

《原著》

一般住民における血清レプチン濃度の
実態及び糖代謝関連項目に及ぼす影響

黒岩純¹²、沢田かほり¹、高橋一平¹、
谷川涼子³、棟方理¹、小川武志¹、
溝口絵里加¹⁴、金野潤¹⁵、熊谷貴子⁶、
中路重之¹

- 1 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
- 2 流通経済大学
- 3 青森県立あすなろ療育福祉センター
- 4 日本体育大学
- 5 日本大学
- 6 青森県立保健大学

キーワード

1. 一般住民
2. 肥満
3. レプチン
4. 糖代謝 (HbA1c)
5. インスリン (Cペプチド)

目的

一般住民におけるレプチンと糖代謝 (血糖・HbA1c及びCペプチド) の関係を検討した。

方法

対象は、2011年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診を受診した一般成人605名 (男性236名、女性369名) であった。

聞き取り (現病歴、既往歴、服薬状況、閉経の有無、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、運動習慣の有無)、血液生化学検査 (血糖、HbA1c、Cペプチド、レプチン) を調査測定した。また、肥満指標としてBMI、体脂肪率 (インピーダンス法) を測定した。

結果

非肥満 (BMI25未満) と肥満 (BMI25以上) の男性、閉経後女性の群でレプチンとCペプチドの間に有意な正の相関関係がみられた。一方閉経前女性では関連はみられなかった。

非肥満群の男性と閉経後女性ではレプチンとHbA1cの間に正の相関関係がみられ、肥満群と閉経前女性ではみられなかった。

結論

非肥満の男性、閉経前女性において、レプチン濃度はインスリン濃度と同様の動態を示し、インスリン作用を増強することで血糖制御に働くため、レプチン・インスリン・血糖は正の相関関係を示す可能性がある。

閉経前女性は、女性ホルモンの影響により、レプチンおよびインスリン感受性が低下しにくく、レプチン・インスリン・糖に関連がみられないことが示唆された。

肥満では、体脂肪の増加に伴うレプチン抵抗性およびインスリン抵抗性のため、糖代謝が十分にコントロールできなくなる可能性が示唆された。

体力・栄養・免疫学雑誌 第25巻 第1号 43-51頁 2015年

【背景】

これまで単なるエネルギーを貯蔵する器官と考えられてきた脂肪組織が、実はさまざまな生理活性物質 (アディポサイトカイン) を産生・分泌し、血圧、糖代謝、脂質代謝等に影響を及ぼすことが明らかにされてきた¹⁾。レプチンはそのアディポサイトカインのひとつで、脂肪組織から分泌され視床下部に作用することにより強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらす抗肥満ホルモンとして知られており、1994年Friedmanらにより発見された²⁾。

レプチンの分泌は体脂肪量に比例しており、体脂肪が多く、肥満度が高いほど血中レベルが高くなることが知られている³⁾。また、レプチンは皮下脂肪から多く分泌されるが、全脂肪量のうち男性では内臓脂肪が、女性では皮下脂肪が多い⁴⁾ために、同一脂肪量では女性の方が高値を示す⁵⁾。また、体格を調整しても男性より女性の方が高いレプチン濃度を示すことや、女性のレプチン値は閉経後減少することから、エストロゲンがレプチン分泌に対し促進的に関与していると考えられている⁶⁾。また、レプチンの分泌は脂肪量とは独立して、加齢により減少することも報告されている⁷⁾。

糖尿病患者およびその予備軍にとって血糖コントロールは重要であるが、近年、レプチンが糖代謝において、糖の取り込みを活性化するなど促進的に作用することが注目されている。例えば、脂肪萎縮症では重度のインスリン抵抗性により糖尿病を発症するが、レプチンの投与により糖代謝が改善し、血糖値が正常化することがマウスやヒトにおいて報告されている^{8,10)}。また、1型糖尿病のマウスなどの齧歯動物においても同様に、レプチン投与により糖代謝が改善することが報告されている^{11,12)}。その機序の一部として、近年、Todaら¹³⁾はマウスを用いた基礎研究において、レプチンが脳の視床下部でのシグナル伝達を介して筋肉や肝臓におけるインスリン感受性を高めていることを明らかにした。

しかし、前述したレプチンと糖代謝との関連性に関する研究は少なくその詳細は十分に明らかにされていない。加えて、糖代謝正常者が多い一般住民における研究は、予防的観点からも大きな意義を有するが、きわめて稀である。本研究では、青森県弘前市の一般住民を対象に、レプチンの動態と糖代謝 (HbA1c, Cペプチド) の関係につき、加齢、閉経、肥満度の影響を考慮しつつ疫学的検討を行った。

【対象と測定方法】

(1) 対象

対象者は、2011年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診を受診した一般住民809名 (男性307名、女性502名) である。このうち、糖尿病罹患、空腹時血糖 126mg/dL または HbA1c (JDS 値) 6.1%以上の者、がん、脳卒中、虚血性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患およびステロイドの服用者、妊婦、授乳婦、未成年者、欠損値のある者を除外した 605名 (男性236名、女性369名) を解析対象者とした。

(2) 測定項目と測定方法

1. アンケート調査

自記式アンケートにより年齢、性別、現病歴、既往歴、服薬状況、閉経の有無、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、運動習慣の有無について調査を行った。健診受診当日には、当該アンケートをもとに個人面談を行い、回答の確認後アンケートを回収した。

2. 血液生化学検査

採血は、早朝空腹時に肘正中皮静脈より採取された。血糖およびHbA1c (JDS 値) (以下 HbA1c と示す) の測定は、採取された全血を検診会場で遠心し血清分離を行った後、三菱科学メディエンスへ外部委託した。

Cペプチド、レプチンの測定は、採取した血清を氷冷後、-80°Cで保存し、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構果樹研究所に委託し、Bio-Plex2000 サスペンションアレイシステム (BIO-RAD 社製) により

定量測定した。インスリン分泌の指標として、血糖値およびCペプチド値から、Cペプチド値 (ng/mL) / 血糖値 (mg/dL) * 100 の式により C-peptide index を算出した。また、インスリン抵抗性の指標として、Ohkuraら¹⁴⁾に従い、空腹時Cペプチド値 (fasting plasma C-peptide immunoreactivity: F-CPR) および空腹時血糖値 (fasting plasma glucose: FPG) より $20 / (F-CPR(\text{ng/mL}) * FPG(\text{mg/dL}))$ を算出した。 $20 / (F-CPR * FPG)$ は、グルコースクランプ試験における糖注入率 (glucose infusion rate: GIR) とよく相関 ($r=0.90, p<0.0005$) することから、HOMA-IR ($r=0.49, p=0.15$) や C-peptide index ($r=0.62, p=0.06$) よりも日本人の軽度インスリン抵抗性を示す指標として有効となり得る可能性が報告されている¹⁴⁾。

3. 身体組成計測

身体組成値として、身長、体重を測定し、Body mass index (BMI) を算出した。さらにマルチ周波数体組成計 (MC-190, TANITA) を用いてインピーダンス法により体脂肪率、除脂肪量を測定した。

4. 統計解析

対象を男性、閉経前女性、閉経後女性に区分し、さらに BMI により非肥満 (BMI < 25) 群と肥満 (25 ≤ BMI) 群に区分した。また、年代を 10 歳毎に 20 歳代から 70 歳以上まで 6 群に、BMI を 2kg/m² 毎に 20 未満から 28kg/m² 以上まで 6 群 (閉経前女性は 26kg/m² 以上まで 5 群) に区分した。年代間比較、および、BMI 区分間の比較は一元配置分散分析を用いた。非肥満と肥満の比較および閉経前後の比較は対応の無い t 検定を用いた。各群における糖代謝関連指標とレプチンの相関関係を重回帰分析により検討した。糖代謝関連指標は血糖、HbA1c、Cペプチドとした。この際、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣を調整項目とした。

データの入力および解析は SPSS version 18.0J (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) により行われた。なお、いずれの検定も $p<0.05$ を有意差あり、 $p<0.1$ を傾向ありとした。

5. 倫理的配慮

対象者には、研究の主旨、研究協力の中断の保証、匿名性の確保およびデータの管理方法について、文書および口頭にて本人に説明した。その上で、本人に研究協力の承諾を文書で得た。岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された。

6. 利益相反申告

本研究は、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構果樹研究所より資金援助を受けて実施されているが、弘前大学医学部社会医学講座の研究グループによって公正に行われた。この研究の利害関係については、弘前大学臨床研究利益相反マネジメント委員会へ提出されている。

表 1. 対象者の特徴

| 性別 | 年齢 | 人数 | 体重(kg) | BMI(kg/m ²) | 体脂肪率(%) | 除脂肪量/体重 | レプチン(ng/mL) | p 値 |
|----|---------|-------|-------------|-------------------------|------------|-------------|-------------|-------|
| 男性 | 20-29 歳 | n=10 | 77.0 ± 11.9 | 25.1 ± 4.2 | 21.1 ± 6.7 | 0.79 ± 0.07 | 2.4 ± 2.3 | |
| | 30-39 歳 | n=23 | 69.1 ± 10.4 | 23.3 ± 3.0 | 19.0 ± 5.9 | 0.81 ± 0.06 | 2.1 ± 1.8 | |
| | 40-49 歳 | n=45 | 70.9 ± 9.9 | 23.9 ± 3.0 | 18.6 ± 5.8 | 0.80 ± 0.06 | 1.8 ± 2.2 | |
| | 50-59 歳 | n=59 | 67.0 ± 9.1 | 23.7 ± 2.8 | 19.1 ± 4.5 | 0.81 ± 0.04 | 1.6 ± 1.3 | |
| | 60-69 歳 | n=64 | 63.0 ± 8.4 | 23.5 ± 2.6 | 19.9 ± 5.0 | 0.80 ± 0.05 | 1.4 ± 1.0 | |
| | 70 歳- | n=35 | 61.0 ± 9.6 | 23.1 ± 3.3 | 21.4 ± 5.3 | 0.79 ± 0.05 | 1.4 ± 1.1 | |
| | | | | | | | | <0.01 |
| 女性 | 20-29 歳 | n=12 | 51.3 ± 7.7 | 20.6 ± 2.7 | 26.9 ± 5.5 | 0.73 ± 0.06 | 4.9 ± 3.5 | |
| | 30-39 歳 | n=36 | 52.9 ± 6.9 | 20.8 ± 3.0 | 25.7 ± 5.8 | 0.74 ± 0.06 | 3.9 ± 3.1 | |
| | 40-49 歳 | n=50 | 56.1 ± 7.2 | 22.4 ± 2.8 | 29.2 ± 5.7 | 0.71 ± 0.06 | 4.6 ± 3.1 | |
| | 50-59 歳 | n=97 | 54.6 ± 8.2 | 22.4 ± 3.1 | 29.1 ± 6.4 | 0.71 ± 0.06 | 4.1 ± 3.2 | |
| | 60-69 歳 | n=100 | 53.7 ± 7.9 | 23.1 ± 3.2 | 30.6 ± 6.7 | 0.69 ± 0.07 | 3.9 ± 2.9 | |
| | 70 歳- | n=74 | 51.6 ± 7.8 | 23.1 ± 3.1 | 30.5 ± 6.8 | 0.69 ± 0.07 | 3.5 ± 2.8 | |
| | | | | | | | | 0.03 |

平均±標準偏差, 年代間の比較: 一元配置分散分析

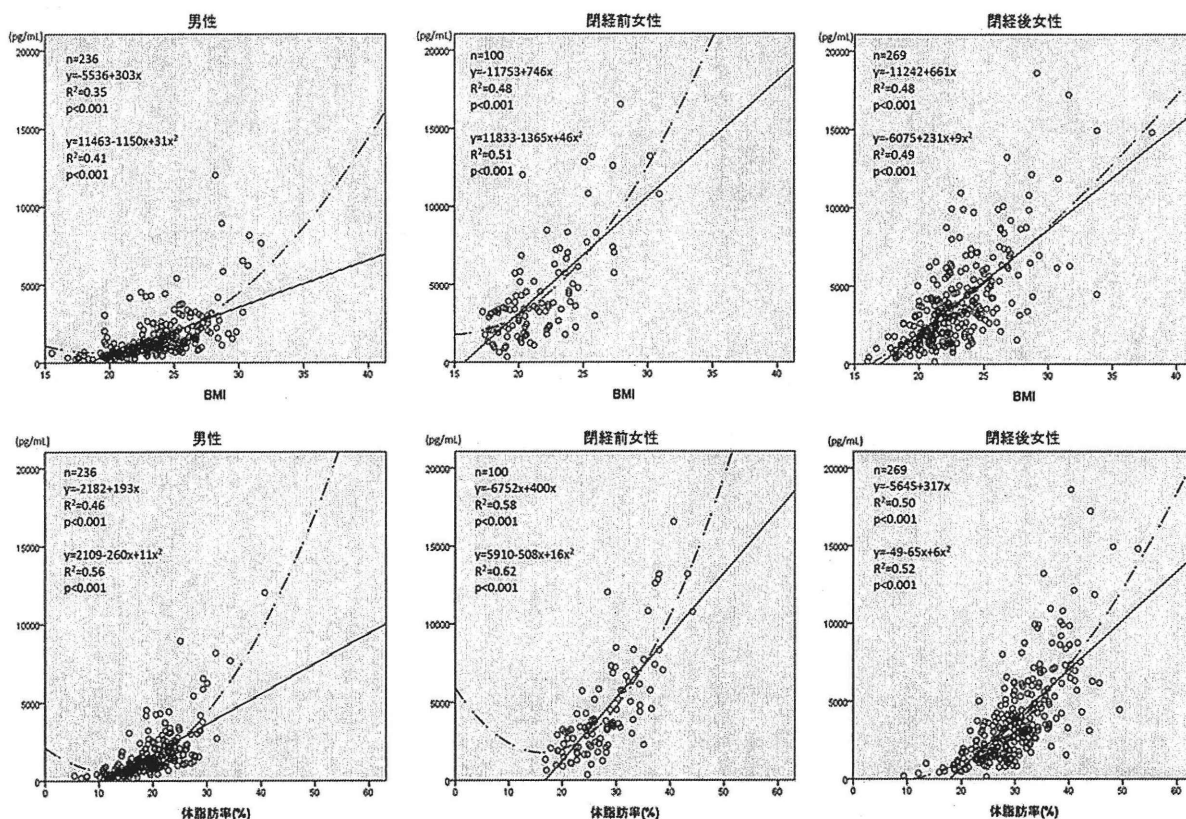


図 1 レプチン濃度と肥満度の相関 (上段: BMI、下段: 体脂肪率)

【結果】

(1) 対象者の特徴 (表1 および図1)

本対象の平均年齢は男性55.4±13.8歳、女性53.0±6.3歳であった。体重は、男性では加齢と共に減少し (p<0.01)、女性では中年層 (40-59歳) で高値を示し、その後加齢に伴い減少した (p=0.03)。男性では高い年齢層においても体重あたりの除脂肪量が維持されていたが (p=0.19)、女性では中年以降に体重あたりの除脂肪量が低下し体脂肪が増加する傾向がみられ (共に p=0.02)、体格の加齢変化の内容に男女差がみられた。レプチンは男女共に、有意ではないが加齢に伴い低下する傾向がみられた。またどの年代においても女性の方が男性よりも高値を示した。図1より、

レプチンは、男性、閉経前女性、閉経後女性のすべてにおいて、BMI および体脂肪率が高いほど高値を示し、レプチンと BMI および体脂肪率は強い相関を示した。また、肥満度が高いほどレプチン濃度のばらつきが大きかった。

(2) 各指標の非肥満群と肥満群の比較 (表2)

各群の BMI は、男性の非肥満群が 22.1±2.0、肥満群が 27.0±1.6、閉経前女性の非肥満群が 20.7±2.1、肥満群が 27.1±1.8、閉経後女性の非肥満群が 21.6±1.8、肥満群が 27.5±2.5 であった。各群の体脂肪率は、男性の非肥満が 17.3±4.0%、肥満が 24.6±4.0%、閉経前女性の非肥満が 26.2±4.7%、肥満が 37.7±3.7%、閉経後女性の肥

表 2. 各指標の非肥満と肥満の比較

| | 男性 | | 閉経前女性 | | 閉経後女性 | |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | 非肥満 (BMI<25) n=161 | 肥満 (BMI≥ 25) n=75 | 非肥満 (BMI<25) n=87 | 肥満 (BMI≥ 25) n=13 | 非肥満 (BMI<25) n=213 | 肥満 (BMI≥ 25) n=56 |
| BMI(kg/m ²) | 22.1 ± 2.0 | 27.0 ± 1.6** | 20.7 ± 2.1 | 27.1 ± 1.8** | 21.6 ± 1.8†† | 27.5 ± 2.5** |
| 体脂肪率(%) | 17.3 ± 4.0 | 24.6 ± 4.0** | 26.2 ± 4.7 | 37.7 ± 3.7** | 27.7 ± 4.8† | 38.9 ± 4.3** |
| 除脂肪量/体重 | 0.83 ± 0.04 | 0.75 ± 0.04** | 0.74 ± 0.05 | 0.62 ± 0.04** | 0.72 ± 0.05† | 0.61 ± 0.04** |
| レプチン(ng/mL) | 1.1 ± 0.8 | 2.7 ± 2.0** | 3.5 ± 2.0 | 9.9 ± 3.8** | 3.0 ± 2.0 | 7.1 ± 3.7**† |
| HbA1c(%) | 5.24 ± 0.27 | 5.29 ± 0.28 | 5.08 ± 0.28 | 5.19 ± 0.23 | 5.26 ± 0.29†† | 5.48 ± 0.29**†† |
| Cペプチド(ng/mL) | 0.61 ± 0.22 | 0.78 ± 0.24** | 0.54 ± 0.15 | 1.02 ± 0.49** | 0.58 ± 0.21† | 0.80 ± 0.29** |
| C-peptide index | 0.68 ± 0.25 | 0.86 ± 0.25** | 0.67 ± 0.18 | 1.22 ± 0.56** | 0.66 ± 0.23 | 0.87 ± 0.34**† |
| 20/(FCPR*FPG) | 0.43 ± 0.17 | 0.32 ± 0.11** | 0.50 ± 0.15 | 0.29 ± 0.14** | 0.45 ± 0.17†† | 0.3 ± 0.1** |

平均±標準偏差, n=605

**p<0.01, *p<0.05 : 非肥満との差, ††p<0.01, †p<0.05: 閉経前との差; † 検定

表3. CペプチドとHbA1cの関係

| 従属変数 | 独立変数 | 非肥満 (BMI<25) | | | 肥満(BMI≥25) | | | |
|-------|-------|--------------|-------|--------------------|------------|-------|--------------------|-------|
| | | β | p 値 | 調整済 R ² | β | p 値 | 調整済 R ² | |
| Cペプチド | HbA1c | 男性 | 0.31 | <0.01 | 0.05 | 0.22 | 0.06 | 0.02 |
| | | 閉経前女性 | -0.11 | 0.30 | 0.05 | 0.14 | 0.71 | 0.19 |
| | | 閉経後女性 | 0.26 | <0.01 | 0.07 | -0.04 | 0.80 | -0.02 |

n=605, β:標準化偏回帰係数, R²:決定係数

重回帰分析, 調整項目: 年齢, 喫煙, 飲酒, 運動

肥満が 27.7±4.8%、肥満が 38.9±4.3%であった。体重あたりの除脂肪量はすべての群で非肥満に比べ肥満で低値であった (すべてp<0.01)。

レプチンは男性、閉経前女性、閉経後女性のすべてにおいて、肥満群の方が有意に高値を示した (すべてp<0.01)。HbA1c は、閉経後女性で肥満の方が有意に高値を示し (p<0.01)、一方で、男性および閉経前女性では肥満による差がみられなかった。CペプチドおよびC-peptide index は、すべての群で非肥満にくらべ肥満で有意に高値を示し (すべてp<0.01)、20/(F-CPR*FPG)はすべての群で肥満で有意に定値を示した (すべて p<0.01)。

(3) 各指標の閉経前女性と閉経後女性の比較 (表2)

非肥満群では BMI、体脂肪率が閉経後女性の方が有意に高値を示し (BMI p<0.01、体脂肪率p<0.05)、体重あたりの除脂肪量は低値を示した (p<0.05)。一方、肥満群では閉経前後で体格・身体組成の差はみられなかった。レプチンは、肥満群では閉経前女性の方が高値を示し (肥満群 p<0.05)、非肥満群ではその傾向を示した (非肥満群p=0.068)。

HbA1c は、非肥満群・肥満群ともに閉経後女性の方が有意に高値を示した (すべてp<0.01)。Cペプチド関連の指標は、非肥満群では、閉経後女性の方が高いCペプチド値と低い 20/(F-CPR*FPG)値を示した (各々 p<0.05,p<0.01)。すなわち、非肥満群では、閉経後女性

におけるインスリン分泌の亢進とインスリン感受性の低下の様相が示された。一方、肥満群では C-peptide index が閉経前の方が有意に高値であった (p<0.01)。

(4) レプチンと糖代謝の関係

表3にCペプチドとHbA1cの相関関係を示した。非肥満の男性と閉経後女性において、CペプチドとHbA1cに有意な正の相関が認められた (男性:β=0.31, p<0.01, 閉経後女性: β=0.26, p<0.01)。一方、肥満の男性と閉経後女性、および、非肥満・肥満の閉経前女性では関連がみられなかった。

表4にレプチンとHbA1cの相関関係を示した。表4aより、非肥満の男性と閉経後女性において、レプチンとHbA1cに有意な正の相関が認められた (男性: β=0.24, p=0.01, 閉経後女性: β=0.17, p=0.01)。一方、表4bより、Cペプチドを調整項目に加えるとこれらの関連はみられなくなった (男性: β=0.08, p=0.33, 閉経後女性: β=0.07, p=0.29)。肥満の男性と閉経後女性、および、非肥満・肥満の閉経前女性では、いずれの関連も認められなかった。

表5にレプチンとCペプチドの相関関係を示した。非肥満・肥満の男性と閉経後女性において、レプチンとCペプチドに有意な正の相関が認められた (いずれもp<0.01)。一方、閉経前女性では非肥満・肥満のい

表4. レプチンとHbA1cの関係

(a) レプチンとHbA1cの関係

| 従属変数 | 独立変数 | 非肥満 (BMI<25) | | | 肥満(BMI≥25) | | | |
|------|-------|--------------|-------|--------------------|------------|-------|--------------------|------|
| | | β | p 値 | 調整済 R ² | β | p 値 | 調整済 R ² | |
| レプチン | HbA1c | 男性 | 0.24 | 0.01 | 0.04 | 0.15 | 0.19 | 0.15 |
| | | 閉経前女性 | -0.13 | 0.23 | 0.03 | 0.01 | 0.99 | 0.07 |
| | | 閉経後女性 | 0.17 | 0.01 | 0.05 | -0.20 | 0.11 | 0.18 |

n=605, β:標準化偏回帰係数, R²:決定係数
重回帰分析, 調整項目: 年齢, 喫煙, 飲酒, 運動

(b) レプチンとHbA1cの関係 (Cペプチドを調整)

| 従属変数 | 独立変数 | 非肥満 (BMI<25) | | | 肥満(BMI≥25) | | | |
|------|-------|--------------|-------|--------------------|------------|-------|--------------------|------|
| | | β | p 値 | 調整済 R ² | β | p 値 | 調整済 R ² | |
| レプチン | HbA1c | 男性 | 0.08 | 0.33 | 0.32 | 0.01 | 0.90 | 0.50 |
| | | 閉経前女性 | -0.11 | 0.32 | 0.05 | -0.05 | 0.91 | 0.05 |
| | | 閉経後女性 | 0.07 | 0.29 | 0.18 | -0.18 | 0.07 | 0.50 |

n=605, β:標準化偏回帰係数, R²:決定係数
重回帰分析, 調整項目: Cペプチド, 年齢, 喫煙, 飲酒, 運動
※多重共線性なし

表5. レプチンとCペプチドの関係

| 従属変数 | 独立変数 | 非肥満 (BMI<25) | | | 肥満(BMI≥25) | | | |
|------|-------|--------------|------|--------------------|------------|------|--------------------|------|
| | | β | p 値 | 調整済 R ² | β | p 値 | 調整済 R ² | |
| レプチン | Cペプチド | 男性 | 0.57 | <0.01 | 0.32 | 0.60 | <0.01 | 0.50 |
| | | 閉経前女性 | 0.21 | 0.06 | 0.05 | 0.37 | 0.35 | 0.18 |
| | | 閉経後女性 | 0.40 | <0.01 | 0.18 | 0.58 | <0.01 | 0.48 |

n=605, β:標準化偏回帰係数, R²:決定係数 重
回帰分析, 調整項目: 年齢, 喫煙, 飲酒, 運動

ずれにおいても関連がみられなかった。以上の結果より、女性においては、レプチンと糖代謝の関係に肥満区分および閉経前後で違いがみられた。すなわち、閉経前女性では非肥満・肥満のいずれにおいても、レプチン、CペプチドとHbA1cに有意な関連はみとめられず、閉経後女性では非肥満群において、有意な正の相関が認められた。

(5) 肥満度と糖代謝の関係 (図2)

BMIを2kg/m²毎に20未満から28kg/m²以上まで6群に区分し、肥満度の増加に対するレプチン、HbA1c、Cペプチド、20/(F-CPR*FPG)の動態を図2に示した。

男性では、BMI22以上でBMI20未満よりもレプチンが有意に高値を示した。CペプチドはBMI24以上で有意に高値を示し、20/(F-CPR*FPG)は有意に低値を示した。一方、HbA1cはBMI区分間で差がみられなかった。

閉経前女性では、BMI22以上でBMI20未満よりもレプチンが有意に高値を示し、BMI26以上でCペプチドが有意に高値を示し、20/(F-CPR*FPG)は有意に低値を示した。HbA1cはBMI区分間で差がみられなかった。

閉経後女性では、BMI22以上でBMI20未満よりもレプチン、Cペプチドが有意に高値を示し、20/(F-CPR*FPG)

が有意に低値を示した。HbA1cはBMI24以上でBMI20未満に比べて有意に高値を示した。

【考察】

本論文は日本の一般住民(糖尿病のlow risk population)を対象として、レプチン濃度の実態と糖代謝との関連性を疫学的に検討した初めての研究である。レプチン濃度を年齢別にみると、男女とも、加齢とともに低下する傾向がみられた。先行研究では、加齢により低下するという報告もあるが⁷⁾、相反する報告もある¹⁵⁾。これは調査条件が異なることに拠るものと考えられる。

レプチンと体脂肪との関係についてみると、レプチンは男性、閉経前女性、閉経後女性のすべてにおいて、BMIおよび体脂肪率と正の相関を示し(図1)、BMI25前後で肥満群と非肥満群に分けた場合、肥満群の方が有意に高値を示した(表2、すべてp<0.01)。この理由は、レプチンが肥満細胞から産生分泌されるためである。前述したように、先行研究においても、体脂肪が多く、肥満度が高いほどレプチンの産生が多く血中レベルも高くなる³⁾ことが、実験動物やヒトで知られている³⁾。

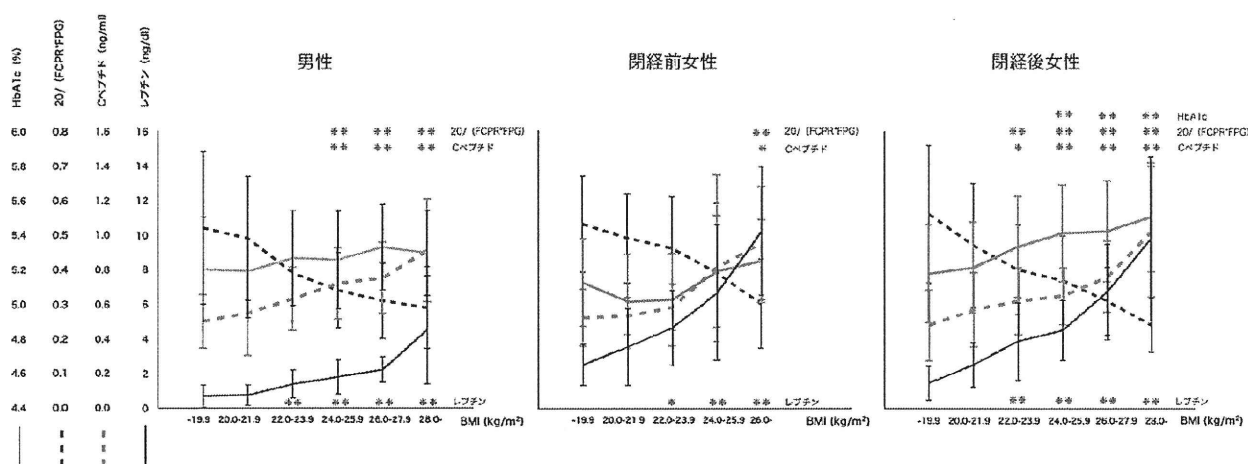


図 2 肥満度 (BMI) と糖代謝の関係
 Tukey 法 : BMI 区間間の比較, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ vs BMI ≤ 19.9

レプチン分泌の性差をみると、レプチン濃度は男性に比べ女性の方が高値であった。レプチン分泌の性差は、体脂肪率の差に加え、脂肪分布の性差、すなわち男性では内臓脂肪型優位、女性では皮下脂肪型優位であることが関係していると考えられる⁴⁾。また、エストロゲンがレプチン分泌に対し促進的に関与していること⁹⁾も影響していると考えられる。

一方、閉経とレプチン分泌の関係を見ると、閉経後の女性は閉経前の女性よりレプチン濃度が低かった。閉経による女性ホルモン分泌の低下や皮下脂肪型優位から内臓脂肪型優位に変化する¹⁶⁾ことから、閉経後の女性では閉経前よりもレプチン濃度が低値を示すと考えられる。

さて、レプチンと糖代謝 (HbA1c) の関係を以下に考察する。

本研究は、肥満、糖代謝ともに low risk population である一般住民におけるレプチンと糖代謝 (HbA1c) の関係性に着目した。本対象において、男性 (非肥満群) と閉経後女性 (非肥満群) では、レプチン濃度と HbA1c の間に正の相関がみられた。同様に、Zimmet らは、モーリシャスで正常糖代謝を示す一般住民 2537 名 (男性 1227 名、女性 1310 名) で調査し、レプチン濃度と血糖との正の相関関係 (男性 $r=0.273$, $p < 0.001$ 、女性 $r=0.256$, $p < 0.001$) を報告している¹⁷⁾。

ここでレプチンとインスリン (C ペプチド) の関連に着目すると、男性と閉経後女性では非肥満群、肥満群のすべてにおいて正の相関を示した。先行研究においても、年齢や体格を調整しても空腹時インスリン濃度に応じて血清レプチン濃度が高値を示す¹⁸⁾ことから、インスリン分泌はレプチン分泌と何らかの関係をしている¹⁹⁾ことが示唆されている。

一方、近年の分子レベルの研究により、レプチンとインスリンは視床下部を介して互いに影響し合っている可能性が考えられている。摂食調整の中核は視床下部弓状核にあり、摂食亢進に働くニューロペプチド Y

(NPY) ニューロンと、摂食抑制に働くプロオピオメラノコルチン (POMC) ニューロンが重要な働きをしている。レプチンは、POMC ニューロンの受容体 (OBRb) に作用して、JAK2 を活性化し、STAT3 がリン酸化されて核内に移行し、 α -MSH が産生されることにより摂食抑制に働く²⁰⁾。しかし、肥満になると血液脳関門を通過するレプチン輸送の減少や、STAT3 のリン酸化を抑制する SOCS3 の発現増加などにより、レプチンの作用が低下する“レプチン抵抗性”が出現することが知られている²⁰⁾。一方、レプチンによる POMC ニューロンの活性化が肝臓や筋肉でのインスリン感受性を高めるとする報告や¹³⁾、インスリン自体も POMC ニューロンや NPY ニューロンを活性化し食欲抑制に働くことが示唆されている²⁰⁾。また、“レプチン抵抗性”に関連する SOCS3 の発現を阻害すると、肥満は改善されないがインスリン抵抗性は改善したとする報告もある¹⁸⁾。すなわち、現段階では分子レベルでの報告のみではあるが、レプチンとインスリンが視床下部を介して互いに糖代謝に影響している可能性が考えられている。したがって、中枢神経を介したレプチンとインスリンの間には一定の“正の関係性”があるものと考えられる。

レプチンと HbA1c の関係は、C ペプチドと HbA1c と同様に男性と閉経後女性の非肥満群において正の相関がみられた。通常、血糖値に呼応してインスリンは増減することがよく知られている。ここで、レプチンと HbA1c の関連をみる際に C ペプチド値を調整すると、レプチンと HbA1c との関連がみられなくなった (表 4b)。この結果より、インスリンがレプチンと糖の関係に影響を及ぼしていることが示され、言い換えれば、レプチンはインスリンを介して糖代謝に関連していると考えられた。すなわち、レプチン濃度はインスリン濃度と同様の動態を示し (表 5)、インスリン作用を増強することで血糖制御に働くため¹³⁾、レプチン・インスリン (C ペプチド) ・HbA1c の 3 者は正の相関関係を示すことが示唆された。

一方、男性および閉経前女性でみられたレプチン濃

度と糖代謝の有意な関係性は、閉経前女性ではみられなかった。加えて、閉経前女性では非肥満群と肥満群とで HbA1c に差がなかった。女性ホルモンは、レプチン産生⁶⁾ やレプチン感受性²⁾ に促進的に働き、摂食を制御している可能性が示唆されている。また、女性ホルモンはインスリン感受性を促進²⁾ することも報告されている。今回、閉経前女性の 20(F-CPR*FPG)の肥満による低下傾向が閉経後女性や男性より小さかったこともその影響と考えられた。

ここで、女性ホルモンは生理周期に伴いその分泌量が増減することがよく知られているが、本研究では生理周期を調整して評価できていないため、女性ホルモン濃度の個人差が大きかったと考えられる。よって、閉経前女性においては、レプチンおよびインスリンに対する女性ホルモンの影響及び生理周期に伴う大きな個人差が、レプチン・インスリン (C ペプチド) ・糖代謝 (HbA1c) 3 者の関連性を攪乱した可能性が示唆された。

また肥満者 (BMI25 以上) においては、レプチン、インスリン (C ペプチド) と HbA1c の関連がみられなかった。これについてはレプチン抵抗性とインスリン抵抗性の双方につき考慮する必要がある。肥満とともに両抵抗性が増大することは広く知られている。今回も、肥満とともにレプチン濃度と C ペプチド濃度がともに上昇したこと (表 2、図 12) がそれを裏付けていると考えられる。例えば、インスリン抵抗性の一つである 20(F-CPR*FPG)の値¹⁴⁾が肥満度の増大に伴い低下したことから肥満によるインスリン抵抗性の増大は明らかである (男性、閉経後女性で顕著)。よって、肥満者では体脂肪の増加に伴うレプチン抵抗性、インスリン抵抗性が共に高い状態であるために、糖代謝との関連が表出しなかった可能性が示唆された。

本研究の限界は閉経前女性の肥満 (BMI \geq 25) の対象が少なかったことや、肥満及びレプチンに大きな影響を及ぼす女性ホルモンを測定していないことにより、閉経前女性の糖代謝については検証が十分にできなかった。また、インスリンを測定していないため、インスリン濃度を用いた HOMA-IR 等の評価を行うことが出来なかった。今後女性ホルモンやインスリンを測定し、さらには対象者選定を厳密にしてさらなる検証をしていく必要がある。

(受稿2014/11/28 受理2014/12/19)

【謝辞】

本論文の作成にあたり、本研究の趣旨を理解し快く協力していただいた青森県弘前市岩木地区の皆様 に心から感謝します。

なお本研究は、平成 22 年度～平成 26 年度文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (A)) 課題番号 22249019 の助成、文部科学省革新的イノベーション創出プログラム (COISTREAM, 2013～) 「脳科学研究とビッグデータ解析の融合による画期的な疾患予兆発見の仕組み構築と予防法の開発」の助成、及び農林水産省・農林

水産資源を活用した新需要創出プロジェクト「タンニン類に着目したリンゴ・茶の調節作用の医学的検証」の助成を受けたものである。

【文献】

- 1) Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T: Molecular Mechanism of Metabolic Syndrome X: Contribution of Adipocytokines Adipocyte-derived Bioactive Substances. *Ann NY Acad Sci* 1999;892:146-54.
- 2) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- 3) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, et al: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
- 4) Wajchenberg BJ: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
- 5) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, et al: Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995;1:1155-61.
- 6) Rosenbaum M, Leibel RL: Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1784-9.
- 7) Isidori AM, Strollo F, Morè M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, Frajese G, et al: Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1954-62.
- 8) Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL: Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-6.
- 9) Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al: Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570-8.
- 10) Ebihara K, Masuzaki H, Nakao K: Long-term leptin-replacement therapy for lipoatrophic diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:615-6.
- 11) Chinooskwong N, Wang JL, Shi ZQ: Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes* 1999;48:1487-92.
- 12) Fujikawa T, Chuang J-C, Sakata I, Ramadori G, Coppari R: Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:17391-6.
- 13) Toda C, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho

- EA, Sato T, Okamatsu-Ogura Y, et al: Extracellular signal-regulated kinase in the ventromedial hypothalamus mediates leptin-induced glucose uptake in red-type skeletal muscle. *Diabetes* 2013;62:2295-307.
- 14) Ohkura T, Shiochi H, Fujioka Y, Sumi K, Yamamoto N, Matsuzawa K, Izawa S, et al: $20/(\text{fasting C-peptide} \times \text{fasting plasma glucose})$ is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:21.
- 15) 笹井恵子、大庭建三、中野博司、妻鳥昌平: 血清レプチン濃度と加齢、性および体脂肪分布との関係. *日老医誌* 1999;36:874-80.
- 16) Douchi T, Iwamoto I, Yoshimitsu N, Ohishi Y, Nagata Y: Differences in leptin production by regional fat mass in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49:413-6.
- 17) Zimmet PZ, Collins VR, de Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, Alberti KG, et al: Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Mauritius NCD Study Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:171-7.
- 18) Pedroso JA, Buonfiglio DC, Cardinali LI, Furigo IC, Ramos-Lobo AM, Tirapegui J, Elias CF, Donato J Jr.: Inactivation of SOCS3 in leptin receptor-expressing cells protects mice from diet-induced insulin resistance but does not prevent obesity. *Mol Metab* 2014;3:608-18.
- 19) Segal KR, Landt M, Klein S: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obesity. *Diabetes* 1996;45:988-91.
- 20) 山本早和子, 中田正範, 矢田俊彦: 中枢 STAT の抗肥満作用と治療標的としての可能性. *肥満研究* 2008;14:268-70.
- 21) 荒木栄一, 近藤龍也: インスリンシグナリングの調節とその障害. *Folia Pharmacol Jpn* 2005;125:120-4.
- 22) Geary N, Asarian L, Korach KS, Pfaff DW, Ogawa S: Deficits in E2-dependent control of feeding, weight gain, and cholecystokinin satiation in ER-alpha null mice. *Endocrinology* 2001;142:4751-7.
- 23) Cheol HS, Wook SY, Joon CG, Tak K, Young HJ, Kyun PY, Wan LK, et al: Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:835-40.

Effect of Leptin and Glucose Metabolism-related Items in the General Population

Jun KUROIWA^{1,2}, Kaori SAWADA¹, Ippei TAKAHASHI¹, Ryoko TANIKAWA³, Wataru MUNAKATA¹, Takeshi OGAWA¹, Erika MIZOGUCHI^{1,4}, Jun KONNO^{1,5}, Takako KUMAGAI⁶, Shigeyuki NAKAJI¹

- 1 Department of Social Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine
- 2 Ryutsu Keizai University
- 3 Aomori Prefectural Asunaro Treatment and Care Center
- 4 Nippon Sport Science University
- 5 Nihon University
- 6 Aomori University of Health and Welfare

Objective

To investigate the relationship between leptin and glucose metabolism (blood glucose, HbA1c and C-peptide)

Method

Subjects were 605 adults (236 males and 369 females) who participated in the Iwaki Health Promotion Project 2011. One-on-one interview to determine their current medical status, medical history, medication status, menopausal status, smoking status, alcohol consumption and exercise habit were conducted. Also, blood test was performed to determine levels of blood glucose, HbA1c, C-peptide and leptin. As obesity index, BMI and body fat mass was measured.

Result

Significant positive correlations were observed between leptin and levels of HbA1c in males and post-menopausal females (both non-obese). Such tendencies were not seen in pre-menopausal females (either non-obese or obese). Significant positive correlations were observed between levels of leptin and C-peptide in all groups besides the pre-menopausal females.

Conclusion

In term of the association of leptin and glucose metabolism, the correlation was observed in non-obese groups on male and post-manopausal, but not in obese groups by leptin resistance and insulin resistance. The effects of leptin and insulin were suggested to be more pronounced in pre-manopausal females due to female hormones.

Keywords: general population, obesity, leptin, glucose metabolism(HbA1c), insulin(C-peptide)

別刷請求先：沢田かほり

〒036-8562 青森県弘前市在府町5 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座

TEL: 0172-39-5041 FAX: 0172-39-5038

e-mail: iwane@hirosaki-u.ac.jp