

氏名・(本籍)	やま ぐち じゅん いち 山 口 淳 一 (北海道)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
報告番号	乙第1570号		
学位授与の日付	平成27年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(論文博士)		
学位論文題目	Association of Leptin and Adiponectin Levels with Three-year Weight Change among Japanese Male Workers (日本人男性労働者におけるレプチンとア ディポネクチン濃度と3年間の体重変化との 関係)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教 授	畝 博
	(副 査) 福岡大学	教 授	守 山 正 樹
	福岡大学	教 授	柳 瀬 敏 彦
	福岡大学	准教授	谷 原 真 一

内 容 の 要 旨

(目的)

WHOの報告によると、世界では、20歳以上の成人のうち約14億人が体重過多であり、そのうち男性2億人以上、女性で3億人近くが肥満で、1980年に比べて肥満者は2倍になったとしている。日本では、世界各国に比べて肥満者の割合は低いものの、特に男性で継続的に増加傾向にあり、1976年に比べて、2011年には約2倍になっている。肥満は、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、がん等のリスク因子であり、世界的にも重要な公衆衛生学的課題となっている。

脂肪組織は、アディポサイトカインと呼ばれる様々な生物学的活性物質を分泌しているが、そのうち、レプチンは、満腹信号として視床下部に作用し、食欲抑制とエネルギー消費亢進を促すとされ、アディポネクチンは、飢餓信号として、食欲増進とエネルギー消費抑制に働き、適正な脂肪蓄積を保つ役割を持つと考えられている。また、肥満者はレプチン抵抗性があり、その濃度が上昇するが、アディポネクチン濃度は低下するとされている。

これまで、いくつかの先行研究において、両者の濃度と体重変化との関連性が検討されているが、その結果は一致しておらず、その多くは肥満者の割合の高い米国で実施されており、日本での研究はない。

そこで、本研究では、肥満者の割合の低い日本人におけるレプチンとアディポネクチンの濃度とその後3年間の体重変化との関連性について、前向き研究により明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

福岡県内の企業の35～64歳の男性事務職2,485人を対象とし、2005～2007年と3年後の2008～2010年に2回とも健診を受診した対象者1,936人のうち、がん、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病であった352人を除いた1,536人を解析の対象とした。

最初に健診を受けた年(ベースライン)と3年後の最終評価年に、身長・体重測定を行い、レプチンとアディポネクチンの濃度を市販キットで測定した。最終評価年には、喫煙状況、飲酒状況、運動状況について自記式質問票により情報を得た。本研究は、福岡大学倫理審査委員会の承諾を得ている。

統計解析は、Statistical Analysis System (SASver.9.1)を用い、最初に健診を受けた年(ベースライン)のレプチンとアディポネクチンの値で3群に分け、年齢、BMI、生活習慣、3年後のBMIの変化等について比較検討した。

(結果)

3群のカットオフ値は、レプチンは、2.1ng/ml, 3.4ng/ml、アディポネクチンは、5.1 μg/ml, 7.4 μg/mlであった。

レプチンは、年齢と喫煙状況に有意に相関を示し、BMIとは、有意に正の相関(相関係数0.648)を示した。アディポネクチンは、年齢と有意に相関を示したが、ほかの生活習慣とは相関しなかった。また、BMIとは有意に負の相関(相関係数-0.381)を示した。

レプチンとアディポネクチン濃度と3年間のBMIの変化量との関係について、共分散分析により、年齢、ベースラインのBMI、喫煙状況、飲酒状況、運動状況を補正して検討した。その結果、最もレプチン濃度の低い群では、最もレプチン濃度の高い群に比べ、3年間の間にBMIは、有意に増加していた。(0.178kg/m², 95%CI: 0.025 -0.331kg/m²) 一方、アディポネクチンでは、最もアディポネクチン濃度の高い群が、最もアディポネクチン濃度の低い群に比べ、3年間の間にBMIは増加していた(0.099kg/m², 95%CI: -0.034 -0.231kg/m²) が、統計的に有意ではなかった。

(結論)

米国の先行研究では、レプチン濃度と体重増加については、正の相関、あるいは、関連性がないとの結果となっており、レプチン濃度の高い群では、レプチンにより体重増加が抑制されているという本研究の結果とは異なっていた。これは、研究対象の肥満者の割合とレプチン抵抗性の違いによるものと思われる。動物性脂肪摂取がレプチン抵抗性を亢進するとすれば、その摂取が比較的少なく、欧米に比べ野菜や豆類等の摂取量の多い日本人男性においては、レプチン抵抗性が低下し、体重増加に対するレプチンの抑制的効果が表れていると考えられる。また、アディポネクチンの体重変化への影響は統計的に証明できなかったが、アディポネクチンが体重増加を促進すると考えられた。これらのことは、運動習慣や繊維質、野菜、豆類、魚類の多い和食は、レプチン抵抗性を抑制し、その結果、Weight homeostasisのset pointを低く保ち、体重増加を抑制することが示唆された。

審査の結果の要旨

脂肪組織から分泌されるレプチンとアディポネクチンは体重を一定に保とうとするWeight Homeostasisに関連しているといわれている。すなわち、レプチンは満腹信号として視床下部に作用し、食欲抑制とエネルギー消費亢進を促し、アディポネクチンは飢餓信号として、食欲増進とエネルギー消

費抑制に働き、適正な脂肪蓄積を保つ役割を持つと考えられている。

本研究はレプチンとアディポネクチンの体重に与える影響を明らかにするために、男性の対象者 1,584 人をレプチンとアディポネクチンの濃度により三分位に分けて、3 年後の体重変化について検討した前向きコホート研究である。

その結果、レプチンではレプチン濃度と体重の変化の間に量反応関係が認められ、濃度の高い群ほど有意に体重増加が抑制されていた。これはレプチンが Weight Homeostasis を維持する生物学システムの一つであることを示していると考えられた。一方、アディポネクチンでも濃度の高い群ほど体重の増加が大きかったが、有意水準に達しなかった。

1. 斬新さ

レプチンとアディポネクチンの体重に及ぼす影響に関する前向き研究は米国中心に散見される。しかし、米国の肥満の状況は日本と全く異なっている。米国の肥満者 (BMI ≥ 30) は 30% を、過体重者 (BMI ≥ 25) は 60% を超えている。一方、日本男性では肥満者 (BMI ≥ 30) は僅か 5% 弱で、過体重者 (BMI ≥ 25) は約 30% に過ぎない。従って、レプチンとアディポネクチンの体重に及ぼす影響は欧米諸国と日本では大きく異なるのではないかと考えられる。

本研究は Evidence の質が高い前向きコホート研究により、レプチンとアディポネクチンが 3 年後の体重変化にどのように影響しているかを明らかにした我が国初めての報告である。

2. 重要性

WHO の報告によると、世界では、20 歳以上の成人のうち約 14 億人が体重過多であり、そのうち男性 2 億人以上、女性で 3 億人近くが肥満で、1980 年に比べて肥満者は 2 倍になったと報告されている。日本では欧米諸国に比べて肥満者の割合は低いものの、特に男性で継続的に増加傾向にあり、1976 年に比べて、2011 年には約 2 倍になっている。肥満は、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、がん等のリスク因子であり、世界的にも最も重要な公衆衛生学的課題となっている。

脂肪組織から分泌されるレプチンとアディポネクチンは体重を一定に保とうとする Weight Homeostasis に関連しているといわれている。本研究はレプチンとアディポネクチンの体重調整メカニズムの一端を明らかにしたものであり、増大する肥満の予防に資すること大であると考えられた。

3. 研究方法の正確性

本研究は疫学研究の中でも最も Evidence の質が高いといわれている前向きコホート研究であり、原因と結果の関係が明らかで、情報のバイアスも少なく、結果の信頼性は高い。また、レプチン濃度と 3 年後の体重変化の間には量反応関係が認められたことも対象者の分類、適切なデータの収集が行われていたことを示していると考えられた。

4. 表現の明確さ

疫学的因果関係の判定には、関連の強固性、関連の整合性、関連の特異性、関連の一致性、関連の時間性について検討する必要がある。本論文では疫学的因果関係の判定に必要な 5 条件について言及されているとともに、本研究の限界についても明確に記載されている。

5. 主な質疑応答

論文内容の発表に続いて以下のような質疑応答があった。

(1) レプチンとアディポネクチン濃度で 3 群に分けていたが、3 群に分けるための何か基準値のよう

なものがあるのか。

- (2) Body Mass Index が同じでレプチンとアディポネクチンの濃度が違う集団で比較しても同じような結果になるのか。
- (3) 2008 年に始まった特定健診・特定保健指導の影響はなかったのか。
- (4) 食事内容について調査しているのか。

など多くの質問があったが、申請者はいずれにも的確に回答した。

本論文は肥満の少ない日本人の集団においてはレプチン濃度の高い群で体重増加が抑制されており、日本的な生活習慣がレプチン抵抗性を抑制し、その結果、Weight homeostasis の set point を低く保ち、体重増加が抑制されることを示唆した報告であり、学位論文に値すると評価された。