

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19300232
 研究課題名 (和文) 新しいインスリン抵抗性発症因子としての“脂肪感受性”規定因子の解明

研究課題名 (英文)

New insulin resistance regulatory factor “susceptibility to fat loading”

研究代表者

河盛 隆造 (KAWAMORI RYUZO)

順天堂大学・医学研究科・特任教授

研究者番号：00116021

研究成果の概要：

【目的】健常者に対する 3 日間の高脂肪食が骨格筋細胞内脂質とインスリン感受性に与える影響とその規定因子について明らかとすることを目的とした。【方法】健常男性 38 名に対して、普通食とそれに引き続く高脂肪食をそれぞれ 3 日間ずつ摂取させ、インスリン感受性 (GIR) と骨格筋細胞内脂質 (IMCL) をそれぞれ高インスリン正常血糖クランプ検査、¹H-MRS により測定した。【結果】3 日間の高脂肪食摂取で、ヒラメ筋および前脛骨筋における IMCL は有意に増加し、ヒラメ筋における IMCL の変化と GIR の変化には有意な負の相関を認めた ($r=-0.39$, $P<0.05$)。運動習慣の無い対象者においてはヒラメ筋において身体活動量と高脂肪食摂取後の骨格筋細胞内脂質の増加率に強い負の相関を認めた ($r=-0.72$, $P<0.01$)。【結語】高脂肪食により IMCL が増加しやすい人ほどインスリン抵抗性を発症しやすく、運動習慣が無い者においては、身体活動量がその規定因子の一つであることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	11,800,000	3,540,000	15,340,000
2008年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
年度			
総計	15,700,000	4,710,000	20,410,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：(1) 骨格筋細胞内脂質 (2) インスリン抵抗性 (3) 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

近年、2型糖尿病患者増加が著しく、その発症機序、病態の解明が急がれる。日本人の糖尿病患者の平均 BMI は 23~24 kg/m² と正常レベルであり、欧米のそれ (~30 kg/m²) に比べて極めて低い。この点に関して、¹H-Magnetic resonance spectroscopy (MRS) 法による細胞内脂質の測定技術が確立し、我々の日本人における研究成果などから、①2型糖尿病では、非肥満の状態でも骨格筋細胞内脂質は健常者より2倍近く蓄積し、骨格筋インスリン感受性も健常者の約50%しかないこと、②僅か3日間の高脂肪食は、骨格筋細胞内脂質を増加させうること、③脂肪負荷による骨格筋細胞内脂質の増加には極めて個人差が強いということが明らかとなってきている。日本人の一日の脂肪摂取量は年々増加し、ここ50年で約4倍に達していることを鑑みると、日本人において高脂肪食が肥満の発症とは独立して骨格筋細胞内脂質を増加させ、インスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病の発症に結びついていることが推測される。

2. 研究の目的

今回我々は、一定量の高脂肪負荷による骨格筋細胞内脂肪の増加の程度を「脂肪負荷感受性」として新規に定義した。この脂肪負荷感受性が高い、つまり高脂肪負荷により骨格筋細胞内脂質が蓄積し易いタイプは、インスリ

ン抵抗性、2型糖尿病を発症し易い可能性があると考えた。本研究においては、2型糖尿病の遺伝歴を有するヒトとそうでないヒトを対象に脂肪負荷感受性を評価し、脂肪負荷感受性の遺伝的影響、生理的規定因子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

(対象) 20-30歳の健常人 38名

(方法) 対象者として本研究への協力に文書同意の得られた正常耐糖能者を登録し、一般的な臨床背景因子、家族歴を詳細に聴取する。2型糖尿病の家族歴は二親等まで詳細に聴取する。脂肪負荷感受性に影響を与えると推測されるパラメーターについても詳細に測定を行う。最大酸素摂取量は、エルゴメータを用いた最大運動下での呼気ガス分析により測定する。体脂肪量はインピーダンス法にて測定する。身体活動度はライフコーダーにより評価し、脂肪コントロール食摂取期間の身体活動度を一定に保つように指導する。これらのベースラインのデータを測定後、3日間の普通食(炭水化物 60%、脂質 25%、蛋白質 15%)と、それに引き続き3日間の高脂肪食(炭水化物 35%、脂質 50%、蛋白質 15%)を摂取させる。それぞれの、3日間の食事負荷後、空腹時の条件下で、下肢専用の表面コイルを使用した¹H-MRSより、前脛骨筋、ヒラメ筋の骨格筋細胞内脂質(IMCL)を測定する。また、人工膵臓(STZ-22、日機装)を用いて、インスリン注入量 100mU/m²/minの条件下で正常血糖クランプ検査を行い、骨

格筋におけるインスリン感受性(GIR)を測定する。その際、基礎状態、高インスリン状態における呼気ガス分析を行い、それぞれのエネルギー代謝量、呼吸商を計測する。

4. 研究成果

3 日間の高脂肪食摂取で、ヒラメ筋および前脛骨筋における IMCL は有意に増加し、ヒラメ筋における IMCL の変化と GIR の変化には有意な負の相関を認めた ($r=-0.39$, $P<0.05$)。運動習慣の無い対象者においてはヒラメ筋において身体活動量と高脂肪食摂取後の骨格筋細胞内脂質の増加率に強い負の相関を認めた ($r=-0.72$, $P<0.01$)。これらことから、高脂肪食により IMCL が増加しやすい人ほどインスリン抵抗性を発症しやすく、運動習慣が無い者においては、身体活動量がその規定因子の一つであることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

① 田村 好史、綿田 裕孝、河盛 隆造 ; 肝、骨格筋の糖取り込みの評価法と細胞内脂質蓄積との関連性、第 4 3 回糖尿

病学の進歩 (松本)、2009

② 櫻井裕子 田村好史 竹野景海 熊代尚記 池田真一 寛佐織 綿田裕孝 河盛隆造 ; ヒトにおける高脂肪食負荷が、骨格筋細胞内脂質蓄積とインスリン抵抗性発生に与える影響とその規定因子、第 5 2 回日本糖尿病学会年次学術集会 (大阪)、2009

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河盛 隆造 (KAWAMORI RYUZO)
順天堂大学・医学研究科・特任教授
研究者番号：00116021

(2) 研究分担者

綿田 裕孝 (WATADA HIROTAKA)
順天堂大学・医学部・前任准教授
研究者番号：60343480

田村 好史 (TAMURA YOSHIFUMI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：

(3) 連携研究者