

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500676

研究課題名（和文）

骨格筋における「脂質耐性」のメカニズム解明に関する検討

研究課題名（英文）

Investigation for mechanisms of “resistance to lipid” in skeletal muscle

研究代表者

金澤 昭雄（Kanazawa Akio）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30407259

研究成果の概要（和文）：

骨格筋細胞内脂質蓄積(IMCL)はインスリン抵抗性の原因と考えられるが、インスリン抵抗性が生じない場合もあり(脂質耐性)、規定因子やメカニズムを詳細に検討することを目的とした。3日間の普通食摂取後に1H-MRSにより、IMCLを測定、クランプ法でインスリン感受性を測定した。外側広筋よりneedle biopsyを行った。脂質耐性は、骨格筋における脂質酸化、取り込みに関連する遺伝子群の増加と関連していた。これらの遺伝子が、IMCL蓄積とインスリン感受性の関係を仲介しているかもしれない。

研究成果の概要（英文）：

The accumulation of intramyocellular lipid (IMCL) is regarded to be a cause of insulin resistance. On the other hand, increased accumulation of IMCL is also observed in insulin sensitive subjects (resistance to lipids). Thus, we aimed to clarify the mechanisms of the phenomenon. The IMCL levels were measured by 1H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) and peripheral insulin sensitivity (GIR) was evaluated by clamp study. Muscle biopsy sample was obtained from vastus lateralis. Resistance to lipids is associated with increased expression level of lipid oxidation and uptake genes in skeletal muscle. These gene expressions may intermediate IMCL accumulation and insulin sensitivity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：インスリン抵抗性、骨格筋細胞内脂質

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。この点に関して ^1H -magnetic resonance spectroscopy (MRS)法による骨格筋細胞内脂質の測定技術が確立し、細胞内脂質の蓄積が全身的な肥満とは独立してインスリン抵抗性を惹起する可能性が示唆され大変注目されている。

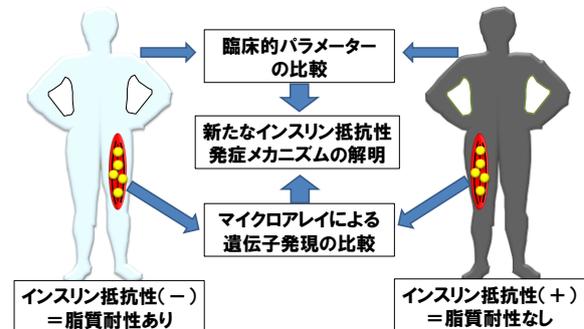
しかしながら、長距離ランナーでは骨格筋細胞内脂質が多いにも関わらずインスリン感受性が高いことが明らかとなってきた。我々が行った検討において、長距離ランナーでは、骨格筋細胞内脂質は、肥満者のそれとほぼ同等の状態でも、インスリン感受性は肥満者の2倍あることが明らかとなった。この興味深い現象は、アスリートパラドックスとして近年知られるようになってきており、持久的アスリートは高強度のトレーニングにより骨格筋が脂質蓄積に対する「耐性」を獲得し、インスリン抵抗性が生じにくいと捉えられる。しかしながら、我々が非アスリートを対象とした preliminary な横断的検討を行った結果、非アスリートにおいても、長距離ランナーと同等に骨格筋細胞内脂質が蓄積しているのにも関わらず、インスリン感受性がアスリートと同等に高い症例が観察された。このことは、高強度のトレーニングを行わずとも、骨格筋が脂質蓄積に対する「耐性」を持ちうることを示唆する。

2. 研究の目的

骨格筋に脂質が蓄積してもインスリン抵抗性が生じない状態を、骨格筋が「脂質耐性」を持つと新規に定義し、その規定因子や分子メカニズムを明らかとすることを目的とし

て研究計画を立案した(図1)。

(図1)

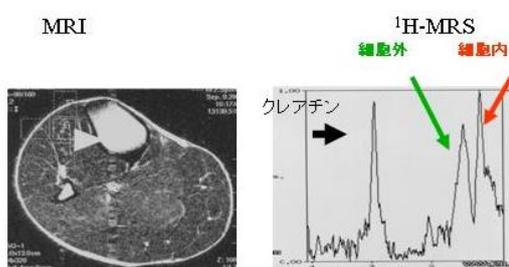


3. 研究の方法

対象者として本研究への協力に文書同意の得られた者を登録し、一般的な臨床背景因子、家族歴を詳細に聴取する。2型糖尿病の家族歴は二親等まで詳細に聴取する。脂肪負荷感受性に影響を与えると推測されるパラメーターについても詳細に測定を行う。最大酸素摂取量は、エルゴメーターを用いた最大運動下での呼気ガス分析により測定する。体脂肪量はインピーダンス法(InBody)にて測定する。身体活動度はライフコーダーにより評価し、脂肪コントロール食摂取期間の身体活動度を一定に保つように指導する。また、身体活動量についてはさらに、アンケート調査でも詳細に検討する(IPAQ日本語版)。これらをベースラインで測定後、day1から3まで3日間の普通食(炭水化物60%、脂質25%、蛋白質15%)摂取後に空腹時の条件下で、下肢専用の表面コイルを使用した ^1H -MRS(東芝VISART EX V4.40)により、前脛骨筋、ヒラメ筋の骨格筋細胞内脂質を測定する(図2)。これらの各パラメーターの測定後、外側広筋より needle biopsy を行う。得られた検

体は直ちに液体窒素で凍結し、-80℃にて保存する。その後、人工膵臓 (STZ-22、日機装) を用いて、インスリン注入量 100mU/m²/min の条件下で 2 時間正常血糖クランプ検査を行い、最後の 15 分の糖注入率を計算し、インスリン感受性の指標とする。その際、基礎状態、高インスリン状態における呼気ガス分析を行い、それぞれのエネルギー代謝量、呼吸商を計測する。

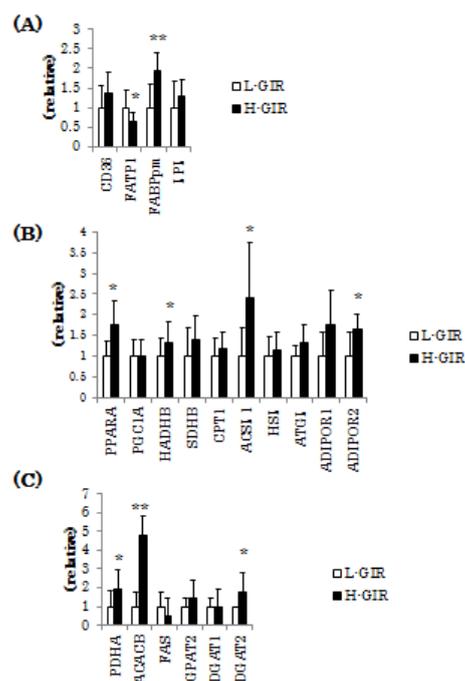
(図 2)



4. 研究成果

健常者の中で IMCL が蓄積していてもインスリン感受性が良い者(H-GIR)、感受性が低い者(L-GIR)を抽出し、両者の骨格筋遺伝子発現レベルを比較した所、H-GIR 群で有意に多くの lipid oxidation、lipid uptake 等に関連する遺伝子群が増加していることが明らかとなった(図 3)。長距離ランナーでは H-GIR 群と似た遺伝子発現パターンを有していた。これらの遺伝子の発現パターンが脂質耐性のメカニズムに関連していることが示唆された。現在、幾つかの候補遺伝子に対して in vitro による機能解析を進めている。

図3



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)

[学会発表] (計 2 件)

Kawaguchi M, Tamura Y, Kanazawa A et al: Gene expression difference of skeletal muscle between intramyocellular accumulated insulin sensitive and insulin resistant individuals. American Diabetes Association 71st scientific sessions. 2011.6. San Diego (US)

Takeo K, Tamura Y et al: Gene expression profile in skeletal muscle related to the intramyocellular lipid accumulation in endurance athletes. American Diabetes Association 71st scientific sessions. 2011.6. San Diego (US)

[図書] (計 1 件)

田村 好史 他 異所性脂肪 メタボリックシ
ンドロームの新常識 日本医事新報社 2010

6. 研究組織

(1)研究代表者

金澤 昭雄 (Kanazawa Akio)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30407259

(2)研究分担者

田村 好史 (Tamura Yoshifumi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：80420834