

平成 21 年 5 月 7 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18500556

研究課題名(和文) 生活習慣病予防のための食事、運動指導の具体的効果の解明とその科学的根拠の確立

研究課題名(英文) Effect of diet and exercise education on prevention of life style-related disease

研究代表者 田中 逸

(TANAKA YASUSI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：40276499

研究成果の概要：経口ブドウ糖負荷を併用したグルコースクランプ法、¹H-MRS による脂肪肝定量評価法、上下腹部 CT スキャンによる全腹腔内臓脂肪体積評価法を用いて、メタボリックシンドロームを呈する肥満例への 25～28 kcal の食事指導と 150～170 の運動指導の効果を検討すると、内臓脂肪量が増加する前に脂肪肝が減少すること、その時点で脂肪細胞由来の液性因子には有意な変動がないこと、脂肪肝が減少すれば有意な内臓脂肪減少がなくても肝臓のインスリン抵抗性は著明に改善することが明らかになった。従って、生活習慣改善の直接的な効果は脂肪肝減少にあり、それは現体重の 3～6% 程度の体重減少をもたらす食事と運動の指導でも効果があると考えられ、今後は脂肪肝減少に焦点を当てた生活指導の方法確立が必要と思われる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,000,000	0	2,000,000
2007 年度	800,000	240,000	1,040,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	480,000	4,080,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：①内科、②糖尿病、③生活習慣病、④栄養学、⑤運動指導

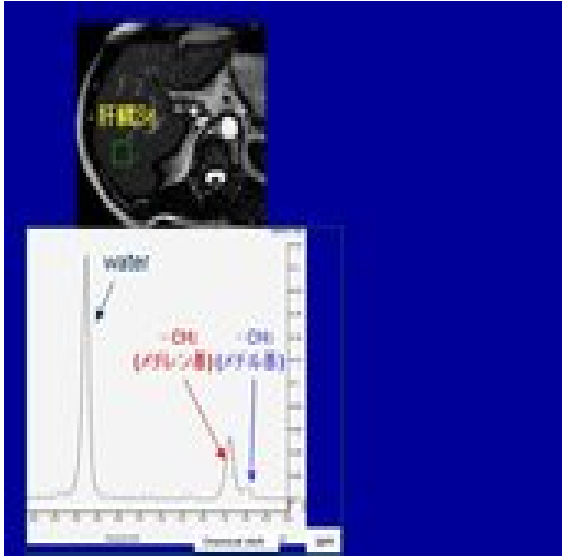
1. 研究開始当初の背景

(1) 内臓脂肪過剰蓄積は脂肪肝と密接に関連して生活習慣病発症に関与すると推測されており、生活習慣改善指導が重要である。しかし食事、運動指導が生体内に及ぼす具体的な代謝効果、それを踏まえた生活指導の目標とその科学的根拠は明らかではない。また食事や運動の条件が同じでも、内臓脂肪や脂肪

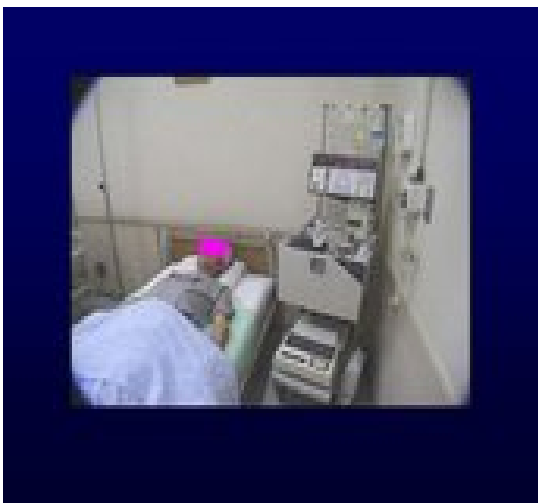
肝をきたしてメタボリックシンドロームに陥りやすい遺伝的因子についても明らかではない。

(2) 我々はこれまでに ¹H-MRS による脂肪肝定量評価法を開発した(図)。本法は肝臓 S6 領域に MRI の関心領域を設定し、肝細胞内中性脂肪分子の脂肪酸に含まれる水素原子の核

磁気共鳴スペクトルを捉えて、水分子の水素原子のスペクトルを標準物質として水分子に対する相対的な中性脂肪分子数を定量評価する方法である。図は水分子と脂肪酸分子中のメチレン基、メチル基の水素原子のスペクトルを捉えており、メチレン基と水分子のスペクトル下面積の比率を専用ソフトで算出して、肝脂肪量（%で表示）として求めている。



さらに我々は人工膵臓を用いた経口ブドウ糖負荷併用グルコースクランプ検査による肝と筋肉の臓器別インスリン感受性測定法（クランプ OGL 法、図）、全ゲノムワイドの大規模遺伝子多型解析法も開発してきた。



(3) さらに現在、上・下腹部 CT による全腹腔領域の内臓脂肪総体積測定法のシステム開発を開始している。

2. 研究の目的

本研究ではこれらの評価法を確立した上で、内臓脂肪と脂肪肝の関連性、これらが肝のインスリン抵抗性を惹起させて2型糖尿病と動脈硬化症を発症させるメカニズム、脂肪蓄積やインスリン抵抗性に関わる遺伝因子の大規模解析、食事療法と運動療法の代謝的効果を解明し、これらの結果を踏まえた食事、運動指導の具体的目標の設定とその科学的根拠の確立を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 肝臓上縁からダグラス窩まで腹腔全域の低線量 CT スキャン（0.5 mm 厚で約 800 スライス）の画像情報から腹部全域の内臓脂肪と皮下脂肪の総体積を自動計測するソフトを制作し、180 例を対象に臍部 CT による平面的な内臓脂肪面積の評価法との比較検討を行う。

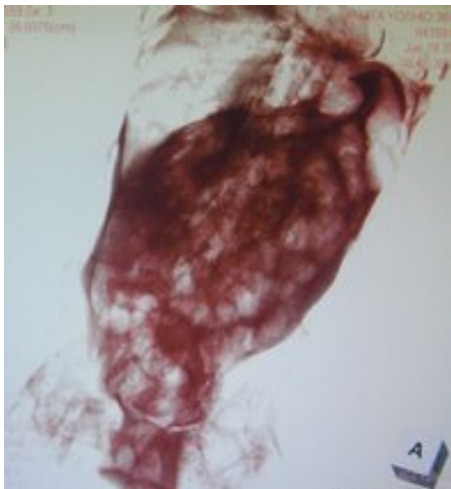
(2) 軽症 2 型糖尿病患者（薬剤未使用）20 例を対象として 2 週間の教育入院、及び BMI 30 以上の耐糖能異常とメタボリックシンドロームを呈する 20 例を対象として 12 週間の外来での生活指導を行い、食事、運動指導の効果をクランプ OGL 法によるインスリン抵抗性、¹H-MRS による脂肪肝定量評価、上下腹部 CT による内臓脂肪総体積、2 重 X 線透過法（DEXA 法）による体脂肪測定、75g ブドウ糖負荷試験による耐糖能の面から評価する。

(3) 非肥満健康常者、肥満メタボリックシンドローム例、2 型糖尿病例の合計 200 例を対象として、全ゲノムワイド解析による内臓脂肪蓄積と脂肪肝形成に関わる新規遺伝子多型の大規模探索を行う。

4. 研究成果

(1) 図に開発したソフトによる全腹腔の冠状断、矢状断、及び内臓脂肪の 3 時限構成画像を示す（黒い部分が内臓脂肪）。臍部で計測した内臓脂肪面積と上下腹部 CT による全腹腔内臓脂肪総体積との相関係数は 0.9 以上と良好な相関関係であったが、BMI が 25 以上の肥満者に限定すると、相関係数は 0.7 程度にまで低下した。また、内臓脂肪面積が最大となる位置は臍部ではなく、さらに 1~1.5 椎体上方であること、肥満の程度によりその位置は異なることが明らかと

なった。これらの結果は同一症例の経時的な内臓脂肪の変動を評価するには臍部の平面CTでは不正確であることが示唆された。



(2) 2週間の教育入院例に対して25 kcal/kgの食事指導と日常生活に150 kcalを上乗せした運動指導を行い、体重は平均3%の減少を認めたが、内臓脂肪堆積には有意な減少を認めず、アディポネクチンや遊離脂肪酸、レプチンなど脂肪細胞由来の液性因子も有意な変動を示さない一方、脂肪肝は平均25%減少し、肝のインスリンによる糖取り込み能は明らかに改善した。さらに、12週間の外来指導では体重は平均6%、内臓脂肪体積は平均15%減少したが、アディポネクチンと遊離脂肪酸には有意な変動は認めなかった。一方、脂肪肝は平均40%の減少を示し、肝のインスリンによる糖取り込み能は約2倍に上昇した。

(3) 健常者、メタボリックシンドローム例、2型糖尿病例の計1000例のDNA抽出を終了した。現在、メタボリックシンドロームのインスリン抵抗性に関する新規遺伝子多型について一次スクリーニングを継続中である。

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3件)

(1) Tamura Y (1 番目), Tanaka Y (10 番目), Kawamori R (11 番目), 他 8 名, Short-term effects of dietary fat on intramyocellular lipid in sprinters and endurance runners. (査読有), *Metabolism* 57: 373-379, 2008

(2) Tamura Y (1 番目), Tanaka Y (7 番目), Kawamori R (8 番目), 他 5 名, Effects of Metformin on peripheral insulin sensitivity and intracellular lipid contents in muscle and liver of overweight Japanese subjects. (査読有) *Diabetes Obes Metab* 10: 733-738, 2008

(3) Tamura Y (2 番目), Tanaka Y (12 番目), Kawamori R (13 番目), 他 10 名, Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular triglycerides and glucose metabolism in obese subjects. (査読有) *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3326-3329, 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 逸 (TANAKA YASUSI)
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

なし

(3) 連携研究者

内野 泰 (UCHINO HIROSHI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：60338332

田村好史 (TAMURA YOSHIHUMI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：80420834

河盛隆造 (KAWAMORI RYUZOU)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：00116021

前田士郎 (MAEDA SHIROU)
独立行政法人理化学研究所・チームリーダー
研究者番号：50314159

内藤 久士 (NAITOU HISASHI)
順天堂大学・スポーツ健康科学部・准教授
研究者番号：70188861

形本 静夫 (KATAMOTO SHIZUO)
順天堂大学・スポーツ健康科学部・教授
研究者番号：50053343