

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04040

研究課題名(和文) 体脂肪分布が臓器機能障害におよぼす影響についての大規模疫学研究

研究課題名(英文) Influence of body fat distribution on organ dysfunction: a large-scale epidemiological study

研究代表者

甲田 勝康 (KOUA, Katsuyasu)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：60273182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：肥満者にみられる様な健康障害を持つ正常体重者(MONW)が存在し、その理由の一つに内臓脂肪の過剰蓄積が挙げられる。体幹部脂肪は内臓脂肪と皮下脂肪で、四肢脂肪は皮下脂肪で構成されることから、二重エネルギーエックス線吸収法(DXA法)で測定した体幹四肢脂肪比(TAR、TLR)は内臓脂肪の相対的存在量の指標となる。本研究課題では、正常体重の日本人小児においてTAR/TLRがその後の青年期の血圧値を予測する事、日本人高齢男性においてTAR/TLRが高血圧および糖脂質代謝異常、さらに腎機能低下と関連する事を明らかにし、学術誌等に報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MONWは一般住民の中に一定の割合で存在することが報告されており、TARやTLRによってMONWの早期発見が可能であることが本研究課題で示唆された。本研究課題ではTARやTLRを精密に測定するためにDXA法を用いたが、DXA法自体は装置が大型で費用負担も大きいため、日常の予防対策としてDXA法を用いることは非現実的である。しかし現在、インピーダンス法等の簡便な方法でもTARやTLRの測定が可能となりつつある。今後、簡便な測定方法の妥当性が確認されれば、TARやTLRは日常の予防対策に有効な指標になると期待される点で本研究成果の存在意義がある。

研究成果の概要(英文)：Metabolically obese, normal-weight (MONW) individuals can exhibit insulin-resistance, hypertriglyceridemia, premature coronary heart disease, and chronic renal failure. Most MONW individuals with relatively low body weight likely have significant excess visceral adipose tissue. Trunk fat consists of visceral fat and subcutaneous fat, while appendicular fat and leg fat do not include visceral fat. Trunk-to-peripheral fat ratio (TAR or TLR) measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) reflects the relative amount of visceral adipose tissue. The present study found that TAR/TLR in normal-weight Japanese boys predicted subsequent blood pressure levels in adolescence, TAR/TLR was associated with cardiometabolic disease in elderly Japanese men, and elderly Japanese men with a large TAR/TLR tended to have lower renal function. Fat ratio parameters may be useful for assessing cardiometabolic disease and renal dysfunction, particularly in underweight to normal-weight populations.

研究分野：疫学

キーワード：疫学 生活習慣病 体脂肪

1. 研究開始当初の背景

肥満者の多くは、高血圧、インスリン抵抗性、糖脂質代謝異常、高尿酸血症、脂肪肝、心血管疾患、腎障害などの健康障害を伴うことが多い。一方、体重は正常であるにも関わらず、肥満者にみられる様な健康障害を持つ者が存在する。このような者は、「不健康な正常体重 (Metabolically Obese Normal Weight ; MONW)」や「隠れ肥満」などと呼ばれている。

MONW が存在する理由の一つに内臓脂肪の蓄積が挙げられ、その蓄積は、サイトカイン等の生理活性物質を介して、様々な臓器機能障害に繋がると考えられている。一方、皮下脂肪には遊離脂肪酸の代謝や貯蔵庫としての機能があり、皮下脂肪の減少は高中性脂肪血症や肝臓や骨格筋における異所性脂肪の蓄積に繋がるといわれている。つまり、皮下脂肪の減少も様々な臓器機能障害を引き起こす可能性がある。

このことから、臓器機能障害の発生リスクを知るためには内臓脂肪の量と皮下脂肪の量を区別して測定する必要がある。全身型二重エネルギーエックス線吸収法 (DXA 法) は、骨量、脂肪量、除脂肪軟部組織量を、上肢、体幹部、下肢等の部位別に精密に測定できる方法である。よって全身型 DXA 法を用いることにより、臓器機能障害の発生を予測できる可能性がある。しかし、全身型 DXA 法の測定装置は設備が大型のため病院などにも設置されているのがほとんどである。そのため、DXA を一般住民の疫学調査に利用することは困難であった。しかし我々は、全身型 DXA 法体脂肪測定装置を搭載した検診バスを全国各地の自治体や学校に持ち込み、住民ベースの部位別 (四肢や体幹部) の体脂肪量を測定し、小児から高齢者の一般住民の疫学データを 2007 年から収集してきた。調査対象地域は芽室、喜多方、西会津、上越、三島、袋井、浜松、奈良、橿原、香芝、大和郡山、淡路、讃岐、宮古島であった。

しかし、内臓脂肪が多い者は皮下脂肪も多い傾向にあり、全身型 DXA 法測定装置を用いたとしても、内臓脂肪と皮下脂肪がお互いの影響を打ち消しあってしまい、それぞれの脂肪の影響を単独で評価することは困難であった。一方、四肢の脂肪には内臓脂肪が含まれず主に皮下脂肪で構成されている事、体幹部の脂肪には皮下脂肪の他にも内臓脂肪等が含まれていることを考慮すると、体幹部脂肪量と四肢脂肪量の比 (Trunk-to-appendicular fat ratio : TAR, Trunk-to-leg fat ratio : TLR) が内臓脂肪と皮下脂肪の相対的存在量の指標となり得るのではないかと考えた。そしてさらに、DXA 法で測定した TAR や TLR は様々な健康障害と関連するのではないかと仮説を立てた。

このような仮説を基に疫学研究を開始したところ、浜松市の小学生を対象とした横断研究では TAR が血圧と関連することが認められた¹。次いで、同集団のコホート研究を行ったところ、TAR は血圧の予測因子であること、特に比較的痩せた小児において TAR がその後の青年期の血圧に関連する事を明らかにした²。さらに、日本の成人女性を代表とする集団において横断研究を行い、TAR や TLR が血圧や脈波伝搬速度の他、血清脂質や糖代謝とも関連する事を報告した³。さらに、浜松市の小学生を対象とした横断研究では、TAR や TLR が循環血液中のアディポネクチンと負の関連があることを明らかにした⁴。

しかしながらこの時点においては、浜松市以外の小児集団や、成人や高齢の男性において TAR や TLR が種々の臓器機能障害とどのような関連性をみせるのかについては不明であった。

2. 研究の目的

本研究課題では、疫学研究の対象集団を広げて、全身型 DXA 法測定装置搭載車両で測定した住民ベースの TAR や TLR が心血管疾患や内分泌代謝疾患、さらに、その他の臓器機能障害に及ぼす影響について検討する。

3. 研究の方法

本研究組織では、前述のように全国各地の全身 DXA 法を用いた疫学調査 (Japanese Body Composition Study) を行っており、現在までに小児および成人 7000 名の部位別体脂肪量のデータを保管している。また、血液検査、身体活動、食事等のデータも研究室に保管している。さらに、凍結血清も -80 で保存している。本研究課題では、これまでに蓄積されている部位別体脂肪のデータから体脂肪分布を評価し、体脂肪分布が臓器機能障害に及ぼす影響について検討した。加えて、新たにベースラインおよび追跡調査を複数の地域で行い、部位別体脂肪量を測定すると共に、それに関連した検査および調査を行った。研究組織は各地の関係者と有機的連携がとれており、過去に重大な問題は発生しなかった。

DXA 法による部位別体脂肪測定は、我が国に唯一存在する全身型 Hologic 社 QDR4500A 車載バスを調査対象地域に派遣して行った。測定には 1 人あたり 3~6 分間必要であった。なお、DXA 法による全身測定の放射線量は、国際放射線防護委員会の公衆被曝の線量限度の 1/100 以下であり、放射線被曝は極めて少ない事が分かっている。対象者および代諾者は調査前に全調査内容、利益と不利益、費用、参加の自由、結果の報告と公表、個人情報保護の方法などの説明を文書で行い、本人または代諾者の署名によって承諾を得た。また、既に参加同意書を提出していても、対象者本人が研究参加を拒否した場合には、直ちに同意撤回ができる機会を保証した。個人情報

の取扱いについては法律および指針、所属機関の個人情報保護基本規程を遵守し、個人情報の漏洩防止には特段の配慮をほらった。なお研究は研究倫理審査委員会の承認の基に実施した。

4. 研究成果

(1) 喜多方市の正常体重の男児のコホート研究では、DXA法で測定した小学校高学年の TAR および TLR は、体脂肪量とは独立して中学生時の血圧に関連することが明らかになり、国際学術誌に発表した(右図 Fig.1 は引用論文 から引用)⁵。

このことから、「不健康な正常体重、MONW」や「隠れ肥満」などと呼ばれている児童生徒の健康障害のリスク評価に、DXA法で測定した TAR および TLR (体脂肪分布の指標) が有用であることが示唆された。

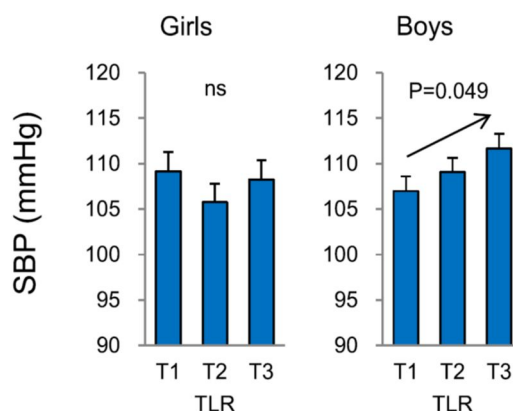


Fig. 1 Adjusted means and standard errors of systolic blood pressure (SBP) at follow-up for tertiles (T1, T2, and T3) of trunk-to-leg fat ratio (TLR). Mean values were calculated from the general linear model after adjusting for confounding factors, including the age, height, pubic hair appearance, whole body fat, and SBP at baseline. Arrows show a significant trend of SBP from T1 to T3. For trend tests of SBP, multiple linear regression analysis was performed. The dependent variable was SBP at follow-up, and independent variables were tertiles of TLR, age, height, pubic hair appearance, whole body fat, and SBP at baseline

(2) 奈良県在住男性高齢者調査 (Fujiwarakyo Osteoporosis Risk in Men study: FORMEN study) のベースラインの横断研究において、DXA法で測定した TAR および TLR と高血圧および糖脂質代謝との関連について検討した。

その結果、降圧薬、脂質異常症治療薬、血糖降下薬の利用者は利用していないもの比べて、TAR や TLR が高くなること(下図 Table.1 は引用論文 のデータを用いて作成) さらに正常体重の者においても、TAR や TLR は血清脂質や耐糖能と関連することが明らかになった⁶。

Table 1. Differences between user and non-user groups according to the type of medication

	Medication for								
	Hypertension			Dyslipidemia			Diabetes		
	User,	Non-user,	P	User,	Non-user,	P	User,	Non-user,	P
TAR	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	<0.01	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	<0.01	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.02
TLR	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.5	<0.01	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.6	<0.01	1.8 ± 0.7	1.7 ± 0.5	0.01

Data are expressed as mean ± SD.

P-values were calculated using the unpaired t-test. P<0.05 was considered statistically significant.

N, number; TAR, trunk-to-appendicular fat ratio; TLR, trunk-to-leg fat ratio.

(3) FORMEN study のベースラインの横断研究において、DXA法で測定した TAR および TLR と腎機能との関連について、正常体重の者について検討した。

その結果、TAR や TLR は正常体重の者においても、推算糸球体濾過量 (eGFR) と関連することが示された(下図 Table.2 は引用論文 のデータを用いて作成)⁷。

Table 2. aOR of eGFR <60 ml/min/1.73 m² in participants with BMI <25 kg/m², N=433

	aOR ^a	95% CI	P for trend ^b		aOR ^a	95% CI	P for trend ^b
TAR, Q2/Q1	1.92	(0.89 , 4.16)	<0.01	TLR, Q2/Q1	1.76	(0.82 , 3.77)	<0.01
TAR, Q3/Q1	1.17	(0.51 , 2.71)		TLR, Q3/Q1	1.36	(0.61 , 3.04)	
TAR, Q4/Q1	3.89	(1.76 , 8.61)		TLR, Q4/Q1	2.69	(1.23 , 5.86)	
TAR, Q5/Q1	3.67	(1.66 , 8.10)		TLR, Q5/Q1	3.32	(1.53 , 7.24)	

aOR, adjusted odds ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; N, number; CI, confidence interval; TAR, trunk-to-appendicular fat ratio; Q, quintile; TLR, trunk-to-leg fat ratio.

^aaOR using binomial logistic regression analysis after adjusting for potential confounders shown below.

^bP for linear trend of eGFR values from Q1 to Q5 using regression analysis after adjusting for age, hypertension, diabetes mellitus, height, whole-body fat, and fat-free soft tissue mass.

(4) 凍結保存血清中の総ホモシステイン、高感度 CRP、Adiponectin、HMGB1、Irisin、TNF-α、IL-6、Omentin 等の濃度と TAR との関係について検討した。その結果、複数の物質濃度が TAR や TLR と関連することが明らかになり、内臓脂肪の相対的存在量の指標としての TAR や TLR の意義が高まった。

(5) 過去の研究および本研究課題の成果をまとめると、DXA法で測定した TAR や TLR は体脂肪の分布状態の指標であり、体脂肪分布の状態は体脂肪の量とは独立して様々な臓器機能障害と関連する可能性がある。つまり、肥満者に限らず、体重が正常範囲にある者においても、TAR や TLR を用いると、肥満者に認められるような健康障害を予測できる可能性がある。

本研究課題では DXA 法にて TAR や TLR を精密に算出したが、DXA 法は測定装置が大掛かりで、日常の予防対策として DXA 法を用いることは非現実的である。しかし、現在様々なメーカーからインピーダンス法等を用いて簡便に TAR や TLR が計測できる機器が開発、商品化され始めている。将来、このような簡便な方法による TAR や TLR の測定精度が向上し、その妥当性が確認されれば、TAR や TLR などの体脂肪分布の測定は、日常の予防対策に有効な手段となり得ると期待される。

<引用文献>

Kouda K ,Nakamura H ,Fujita Y ,Ohara K ,Iki M .Increased ratio of trunk to appendicular fat and increased blood pressure: study of a general population of Hamamatsu children . *Circ J* . 2012 ; 76 : 2848-2854

Kouda K ,Ohara K ,Fujita Y ,Nakamura H ,Iki M .Trunk-to-peripheral fat ratio predicts subsequent blood pressure levels in pubertal children with a relatively low body fat: three-year follow-up study . *Circ J* . 2016 ; 80 : 1838-1845

Kouda K , Dongmei N , Tamaki J , Iki M , Tachiki T , Kajita E , Nakatani Y , Uenishi K , Kagamimori S , Kagawa Y , Yoneshima H . Relative importance of central and peripheral adiposities on cardiometabolic variables in females: A Japanese population-based study . *J Clin Densitom* . 2017 ; 20 : 58-65

Kouda K ,Nakamura H ,Ohara K ,Fujita Y ,Iki M .Increased ratio of trunk-to-appendicular fat and decreased adiponectin: a population-based study of school children in Hamamatsu, Japan . *J Clin Densitom* . 2017 ; 20 : 66-72

Kouda K , Iki M , Fujita Y , Nakamura H , Hamada M , Uenishi K , Miyake M , Nishiyama T . Trunk-to-peripheral fat ratio predicts a subsequent blood pressure in normal-weight pubertal boys: a 3-year follow-up of the Kitakata Kids Health Study . *Environ Health Prev Med* . 2020 ; 25 : 41

Kouda K , Fujita Y , Ohara K , Tachiki T , Tamaki J , Yura A , Moon JS , Kajita E , Uenishi K , Iki M . Associations between trunk-to-peripheral fat ratio and cardiometabolic risk factors in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study . *Environ Health Prev Med* . 2021 ; 26 : 35

Kouda K , Fujita Y , Nakama C , Ohara K , Tachiki T , Tamaki J , Yura A , Moon JS , Kajita E , Imai N , Uenishi K , Iki M . Association between trunk-to-peripheral fat ratio and renal function in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study . *Environ Health Prev Med* . 2023 ; 28 : 30

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kouda Katsuyasu, Iki Masayuki, Fujita Yuki, Nakamura Harunobu, Hamada Masami, Uenishi Kazuhiro, Miyake Mari, Nishiyama Toshimasa	4. 巻 25
2. 論文標題 Trunk-to-peripheral fat ratio predicts a subsequent blood pressure in normal-weight pubertal boys: a 3-year follow-up of the Kitakata Kids Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-020-00878-1	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 Kouda Katsuyasu, Fujita Yuki, Ohara Kumiko, Tachiki Takahiro, Tamaki Junko, Yura Akiko, Moon Jong-Seong, Kajita Etsuko, Uenishi Kazuhiro, Iki Masayuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Associations between trunk-to-peripheral fat ratio and cardiometabolic risk factors in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-021-00959-9	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 Kouda Katsuyasu, Fujita Yuki, Nakama Chikako, Ohara Kumiko, Tachiki Takahiro, Tamaki Junko, Yura Akiko, Moon Jong-Seong, Kajita Etsuko, Imai Nami, Uenishi Kazuhiro, Iki Masayuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Association between trunk-to-peripheral fat ratio and renal function in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1265/ehpm.22-00279	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nakamura Harunobu, Ohara Kumiko, Kouda Katsuyasu, Fujita Yuki, Momoi Katsumasa, Miyawaki Chiemi, Mase Tomoki, Aoyagi Kiyoshi
2. 発表標題 The association of daily activities and body composition in school children in the suburb area
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小原久未子、中村晴信、甲田勝康、藤田裕規、伊木雅之
2. 発表標題 小学校高学年における食事量・身体活動量・ダイエット経験と骨密度・体脂肪率との関連
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

〔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	中村 晴信 (NAKAMURA Harunobu) (10322140)	関西科大学・医学部・研究員 (34417)	
研究分担者	藤田 裕規 (FUJITA Yuki) (10330797)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	伊木 雅之 (IKI Masayuki) (50184388)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------