

**特集 COPDの身体活動性をめぐるサイエンス****Topics 3****アディポカインとミオカインの  
バイオマーカーとしての可能性**

柴田 陽光

要旨：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者ではさまざまな身体組成変化が生じてくるが、cachexiaのみでなくメタボリック症候群の併存も多いことが明らかとなった。COPD患者の身体活動性は臨床上きわめて大切であり、それには内臓脂肪量や骨格筋量が関連する。脂肪から産生されるアディポカインは抗炎症作用や動脈硬化抑制作用を有する善玉因子として知られているが、これまでの報告では、COPD患者では血漿濃度は健常者よりも高く、高値であると呼吸器秒関連死のハザード比が高いことが報告されている。一方、骨格筋運動時に産生されるミオカイン IL-6 は炎症促進作用以外に筋組織の再生・成長・増殖などの作用を有しているが、COPD患者の身体活動時にどのような効果を発揮するのかは十分に解明されていない。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患，アディポネクチン，  
インターロイキン-6，メタボリック症候群  
COPD, Adiponectin, IL-6, Metabolic syndrome

連絡先：柴田 陽光  
〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2  
山形大学医学部第一内科  
(E-mail: shibata@med.id.yamagata-u.ac.jp)

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者ではしばしば cachexia を併存する。その一方で、内臓肥満であるメタボリック症候群を併存することも知られている<sup>1)</sup>。この2つのフェノタイプは同一の病態として振り分けることは困難である。特に cachexia を併存した COPD 患者では、骨格筋は身体活動性の低下などによって廃用萎縮し、その病態には tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  に代表される炎症性サイトカインが関与している。一方、著者の知る限りでは、メタボリック症候群を併存した COPD 患者に明らかな骨格筋廃用萎縮が生じてきていることを示した報告はないが、「sarcopenic obesity」という骨格筋量の減少した肥満は、メタボリック症候群のリスクであることが報告されている<sup>2)</sup>。脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンやレプチンに代表されるアディポカインが、その病態に関与している可能性がある。

## COPD における身体活動性の重要性

呼吸気流閉塞は COPD 患者の病態の根幹にあり、その症状や予後に大きな影響を及ぼすが、COPD 患者の重症度は呼吸機能検査値のみで規定されるものではないことが、BODE 研究<sup>3)</sup> や ECLIPSE 研究<sup>4)</sup> で報告されている。BODE 研究では body mass index と運動耐容能も患者の予後にかかわる重要な因子であることが示された。さらに Waschki らは COPD 患者における予後規定因子を Cox 比例ハザード解析で検討したところ、身体活動性が最も強い予後規定因子であることを明らかにした<sup>5)</sup>。すなわち、COPD 患者では身体活動性を維持・向上させることで予後改善も期待できる可能性が示されたものといえる。

## 内分泌器官としての骨格筋と脂肪組織：ミオカインとアディポカイン

身体活動性が高い人ほど、骨格筋が発達・維持され、内臓肥満が少ない傾向にあることは自明の理であろう。

骨格筋は運動によって、interleukin (IL)-6 に代表されるミオカインを産生することが明らかとなった<sup>6)</sup>。IL-6 にはインスリン抵抗性を改善し、IL-1ra や IL-10 を誘導することで抗炎症効果を発揮する機能も報告されている<sup>7)</sup>。すなわち、身体活動性が高いほど、IL-6 が産生されるが、炎症時とは異なり他の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  など) の産生は伴わないという特徴がある。

脂肪組織は、アディポネクチンやレプチンなどのアディポカインを分泌する。アディポネクチンは糖取り込み作用、脂肪酸燃焼作用のほか、抗炎症作用、動脈硬化抑制作用を有することが知られており、内臓脂肪量とその血中濃度は逆相関する。一方、レプチンは食欲低下作用を発揮するホルモンである。肥満の原因の一つとして、受容体異常などによるレプチンへの感受性低下が考えられている。ミオカインと異なり、運動によって直接的にアディポカインの産生は誘導されないものの、身体活動量の変動による脂肪量の変動によって、その濃度が変化すると考えられる。いずれにせよ、これらのアディポカインは内臓肥満が原因であるメタボリック症候群の病態に大きく関与している<sup>8)</sup>。

## COPD とメタボリック症候群の関連

メタボリック症候群が COPD の併存症の一つであることはすでにコンセンサスが得られている。CIROCO 研究においては、COPD 患者をクラスター解析にかけることにより、「metabolic cluster」がフェノタイプの一つとして浮かび上がってきた<sup>9)</sup>。山形の高島研究における後ろ向き解析でも、一般住民男性喫煙者継続者では、腹囲と FEV<sub>1</sub> の経年変化率との間に負の相関関係があることが観察された<sup>10)</sup> (図1)。さらに、メタボリック症候群に相当する対象者では FEV<sub>1</sub> の経年低下量が有意に大きいことが示された<sup>10)</sup> (表1)。すなわち、喫煙は肺ならびに全身に炎症を惹起するが、メタボリック症候群を併存することで全身性の炎症がさらに増幅されることで呼吸機能の悪化が促進されるのかもしれない。

表1 メタボリック症候群の有無による呼吸機能の違い (高島研究後ろ向き解析)

	Mets- (n=120)	Mets+ (n=17)	p value
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> (% predicted)/year (%/year)	0.04 (-1.02, 1.14)	-1.11 (-2.21, 0.07)	0.04
FVC (% predicted)	100.1 (13.3)	94.1 (15.5)	0.09
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	93.6 (16.3)	88.0 (12.2)	0.17
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	73.3 (9.5)	74.3 (6.2)	0.68

高島研究における男性喫煙継続者の後ろ向き解析。メタボリック症候群を有することで1秒量の経年低下が大きいことが示された。データはmedian (interquartile range) あるいはmean (SD) で表記。(Satoら<sup>10</sup>より引用)

## 動物実験肺気腫におけるアディポカイン

動脈硬化抑制作用など善玉因子としてのイメージの強いアディポネクチンであるが、肺においては善玉といえるであろうか。アディポカイン遺伝子欠損マウスが複数の研究施設で作製されている。Nakanishiら<sup>11</sup>ならびにSummerら<sup>12</sup>はアディポネクチン遺伝子改変マウスによって、肺気腫様の肺所見が観察されたと報告している。その一方でMillerらは、アディポネクチン欠損マウスは無処置の状態ではコントロールマウスよりも肺胸腔の開大を認めたが、長期間喫煙曝露を施した後ではTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインの発現が弱く、コントロールマウスが肺胞間径の増大を示したのに比して肺胞間径の増大を認めなかった、と報告している<sup>13</sup>。すなわち、アディポネクチンが喫煙曝露肺気腫マウスモデルにおいて、炎症促進的に働いていることを示唆するものである。このようにアディポネクチン欠損マウスでは、無処置の状態と喫煙負荷時の状態では報告上大きな違いがあり、最終的な見解を得るに至っていない。

レプチン遺伝子欠損マウスに対して喫煙負荷実験を行った実験では、自然免疫と獲得免疫に異常が認められたことが報告されているが<sup>14</sup>、動物肺気腫モデルとしてレプチン遺伝子改変マウスを用いた肺病理組織学的解析は著者の知る限りでは報告されておらず、今後の検討が望まれる。

## COPD 患者におけるアディポカイン

実際にCOPD患者においてアディポカインは善玉であ

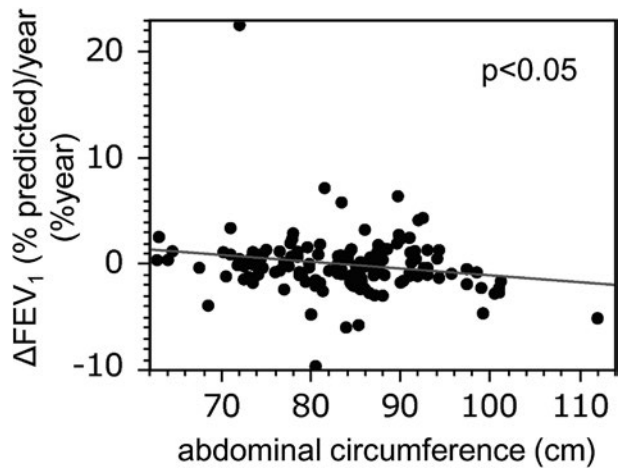


図1 一般住民における腹囲と1秒量の経年変化の関連 (高島研究：後ろ向き解析)。高島研究において腹囲は1秒量の経年変化と有意な負の相関関係があることが示された。(Satoら<sup>10</sup>より引用)

るといえるのであろうか。これまでの報告では、COPD患者においてアディポネクチンは健常者に比して高値であることが一貫して示されている。そして、アディポネクチンが高いほどCOPD患者では全死亡が増えることが示されており<sup>5</sup>、さらにはCOPD患者におけるアディポネクチン高値は心血管病死を減らす、呼吸器疾患死を増やすことが示された<sup>15</sup>(表2)。

レプチンはやせ型のCOPD患者で正常体重の健常人に比して血中濃度が有意に低かったとする報告があり<sup>16</sup>、その受容体の遺伝子多型が喫煙者におけるFEV<sub>1</sub>の低下と関連しているとする報告もある<sup>17</sup>。しかし、COPD患者と健常者ではレプチン血中濃度に有意な差はないとメタ解析や大規模コホートから結論づけられている<sup>18,19</sup>。

表2 アディポネクチン増加による死亡の影響 (Lung Health Study Cohort)

End point	ハザード比 (95%信頼区間)
全死因	1.10 (0.93~1.29)
呼吸器関連死	2.09 (1.41~3.11)
心血管病による入院・死亡	0.83 (0.73~0.94)

アディポネクチンが対数スケールで1増加した際の各エンドポイントのハザード比を記載。年齢、性別、BMI、収縮期血圧、喫煙歴、人種で調整済み。(Yoon ら<sup>15)</sup>より引用)

表3 1秒量の経年変化に及ぼす各因子の影響 (高島研究: 多変量解析)

Explanatory variables	男性		女性	
	$\beta$	p	$\beta$	p
Age (year)	-0.108	0.057	-0.063	0.194
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.000	0.994	-0.088	0.100
BI (cigarette $\times$ year)	-0.023	0.685	-0.050	0.289
ALT (U/L)	-0.045	0.432	0.010	0.845
TG (mg/dl)	0.032	0.605	0.006	0.910
HDL-c (mg/dl)	-0.020	0.757	0.020	0.717
Adiponectin ( $\mu$ g/ml)	-0.166	0.006	-0.120	0.020

アディポネクチンは表中に示された他の交絡因子で調整しても1秒量の経年変化と有意な負の相関関係が認められた。BMI: body mass index, BI: Brinkman index, ALT: alanine amino-transferase, TG: triglyceride, HDL-c: high density lipoprotein-cholesterol.

(Sato ら<sup>20)</sup>より引用)

## 日本人一般住民におけるアディポネクチンと呼吸機能の関連

日本人の一般住民に対して行われた高島研究においても、アディポネクチンが高いほどFEV<sub>1</sub>は低値であり、アディポネクチンはFEV<sub>1</sub>の経年変化量と有意な負の相関関係を認めていた<sup>20)</sup>。すなわち、アディポネクチンが高値であるほどFEV<sub>1</sub>の経年低下が大きく、年齢、性別、喫煙状況、体重、肝機能、血清脂質値などアディポネクチン濃度と関連する他の交絡因子で補正後にもこの関連は有意であった<sup>20)</sup>(表3)。すなわち、アディポネクチンは肺においては、必ずしも善玉因子ではないことが推測される。

球状アディポネクチン (globular adiponectin) は、完

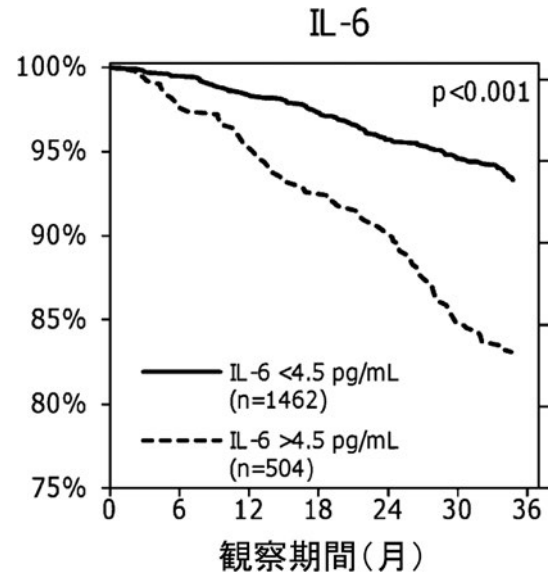


図2 IL-6レベルに応じたCOPD患者での生存解析(ECLIPSE研究: Kaplan-Meier曲線)。IL-6高値群では生存率が有意に低いことが示された。(Celli ら<sup>26)</sup>より引用)

全長アディポネクチンの球状C末端が白血球からのプロテアーゼによって分断されることで産生される<sup>21)</sup>。Adiponectin receptor 1は球状と完全長の両者に対する受容体であるが、球状アディポネクチンは炎症を誘導することが報告されている<sup>22)</sup>。一方、COPDの気道上皮細胞においてはreceptor 2の発現は認めず、receptor 1が発現している<sup>23)</sup>。このようなCOPD肺におけるアディポネクチン受容体の違いが、アディポネクチン高値と呼吸機能低下を関連づけているのかもしれない。

## ミオカイン (IL-6) と COPD の関連

一般的にIL-6は炎症性サイトカインの一つとして考えられている。IL-6遺伝子欠損マウスに対して、エラストラーゼ投与を行ったモデルにおいて、肺での炎症がコントロールマウスより低減されることは、その作用を裏づけるものである<sup>24)</sup>。COPDでは肺の炎症が循環器系に漏出することで慢性の全身性炎症が惹起されるが、ECLIPSE研究では喫煙健常群に対して、COPD群では有意にIL-6の発現が高いことが示されている<sup>25)</sup>。CIROCO研究のクラスター解析では心血管病変を併存する表現型とIL-6の

関連が示唆されている<sup>9)</sup>。さらに Celli らは、COPD 患者の予後は全身炎症が強いほど悪いことを示しており、IL-6 が予後のバイオマーカーの一つであることを提示した<sup>26)</sup>(図 2)。

それでは、運動によって発現誘導される IL-6 は COPD 患者に対してどのように作用するのだろうか。運動が COPD 患者の呼吸器症状、QOL を改善、生命予後を改善するという事実に対して、運動により誘導される IL-6 が炎症促進的に働くということは理解に苦しむところである。この矛盾に対しては、IL-6 の作用が多面的であり、単なる炎症性サイトカインではないという、これまでの基礎研究における事実がその解明の糸口となる可能性がある。Kida らは IL-6 欠損マウス肺に酸化ストレスを与えると、コントロールマウス肺に比してストレスによる細胞死が少ないことを報告している<sup>27)</sup>。すなわち IL-6 は一定の条件下では、細胞に対して保護的に働くことが考えられる。骨格筋に対して IL-6 は、慢性炎症時には筋萎縮作用をもたらすが、筋由来の IL-6 は筋組織の再生・成長・増殖などの作用を有し組織を成長維持させると考えられている<sup>28)</sup>。

運動によって骨格筋からは IL-6 以外にもさまざまなミオカインが産生されることが知られている<sup>6)</sup>。COPD 患者で運動により産生されるミオカインが骨格筋や肺を含めた他臓器にどのような作用を及ぼしているのかはほとんど研究が進んでおらず、今後の課題であると考えられる。

## おわりに

アディポカイン、ミオカインの COPD のバイオマーカーとしての可能性を考えた場合、少なくとも「悪玉」としてアディポネクチンは疾患進行のバイオマーカーとなりうるものと推測される。ミオカインに関しては、COPD の病態に関する解析がまだ十分に進んでおらず、今後の研究が望まれる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：柴田 陽光；講演料 (ベーリンガーインゲルハイム, グラクソ・スミスクライイン, アストラゼネカ)。

### 引用文献

1) Marquis K, et al. The metabolic syndrome in pa-

tients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226-32; discussion 33-4.

2) Lu CW, et al. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7: e301-7.

3) Celli BR, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.

4) Agusti A, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.

5) Waschki B, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331-42.

6) Raschke S, et al. Adipo-myokines: two sides of the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 320724.

7) Pedersen BK, et al. Beneficial health effects of exercise—the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 152-6.

8) Kaur J A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.

9) Vanfleteren LE, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728-35.

10) Sato M, et al. Retrospective analysis of the relationship between decline in FEV(1) and abdominal circumference in male smokers: the Takahata study. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1-7.

11) Nakanishi K, et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice: implications for therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1164-75.

12) Summer R, et al. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*

- 2008; 294: L1035-42.
- 13) Miller M, et al. Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 299: L834-42.
  - 14) Vernooij JH, et al. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice. *J Immunol* 2010; 184: 7169-77.
  - 15) Yoon HI, et al. The complex relationship of serum adiponectin to COPD outcomes COPD and adiponectin. *Chest* 2012; 142: 893-9.
  - 16) Takabatake N, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1215-9.
  - 17) Hansel NN, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 103-10.
  - 18) Sueblinvong V, et al. Relationship between serum leptin and chronic obstructive pulmonary disease in US adults: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Investig Med* 2014; 62: 934-7.
  - 19) Zhou L, et al. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2013; 86: 512-22.
  - 20) Sato K, et al. Association between plasma adiponectin levels and decline in forced expiratory volume in 1 s in a general Japanese population: the Takahata study. *Int J Med Sci* 2014; 11: 758-64.
  - 21) Tilg H, et al. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
  - 22) Tomizawa A, et al. Adiponectin induces NF-kappaB activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 123-7.
  - 23) Miller M, et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2009; 182: 684-91.
  - 24) Tasaka S, et al. Role of interleukin-6 in elastase-induced lung inflammatory changes in mice. *Exp Lung Res* 2010; 36: 362-72.
  - 25) Agusti A, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e37483.
  - 26) Celli BR, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1065-72.
  - 27) Kida H, et al. Protective effect of IL-6 on alveolar epithelial cell death induced by hydrogen peroxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L342-9.
  - 28) Munoz-Canoves P, et al. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J* 2013; 280: 4131-48.

## Abstract

### Adipokines and myokines as biomarkers for COPD?

Yoko Shibata

Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine

In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), various alterations of body composition are observed. Not only is cachexia frequently comorbid with COPD patients, but metabolic syndrome is also. The physical activity of COPD patients is important for their healthy status, and is associated with a mass of visceral fat and skeletal muscle. Although adiponectin, released from fat tissue, is known as cardioprotective and an anti-atherosclerotic factor, its levels in COPD patients were reportedly higher than in control subjects. Moreover, higher adiponectin levels were associated with higher mortality as a result of respiratory diseases. IL-6, a typical myokine produced from exercising skeletal muscles, has various effects, such as regeneration, growth, and proliferation of skeletal muscles. However, precise roles of muscle-derived IL-6 in exercising COPD patients have not been fully investigated.