

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11505

研究課題名（和文）内臓・肝・心臓周囲脂肪の蓄積マーカーとしての血中脂肪酸濃度測定の有用性の検討

研究課題名（英文）Research on usefulness of serum fatty acid concentrations as markers of fat accumulation in viscera, liver, and pericardia.

研究代表者

矢藤 繁 (Yatoh, Shigeru)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50451703

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：研究参加者は計25名。年齢は57+/-11（平均+/-標準偏差）歳。基礎疾患としては、脂肪肝 17名（中等度以上 16名）、非アルコール性脂肪性肝炎 11名、糖尿病 18名、脂質異常症 17名、高血圧症 13名であった。体格指数（BMI）は29.1+/-6.1 kg/m²。観察期間は6.4+/-1.2（平均+/-標準偏差）ヶ月であった。

観察期間前後の内臓脂肪量の変化と血中パルミトレイン酸（palmitoleic acid, C16:1(n-7)/パルミチン酸（palmitic acid, C16:0）濃度比（POA/PA比）の変化の関係を検討した結果、有意な正の相関関係が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内臓脂肪量の増加は様々な生活習慣病の悪化に関与し、通常腹部のCT画像を用いて計測されるが、放射線被曝を伴うため頻回に測定することは困難である。今回、血中パルミトレイン酸/パルミチン酸濃度比の変化が内臓脂肪量の変化と相関することが明らかになったため、この指標を用いて内臓脂肪の減少を目指した診療が可能となる。

研究成果の概要（英文）：Study participants were 25. Age was 57+/-11(mean+/-SD). They included 17 of fatty liver (more than moderate was 16), 11 of non-alcoholic steatohepatitis, 18 of type 2 diabetes mellitus, 17 of dyslipidemia, and 13 of hypertension. Body mass index (BMI) was 29.1+/-6.1 kg/m². Observation period was 6.4+/-1.2 months. Change of visceral fat before and after observation period, significantly correlated palmitoleic acid (C16:1(n-7))/palmitic acid (C16:0) ratio.

研究分野：代謝内分泌学

キーワード：内臓脂肪 生活習慣病 2型糖尿病 血中脂肪酸濃度 パルミトレイン酸 パルミチン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

身体への脂肪蓄積は生活習慣病の原因となり、内臓脂肪（腹部の腸管周囲の脂肪）蓄積はメタボリック症候群の主因となり、肝臓の脂肪蓄積は非アルコール性脂肪性肝疾患と呼ばれる。

これらの脂肪蓄積は CT、MRI、高機能超音波検査装置といった画像検査で評価できるが、主に生活習慣病診療を担っている内科診療所ではこれらを利用できないことが多く、体重と腹囲のみを指標として診療していることがほとんどである。

我々は少人数の 2 型糖尿病患者を対象とした研究から、血中脂肪酸濃度測定により、内臓脂肪面積や肝臓脂肪蓄積と相関する指標を見出した (Estimated Stearoyl-CoA-desaturase (SCD)-1 and Elongase of Very Long Chain Fatty Acids (Elovl) 6 Activities From Serum Fatty Acids Are Reciprocally Associated with Visceral Fat Area in Type 2 Diabetic Patients. Yato S ら 6 名の著者, Journal of Diabetes and Obesity, Vol.5:1, 41-47, 2018)。本検査は動脈硬化性疾患患者では保険診療内で測定することができ、血液検査のため多くの医療機関で測定できるメリットがある。

しかし、2 型糖尿病以外の生活習慣病患者では検討されていないこと、患者の脂肪蓄積量が増加した時にこれらの指標が想定される変動（経時的変化）をするかが不明であることが問題であった。

2. 研究の目的

生活習慣病患者において、血中脂肪酸濃度測定結果から得られる脂肪蓄積指標の経時的変動と、内臓脂肪および肝臓脂肪蓄積量の経時的変化量の相関関係について検討する。有用な指標が認められた場合、最も有用と考えられる指標について検討する。

3. 研究の方法

研究対象者は肥満（体格指数（BMI: body mass index）25 以上）のある生活習慣病（2 型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患（いわゆる脂肪肝）、脂質異常症（LDL（悪玉）コレステロール、または中性脂肪高値）、または高血圧）患者とした。

通常の診療を行いつつ、血中脂肪酸濃度測定（測定した 24 種の脂肪酸、およびその基準値を表 1 に示した）、腹部 CT 検査、体組成測定（インピーダンス法）を 3 ヶ月以上の間隔を空けて、2 回測定した。

研究計画については、実施施設の倫理委員会にて承認を得た。研究参加者には文書にて説明を行い、同意を得た。

4. 研究成果

研究参加者の基礎データを表 2 に示した。

1) 内臓脂肪蓄積

内臓脂肪面積の変化と有意な相関関係が認められた脂肪酸濃度測定から求められる指標のうち、関係が強いもの（相関係数が 1 または -1 に近い）を表 3 に示した。

パルミトレイン酸（ ）/パルミチン酸（ ）の相関係数が 0.712 であり、最も関係性が強かった。

2) 肝臓脂肪蓄積

肝臓脂肪蓄積を反映する肝臓脾臓 CT 値比の変化と有意な相関関係が認められた脂肪酸濃度測定から求められる指標のうち、関係が強いものを表 4 に示した。

ドコサペンタエン酸 (21) 濃度、パルミトレイン酸 (5) 濃度との関係性が最も強かった。

これらの結果より、肥満（BMI 25 以上）のある生活習慣病患者において、内臓脂肪蓄積や肝臓脂肪蓄積の変化を反映する脂肪酸濃度指標が明らかとなった。

これらの指標を用いることによって、内臓・肝臓の脂肪蓄積量を指標とした生活習慣病診療が血液検査のできる全ての医療機関で行える可能性がある。

表1 全脂質中脂肪酸分画(24脂肪酸)

| | 分画成分名 | 略号 | 濃度(μg/ml) | 成分比(重量%) |
|---|-----------------|---------|-----------|-------------|
| ① | ラウリン酸 | C12:0 | 6.7 以下 | 0.20 以下 |
| ② | ミリスチン酸 | C14:0 | 10~49 | 0.57~1.34 |
| ③ | ミリストレイン酸 | C14:1ω5 | 1.6~4.5 | 0.16 以下 |
| ④ | パルミチン酸 | C16:0 | 457~882 | 20.83~24.50 |
| ⑤ | パルミトレイン酸 | C16:1ω7 | 28~93 | 1.35~2.71 |
| ⑥ | ステアリン酸 | C18:0 | 151~258 | 6.21~7.83 |
| ⑦ | オレイン酸 | C18:1ω9 | 362~834 | 17.25~22.85 |
| ⑧ | リノール酸 | C18:2ω6 | 790~1180 | 30.03~38.44 |
| ⑨ | γ-リノレン酸 | C18:3ω6 | 2.8~15 | 0.13~0.44 |
| ⑩ | リノレン酸 | C18:3ω3 | 11~35 | 0.52~1.02 |
| ⑪ | アラキジン酸 | C20:0 | 0.7~2.9 | 0.10 以下 |
| ⑫ | エイコセン酸 | C20:1ω9 | 2.5~8.2 | 0.12~0.24 |
| ⑬ | エイコサジエン酸 | C20:2ω6 | 3.6~7.2 | 0.15~0.22 |
| ⑭ | 5-8-11エイコサトリエン酸 | C20:3ω9 | 0.8~2.8 | 0.10 以下 |
| ⑮ | ジホモ-γ-リノレン酸 | C20:3ω6 | 22~43 | 0.84~1.41 |
| ⑯ | アラキドン酸 | C20:4ω6 | 113~166 | 3.97~5.85 |
| ⑰ | エイコサペンタエン酸 | C20:5ω3 | 17~68 | 0.64~2.30 |
| ⑱ | ベヘニン酸 | C22:0 | 1.5~3.6 | 0.12 以下 |
| ⑲ | エルシン酸 | C22:1ω9 | 1.3 以下 | 0.06 以下 |
| ⑳ | ドコサテトラエン酸 | C22:4ω6 | 1.9~4.6 | 0.13 以下 |
| ㉑ | ドコサペンタエン酸 | C22:5ω3 | 11~22 | 0.44~0.71 |
| ㉒ | リグノセリン酸 | C24:0 | 2.2 以下 | 0.10 以下 |
| ㉓ | ドコサヘキサエン酸 | C22:6ω3 | 56~109 | 2.05~3.69 |
| ㉔ | ネルボン酸 | C24:1ω9 | 1.2~3.8 | 0.16 以下 |

表2 研究参加者基礎データ

| | 単位 | 1回目 | 2回目 | 正常範囲 |
|------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------|
| 年齢 | 歳 | 57 +/- 11 | | |
| 男性比率 | % | 56.0% | | |
| 体格指数 (body mass index) | kg/m ² | 29.1 +/- 6.1 | 28.5 +/- 6.0 | 18.5 ~ 25 |
| 体脂肪率 | % | 33.4 +/- 6.9 | 32.5 +/- 7.2 | |
| 1回目からの期間 | 月 | | 6.4 +/- 1.2 | |
| 内臓脂肪面積 | cm ² | 179.0 +/- 51.1 | 174.5 +/- 47.2 | ~ 100 |
| 皮下脂肪面積 | cm ² | 252.9 +/- 145.8 | 243.0 +/- 145.3 | |
| 肝臓/脾臓CT値比 | | 0.93 +/- 0.22 | 0.97 +/- 0.19 | 1.2 ~ |
| 血液検査 | | | | |
| AST | U/L | 27 +/- 14 | 27 +/- 16 | 13 ~ 30 |
| ALT | U/L | 38 +/- 27 | 37 +/- 37 | 7 ~ 23 |
| GTP | U/L | 39 +/- 39 | 38 +/- 18 | 9 ~ 32 |
| 中性脂肪 | mg/dL | 147 +/- 82 | 121 +/- 51 | ~ 175 |
| LDL (悪玉) コレステロール | mg/dL | 119 +/- 29 | 126 +/- 34 | 65 ~ 163 |
| 疾患 | | | | |
| 2型糖尿病 | % | | 72% | |
| 脂肪肝 | % | | 68% | |
| 脂質異常症 | % | | 68% | |
| 高血圧 | % | | 52% | |

表3 内臓脂肪面積の変化と相関関係が認められた脂肪酸濃度指標

| 指標 | 反映される酵素活性 | 相関係数 |
|-----|------------|---------|
| ④/② | Elovl-6 | - 0.523 |
| ⑤/④ | SCD-1 (16) | 0.712 |
| ⑦/⑥ | SCD-1 (18) | 0.506 |
| ⑳/⑱ | Elovl-5 | 0.430 |

Elovl: elongation of very long chain fatty acids

SCD-1: stearoyl-CoA-desaturase-1

表4 肝臓/脾臓CT値比 (肝臓脂肪蓄積を反映) と相関関係が認められた脂肪酸濃度指標

| | 脂肪酸指標 | 相関係数 |
|---|-----------|---------|
| ③ | ミリストレイン酸 | - 0.590 |
| ④ | パルミチン酸 | - 0.572 |
| ⑤ | パルミトレイン酸 | - 0.636 |
| ⑥ | ステアリン酸 | - 0.593 |
| ⑦ | オレイン酸 | - 0.564 |
| ⑩ | リノレン酸 | - 0.532 |
| ㉑ | ドコサペンタエン酸 | - 0.687 |
| | ④/② | 0.606 |

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|