

令和元年6月10日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09057

研究課題名(和文)メタボリック症候群における新指標を用いた高リスク非アルコール性脂肪性肝疾患の抽出

研究課題名(英文)Extraction of the high risk individuals of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome using the new index.

研究代表者

曽我部 正弘 (SOGABE, Masahiro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任講師

研究者番号：60732790

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：質的内臓脂肪評価とメタボローム解析を用いて健診におけるより高リスクな非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)を伴うメタボリック症候群(metabolic syndrome; MS)該当者を抽出することを目指した。同じMS該当者でも内臓型は皮下型に比べ、肝酵素上昇例やNAFLD症例が多いことが明らかとなった。肝酵素上昇を伴うNAFLD症例では全脂肪面積やインスリン抵抗性・肝線維化・炎症に関するマーカーに加え、ニコチンアミドなどのいくつかの代謝関連物質が重要である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボリック症候群(MS)は生活習慣病を合併するだけでなく、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の発症との関連も指摘されるようになり、MS該当者における適切な指導や経過観察は重要な課題となっている。しかし、MS該当者は予備群を含めると約2000万人であり全員に保健指導などを行うことは現実的に不可能である。そこで今回我々はMS該当者において、いくつかのNAFLDとの関連項目・物質を見出し、これらの成果を健診に加味することでMS該当者における高リスクなNAFLD症例を抽出できうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：e aimed to extract of the high risk individuals of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in metabolic syndrome (MS) using quality of internal fat and metabolomics analysis. We found that the frequency of cases with ALT elevation and NAFLD in visceral type MS was significantly higher than that in subcutaneous type MS. We showed that NAFLD with ALT elevation might be associated with total fat area, several markers of insulin resistance, liver fibrosis, inflammatory, and several metabolites such as nicotinamide.

研究分野：消化器内科学

キーワード：メタボリック症候群 非アルコール性脂肪性肝疾患 メタボローム解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では、肥満を背景に食習慣や生活様式の欧米化に伴う生活習慣病を合併したメタボリック症候群 (metabolic syndrome; MS) が増加し、予備群を含めると約2,000万人となり健康対策上の大きな課題となっている。MSは高血圧、脂質異常、耐糖能異常を合併し、心血管系疾患発症のリスクを高めるだけでなく、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) をはじめとする消化器疾患発症にも関与することが明らかになりつつあるが、NAFLD推定患者数は約800~1,000万人と莫大な人数であり、非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) や肝硬変に伸展する可能性の高いNAFLD症例の抽出が求められている。健診においてはMS該当者やNAFLD症例に対して保健指導を行うことは望ましいが、対象者が莫大であるのに加え限られたスタッフで対応することから全員に行うことは現実的には困難であり、NAFLDのリスク評価と保健指導・経過観察・治療対象者の絞り込みが望まれている。肥満と消化器疾患に関する報告は多数行われてきたが、最近では質的肥満についても議論され、内臓脂肪の質的違いにより消化器疾患などの罹患率や発症様式が異なる可能性が指摘されるようになってきた。申請者は、MS該当者の質的内臓脂肪の違い、即ち、MS内臓脂肪優位型 (内臓型) とMS皮下脂肪優位型 (皮下型) との違いに着目し、同じMS該当者でも内臓型の方が肝酵素上昇を伴う高リスクなNAFLDの合併が高いことを報告してきたが、どちらの型にも肝酵素上昇を伴う症例と肝酵素上昇を伴わない症例があり、NAFLDのリスク判定は困難である。そこで本研究では申請者らがこれまでに行ってきた研究成果をもとに質的内臓脂肪と網羅的に代謝産物を解析するメタボロミクスに着目し、MS該当者を抽出するだけでなく、MS該当者を質的内臓脂肪から内臓型と皮下型に区別し、NAFLDに関するメタボローム解析の結果を加味することで健診におけるより高リスクなNAFLDを伴うMS該当者を抽出することを目指した。

2. 研究の目的

- (1) MS該当者を質的内臓脂肪の違いによるMS内臓脂肪優位型 (内臓型) とMS皮下脂肪皮下型 (皮下型) の特徴を明らかにしたうえで、それぞれのタイプの肝酵素上昇を伴うNAFLD症例と肝酵素上昇を伴わないNAFLD症例を抽出し比較検討する。
- (2) 代謝物質を網羅的に解析することのできるメタボローム解析を用いてMS該当者ならびに内臓型と皮下型における危険度の高いNAFLDに関連するマッピングパターンや代謝物質の同定を試みる。
- (3) 内臓型と皮下型で明らかな有意差が認められない場合にはMS該当者NAFLD症例におけるメタボローム解析を追加検討する。

3. 研究の方法

- (1) 健康診断受診者に対して、問診、身体計測、血液検査、腹部超音波検査を行い、メタボリック症候群診断基準を満たしたMS該当者およびNAFLD症例を抽出する。
- (2) 腹部超音波検査・DUALインピーダンスなどを用い質的内臓脂肪の診断を行い、MS該当者を内臓型と皮下型の2群に分け消化器症状、生活習慣、血液データなどの臨床データを比較検討する。
- (3) NAFLDを伴うMS該当者を内臓型と皮下型の2群に分け、消化器症状、生活習慣、血液データなどの臨床データを比較検討する。
- (4) MS該当者における内臓型と皮下型の2群を肝酵素上昇を伴うNAFLD症例と肝酵素上昇を伴わないNAFLD症例に分け、各群の消化器症状、生活習慣、血液データなどの臨床データを比較検討する。

- (5)MS該当者における内臓型と皮下型における肝酵素上昇を伴うNAFLDに関連したメタボロミクスによるマッピングパターンや代謝物質の同定を試みる。
- (6)内臓型と皮下型における肝酵素上昇を伴うNAFLDに関連する有意なメタボロミクスの結果が得られない場合にはMS該当者NAFLD症例におけるメタボローム解析を追加検討する。

4 . 研究成果

- (1) 本研究対象者の除外基準を満たさないMS該当者を抽出し、内臓型と皮下型に分け、その臨床的背景を比較した。内臓型は皮下型に比べ、肝酵素上昇例やNAFLD罹患率などが有意に多いことが明らかとなった。
- (2) さらに内臓型と皮下型の2群をそれぞれ肝酵素上昇を伴うNAFLD症例と肝酵素上昇を伴わないNAFLD症例に分類し、各群の臨床データを比較したところ前者では内臓脂肪面積に加え全脂肪面積やインスリン抵抗性・肝線維化に関するマーカーなどが、後者では脂質に加えインスリン抵抗性・肝線維化・炎症に関するマーカーなどが異なる傾向を示したが、メタボローム解析においては有意差が認められなかった。
- (3) MS該当者を肝酵素上昇を伴うNAFLD症例と肝酵素上昇を伴わないNAFLD症例に分け比較したところニコチンアミドなどのいくつかの代謝関連物質において異なる傾向を示した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Sogabe M, Okahisa T, Nakasono M, Fukuno H, Miyamoto Y, Okada Y, Okazaki J, Miyoshi J, Tomonari T, Taniguchi T, Goji T, Kitamura S, Miyamoto H, Muguruma N, Takayama T. The differing influence of several factors on the development of fatty liver with elevation of liver enzymes between genders with metabolic syndrome: A cross-sectional study. PLoS One. (査読有) 2017;12:e0177925. doi: 10.1371/journal.pone.0177925.

Sogabe M, Okahisa T, Kimura T, Okamoto K, Miyamoto H, Muguruma N, Takayama T. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease. Clin J Gastroenterol. (査読有) 2016;9:191-202. doi: 10.1007/s12328-016-0668-1.

〔学会発表〕(計1件)

Sogabe M, Okahisa T, Nakagawa N, Murayama N, Takehara M, Kagemoto K, Takaoka Y, Tomonari T, Taniguchi T, Kimura T, Muguruma N, Takayama T. Influence of Lifestyle and Lifestyle-Related Disease on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japanese with Metabolic Syndrome. Digestive Disease Week 2016. May 21-24, 2016. San Diego (USA).

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：岡久 稔也

ローマ字氏名：(OKAHISA, Toshiya)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院医歯薬学研究部(医学域)

職名：特任教授

研究者番号(8桁): 60304515

研究分担者氏名：中川 忠彦

ローマ字氏名：(NAKAGAWA, Tadahiko)

所属研究機関名：島根県立大学

部局名：看護栄養学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 40634275

(2) 研究協力者

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。