主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	飯 田 美 穂
主 論 文 題 名				
Profiling of plasma metabolites in postmenopausal women with metabolic syndrome (閉経後女性におけるメタボリック症候群の血漿メタボローム・プロファイリング)				
(内容の要旨)				
<p>メタボリック症候群 (metabolic syndrome : MetS) は心血管疾患の重要な危険因子である。特に女性ホルモンの減少に伴いその罹患リスクが急上昇することから、閉経後女性においてMetSを予防することは、女性の健康寿命を延伸する上で重要な社会的課題である。近年、解析技術の進展に伴いメタボローム解析が疫学研究に応用され、メタボロームの一種であるアミノ酸が肥満やその周辺疾患と密接に関連していることが示唆されている。一方、標準体重であるにもかかわらずMetSに罹患する正常体重肥満者 (Metabolically obese normal weight : MONW) の集団では検証されておらず、また女性特有の閉経という事象に着眼した研究はこれまで行われていないことから、血漿メタボローム・プロファイリングを通じて、本邦の閉経後女性におけるMetSとアミノ酸代謝の関連を探索した。</p> <p>解析対象は、山形県鶴岡市の大規模コホート研究に参加し、2014年末までに血漿メタボローム解析が終了し、メタボローム値に影響を与え得る条件を除外した877名の自然閉経後女性とした。MetSは米国コレステロール教育プログラム成人治療パネルⅢ改変版 (国際統一基準) によって定義し、病歴や生活習慣の情報は自記式質問票にて収集した。メタボローム解析は早朝空腹時血漿を用いてキャピラリー電気泳動質量分析法で解析し、対象者の9割以上で安定して検出された78種類のメタボロームについて、MetS群と非MetS群間の血漿濃度の差を線形回帰分析にて検証した。多重比較の調整にはBenjamini & Hochberg法を用いた。解析対象者を探索群と検証群に2:1でランダムに割り付け、前者で統計的有意差を示したメタボロームを後者で再度検証し、結果の頑健性を評価した。</p> <p>MetS群は全体の約4分の1を占め、非MetS群に比べ年齢がやや高く、LDLコレステロール値や生活習慣には統計的有意差は見られなかった。メタボローム間の年齢調整偏相関係数を通して代謝の全体像を俯瞰すると、アミノ酸とその関連代謝物、およびクエン酸回路の中間代謝物においてそれぞれ強い相関が認められ、ヒトの生体反応ネットワークにおけるそれらの物質の重要性を確認した。次に、MetS群と非MetS群の血漿メタボローム濃度の差の検証では、合計19種類のメタボロームが探索群において統計的有意差を示し、このうち分枝鎖アミノ酸や芳香族アミノ酸、クエン酸回路関連代謝物を含む13種類が、検証群での多変量モデルを用いた交絡因子による影響の調整後も有意性が保持され、MetSの血中バイオマーカー候補として有用である可能性が示唆された。特に、分枝鎖アミノ酸であるvaline、leucine、isoleucineとその分解代謝産物は強い有意性を示し、MetS群では非MetS群よりも血中濃度が約10%高いことが観察された。</p> <p>本結果は欧米諸国の肥満集団におけるMetSの代謝プロファイルとほぼ同様の傾向を示したことから、BMIが標準範囲かつHDLコレステロール値が高いという、動脈硬化の進展が比較的少ない本邦の非肥満閉経後女性のMetSにおいても、アミノ酸代謝に変化が生じていることが明らかとなった。</p>				