

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01756

研究課題名(和文) 標準体重者の2型糖尿病発症に対する基質酸化能を考慮した段階別改善プログラムの開発

研究課題名(英文) Development of a stepwise ordered improvement program considering metabolic flexibility in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus

研究代表者

大河原 一憲 (Ohkawara, Kazunori)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・准教授

研究者番号：30631270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：非肥満2型糖尿病患者を対象に、食事と身体活動から相互作用的に影響を受ける代謝適応能について検討した。その結果、代謝適応能と食後血糖コントロールの観点から、日本人の多くにみられる非肥満2型糖尿病患者に対しては、食事に含まれる3大栄養素バランスを比較的脂質が高い構成するほうが好ましいことが示唆された。また、高脂肪食と運動の組み合わせることで、食後の高血糖状態を抑制し、効率的にエネルギー基質を利用できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内外の糖尿病治療ガイドラインにおいて食事療法の主目的は減量に位置づけられており、非肥満タイプに対してそのまま適用することは難しい。日本人に多くみられる非肥満の2型糖尿病患者におけるメタボリックフレキシビリティについて検討した本研究は、国内糖尿病患者の食事療法および運動療法のガイドラインに貢献できるエビデンスの一つに位置付けられる。また近年、アジア諸国における糖尿病患者の増加は著しいことから、日本人だけでなく、欧米人に比べて痩せの傾向にあるアジア人を対象としたガイドラインの提言にもつながると期待している。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate metabolic flexibility affected by diet and/or exercise in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. As a result, in terms of substrate oxidation capacity and control of postprandial blood glucose, it is suggested that intakes of relatively high-fat diets is a better strategy in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus such as Japanese patients. Furthermore, combination of high-fat diets and exercise could be effective for glycemic control and efficient availability of energy substrate.

研究分野：エネルギー代謝

キーワード：2型糖尿病 基質酸化能 非肥満体型

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本人は遺伝的にインスリン分泌能が低く、インスリン分泌不全を由来とする肥満を伴わない2型糖尿病患者が多くみられる。2型糖尿病治療の柱は食事療法と運動療法である。しかしながら、国内外の糖尿病治療ガイドラインにおいて食事療法の主目的は減量に位置づけられており、非肥満タイプに対してそのまま適用することは難しい。正常体重の耐糖能異常者における基質酸化調整能(メタボリックフレキシビリティ)を明らかにし、そのエビデンスに基づいた食事療法と運動療法の適切な組み合わせの提案は糖尿病ガイドラインの策定に貢献する。さらに、アジア諸国における糖尿病患者の増加は著しいことから、日本人だけでなく、欧米人に比べて痩せの傾向にあるアジア人を対象としたガイドラインの提言にもつながることが期待できる。

メタボリックフレキシビリティとは、食事摂取や運動などの外的刺激に応じてエネルギー基質の酸化比率を切り替える調整能力のことをいう。肥満者においては、脂肪および糖質の酸化亢進がともに減弱しており、インフレキシブルな状態であることが報告されている。しかしながら、非肥満2型糖尿病患者におけるメタボリックフレキシビリティについては報告がほとんどない。正常体重の2型糖尿病患者を対象に全身の呼吸商(RQ)を用いてメタボリックフレキシビリティを評価した研究は1件のみである。ただし、その研究も食事負荷ではなくインスリンランプ法が用いられたことや対象者のインスリン分泌能が日本人の2型糖尿病患者と比べて高かったことなどがあり、さらなる検討が必要である。

糖尿病治療ガイドラインに基づく 食事療法・運動療法の現状と課題	
食事療法	1) 適正なエネルギー摂取量の指示 2) バランスのとれた食品構成 3) 栄養素比(たんぱく質:脂質:炭水化物)
運動療法	中等度の有酸素性運動 1回15-30分、1日2回、週3回以上、できれば毎日 <small>(日本糖尿病学会2016-2017)</small>
<ul style="list-style-type: none"><li>● 必要エネルギー摂取量の推定がエビデンスに基づいていない</li><li>● 適正な栄養素比について検討が不十分である(糖質制限は?)</li><li>● おもに肥満を伴う欧米人を対象とした成果に基づいている</li><li>● 糖代謝のみに焦点をあてており、脂質代謝との複合的なエネルギーバランス調整は検討されていない</li><li>● 運動の効果のみでなく、不活動によるエネルギー代謝機構への影響を検討する必要がある</li></ul>	

### 2. 研究の目的

本研究では、日本人の特徴である非肥満者(標準体重者)における2型糖尿病の発症予防および治療を目的とした生活習慣ガイドラインを提言するためのエビデンスの構築を目指した。そのため、2型糖尿病患者を対象に、食事と身体活動から相互作用的に影響を受けるメタボリックフレキシビリティについて検証した。加えて、疫学データを用いることで、糖尿病患者の医療費と関連因子について検討し、発症、治療プロセスにおける医療コストの観点からもガイドラインに対する知見の獲得を試みた。

### 3. 研究の方法

#### (1) 高炭水化物食・高脂肪食負荷後のメタボリックフレキシビリティの検討

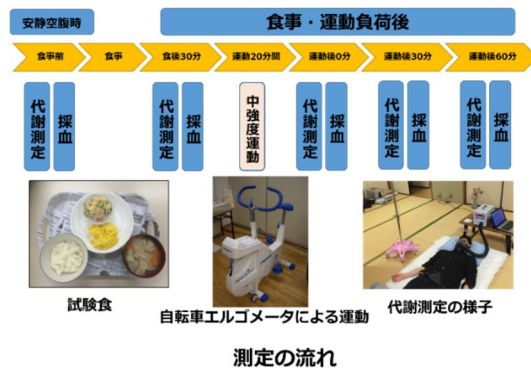
研究対象者は、2型糖尿病非肥満成人男性であった。同一対象者に2種類の食事パターンを2日間に分けてランダムに検証するクロスオーバー試験を実施した。対象者には測定日前日の夜からの運動と21時以降の食事は控えるよう指示した。また、糖尿病治療薬の服用は支障のない程度で控えてもらい、服用する場合は報告するよう指示した。代謝測定、食欲に関するVAS(Visual Analogue Scale)の調査および採血は、空腹安静時と食後の4ポイント(食後30, 60, 90, 120分後)の計5ポイントにて行った。負荷する食事は約600kcalで、高炭水化物食(P(タンパク質):F(脂質):C(糖質)比 15:25:60)と高



脂肪食(P(タンパク質):F(脂質):C(糖質)比 15 : 50 : 35)の2種類とした。

(2) 高脂肪食摂取後の運動負荷がメタボリックフレキシビリティに及ぼす影響について

対象者は、非肥満2型糖尿病患者男性及び非肥満健常男性であった。対象者には、仰臥位にて30分間の安静を経て、15分間の安静時代謝測定を行った。その後、安静時代謝測定後に高脂肪食摂取、食後40分から自転車エルゴメータを用いて50Wの負荷(3.0Mets相当)にて20分間の運動を行った。安静時に加え、食事摂取30分後、運動直後(エネルギー代謝は運動中2回)、運動後30分および60分の各時点で、エネルギー代謝測定、採血を行った。なお、本実験で提供した高脂肪食は、タンパク質(Protein: P)23.6g、脂質(Fat: F)32.0g、糖質(Carbohydrate: C)49.9g、PFC比は15:50:35になるものとした。



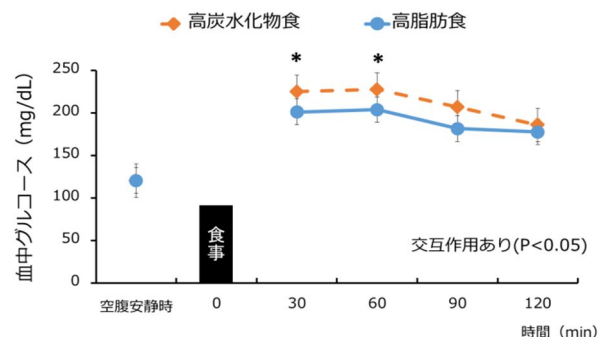
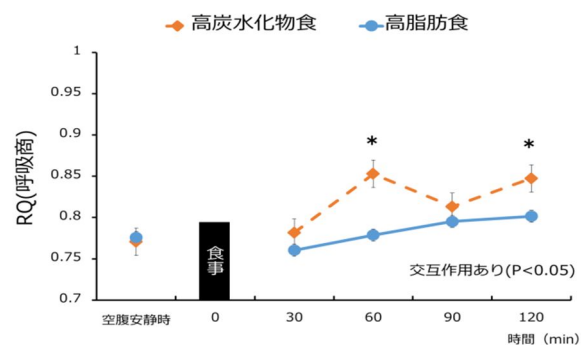
(3) 糖尿病患者の医療費と関連因子について

本研究では、某市職域における特定検診とレセプトの結果を用いた。2012年度時点で糖尿病のラベルが付与された227名を対象者とし、2012年度と2013年度の健診結果の差分割合及び2012年度のレセプトデータより、2012年度から2013年度における医療費差分割合の推定モデルを作成した。36個の特徴量に2012年度の医療費を加えた計37個の特徴量の重要度は、ランダムフォレストの学習過程で使用されるOOBとジニ係数の結果から判断した。なお、医療費によるクラス分けは、四分位で医療費が少ない順からクラス1、クラス2、クラス3、クラス4とした。

4. 研究成果

(1) 高炭水化物食・高脂肪食負荷後のメタボリックフレキシビリティの検討

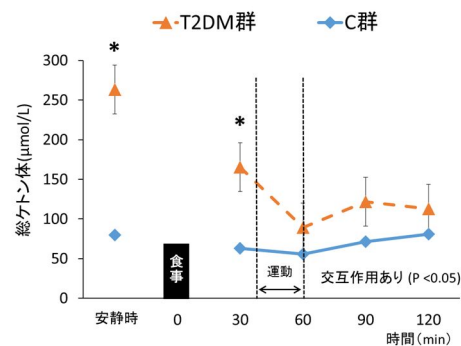
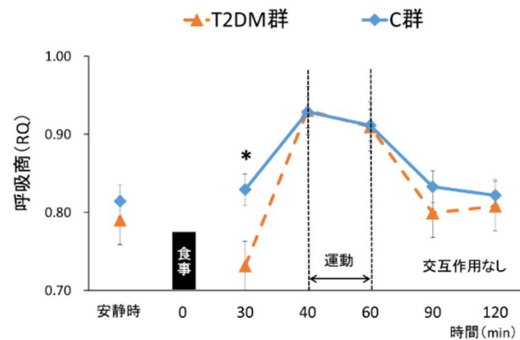
食事負荷の違いによるエネルギー消費量に有意な差は認められなかったが、先行研究と同じように、高炭水化物食負荷は高脂肪食負荷に比べてエネルギー消費量が高い傾向を示した。RQについては、食後60分と食後120分において2試行間で有意差がみられた。2型糖尿病患者は健常者に比べてRQのピーク値が遅れると言われているが、高脂肪食負荷において同様の傾向を示した。また、高炭水化物食負荷において、食後30分から食後60分にかけてRQが上昇し糖質酸化優位に切り替えがみられたが、血中グルコース濃度は高いままであったため、食事由来の基質に対し効率的な基質酸化が行われておらず、生体内に蓄積されたグリコーゲンや脂肪酸をエネルギー源として使用されたと考えられた。また、食後血糖について、



高脂肪食負荷は高炭水化物食負荷後と比べて有意に低く、高食後血糖を抑制できることが示唆された。メタボリックフレキシビリティと食後血糖コントロールの観点から、日本人の多くにみられる非肥満 2 型糖尿病患者に対しては、食事に含まれる 3 大栄養素バランスを比較的脂質が高い構成にするほうが好ましいと考えられる。

### (2) 高脂肪食摂取後の運動負荷がメタボリックフレキシビリティに及ぼす影響について

安静時のエネルギー消費量については、肥満 2 型糖尿病患者が肥満健常者よりも高いことが報告されている。しかしながら、本研究の対象であった非肥満 2 型糖尿病患者においては、非肥満健常者と比べて、安静時から食事及び運動負荷後までエネルギー消費量に有意な差は認められなかった。高脂肪食負荷 30 分後の RQ は健常者群と比べて 2 型糖尿病患者群が有意に低いという結果が得られた。肥満 2 型糖尿病患者を用いた先行研究では高脂肪食摂取後の脂質酸化能の低下が認められているが、本研究の対象であった非肥満 2 型糖尿病患者は肥満 2 型糖尿病患者とは異なる結果を示した。また、先行研究ではバランス食摂取後、糖質酸化亢進を示すものの高血糖状態が続いていた。一方、本研究の結果において、運動中は糖質酸化が優位な亢進を示しつつも、血中グルコース濃度が低下していた。また、食後から運動後まで総ケトン体濃度が減少していたことから、高脂肪食摂取後に運動を実施した状況において、脂質由来のエネルギー基質としてケトン体も利用されていたことが推察される。そのため、2 型糖尿病患者群では、食後の血中遊離脂肪酸の利用が抑制されていたことが考えられた。以上の結果から、非肥満 2 型糖尿病患者において高脂肪食と運動を組み合わせることで、食後の高血糖状態を抑制し、食事や運動の刺激に応じて効率的にエネルギー基質を利用できることが示唆された。



### (3) 糖尿病患者の医療費と関連因子について

医療費差分割合を元にクラス分けを行った結果、クラス 1 は-88.07%から-16.82%、クラス 2 は-16.83%から 1.89%、クラス 3 は 1.90%から 32.96%、クラス 4 は 32.97%から 1184.94%にそれぞれ分類された。最良モデルによる正解率は、クラス1が39.14%、クラス2が39.39%、クラス3が42.54%、クラス4が54.57%、全体で45.00%の結果が得られた。特徴量の重要度に関する順位づけは、高い順に2012年医療費、血清クレアチニン、血清尿酸、ALP、LDL-C、中性脂肪、HDL-C、ヘマトクリット、血色素量、収縮時血圧となった。これらの結果から、糖尿病患者の医療費コストを抑制する視点から優先的項目を確認することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yoshimura E, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Yamada S, Tokui M, Funae O, Takimoto H, Katsukawa F.	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 Assessment of energy expenditure using doubly labeled water, physical activity by accelerometer and reported dietary intake in Japanese men with type 2 diabetes: A preliminary study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 318-321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1111/jdi.12921">https://doi.org/10.1111/jdi.12921</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 大河原一憲	4. 巻 68(6)
2. 論文標題 代謝疾患、その他の慢性疾患の運動処方（ACSM運動処方の指針・アップデート）	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 426-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takigawa R, Inayama T, Yamada K, Muraoka Y, Ohkawara K	4. 巻 7(3)
2. 論文標題 Assessment of daily physical activities with sensors attached to the upper limbs in healthy adults using a manual wheelchair	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 193-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.7600/jpfsm.7.193">https://doi.org/10.7600/jpfsm.7.193</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 溝畑潤、中塘二三生、大河原一憲、金憲経、田中喜代次、田路秀樹	4. 巻 62(4)
2. 論文標題 日本人の子どもの身体組成の推定精度に関する検討 水中体重秤量法、重水希釈法及びDXAにより求めた除脂肪量から	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 教育医学	6. 最初と最後の頁 411-417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 松尾知明, 蘇リナ, 笹井浩行, 大河原一憲	4. 巻 59(6)
2. 論文標題 座位行動の評価を主な目的とした質問紙「労働者生活行動時間調査票 (JN1OSH-WLAQ)」の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 産業衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 219-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 溝畑潤、中塘二三生、大河原一憲、金憲経、田中喜代次、田路秀樹	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 両掌間生体インピーダンス (HHBI) 法による日本の子どもの除脂肪量 (FFM) 推定式の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 健康支援	6. 最初と最後の頁 9-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 大河原一憲	4. 巻 68(3)
2. 論文標題 ACSMが定義する軽強度・軽運動	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 165-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami H, Kawakami R, Nakae S, Yamada Y, Nakata Y, Ohkawara K, Sasai H, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Miyachi M	4. 巻 7(8)
2. 論文標題 Accuracy of 12 Wearable Devices for Estimating Physical Activity Energy Expenditure Using a Metabolic Chamber and the Doubly Labeled Water Method: Validation Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JMIR Mhealth Uhealth	6. 最初と最後の頁 e13938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/13938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 大河原一憲	4. 巻 32(3)
2. 論文標題 メタボリックフレキシビリティと2型糖尿病患者	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 71-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 岡田幸樹、大河原一憲、勝川史憲
2. 発表標題 糖尿病患者における医療費に関わる要因探索
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎直輝、瀑布川竜次、坂本一憲、安藤創一、鶴ヶ野しのぶ、大河原一憲
2. 発表標題 運動の有能性に着目したサポートが運動教室中の身体活動量に及ぼす影響
3. 学会等名 第20回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永島雅章、伊藤隆汰、山崎直輝、鈴木美穂、岡田幸樹、清水俊平、安藤創一、大河原一憲
2. 発表標題 運動意欲の促進を意図しない映像視聴が運動持続時間に与える影響
3. 学会等名 第20回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田幸樹、大河原一憲、勝川史憲
2. 発表標題 運動習慣の差による医療費と生活習慣病危険因子の関連について
3. 学会等名 第20回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki N, Sakamoto K, Ando S, Takigawa R, Kobayashi A, Tsurugano S, Tanaka K, Ohkawara K
2. 発表標題 Comparing the Effects of intrinsic and extrinsic motivational support on physical activity level during exercise
3. 学会等名 The 65th American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takigawa R, Sakamoto K, Ando S, Yamazaki N, Kobayashi A, Tsurugano S, Tanaka K, Ohkawara K
2. 発表標題 Variation in daily physical activity during an exercise intervention period in older adult Japanese
3. 学会等名 The 65th American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hoshino H, Takigawa R, Miyachi M, Murakami H, Tanaka S, Kawakami R, Nakae S, Tanaka K, Ohkawara K
2. 発表標題 A decision-tree model for classifying physical activity types using a three-axis accelerometer in Japanese adults
3. 学会等名 The 65th American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Fukushima T, Ishikawa-Takata K, Katsukawa F, Tokui M, Funae O, Yamada S, Takimoto H, Ohkawara K
2. 発表標題 Effects of a high fat diet followed by an exercise on substrate oxidation and glycemic and ketone body controls in non-obese patients with DMII
3. 学会等名 4th international conference on Recent Advances and Controversies in Measuring Energy Metabolism (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福島稜規、大河原一憲
2. 発表標題 2型糖尿病患者の代謝適応と食事・運動療法
3. 学会等名 第36回日本臨床運動療法学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤 奏, 大河原 一憲, 山本 佳世子
2. 発表標題 健康増進を目的とした運動実践支援システムの構築
3. 学会等名 第19回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福島稜規、高田和子、勝川史憲、徳井幹也、船江修、山田悟、瀧本秀美、大河原一憲
2. 発表標題 非肥満 2 型糖尿病患者における高脂肪食摂取後の運動が食欲に及ぼす影響
3. 学会等名 第19回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野秀彰、大河原一憲、勝川史憲
2. 発表標題 特定健診データによる糖尿病患者の医療費推定モデルの構築
3. 学会等名 第19回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎直輝、瀑布川竜次、坂本一憲、安藤創一、小林中、鶴ヶ野しのぶ、大河原一憲
2. 発表標題 運動介入時における2種類の動機づけに基づいたサポートが運動継続に及ぼす影響 内発的および外発的動機づけ支援の比較
3. 学会等名 第19回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大河原一憲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 13
3. 書名 運動生理学 第6章 身体組成・体格	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----