

機関番号：32620

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21700703

研究課題名（和文） 経口糖負荷試験によるメタボリックフレキシビリティ測定法の開発

研究課題名（英文） Development of measurement for metabolic flexibility by oral glucose load

研究代表者

佐藤 文彦 (SATO FUMIHIKO)

順天堂大学 医学部・助教

研究者番号：10445538

研究成果の概要（和文）：

高インスリン時に脂質代謝から糖質代謝へと大きく変化する。その程度を metabolic flexibility (MF) というが、経口糖負荷試験により MF を評価する方法 (MF (oral glucose load) 法) を新たに開発することを目的とした研究を立案した。本研究により、高インスリン正常血糖クランプにおける RQ の変化は、経口糖負荷試験の RQ の変化と同様であることが示唆された。しかしながら、MF については、経口糖負荷試験での再現は難しいことが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

Hyper-insulinemia changes metabolic situation from fat to carbohydrate. Metabolic flexibility (MF) is defined as delta RQ, reflecting metabolic switching from fat to carbohydrate, during hyper-insulinemic clamp. The aim of the present study is to establish new method to evaluate MF by oral glucose load. We demonstrated that maximum RQ determined by clamp was similar to that by oral glucose load. However, delta RQ during OGTT did not predict delta RQ during hyper-insulinemic clamp (MF).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：メタボリックフレキシビリティ、インスリン感受性

## 1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームの病態の根幹をなしているものとしてインスリン抵抗性があるが、その発生メカニズムは未だ不明の部分が多く残している。この点に関して、最近、

metabolic flexibility (MF) という概念が誕生し大変注目を集めている。MF は高インスリン正常血糖クランプ検査において、高インスリン状態になった時の脂質代謝から糖質代謝への切り替わりの程度が、健常者において

は脂質から糖質へ大きく変化するのに対して (metabolically flexible)、肥満者や2型糖尿病の患者では、それらの切り替わりの程度が低いことが示されてきた (metabolically inflexible)。さらに、最近になって MF は生検により採取された骨格筋も同様の性質を保持していることが明らかとなった。つまり、MF の測定は骨格筋の持つ代謝的な特徴を非侵襲的に評価することに繋がる画期的な方法であり、その一般化が求められている。

## 2. 研究の目的

本研究では、経口糖負荷試験における呼吸商の変化 ( $\Delta$ RQ) を MF (oral glucose load) と定義し、高インスリン正常血糖クランプで同様に計測された MF (clamp) との関連について検討する。

## 3. 研究の方法

本研究への協力に文書同意の得られた者を登録し、早朝空腹時の条件下で、下肢専用の表面コイルを使用した 1H-MRS (東芝 VISART EX V4.40) により、前脛骨筋、ヒラメ筋の IMCL を測定する。その後、人工臓腑 (STZ-22、日機装) を用いて、インスリン注入量 100mU/m<sup>2</sup>/min の条件下で2時間正常血糖クランプ検査を行い、最後の 15 分の糖注入率を計算し、インスリン感受性の指標とする。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。高インスリン正常血糖クランプが終了した1か月以内に、同様の条件下で 75g 経口糖負荷試験を行う。経口糖負荷前とその 1, 2, 3 時間後に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。これらの結果から、MF (oral glucose load) と MF (clamp) の関連性

について検討を行う。

## 4. 研究成果

46名の健常者を対象に検査を行った。高インスリン正常血糖クランプによる MF (clamp) の平均値は  $0.099 \pm 0.040$  であった。同様に経口糖負荷試験による MF (OGL) は平均で  $0.105 \pm 0.040$  であった。ベースラインの RQ を比較すると、有意な正の相関を認めた ( $r=0.38$ ,  $P<0.01$ )。また、それぞれの糖負荷後、クランプ中の RQ についても有意な正の相関を認めた ( $r=0.30$ ,  $P<0.05$ )。しかしながら、MF (clamp) と MF (OGL) の相関関係を検討したところ、有意な相関は認めなかった。本研究により、クランプ法、経口糖負荷試験の RQ は、空腹時の状態、負荷後の状態において、それぞれ正相関していることが明らかとなった。このことは、クランプで計測されたインスリン負荷後の RQ は、日常の生活により近い経口糖負荷後の RQ をある程度反映していることが示唆された。また、空腹の状態および、負荷後の糖・脂質代謝のバランスが個人内である程度保存されていることを示唆された。その一方で、MF (clamp) と MF (oral glucose load) の間に有意な相関が認められなかった。これは、MF 計測自体の個人内での再現性や、経口と経静脈投与というブドウ糖の投与経路の違いが原因として考えられた。

高インスリン正常血糖クランプにおける RQ の変化は、経口糖負荷試験の RQ の変化と同様であることが示唆された。しかしながら、MF については、経口糖負荷試験での再現は確認できなかった。

## 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2件)

1. Sakurai Y, Tamura Y, Takeno K, Kumashiro N, Sato F, Kakehi S, Ikeda S, Katamoto S, Ogura Y, Saga N, Naito H, Fujitani Y, Hirose T, Kawamori R, Watada H: Determinants of intramyocellular lipid accumulation after dietary fat loading in non-obese men. Journal of Diabetes Investigation: in press, 2010

2. 山本理紗子、田村好史、平岡輝余子、河井順子、佐藤文彦、弘世貴久、綿田裕孝、河盛隆造、2型糖尿病における教育入院の効果と心理的、社会的要因、PRACTICE(6) 656-660, 2009 査読有

[学会発表] (計7件)

1. Tamura Y, Sakurai Y, Takeno K, Kakehi S, Ikeda S, Sato F, Hirose T, Watada H, Kawamori R: Diabetes and Exercise: Intramyocellular Lipid Accumulation and Insulin Sensitivity. The 15th Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus Jeju (Korea), 2009

2. Sakurai Y, Tamura Y, Takeno K, Kumashiro N, Sato F, Ikeda S, Kakehi K, Katamoto S, Naito H, Saga N, Ogura Y, Hirose T, Fujitani Y, H Watada: Susceptible Factors for Intramyocellular Lipid Accumulation by Dietary Fat Loading in Non-Obese Men. American Diabetes Association 70th Scientific sessions Orlando(America), 2010

3. 佐藤文彦、田村好史、櫻井裕子、大城崇史、笠間和典、山本理紗子、弘世貴久、河盛隆造、綿田裕孝、減量による血中アディポネクチン濃度、細胞内脂質蓄積、インスリン抵抗性の変化—腹腔鏡下胃バイパス術後の1例を含めた検討—、第3回日本肥満症治療学会 2010

4. 佐藤淳子、弘世貴久、吉原知明、金澤昭雄、小谷野肇、熊代尚記、佐藤文彦、池田富貴、清水友章、綿田裕孝、河盛隆造: 2型糖尿病のBasal-Bolusインスリン療法における中間型インスリンからインスリンデテミルへの切り替え効果. 第52回日本糖尿病学会2009

5. 児玉悠紀、弘世貴久、佐藤淳子、吉原知

明、富岡節子、佐藤文彦、池田富貴、清水友章、小谷野肇、河盛隆造、綿田裕孝: 2型糖尿病のBasal-Bolusインスリン療法における中間型インスリンからインスリンデテミル

(D)への切り替え効果-7 2週間の検討-. 第53回日本糖尿病学会2010

6. 平岡輝余子、田村好史、山本理紗子、河合順子、佐藤文彦、富岡節子、吉原知明、小宮幸次、金澤美江、内野泰、内田豊義、弘世貴久、綿田裕孝、河盛隆造: 2型糖尿病における教育入院の効果と心理的、社会的要因. 第53回日本糖尿病学会2010

7. 櫻井裕子、田村好史、竹野景海、熊代尚紀、佐藤文彦、池田真一、笈佐織、形本静夫、内藤久士、小倉裕司、佐賀典生、弘世貴久、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感受性に与える影響とその規定因子の解明. 第53回日本糖尿病学会2010

[図書] (計2件)

1. 佐藤文彦、田村好史、河盛隆造、運動の理論、運動療法の指導法、糖尿病研修ノート 250-255、診断と治療社 2010

2. 佐藤文彦、併用療法・ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、見えてきたグリニド 63-67、フジメディカル出版 2011

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:  
○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

[http://www.juntendo.ac.jp/med/labo/taisyay\\_naibunpitsu.html](http://www.juntendo.ac.jp/med/labo/taisyay_naibunpitsu.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 文彦 (SATO FUMIHIKO)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：10445538

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし