

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19929

研究課題名(和文) 非肥満者における未知のインスリン抵抗性のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Research for unknown mechanism of insulin resistance in non-obese subject

研究代表者

田村 好史(Tamura, Yoshifumi)

順天堂大学・国際教養学部・教授

研究者番号：80420834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,700,000円

研究成果の概要(和文)：肥満者ではインスリン抵抗性がメタボリックシンドロームや糖尿病の病態として重要とされてきたが、我が国を始めとしたアジア諸国では非肥満者でそれらの代謝血管障害を引き起こす人が大多数であり、その病態解明が待ち望まれてきた。この点に関して、骨格筋インスリン抵抗性が、その病態として重要であることが明らかとなってきたが、その原因が何であるかは全く不明であった。本研究により非肥満者のインスリン感受性を規定しうる複数の候補物質や関連する複数の因子が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満者において糖尿病、動脈硬化症が発生しやすいことから、過去においては脂肪組織からアディポカインが分泌されインスリン抵抗性を惹起するといった「脂肪中心仮説」を前提とした研究が推進されてきた。しかしながら、この仮説は日本人やアジア人で多く見受けられる非肥満の病態にはほとんど合致していないことから、非肥満者の病態解析は極めて価値があると考えられるが、現状では驚くほど研究が進んでいない。我々のグループではその現状を打破すべく、ヒトのサンプルを多く蓄積し、非肥満者における病態の新しいパラダイムを構築すべく研究を推進し、その点で本研究から得られる学術的・社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Insulin resistance has been considered to be important as a pathological condition of metabolic syndrome and diabetes in obese people, but in Asian countries such as Japan, the majority of non-obese people cause these metabolic vascular disorders. In this regard, it has become clear that skeletal muscle insulin resistance is important as a pathological condition, but it was completely unknown what the cause was. This study revealed several candidate substances and related factors that can regulate insulin sensitivity in non-obese people.

研究分野：代謝内分泌学

キーワード：インスリン抵抗性 異所性脂肪

1. 研究開始当初の背景

肥満者ではインスリン抵抗性がメタボリックシンドロームや糖尿病の病態として重要とされてきたが、我が国を始めとしたアジア諸国では未だ非肥満者でそれらの代謝血管障害を引き起こす人が大多数であり、その病態解明が待ち望まれてきた。我々は「非肥満者のインスリン抵抗性の原因探索」をメインテーマとして取り組んで来た。具体的には、非肥満者における肝臓、骨格筋のインスリン抵抗性を精密に捉えるべく、国内では初めて安定同位体を用いた 2-step hyper-insulinemic euglycemic clamp 法を開発し、非肥満者を中心に 30~50 歳までの 114 名のインスリン抵抗性を正確に評価した。その結果、非肥満者においても一つでも代謝血管障害のリスクを持っていると骨格筋のインスリン抵抗性が肥満メタボリックシンドロームと同等にある、ということが明らかとなった(Takeno K. et al. JCEM, 2016)。さらに、非肥満者におけるインスリン抵抗性の原因は何であるかは全く不明であったため、既報の肥満者のインスリン抵抗性と関連する食事栄養組成、身体活動量、内臓脂肪量評価等に加え、¹H-MRS 法による肝臓、骨格筋における細胞内脂質(異所性脂肪)をパラメーターとした多変量解析を行った。その結果、これらの因子だけでは統計学的に説明の付かない因子が 50%以上残されていることが明らかとなって来た(unpublished data)。特に骨格筋インスリン抵抗性は内的な因子(細胞内脂質) 外的な因子(脂肪肝、流血中の代謝産物)など様々な因子により規定されていると想定されるが、その詳細は明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究において、臨床パラメーターとともに非肥満者から採取したヒト骨格筋生検サンプルや血清サンプルのリピドーム解析を中心としたメタボローム解析を行い、非肥満者のインスリン感受性を規定しうる候補物質や因子を明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

対象は、30 歳以上、50 歳未満の非糖尿病(空腹時血糖値(FBS) 126mg/dl 未満)の男性とし、インスリン抵抗性の程度が広範囲に分布するように、BMI が 21~22.99kg/m² かつリスクファクター(RF)を有さない(G1; n=24)、BMI が 23~24.99kg/m² で RF 0 個(G2; n=28)、RF 1 個(G3; n=28)、RF 2 個以上(G4; n=14)、また比較対象群として、メタボリックシンドロームに該当する肥満者(BMI; 25~27.5kg/m²) (肥満 MS 群)(G5; n=20) の計 114 名を対象とした。RF は MS の判定に準じ、FBS、脂質代謝異常、血圧で判定した。生活習慣として、身体活動量、食事内容を調査した。早朝空腹時に ¹H-MRS 法による骨格筋・肝臓における細胞内脂質の定量、MRI による腹腔内脂肪・皮下脂肪量の定量、筋生検を行った。その後、安定同位体[6,6-²H₂]glucose を用いた 2 ステップ高インスリン正常血糖クランプ検査(インスリン注入速度 10、20mU/m²/min を各 3 時間)により、肝臓、骨格筋の IR を判定した。肝臓のインスリン感受性は第 1 ステップ時の内因性糖産生抑制率で、骨格筋のインスリン感受性は第 2 ステップ時の糖消失率で評価した。また、別日に 75g 経口糖負荷試験、最大酸素摂取量測定を行った。

4. 研究成果

得られた血清と骨格筋サンプルについてリピドーム解析を中心とした分析を行った。インスリン感受性と正に相関する脂質は 5 種、負に相関する脂質は 10 種程度明らかとなった。また、他の代謝産物についても 10 種が正相関し、1 種が負に相関するものが明らかとなった。その一方で肝臓インスリン感受性と相関する代謝産物はほとんど認められなかった。骨格筋サンプルについても shotgun lipidomics データの解析を行い、特徴的な複数の脂質群がインスリン感受性と相関することが明らかとなり、それらの多くは正相関する傾向を認めた。また、付随する研究により、骨格筋インスリン抵抗性が脂肪肝(Kadowaki S et al. 2019)や脂肪組織インスリン抵抗性(Sugimoto D et al. 2019)、インスリン分泌(Kaga H et al. 2019)と関連することが明らかとなった。特に、フィットネ

スレベルが高いだけでなく、それと同時に身体活動が高いと、骨格筋細胞内脂質が高いと同時にインスリン感受性が高く保たれる可能性が明らかとなった(Yamasaki N et al.2020)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamasaki N, Tamura Y, Takeno K, Kakehi S, Someya Y, Funayama T, Furukawa Y, Kaga H, Suzuki R, Sugimoto D, Kadowaki S, Sato M, Nakagata T, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Sato H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 10
2. 論文標題 Both higher fitness level and higher current physical activity level may be required for intramyocellular lipid accumulation in non-athlete men.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61080-5.	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 Sugimoto D, Tamura Y, Takeno K, Kaga H, Someya Y, Kakehi S, Funayama T, Furukawa Y, Suzuki R, Kadowaki S, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Kanazawa A, Kawamori R, Watada H	4. 巻 104
2. 論文標題 Clinical Features of Nonobese, Apparently Healthy, Japanese Men With Reduced Adipose Tissue Insulin Sensitivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 2325-2333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/jc.2018-02190.	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 Kaga H, Tamura Y, Takeno K, Kakehi S, Someya Y, Funayama T, Furukawa Y, Suzuki R, Sugimoto D, Kadowaki S, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Giacca A, Kanazawa A, Kawamori R, Watada H	4. 巻 3
2. 論文標題 Higher C-Peptide Level During Glucose Clamp Is Associated With Muscle Insulin Resistance in Nonobese Japanese Men.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocr Soc	6. 最初と最後の頁 1847-1857
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/js.2019-00167.	査読の有無 無
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 Kadowaki S, Tamura Y, Someya Y, Takeno K, Kaga H, Sugimoto D, Kakehi S, Funayama T, Furukawa Y, Suzuki R, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Kanazawa A, Kawamori R, Watada H	4. 巻 3
2. 論文標題 Fatty Liver Has Stronger Association With Insulin Resistance Than Visceral Fat Accumulation in Nonobese Japanese Men.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocr Soc	6. 最初と最後の頁 1409-1416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2019-00052.	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0件

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	筧 佐織 (kakehi Saori) (00450560)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教 (32620)	