

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01868

研究課題名(和文) 痩せた女性の糖負荷後高血糖の原因探索とその臨床応用

研究課題名(英文) Characteristics of Glucose Metabolism in Underweight Japanese Women.

研究代表者

佐藤 淳子 (SATO, JUNKO)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：10529837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：BMI18.5kg/m²未満のやせた女性における身体的・代謝的特徴を調査したところ、50～65歳の痩せた閉経後女性のうち約37%に耐糖能異常を確認し、20代の若い痩せた女性や正常体重者と比較して高い結果であった。やせた閉経後女性で糖負荷後の血糖値が高い人は、インスリン分泌が低いこと、除脂肪体重(全身の筋肉の量を反映)が少ない、筋細胞内に脂肪が蓄積していることが明らかになった。また、ダブルトレーサー法での糖負荷試験の結果、痩せた閉経後女性の高血糖の主因は末梢での糖消失率の低下であり、標準体重者や肥満者とは病態が全く異なることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、女性の「痩せ」が世界的に問題であり、特に日本人女性の8人に1人、20代女性の5人に1人以上が「痩せ」と判定され先進国の中で最も痩せ傾向が進んでいる国である。「痩せていれば健康」ということはなく、痩せた女性は太った女性と同様に糖尿病の発症リスクが高いことが報告されており、本研究においても、やせた閉経後女性の約3割に耐糖能異常が確認され、骨格筋量の減少が関連していることを明らかにした。「痩せた女性」にフォーカスを当てた包括的研究は世界的にも例が無く、わが国だけでなく、世界に向けて「痩せのリスクの重要性」を示すことのできる大変貴重なデータになったと考える。

研究成果の概要(英文)：Postmenopausal underweight women (50-65years old, below BMI18.5kg/m²) had more impaired glucose tolerance (about 37%) than young underweight women. In postmenopausal underweight women, the degree of glucose tolerance impairment was associated with decreased lean body mass, increased IMCL accumulation, and impaired insulin secretion. To clarify the cause of hyperglycemia in underweight women with IGT, we recruited postmenopausal underweight women with NGT and IGT. Glucose kinetics was assessed by oral glucose tolerance test (OGTT) with double tracer (U-[13C]-glucose orally and 6, 6-[2H2]-glucose intravenously). The study suggested that main cause of hyperglycemia was totally different from that of the normal and overweight people, decreased rate of glucose disappearance (RD).

研究分野：糖尿病内分泌学

キーワード：痩せ 女性 糖代謝異常 閉経 骨格筋量 糖消失率

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、女性の「痩せ(体格指数:18.5kg/m²未満)」が世界的に問題となっており、特に我が国は、8人に1人、20代女性の5人に1人以上が「痩せ」と判定されており、先進国の中で最も女性の痩せ傾向が進んでいる国の一つである。「痩せていれば健康」ということはなく、痩せた女性は太った女性と同様に糖尿病の発症リスクが高いことが報告されている。しかし、なぜ痩せた女性の糖尿病発症リスクが高いのか、なぜ痩せた女性は糖尿病になりやすいのかについては全く検討されておらず、詳細なメカニズムが明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では、まず痩せた女性に実際に耐糖能異常があるのか、またどのような特徴を持つ人に耐糖能異常が起こりやすいのかを探索的に明らかにする。その後、なぜ痩せた女性に耐糖能異常(食後高血糖)が起こるかの原因を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

痩せた(BMI16.0-18.5kg/m²未満)20代の若年女性31名と50~65歳までの痩せた閉経後女性30名を対象とした。また、標準体重(BMI18.5-23.0kg/m²未満)の若年女性13名、閉経後女性10名を比較対象とし、計88名を本研究の対象とした。対象者に、75g経口糖負荷試験、二重エネルギーエックス線吸収測定法(DXA法)による体組成測定、酸素摂取量や筋力といった体力測定、プロトンMRS法による異所性脂肪(肝細胞内脂質、骨格筋細胞内脂質)活動量計の装着による身体活動量や3日間の食事記録による食事組成などを、代謝的特徴、身体的特徴を網羅的に測定した。若年女性に関しては、ホルモン動態が安定する卵胞期初期(月経3~7日)で~の測定を実施した。

また、上記の痩せた閉経後女性のうち、耐糖能異常をきたしていた9名と正常耐糖能者4名を対象として、2種類の安定同位体を用いた経口糖負荷試験(ダブルトレーサー試験)にて、糖摂取後の糖代謝動態を測定した。経口糖負荷後の内因性糖産生、経口摂取された糖の出現率、糖消失率をそれぞれ算出し、痩せた閉経後女性における食後高血糖の原因臓器を探索した。

4. 研究成果

痩せた閉経後女性では、75g経口糖負荷2時間後に血糖値が140mg/dL以上となる耐糖能異常(食後高血糖)を来す人が37%に確認されたが、痩せた若年女性では13%であった。中高年女性における耐糖能異常の割合は17%程度であることが報告されていることから、やせた閉経後女性において耐糖能異常者が高い割合であることが明らかになった。さらに、痩せた閉経後女性で、高血糖をきたす因子を探索したところ、食後2時間血糖値が高い人は、インスリン分泌が低いことに加え、除脂肪体重(全身の筋肉の量を反映)が少ない、骨格筋細胞内脂質が蓄積していることが明らかになった(Someya et al, Journal of the Endocrine Society 2018)。

次に、痩せた閉経後女性のうち、耐糖能異常(食後高血糖)者9名と、正常耐糖能者4名にダブルトレーサー法による糖負荷試験を実施した結果、耐糖能異常者では正常耐糖能者

と比較し、糖負荷後 2 時間の糖消失率の曲線下面積が有意に低値であり、実際に糖消失量（主に骨格筋糖取り込みを反映）に算出すると、糖負荷後 2 時間で約 18g の糖消失量が少ないことが明らかになった。これは、痩せた閉経後女性の糖負荷後高血糖の主因は末梢による糖消失率の低下であり、標準体重者や肥満者とは病態が全く異なることが示唆された。

「痩せた女性」にフォーカスを当てた包括的研究は世界的にも例が無く、わが国だけでなく、世界に向けて“ 痩せのリスクの重要性 ”を示すことのできる大変貴重なデータになったと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuki Someya, Yoshifumi Tamura, Ruriko Suzuki, Hideyoshi Kaga, Satoshi Kadowaki, Daisuke Sugimoto, Saori Kakehi, Takashi Funayama, Yasuhiko Furukawa, Kageumi Takeno, Junko Sato, Akio Kanazawa, Ryuzo Kawamori, Hirotaka Watada	4. 巻 2(3)
2. 論文標題 Characteristics of Glucose Metabolism in Underweight Japanese Women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 279-289
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1210/js.2017-00418	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鈴木瑠璃子
2. 発表標題 やせた閉経後女性のIGTの病態解析
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 RURIKO SUZUKI, YOSHIFUMI TAMURA, YUKI SOMEYA, HIDEYOSHI KAGA, DAISUKE SUGIMOTO, SATOSHI KADOWAKI, SAORI KAKEHI, KAGEUMI TAKENO, TAKASHI FUNAYAMA, YASUHIKO FURUKAWA, JUNKO SATO, RYUZO KAWAMORI and HIROTAKA WATADA
2. 発表標題 Cause of Hyperglycemia in Postmenopausal Underweight Women with Impaired Glucose Tolerance
3. 学会等名 80 the Scientific Session of American Diabetes Association（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田村 好史 (Tamura Yoshifumi) (80420834)	順天堂大学・国際教養学部・教授 (32620)	
研究分担者	染谷 由希 (Someya Yuki) (10597090)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教 (32620)	
研究協力者	鈴木 瑠璃子 (Suzuki Ruriko)	順天堂大学・医学系研究科 (32620)	