維持血液透析患者での左室肥大に対する アディポネクチンの影響について

後藤 俊介 井垣 直哉 横田 一樹 駒場 大峰
田中 真紀 竹本 利行 前田 賢吾 来田 和久
廣末 好昭 玉田 文彦 後藤 武男
高砂市民病院内科

key words : 左室肥大, 血液透析, アディポネクチン

〈要旨〉

アディポネクチン (ADPN, 基準値 $5\sim 10 \mu\text{g/mL}$) は抗動脈硬化作用および抗糖尿病作用をもつアディポサイトカインで, 非腎不全および腎不全患者における心血管リスクの減少や肥満やインスリン抵抗性の改善に関与している。近年, ADPN が AMP activated protein kinase (AMPK) の活性化を介して, 左室肥大 (LVH) を抑制する働きもあるという報告がなされている。このことが血液維持透析患者にも当てはまるかは明らかにされていない。今回われわれは当院における維持血液透析患者 40 人を対象に 2 年間にわたって心エコーによる左室心筋重量係数 (LVMI) の変化と ADPN との関連について検討した。

結果, ①透析患者の ADPN は糖尿病性腎症・男性: $15.8\pm 5.3 \mu\text{g/mL}$, 糖尿病性腎症・女性: $14.1\pm 6.4 \mu\text{g/mL}$, 非糖尿病性腎症・男性: $16.6\pm 5.2 \mu\text{g/mL}$, 非糖尿病性腎症・女性: $16.1\pm 6.5 \mu\text{g/mL}$ であり, 各群で上昇していたが, 各群間で有意差はなかった。②LVMI の悪化群 (Progression: P 群, LVMI: $120.9\pm 39.2 \rightarrow 174.6\pm 60.5 \text{ g/m}^2$) は改善群 (Regression: R 群, LVMI: $136.6\pm 37.2 \rightarrow 106.4\pm 32.0 \text{ g/m}^2$) に比べ ADPN の値は低値であった (13.1 ± 4.6 vs. $18.3\pm 5.8 \mu\text{g/mL}$, $p=0.003$)。③ロジスティック回帰分析を用い多変量解析を行い, ADPN [オッズ比 (95%信頼区間) = 0.815 ($0.669\sim 0.993$), $p=0.042$] および収縮期血圧 [オッズ比 (95%信頼区間) = 1.886 ($1.019\sim 3.493$), $p=0.042$] が有意な因子として選択された。

血液維持透析患者においてもアディポネクチンが左室肥大の抑制に関与している可能性が示唆された。

Impact of plasma adiponectin concentration on left ventricular mass index in hemodialysis patients

Shunsuke Goto, Naoya Igaki, Kazuki Yokota, Hirotaka Komaba, Maki Tanaka,
Toshiyuki Takemoto, Kengo Maeda, Kazuhisa Kida, Yoshiaki Hirose, Fumihiko Tamada,
Takeo Goto

Department of Internal Medicine, Takasago Municipal Hospital

Adiponectin is adipocyte-derived protein with insulin-sensitizing and antiatherogenic properties. Plasma adiponectin is associated with a decrease in cardiovascular risk in both non-renal and renal patient, and is reduced in obesity and insulin-resistant states. Recently, adiponectin has been shown to inhibit hypertrophic signaling in the myocardium through activation of AMP-activated protein kinase. We used echocardiography to investigate the influence of plasma adiponectin concentrations changes in left ventricular (LV) mass over a two-year period in 40 hemodialysis patients. Plasma adiponectin concentrations were $15.8\pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ in male diabetic nephropathy, $14.1\pm 6.4 \mu\text{g/mL}$ in female diabetic nephropathy, $16.6\pm 5.2 \mu\text{g/mL}$ in male non-diabetic nephropathy, and $16.1\pm 6.5 \mu\text{g/mL}$ in female non-diabetic nephropathy, respectively. Regression in LV mass index (LVMI, 136.6 ± 37.2 to $106.4\pm 32.0 \text{ g/m}^2$) was detected in 20 patients (R group), while progression

in LVMI (120.9 ± 39.2 to 174.6 ± 60.5 g/m²) was detected in 20 patients (P group) over two years. Plasma adiponectin concentrations were 18.3 ± 5.8 μ g/mL in the R group and 13.1 ± 4.6 μ g/mL in P group. Multiple logistic regression analysis showed that the factors influencing the progression of LV hypertrophy (LVH) were plasma adiponectin concentrations (odds ratio (OR) : 0.815, confidence interval (CI) : 0.669~0.993) and systolic blood pressure (OR : 1.886, CI : 1.019~3.493). These findings suggest that adiponectin prevents left ventricular hypertrophy even in hemodialysis patients.

緒 言

アディポネクチン (以下 ADPN) は抗動脈硬化作用および抗糖尿病性作用をもつ脂肪細胞由来のサイトカインである。近年 ADPN が AMP activated protein kinase (AMPK) の活性化を介して左室肥大 (LVH) の抑制に関与しているとの報告がある¹⁾。LVH は予後を規定する重要な因子の一つである^{2,3)}。透析患者では高率に LVH を合併しており、その改善は透析患者の予後において非常に重要である。今回われわれは当院維持血液透析患者を対象に、透析患者においても ADPN は LVH に関与しているのか検討した。

I. 対象および方法

1. 対 象

当院にて外来維持血液透析中の 40 人 (男性 18 人, 女性 22 人) を対象とした。平均透析期間は 79.0 ± 53.3 か月, 年齢は 63.6 ± 11.3 歳であった。原疾患は糖尿病が 17 人 (42.5%), 慢性糸球体腎炎が 10 人 (25%), 腎硬化症が 5 人 (12.5%), SLE が 3 人 (7.5%), その他および原疾患不明が 5 人 (12.5%) であった。観察期間は平成 14 年 10 月から平成 16 年 12 月までの 2 年 2 か月とした。

2. 方 法

心エコーは非透析日に経年的に 2 回施行し、左室心筋重量係数 (LVMI) を測定した。1 回目にくらべ LVMI が減少した群を LVMI の改善群 (Regression : R 群), LVMI が増加した群を増悪群 (Progression : P 群) と定義し 2 群に分けた。LVMI は Devereux ら⁴⁾の式から左室心筋重量を計算し、それを体表面積で除した値を用いた。

アディポネクチンは ELISA 法 (ヒトアディポネクチン ELISA キット, 大塚製薬, 基準値 5~10 μ g/mL) にて 2 回測定しその平均値を用いた。

また、除水量 (L)/Dry Weight (kg) $\times 100$ を除水率 (%Ultrafiltration) として定義した。

血液検査に関してはそれぞれ 2 回の心エコーを測定

した日から最も近い透析前に採血したデータの平均を用いた。また、血圧、脈拍に関しては 2 回の心エコーを測定した前後の透析前のデータを平均した。除水率に関しても 2 回の心エコーを測定した前後の透析時のデータを平均した。

統計解析において各指標は平均 $\pm$ 標準偏差を用いて表した。対象を性別および糖尿病・非糖尿病の 4 群で分けた際の比較は一元配置分散分析を用いた。それぞれの背景因子における比較は t 検定, χ^2 検定を用いて行った。また、LVMI の増加に寄与する因子を調べるため背景因子の中で差が大きかった ADPN, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈圧, 除水率, カルシウムリン積, intact PTH, スタチンの服用の割合を説明変数としロジスティック回帰分析を用いて単変量解析および多変量解析を行った。多変量解析の説明変数はステップワイズ法を用いて選択した。統計処理ソフトは Dr. SPSSII を用いた。いずれの検定においても $p < 0.05$ を有意とした。

II. 結 果

1. 性別および糖尿病・非糖尿病群での比較

対象を性別および糖尿病・非糖尿病にて 4 群に分け、それぞれの群での ADPN の値を表 1 に記す。健康人にくらべ高値を示したが特に 4 群間で有意差は認めなかった。

2. R 群および P 群での LVMI の変化

R 群および P 群での LVMI の変化を図に示す。測定開始時の LVMI は両群とも差はみられなかった (136.6 ± 37.2 vs. 120.9 ± 39.2 g/m², $p = 0.204$)。2 回目の測定時の LVMI は、P 群は R 群にくらべ著明に高値であった (106.4 ± 32.0 vs. 174.6 ± 60.5 g/m², $p < 0.001$)。また、各群での 1 回目と 2 回目の LVMI の比較は R 群では 2 回目の LVMI は 1 回目にくらべ有意に低下し ($p = 0.009$)、P 群では有意に増加した ($p = 0.002$)。

3. 背景因子の比較

背景因子の比較について表 2 に示す。ADPN では P 群は R 群にくらべ有意に低値であった (13.1 ± 4.6 vs.

表 1 The plasma adiponectin concentrations in DM or non-DM, and in male or female

	DM	non-DM
Male	15.8±5.3 μ g/mL (n=7)	16.6±5.2 μ g/mL (n=11)
Female	14.1±6.4 μ g/mL (n=10)	16.1±6.5 μ g/mL (n=12)

p=0.796

Serum concentration of adiponectin was quantified by ELISA kit (Institute of Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo, Japan), with the normal range of adiponectin 5~10 μ g/mL according to the manufacturer's guidelines

図 One year change in left ventricular mass index by echocardiography

18.3±5.8 μ g/mL, $p=0.003$). また, 収縮期血圧・脈圧・除水率では P 群は R 群より有意に高値であったが拡張期血圧では差を認めなかった. また, intact PTH も P 群は R 群より有意に高値であったが, カルシウムリン積では差を認めなかった. BMI や糖尿病患者の割合, 性別や年齢では差はなく, 心機能 (EF) にも差はなかった. 脂質代謝 (HDL コレステロール・non-HDL コレステロール), 貧血 (Hb), 栄養 (アルブミン・nPCR), 炎症 (高感度 CRP), 透析期間, 透析効率 (Kt/V) でも差は認めなかった. また, ACE, ARB, スタチンといった薬物の服用の割合についても差を認めなかった.

4. LVMI の変化に寄与する因子

LVMI の変化に寄与する因子を調べるためのロジスティック回帰分析を用いた単変量解析の結果を表 2 に示す. その中では ADPN [オッズ比 (95%信頼区間)=0.820 (0.705~0.954), $p=0.010$], 収縮期血圧 [オッズ比 (95%信頼区間)=1.803 (1.133~2.867), $p=0.013$], 脈圧 [オッズ比 (95%信頼区間)=1.793 (1.066~3.016), $p=0.028$], intact PTH [オッズ比 (95%信頼区間)=1.088 (1.013~1.168), $p=$

0.021] が有意であった.

多変量解析の結果を表 3 に示す. LVMI の変化に寄与する因子としては ADPN と収縮期血圧が残り, ADPN が 1 μ g/mL 増加すると LVMI が増加するリスクを 0.815 倍に減らし, また, 収縮期血圧が 10 mmHg 増加すると 1.886 倍に増やすということが示された.

III. 考 察

ADPN は脂肪細胞由来のサイトカインでヒト各臓器・各組織発現遺伝子解析プロジェクト (Body Mapping Project) によりクローニングされた 244 個のアミノ酸からなる蛋白質である⁵⁾. ADPN は血管内皮細胞において接着分子である vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, E-セクレチンの発現を阻害し血管内皮細胞と単球との接着を阻害することや⁶⁾, マクロファージへの脂肪の蓄積を抑えること⁷⁾などにより抗動脈硬化作用を有していると考えられている. また, サルやヒトにおいてアディポネクチンの濃度とグル

表 2 Basal clinical characteristics

Parameters	Group R (N=20)	Group P (N=20)	P-value
ADPN ($\mu\text{g/mL}$)	18.3 $\pm$ 5.8	13.1 $\pm$ 4.6	0.003*
Male (%)	10 (50%)	8 (40%)	0.525
Age (Y)	64.1 $\pm$ 10.7	63.2 $\pm$ 12.1	0.804
LVMI 前 (g/m^2)	136.6 $\pm$ 37.2	120.9 $\pm$ 39.2	0.204
LVMI 後 (g/m^2)	106.4 $\pm$ 32.0	174.6 $\pm$ 60.5	0.000*
Ejection fraction (%)	64.3 $\pm$ 9.0	62.5 $\pm$ 8.9	0.520
BMI (kg/m^2)	19.7 $\pm$ 2.5	20.8 $\pm$ 3.3	0.243
Systolic BP (mmHg)	149.9 $\pm$ 20.7	163.1 $\pm$ 12.3	0.006*
Diastolic BP (mmHg)	71.8 $\pm$ 8.7	75.9 $\pm$ 7.7	0.119
Pulse pressure (mmHg)	78.0 $\pm$ 18.0	87.1 $\pm$ 11.5	0.017*
%Ultrafiltration (%)	4.19 $\pm$ 1.46	5.20 $\pm$ 1.62	0.044
HDL cholesterol (mg/dL)	57.0 $\pm$ 12.3	52.4 $\pm$ 13.0	0.259
non-HDL cholesterol (mg/dL)	56.7 $\pm$ 14.6	59.8 $\pm$ 11.6	0.460
Duration of homodialysis (M)	76.4 $\pm$ 62.4	81.6 $\pm$ 41.3	0.760
Hemoglobin (g/dL)	10.4 $\pm$ 1.2	10.2 $\pm$ 0.8	0.468
Albumin (g/dL)	4.1 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.4	0.843
Ca $\times$ P (mg^2/dL^2)	52.7 $\pm$ 10.4	61.5 $\pm$ 18.4	0.069
intact-PTH (ng/dL)	146.5 $\pm$ 70.6	313.2 $\pm$ 293.0	0.022*
hs-CRP (mg/L)	1.30 $\pm$ 1.27	1.94 $\pm$ 1.48	0.158
ACEI or ARB (+)	15 (75%)	17 (85%)	0.429
Statin (+)	1 (5%)	5 (20%)	0.077
KT/V	1.24 $\pm$ 0.19	1.27 $\pm$ 0.28	0.633
nPCR (g/kg/day)	0.87 $\pm$ 0.18	0.91 $\pm$ 0.13	0.420
Diabetes mellitus (%)	9 (45%)	8 (40%)	0.749
Type 1 diabetes	1 (5%)	1 (5%)	1.000

mean $\pm$ SD * p<0.05

Abbreviations are : ADPN, adiponectin ; LVMI, left ventricular mass index ; BMI, body mass index ; BP, blood pressure ; PTH, parathyroid hormone ; nPCR, normalized protein catabolic rate

*%Ultrafiltration(%) = 除水量(L)/Dry Weight(kg) $\times$ 100

表 3 Non-adjusted predictor for LVH

Independent variables	Non-adjusted odds ratio(95%CI)	P-value
ADPN (1 $\mu\text{g/mL}$)	0.820 (0.705~0.954)	0.010*
Systolic BP (10 mmHg)	1.803 (1.133~2.867)	0.013*
Diastolic BP (10 mmHg)	1.933 (0.823~4.540)	0.130
Pulse pressure (10 mmHg)	1.793 (1.066~3.016)	0.028*
*%Ultrafiltration (1%)	1.550 (0.996~2.413)	0.052
Ca $\times$ P (1 mg^2/dL^2)	1.047 (0.994~1.104)	0.085
intact-PTH (10 ng/dL)	1.088 (1.013~1.168)	0.021*
Statin (+)	6.332 (0.667~60.147)	0.108

* p<0.05

Abbreviations are : LVH, left ventricular hypertrophy ; CI, confidence interval

コースクランプによって計算されたインスリン抵抗性と強い相関がみられ^{8,9)}, このことより抗糖尿病性作用をもつと考えられている。

ただ透析患者において健常人より動脈硬化は強いにもかかわらず, ADPN は健常人にくらべ高値である¹⁰⁾. 実際今回の研究での透析患者の ADPN の平均は 15.7 $\pm$ 5.8 $\mu\text{g/mL}$ であり, Zoccali ら¹⁰⁾の HD 患者での報告(15.0 $\pm$ 7.7 $\mu\text{g/mL}$)と一致していた. ADPN の遺伝子の発現は逆に健常人にくらべ抑制されてお

り¹¹⁾, また血液透析を受けていない末期腎不全患者でも血液透析患者と同様 ADPN が高値であり^{12,13)}, おそらく ADPN のクリアランスの低下などが ADPN の高値に関与していると思われるが ADPN の代謝経路に関してはまだわかっておらず, 詳しい機序に関しては不明である. 健常人より高い ADPN にもかかわらず心血管系イベントが多いことは, 血液透析患者においてはアディポネクチン活性の低下やアディポネクチン受容体への結合の低下, または受容体以降の細胞内

表 4 Adjusted predictor for LVH

Independent variables	Adjusted odds ratio(95%CI)	P-value
ADPN (1 μ g/mL)	0.815 (0.669~0.993)	0.042*
Systolic BP (10 mmHg)	1.886 (1.019~3.493)	0.044*
intact-PTH (10 ng/dL)	1.071 (0.998~1.148)	0.056

* $p < 0.05$

Adjusted for adiponectin (ADPN), systolic blood pressure, pulse pressure, intact-PTH

情報伝達系の異常などがあるのかもしれない。また ADPN には 3 量体から高分子量まであり、3 量体のみの場合、3 量体から高分子量までそろっているものにくらべ肝臓での ADPN の働きが低いとの報告もあり¹⁴⁾、透析患者の場合は健常人にくらべ ADPN の分布が異なっているのかもしれない。今回の測定系はすべての多量体に対する抗体の反応性を均一化しており¹⁵⁾、分布については不明である。血液透析患者と健常人とで Western blotting にて ADPN の分布を調べた場合、両者の分布は同じという Shoji ら¹⁶⁾の報告はあるが、肥満患者において減量により高分子量 ADPN は増加したものの、低分子量の ADPN は増加しなかったといった報告¹⁷⁾もあり、今後さらに腎不全患者での高分子量の ADPN の検討などが必要と思われる。また、今回は検討していないが透析患者では ADPN の働きを抑制するといわれている TNF- α が健常人にくらべ高値であり¹⁸⁾、このことが何か関与しているのかもしれない。ただ血液透析患者においても高値群と低値群（低値であっても健常人よりは高値であるが）とでは低値群の方が心血管イベントをおこしやすい¹⁹⁾ともいわれており、透析患者でも ADPN を上昇させることは予後の改善につながると思われる。

左室肥大 (LVH) を持つ患者は一般に心血管系の発生や死亡および全ての死亡をおこしやすいといわれている²⁾。透析患者においても LVH を有するものは死亡率が高く、また、透析患者は LVH を合併しやすい³⁾。そのため LVH を退縮させることは透析患者の予後にとって非常に重要なことである。透析患者において LVH に関与する因子としては高血圧¹⁹⁾、貧血²⁰⁾、副甲状腺機能亢進症²¹⁾が今まで報告されており、LVH の退縮のためにはこれらの因子の改善が必要となる。今回の研究でも単変量解析にて貧血は有意ではなかったが、収縮期血圧や脈圧、除水率および intact PTH の高値が LVH に関与していることが示された。近年一般患者において ADPN の減少が LVH に関与しているという報告がなされている²²⁾。その機序としてはマウスを用いた実験系から ADPN が AMP-activated protein kinase (AMPK) をリン酸化することで

extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化を阻害し、LVH を抑制していることが示されている¹⁾。今回の結果では、血液透析患者でも ADPN の減少も LVH に関与しており、上記の因子とは独立したものであることが示された。また、データは記載していないが今回の症例を血圧コントロールの不良群（収縮期 ≥ 140 mmHg または、拡張期 ≥ 90 mmHg）とそうでない群でサブグループ化しても ADPN の減少が LVH に関与していた。ただ本研究では研究開始時の ADPN を両群間で比較した場合でも R 群が P 群にくらべ高値であった。そのため開始時に R 群と P 群において LVMI が同じであったことに矛盾が生じるが、LVMI にはさまざまな因子が関与しており、研究開始以前のそれぞれの状況によりたまたま同じであった可能性も否定できない。この点をはっきりさせるためには ADPN を上げるような治療を行った群と行わなかった群に分け LVMI がどう変化したか前向き研究するようなことが必要であると思われる。

今回の結果より血圧など他の因子のコントロールとは別に ADPN を増加させることで LVH を抑える可能性が示された。そのため血中の ADPN を上昇させることが必要となってくるが、その一つとして peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR γ) アゴニストが血中の ADPN を増加させるといわれている²³⁾。またオーファン核内受容体の一つである liver receptor homologue-1 (LRH-1) がアディポネクチンプロモーター上にある LRH response element (LRH-RE) と結合して PPAR γ アゴニストによるアディポネクチン遺伝子転写を増強させることも証明されている²⁴⁾。また、近年アディポネクチン受容体もクローニングされている²⁵⁾。現在 PPAR γ アゴニストとしてはチアゾリジン誘導体があるが、血液透析患者においてはチアゾリジン系の薬剤であるピオグリタゾンには添付文章上禁忌とされている。それ以外の LRH-1 に作用したり、直接アディポネクチン受容体へ作用したりする薬物は今のところ開発されていない。また、アンジオテンシン II 受容体タイプ 1 阻害薬であるロサルタンにも ADPN を上昇させる作用がある²⁶⁾といわ

れているがその詳細な機序は不明である。

今後は PPAR γ や LRH-1 に関与し ADPN の産生を増強したり、ADPN の活性を上昇させたり直接アディポネクチン受容体に働いたりする作用を持ち、血液透析患者にも安全に使用できるような薬物の開発が望まれる。また、慢性腎不全患者における ADPN の生理学的意義を明らかにするため ADPN の存在様式やその生理活性についてさらなる研究が必要と思われる。

結 語

血液維持透析患者において左室肥大の改善は予後にとって非常に重要である。今回アディポネクチンが透析患者においても血圧などの因子と独立して左室肥大に関与している可能性が示唆された。今後左室肥大の退縮のために血圧や貧血などのコントロールに加え、アディポネクチンを上昇するような治療も加える必要があると思われる。

本報告の要旨は、第 50 回(社)日本透析医学会学術集会・総会(2005 年 6 月、横浜)において発表した。

文献

- Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, Kumada M, Sato K, Schiekofer S, Ohashi K, Funahashi T, Colucci WS, Walsh K : Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 10 : 1384-1389, 2004
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP : Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham heart study. *N Engl J Med* 322 : 1561-1566, 1990
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE : The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2024-2031, 1995
- Devereux RB, Blacher N : Echocardiographic determination of left ventricular mass in man : anatomic validation of the method. *Circulation* 55 : 613-618, 1977
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K : cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221 : 286-289, 1996
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y : Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100 : 2473-2476, 1999
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y : Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103 : 1057-1063, 2001
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA : Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 1930-1935, 2001
- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y : Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 50 : 1126-1133, 2001
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y : Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13 : 134-141, 2002
- Marchlewska A, Stenvinkel P, Lindholm B, Danielsson A, Pecoits-Filho R, Lonnqvist F, Schalling M, Heimbürger O, Nordfors L : Reduced gene expression of adiponectin in fat tissue from patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 66 : 46-50, 2004
- Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, König P, Kraatz G, Lhotka K, Mann JF, Müller GA, Neyer U, Riegel W, Riegler P, Schwenger V, von Eckardstein A : Apolipoprotein A-IV serum concentrations are elevated in patients with mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2 : 461-469, 2002
- Tentolouris N, Doulgerakis D, Moyssakis I, Kyriaki D, Makrilakis K, Kosmadakis G, Stamatidis D, Katsilambros N, Stathakis C : Plasma adiponectin concentrations in patients with chronic renal failure : relationship with metabolic risk factors and ischemic heart disease. *Horm Metab Res* 10 : 721-727, 2004
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hada Y, Francis V, Philippe F, Kimura S,

- Nagai R, Kadowaki T : Impaired multimerization of human adiponectin mutants associates with diabetes. *J Biol Chem* 41 : 40352-40363, 2004
- 15) 赤松 優, 坂本雄一 : ヒトアディポネクチン ELISA キットの性能と多量体アディポネクチンの評価. *BIO Clinica* 19 : 1094-1099, 2004
- 16) Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Nishizawa Y : Molecular forms of adiponectin in uraemic plasma. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 1937-1938, 2004
- 17) Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, Mohlig M, Pfeiffer AF, Spranger J : Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes* 9 : 2712-2719, 2005
- 18) Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamps-Latscha B : Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Kidney Int* 1 : 116-125, 1990
- 19) Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS : Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 4 : 1486-1490, 1994
- 20) Frank H, Heusser K, Hoffken B, Huber P, Schmieder RE, Schobel HP : Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 66 : 832-840, 2004
- 21) London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, London AM, Llach F : Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 6 : 900-907, 1987
- 22) Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM : Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press* 13 : 236-242, 2004
- 23) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y : PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50 : 2094-2099, 2001
- 24) Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I : Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 52 : 1655-1663, 2003
- 25) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423 : 762-769, 2003
- 26) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, Kang MH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK : Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 110 : 3687-3692, 2004