

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03196

研究課題名（和文）脂肪負荷感受性の臨床的意義とメカニズムの探索

研究課題名（英文）Clinical significance and mechanism of fat load susceptibility

研究代表者

田村 好史（Tamura, Yoshifumi）

順天堂大学・国際教養学部・教授

研究者番号：80420834

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪負荷後の異所性脂肪蓄積やインスリン感受性の低下のしやすさの個人差を脂肪負荷感受性と定義し、その意義などを検証した。20歳～29歳の非肥満若年健康日本人男性を対象として6日間の高脂肪食負荷を行った。骨格筋細胞内脂質と肝内脂質それぞれ47%と200%増加した。一方、肝臓と筋肉のインスリン感受性は、それぞれ8%と4%の減少を認めた。空腹時遊離脂肪酸は43%、総ケトン体レベルは53%それぞれ減少し、睡眠中のグルコース酸化は増加した。このように高脂肪食は異所性脂肪の蓄積と軽度のインスリン感受性の低下をもたらすが、糖質利用はむしろ高まること、これらの変化には大きな個人差があることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アジア人では非肥満者でも糖尿病やメタボリックシンドロームになりやすいが、その原因は不明の部分が多く残している。本研究では、脂肪負荷後の異所性脂肪蓄積やインスリン感受性の低下のしやすさを脂肪負荷感受性と定義し、その個人差や意義などを検証した。今回の結果から、高脂肪食負荷後の変化には大きな個人差があることが明らかとなった。これらのことから、脂肪負荷感受性の個人差を念頭に置いた個別性のある代謝疾患の予防法の開発へ応用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We defined individual differences in the susceptibility to ectopic fat accumulation and insulin sensitivity after fat loading as fat loading sensitivity, and verified their significance. A 6-day high-fat diet was performed on non-obese young healthy Japanese men aged 20 to 29 years. Skeletal muscle intracellular lipids and hepatic lipids increased by 47% and 200%, respectively. On the other hand, liver and muscle insulin sensitivity decreased by 8% and 4%, respectively. Fasting free fatty acids decreased by 43%, total ketone body levels decreased by 53%, and glucose oxidation during sleep increased. Thus, it was revealed that a high-fat diet results in ectopic fat accumulation and a slight decrease in insulin sensitivity, but rather increases glucose utilization, and there are large individual differences in these changes.

研究分野：代謝内分泌学

キーワード：インスリン抵抗性 異所性脂肪 高脂肪食 脂肪肝 脂肪筋 メタボリックシンドローム 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

近年、日本における糖尿病や動脈硬化症の患者数の増加は著しく、早急にその予防を考える必要がある。肥満によりもたらされる「インスリン抵抗性」は、2型糖尿病の重要な発症因子であるだけでなく、メタボリックシンドロームの上流に位置していると考えられ、動脈硬化症進展の根本的原因として認識されてきた。しかしながら、糖尿病患者の平均 BMI は 23 kg/m^2 と正常レベルであること、心血管系イベントによる死亡は非肥満患者 ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) が全体の約 80% を占めていることが明らかとなっており、日本人を含むアジア人の糖尿病や動脈硬化症の病態を考える上で、「非肥満者のインスリン抵抗性」の意義やメカニズムの解明が必要である。

この点に関して、申請者らは、「非肥満者におけるインスリン抵抗性のメカニズム解明」をテーマとして研究を進めてきたが、その結果、非肥満者でも肝臓や骨格筋にインスリン抵抗性が生じることがあり、その病態に高脂肪食による異所性脂肪蓄積(脂肪肝、脂肪筋)が重要な役割を果たす可能性が明らかとなった。具体的には、3日間の高脂肪食により、平均で脂肪筋は 30% 増加し、筋インスリン感受性は 7% 低下するが、その変化は極めて個人差が大きいことを明らかとした。そこで、申請者らは高脂肪食により容易に脂肪筋になり筋インスリン感受性が低下する体質を骨格筋の「脂肪負荷感受性が高い (“fat-sensitive”）」と定義し、非肥満者における代謝障害になりやすい体質の一つであると考えた。

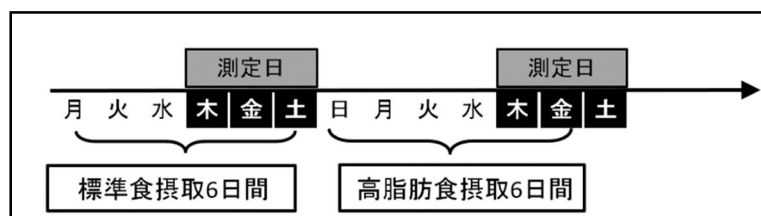
しかしながら、前述の高脂肪食は僅か 3 日間のみであることや、低炭水化物として高カロリー食でないこと、また、肝臓に対してどのように影響を与えているのか、など、不明な点を多く残している。

2. 研究の目的

本研究では、6 日間の高カロリー-高脂肪食 (HCHFD) が異所性脂肪やインスリン抵抗性などの全身の代謝にどのような影響を与えるかを明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

対象を 20 歳 ~ 29 歳の BMI: 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満の非肥満若年健常日本人男性 21 名とした。同意が取得された被験者を登録し、採血、採尿などのスクリーニング検査、身体所見の測定、一般的な臨床背景因子、家族歴、運動習慣を詳細に聴取する。その後、体重が維持できる普通食 (Protein 17.5%、Fat 25%、carb 57.5%) を開始し、以後過度の運動(ジョギング、筋力トレーニング等)を避けてもらい研究終了までライフコーダーにより身体活動量が一定 ($\pm 10\%$) となるように生活させる他、持続的血糖モニタリング (CGM) を装着した。その後、被験者には 6 日間の標準食摂取とそれに引き続き 6 日間の高カロリー-高脂肪食 (普通食にそのカ



ロリーの 50% に当たるクリーム化した脂肪 (オフトクリーム®) を上乗せ) を摂取させ、それぞれの食事開始後の木曜日から土曜日まで以下の通りのスケジ

ジュールで3日間連続の測定を行った。木曜日の12時に来院させ、¹H-MRS法による脂肪肝・脂肪筋の定量、MRIによる腹部内臓脂肪、皮下脂肪量の測定、インピーダンス法、DXA法による体組成の測定を行った。その後、16時よりヒューマンカロリーメーターへ入室し、夕食時DIT(食事誘発性熱産生)と睡眠時RQの測定を行った。翌朝の金曜日8時に安静時基礎代謝測定後、ヒューマンカロリーメーターから退室し、3時間の食事負荷試験を施行した。翌日の土曜日に再度来院させ、骨格筋のバイオプシー後に安定同位体を用いた9時間の2ステップ高インスリン正常血糖クランプを施行し、肝臓・骨格筋のインスリン感受性ととも肝インスリンクリアランスを評価した。

4. 研究成果

非肥満の日本人健康男性の6日間のHCHFDは、体重を0.7%、前脛骨筋とヒラメ筋の骨格筋細胞内脂質を47%と31%、肝細胞内脂質を200%増加させた。さらに、高インスリン正常血糖クランプでは、インスリンクリアランスが6%減少し、肝臓と筋肉のインスリン感受性がそれぞれ4~5%減少したことが示された。しかし、肝臓と筋肉のインスリン感受性の低下は、高インスリン血症中のインスリンクリアランスの低下と内因性インスリン分泌の増加によるインスリン濃度の上昇によって完全に代償された。さらに、HCHFDの後に、空腹時血糖値、肝糖産生、睡眠時呼吸商(RQ)の増加と遊離脂肪酸の減少が観察された。食事負荷試験において初期インスリン分泌は増加したが、総インスリン分泌は減少した。腸内細菌叢の組成は、インスリンクリアランスおよび筋インスリン感受性の変化と関連していた。

本研究により、東アジア人に対する短期間のHCHFDの効果が初めて明らかとなった。過去の研究ではCaucasianや南アジア人に対する効果を見た研究しかなかったが、それらの結果は人種によって異なっていた。例えば、Caucasianではインスリン感受性は変化しない報告が多く、南アジア人ではインスリンクリアランスが増加し、インスリン感受性が低下する。これに対して、東アジア人では短期間のHCHFDはインスリンクリアランスを低下させた。この変化は低下したインスリン感受性を代償する作用としては好ましいが、インスリンクリアランスの低下は肥満やインスリン抵抗性を二次的に惹起させることが示唆されている。したがって、東アジア人におけるこのような代謝的な変化は、その後のインスリン抵抗性が発生しやすくなる初期変化なのかもしれない。

6日間のHCHFDにより生じた代謝変化には大きな個人差を認めた。その規定因子については明らかではないが、その一部には腸内細菌叢が関与している可能性がある。これ以外にも、様々な因子が、脂肪負荷感受性に関与する可能性があり、今後の検討が必要である。

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Ruriko, Tamura Yoshifumi, Takeno Kageumi, Kakehi Saori, Funayama Takashi, Furukawa Yasuhiko, Kaga Hideyoshi, Sugimoto Daisuke, Kadowaki Satoshi, Someya Yuki, Kanazawa Akio, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Three days of a eucaloric, low-carbohydrate/high-fat diet increases insulin clearance in healthy non-obese Japanese men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-40498-6	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 田村好史
2. 発表標題 異所性脂肪蓄積・糖代謝と運動療法との関連.
3. 学会等名 第12回運動循環器病学研究会, 東京都(日本), 2019.2.2. 口演. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kadowaki S, Tamura Y, Sugimoto D, Someya Y, Kaga H, Suzuki R, Kakehi S, Yamasaki N, Sato M, Kanazawa A, Kawamori R, Watada H.
2. 発表標題 Higher relative abundance of bacteroidetes in gut microbiota is associated with decreased insulin clearance and insulin sensitivity after a short-term high-calorie, high-fat diet in healthy men.
3. 学会等名 80th American Diabetes Association, Chicago (USA), 2020.6.12-16. (Poster, Virtual meeting). (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sugimoto D, Tamura Y, Kadowaki S, Someya Y, Kaga H, Suzuki R, Kakehi S, Yamasaki N, Sato M, Kanazawa A, Kawamori R, Watada H.
2. 発表標題 Short-term overfeeding with dairy fat impairs insulin sensitivity in muscle and liver but increases adipose tissue insulin sensitivity and suppresses postprandial glucose rise in healthy nonobese men.
3. 学会等名 80th American Diabetes Association, Chicago (USA), 2020.6.12-16. (Poster, Virtual meeting). (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

1. 田村好史, 加賀英義「骨格筋細胞内脂質蓄積とインスリン抵抗性」 週間 医学のあゆみ, 2018; 266(10): 769-771
2. 佐藤元律, 田村好史, 加賀英義「ヒト骨格筋のミトコンドリア機能とインスリン感受性」内分泌・糖尿病・代謝内科, 2018; 47(5): 355-359
3. 田村好史, 加賀英義, 寛佐織「ヒトにおける異所性脂肪蓄積の制御」脂肪の量と質を制御する〜脂肪毒性の新たなメカニズムを理解してメタボ克服に挑む, 2018; 36(16)
4. Tamura Y. Ectopic fat, insulin resistance and metabolic disease in non-obese Asians: investigating metabolic gradation. Endocr J, 2019; 66(1): 1-9.
5. 田村 好史. 異所性脂肪とインスリン抵抗性. イルシー, 2019; 138: ページ不明.
6. 田村 好史. 異所性脂肪蓄積を規定する体質と生活習慣. 日本体質医学会雑誌, 2019; 81(2): 8-13.
7. 田村 好史. 食事・運動、異所性脂肪と健康寿命. 下都賀郡市医師会報, 2019; 183: 16-22.
8. 田村 好史. 非肥満者における代謝血管障害とインスリン抵抗性 なぜアジア人は非肥満でも生活習慣病になるのか? 化学と生物, 2020; 58(9): 497-498.

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	寛 佐織 (kakehi Saori) (00450560)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教 (32620)	
研究分担者	加賀 英義 (Kaga Hideyoshi) (90814757)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------