

【5】

氏 名	かね だ ひろ ゆき 金 田 宇 行
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第721号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients (心血管手術患者における血中irisin及びadipokineのadiponectin, leptin濃度と心外膜脂肪との関連について)
論文審査委員	(主査) 教授 美津島 隆 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 杉 本 博 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

心臓および冠状動脈に隣接して位置する心外膜脂肪は、心血管リスクの増加と関連する。イリシンは、身体運動後に骨格筋で産生され、白色脂肪組織の褐色化およびエネルギー消費を促進するミオカインとして報告されている。さらに、イリシンは、心血管リスクを低下させることも報告され、肥満および2型糖尿病の有望な治療標的として注目されている。しかし、これまで血中イリシン濃度と心外膜脂肪量との関連については検討されていない。

【目 的】

我々は、心血管手術を受けた患者の心外膜脂肪を含む体脂肪と血中イリシン、アディポカインであるアディポネクチンおよびレプチン濃度との関係を調べた。

【対象と方法】

心臓血管手術（ 69.6 ± 12.8 歳、 $BMI 24.1 \pm 4.8 \text{kg/m}^2$ ）を受けた93人の患者から術前CTから脂肪量を測定した。CTは、臍の近くの水平面像で皮下脂肪面積（SFA、 cm^2 ）および内臓脂肪面積（VFA、 cm^2 ）を標準的な脂肪減衰範囲を用いて自動的に測定した。また、冠状断面像において、心臓が心臓の頂点に対して長軸像となった位置で、心外膜領域の脂肪面積（EFA、 cm^2 ）を測定した。さらに、生体電気インピーダンス解析（BIA法）を用いて、全脂肪量、体脂肪率、および骨格筋量（SMV）を推定した。血清イリシン、アディポネクチン濃度は、ELISA法により、血中レプチン濃度は、

Ruminex法により測定し、各種臨床生化学データ、CTならびに心エコーデータと比較検討した。データは、平均値±SDとして示し、群間の平均の比較は、t検定またはU検定を用いて行った。パラメータ間の関連性はピアソン相関係数またはスピアマン相関係数を用いて評価した。多変量解析には、線形回帰と複数回帰式を使用した。独立変数（レプチン、アディポネクチン、およびイリシン濃度）を同定するために、従属変数としてlog（EFA）を用いた複数の線形回帰分析を実施した。独立変数として、年齢、性別、およびBMIを用いた。すべての分析は、Windows用SPSSバージョン24（IBM Corp.、New York、USA）を使用して行い、 $p < 0.05$ を有意とみなした。なお、本研究は、獨協医科大学の生命倫理委員会で承認され、患者の同意を取得し実施した。

【結 果】

EFAは、BMI ($p=0.0001$)、non HDL-C ($p=0.029$)、TG ($p=0.004$)、体脂肪量 ($p=0.0001$)、体脂肪率 ($p=0.0001$) と強い相関を認めた。血清レプチン濃度は、BMI ($p=0.0001$) およびTG ($p=0.001$) と有意な正の相関を示した。アディポネクチンは、BMI ($p=0.006$) およびTG ($p=0.001$) と有意な負の相関を示したが、イリシンとは明らかな相関は認めなかった。血清レプチン濃度は、EFA、VFA、およびSFAと有意な正相関を示した。一方、血清アディポネクチンレベルは、EFA、VFA、およびSFAと有意に負の相関を認めた。血清イリシン値は、EFA ($r=-0.249$, $p=0.015$)、SFA ($r=-0.223$, $p=0.039$) と負の相関があり、VFAとは相関する傾向を認めた ($r=-0.198$, $p=0.067$)。アディポネクチンの血清レベルは、レプチンの血清レベルと負の相関があった ($r=-0.296$, $p=0.012$) が、アディポネクチンとレプチンとの間には有意な相関は見られなかった。多変量線形回帰により、年齢、性別で補正しても、EFAは血清レプチン濃度と正の相関を示し ($\beta=0.438$, $p=0.0001$)、血清イリシン ($\beta=-0.204$, $p=0.038$) および血清アディポネクチン ($\beta=-0.260$, $p=0.015$) 濃度とは有意な負の相関を認めた。

【考 察】

イリシンは、運動により骨格筋から放出され、白色脂肪組織の褐色化およびエネルギー消費を促進するミオカインとして報告されている。本研究から血清イリシン濃度は、心外膜脂肪量と有意な負の相関を認めた。以上より、イリシンは、心外膜脂肪量を減少し、心血管のリスクを低下させる可能性が示唆される。今後、さらなる検討が必要と思われた。

【結 論】

本研究により、心血管手術患者において、血清イリシンおよびアディポカイン（アディポネクチンおよびレプチン）濃度と心外膜脂肪量との間には密接な関連があることが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

近年、心臓および冠状動脈に隣接して位置する心外膜脂肪と心血管リスクとの関連が注目されている。イリシンは、身体運動後に骨格筋で産生されるマイオカインであり、脂肪組織の褐色化およびエネルギー消費を促進することが知られている。さらにイリシンは、心血管リスクを低下させること

も報告され、肥満および2型糖尿病の有望な治療標的として注目されている。一方、脂肪細胞で産生されるアディポカインとしてアディポネクチン、レプチンが知られている。前者は脂肪の燃焼や糖の取り込みを促進するホルモン様物質で皮下脂肪の小型脂肪細胞から多く分泌され、内臓脂肪の大型脂肪細胞では分泌が少ないとされる。後者は食欲を抑制し、エネルギー代謝を活性化させる機能をもつ物質である。

申請論文では、心血管手術を受けた患者の術前の心外膜脂肪量をCTスキャンで計測し、血中イリシン、アディポネクチンおよびレプチン濃度との関係を検討している。結果、1) 心外膜脂肪量は、BMI、血中non HDL-C、中性脂肪、体脂肪量、体脂肪率と強い相関を認めた。2) 血清レプチン濃度は、心外膜脂肪量と有意な正の相関を認めたが、血清アディポネクチンおよび血清イリシン値は、心外膜脂肪量とは負の相関を認めた。3) さらに、多変量線形回帰により、年齢、性別で補正しても、心外膜脂肪量は血清レプチン濃度と正の相関を示し、血清イリシンおよびアディポネクチン濃度とは有意な負の相関を認めた。これらの結果から、心大血管疾患患者において、イリシンは心外膜脂肪量と密接に関連すると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、心臓血管手術を受けた患者から術前CTスキャン、さらに、生体電気インピーダンス解析（BIA法）を用いて、全脂肪量、体脂肪率、および骨格筋量を測定し、また、血清イリシン、アディポネクチン濃度は、enzyme-linked immuno sorbent assay（ELISA）法により、血中レプチン濃度は、Ruminex法により測定している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

これまで血中イリシン濃度と心外膜脂肪量との関連については検討されていない。申請論文では、心血管手術患者において、血清イリシン濃度と心外膜脂肪量との間には密接な関連があることを初めて明らかにした。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、血中イリシン濃度と心外膜脂肪量との関連を明らかにしている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、内科学、運動生理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

イリシンは脂肪組織の褐色化およびエネルギー消費を促進するミオカインとして注目されているが、申請論文の結果は心臓疾患のみならず、糖尿病、脂質異常症、肥満などの生活習慣病の今後の治療戦略において、大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、循環器内科学や運動生理の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載

が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

PLoS One

(13 : e0201499, 2018)