

大阪医科大学
第 90 回 医 学 会 総 会
平成 26 年 春 季 学 術 講 演 会

プログラム 講演内容抄録

日 時 平成 26 年 6 月 11 日 (水)
< 16 : 00 ~ 18 : 10 >
場 所 大阪医科大学 臨床第一講堂

—— 当 番 ——

内 科 学 I 教 室
内 科 学 III 教 室

大阪医科大学医学会

高槻市大学町 2 番 7 号・大阪医科大学 (株)大阪医大サービス内
電 話 0 7 2 (6 8 4) 6 4 5 6 番

プログラム

1. 開 会 の 辞
1. 会 長 挨 拶
1. 「研究奨励賞受賞者」表彰式
1. 特 別 講 演
1. 医 学 会 総 会

特 別 講 演

内臓脂肪症候群とアディポネクチン

〈16:10～17:00〉

大阪大学大学院医学系研究科 代謝血管学寄附講座

教 授 船 橋 徹

疫学研究から見た骨と生活習慣病の関連

〈17:00～17:40〉

大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学 I・II 教室

教 授 玉 置 淳 子

内臓脂肪症候群とアディポネクチン

大阪大学大学院医学系研究科 代謝血管学寄附講座

教 授 船 橋 徹

世界には未だ飢餓で苦しむ国々が多くあり、栄養不足や感染症が世界の死因の上位を占めています。一方、車社会による運動不足や過食を背景に糖尿病、高血圧症、脂質異常症などの生活習慣病が増加し臨床的帰結である心血管疾患が世界の死因の3分の一となりました。WHOは発展途上国への栄養補給・感染症対策を継続するとともに心血管疾患予防をグローバルな健康政策として重視するとしました。従来粥状動脈硬化化疾患の頻度が高い欧米はもとより、平均肥満度が低く人口の多い東、南アジアの地域で糖尿病などの生活習慣病が著しく増加し、これを基盤とする心血管疾患の予防対策が課題となってきたのです。

脂肪組織の過剰蓄積である肥満は、糖代謝、脂質代謝、血圧の異常を伴いやすいことが知られています。しかし単に肥満度や体重が病態を決めているわけではありません。脂肪が蓄積する部位が注目されるようになり1947年にはすでにフランスのVagueが腹部に脂肪がつく男性型肥満が大腿や臀部に脂肪がつく女性型肥満よりも内科的疾患を伴いやすいことを記しています。教室では脂肪組織の量をより正確に測定するためにCTスキャンによる解析法を開発し、その過程で皮下脂肪量よりも大網や腸間膜周囲に存在する腹腔内脂肪組織の過剰蓄積が糖代謝、脂質代謝、血圧の異常と関連することを明らかにし医学的観点から減量が必要な病態として内臓脂肪型肥満を概念づけました。

動脈硬化疾患の予防医学は高コレステロール血症を中心に進められ、LDL受容体経路の発見や酸化LDLの問題、スタチンの開発などにより徐々に対策法が確立されてきました。しかし動脈硬化疾患は高LDL血症からばかりおこるわけではなく次の目標を定める必要がでてきました。血糖、脂質（高トリグリセライド、低HDLコレステロール血症）、血圧の異常を軽度ながら合併するマルチプルリスクファクター症候群が頻度の高い基盤として世界的に着目されるようになりました。米国のReavenはシンドロームXと呼びました。冠動脈疾患をおこした人の分析では約40%に内臓脂肪蓄積がみられ危険因子を複数合併していることがわかりました。危険因子の偶然的合併ではなく、内臓脂肪蓄積を上流として集積し動脈硬化になりやすい独立した病態が「内臓脂肪症候群」であり、蓄積した内臓脂肪を減少させる意義が明らかになりました。これがわが国のメタボリックシンドロームの考え方です。

それでは内臓脂肪が蓄積し動脈硬化にいたる分子のメカニズムはどのようなもので

しょうか。そもそも脂肪組織はどのような遺伝子を発現し、どのような働きをしているのでしょうか。大阪大学細胞生体工学センターのヒューマンボディマップというプロジェクトの中で内臓脂肪、皮下脂肪の大規模発現遺伝子解析がおこなわれました。その結果、余剰エネルギーを溜め込むだけと思われていた脂肪組織が多彩な生理活性物質遺伝子を発現し、流血を介して生体に影響を与える巨大な内分泌臓器であるという考え方が生まれ、アディポサイトカインと概念づけました。世界的にも炎症や血栓などアディポサイトカイン異常と病態の関係が次々と明らかになってきました。

脂肪組織に高発現していた遺伝子 GS3109 は未知の分泌蛋白をコードしていました。この分子はヒト血中に多量存在し、予期せぬことに肥満、特に内臓脂肪蓄積時に血中濃度がさがるということがわかりました。脂肪細胞由来の粘着性をもった分子をアディポネクチンと名付けました。その後、本分子は抗動脈硬化、抗糖尿病、抗炎症作用をもつこと、低アディポネクチン血症が動脈硬化疾患、2型糖尿病など、肥満、内臓脂肪蓄積に伴う病態と関連することが、わが国をはじめ世界中の研究室から次々と報告されるようになりました。最近では脂肪肝炎や慢性腎臓病など多臓器の障害との関係も示されてきています。

運動不足や過食という生活習慣により軽度肥満でも内臓脂肪が蓄積し、脂肪細胞機能に異常をきたして、炎症、血栓に関連する物質の分泌過剰だけでなく、本来多量存在すべき生体防御分子アディポネクチンの分泌不全がおこり、マルチプルリスクファクターを伴う「内臓脂肪症候群」の本態が次第に明らかになってきたのです。わが国では労災二次健診制度や特定健診制度など実際の対策も講じられるようになってきました。

脂肪細胞は本来飢餓に抵抗するという生体防御作用をもっていますが、現代では過栄養に関連する多彩な疾患が増加する事態となっています。高度肥満が少ないわが国だからこそ体重や全脂肪量という物理的な概念を超えて、内臓脂肪蓄積による病態解析というアプローチが生まれ、脂肪細胞の科学（アディポサイエンス）、脂肪細胞の質的異常の分析が発展したものと思われます。基礎医学、臨床医学の両面からのさらなる進歩が必要とされています。

疫学研究から見た骨と生活習慣病の関連

大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学 I・II 教室

教授 玉置 淳子

骨代謝と動脈硬化性疾患の間に関連があることが従来より知られており、加齢の影響を調整しても骨折既往者や骨密度が低い者では、循環器疾患死亡リスクが高まることが報告され「骨・血管相関」と称されている。さらに最近、動脈硬化のリスク要因である糖代謝異常、脂質異常症などの生活習慣病と骨代謝に関連性があることが注目されており、これらの疫学的知見が集積されつつある。

骨密度と動脈硬化に関する疫学研究をみると、欧州の追跡研究では、骨密度低下が大きいほど動脈硬化の進展が速まることが報告されている。また、地域在住の日本人女性においても、骨粗鬆症または椎体骨折保有の閉経女性では、骨量が正常もしくは骨減少症者と比較して、動脈硬化指標である頸動脈内中膜壁厚 IMT 値が高く、動脈硬化性疾患発症のリスクが高まることが示唆された。骨密度低下の循環器疾患発症に対する影響の大きさについては、スウェーデンの追跡研究によると、骨密度が 1 標準偏差減る毎に、脳血管疾患の発症リスクが 40% 上昇すると報告され、骨密度低下の影響の大きさが古典的な循環器リスク要因と同程度である可能性が報告されている。さらに、介入試験で、骨粗鬆症治療薬投与群では、動脈硬化指標である頸動脈内中膜壁厚 (IMT) が対照群に比べ有意に減少したと報告された。

一方、脂質代謝異常に対する薬剤や降圧薬の骨に対する影響についても報告されている。HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、メバロン酸代謝経路を阻害しコレステロール合成を低下させるが、このメバロン酸代謝経路は破骨細胞が骨吸収能を獲得するためにも必要である。メタ分析の結果では HMG-CoA 還元酵素阻害剤服用群において大腿骨近位部の骨密度が上昇し、骨代謝指標も有意な改善がみられている。降圧薬については、従来よりサイアザイド系利尿薬が尿中へのカルシウム排泄を抑制することにより、骨密度減少や骨折リスク低下に予防的効果があることが報告されてきたが、 β ブロッカー受容体が骨芽細胞と破骨細胞に存在しアドレナリン作動性調節が骨代謝に関与することが指摘されている。サイアザイド系利尿薬と β ブロッカーの骨折予防効果については各々 15% の骨折リスク減少がメタ分析で報告されている。地域在住の日本人高齢男性における断面的検討で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤やこれらの降圧薬服用の有無別で骨密度に有意な差はみられなかったが、骨代謝指標の結果から、いずれの服用群においても骨代謝回転に抑制的に働く可能性が示唆された。

糖代謝異常と骨の関連については、2 型糖尿病では骨密度が高いにもかかわらず骨折のリスクが上がるのがメタ分析で報告されている。その機序として従来より、糖尿病

者で血清値が上昇する終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products; AGE) の一つである老化架橋物質ペントシジン値の上昇が骨脆弱性を招いている可能性が指摘されている。AGE は、その受容体である細胞膜結合型の receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) と結合しそのシグナルを細胞内に伝え、糖尿病合併症と関連する事が報告されているが、最近報告された RAGE のバリエーションの一つである細胞外分泌型 RAGE (endogenous secretory RAGE: esRAGE) は、細胞膜貫通領域を持たないため、AGE と結合しても細胞内へのシグナル伝達を抑制するデコイ受容体と考えられている。このため、AGE によってもたらされる糖尿病患者における血管障害や骨強度低下を esRAGE が抑制する可能性が指摘されている。1 型糖尿病患者で esRAGE 値が高いと動脈硬化指標である頸動脈内中膜壁厚 (IMT) 値で評価した動脈硬化の進展が抑制される可能性が報告され、2 型糖尿病患者における断面的検討で、血中 esRAGE 値が高い程、また esRAGE /ペントシジン比の値が高い程、椎体骨折保有の割合が低いことが報告されている。地域在住の日本人高齢男性における追跡研究においても、esRAGE /ペントシジン比の値が低い程、その後の脆弱性骨折発生のリスクが高まる可能性が示唆された。

また、オステオカルシン (OC) は骨芽細胞により産生される骨基質タンパクであるが、インスリンの分泌を促し、細胞のインスリン感受性を高める機能をもつことが指摘されている。糖尿病患者では OC 低値を示し、コントロール不良で低値であった糖尿病患者の OC 値が血糖コントロールによって上昇することが報告され、骨代謝指標である OC、低カルボキシル化オステオカルシンが糖代謝に関わっていることも示唆され、臓器連関の観点からも骨領域の研究が注目を浴びていることが指摘されている。