


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

Hypoadiponectinemia Is Closely Linked to Endothelial Dysfunction  
in Man

(低アディポネクチン血症はヒト血管内皮機能障害と密接  
に関連する)

氏名 比嘉 南夫 

【緒言】肥満者では内皮依存性の血管拡張反応が障害されている。その機序は不明である。脂肪細胞はアディポネクチンを血中に分泌する。アディポネクチンは血管障害部位に集積する。アディポネクチンは血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージに作用して炎症反応を調節し、動脈硬化を抑制する。内臓脂肪の蓄積はアディポネクチンの分泌を低下させる。アディポネクチンの血中濃度が低いことは動脈硬化を引き起こす。血中アディポネクチン濃度と反応性充血による血管拡張反応の関係を検討した。

【対象・方法】被験者は心血管疾患、脳血管疾患、糖尿病、肝疾患、腎疾患の既往がない20歳以上69歳以下の男女76名（平均年齢54歳）である。文書による同意を得た。

12時間以上絶食した後、ストレインゲージを用いたプレチモグラフィで前腕血流量を測定した。30分間安静臥位後、まず基礎状態の前腕血流量を測定した。次に5分間上腕を駆血し解除した後、3分間の前腕血流（反応性充血）及びニトログリ

セリン0.3 mg 舌下後の前腕血流量を測定した。総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、血糖、インスリンを測定した。LDL コレステロールは Friedewald 法で計算した。

血漿アディポネクチン濃度は sandwich ELISA で測定した。

Homeostasis model assessment of insulin resistance




(HOMA-IR) をインスリン抵抗性の指標として計算した。

【結果】基礎状態の前腕血流量は、性別、体格指数 (body mass index, BMI) と相関しなかった。反応性充血時の最大前腕血流量 (peak forearm blood flow, peak FBF) は腹囲、BMI、収縮期血圧、遊離脂肪酸、レプチンと負相関し、アディポネクチンと正相関した。血流増加予備能 (flow debt repayment, FDR) は腹囲、BMI、HOMA-IR、遊離脂肪酸、レプチンと負相関し、アディポネクチンと正相関した。ニトログリセリン舌下後の前腕血流増加量はいずれの指標とも相関しなかった。年齢、性別、BMI で補正後 peak FBF は、収縮期血圧、遊離脂肪酸と負相関し、アディポネクチンと正相関した。FDR はア

ディポネクチンと正相関した。

ステップワイズ重回帰分析による peak FBF の予測因子は、アディポネクチン ( $r=0.468$ ) と遊離脂肪酸 ( $r=-0.292$ ,  $P<0.0001$ ) であった。FDR の予測因子は、アディポネクチン ( $r=0.474$ ) と遊離脂肪酸 ( $r=-0.275$ ,  $P<0.0001$ ) であった。BMI をモデルに含めると、peak FBF と FDR の予測因子はアディポネクチン (各々 $r=0.439$  と  $r=0.388$ ) と BMI (各々 $r=-0.498$  と  $r=-0.516$ ) であった。血漿アディポネクチン ( $\log_{10}$   $\mu\text{g/ml}$ ) は腹囲 ( $r=-0.334$ ,  $P=0.020$ )、BMI ( $r=-0.365$ ,  $P=0.007$ )、HOMA-IR ( $r=-0.302$ ,  $P=0.034$ )、遊離脂肪酸 ( $r=-0.271$ ,  $P=0.052$ ) と負相関した。

【結論】 反応性充血時の前腕血流増加反応 (peak FBF、FDR) は肥満度と逆相関し、血中アディポネクチン濃度と正相関した。肥満者では血中アディポネクチン濃度が低下している。肥満者では peak FBF と FDR が低下する。低アディポネクチン血症では内皮依存性の血管拡張反応が低下していると思われる。

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	比嘉 南夫
			平成 15 年 12 月 2 日	
論文審査委員	主査教授	太田 孝男		
	副査教授	龍下 修一		
	副査教授	小杉 忠誠		 印
(論文題目)				
Hypoadiponectinemia Is Closely Linked to Endothelial Dysfunction in Man				
(論文審査結果の要旨)				
<p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、論文の内容、研究の成果とその意義について慎重に審査し、以下のような審査結果を得た。</p>				
1. 研究に至る背景と目的				
<p>アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、血管障害部位に集積し、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージに作用し動脈硬化を抑制する。アディポネクチンは内臓脂肪から分泌されるが、肥満者ではアディポネクチンの血中濃度は低下している。血管内皮機能が障害されると、動脈硬化が発生・進展する。本研究は前腕プレチスモグラフィを用いて血管内皮機能を評価し、肥満、血中アディポネクチン濃度との関連を検討している。</p>				
2. 論文の内容				
<p>本研究で示された結果は以下の通りである。</p> <p>(1) 血管内皮依存性の血管拡張反応の指標であるpeak FBFとFDRは単相関分析ではBMI、腹囲と負相関し、アディポネクチンと正相関した。</p>				

- 備考
- 1 用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
  - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

- (2) 年齢、性、BMIで補正後の偏相関分析では、peak FBFは収縮期血圧、FFAと負相関し、アディポネクチンと正相関していた。FDRはアディポネクチンと正相関していた。
- (3) 血管内皮非依存性の血管拡張反応の指標であるニトログリセリン舌下後の最大血流増加量は腹囲、BMIと相関していなかった。
- (4) ステップワイズ重回帰分析で、BMIを含めない場合、peak FBFとFDRの予測因子はアディポネクチンとFFAであった。
- (5) ステップワイズ重回帰分析で、BMIを含めた場合、peak FBFとFDRの予測因子はアディポネクチンとBMIであった。

### 3. 研究の成果と意義

血管内皮機能のマーカーである反応性充血時のpeak FBFおよびFDRはBMIおよび腹囲と負相関し、血中アディポネクチン濃度と正相関していた。このことから、肥満者では血管内皮依存性の血管拡張反応が障害されていることが示唆される。また、低アディポネクチン血症と血管内皮依存性の血管拡張反応障害が関連していることが示唆される。肥満者で血管内皮依存性の血管拡張反応が障害される機序のひとつとして、低アディポネクチン血症が関与している可能性を初めて想定したもので、国際的水準にある研究と判断した。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。