

平成22年度 【 学園研究費助成金< B > 】 研究成果報告書

学部名 生活科学部

フリガナ ナイトウ ミチタカ
氏名 内藤 通孝

研究期間 平成22年度

研究課題名 レチノール結合タンパク質(RBP4)が肝臓における脂肪蓄積に及ぼす影響について

研究組織

	氏名	学部	職位
研究代表者	内藤通孝	生活科学部	教授
研究分担者			
研究分担者			

1. 本研究開始の背景や目的等

内臓脂肪蓄積、高血糖、高血圧、脂質異常症などを複数併せ持つ状態、即ちメタボリック・シンドローム(MS)が注目を集めている。なかでも、過剰な内臓脂肪蓄積はMS発症の根本的要因であり、脂肪組織より分泌されるアディポカインとMSの関連が指摘されている。RBP4はインスリン抵抗性や肥満などに関係することが報告されており、これまでの我々の研究で肝臓での脂肪蓄積との関連を指摘した。現在のところ非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD/NASH)を予測する簡便な方法はなく、診断マーカーの開発が望まれている。本研究では、肝臓における脂肪蓄積とRBP4との関連を明らかにし、その有用性を探索することを目的とした。

2. 研究方法等

特定健診において、高血糖、高トリグリセライド(TG)血症、低HDL-C血症、高血圧、高尿酸血症のいずれか、もしくは複数と判定された中年男女66名(男性29名、女性37名)を対象者とした。ただし、該当疾患に対して未治療であり、服薬はないことを条件とした。早朝空腹時に生化学検査(血液・尿検査)、身体計測・血圧脈波測定に加えて、InBody720(Biospace)を用いて内臓脂肪断面積(VFA)を計測した。N病院倫理委員会の承認を得た後、被験者から文書による同意を得たうえで実施した。

共同研究者：

本学生活科学部、林佐奈衣助手、橋本沙幸 D1 大学院生。

中津川市民病院検査科、吉田晃浩副技師長。

3. 研究成果の概要

被験者の該当疾患は男女ともに脂質異常症が最も多く、IIa型（LDL-C \geq 140mg/dL）は男性14名、女性25名と高頻度であった。また、脂質異常症に加え、高血糖、高血圧、高尿酸血症の複数疾患を保有する者が多数認められた。RBP・RBP4は性による影響を受け、健常もしくは耐糖能異常や2型糖尿病において、男性で高値を示すことが知られている。本研究においてもRBP・RBP4はともに男性で有意に高値を示した。単変量解析では、男女ともにRBP4はRBPと有意な正相関を示した。血中RBP4濃度はVFAと相関を示さなかったが、男性ではRBP4・RBPはALB、ChEと正相関を示し、RBP4はLDL-C/HDL-C比とも正相関を示した。Alb、ChEは脂肪肝で高値を示すことが知られており、RBP4は内臓脂肪のなかでも、特に肝臓での脂肪蓄積（脂肪肝）との関連が示唆された。AST/ALTは肝機能障害の指標として用いられ、AST $>$ ALTではアルコール性肝障害・肝硬変・肝癌、AST $<$ ALTでは急性肝炎・慢性肝炎・脂肪肝が疑われる。

男性では、AST/ALTはHOMA-IRと負の相関があり、NAFLDがインスリン抵抗性を基盤とするという見解と一致したが、RBP4は酸化ストレス・マーカーや炎症性サイトカインとの相関は示さなかった。

女性では、RBP4・RBPはその他のマーカーとの間で相関を示さなかった。これまでにRBP4は、耐糖能異常、2型糖尿病、およびインスリン抵抗性との相関が報告されているが、空腹時血糖値やインスリン値、ウエスト/ヒップ比とは相関しないという報告やHDL-Cと正相関するとの報告もあり、臨床的意義は不明な点が多い。

本研究では、RBP4は男性において肝臓での脂肪蓄積と関連し、MSおよび関連疾患の危険要因または危険指標であることが示された。一方、女性においては、RBP4はMSの有意指標としての意義は乏しいと考えられた。

4. キーワード

①レチノール結合蛋白質	②レチノール結合蛋白質4	③メタボリックシンドローム	④脂肪肝
⑤内臓脂肪	⑥リポ蛋白リパーゼ	⑦インスリン抵抗性	⑧

5. 研究成果及び今後の展望（公開した研究成果、今後の研究成果公開予定・方法等について記載すること。既に公開したものについては次の通り記載すること。著書は、著者名、書名、頁数、発行年月日、出版社名を記載。論文は、著書名、題名、掲載誌名、発行年、巻・号・頁を記載。学会発表は発表者名、発表標題、学会名、発表年月日を記載。著者名、発表者名が多い場合には主な者を記載し、他〇名等で省略可。発表数が多い場合には代表的なもののみ数件を記載。）

本研究の成果は、2010年7月15-16日に岐阜で開催された第42回日本動脈硬化学会総会において発表し、2011年の椋山女学園大学研究論集に論文として掲載される予定である。さらに、解析を進めて英文学術誌の原著論文として投稿する予定である。

① Hayashi S, Yoshida A, Hashimoto S, Naito M: Significance of retinol-binding protein 4 (RBP4) in the metabolic syndrome (MS). The 42nd Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society July 16, 2010 Gifu, Japan (抄録英文)

② 林佐奈衣、吉田晃浩、橋本沙幸、内藤通孝：メタボリックシンドロームにおけるレチノール結合蛋白質4の意義に関する研究 椋山女学園大学研究論集（自然科学篇）2011掲載予定