

## 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

内, 博史  
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

古江, 増隆  
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 | 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

<https://doi.org/10.15017/26695>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 104 (4), pp.85-87, 2013-04-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

## 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

<sup>1)</sup>九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

<sup>2)</sup>九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

内 博 史<sup>1)</sup>, 古 江 増 隆<sup>1)2)</sup>

### Adipokine profile of Yusho Patients

Hiroshi UCHI<sup>1)</sup> and Masutaka FURUE<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup> *Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka Japan*

<sup>2)</sup> *Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan*

**Abstract** Serum levels of adipokines among Yusho patients and normal controls were measured. Compared with normal controls, serum levels of leptin were significantly lower, while those of RBP4 were significantly higher in Yusho patients. Dioxins may impair production of adipokines from adipose tissue, which would increase the risk to develop lifestyle-related diseases, such as diabetes mellitus and hypertension.

**Key words** : Adipokine · Dioxins · Lifestyle-related diseases

#### はじめに

ダイオキシン類は親油性であるため、脂肪組織は生体に取り込まれたダイオキシン類が分布する組織として重要である。アディポカインは脂肪細胞およびその間質から産生される生理活性物質の総称であり、生活習慣病の病態に強く関与している。本研究では代表的なアディポカインであるアディポネクチン、レプチン、RBP4、レジスチン、PAI-1、IGF-1、IL-6、TNF- $\alpha$ の血清濃度を測定し、油症患者と健常人で比較し、またダイオキシン類濃度との相関についても検討した。

#### 方 法

平成18年度から21年度に福岡県油症検診を受診し、かつ1967年以前に出生した油症認定患者232名(女性131名、男性101名、平均年齢65.8

$\pm 13.0$ )、健常者96名(女性65名、男性31名、平均年齢63.9  $\pm 11.3$ )についてアディポネクチン、レプチン、RBP4、レジスチン、PAI-1、IGF-1、IL-6、TNF- $\alpha$ の血清濃度をELISA法で測定し、血中ダイオキシン類濃度(2,3,4,7,8-PCDF, Total-PCDFs-TEQ, Total-TEQ)との相関を検討した。解析にはMann-Whitney U test, Spearman's correlation testを行った。データの解析は個人情報特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして行った。

#### 結 果

油症患者の血中ダイオキシン類濃度(pg/g lipid)は、健常者より有意に高値であった(23478PCDF 169.1  $\pm 16.4$  vs 15.7  $\pm 0.9$ , total PCDF TEQ 91.9  $\pm 8.9$  vs 9.0  $\pm 0.5$ , total TEQ 119.2  $\pm 9.7$  vs 31.4  $\pm 1.7$ )。油症患者と健常者

Correspondence author : Hiroshi UCHI  
Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan  
Tel : +81-92-642-5213 Fax : +81-92-642-5201  
E-mail : uchihir@dermatol.med.kyushu-u.ac.jp

表1 血清アディポカイン濃度の比較

	油症患者 (n=232)	対照群 (n=96)	p
アディポネクチン	5.22 ± 6.59 ng/ml	6.58 ± 7.49 ng/ml	0.02
レプチン	12.1 ± 32.7 mg/ml	11.0 ± 23.9 mg/ml	0.4
RBP4	39.4 ± 41.6 mg/ml	32.5 ± 44.9 mg/ml	0.02
レジスチン	13.8 ± 9.6 ng/ml	14.5 ± 10.3 ng/ml	0.6
PAI-1	6.1 ± 2.4 ng/ml	6.1 ± 2.5 ng/ml	0.9
IGF-1	117.0 ± 55.9 ng/ml	104.5 ± 46.3 ng/ml	0.06
IL-6	105.6 ± 603.5 pg/ml	18.5 ± 60.6 pg/ml	0.2
TNF- $\alpha$	11.2 ± 44.0 pg/ml	6.9 ± 23.9 pg/ml	0.2

との血清アディポカイン濃度の比較を表1に示す。血清レプチン濃度は油症患者で有意に低下していた。一方血清RBP4濃度は油症患者で有意に上昇していた。しかしいずれのアディポカインも血中ダイオキシン類濃度との有意な相関を認めなかった。

## 考 察

ダイオキシン類は生体内に長期にわたり残留するため慢性毒性が懸念されている。ダイオキシン中毒患者のコホート調査は、耐糖能異常や高血圧、高脂血症といったいわゆる生活習慣病の有病率が高いことが知られている<sup>1)-3)</sup>。レプチンは脂肪細胞から産生され、視床下部に存在する受容体を介して摂食を抑制し、エネルギー消費を亢進させる。体内に脂肪が蓄積するとレプチン産生は亢進し体重減少に傾く一方、脂肪が減少するとレプチン産生は低下し、体重増加に傾くことでエネルギー代謝の恒常性を維持していると考えられている<sup>4)</sup>。またレプチンには強力な糖代謝改善作用があるが、肥満状態では高レプチン血症となっているにも関わらず、レプチン抵抗性が生じ、レプチンの作用が減弱することが知られている<sup>5)</sup>。一方RBP4は以前からレチノール特異的な輸送蛋白として知られていたが、RBP4ノックアウトマウスではインスリン感受性が亢進することから、RBP4が2型糖尿病発病に重要な役割を果たしていることが明らかになった<sup>6)</sup>。また肥満や2型糖尿病患者において血清RBP4値が上昇していることや、インスリン抵抗性改善薬の投与によりRBP4値が正常化することが報告された<sup>7)</sup>。今回の報告ではダイオキシン類濃度との相関は認められなかったものの、油症患者において血清レプチン濃度の低下および血清RBP4濃度の上昇を認め

た。これまでの疫学調査で、油症患者では有意な糖尿病有病率の上昇は認められていないが、アディポカイン産生の調節がダイオキシン類によって障害され、耐糖能に影響を与えている可能性があり、今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。

## 結 論

油症患者で血清レプチン濃度の低下および血清RBP4濃度の上昇を認めたが、ダイオキシン類濃度との相関は認めなかった。

## 参 考 文 献

- 1) Wang SL, Tsai PC, Yang CY and Guo YL : Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins : a 24-year follow-up study of the Yucheng cohort. *Diabetes Care* 31 : 1574-1579, 2008.
- 2) Consonni D, Pesatori AC, Zocchetti C Sindaco R, D'Oro LC, Rubagotti M and Bertazzi PA : Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976 : 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 167 : 847-858, 2008.
- 3) Lee DH, Lee IK, Porta M Steffes M and Jacobs DR Jr : Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults : results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia* 50 : 1841-1851, 2007.
- 4) Friedman JM : Leptin at 14 y of age : an ongoing story. *Am J Clin Nutr* 89 : 973S-979S, 2009.
- 5) Coppari R and Björbæk C : Leptin revisited : its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 11 : 692-708, 2012.
- 6) Yang Q, Graham TE, Mody N Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L and Kahn BB : Serum retinol binding protein 4

- contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436 : 356-362, 2005.
- 7) Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U and Kahn BB : Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 354 : 2552-2563, 2006.
- (Received for publication March 22, 2013)