

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 4 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461551

研究課題名(和文) インクレチン経路からみた小児メタボリック症候群への新たな介入方法の開発

研究課題名(英文) Development of an effective intervention method for childhood metabolic syndrome in terms of the incretin system

研究代表者

花木 啓一 (HANAKI, KEIICHI)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：20238041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：小児では、n-3系多価不飽和脂肪酸摂取の多い群と少ない群で、肥満の程度に差はなかったが、n-3系多価不飽和脂肪酸摂取の多い群では、蛋白(特に動物性蛋白)摂取量が多く、対照的に炭水化物の摂取エネルギー比率は少なかった。肥満小児の食事指導に際しては、単に摂取エネルギーの制限を指導するだけでなく、個人の食物嗜好の特徴や実際の栄養摂取量パターンの特徴を考慮した(テイラーメイド型の)対応が求められることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：There was no difference in the degree of obesity between children with higher and lower dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids. The children with higher intake of n-3 polyunsaturated fatty acids showed higher protein (esp. animal protein) daily intake in contrast with a lower carbohydrate energy ratio. It is emphasized that a tailor-made, that is, based on the individual characteristics of food preference and dietary intake pattern, intervention should be provided upon dietary guidance for obese children, instead of instructing only energy reduction.

研究分野：小児内分泌代謝学

キーワード：小児肥満 メタボリックシンドローム 食事摂取量 多価不飽和脂肪酸 インクレチン経路

## 1. 研究開始当初の背景

小児肥満やメタボリック症候群の発症し易さや治療への反応性には、肥満の程度が同じでも大きな個人差があることが知られている。ところが、どのような因子がその差異に関係しているのかについては十分に明らかにされていない。特に、近年、肥満やメタボリック症候群への早期介入の必要性が指摘されていることから、肥満やメタボリック症候群への効果的介入方法の確立は重要なテーマとなっている。

一方、近年、消化管由来のインスリン分泌促進物質であるインクレチンについて、その膵外作用が注目されてきている。インクレチンの膵外作用としては、摂食抑制、嗜好の変化、異常味覚などが報告されている。摂食抑制作用については、各インクレチン製剤の糖尿病への治療応用の際にすでに有益な副作用として知られている。食物嗜好の変化や味覚の変化については、想定はされているが、明確なデータとしては報告されていない。しかし、小児期の味覚や食物嗜好の特徴は、小児肥満やメタボリック症候群への介入の反応性に影響を及ぼすことは十分に予想できることである。

さらに、本邦では、近年、魚など多価不飽和脂肪酸を多く含む食品を米飯に先んじて摂取すると、米飯の後に魚食品を摂取する場合に比べて、GLP-1 や GIP などのインクレチン分泌が有意に促進されることが報告されている。このことから、肥満やメタボリック症候群をもつ小児が、日常に摂取する諸栄養素、特に脂質のなか脂肪酸プロファイル含量は、小児肥満の形成やメタボリック症候群への進展に影響している可能性がある。この点については、近年、栄養摂取量の客観的指標として、brief-type self-administered diet history questionnaire (BDHQ)が佐々木らによって開発され、小児期での応用についても、近年、評価が定まってきたことにより、小児期の栄養摂取と食物嗜好の特徴を解析する評価手法が確立されてきた状況である。

本研究は、研究者が文科省科学研究費の補助を得て実施してきた、今までの研究課題「小児肥満におけるメラノコルチン受容体遺伝子異常とエネルギー消費調節に関する研究」、「小児期発症メタボリック症候群の成因分析：遺伝性肥満をモデルとして」、「小児期発症メタボリック症候群における新たな疾患感受性遺伝子の探索」の一連の研究テーマの流れの中で、科学的根拠に基づいた小児肥満やメタボリック症候群への早期介入方法、特に食事療法の科学的根拠の確立を目指すものである。

## 2. 研究の目的

従来、小児メタボリック症候群への治療介入は、ほとんど画一的な減食・運動療法によりなされていて、その病因や治療反応

性の評価に基づく、効果的な介入方法は存在しなかった。本研究では、脂肪酸摂取とインクレチン経路からみた小児肥満とメタボリック症候群の病態解明を切り口にして、想定される成因に基づく肥満やメタボリック症候群への治療介入方法の確立を試みるのが特徴といえる。

そこで本研究では、肥満とメタボリック症候群の病態のなかで、栄養としての不飽和脂肪酸摂取とインクレチン膵外作用としての味覚や食物嗜好への影響について、従来、明らかでなかった小児期の病態、特に栄養摂取量についての疫学的基本情報を得ることを、まず第1の目的としている。

次に、摂取する脂肪酸のプロファイルが、肥満の程度や食物嗜好とどのような関係にあるのかを解析し、小児期の脂肪酸摂取と肥満・メタボリック症候群との関連を明らかにし、この結果を、小児期のメタボリック症候群への早期介入方法、特に、適切な食事療法の科学的根拠とすることを第2の目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1)小児の脂質摂取量調査 cohort

対象：小中学校に通っている10~15歳の小児685名(男365名、女320名)を対象とした。計測による身長・体重と性別年齢別身長別標準体重から求めた肥満度(%)により、肥満傾向群(肥満度 +15%)と非肥満傾向群(肥満度 <+15%)の2群に分けた。

属性：男 365 名、年齢 12.4 ± 1.47 歳、肥満度 - 2.35 ± 12.3%、BMI percentile 40.7 ± 24.4、BMI - SDS - 0.31 ± 0.84、女 320 名、年齢 12.3 ± 1.38 歳、肥満度 - 2.85 ± 13.5%、BMI percentile 40.6 ± 27.6、BMI - SDS - 0.34 ± 1.00 であった。

### (2) Brief-type self-administered diet history questionnaire (BDHQ)による栄養摂取量評価

BDHQ は、過去1カ月間に摂取した58種の食品および飲み物について、量ではなく頻度のみを尋ねる方式の、4ページからなる質問票である。詳細版であるDHQの簡易版の位置づけであり、食品および飲み物の摂取頻度(1日あたりの摂取頻度)を質問するものである。BDHQに掲載されている食品は、国民健康栄養調査で示されている情報に基づいて、日本でよく食べられている食品が選ばれている。一方、1回あたりの摂取量、ならびにごはん茶碗およびみそ汁碗の大きさは、日本で使われている標準的な容器を基準としてある。

BDHQ 記録上の各食品が含有する栄養素が1日あたりの摂取量として計算され、それぞれ、性別年齢別の摂取必要量や摂取目安量に対する百分率として表記した。必要エネルギーについては、普通の身体活動レベルの必要エネルギーとして算出した。

解析に用いた指標

属性	: 性別, 年齢, 身長, 体重
身長	: 身長SDS
肥満	: 肥満度(性年齢身長別), BMI percentile, BMI-SDS
栄養摂取量	
エネルギー	: エネルギー必要量比%
蛋白	: 蛋白推奨量比%, 動物性蛋白率%, 植物性蛋白率%
脂質	: 脂質エネルギー比%, 動物性脂質率%, 植物性脂質率%, 飽和脂肪酸エネルギー比%, P/S比, n-6目安量比%, n-3目安量比%, n-6/n-3比
炭水化物	: 炭水化物エネルギー比%
ミネラル	: 食塩目標量比%, K目安量比%, Ca推奨量比%, リン目安量比%, 鉄推奨量比%, 亜鉛推奨量比
ビタミン	: VA推奨量比%, VD目安量比%, VB1推奨量比%, VC推奨量比%
食物繊維	: 食物繊維目標量比%, 不溶/水溶繊維比

食事摂取量調査(BDHQ)の各指標の算出根拠

指標	計算式
エネルギー必要量比%	総摂取エネルギー(kcal) / 必要エネルギー(kcal)
炭水化物エネルギー比%	炭水化物エネルギー(kcal) / 総摂取エネルギー(kcal)
蛋白推奨量比%	摂取量(g) / 推奨量(g)
動物性蛋白率%	動物性蛋白(g) / 総摂取蛋白(g)
植物性蛋白率%	植物性蛋白(g) / 総摂取蛋白(g)
脂質エネルギー比%	脂質エネルギー(kcal) / 総摂取エネルギー(kcal)
動物性脂質率%	動物性脂質(g) / 総摂取脂質(g)
植物性脂質率%	植物性脂質(g) / 総摂取脂質(g)
飽和脂肪酸エネルギー比%	飽和脂肪酸エネルギー(kcal) / 総摂取エネルギー(kcal)
P/S比	多価不飽和脂肪酸(g) / 飽和脂肪酸(g)
n-6目安量比%	n-6不飽和脂肪酸(g) / 目安量(g)
n-3目安量比%	n-3不飽和脂肪酸(g) / 目安量(g)
n-6/n-3比	n-6不飽和脂肪酸(g) / n-3不飽和脂肪酸(g)
食塩目標量比%	摂取量(g) / 目標量(g)
K目安量比%	摂取量(g) / 目安量(g)
Ca推奨量比%	摂取量(g) / 推奨量(g)
リン目安量比%	摂取量(g) / 目安量(g)
鉄推奨量比%	摂取量(g) / 推奨量(g)
亜鉛推奨量比%	摂取量(g) / 推奨量(g)
VA推奨量比%	摂取量(g) / 推奨量(g)
VD目安量比%	摂取量(g) / 目安量(g)
VB1推奨量比%	摂取量(g) / 推奨量(g)
VC推奨量比%	摂取量(g) / 推奨量(g)
食物繊維目標量比%	摂取量(g) / 目標量(g)
不溶/水溶食物繊維比	不溶食物繊維(g) / 水溶食物繊維(g)

必要エネルギー、推奨量、目安量、目標量は、それぞれの性別年齢別基準による(日本人の食事摂取基準, (2015年版))

(3)小児の食物嗜好の評価

食物嗜好の評価：小児の好きな食べ物 36 種類（主食、副菜、主菜、果物、菓子・嗜好飲料、ファーストフード）のイラスト画をランダムに配してチェックシートとし、その中から対象児に任意の 10 個を選択させた。含まれる和食のイラスト数を「和食スコア」とした。また、チェックシートの中で、36 種類の食品イラストの平均脂肪含量以上かつ飽和脂肪酸を多く含む動物性脂肪（肉類、乳製品など）を多く使用している食品イラストについて、対象児が任意の選択した 10 個に含まれている数を「飽和脂肪酸嗜好スコア」とした。食品のエネルギーと脂肪含量を「日本食品標準成分表」から算出し、選択された 10 種類の食品の平均として「平均エネルギー」、「脂肪エネルギー比率」を算出した。小児の好きな食べ物は、「平成 17 年度児童生徒の食生活等実態調査結果」より、小児の好きな食べ物の上位 10 種を選定した。  
 対比データ：小学校に通学する 6～12 歳の小児 486 名（男 231 名、女 255 名）について、上述の食物嗜好調査を実施し、栄養摂取量調査との対比データとした。

4. 研究成果

(1)肥満傾向群と非肥満傾向群の比較

男について、肥満傾向群(21 名)と非肥満傾向群(344 名)を比較した。エネルギー必要量

( )比%は、肥満傾向群 115.7±55.5、非肥満傾向群 109.8±53.6、蛋白推奨量比%は、肥満傾向群 181.3±91.7、非肥満傾向群 163.2±79.4、脂質エネルギー比%は、肥満傾向群 26.7±6.2、非肥満傾向群 27.5±6.0、炭水化物エネルギー比%は、肥満傾向群 57.3±7.4、非肥満傾向群 56.9±7.7、飽和脂肪酸エネルギー比%は、肥満傾向群 8.9±3.0、非肥満傾向群 9.3±2.6、n-6 目安量比%は、肥満傾向群 127.8±63.5、非肥満傾向群 120.2±58.8、n-3 目安量比%は、肥満傾向群 158.9±96.1、非肥満傾向群 149.0±85.2 であった。男については、肥満傾向群と非肥満傾向群で、栄養摂取量に有意な差を認めなかった。

女について、肥満傾向群(28 名)と非肥満傾向群(292 名)を比較した。エネルギー必要量 ( )比%は、肥満傾向群 80.0±29.2、非肥満傾向群 91.6±38.5、蛋白推奨量比%は、肥満傾向群 124.6±52.6、非肥満傾向群 143.0±64.4、脂質エネルギー比%は、肥満傾向群 26.9±5.3、非肥満傾向群 29.7±5.5、炭水化物エネルギー比%は、肥満傾向群 57.1±6.6、非肥満傾向群 54.4±7.1、飽和脂肪酸エネルギー比%は、肥満傾向群 9.0±2.3、非肥満傾向群 9.9±2.2、n-6 目安量比%は、肥満傾向群 95.8±37.6、非肥満傾向群 121.4±55.9、n-3 目安量比%は、肥満傾向群 119.5±56.1、非肥満傾向群 147.5±77.6 であった。女については、肥満傾向群は、非肥満傾向群に比して、脂質エネルギー比%(p<0.05)、飽和脂肪酸エネルギー比%(p<0.05)、n-6 目安量比%(p<0.005)、n-3 目安量比%(p<0.05)が、それぞれ有意に低値であった。

(2)肥満傾向群における男女比較

エネルギー必要量 ( )比%(p<0.05)、蛋白推奨量比%(p<0.05)、n-6 目安量比%(p<0.05)は、男より女で有意に低値であった。

食塩目標値比%は、男 192.3±90.6、女 145.7±51.1(p<0.05)、鉄推奨量比%は、男 94.6±47.0、女 58.0±27.1(p<0.01)、亜鉛推奨量比%は、男 153.9±68.9、女 106.6±41.0(p<0.01)で、男より女で有意に低値であった。

(3)多価不飽和脂肪酸摂取量による評価

脂肪酸、とくに多価不飽和脂肪酸の摂取量と、肥満度や他の栄養摂取量との関連を検討した。植物油に多く含まれる n-6 系多価不飽和脂肪酸と魚油に多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸について、摂取量がそれぞれの摂取目安量の 100%以上である対象を、それぞれ n-6 系多価不飽和脂肪酸充足群、n-3 系多価不飽和脂肪酸充足群、100%未満である対象を、それぞれ n-6 系多価不飽和脂肪酸不足群、n-3 系多価不飽和脂肪酸不足群とした。

n-6 系多価不飽和脂肪酸、n-3 系多価不飽和脂肪酸の充足群、不足群の間には、肥満度、BMI percentile, BMI-SDS の差異は認められなかった。両群間には、各栄養指標の有意差が認められたが、これは BDHQ による栄養摂取量の補足割合の個人差による差異との区別は困難であった。

そこで、n-6系多価不飽和脂肪酸とn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取比率の高低による各栄養素摂取量の比較を試みた。n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量に対するn-6系多価不飽和脂肪酸摂取量比は4が至適とされているので、この比の4以上群と4未満群の間で、各栄養素摂取量を比較した。

男については、両群間で、肥満度%、BMI percentile、BMI-SDS比、エネルギー必要量( )比%、飽和脂肪酸エネルギー比%、n-6目安量比%に有意差を認めなかったが、4以上群は4未満群に比較して、蛋白推奨量比%(154.9±73.3, 194.3±93.7)、動物性蛋白率%(56.5±10.4, 65.1±8.8)、脂質エネルギー比%(27.0±6.0, 28.7±5.7)、各種ミネラル、各種脂溶性ビタミンが有意に低値であった。対照的に、炭水化物エネルギー比は4以上群で有意に高値であった。

女については、両群間で、肥満度%、BMI percentile、BMI-SDS比、エネルギー必要量( )比%、飽和脂肪酸エネルギー比%、n-6目安量比%に有意差を認めなかったが、4以上群は4未満群に比較して、蛋白推奨量比%(134.3±54.8, 164.9±82.8)、動物性蛋白率%(57.4±9.8, 65.1±7.1)、各種ミネラル、各種脂溶性ビタミンが有意に低値であった。対照的に、炭水化物エネルギー比は4以上群で有意に高値であった。

#### [考察]

魚など多価不飽和脂肪酸を多く含む食品を米飯に先んじて摂取すると、米飯の後に魚食品を摂取する場合に比べて、GLP-1やGIPなどのインクレチン分泌が有意に促進されるとの報告に基づいて、本研究では、小児を対象に、n-3系多価不飽和脂肪酸摂取量に対するn-6系多価不飽和脂肪酸摂取量比の4以上群と4未満群の間で、各栄養素摂取量を比較した。両群で肥満の程度には差は認められなかったが、魚油に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸を多く摂取(比が4未満)している群では、蛋白摂取量、特に動物性蛋白摂取量が多く、対照的に炭水化物の摂取比率は少なかった。n-3系多価不飽和脂肪酸摂取の多い小児は、肉・魚などの摂取量が多いことが想定されるが、このような児にも肥満の発症が多くない事実は、本邦小児の栄養摂取の目安量や推奨量の設定に際して重要な示唆を与えるデータであるといえる。

今回の検討では、n-3系多価不飽和脂肪酸を多く摂取(比が4未満)している群でのこの傾向は、男女に共通して認められた。しかし、食物嗜好の評価から見た検討では、Kimuraらが報告しているように、男児は女児より、平均摂取エネルギー、脂質エネルギー比率、飽和脂肪酸スコアが高値である、つまり、男児は女児より、飽和脂肪酸が多く、脂質エネルギーの多い食物を嗜好することが示されている。食物嗜好と実際の摂取量の性差の解明については、今後の詳細な調査が必要となる。

今回の研究では、小児の栄養摂取量と食物嗜好の面から、小児肥満や小児メタボリックシンドロームへの進展についての情報を収集した。肥満小児の食事指導に際しては、単に摂取エネルギーの制限を指導するだけではなく、小児個人の食物嗜好の特徴や実際の栄養摂取量のパターンの特徴を考慮した(テイラーメイド型)の対応が求められる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

- 1) 花木啓一, 金山俊介. 肥満とやせ. 小児内科 48(3), 309-314, 2016. 査読なし
- 2) 花木啓一. 肥満による健康障害. 小児内科 47(8), 312-317, 2015. 査読なし
- 3) Fujimoto M, Kawashima Sonoyama Y, Hamajima N, Hamajima T, Kumura Y, Miyahara N, Nishimura R, Adachi K, Nanba E, Hanaki K, Kanzaki S. Heterozygous nonsense mutations near the C-terminal region of IGF1R in two patients with small- for- gestational- age- related short stature. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83(6):834-41. doi: 10.1111/cen.12791. 査読あり
- 4) Kimura S, Endo Y, Minamimae K, Kanzaki S, Hanaki K. Gender differences in childhood food preference: evaluation using a subjective picture choice method. Pediatr Int. 2014; 56(3):389-94. doi: 10.1111/ped.12276. 査読あり
- 5) 花木啓一. 肥満と肥満症・メタボリックシンドローム. 小児内科 46(増刊号), 745-751, 2014. 査読なし
- 6) 花木啓一. 小児肥満の現状と対策. 小児科臨床 67(12), 2437-2442, 2014. 査読なし
- 7) 花木啓一. 小児肥満にみられる健康障害に関して. 肥満研究 20(2), 21-22, 2014. 査読なし

[学会発表](計10件)

- 1) Kimura S, Endo Y, Minamimae K, Hanaki K. Development of eating behavior evaluation method using touch panel devices in childhood: evaluation of food interest and preference. The 8th Asia-Oceania Conference on Obesity, Nagoya, Japan, Oct 2-3, 2015.
- 2) Kimura S, Endo Y, Minamimae K, Kanzaki S, Hanaki K. Evaluation of food preference in childhood using a picture choice method: A relationship with body habitus. Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group Symposium 2013, Tokyo, Japan, Oct

12-13, 2013.

〔図書〕(計4件)

1) 花木啓一. 日本肥満学会, 小児肥満症ガイドライン, 2016, p260.

2) 花木啓一. 肥満、肥満症、メタリックシンドローム. 総合医学社, 小児科学レクチャー, 2013, p360(68-70).

6. 研究組織

(1)研究代表者

花木 啓一 (HANAKI KEIICHI)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号:20238041

(2)研究分担者

神崎 晋 (KANZAKI SUSUMU)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号:90224873

(3)研究協力者

木村 真司 (KIMUARA, SHINJI)

金山 俊介 (KANAYAMA, SHUNSUKE)