

---



---

原 著

---



---

## 肥満小児における B タイプナトリウム利尿ペプチド (BNP) と 関連因子の検討

羽二生 尚 訓

新潟大学大学院医歯学総合研究科

生体機能調節医学専攻内部環境医学講座小児科学分野

(主任：齋藤昭彦教授)

### Evaluation of BNP and Related Factors in Obese Children

Hisanori HANIU

*Division of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science*

*(Director: Prof. Akihiko SAITOH)*

#### 要 旨

【背景】B タイプナトリウム利尿ペプチド (BNP) はさまざまな降圧作用や心筋リモデリングの抑制作用を持つホルモンである。近年成人領域において肥満で BNP が低下することが報告され、心血管病変の発生につながる可能性が指摘された。一方、肥満小児でも高血圧や心筋リモデリングを認め、それが成人期の心血管疾患発生のリスクとなる可能性が指摘されているが、小児領域において肥満と BNP について検討した報告は見当たらない。

【目的】肥満小児および正常体格児の BNP を測定し比較検討すること。肥満小児において BNP と循環動態の指標および肥満関連因子との関連を明らかにすること。

【対象】2006 年と 2007 年に新潟県内で施行された学校健診において、中等度以上の肥満（肥満度 30 % 以上）と定義された 6 歳から 15 歳までの児童 236 人（肥満群）および正常体格児 40 人（正常体格群）の計 276 人。

【方法】身長、体重、血圧、脈拍、BNP を測定した。また肥満小児に対して肥満関連因子として総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、レプチン、アディポネクチンを測定し、腹部エコーで腹部皮下脂肪厚 (S min) と腹部内臓脂肪厚 (P max) を計測した。BNP は分布を正規化するため対数変換し、各測定項目との関連を単回帰分析およびステップワイズ重回帰分析を用いて検討した。

【結果】BNP は、男女とも肥満群が正常体格群に比し有意に低値であった。log BNP と各測定項目間の単回帰分析では、男女とも脈拍、P max で負の関連を認めた。なお肥満男児は体重、総

Reprint requests to: Hisanori HANIU  
Division of Pediatrics Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野  
羽二生 尚 訓

コレステロール, LDL コレステロールで  $P < 0.05$  の負の関連を認めたが,  $r$  値は 0.2 未満のため明らかな相関があるとは判断できなかった. ステップワイズ重回帰分析では男女とも脈拍,  $P_{\max}$  との相関を認めた.

【結論】小児でも肥満で BNP の低下を認めた. 肥満における BNP の低下の機序はいまだ十分に明らかになってはいないが, その一因として内臓脂肪が関与する可能性が示唆された.

キーワード: 小児, 肥満, BNP, 内臓脂肪

## 緒 言

肥満は, 高血圧や心筋リモデリングなどの誘因であり, 心血管疾患発症のリスクとなる. 近年, 心血管疾患の防御因子として, B タイプナトリウム利尿ペプチド (BNP) の心保護作用が注目されている<sup>1)</sup>. BNP は主に心筋細胞で生合成, 分泌される. 利尿作用, ナトリウム利尿作用, 血管拡張作用, アルドステロン分泌抑制による降圧作用などを有する. さらに心筋に直接作用し, 心筋リモデリングの抑制作用が報告されている<sup>2)~4)</sup>.

成人肥満者で BNP が低下することが報告され, これが高血圧や心筋リモデリングの発症に影響を与える可能性が指摘されている<sup>5)</sup>.

最近の研究では, 小児の肥満者でも高血圧や心筋リモデリングを認め, 成人期の心血管疾患発症のリスクとなる可能性が示唆されている<sup>6)</sup>. しかしこれまで小児領域において肥満と BNP の関連を検討した報告は見当たらない.

今回, 我々は肥満児で BNP の測定を行い, BNP と肥満関連因子, 循環動態の指標との関連を検討した. さらに内臓脂肪, 皮下脂肪との関連を調べ BNP 低下のメカニズムについて考察した.

## 対 象

対象は, 2006 年および 2007 年に新潟県内で施行された小児肥満検診の受診者で肥満度が 30 % 以上だった 6 歳から 15 歳までの肥満児 236 名 (男子 157 名, 女子 79 名) および正常体格児 40 名 (男子 20 名, 女子 20 名) であり, それぞれを肥満群, 正常体格群とした. 対象に心疾患, 内分泌疾患などの診断を受けた慢性疾患患者は含まれ

ていない.

各項目の測定および採血に関して, あらかじめ本人と保護者のインフォームドコンセントを得た.

## 方 法

両群に対して身長, 体重, 血圧, 脈拍を測定した. 血圧および脈拍測定は, 右上腕周囲長を計測し, その 40 % 以上の幅のカフを用いて Dinamap 型自動血圧計で座位で 3 回連続測定し, 3 回目の記録を採用した. さらに空腹時に採血を行い, 肥満関連因子として総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, レプチン, アディポネクチン, および血中 BNP を測定した. さらに肥満児に対して最大腹部内臓脂肪厚 ( $P_{\max}$ ), 最小腹部皮下脂肪厚 ( $S_{\min}$ ) を測定した. 測定には超音波検査 (TOSHIBA Model SSA-250A; Toshiba Corp., Tokyo, Japan) と直線型プローブ (7.5MHz) を用いた. 被検者を仰臥位としプローブを腹部正中にあて, 検査時には息止めを行い,  $P_{\max}$  は腹膜と Linea alba 間の最大時の脂肪厚とし, さらに同時の皮下脂肪厚を  $S_{\min}$  とした<sup>7)</sup>.

なお肥満度は (実体重 - 標準体重) / 標準体重  $\times 100$  で計算した. 標準体重は文部科学省の学校保健統計を使用した.

男児, 女児それぞれにおいて, 正常体格群と肥満群との間で各測定項目を比較した. さらに肥満群において BNP とそれぞれの測定項目との関連を単回帰分析, ステップワイズ重回帰分析を用いて検討した.

表 1 肥満群, 正常体格群のプロフィール (男児)

	Non-obese boys(n=20)	obese boys(n=157)	P value
	Median(IQR)	Median(IQR)	
Age(years)	9.6(9.4-9.8)	10.6(9.0-12.0)	<0.005
Body height(cm)	137.7(127.9-139.8)	144.3(134.6-152.9)	<0.005
Body weight(kg)	31.2(28.5-34.7)	54.0(45.0-64.3)	<0.0001
Percentage of overweight(%)	-4.1(-7.5-4.4)	45.4(40.5-52.8)	<0.0001
sBP(mmHg)	102.0(98.8-105.2)	112.0(104.0-120.0)	<0.0005
dBp(mmHg)	51.5(49.0-58.0)	54.0(46.0-59.0)	0.95
Pulse rate(/min)	83.5(77.5-89.3)	85.0(76.0-93.0)	0.74
TC(mg/dl)	156.5(151.8-168.7)	181.0(160.0-204.0)	<0.001
HDL-C(mg/dl)	64.0(58.3-72.3)	53.0(47.0-62.0)	<0.0005
LDL-C(mg/dl)	88.5(72.0-95.5)	119.7(98.4-139.1)	<0.0001
Leptin(ng/nl)	2.4(1.7-3.5)	13.3(9.4-18.6)	<0.0001
Adiponectin(μg/ml)	12.1(9.4-14.4)	7.8(5.6-10.0)	<0.0001
BNP(pg/ml)	12.3(8.7-17.7)	7.0(4.5-12.4)	<0.01

IQR, Inter Quartile Range; sBP, systolic blood pressure; dBp, diastolic blood pressure.

表 2 肥満群, 正常体格群のプロフィール (女児)

	Non-obese girls(n=20)	obese girls(n=79)	P value
	Median(IQR)	Median(IQR)	
Age(years)	9.4(9.2-9.8)	10.6(9.1-11.8)	<0.005
Body height(cm)	132.4(127.8-136.7)	142.6(135.1-152.0)	<0.0005
Body weight(kg)	28.5(26.4-33.4)	51.2(44.4-62.1)	<0.0001
Percentage of overweight(%)	0.4(-7.3-9.56)	45.3(40.6-55.5)	<0.0001
sBP(mmHg)	99.0(95.8-106.3)	110.0(103.0-118.0)	<0.0001
dBp(mmHg)	53.5(49.0-57.0)	53.0(48.0-59.5)	0.93
Pulse rate(/min)	87.0(83.5-93.8)	86.0(79.0-96.0)	0.48
TC(mg/dl)	167.5(152.5-184.5)	183.0(166.0-199.0)	<0.05
HDL-C(mg/dl)	66.5(61.0-76.3)	55.0(49.0-59.0)	<0.0001
LDL-C(mg/dl)	90.0(86.5-101.0)	119.8(103.6-131.8)	<0.0001
Leptin(ng/nl)	3.9(2.2-5.3)	17.3(12.6-23.4)	<0.0001
Adiponectin(μg/ml)	14.2(10.9-16.2)	7.0(5.6-10.0)	<0.0001
BNP(pg/ml)	11.6(8.4-15.2)	7.5(4.9-12.7)	<0.05

## 統計学的検定

各測定項目は正規分布しないものも含まれるため中央値と四分位範囲で表示し, 肥満群と正常体格群の 2 群間での各項目の検定には Mann -

Whitney's U test を用いて検定した. 男子および女子のそれぞれにおいて, BNP と各因子との関連を検定する際には, BNP は正規分布しないため対数変換を行い正規化し, 各因子を独立変数, log BNP を従属変数として単回帰, ステップワイ

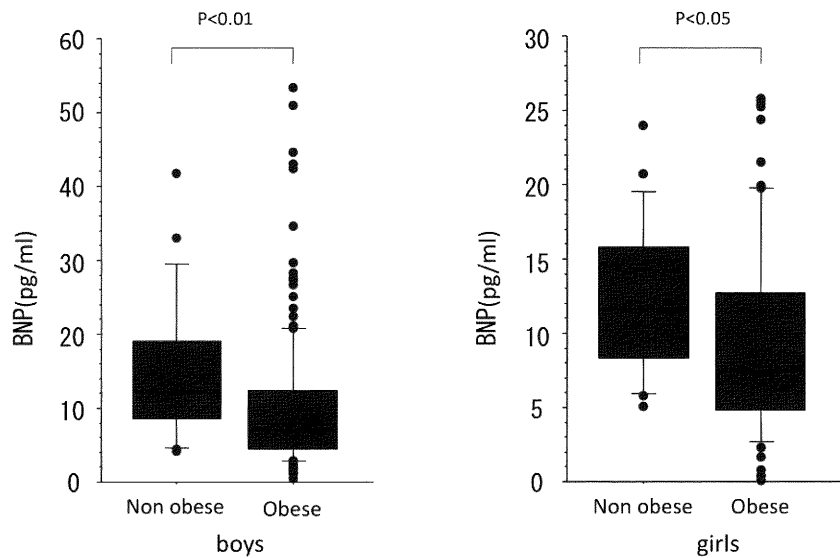


図1 肥満群と正常体格群のBNP値の比較

表3 肥満小児のP max と S min の概要

Obese Boys		
	Median(IQR)	Range
P max(mm)	10.9(8.8-13.3)	4.4-21.7
S min(mm)	12.5(9.5-14.8)	3.8-30.5

Obese Girls		
	Median(IQR)	Range
P max(mm)	11.5(9.8-13.9)	2.0-24.1
S mix(mm)	12.5(11.0-17.6)	5.9-31.4

ズ重回帰分析を行った. いずれも  $p < 0.05$  を統計学的に有意差ありとした.

結 果

対象男女のプロフィールと検査結果を（表1）,

（表2）に示す.  
男女とも肥満群が正常体格群に比し, BNP が有意に低値であった（男児  $p < 0.01$ , 女児  $p < 0.05$ ）（図1）. また男女とも肥満群が正常体格群に比し, 収縮期血圧, 総コレステロール, LDL コレステロール, レプチンが高値（ $p < 0.0001$ ）で,

表 4 log BNP と各測定項目間の回帰分析結果 (男児)

	Simple Regression Analysis		Stepwise Regression Analysis	
	r	P	r	F
Body height(cm)		0.12	n.o.	
Body weight(kg)	-0.171	<0.05	n.o.	
Percentage of bodyweight(%)		0.06	n.o.	
sBP(mmHg)		0.27	n.o.	
dBp(mmHg)		0.48	n.o.	
Pulse rate(/min)	-0.201	<0.05	-0.219	8.10
TC(mg/dl)	-0.165	<0.05	n.o.	
HDL-C(mg/dl)		0.88	n.o.	
LDL-C(mg/dl)	-0.163	<0.05	n.o.	
Leptin(ng/ml)		0.06	n.o.	
Adiponectin( $\mu$ g/ml)		0.56	n.o.	
S min(mm)		0.33	n.o.	
P max(mm)	-0.217	<0.01	-0.234	9.22
			R <sup>2</sup> =0.095	P<0.001
n.o., not obtained.				

表 5 log BNP と各測定項目間の回帰分析結果 (女児)

	Simple Regression Analysis		Stepwise Regression Analysis	
	r	P	r	F
Body height(cm)		0.30	n.o.	
Body weight(kg)		0.14	n.o.	
Percentage of bodyweight(%)		0.10	n.o.	
sBP(mmHg)		0.19	n.o.	
dBp(mmHg)		0.68	n.o.	
Pulse rate(/min)	-0.379	<0.001	-0.380	13.7
TC(mg/dl)		0.82	n.o.	
HDL-C(mg/dl)		0.13	n.o.	
LDL-C(mg/dl)		0.72	n.o.	
Leptin(ng/ml)		0.45	n.o.	
Adiponectin( $\mu$ g/ml)		0.13	n.o.	
S min(mm)		0.45	n.o.	
P max(mm)	-0.234	<0.05	-0.235	5.22
			R <sup>2</sup> =0.199	P<0.0005

HDL コレステロール, アディポネクチンが低値 ( $p < 0.0001$ ) であった.

肥満小児における P max と S min の概要を (表 3) に示す. 男女で内臓脂肪と皮下脂肪の割合に有意な差は見られなかった.

肥満小児における log BNP と各測定項目間の単回帰分析および重回帰分析結果を (表 4), (表 5) に示す.

単回帰分析では, 肥満男児は脈拍, P max との間で弱い負の関連を認めた. また体重, 総コレステロール, LDL コレステロールで  $p < 0.05$  を示したが,  $r$  値は 0.2 未満であり強い関連があるとは判断できなかった. 肥満女児は脈拍, P max との間で弱い負の関連を認めた. ステップワイズ重回帰分析では男女とも脈拍, P max が有意な独立変数として選択された.

## 考 察

今回我々は正常体格児と肥満児を対象として, BNP と肥満関連因子および循環動態の指標との関連を検討した. その結果 BNP は肥満小児において低下していること, BNP は脈拍と内臓脂肪に負の相関があることを示した.

小児の肥満でも成人と同様に BNP の低下が認められた. Wang らは, 成人を対象に BMI (body mass index) と BNP の関連を検討し, BMI が 25 以上の肥満者では正常 BMI 群に比べ BNP が低下していることを報告した<sup>5)</sup>. 今回の研究では, 小児肥満でも同様に BNP の低下が認められたこと, さらに肥満での BNP 低下は疾病や薬物によらないことが示された. これまでの成人の報告では, 高度肥満例が高血圧や糖尿病, 高脂血症を有し, 薬物治療が行われている例も少なくなかった<sup>5)(8)–(10)</sup>. そのため疾病や薬物の BNP に対する影響が否定できなかった. しかし我々の検討では, 疾患合併例や薬物治療例を除外しており, 肥満での BNP 低下に対する疾病や薬物の影響を否定し得たと考えられる.

また我々の検討では BNP と内臓脂肪量の間に弱い負の相関を認めた. 内臓脂肪の蓄積は心血管病

変の大きなリスクである. 内臓脂肪は, 皮下脂肪に比べて脂肪合成活性および分解活性が強く, その代謝産物である遊離脂肪酸がインスリン抵抗性を惹起する. そしてこれを基盤病変として高血圧, 心血管病変を来す. さらに内臓脂肪から分泌されるアディポカインは高血圧や動脈硬化などの心血管病変の進行に関連していると考えられる<sup>11)–13)</sup>. これまで 2 型糖尿病群で BNP と内臓脂肪量の間に負の相関を認めた報告<sup>14)</sup> や, Framingham Heart Study において一般成人の NT-pro BNP と内臓脂肪の間に負の相関を示した報告<sup>15)</sup> がみられるが, 健常群や小児群において内臓脂肪と BNP の関連を示したものはない. 肥満での BNP 低下の要因には, BNP のクリアランス亢進と産生低下の可能性があるが, いまだ機序は十分に明らかになっていない. BNP と肥満との関連を初めて指摘した Wang らは, 脂肪細胞にナトリウム利尿ペプチドのクリアランス受容体 (NPR-C) が多く発現しているため, 肥満者での BNP 低下の原因は脂肪細胞でのクリアランスの亢進と推論した<sup>5)</sup>. 今回 BNP と内臓脂肪量の間に負の相関を認めた理由としても内臓脂肪におけるクリアランス亢進が推察される. しかし相関はごく弱いものであり, BNP の低下の一因である可能は推察されるものの, 主要因と言えるものではないと考える. 一方で, 肥満での BNP 低下は, 脂肪組織より除脂肪組織で有意な相関を認めるという報告<sup>9)</sup> や, 肥満者では NT-pro BNP も低下し, NPR-C は NT-pro BNP のクリアランスに関与しないことから, BNP の産生が低下しているとの推論<sup>16)</sup> もあるが, この点でも内臓脂肪との関連を示す報告がある. 近年ナトリウム利尿ペプチドの産生と内臓脂肪から分泌されるアディポカインとの関連が指摘されている. Yuan らは, ラットにアディポカインの一種であるレプチンを注入したところ ANP 分泌が阻害されたことを報告した<sup>17)</sup>. 一方レプチン, レジスチンなどの前炎症性アディポカインが NF- $\kappa$ B の活性化を介して, ANP や BNP の分泌を促進させる可能性も指摘されている<sup>18)–21)</sup>. 複数のアディポカインが BNP の産生, 分泌に関連し, BNP を低下させている可能性も否定でき

ない。さらに性ホルモンが BNP 産生と内臓脂肪量の両者に関与するとの報告がある。エストロゲンは体脂肪を増加させ、心筋細胞での BNP の産生を増やし<sup>22) - 25)</sup>、一方アンドロゲン (テストステロン) は内臓脂肪を減少させ、除脂肪組織の発達を促し、さらに心筋での BNP の産生や分泌を減少させている可能性が指摘されている<sup>9) 10) 14) 16) 23)</sup>。しかし今回の対象の多くは、思春期は発来前で性ホルモンの影響は少ないと考えられる。また男女間で BNP に有意差もなかった。Clerico らも思春期前の小児では男女間に BNP 値に差はなく、思春期に入ると男子では BNP が低下し、女子では BNP が上昇することを報告しており<sup>26)</sup>、今回の結果に一致していた。今回の検討での内臓脂肪と BNP の弱い相関は、内臓脂肪がさまざまな機序によって BNP 低下の一因となっている可能性を推察させた。ただこの機序のみでは BNP 低下の十分な説明はできず、他に多くの因子が関連していると考えられた。

BNP が血圧や心拍数などの循環動態に作用するのは明らかである。しかし肥満者での生理的範囲内での BNP 低下が循環動態にどの程度影響するかは十分明らかになっていないとは言えない。今回の研究では、肥満者において BNP と血圧の相関はなく、生理的範囲内での BNP 低下の血圧への作用は否定的であった。Wang らは、高血圧を有する群の中で正常 BNP 群と肥満群を比較したところ、肥満群で有意に ANP, BNP が低いことを示したが、正常者と肥満者の間の BNP の差がごくわずかであり、この差が直ちに血圧や心拍数などの循環系の指標に影響を与えるとは考えにくい<sup>9) 16)</sup>。動物実験でも BNP 欠損マウスは、Wild type に比し、血圧に変化はなく、生理的濃度の BNP の血圧への関与は否定的である<sup>3)</sup>。我々の研究では男女ともに肥満児で BNP と脈拍との間に負の相関を認めた。肥満ではインスリンおよびレプチンの中枢神経および視床下部への影響から交感神経活動が亢進し心拍数が上昇することが知られている<sup>27)</sup>。また BNP には交感神経抑制作用がある<sup>28)</sup>。BNP 低下が交感神経をさらに優位にし、心拍数上昇に関与している可能性はある。しかし

生理的濃度の BNP 変化に伴う心拍数の変化は極めてわずかと推察される。

小児肥満は高率に成人肥満に移行することが知られている。そして肥満が小児期に発生した場合には将来的に心血管疾患のリスクが増すことが報告されている。外傷で死亡した 2 ~ 39 歳の剖検での検討で、動脈硬化病変は年齢とともに増加し、BMI や収縮期血圧、中性脂肪、LDL-コレステロール値など肥満関連因子が高値の症例では、冠動脈の動脈硬化病変が有意に増加することが報告されている<sup>6)</sup>。また 4857 人のアメリカ原住民を対象としたコーホート研究では、小児期の肥満、耐糖能低下と高血圧が、若年死と関連することを示している<sup>29)</sup>。さらに今回の結果より、小児期からの肥満者では BNP 低下が長期に持続する可能性が示された。近年 BNP の心筋への直接的な作用が報告された。ANP および BNP に共通のレセプターであるナトリウム利尿ペプチド A 型レセプター (NPR-A) 遺伝子欠損マウスに NPR-A を発現させると心肥大が抑制される<sup>2)</sup>。また BNP 欠損マウスは心室に多発性の心筋線維化が出現する<sup>3)</sup>。これらは心筋の肥大化や線維化等のリモデリングの抑制に BNP が極めて重要な役割をはたしていることを示唆している。これまでの報告や今回の結果でも肥満者の BNP 低下はごく軽度であるが、生理的範囲内での BNP 低下でも、小児期から長期に持続することで心筋保護作用に影響する可能性は否定できないと考えられた。

小児期の肥満は、将来の心血管疾患発生にさまざまな機序で影響を与えられ、そのひとつに BNP 低下が関与している可能性がある。将来の心血管疾患発生リスクを軽減するため、小児期の肥満に対して早期に介入することは極めて重要である。

## 参考文献

- 1) O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg

- K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstorm U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Merta M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F and Califf RM: Effect of Nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 365: 32 - 43, 2011.
- 2) Kishimoto I, Rossi K and Garbers DL: A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase - A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci* 98: 2703 - 2706, 2001.
  - 3) Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakano K, Suda M, Kasahara M, Hashimoto R, Katsuura G, Mukoyama M, Itoh H, Saito Y, Tanaka I, Otani H and Katsuki M: Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci* 97: 4239 - 4244, 2000.
  - 4) Koitabashi N, Arai M, Kogure S, Niwano K, Watanabe A, Aoki Y, Maeno T, Nishida T, Kubota S, Takigawa M and Kurabayashi M: Increased connective tissue growth factor relative to brain natriuretic peptide as a determinant of myocardial fibrosis. *Hypertension* 49: 1120 - 1127, 2007.
  - 5) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW and Vasan RS: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109: 594 - 600, 2004.
  - 6) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE and Wattigney WA: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 4: 1650 - 1656, 1998.
  - 7) Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishida T, Matsushima Y, Murayama H, Ohshima H, Shinomiya M, Shirai K, Saito Y, Yoshida S, Saisho H and Ohto M: Abdominal wall fat Index, Estimated by Ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* 95: 309 - 314, 1993.
  - 8) Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, Makino H, Miyamoto Y and Yoshimasa Y: Association of plasma B - type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study. *Endocr J* 57: 727 - 733, 2010.
  - 9) Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH Jr and de Lemos JA: Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 112: 2163 - 2168, 2005.
  - 10) Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Auchus RJ and de Lemos JA: Association among androgens, estrogens and natriuretic peptides in young women: observations from Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol* 49: 109 - 116, 2007.
  - 11) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y and Funahashi T: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68: 975 - 981, 2004.
  - 12) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K and Matsuzawa Y: Enhanced expression of PAI - 1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 2: 800 - 803, 1996.
  - 13) Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, Aizawa - Abe M, Sugi J, Suda M, Ebihara K, Iwai H, Matsuoaka N, Satoh N, Odaka H, Kasuga H, Fujisawa Y, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y and Nakao K: Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 48: 1822 - 1829, 1999.
  - 14) Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, Nagumo A, Makino H, Miyamoto Y and Yoshimasa Y: Visceral fat is negatively associated with B - type



- natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes: *Diabetes Res Clin Pract* 89: 174 - 180, 2010.
- 15) Chen S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, Khan AM, Levy D, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Miller KK, Newton - Chen C, Coviello AD, Bhasin S, Vasan RS and Wang TJ: Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol* 108: 979 - 984, 2011.
  - 16) Minami J, Nishikimi T and Matsuoka H: Plasmabrain natriuretic peptide and N - terminal proatrial natriuretic peptide levels in obese patients: A cause or result of hypertension? *Circulation* 110: e76, 2004.
  - 17) Yuan K, Yu J, Shah A, Gao S, Kim SY, Kim SZ, Park BH and Kim SH: Leptin reduces plasma ANP level via nitric oxide - dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298: R1007 - R1026, 2010.
  - 18) Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S and Ehtesham NZ: Human resistin stimulates the proinflammatory cytokines TNF - alpha and IL - 12 in macrophages by NF - kappaB - dependent pathway. 2005; *Biochem Biophys Res Commun* 334: 1092 - 1101, 2005.
  - 19) Mattioli B, Giordani L, Quaranta MG and Viora M: Leptin exerts an anti - apoptotic effect on human dendritic cells via the PI3 K - Akt signaling pathway. *FEBS Lett* 583: 1102 - 1106, 2009.
  - 20) Tong KM, Shueh DC, Chen CP, Tzeng CY, Wang SP, Huang KC, Chiu YC, Fong YC and Tang CH: Leptin induced IL - 8 expression via leptin receptor, IRS - 1, PI3 K, Akt cascade and promotion of NF - kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell Signal* 20: 1478 - 1488, 2008.
  - 21) Liang YJ, Lai LP, Wang BW, Juang SJ, Chang CM, Leu JG and Shyu KG: Mechanical stress enhances serotonin 2B receptor modulating brain natriuretic peptide through nuclear factor - kappaB in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 72: 303 - 312, 2006.
  - 22) Clerico A, Recchia FA, Passino C and Emdin M: Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implication. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H17 - 29, 2006.
  - 23) Clerico A, Fontana M, Vittorini S and Emdin M: The search for a pathophysiological link between gender, cardiac endocrine function, body mass regulation and cardiac mortality: proposal for a working hypothesis. *Clin Chim Acta* 405: 1 - 7, 2009.
  - 24) Kuroski de Bold ML: Estrogen, natriuretic peptides and the rennin - angiotensin system. *Cardiovasc Res* 41: 524 - 531, 1999.
  - 25) Maffei S, Del Ry S, Prontera C and Clerico A: Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci* 101: 447 - 453, 2001.
  - 26) Clerico A, Giannoni A, Vittorini S and Emdin M: The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev* 17: 81 - 96, 2012.
  - 27) Baba R, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H, Yoshinaga M and Yokota M: Adolescent obesity adversely affects blood pressure and resting heart rate. *Circ J* 71: 722 - 726, 2007.
  - 28) Brunner - La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J and Esler MD: Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 37: 1221 - 1227, 2001.
  - 29) Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH and Looker HC: Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 362: 485 - 493, 2010.

(平成 24 年 6 月 27 日受付)