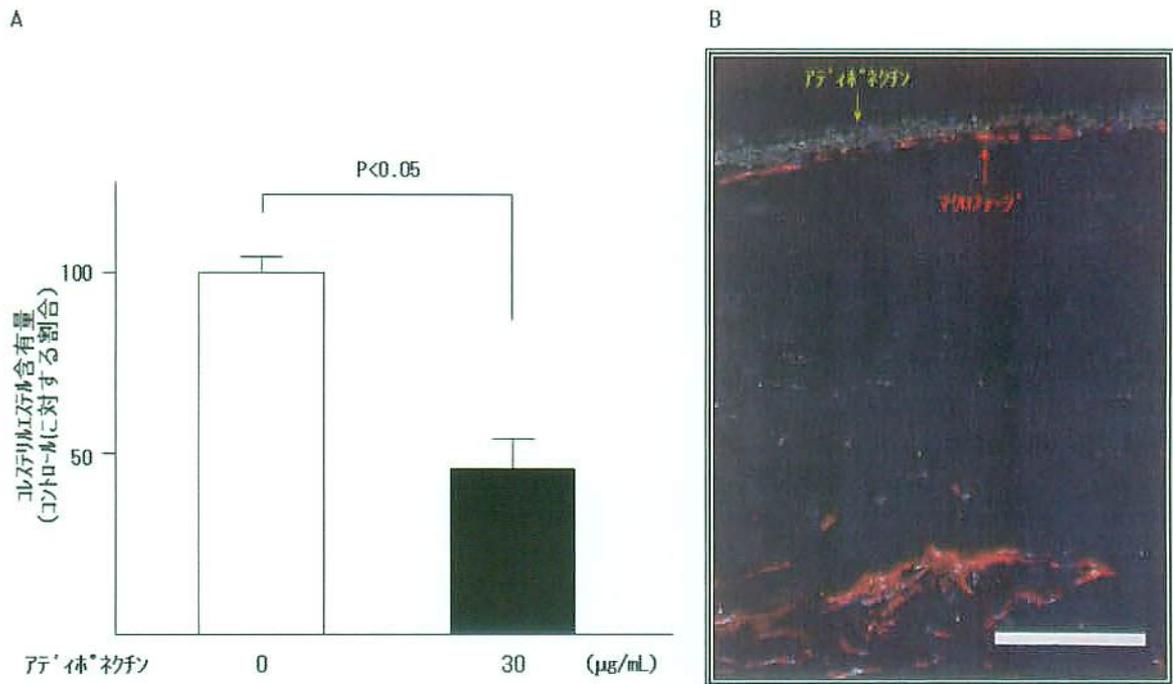
B: ～内皮細胞における接着分子の発現 (VCAM-1) ～

C: ～内皮細胞における接着分子の発現 (Eセレクトイン) ～

D: ～内皮細胞における接着分子の発現 (ICAM-1) ～

TNF-αによって誘導されるVCAM-1、Eセレクトイン、ICAM-1の発現をアディポネクチンの濃度依存性に抑制した。

11-14. 狭窄度 50%以上の冠動脈病変枝数と血漿アディポネクチンレベルの関係



(Ouchi N, *Circulation*. 2001)

A: ～ヒト単球由来のマクロファージにおけるコレステリルエステル含有量に関するアディポネクチンの効果～

ヒト単球由来のマクロファージにおけるコレステリルエステルの蓄積に関するアディポネクチンの効果を調査した。アディポネクチン 30 $\mu\text{g/mL}$ を投与すると、コントロールと比べて約 50%まで含有量が減少した。

B: ～ヒトの傷害血管におけるアディポネクチンの発現～

免疫組織化学的手法によりヒト傷害動脈血管におけるアディポネクチンの局在について検討した。アディポネクチン (緑色) は内皮および内皮下に豊富に存在し、マクロファージ (赤色) も内皮下に認められた。しかし非傷害部位の内皮下にはアディポネクチンは見られなかった。

12. 文献

1. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473-2476.
2. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-1599.
3. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene*. 1997;190:227-235.
4. Spiegelman BM, Choy L, Hotamisligil GS, Graves RA, Tontonoz P. Regulation of adipocyte gene expression in differentiation and syndromes of obesity/diabetes. *J Biol Chem*. 1993;268:6823-6826.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-432.
6. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996;2:800-803.
7. Aschoff L. Introduction, in Cowdry EV (ed): *Arteriosclerosis: A Survey of the Problem* New York, MacMillan, 1933, pp1-18.

8. Blankenhorn DH, Krams DM. Reversal of atherosclerosis and sclerosis: the two components of atherosclerosis. *Circulation*. 1989;79:1-7.
9. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82:1138-46.
10. Feher MD. Lipid lowering to delay the progression of coronary artery disease. *Heart*. 2003;89:451-458.
11. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68:50-58.
12. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490.
13. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Kanda H, Maekawa K, Nishizawa Y, Morii H. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1851-1857.
14. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990;37:137-142.
15. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002;25:359-364.
16. Suzuki E, Kashiwagi A, Nishio Y, Egawa K, Shimizu S, Maegawa H, Haneda M, Yasuda H, Morikawa S, Inubushi T, Kikkawa R. Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24:2107-2114.

17. Braunwald E, Bonow RO, Libby P, Zipes DP, eds. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 2005. pp901–937.
18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–1143.
19. Kojima S, Nonogi H, Miyao Y, Miyazaki S, Goto Y, Itoh A, Daikoku S, Matsumoto T, Morii I, Yutani C. Is preinfarction angina related to the presence or absence of coronary plaque rupture? *Heart*. 2000;83:64–68.
20. Kojima S, Nonogi H, Morii I, Sumida H, Sutani Y, Yasuda S, Daikoku S, Goto Y, Miyazaki S. Is inflammation related to the clinical severity of unstable angina? *Jpn Circ J*. 2001;65:414–418.
21. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 224;116:9S–16S.
22. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109:112–10.
23. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation*. 2004;109:1111–14.
24. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999;100:230–235.
25. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839–844.
26. Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, Kita T, Yamamura T, Matsuzawa Y. The Group of the Research for the Association between Host Origin and Atherosclerotic Diseases under the

Preventive Measure for Work-related Diseases of the Japanese Labor Ministry.
Jpn Circ J. 2001;65:11-17.

27. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*. 94:794-809, 2005.
28. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221:286-289.
29. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohtomo Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:79-83.
30. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000;32:47-50.
31. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103:1057-1063.
32. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation.* 2002;105:2893-2898.

33. Report of a WHO Study Group. Prevention of diabetes mellitus: World Health Org., Geneva. 1994. World Health Organization Tech. Rep. Ser., No. 844.
34. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*. 1999;45:2136-2141.
35. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase 1 findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932-936.
36. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1930-1935.
37. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107:671-674.
38. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adults treatment panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
39. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis*. 2000;153:263-272.
40. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277:25863-25866.
41. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C,

- Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941-946.
42. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2002;106:2767-2770.
43. Maruyoshi H, Kojima S, Funahashi T, Miyamoto S, Hokamaki J, Soejima H, Sakamoto T, Kawano H, Yoshimura M, Kitagawa A, Matsuzawa Y, Ogawa H. Adiponectin is inversely related to plasminogen activator inhibitor type 1 in patients with stable exertional angina. *Thromb Haemost.* 2004;91:1026-1030.
44. Miyao Y, Fujimoto K, Kugiyama K, Kawano H, Hirai N, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Plasminogen activator inhibitor contributes to the coronary wall thickening in patients with angiographically normal coronary. *Thromb Res.* 2003;112:123-9.
45. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000;102:1296-1301.
46. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 1996;93:1354-1363.
47. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.

48. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture of erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36-44.
49. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:2462-2478.
50. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-428.
51. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A, Loubinoux J, Le Faou A, Gueant JL. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 1999;137:346-351.
52. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:1084-1088.
53. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation*. 1991;83:1754-1763.
54. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14:479-482.