

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23617029

研究課題名(和文) 肝内脂肪量を指標とする生活習慣病予防と健康増進を目指す食事理論の構築

研究課題名(英文) Establishment of suitable diet plan focusing on liver fat for prevention of lifestyle-related disease and health promotion

研究代表者

田中 逸 (TANAKA, YASUSHI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：40276499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では肝内脂肪量の定量評価、内臓脂肪体積と腹部皮下脂肪体積の定量評価を指標に用いて、生活習慣病予防と健康増進を目指す食事理論構築を目的に検討を行った。横断的、前向き検討の結果、BMI 25以上、メタボリックシンドロームでデスクワーク中心の例では、標準体重 1 kgあたり28 kcal、栄養バランスは炭水化物55～55%、脂質25～30%、蛋白質15～20%の食事は1年間で肝内脂肪量を平均56%減少し、内臓脂肪体積と腹部皮下脂肪体積を共に平均22%減少し、生活習慣病に関わる臨床指標(血圧、血糖、脂質、HOMA-R)を有意に改善した。脱落やリバウンドは認めず、有効性と妥当性が示された。

研究成果の概要(英文)：We investigated to establish suitable diet plan for Japanese obese subjects with metabolic syndrome (METS) to prevent lifestyle-related disease and contribute to health promotion. To evaluate effect of diet on body fat composition, we performed 1H-MRS and whole abdominal CT-scanning by 700-800 slices for quantitative measurement of liver fat content and abdominal visceral and subcutaneous fat volume, respectively. In results, total energy of 28 kcal/ideal body weight kg, and nutritional balance of carbohydrate 50-55%, fat 25-30%, and protein 15-20% was reduced liver fat by 56% and visceral fat volume and abdominal subcutaneous fat volume equally by 22%, and improved clinical parameters such as blood pressure, plasma glucose and lipids, or HOMA-R. Furthermore, throughout this diet period for 1 year, no case of drop out or showing rebound of body weight was observed. Consequently, this diet plan is recommendable to Japanese subjects with obese and METS subjects.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：統合栄養科学

キーワード：内科 栄養学 糖尿病 生理学 食品

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性の原因は内臓脂肪過剰蓄積と脂肪肝にあるが、これまで両因子を精密に定量評価することは不可能で、前者は臍部の CT 横断画像による内臓脂肪面積、後者は肝酵素の検査値や超音波検査における肝腎コントラストなどの指標が使用されてきた。

これに対して我々はこれまでの研究から、前者は上下腹部 CT スキャン 700~800 スライス撮像データから内臓脂肪総体積(VFV)と腹部皮下脂肪体積(SFV)を解析するシステムを開発した。また後者については MRI 機器を使用した水素原子の核磁気共鳴スペクトル解析(1H-MRS)により肝内脂肪量の定量評価法を開発した。これらを使用して、インスリン抵抗性を最も鋭敏に反映する指標に関する先行研究を行ったところ、内臓脂肪量や体脂肪率より、肝内脂肪量の方がより強い相関因子であることが明らかとなった。

肥満とメタボリックシンドローム(METS)は我が国でも増加の一途をたどり、生活習慣病発症の強い危険因子とされている。従って、生活習慣病の発症予防と健康増進のための食事療法の確立は急務であるが、総エネルギー量の厳しい制限や3大栄養素のバランスの極端な変更、例えば糖質制限食などはドロップアウトや体重のリバウンドを招く可能性がある。

以上から、無理なく継続が可能で、肝内脂肪量と内臓脂肪量の効果的な減少によるインスリン抵抗性を介して生活習慣病発症予防と健康増進を推進するのに有効な食事プランの確立を図る必要があった。

2. 研究の目的

当該研究では、(1)肝内脂肪量の正常値を設定する、(2)インスリン抵抗性を反映する指標として肝内脂肪量が妥当であるかを検証する、(3)肝内脂肪量に及ぼす食事の影響を明らかにする、(4)以上の結果から生活習慣病予防、ヘルスプロモーションに有効な食事プランを確立する、以上の4点を目的とした。

3. 研究の方法

平成 23~24 年度は横断的研究を中心に検討を行った。対象は年齢 20~59 歳、男女とも BMI 25 未満、以上の各 100 例で健常例から糖尿病やメタボリックシンドロームを呈する例までを登録した。問診事項、身体計測、血液・生化学検査、75g-糖負荷試験、1H-MRS による肝内脂肪量測定、上下腹部 CT 検査による VFV と SFV の測定、2重X線吸収法(DEXA)による体脂肪測定など、臨床背景因子と各種ベースラインデータを収集、登録、整理を行った。

インスリン抵抗性の指標として HOMA-R と MATSUDA Index を 75g-OGTT の結果から算出した。体脂肪率は DEXA から、肝内脂肪量は 1H-MRS で肝 S6 領域に 20×20×20 mm の関心領域を設定して、我々がこれまでに発表した方法により専用解析ソフトで算出した。VFV と SFV は上下腹部単純 CT による肝上縁から骨盤底まで全腹腔スキャン 700~800 スライスから我々がこれまでに開発した解析システムにより算出した。

平成 24~25 年度は横断的検討の結果をまとめると同時に、食事プラン確立のための前向き検討を行った。肝内脂肪量の適正值設定に基づき異常高値の対象者から BMI 25 以上で日常生活活動がデスクワークなど軽労作中心の対象者 10~20 例を抽出し、標準体重 kg あたり 28 kcal の食事(炭水化物 50~55%、脂質 25%、蛋白質 20~25%)を指導し、24 週間の体重、代謝変動、脂肪分布に関する経過を検討した。

上記対象者とは別個に 75g-OGTT で糖尿病型と診断された BMI 30 以上の著明肥満者 40 例を抽出し、30 例は上記の食事指導により世界糖尿病連合(IDF)が推奨する現体重の 5%減量を目標とし、その程度の減量が代謝改善と肝内脂肪量、VFV、DFV の減量に効果的か否かを検討した(食事療法単独群)。他の 10 例には糖尿病治療薬の中で最も体重減少効果が強いとされる GLP-1 受容体作動薬を使用して、体脂肪に関する各指標の変動を比較検討した。

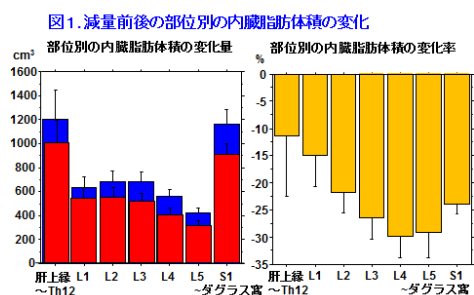
以上の結果から肥満者の生活習慣病予防と健康増進を図るための食事プランに関する総合的な検討を行った。

4. 研究成果

健常者集団として BMI 23 未満で METS の診断基準の全項目に該当しない対照群 45 例(男性 16 / 女性 29)、METS と診断された未介入、未治療の METS 群 64 例(男性 29 / 女性 35)を登録し横断的な検討を行った。肝内脂肪量は対照群で平均 3.1%、METS 群は平均 32.1%で著明な差異を認めた。両群の肝内脂肪量はともに正規分布を示し、カットオフ値は ROC 曲線解析から 10.0%と算出された。また HOMA-R と MATSUDA Index を目的変数として、BMI、肝内脂肪量、VFV、SFV、体脂肪率を説明変数とする重回帰分析を行った結果、インスリン抵抗性の 2 指標のいずれにも有意な相関を示す因子は肝内脂肪量のみであった。

BMI 30 以上の肥満 2 型糖尿病例に対する検討から、5%減量が食事療法により達成できた群では、肝内脂肪量は平均 56%減少、VFV は平均 20%、SFV も平均 20%の減量を認めた。その際、上下腹部 CT の部位別の脂肪減

少率を検討したところ、VFV の減少率が最大であった部位は図 1 に示すように第 3～5 腰椎であり、この位置はおおむね臍部に一致していた。インスリン抵抗性と糖代謝に対する効果については、HOMA-R と MATSUDA Index、75g-OGTT における耐糖能は著明に改善した。一方、GLP-1 治療群では肝内脂肪量は平均 56%と食事療法単独群と同程度の減少率であったが、VFV と SFV の平均減少率は 13%、3%と減少は認められたものの、食事療法に比して明らかに低率であった。また GLP-1 受容体治療群はその後同薬の治療を継続したが、10 例中 9 例が半年以降に体重が増加傾向に転じたが、食事療法単独群は減量後の体重を維持していた。



BMI 25 以上の肥満例に対する 1 年間の食事療法継続による検討から、体重は平均 6.1 kg、BMI は平均 2.7 の減少を認め、75g-OGTT における耐糖能と血清脂質は全例正常化した。肝内脂肪量は平均 50%の減少、VFV と SFV はともに平均 22%の減少、DEXA 法による体脂肪量と除脂肪量はそれぞれ、13%、3.5%の減少を認めた。また 1 年間で脱落例や体重のリバウンドを認めた例はなかった。以上から、28 kcal/標準体重 kg (炭水化物 50～55%、脂質 25%、蛋白質 20～25%) の食事プランは無理なく継続可能で、確実な肝内脂肪量と内臓脂肪量の減少と糖・脂質代謝の改善効果が期待される内容であり、生活習慣病予防と健康増進に有効であると結論される。

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 1 件)

Sada Y, Tanaka Y, et al.

Intrahepatic lipid content is linked to resistance in obese subjects.

Obesity Research and Clinical Practice
査読あり

5: e129-e136, 2011

DOI:10.1016/j.orcp.2010.12.007

[学会発表](計 4 件)

佐田幸由、田中 逸、他

BMI と肝内脂肪量の関係と肥満者における

減量前後の体脂肪分布の変動

第 50 回日本臨床生理学会

2013 年 11 月 7 日

東京都

佐田幸由、田中 逸、他

肥満者における食事療法および GLP-1 アナログによる体脂肪分布の詳細な検討

第 34 回日本肥満学会

2013 年 10 月 11 日

東京都

佐田幸由、田中 逸、他

軽症糖尿病肥満者におけるリラグルチド治療の代謝指標・体脂肪分布の改善効果

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会

2012 年 5 月 18 日

横浜市

佐田幸由、田中 逸、他

肥満者における 5%減量前後のインスリン抵抗性と体脂肪分布の詳細な検討

第 26 回日本糖尿病合併症学会

2011 年 10 月 14 日

さいたま市

[図書](計 0 件)

[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.marianna-u.ac.jp/taisya/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 逸 (TANAKA, Yasushi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40276499

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

太田 明雄 (OHTA, Akio)
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号：20233116

方波見 卓行 (KATABAMI, Takuyuki)
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号：70257369

加藤 浩之 (KATO, Hiroyuki)
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師
研究者番号：50440350

浅井 志高 (ASAI, Shiko)
聖マリアンナ医科大学・医学部・助教
研究者番号：10534208

古川 健太郎 (FURUKAWA, Kentaro)
聖マリアンナ医科大学・医学部・助教
研究者番号：50590791

大森 慎太郎 (OHMORI, Shintaro)
聖マリアンナ医科大学・医学部・助教
研究者番号：00410077