

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 27 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293140

研究課題名(和文)筋・肝・腹部脂肪が糖・インスリン代謝に及ぼす影響：地域住民7年追跡コホート研究

研究課題名(英文)The impacts of ectopic fats in muscle, liver, and abdominal tissues on the metabolism related to glucose and insulin

研究代表者

藤吉 朗 (Fujiyoshi, Akira)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10567077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：当初の計画通り予定していた全画像のべ約2400名分の読影を完了し、データの整備を行った。糖・インスリン代謝関連指標も測定完了した。これらのデータをもとに予備解析を行い、以下の知見を得た。1)本邦40歳以上の一般地域住民男性において、年齢に伴うBMI(体格指数)の低下は筋肉量の減少と関連していた一方、脂肪筋の増加と関連していた。2)高齢と体重は筋肉とその脂肪組成を予測する重要な因子であることが示された。3)またVAT(腹部内臓脂肪)は年齢との相関を認めなかったが血糖・脂質代謝および炎症との相関が他の指標に比べて強かった。

研究成果の概要(英文)：As planned, we have finished reading the total of approximately 2,400 images, and cleaned the data of it. Also, we have obtained multiple measures related to glucose-insulin metabolism. Using those data, we have obtained preliminary results as follows: In a population-based samples of men aged 40years or older, 1) older individuals had lower body mass index, smaller muscle areas, but larger fat-muscle areas; 2) age and weight were the major predictors of muscle areas/mass; 3) abdominal visceral adipose tissue was most strongly correlated to glucose, triglycerides and inflammation as compared to other factors we studied.

研究分野：疫学、予防医学

キーワード：異所性脂肪 筋肉 地域一般住民

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病発症には肥満、特に腹部脂肪蓄積が重要とされ、内臓脂肪(Visceral Adipose Tissue, VAT)、肝脂肪などが注目されてきた。日本人の糖尿病発症の特徴として、欧米白人よりも低い肥満度で発症することが知られており、それを説明する理由の一つとして異所性脂肪が病理学的に重要であり、これは体格指数(body mass index、以下BMI)などの通常の身体測定指標では直接に測定・評価ができないためである、とする考え方が提唱されてきた。我々は研究開始時点で以下のことを報告してきた：日本人男性は、米国白人に比べBMIが低いにも関わらず、糖尿病発症に予防的に作用する血中アディポネクチン値が低く(*Metabolism* 2006;55: 1561-3)、その背景に日本人の内臓脂肪面積の割合が米国白人より高いことが考えられること(*Int J Obes (Lond)* 2006)。また、同じBMIでは日本人の肝脂肪蓄積が白人よりも高く、インスリン分泌能低下および血糖高値がより早期の肝脂肪蓄積で起こること(*Metabolism* 2009; 58: 1200-7)。さらに、日本人と遺伝背景が近い日系米国人を加えた3集団(日本人、米国白人、日系米国人)の比較により、内臓脂肪と糖・脂質代謝の関りに環境要因(非遺伝要因)の関与が示唆されることも報告した(*Obes Res Clin Pract* 2013; 7 e198-e205)。

一方、糖代謝異常に骨格筋の果たす役割、特にその脂肪蓄積度(脂肪筋)の重要性が近年報告されている。さらに、筋肉組織内に存在する筋肉内脂肪(Intra-MioCyte Lipid; IMCL)と筋線維間に存在する筋肉間脂肪(Extra-MioCyte Lipid; EMCL)の役割の違いも明らかにされつつある(*JCEM* 2007; 92;3326-9)。

また腹部皮下脂肪(Subcutaneous Abdominal Fat, SAT)に関しても、筋膜外にある表層性皮下脂肪(Superficial SAT, SSAT)と深在性皮下脂肪(Deep SAT, DSAT)では心血管系に及ぼす影響が異なることが分かってきた(*Diabetes Care* 2012; 35: 640-7)。しかしながら一般住民を対象に1000人規模でこれらの異所性脂肪を総合的に検証した研究は世界的にも少なく、特に縦断研究(繰り返し調査による異所性脂肪の変化に関する研究)はほとんどない状況であった。

## 2. 研究の目的

コンピューター断層撮影(CT)画像にて得られた一般住民の詳細な体組成情報(筋、肝、異所性脂肪)を、糖・インスリン代謝の観点から横断および縦断解析として検討することにより、体組成に影響を及ぼす非遺伝的要因を解明する。それにより日本人における糖尿病発症予防に重要な知見を提供する。

## 3. 研究の方法

潜在性動脈硬化・循環器疾患の規定因子解

明のために構築された既存コホート研究のCTデータ(平均7年間の間隔において腹部CTを、ベースライン時とフォローアップ時の二回測定したのべ2400名)を活用して、VAT、皮下脂肪(SAT)、腹部における筋肉、脂肪筋などの面積を統一したプロトコルを用いて測定した。その際に、腹部の表層性(浅)皮下脂肪および深在性(深)皮下脂肪など新たな指標も取り入れ、また欧米では標準的である第4-5椎体レベルのCT横断画像で得られた面積のみならずその頭側での2スライスも一部追加して評価し、欧米とは体格が異なる日本人集団において詳細な検討が行えるようにした。

上記コホートは別研究の一環として循環器・代謝疾患関連の豊富なデータを蓄積している。具体的には、生活習慣に関する詳細な問診、BMI、腹囲(およびwaist-hip-ratio)、腹腔前後径(sagittal abdominal diameter)などの通常身体計測(anthropometric)上の肥満指標、インピーダンス法による体脂肪率、空腹時採血による血糖・脂質(中性脂肪、HDL-コレステロールを含む)、HbA1c、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR(Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance)、肝機能、尿中アルブミン・クレアチニン比などのデータを有している。さらに一週間の歩数計・活動量計装着による活動量の客観的データや、血中の脂肪酸組成、リポプロテイン分画の測定も行ってきた。

## 4. 研究成果

当初の計画通り予定していた全画像(のべ約2400名分)の読影を完了し、データの整備を行った。糖・インスリン代謝関連因子としてフォローアップ時点での対象者検体を用いて(血中インスリン、アディポネクチン、高感度C反応性タンパク)3項目を研究期間中に予定通り測定した。

### 成果1

潜在性動脈硬化研究(2002~2008年)に参加した地域住民男性(40-79歳)のうち、循環器疾患・癌の既往がなく、糖尿病・脂質異常の薬物治療者を除外した999人を対象とした。第4-5腰椎レベルCT画像を用い、Hounsfield Unit(HU)が0~100かつ解剖学的に矛盾しないものを筋肉と定義し以下の部位の面積を算出した：大腰筋、脊柱起立筋、腹直筋・腹斜筋。これらのうちHU=0~34である部分を脂肪筋(LDM, 脂肪成分の多い筋肉)とした。まず年齢と筋肉、LDMとのSpearman相関係数を算出し、次に4つの体格指標(身長、体重、body mass index、腹囲)との関連を年齢調整Spearman相関係数にて求めた。

【結果】年齢構成は40、50、60、70歳代がそれぞれ37%、16%、29%、18%であった。全ての部位において年齢は筋肉と負の相関、

LDM とは正の相関を認めた(相関係数: 筋肉 -0.55 ~ -0.39, LDM: 0.16 ~ 0.29, P 値いずれも < 0.001)。各年齢群の中央値で比較した場合、70 歳代の筋肉面積は 40 歳代に比べいずれの筋肉群でも約 30% 少ない一方、LDM 面積は逆に 30 ~ 70% 多かった。体格指標は全て、筋肉および LDM 面積と正の相関を認めたが、体重との相関が筋肉、LDM 共に最も強かった(筋肉 0.38 ~ 0.51, LDM 0.20 ~ 0.60, P 値いずれも < 0.001)。**【結論・今後の展望】**一般地域住民男性において高齢であるほど筋肉面積は少なく、LDM 面積は大きかった。高齢と体重は筋肉とその脂肪組成を予測する重要な因子であることが示された。今後は重回帰分析などを用いて交絡をより精密に制御した形で関連を検証する予定である。

## 成果 2

筋肉量の年齢差や糖脂質代謝との関連を検討した。(成果 1)と同様に第 4-5 腰椎レベル CT 画像にて以下の体組成面積を算出した: 内臓脂肪 (VAT)、皮下脂肪 (SAT)、大腰筋、脊柱起立筋。これらの面積および body mass index (kg/m<sup>2</sup>) と腰周囲径 (cm) を用い、空腹時血糖、脂質 (中性脂肪、HDL-コレステロール (mg/dL))、高感度 C 反応性蛋白 (μg/mL) との年齢調整相関係数を求めた。傾向 P は年齢を連続変数とする線形回帰にて算出した。

**【結果】**年齢構成は 40、50、60、70 歳代がそれぞれ 37%、16%、29%、18% であった。BMI、SAT はいずれも年齢と負の傾向を認めたが、VAT は明らかな関連を認めなかった(傾向 P は順に < 0.001, 0.06, 0.97)。筋肉面積はいずれも年齢上昇につれ小さくなる傾向を認めた(傾向 P はいずれも < 0.001)。年齢調整スピアマン相関係数でみると血糖 (mg/dL) との相関(カッコ内は相関係数)の絶対値は VAT (0.22)、BMI (0.19)、腰周囲径 (0.19)、SAT (0.14)、脊柱起立筋 (0.14)、大腰筋 (0.12) の順に大きく、中性脂肪 (mg/dL) とでは VAT (0.40)、腰周囲径 (0.34)、BMI (0.31)、SAT (0.28)、脊柱起立筋 (0.09)、大腰筋 (0.09) の順に、HDL-コレステロールとでは腰周囲径 (-0.38)、BMI (-0.37)、VAT (-0.35)、SAT (-0.34)、大腰筋 (-0.14)、脊柱起立筋 (-0.10) の順、高感度 C 反応性蛋白とでは VAT (0.37)、腰周囲径 (0.33)、SAT (0.32)、BMI (0.31)、大腰筋 (0.09)、脊柱起立筋 (0.07) の順となった(以上、P 値は全て 0.05 未満)。

**【結論・今後の展望】**年齢に伴う筋肉面積の減少が観察された。また VAT は年齢との相関は認めなかったが、血糖・脂質・炎症との年齢調整相関の絶対値が他の指標に比べて強い傾向を見出した。このことは糖代謝と炎症における VAT の病理学的な重要性を示唆すると解釈した。(成果 1)と同様、今後は重回帰分析などを用いて交絡をより精密に制御して関連を検証すると共に、今回検討しなかった代謝因子(インスリン抵抗性指標やア

ディポネクチンなど)との関連も検討する。

## 成果 3

喫煙習慣と相対的な腹部肥満・内臓肥満との関連を横断的に検討した。既存研究では喫煙そのものが相対的な内臓肥満を増加させることを示唆する報告はあるが、それらの多くは腰周囲などの身体指標 (anthropometric measure) を基にしたものが多い。

本コホートのベースライン調査 (2006-2008 年) に参加した 40-64 歳男性で心血管病・がんの既往者を除いた 513 名を対象とした。(成果 1, 2)と同様の方法で VAT、SAT を算出した。これらに VAT-SAT 比 (VSR)、腰周囲、腰・臀周囲比 (WHR) および BMI の 6 つの肥満指標と生涯喫煙量 (pack-year にて推算) との関連とを検討した。具体的には対象者を非喫煙者、(現在 + 過去) 喫煙者の pack-year で三分位 (Q1-Q3) に群分け、それぞれの群における各肥満指標の多変量調整平均値とそれらの傾向 P 値を求めた。調整変数には年齢、教育年数、身体活動時間、糖尿病治療の有無、喫煙・飲酒習慣および撮像 CT 装置を投入した。さらにこれに BMI を加えたモデルも検討した。

**【結果】**平均年齢 58.2 歳、約 40% が現在喫煙者であり、対象者の 3 分の 2 が BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> であった。対象者を非喫煙者、(現在 + 過去) 喫煙者の pack-year で三分位 (Q1-Q3) に群分けした場合、非喫煙者が 86 名、Q1、Q2、Q3 がそれぞれ 143、144、143 名であった。これらの 4 群で見た場合、全体的に生涯喫煙量 (pack-year) が多い群ほど WHR と VSR とが高い傾向が認められた。この関連は BMI をモデルに投入しても同様であった。

**【結論・今後の展望】**一般に喫煙が体重低下と関連すると考えられているが、相対的な腹部肥満、特に内臓脂肪の割合が同程度の BMI を有する非喫煙者に比べて高い傾向が今回の検討からうかがえた。体重コントロール目的で喫煙を続ける考え方への警鐘とするともに、本結果は喫煙が糖尿病発症と関連するという既存の観察事象に機序 (メカニズム) を提供するものと考ええる。本結果は学術誌 (*Preventive Medicine Report*) に発表済みであるが、今後、縦断研究でも喫煙の影響を検証していきたい。

## 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 15 件)

Fujiyoshi A. Cardiorespiratory fitness, a promising modality for treatment and risk prediction. *European journal of preventive cardiology*. 査読無(招待論説) 2018;25(3):306-308. DOI:10.1177/2047487317751958

Mahajan H, Choo J, Masaki K, Fujiyoshi

A, Guo J, Hisamatsu T, Evans R, Shangguan S, Willcox B, Okamura T, Vishnu A, Barinas-Mitchell E, Ahuja V, Miura K, Kuller L, Shin C, Ueshima H, Sekikawa A. Association of alcohol consumption and aortic calcification in healthy men aged 40-49 years for the ERA JUMP Study. *Atherosclerosis*. 査読有、2018; 268:84-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.

Suzuki S, Arima H, Miyazaki S, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Hisamatsu T, Kadowaki S, Zaid M, Torii S, Horie M, Murata K, Miura K, Ueshima H. Self-reported Sleep Duration and Subclinical Atherosclerosis in a General Population of Japanese Men. 査読有、*J Atheroscler Thromb*. 2018; 25(2):186-198. doi: 10.5551/jat.40527

Tai Pham, Akira Fujiyoshi, Hisatomi Arima, Sachiko Tanaka-Mizuno, Takahashi Hisamatsu, Sayaka Kadowaki, Aya Kadota, Maryam Zaid, Akira Sekikawa, Takashi Yamamoto, Minoru Horie, Katsuyuki Miura, Hirotugu Ueshima, for the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) Research Group. Association of Coronary Artery Calcification with Estimated Coronary Heart Disease Risk from Prediction Models in a Community-Based Sample of Japanese Men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb*. 査読有、2017 Dec 5. DOI:10.5551/jat.42416.

Guo J, Fujiyoshi A, Willcox B, Choo J, Vishnu A, Hisamatsu T, Ahuja V, Takashima N, Barinas-Mitchell E, Kadota A, Evans RW, Miura K, Edmundowicz D, Masaki K, Shin C, Kuller LH, Ueshima H, Sekikawa A. Increased Aortic Calcification Is Associated With Arterial Stiffness Progression in Multiethnic Middle-Aged Men. *Hypertension*. 査読有、2017; 69(1):102-108. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08459

Fujiyoshi A, Miura K, Kadowaki S, Azuma K, Tanaka S, Hisamatsu T, Arima H, Kadota A, Miyagawa N, Takashima N, Ohkubo T, Saitoh Y, Torii S, Miyazawa I, Maegawa H, Murata K, Ueshima H.

Lifetime cigarette smoking is associated with abdominal obesity in a community-based sample of Japanese men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *Preventive medicine reports*. 査読有、2016; 4:225-32. DOI: 10.1016/j.pmedr.2016.06.013

Fujiyoshi A, Polgreen LE, Gross MD, Reis JP, Sidney S, Jacobs DR Jr.

Smoking habits and parathyroid hormone concentrations in young adults *Bone reports*. 査読有、2016; 5:104-109. doi: 10.1016/j.bonr.2016.04.003

Zaid M, Fujiyoshi A, Kadota A, Abbott RD, Miura K. Coronary Artery Calcium and Carotid Artery Intima Media Thickness and Plaque: Clinical Use in Need of Clarification. *J Atheroscler Thromb*. 査読有、2017; 24(3):227-239. DOI: 10.5551/jat.RV16005

Zaid M, Miura K, Fujiyoshi A, Abbott RD, Hisamatsu T, Kadota A, Arima H, Kadowaki S, Torii S, Miyagawa N, Suzuki S, Takashima N, Ohkubo T, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Nakamura Y, Okamura T, Ueshima H. Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification. *Journal of clinical lipidology*. 査読有、2016; 10(5):1195-1202.e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.12.027

Ueshima H, Kadowaki T, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Sekikawa A, Kadota A, Kadowaki S, Nakamura Y, Miyagawa N, Okamura T, Kita Y, Takashima N, Kashiwagi A, Maegawa H, Horie M, Yamamoto T, Kimura T, Kita T. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is related to risk of subclinical atherosclerosis but is not supported by Mendelian randomization analysis in a general Japanese population. *Atherosclerosis*. 査読有、2016; 246:141-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.027

Okamura T, Miura K, Sawamura T, Kadota A, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miyamatsu N, Takashima N, Miyagawa N, Kadowaki T, Ohkubo T, Murakami Y, Nakamura Y, Ueshima H. Serum level of LOX-1 ligand containing ApoB is associated with increased carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling men, especially those with hypercholesterolemia LOX-1 ligand and IMT in Japanese. *Journal of clinical lipidology*. 査読有、2016; 10(1):172-80.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2015.10.010.

Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Kadowaki S, Hisamatsu T, Saito Y, Miyagawa N, Zaid M, Murakami Y, Abbott RD, Horie M, Miura K, Ueshima H. Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 査読有、2015; 22(12):1266-77. DOI: 10.5551/jat.30247

Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Kadota A, Kadowaki S, Kadowaki

T, Yamamoto T, Miyagawa N, Zaid M, Torii S, Takashima N, Murakami Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H. Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis*. 査読有、2014; 236(2):237-43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.019

Nagasawa SY, Ohkubo T, Masaki K, Barinas-Mitchell E, Miura K, Seto T, El-Saed A, Kadowaki T, Willcox BJ, Edmundowicz D, Kadota A, Evans RW, Kadowaki S, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Bertolet MH, Okamura T, Nakamura Y, Kuller LH, Ueshima H, Sekikawa A. Associations between Inflammatory Markers and Subclinical Atherosclerosis in Middle-aged White, Japanese-American and Japanese Men: The ERA-JUMP Study. *J Atheroscler Thromb*. 査読有、2015; 22(6):590-8. DOI:10.5551/jat.23580

Zaid M, Fujiyoshi A, Miura K, Abbott RD, Okamura T, Takashima N, Torii S, Saito Y, Hisamatsu T, Miyagawa N, Ohkubo T, Kadota A, Sekikawa A, Maegawa H, Nakamura Y, Mitsunami K, Ueshima H. High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. *Atherosclerosis*. 査読有、2015; 239(2):444-50. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.031

〔学会発表〕(計 18 件)

藤吉 朗, 門脇紗也佳, 東宏一郎, 門田文, 近藤慶子, 久松隆史, 国村彩子, 関川暁, 三浦克之, 上島弘嗣「地域住民一般男性における筋肉面積、脂肪筋面積と年齢や体格との関連の検討: SESSA/ERA-JUMP 横断研究」第 54 回日本循環器病予防学会学術集会、平成 30 年 6 月 23 日(予定)

〔図書〕(計 1 件)

八谷 寛、藤吉 朗 日本循環器病予防学会編 『循環器病予防ハンドブック(第 7 版)』I 循環器病健康診査の主義と判定基準 4 . 肥満 2014 年 総ページ数 10 (8 - 17)

〔産業財産権〕該当なし

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)該当なし

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  
<https://hs-web.shiga-med.ac.jp/sessa/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

藤吉 朗 (FUJIYOSHI, Akira)  
滋賀医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：10567077

### (2)研究分担者

三浦 克之 (MIURA, Katsuyuki)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：90257452

上島 弘嗣 (UESHIMA, Hirotosugu)  
滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・  
特任教授  
研究者番号：70144483

東 宏一郎 (AZUMA, Koichiro)  
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師  
研究者番号：60317104

門脇 紗也佳 (KADOWAKI, Sayaka)  
滋賀医科大学・医学部・客員教授  
研究者番号：60510344

久松 隆史 (HISAMATSU, Takashi)  
滋賀医科大学・医学部・客員准教授  
研究者番号：60710449

(海外留学のため平成 28 年度まで)

### (3)連携研究者

村田 喜代史 (MURATA, Kiyoshi)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：20127038

前川 聡 (MAEGAWA, Hiroshi)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00209363

### (4)研究協力者 なし