

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：33939

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23617031

研究課題名(和文) やせ型若年女性に多発する耐糖能異常発症機序の解明

研究課題名(英文) The elucidation of the impaired glucose tolerance mechanism to occur frequently in a thin youth woman

研究代表者

塚原 丘美 (TSUKAHARA, Takayoshi)

名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授

研究者番号：00387911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：若年女性の耐糖能異常者の実態を把握し、規則正しい糖質摂取によって、その耐糖能異常を是正することができるか検討した。

女子大学生412名に75g糖負荷試験を施行したところ、若年者にもかかわらず30.3%に耐糖能異常が認められた。耐糖能異常を認めただけの26名を被験者として、体格に応じた糖質を3食/日摂取する3ヵ月間のオープン介入試験を行った。

介入試験の結果、消化管ホルモンであるGLP-1分泌30分値及び初期インスリン分泌能は有意に増加し、血糖30分及び60分値、HbA1cが有意に低下した。望ましい糖質摂取はインスリン分泌能を正常化させ、若年女性の耐糖能異常は改善できることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the situation of impaired glucose tolerance (IGT) in young Japanese women and examined whether adoption of optimal carbohydrate intake could lead to improved IGT. We conducted a 75-g oral glucose tolerance test with 412 women enrolled at N University in Aichi Japan. IGT was found in 30.3% of the participants despite their young age. An open intervention study was conducted for 3 months with 26 of the women found to have IGT. The intervention was optimal carbohydrate intake based on body height 3 times per day.

After the intervention, Glucagon-like peptide-1 level at 30 min and insulinogenic index was significantly increased, and plasma glucose level at 30 and 60 min and HbA1c were significantly decreased. These data suggest that the adoption of optimal carbohydrate intake could lead to increased insulin secretion and improve IGT in young women.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：統合栄養科学

キーワード：糖尿病 インクレチン インスリン分泌 食習慣

1. 研究開始当初の背景

(1) 現代における人類の多くは食料のバリエーションや供給量が豊かになり、意思どおりに食品を選択して好きなだけ食べることができるようになった。そのために明らかに偏った異常な食習慣が蔓延することとなった。日本も例外でなく、近年は、タンパク質及び脂質摂取量が増加する代わりに糖質摂取量は減少している。特に若年女性ではダイエットブームを背景に1日の食事摂取量が極端に少なく、特に炭水化物の摂取が少ない傾向にある。このことは本大学生を対象にした調査(鈴木節子ら、名古屋学芸大学健康・栄養研究所年報, 2, 81-88, 2008)や、日本人大学生を対象とした他の調査(Hiraoka Met al, J Nutr Sci Vitaminol, 47, 20-27, 2001)を見ても明らかである。この食形態の変化(悪化)に対して、今よりもその危険性を重要視しなければならない。現代の若年女性の食形態は単純な欠乏症を生じる程度の栄養問題でない可能性がある。さらに、本来、欧米の超高度肥満者を対象に行われた低炭水化物食(Atkins R, Dr Atkins' new diet revolution, Avon Books, New York, 1998)はメディアなどで取り上げられるようになり、多くの若年女性がいわゆる“低炭水化物ダイエット”を実行し、痩せ型の若年女性が急増している。

(2) 我々は、愛知県内管理栄養士養成施設であるN大学の女子大学生(20及び21歳)に対して、過去9年間に亘って簡易血糖測定器を用いた75g糖負荷試験(75gOGTT)を行っている。その結果、毎年少なくとも約3割もの学生が耐糖能異常を示す。しかもこれらの学生は1時間血糖値が180mg/dL以上を示す場合が多い。この実態はN大学だけでなく、現代の若年女性に共通する問題と考えられ、将来的にも極めて憂慮される事態である。したがって早急に、その原因を解明し、その対策を検討することが重要である。我々は、この現状と主食を摂らない低糖質食とに関

連があると考えている。つまり、不十分な糖質摂取量による不適切な食習慣がインスリン分泌反応を低下させ、急激な糖質の摂取(糖負荷試験: 75gOGTT)に対応できなくなっていると推測している。さらに、この極端な低糖質(炭水化物)食が若年期から長期間続けば、細胞の廃用性機能低下をもたらし、将来的に糖尿病の発症リスクが高まる可能性も否定できない。すなわち、糖尿病の予防ターゲットは肥満によるインスリン抵抗性の亢進だけでなく、やせ型女性のインスリン分泌能の低下も考慮する必要性が考えられる。

(3) 一方、消化管ホルモンのひとつであるインクレチンはインスリン分泌を増加させる因子として糖尿病治療に広く用いられるようになった。インクレチンにはglucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) とglucagon-like peptide-1 (GLP-1)があり、GLP-1分解酵素(dipeptidyl peptidase- (DPP-)) 阻害剤やGLP-1アナログ製剤などが開発されている。インクレチンは食物摂取による消化管運動に伴って分泌され、膵細胞に働きかけてインスリン分泌を促す。また、血糖依存性であり、血糖上昇がみられなければその効果はない。動物実験であるが、GLP-1の作用を阻止した場合に耐糖能異常を生じ、空腹時高血糖も確認されている。ヒトで行われた報告は少ないものの、OGTT中の糖負荷後にGLP-1とGIPは共に上昇するが、30分値では耐糖能異常者のほうが低値であることや、食事の量で比較した場合には、食事の量が多い群でGLP-1とGIPの上昇が認められている。つまり、GLP-1分泌は正常な血糖調節に欠かせないホルモンであり、この分泌低下は糖尿病発症の要因の一つとして挙げられる。すなわち、前述の食習慣が乱れた若年者らは消化管運動も血糖上昇も少ないために、インクレチンの分泌が少ない状態が長期間続いている可能性がある。このインクレチンの分泌能低

下も若年女性に多発する耐糖能異常に関与している可能性も考えられる。

2. 研究の目的

研究背景で述べたような状況にも関わらず、若年女性の極端な低糖質（低炭水化物）食に対する習慣的なインスリン分泌反応を検討した研究は極めて少なく、このインクレチンまで検討した介入試験は未だ無い。我々は、食事（炭水化物）の量を多くすることで、消化管ホルモンであるインクレチンの分泌量は増し、ひいてはインスリン分泌量が増すとの仮説を考えている。そこで、まず若年女性の耐糖能異常の実態を把握し、その該当者が望ましい糖質量を摂取することで、この耐糖能異常が改善（インスリン分泌量が増加）するかについて検討する必要がある。これらの関連性を明らかにし、将来の糖尿病予防に寄与することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 全体の研究プロトコール

健康な女子大学生を対象として、耐糖能異常者の現状を把握する調査（研究1）と、この時に異常が認められた者に糖質摂取を中心とする食事介入試験（研究2）の2段階で行う。本研究は多くの対象者を必要とするために、平成23年度、平成24年度及び平成25年度において毎年新たな被験者（合計412名）を対象に同じ調査を3年間行った。簡易血糖測定器を用いて75g経口糖負荷試験（75g oral glucose tolerance test:75gOGTT）スクリーニングを行った。このうちの高リスク者（60名）のうち同意が得られた被験者（26名）を対象に研究2の介入試験を行った。平成23年度、平成24年度および平成25年度でそれぞれ8名、5名及び13名を対象にオープン介入期間を行った。介入期間を3ヵ月間とし、決められた糖質量を毎食摂取した。介入試験の前後に75gOGTTを施行した（図1）。

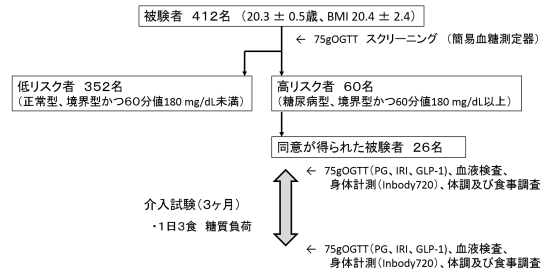


図1 全体の研究プロトコール

(2) 研究1：耐糖能異常者の実態調査

愛知県内管理栄養士養成施設であるN大学の生来健康な女子大学生を対象にした。平成23年度、平成24年度及び平成25年度でそれぞれ132名、142名及び138名を被験者とした。身体計測（体重、体脂肪率）は体組成計（業務用体組成計DC-250：株式会社タニタ）を用いて測定した。合計412名の被験者の平均年齢は20.3±0.5歳、平均BMIは20.4±2.4kg/m²及び平均体脂肪率は26.0±5.2%であった。被験者に本研究の主旨と身体計測値及びOGTTの結果を研究に用いる説明を行った。その後、OGTTの結果と身体計測値を記入する用紙を配布し、データの提供に同意した場合に記入した。すなわち、このデータ記入を以て本研究への同意を得たことにした。なお、本研究は名古屋学芸大学研究倫理委員会の承認を得た（平成23年）。

毎年、5月中旬に75gOGTTを施行した。対象者に特別な生活習慣の指導を行わず、10時間以上の絶食後、75gグルコース液（トレランG75：味の素ファルマ株式会社）を摂取した。Pre、30分後、60分後および120分後の血糖値測定は簡易型自己血糖測定キット（グルコカード™G+メーター及びナチュラレットEZデバイス：アークレイ株式会社）を用いて対象者自自行なった。十分に器具の使用方法を説明し、Pre値を正しく測定できることを確認した後、糖負荷を行った。予測値と大幅に異なる測定値であった場合は再測定した。結果は日本糖尿病学会の診断基準に基づいて分類した。

統計処理には IBM SPSS Statistics 22 を用いた。年度別の体格及び血糖値の比較及び耐糖能異常のタイプにおける体格の比較には一元配置分析 (ANOVA) を用いた。

(3) 研究2：糖質摂取介入試験

研究1のスクリーニングを目的とした75gOGTTによって耐糖能異常を示し、特に60分値が180 mg/dL以上の高リスク者を対象とした。依頼時に、本研究の趣旨を十分に説明し、この時に、OGTT(採血)の医療行為を伴うことを説明し、OGTTは糖尿病専門医の監督の下で行うこと、採血と臨床検査は専門の臨床検査機関に依頼することも伝えた。また、検査結果はすべて返却提示し、万が一異常値が認められた場合には糖尿病専門医に相談できることも伝えた。さらに、本研究が倫理的、法的及び社会的問題を引き起こさないように、データ入力はコード番号で行うなど被験者の情報は適切に取り扱うことも説明した。これらに同意し、同意書を提出した者を被験者とした。本研究は名古屋学芸大学研究倫理委員会の承認を得た。

同意が得られた43名の被験者に介入前75gOGTTを行った。その結果で全く異常が認められなかった者あるいは内分泌疾患が認められた者を除く31名で介入試験を行ったが、5名の脱落者がでたため、最終的に介入後の75gOGTTが施行できたのは26名であった。BMIは 19.1 ± 1.3 kg/m² および体脂肪率は 26.6 ± 3.6 %であった。

N大学内実習室にて、糖尿病専門医の監督の下、臨床検査センターより派遣された看護師と臨床検査技師スタッフで75gOGTTを施行した。末梢採血により、一般的血液生化学検査及びグリコヘモグロビン(HbA1c)を測定し、75gOGTT中の0分、30分、60分、120分及び180分の時間では、グルコース(PG)、インスリン(IRI)及びGLP-1を測定した。GLP-1を含むすべての血液検査の分析は同じ臨

床検査機関へ委託した。

インスリン抵抗性の指標としてHOMA-Rを空腹時PG(mg/dl)×空腹時IRI(mU/ml)/405で算出した。インスリン初期分泌能はInsulino genic Index (IRI_{0-30min} / PG_{0-30min})で評価し、さらにインスリン感受性を示すISI(insulin sensitivity index)は $10000 / \sqrt{[\text{fasting glucose} \times \text{fasting insulin}] \times [\text{mean glucose} \times \text{mean insulin during OGTT}]}$ の式より算出した。

介入前後の75gOGTT施行時に体成分分析装置(InBody730、BIOSPACE、東京)を用いて身体組成を測定した。測定結果については、意識づけも兼ねて被験者に説明した。

被験者は75gOGTT前日までの連続した3日間の食事内容を記録した。食事記録をもとに質問を行いながら栄養摂取量を求めた。

また、75gOGTT当日、体調(不定愁訴)に関するアンケート調査を行った。

介入内容として、以下の事柄を被験者に告げた。

1日に必ず3回の食事(主食を含むもの)を摂取する。

毎食、体格に応じて、糖質40g(ご飯なら100g)以上あるいは糖質60g(ご飯なら150g)以上を摂取する。これまでの食事摂取量を考慮し、毎日実行できる範囲の糖質摂取量とした。目安として身長160cm未満の場合は糖質40g以上とし、160cm以上の場合は糖質60g以上とした。セルフモニタリングシートに実行度を記入させた。

運動を開始するなど新たに生活環境(リズム)を変えない。

75gOGTTおよび一般血液検査の結果と栄養素摂取量を介入試験の前後で比較した。統計処理にはIBM SPSS Statistics 22を用いてpaired t-testで検定した。また、2群間の比較にはStudent' t-testを用いた。p<0.05を有意差ありとした。

4. 研究成果

(研究1) 耐糖能異常者の実態調査

平成23年度は他の両年度に比べて体脂肪率が有意に高かったが、BMIに明らかな差は認められなかった。

全被験者の平均値は0分値、30分値、60分値及び120分値でそれぞれ 84 ± 12 、 147 ± 25 、 158 ± 32 及び 131 ± 28 mg/dL、また最高値はそれぞれ120、217、272及び271 mg/dLであった。412名の若年女性を対象にした75gOGTTスクリーニングの結果、正常型69.7%、境界型27.2%、糖尿病型3.2%であり、境界型のうち60分値が180 mg/dL以上を示す者は47名(全体の11.4%)存在した(図2)。

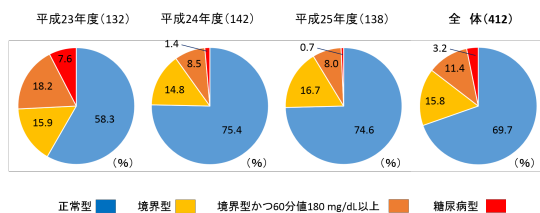


図2 耐糖能異常者の割合 (簡易血糖測定器を用いた75gOGTT)

(研究2) 糖質摂取介入試験

介入後に体格、血液生化学検査、OGTT前3日間の栄養摂取量に明らかな変化は認められなかった。しかし、HbA1cは正常範囲内であるが有意に低下した。

介入前後での不定愁訴に関するアンケートでは改善する傾向が認められた。

75gOGTTの結果は、PGの30分値及び60分値ではそれぞれ介入前 147 ± 20 及び 141 ± 34 mg/dLに対し介入後は 135 ± 17 及び 117 ± 41 mg/dLと有意に低下した。介入後のPGは全体的に介入前に比べて低値を示し、PGのAUC(area under curve)は有意に低下した。しかし、IRI及びGLP-1はどの時間帯でも明らかな差は求められなかった(図3)。

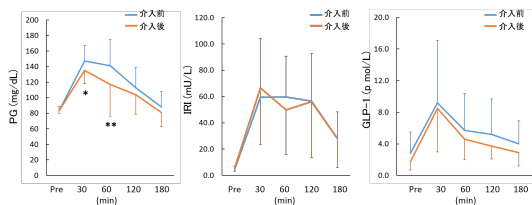


図3 75gOGTTにおけるPG、IRI及びGLP-1の介入による変化

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 介入前 (paired t-test), $n = 26$.

30分までの初期インスリン分泌能を示すInsulinogenic Indexは介入前後でそれぞれ 0.93 ± 0.86 、 1.35 ± 1.24 と介入によって有意に増加した。これに対してインスリン抵抗性を示すHOMA-Rとインスリン感受性を示すISIに介入による差はみられなかった(図4)。

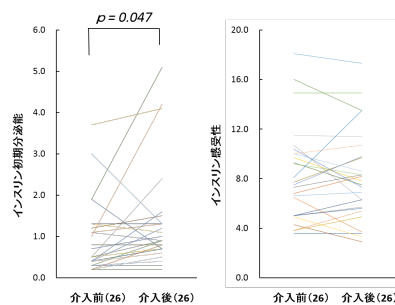


図4 インスリン初期分泌能及びインスリン感受性の介入による変化

インスリン初期分泌能: $\text{Insulinogenic index} (\Delta \text{IRI}_{0-30\text{min}} / \Delta \text{PG}_{0-30\text{min}})$

インスリン感受性: $\text{Insulin sensitivity index} (1000 / \text{square root of [fasting glucose} \times \text{fasting insulin]} \times [\text{mean glucose} \times \text{mean insulin during OGTT}])$

介入前の75gOGTTにおいて、Insulinogenic Indexが1.0未満に該当するインスリン分泌量が少ない被験者(16名)だけを抽出して介入による効果を検討した。

75gOGTTのPGの30分値、60分値、120分値及び180分値と介入後はすべての時間帯で有意に低下した。特に、60分値では介入前 152 ± 31 mg/dLに対し介入後 119 ± 36 mg/dLと大幅に低下した。介入後のPGのAUC(area under curve)も同様に介入前 252 ± 31 mg·hr/dLに対し介入後 216 ± 35 mg·hr/dLと有意に大きく低下した。またIRIは30分値で、介入前 32.5 ± 15.0 mU/Lに対し介入後 45.4 ± 21.5 mU/Lと有意に増加し、GLP-1についても同じく30分値で、介入前 4.9 ± 2.3 pmol/Lに対し介入後 7.2 ± 4.0 pmol/Lと有意

に増加した (図 5)。

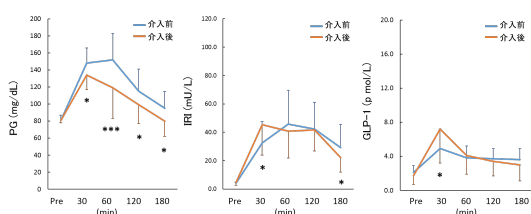


図5 75gOGTTにおけるPG、IRI及びGLP-1の介入による変化 (インスリン初期分泌能 < 1.0のみ)
* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ vs 介入前 (paired t-test), $n = 16$.

30分までの初期インスリン分泌能を示す Insulinogenic Index は介入前後でそれぞれ 0.41 ± 0.16 及び 0.86 ± 0.54 と介入によって有意に増加した。これに対してインスリン感受性を示す ISI に介入による差はみられなかった (図 6)。

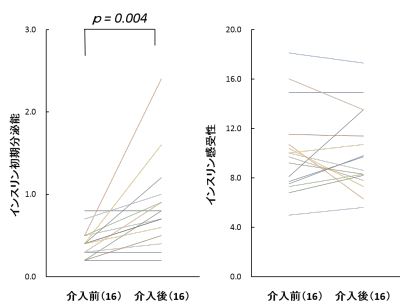


図6 インスリン初期分泌能及びインスリン感受性の介入による変化 (インスリン初期分泌能 < 1.0のみ)

インスリン初期分泌能: Insulinogenic index (Δ IRI_{0-30min} / Δ PG_{0-30min})
インスリン感受性: Insulin sensitivity index
($10000/\text{square root of [fasting glucose} \times \text{fasting insulin]} \times [\text{mean glucose} \times \text{mean insulin during OGTT}]$)

生来健康な若年女性 412 名に糖負荷試験を行なったところ、30.4%と高頻度で耐糖能異常者が存在した。これは他国の報告に比べても極めて高い数値である。この耐糖能異常者に糖質を規則正しく食べる介入試験を3ヶ月行っただけで、インスリン初期分泌能は改善し、75gOGTTの60分値は低下し、耐糖能異常者は存在しなくなった。さらに、介入前にインスリン分泌能が少ない被験者だけで比較すると、消化管ホルモンであるGLP-1の分泌が増加し、これと同時にインスリン分泌も増加し、結果として大幅に血糖値が低下した。

このことから、我が国における若年女性の耐糖能異常者の増加の原因として、欠食や低糖質食などの不適切な食習慣によってインスリン分泌能が低下しているためと推測さ

れる。これは、近年増加している妊娠糖尿病と関連している可能性も考えられる。

現在、生活習慣病の代表格である糖尿病の発症予防に対して様々な取り組みがなされているが、そのターゲットはインスリン抵抗性を示すメタボリックシンドロームの中年男女である。しかしながら、欠食を繰り返したり、低糖質食で体重制限を行っているインスリン分泌能が低下したやせ型若年女性も糖尿病発症のターゲットに加える必要がある。そして、正しい糖質量を規則正しく摂取するように発信しなければならない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塚原 丘美 (TSUKAHARA, Takayoshi)

名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授

研究者番号: 00387911