

冠攣縮性狭心症患者における血中アディポネクチン濃度と インスリン抵抗性の意義

櫃本 孝志, 高橋 真生, 飯塚 卓夫, 白井 厚治

【目的】冠攣縮性狭心症(VSA)患者における血中アディポネクチン濃度とインスリン抵抗性の意義を検討した。【方法・成績】アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験を施行した156例(正常冠動脈症例(NCA)98例, VSA 58例)を対象とした。VSA症例の血中アディポネクチン濃度はNCA症例に比べ有意に低値(NCA vs VSA, $10.4 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ vs $6.7 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.0001$)であり, インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRは有意に高値であった。一方, VSA症例において血中アディポネクチン濃度はHOMA-IRと有意な相関関係を認めしたが, 重回帰分析の結果, 低アディポネクチン血症のみがVSAに対する独立した寄与因子として選択された($p < 0.0001$)。【結論】低アディポネクチン血症が, インスリン抵抗性と独立してVSAの発症に関与している可能性が示唆された。

KEY WORDS: vasospastic angina, hypoadiponectinemia, insulin resistance, endothelial dysfunction

Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K: **Significance of blood adiponectin concentration and insulin resistance in patients with vasospastic angina.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 99-104

I. はじめに

従来より, 血管内皮機能異常は冠攣縮性狭心症(vasospastic angina; VSA)の重要な発症要因として挙げられている¹⁻³⁾。一方, 様々な因子が血管内皮機能異常に関与することが指摘されているが, インスリン抵抗性は, 血管内皮機能異常に関係し⁴⁻⁶⁾, VSAの危険因子の一つとして考えられている^{7, 8)}。さらに近年, 脂肪細胞から分泌される蛋白質の一つであるアディポネクチンが血管内皮機能に対して保護的に働くことが報告されており⁹⁾, 故に, 低アディポネクチン血症も血管内皮機能異常を引き起こし, VSAの危険因子となりうる可能性が示唆され, ごく最近, 低アディポネクチン血症がVSAの重要な危険因子であることが報告された^{10, 11)}。低アディポネクチン血症とインスリン抵抗性との間には深い関係があることが指摘されており¹²⁻¹⁴⁾, したがって, VSA患者における低アディポネクチン血症とインスリン抵抗性との関係を明らかにすることは, 本疾患の病態および治療法を考えていく上で重要であると考えられる。そこで, 本研究においてVSA患者における血中アディポネクチン濃度およびインスリン抵抗性の意義の検討を行ったのでここに報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

狭心痛の原因精査のため冠動脈造影を施行するも, 造影上明らかな狭窄病変を認めず(ACC/AHA分類で25%以下の狭窄度), 引き続きアセチルコリンの冠動脈内投与にて冠攣縮誘発試験を施行した156例(男性82例, 女性74例, 平均年齢 61 ± 10 歳)を対象に検討を行った。

2. 方法

a. 冠動脈造影検査

冠動脈造影検査は全例午前中に施行し, 大腿動脈からのアプローチでジャドキンス法により行った。左右冠動脈ともに多方向にて観察し狭窄病変がないことを確認した後, 大腿静脈より一時的体外ペーシングカテーテルを挿入し心拍の補助を行い, アセチルコリンの冠動脈内投与による冠攣縮試験を行った。まず, 左冠動脈にアセチルコリンを $40 \mu\text{g}$ より投与を行い, 最大 $80 \mu\text{g}$ まで増量し, 冠攣縮の有無を判定した。さらに, 術者が, 冠攣縮誘発試験が継続可能と判断した場合, 引き続き右冠動脈にアセチルコリンを $20 \mu\text{g}$ より投与を行い, 最大 $40 \mu\text{g}$ まで増量し, 左冠動脈と同様に冠攣縮の有無を判定した。なお, VSAの定義は, 冠動脈造影上完全閉塞もしくは亜完全閉塞を呈した症例の中で, 胸部症状もしくは心電図変化の両方もしくはいずれか一方を認めた場合とし, アセチルコリンによるこれらの変化を示さない症例を正常冠動脈(normal coronary artery; NCA)と定義した。

東邦大学医学部附属佐倉病院内科(〒285-8741 佐倉市下志津564-1)(本論文の要旨は第19回日本冠疾患学会学術集会, 2005年12月・大阪で発表した)
(2006.11.8 受付, 2007.3.11 受理)

b. 血中アディポネクチン濃度の測定およびインスリン抵抗性の評価

採血は、冠動脈造影検査前の早朝空腹時に末梢静脈より行った。血中アディポネクチン濃度は患者血清を用い酵素免疫法(大塚アッセイ)にて測定した。また、同時に血糖値およびインスリン値を測定し、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR(空腹時血糖値×空腹時インスリン値/405)を求めた¹⁵⁾。なお、空腹時血糖値の上昇を示した糖尿病患者¹⁶⁾ やチアゾリジン系の薬剤の使用例¹⁷⁾ で、HOMA-IRは明らかに信頼性が低くなることが報告されており、このため、本研究において空腹時血糖値が170 mg/dlを超えた症例およびチアゾリジン系の薬剤の使用例は対象から除外した。

c. 統計学的検討

データの数値は平均値±標準偏差で表した。連続する数値の比較は Student の t 検定を用い、2 群間の割合の比較には Mann-Whitney U test にて評価した。相関係数は Pearson の相関係数を用い、多変量解析は重回帰分析にて評価した。なお、統計上の有意性は p 値が 0.05 未満とした。

III. 結 果

1. 患者背景

患者背景を表 1 に示した。VSA 症例において、喫煙者が有意に多く認められた。血清脂質値に関しては、総(LDL)コレステロールおよび中性脂肪値は NCA 症例と VSA 症例の間で差を認めなかったが、HDL-コレステロー

表 1 患者背景

	NCA (n=98)	VSA (n=58)	p value
Age (yr)	60±10	62±11	NS
Sex (male/female)	47/51	35/23	NS
Coronary risk factors			
Smoking	27 (28)	26 (45)	0.03
Hypertension	35 (36)	20 (35)	NS
Obesity (BMI≥25)	20 (20)	10 (17)	NS
Diabetes mellitus	13 (13)	7 (12)	NS
Family history of IHD	12 (12)	6 (10)	NS
Blood data			
Total cholesterol (mg/dl)	212±35	210±36	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	133±34	134±29	NS
Triglyceride (mg/dl)	127±83	132±62	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	55±13	50±15	0.03
Administration of statin	13 (13)	12 (21)	NS
Blood glucose (mg/dl)	102±18	103±13	NS
Insulin (μg/L)	5.5±2.6	6.8±3.9	0.01
HOMA-IR	1.4±0.9	1.8±1.1	0.04

NCA: normal coronary artery, VSA: vasospastic angina, BMI: body mass index, IHD: ischemic heart disease, HOMA-IR: 空腹時血糖値×空腹時インスリン値/405, (): %

ルは VSA 症例で有意に低値であった。また、血糖値は NCA 症例と VSA 症例の間で差を認めなかったが、インスリン値および HOMA-IR は VSA 症例において有意に高値であった。

2. 血中アディポネクチン濃度の比較

血中アディポネクチン濃度の比較を図 1 に示した。血中アディポネクチン濃度は NCA 症例に比し VSA 症例で有意に低値(NCA 症例 vs VSA 症例, 10.4±5.3 μg/ml vs 6.7±3.3 μg/ml, p<0.0001)であった。さらに、左右冠動脈ともに攣縮誘発試験を行った VSA 症例 39 例において攣縮誘発枝数との関連を検討したところ、血中アディポネクチン濃度は 1 枝冠攣縮症例に比し、多枝冠攣縮症例において有意に低値(1 枝冠攣縮 vs 多枝冠攣縮, 7.6±3.2 μg/ml vs 5.1±2.8 μg/ml, p=0.01)であった(図 2A)。従来より血中アディポネクチン濃度は性差が存在することが知られているため、男女別においても検討したが、男女ともに血中アディポネクチン濃度は NCA 症例に比し VSA 症例で有意に低値(NCA 症例 vs VSA 症例, 男性 7.6±3.3 μg/ml vs 5.7±2.5 μg/ml, p=0.0006, 女性 13.0±5.5 μg/ml vs 8.2±3.8 μg/ml, p=0.0003)であった(図 2B)。

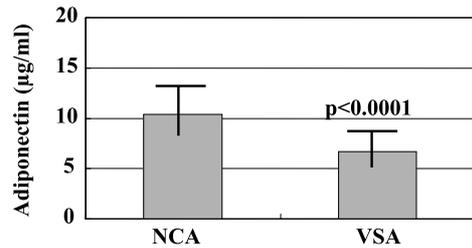


図 1 NCA および VSA における血中アディポネクチン濃度

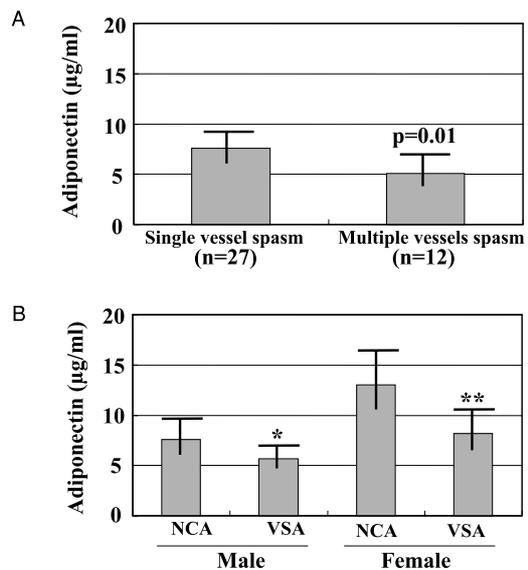


図 2 攣縮誘発枝数別(A)および男女別(B)における血中アディポネクチン濃度
* p=0.0006, ** p=0.0003

3. 冠攣縮性狭心症における血中アディポネクチン濃度およびインスリン抵抗性の関係

VSA における血中アディポネクチン濃度と HOMA-IR との相関関係を図 3 に示す。両者の間には有意な負の相関関係を認めた ($r=-0.34$, $p=0.009$)。そこで、VSA に対する低アディポネクチン血症およびインスリン抵抗性の独立した関与を検討するために重回帰分析を行った(表 2)。VSA に関係した因子に血中アディポネクチン濃度に関係した因子を加えた計 6 因子の説明変数(血中アディポネクチン濃度, HOMA-IR, HDL-コレステロール値, 喫煙歴, 性, 中性脂肪値)の中で, 従属変数(VSA の有無)に対して低アディポネクチン血症のみが独立した寄与因子として選択された。

VI. 考 察

NCA 症例に比し, VSA 症例の血中アディポネクチン濃度は有意に低値であり, インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は有意に高値であった。VSA 症例において血中アディポネクチン濃度と HOMA-IR との間には有意な相関関係を認めたが, 重回帰分析の結果, 血中アディポネクチン濃度のみが VSA に対する独立した寄与因子として選択された。低アディポネクチン血症が VSA の独立した危険

因子であることを報告した 2 つの論文いずれもインスリン抵抗性についての検討は行われておらず, 本研究結果において, 低アディポネクチン血症がインスリン抵抗性と独立した VSA の危険因子であることが示された。

1. 冠攣縮性狭心症患者における低アディポネクチン血症とインスリン抵抗性の意義

Ouchi らは, アディポネクチンが, 血管内皮細胞において NFκB の制御を通じて TNF-α 依存性の接着因子, VCAM-1, ICAM-1, E-セクレチンの発現を抑え, 血管内皮細胞と単球との接着を阻害することで血管内皮細胞機能に保護的に作用することを報告した^{18,19)}。一方, インスリン抵抗性は血管内皮におけるインスリンシグナルの PI3-K/Akt 経路の障害²⁰⁾ や酸化ストレスの亢進²¹⁾ 等により, 血管内皮機能低下を引き起こすことが指摘されている。このように, VSA の発症基盤となる, 血管内皮機能異常に対して低アディポネクチン血症とインスリン抵抗性の両者がそれぞれ関与する機序が明らかにされている。アディポネクチンとインスリン抵抗性との関係については, 現在まで, 骨格筋における両者の関連が報告されているが²²⁻²⁴⁾, 本研究結果で, NCA 症例に比し VSA 症例において血中アディポネクチン濃度は有意に低値, HOMA-IR が有意に高値であったのみならず, VSA 症例において両者の間には有意な相関関係が認められたことから, アディポネクチンの低下とインスリン抵抗性が骨格筋のみならず血管内皮機能異常に対しても相互に影響を及ぼし, VSA の発症に関与する可能性が示唆された。しかしながら, 重回帰分析の結果, 低アディポネクチン血症のみが VSA に対する独立した寄与因子として選択されたことから, インスリン抵抗性よりも血中アディポネクチン濃度の低下が血管内皮機能異常の発症機序に対してより重要な役割をなしているものと理解でき, 血中アディポネクチン濃度を上昇させることが VSA の発症を予防する有効な治療になりうるものと考えられる。

正常耐糖能症例に比し糖尿病患者においては血中アディポネクチン濃度が有意に低値を示すことが指摘されており²⁵⁾, さらに, Furuhashi らは, 大動脈と冠状静脈洞の同時採血の結果から, 糖尿病患者における冠動脈および心筋内のアディポネクチンの利用低下が冠動脈硬化病変進展を引き起こす可能性を報告した²⁶⁾。また, Eynatten らは低アディポネクチン血症が冠動脈造影上の病変重症度の独立した危険因子であることを示した²⁷⁾。したがって, これらの報告より, 低アディポネクチン血症患者においては, 同時に冠血管に対するアディポネクチンの直接的な保護作用の低下も伴っているものと推測され, さらに本研究結果より, 1 枝冠攣縮に比し多枝冠攣縮においてより血中アディポネクチン濃度が有意に低値を示したことは, 多枝冠攣縮が予後に関係する重要な因子であることから²⁸⁾, 血中アディポネクチン濃度を上昇させることが直接的な冠血管内皮機能改善につながり, 本疾患の予後を改善する重要な治

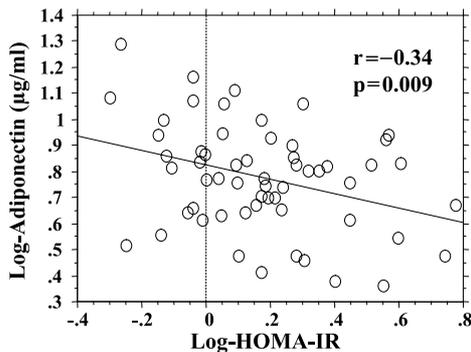


図 3 血中アディポネクチン濃度と HOMA-IR との相関関係

表 2 重回帰分析

Explanatory factor	Standard correlation coefficient	t value	p value
Log-Adiponectin	-0.37	-4.0	0.0001
Smoking	0.14	1.7	NS
Sex	-0.13	-1.4	NS
Log-HOMA-IR	0.06	0.7	NS
HDL-cholesterol	-0.04	-0.5	NS
Log-Triglyceride	-0.02	-0.3	NS
Subordinate factor			
NCA=0, VSA=1			

重相関係数 = 0.17, F 値 = 5.8, $p < 0.0001$

療法の一つになりうるものと思われる。

VSA の発症機序においては平滑筋の過剰収縮反応も重要な要因として考えられている²⁹⁻³¹⁾。アディポネクチンは種々の平滑筋増殖因子の産生および遊走を抑制することが報告されており³²⁾、このような平滑筋に対するアディポネクチンの作用低下が平滑筋の過剰収縮反応に対して、何らかの影響を及ぼしている可能性も示唆されるが、この機序に関する詳細な検討は行われておらず、今後さらなる研究が必要である。

報告によりばらつきはあるものの、本邦において、女性の VSA 患者が稀ならず存在することが確認されている^{7, 8, 33, 34)}。Maruyoshi らは本邦の男性 VSA 患者において低アディポネクチン血症が独立した危険因子であることを報告した¹⁰⁾。さらに、本研究結果において、女性においても NCA 症例に比し VSA 症例でアディポネクチンが有意に低値であったことから、男性と同様に女性においても、低アディポネクチン血症が VSA の重要な危険因子であると考えられる。

2. 血中アディポネクチン濃度を指標にした冠攣縮性狭心症患者の治療戦略

アディポネクチンは血中に高濃度に存在する蛋白質のため、外部からアディポネクチンを、持続的あるいは高濃度で直接に投与する治療は現実的には困難であり、臨床的にはアディポネクチンを上昇させる薬剤の開発が重要であると考えられている。現時点では、核内受容体の一つである PPAR- γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ) に対する作動薬がアディポネクチンの産生を上昇させることが明らかにされており³⁵⁾、特にチアゾリジン系の薬剤は従来より血中アディポネクチン濃度を上昇させることが知られている^{36, 37)}。Murakami らはトログリタゾンが VSA 患者の発作頻度を低下させ内皮機能障害を改善したと報告した³⁸⁾。彼らの報告においてはアディポネクチンに関する検討は行っていないものの、本研究結果から考えると、本薬剤の冠攣縮改善機序に血中アディポネクチン濃度の上昇が関与している可能性も十分示唆される。さらに、一部の降圧剤や抗高脂血症薬も血中アディポネクチン濃度の上昇作用を有することが報告されており³⁹⁻⁴²⁾、こういった薬剤を積極的に用いることが、VSA 患者の発作頻度を低下させる可能性が示唆され、今後、血中アディポネクチン濃度を上昇させることがどの程度 VSA 患者の予後改善に有効であるか、前向き試験での検討が必要であると考えられる。さらに、近年、Yamauchi らがアディポネクチンの受容体の精製に成功した⁴³⁾。これにより、今後、特異的に血中アディポネクチンの濃度および作用を上昇させる薬剤が開発され、VSA に対する有用な治療薬となりうる事が期待される。

アディポネクチンは、従来より、生活習慣病、特に肥満や内臓脂肪蓄積の状態では低下することが知られている^{44, 45)}。本研究結果から、血中アディポネクチン濃度と肥

満との関係は認めず、また、今回内臓脂肪量の検討は行っていないものの、食生活の乱れや運動不足により肥満および内臓脂肪蓄積を来すことが、VSA 患者の低アディポネクチン血症を増悪させることは十分考えられ、VSA 患者においても日頃からの食生活の管理や有酸素運動の実施が重要であると思われる。

V. 本研究の限界

本研究はインスリン抵抗性の指標として HOMA-IR を用いた。HOMA-IR が血管内皮のインスリン抵抗性をどの程度表しているかは不明であるが、同値は他のインスリン抵抗性指標との相関もよく、また対象症例の身体的負担を考え、簡易的ながら信頼性が得られている HOMA-IR にてインスリン抵抗性を評価した。また、本研究は比較的少数例による断面調査であり、今後アディポネクチンを上昇させる薬剤の介入試験を含めたより多数例での前向き調査が望まれる。さらに、低アディポネクチン血症の VSA における病態意義に関して多方面からの検討が必要であると考えられる。

VI. 結 語

血中アディポネクチン濃度の低下が、インスリン抵抗性と独立して VSA の発症機序に関与している可能性が示唆された。血中アディポネクチン濃度を上昇させる治療を行うことで、本邦の VSA の発症予防および VSA 患者の予後改善につながる事が期待される。

文 献

- 1) Ito K, Akita H, Kanazawa K, Yamada S, Shiga N, Terashima M, Matsuda Y, Takai E, Iwai C, Takaoka H, Yokoyama M: Systemic endothelial function is preserved in men with both active and inactive variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 1347-1349
- 2) Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, Yamagata T, Matsuura H, Chayama K: Endothelial dysfunction is an independent factor responsible for vasospastic angina. *Clin Sci (Lond)* 2001; **101**: 707-713
- 3) Hamabe A, Takase B, Uehata A, Kurita A, Ohsuzu F, Tamai S: Impaired endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery in variant angina pectoris and the effect of intravenous administration of vitamin C. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 1154-1159
- 4) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; **97**: 2601-2610
- 5) Abe H, Yamada N, Kamata K, Kuwaki T, Shimada M, Osuga J, Shionoiri F, Yahagi N, Kadowaki T, Tamemoto H, Ishibashi S, Yazaki Y, Makuuchi M: Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *J Clin Invest* 1998; **101**: 1784-1788
- 6) Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker

- E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Haring HU: Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; **101**: 1780–1784
- 7) Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Takaki H, Hara Y, Tsushima M, Harano Y: Insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia as an independent risk factor for vasospastic angina. *Circulation* 1995; **92**: 1749–1757
 - 8) Shinozaki K, Hattori Y, Suzuki M, Hara Y, Kanazawa A, Takaki H, Tsushima M, Harano Y: Insulin resistance as an independent risk factor for carotid artery wall intima media thickening in vasospastic angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 3302–3310
 - 9) Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y: An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; **32**: 47–50
 - 10) Maruyoshi H, Kojima S, Otsuka F, Funahashi T, Kaikita K, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Shimomura I, Ogawa H: Hypoadiponectinemia is associated with coronary artery spasm in men. *Circ J* 2005; **69**: 1154–1156
 - 11) Hong SJ, Seo HS, Rha SW, Oh DJ, Kwon JA, Lee KN, Jang YS, Ro YM, Park CG: Decrease in plasma adiponectin concentrations in patients with variant angina pectoris. *Circ J* 2006; **70**: 414–418
 - 12) 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* 2001; **50**: 1126–1133
 - 13) 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* 2001; **86**: 1930–1935
 - 14) Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; **51**: 1884–1888
 - 15) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412–419
 - 16) 小野利夫, 志賀伯弘, 種田嘉信, 梅村周香: HOMA 指数の適用範囲について—インスリン抵抗性と空腹時血糖値の関係からの考察—. *糖尿病* 1999; **42**: 1005–1011
 - 17) Nagasaka S, Iwamoto Y, Ishikawa S, Kuzuya T, Saito T: Efficacy of troglitazone measured by insulin resistance index. *Lancet* 1997; **350**: 184
 - 18) 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* 1999; **100**: 2473–2476
 - 19) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; **102**: 1296–1301
 - 20) Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ: Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol* 2002; **16**: 1931–1942
 - 21) Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Maegawa H, Maeno Y, Kanazawa A, Kojima H, Haneda M, Hidaka H, Yasuda H, Kikkawa R: Endothelium-specific activation of NAD(P) H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol* 1999; **277**: E976–E983
 - 22) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; **8**: 731–737
 - 23) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; **8**: 1288–1295
 - 24) Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF: A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101**: 10302–10307
 - 25) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1595–1599
 - 26) Furuhashi M, Ura N, Moniwa N, Shinshi Y, Kouzu H, Nishihara M, Kokubu N, Takahashi T, Sakamoto K, Hayashi M, Satoh N, Nishitani T, Shikano Y, Shimamoto K: Possible impairment of transcardiac utilization of adiponectin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2217–2221
 - 27) von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, Katus HA, Nawroth PP, Dugi KA: Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2124–2126
 - 28) 相澤忠範: 冠れん縮性狭心症の治療指針. *日内会誌* 1997; **86**: 248–253
 - 29) Ito A, Shimokawa H, Nakaike R, Fukai T, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A: Role of protein kinase C-mediated pathway in the pathogenesis of coronary artery spasm in a swine model. *Circulation* 1994; **90**: 2425–2431
 - 30) Kadokami T, Shimokawa H, Fukumoto Y, Ito A, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A: Coronary artery spasm does

- not depend on the intracellular calcium store but is substantially mediated by the protein kinase C-mediated pathway in a swine model with interleukin-1 β in vivo. *Circulation* 1996; **94**: 190–196
- 31) Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Sasaki Y, Takeshita A: Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1 β . *Circulation* 1997; **96**: 4357–4363
 - 32) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; **105**: 2893–2898
 - 33) Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K, Nakayama M, Shimasaki Y, Mizuno Y, Sakamoto T, Yasue H: Comparison of the risk factors for coronary artery spasm with those for organic stenosis in a Japanese population: role of cigarette smoking. *Int J Cardiol* 2000; **72**: 121–126
 - 34) Sueda S, Suzuki J, Watanabe K, Mineoi K, Kondou T, Yano K, Ochi T, Ochi N, Hayashi Y, Kukita H, Matsuda S, Kawada H, Tsuruoka T, Uraoka T: Clinical characteristics of female patients with coronary spastic angina: comparison with male patients. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 416–420
 - 35) 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 γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; **50**: 2094–2099
 - 36) Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM: The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; **51**: 2968–2974
 - 37) Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Oguma Y, Takei I, Saruta T: Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; **51**: 314–317
 - 38) Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y, Kaku B, Takahashi Y, Ohnaka M: Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 92–94
 - 39) Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K: Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; **42**: 76–81
 - 40) Koh KK, Han SH, Quon MJ, Yeal Ahn J, Shin EK: Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1419–1424
 - 41) Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H; Kumamoto Joint Research on Hypercholesterolemia Investigators: The effect of 6 months of treatment with pravastatin on serum adiponectin concentrations in Japanese patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin Ther* 2006; **28**: 1012–1021
 - 42) Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S, Iwasaka T: Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2006; **117**: 385–392
 - 43) 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* 2003; **423**: 762–769
 - 44) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **257**: 79–83
 - 45) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; **68**: 975–981