

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350883

研究課題名(和文)筋細胞内脂肪がインスリン抵抗性に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effects of the intramuscular fat on insulin resistance

研究代表者

小宮 秀明 (KOMIYA, HIDEAKI)

宇都宮大学・教育学部・教授

研究者番号：30186811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：今回は成人男性を対象に筋内脂肪(CT値)の多寡とインスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rとの関係を明らかにした。加えて運動習慣や最大酸素摂取量(VO2max)との関連性について検討を行った。91名(運動群45名,非運動群46名)を対象に形態計測,血液性化学検査,内臓脂肪面積,筋内脂肪,VO2max及びアンケートを実施した。VO2maxと内臓脂肪面積やHOMA-Rとの間に関連性は認められたが,CT値と内臓脂肪面積やHOMA-Rとの間に関連性は認められなかった。また,持久力が優れた者は筋内脂肪が多いことが示唆された。アスリートと肥満者の筋内脂肪の蓄積の多さには異なった機能を示すことが予想された。

研究成果の概要(英文)：Intramuscular fat has been reported as a factor causing insulin resistance (IR) in obesity. Skeletal muscle attenuation (CT value) determined by computed tomography is associated with skeletal muscle fat content. This study attempted to calculate HOMA-R, an indicator of IR from the amount of skeletal muscle CT values. In addition, we examined the relationship between insulin resistance, exercise habits, and maximum oxygen uptake. The subjects were 45 healthy athletes and 46 non-athletes at our university. Skeletal muscle CT values were measured at the following 5 points. A significant relationship was observed between VO2max and both HOMA-R and VFA, but was no significant relationship between skeletal muscle CT value and either HOMA-R or VFA. However, individuals engaged in regular endurance exercise training had higher muscular fat despite being markedly insulin sensitive. Higher muscular fat of long distance runner is considered that does not cause IR.

研究分野：健康科学

キーワード：筋内脂肪 内臓脂肪面積 最大酸素摂取量 インスリン抵抗性 運動習慣 CT値

1. 研究開始当初の背景

近年、生活習慣病の発症基盤として内臓脂肪の過剰蓄積が指摘されている。これは、内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカイン (Adipocytokine) と呼称される生理活性物質が生活習慣病の原因の1つとされているためである。一方、内臓脂肪が少ないにも係わらず欧米人と同じ BMI であっても生活習慣病になる人が多いのも日本人の特徴である。そのため日本人の場合、内臓脂肪量の多寡から生活習慣病の発症を結論付けるには限界がある。そこで、異所性脂肪の1つであり、特に運動器としての骨格筋内の脂肪細胞、すなわち筋内脂肪に着目して検討するものである。

2. 研究の目的

これまでの研究において日本人は欧米人と比較し肥満者が少ないにも関わらず、内臓脂肪が蓄積しやすく生活習慣病の発症率が高いことが知られている。内臓脂肪の過剰蓄積は過食、運動不足といった不適切な生活習慣が関与している。さらに、これらは肝臓、骨格筋など脂肪組織以外の器官にも脂肪 (異所性脂肪) が蓄積する要因となっていることも明らかになりつつある。異所性脂肪の一つである筋内脂肪は骨格筋細胞内・外に存在し、骨格筋細胞内脂肪が多い人ほどインスリン抵抗性と高い関連を示すことが知られている。既に申請者らは、糖代謝異常が疑われる者を対象に脊柱起立筋内脂肪蓄積とインスリン反応との関連性において、Hounsfield unit (HU 値) が低い症例ほど骨格筋の脂肪が傍分泌的に糖の取り込みやインスリン感受性に影響を与えることを示唆してきた。しかし、これまでの多くの研究では糖尿病患者や中高年の肥満者を対象にしたものが多く、若年の健常者においても筋内脂肪とインスリン抵抗性との間に同様な相関があるのか知られていない。また、健常者の運動習慣の有無や内臓脂肪の多寡から生活習慣病の発症

につながる因子は明らかになっていない。そこで今回は、糖尿病、高血圧症、脂質異常症などの罹病歴がない健康な成人男性を対象とした。また、今回の測定では速筋である前脛骨筋や遅筋である大腰筋やヒラメ筋などを CT スキャンし HU 値の多寡から筋内脂肪量を求め、インスリン抵抗性との関係を検討した。さらに、日常の運動習慣の集積指標であり、かつ有酸素性運動の指標である最大酸素摂取量を測定し、日常の有酸素性運動が内臓脂肪や筋内脂肪の蓄積と HOMA-R に及ぼす影響を検討することで、健常者における運動の意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者

被験者は、健康的な成人男性 91 名 (平均年齢 21.3 ± 1.1 歳) であり、その内訳は運動部に所属する 45 名 (運動群) と運動群に所属していない 46 名 (非運動群) とした。

(2) 形態計測及び血圧測定

形態計測は、身長、体重、体脂肪率、Body Mass Index (BMI)、骨格筋量、腹囲であり、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) 測定である。

(3) 血液生化学検査

血液生化学検査の項目は、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、空腹時血糖、空腹時インスリンである。また、インスリン分泌能を示す指標である Homeostatic model assessment beta cell (HOMA-β) とインスリン抵抗性の指標である Homeostasis model assessment ratio (HOMA-R) を求めた。

(4) 腹部 CT 画像の分析

内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area; VFA) 及び腹部の皮下脂肪面積 (Subcutaneous Fat Area; SFA) は CT スキャンより求めた。同様に腹部筋総面積 (Total Abdominal Muscle Area; TAMA)、腹直筋、腹斜筋、腰方形筋、傍脊柱筋、大腰筋の各部位の面積を求めた。VFA と TAMA、腹部総面積、筋肉率との比

をそれぞれ、VFA/TAMA 比、VFA/腹部総面積比、VFA/全身筋肉率比として算出した。

(5) 筋肉内脂肪の評価

脊柱起立筋、大腰筋及び下肢筋群（腓腹筋、ヒラメ筋、前脛骨筋）の脂肪量はこれらの CT 画像から CT 値（HU）を求めた。

(6) 最大酸素摂取量（VO₂max）の測定

VO₂max は、据置型呼吸代謝計測システムによる Breath by breath 法を用いて測定した。また、自転車エルゴメータを用い、漸増負荷法により、絶対値（L・min⁻¹）及びその値を体重で除した相対値（mL・kg⁻¹・min⁻¹）を測定した。測定時の負荷は 50watt よりペダリングを開始し、以後 3 分毎に 25watt ずつ負荷強度を増加して疲労困憊に至るまで測定を行った。

(7) アンケート調査

アンケートは日常生活に関する 3 項目、食習慣に関する 11 項目、運動に関する 2 項目の計 16 項目である。

4. 研究成果

(1) 被験者の形態計測値と異常値出現頻度

今回の被験者は 20 歳から 25 歳（平均年齢は 21.3±1.1 歳）までの 91 名である。内臓脂肪の過剰蓄積の基準である VFA100 cm³以上の者は 16 名であった。インスリン抵抗性を示す HOMA-R の異常値を示した者は 9 名であった。メタボリックシンドローム(MS) 該当者は非運動群で 6 名、運動群では該当する者は確認されなかった。従って、今回のデータは、一部の被験者で異常値が散見されたが、その異常値は非常に軽症であり、91 名のほとんどが健康な成人であることが前提となっている。

(2) VFA と HOMA-R、VO₂max、各筋の CT 値との関連性

VFA と HOMA-R との間に $r=0.435$ ($P<0.001$)の有意な正の相関が観察された。これは、2 型糖尿病患者を対象とした Yatagai

らの報告と同様の結果が得られた。健常者においても糖尿病患者と同様に内臓脂肪が多い者ほど、インスリン抵抗性を呈しやすいことが窺えた。また、今回の様に VFA、HOMA-R の異常者が少ないにも関わらず、有意な相関が見られたことは、僅かな VFA であっても、将来的にインスリン抵抗性、さらには糖尿病に進展させる萌芽があることを示唆するものであると考える。

次に VFA と VO₂max との間に $r=-0.573$ ($P<0.001$)の有意な負の相関が観察された。辻本らや井垣らは、肥満患者を対象とした介入研究において、食習慣と運動習慣の改善指導を実施したところ、VFA の減少、HOMA-R に有意な改善が見られたことを報告している。VO₂max は日常の運動習慣の集積指標であるため、これが高値を示す者ほど運動習慣の頻度が高く、日常の身体活動量の現れと解する。本研究では、辻本らや井垣らの様に介入研究を実施していないため、介入前後の VFA や HOMA-R の変化については確認することができなかった。また、今回は断面調査のため、これらの因果関係については明らかにすることができなかったが、VFA と VO₂max との間に有意な負の相関が確認されたことは、日常の身体活動による内臓脂肪量の減少を示唆するものであると考える。

一方、VFA と各筋の CT 値の相関を見ると、大腰筋において $r=-0.447$ ($P<0.001$)の有意な相関が認められたが（図 1）、脊柱起立筋 ($r=-0.083$)、前脛骨筋 ($r=0.128$)、ヒラメ筋 ($r=0.070$)、腓腹筋 ($r=-0.167$)では顕著な相関が見られなかった。申請者らは、相対的に遅筋線維が多い脊柱起立筋の CT 値に内臓脂肪の多寡が寄与していると報告しているが、本研究では同様な傾向は大腰筋でしか確認できなかった。

また、VFA < 100 cm³と VFA ≥ 100 cm³の 2 群間で各項目を比較したところ、HOMA-R、VO₂max、大腰筋の CT 値、血圧値、体格指

数及び血液生化学検査値において有意差が確認できた。丸山らは、内臓脂肪の増加が生活習慣病発症の関連因子の増加を促進させることを明らかにしており、本研究でも、VFA の多寡が生活習慣病の関連因子に影響を与えることが窺えた。

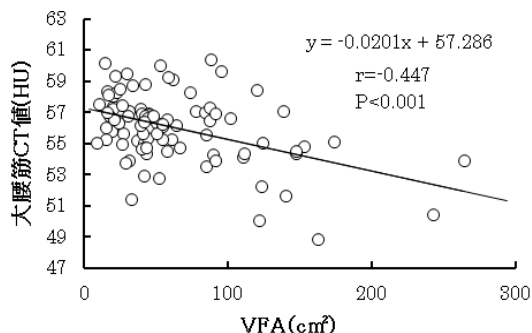


図1 VFA と大腰筋の CT 値との相関関係

(3)VO₂max と HOMA-R, 各筋の CT 値との関連性

VO₂max と HOMA-R との間に $r = -0.308$ ($P < 0.01$)の有意な負の相関が観察された。辻本らや井垣らは、肥満者や糖尿病患者に運動療法の介入研究を実施し、身体活動量とインスリン抵抗性との間に負の相関関係があることを報告している。本研究でも、緩やかではあるが辻本らや井垣らの結果と同様な相関が得られた。今回は介入研究による HOMA-R の変化は確認できていないが、健常者においても日常の運動による有酸素性能力の向上がインスリン抵抗性を軽減させることを示唆するものとする。

また、VO₂max と各筋の CT 値との相関を観察したところ、腓腹筋との間に $r = 0.252$ ($P < 0.05$), 大腰筋との間に $r = 0.234$ ($P < 0.05$)の有意な正の相関が観察された。Yokota らは MS 患者と年齢、性別及び身体活動をマッチングさせた対照群に漸増負荷試験を実施し、有酸素性能力と筋内脂肪量との関係を検討する中で、MS 患者が対照群より筋内脂肪量が多いことや有酸素性能力が低かったことを報告しており、このことは有酸素性能力が高い者ほど筋内脂肪量が少ないことを示し

ている。しかし、Goodpaster らは、持久的トレーニングを積んだ競技選手の遅筋線維の割合が高く、遅筋線維ほど筋内線維の脂肪量が高いことを報告している。そして、インスリン感受性が高いにも関わらず、筋内脂肪量が多いというアスリートパラドックスの存在を報告している。本研究でも、VO₂max と各筋の CT 値の関係に二次回帰曲線を当てはめると、全て上に凸の二次回帰曲線が得られた。今回、トップアスリートを対象とはしていないが、持久的能力が劣る者ほど CT 値が低く、持久的能力が勝った者でも CT 値が低いというアスリートパラドックスと同様の傾向が確認できた。

(4)各筋の CT 値と HOMA-R との関連性

各筋の CT 値は、遅筋群の大腰筋で 56.1 ± 2.2 HU, 脊柱起立筋で 56.2 ± 2.3 HU, ヒラメ筋では 53.1 ± 3.5 HU, 速筋群の前脛骨筋では 64.1 ± 4.5 HU であった。筋内脂肪の含有量は、速筋線維よりも遅筋線維の方が高いことが知られており、本研究の筋群でも同様のことが確認できた。既に申請者らは脊柱起立筋の CT 値が低いほどインスリン抵抗性が高いことが観察されたことを報告している。本研究では、申請者らと同様の方法で各筋の CT 値と HOMA-R との関係を検討すると、遅筋である大腰筋の CT 値との間に $r = -0.306$ ($P < 0.01$)の有意な相関が確認されたが、その他の筋で CT 値と HOMA-R との間に相関が認められなかった。その理由として、申請者らは糖代謝異常が疑われている者を対象としているが、本研究では健常者を対象としたためであるとする。今回、HOMA-R の異常値を示す者が 9 名と少なく、大腰筋の CT 値と HOMA-R との相関が緩やかではあるものの、筋内脂肪がインスリン抵抗性に及ぼす影響があることが窺えたことは興味深い。

以上のことから、健常者においても内臓脂肪が蓄積した場合にはインスリン抵抗性の

萌芽が見られたこと、さらに内臓脂肪量の多い者ほど生活習慣病発症の関連因子に影響を与えることが窺えた。加えて、異所性脂肪の一つである筋内脂肪とインスリン抵抗性の指標である HOMA-R との関係において、大腰筋で有意な相関が確認されたことは、筋内脂肪を生活習慣病の促進因子として検討する際、大腰筋が有力な候補であることが窺えた。

< 引用文献 >

小宮秀明ら：脊柱起立筋内脂肪蓄積と糖負荷試験のインスリン反応との関連性。肥満研究 1999, 5(3) : 47-52.

辻本健彦ら：肥満男性における生活習慣介入に伴う低強度身体活動時間の増加はインスリン抵抗性を改善させる。体力科学 2014, 63(4) : 415-423.

井垣誠ら：運動療法の頻度は肥満を持つ生活習慣病患者のインスリン抵抗性改善効果に影響する。理学療法科学 2014, 9(2) : 301-307.

丸山美江ら：内臓脂肪変化量に対する各種生活習慣病関連因子変化量の関係についての検討。人間ドッグ 2010, 25(4) : 638-643.

Yokota T, et.al., : Lower aerobic capacity was associated with abnormal intramuscular energetics in patients with metabolic syndrome. Hypertension Research 2011, 34 : 1029-1034.

Goodpaster BH, et.al., : Skeletal muscle lipid content and insulin resistance : Evidence for a paradox in endurance-trained athletes. Jclin Endocrinol Metab 2001, 86(12) : 5755-5761.

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

小宮秀明、内臓脂肪及び筋内脂肪の蓄積がインスリン抵抗性に及ぼす影響、第24回日

本運動生理学会 2016年7月23日、熊本大学(熊本県・熊本市)
〔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

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小宮秀明(KOMIYA HIDEAKI)
宇都宮大学・教育学部・教授
研究者番号：30186811

(2)研究分担者

なし()

研究者番号：

(3)連携研究者

森豊(MORI YUTAKA)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：30220031

黒川修行(KUROKAWA NAOYUKI)
宮城教育大学・教育学部・准教授
研究者番号：30431505

(4)研究協力者

なし()