

### 正常体重でも代謝異常となる原因に脂肪の「質」が関連 ～太ってなくても生活習慣病になる原因？～

#### 概要

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学・スポーツロジセンターの田村好史 前任准教授、河盛隆造 特任教授、綿田裕孝 教授らの研究グループは、正常体重の日本人男性約100名を対象に、全身の代謝状態や脂肪分布に関する網羅的な検査を実施した結果、脂肪組織の「質」の指標となる「脂肪貯蔵機能」や「アディポネクチン濃度 \*1」の低さが、インスリン抵抗性 \*2、高中性脂肪血症、肝脂肪蓄積などの代謝異常の本質的な原因であることを明らかにしました。日本人をはじめとしたアジア人では、太ってなくても生活習慣病になってしまう人が多い一方で、そのメカニズムはよくわかっていませんでしたが、本研究成果によりその一因を説明できる可能性があります。また、日本ではウエストサイズを測定するなど内臓脂肪の蓄積に着目した生活習慣病の予防対策が行われていますが、正常体重者における代謝異常の予防や治療には、脂肪組織の「質」に着目した取り組みが必要であることを示唆した本成果は、予防医学の観点からも、極めて有益な情報であると考えられます。本研究は米国内分泌学会雑誌「*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*」のオンライン版で公開されました。

#### 本研究成果のポイント

- 正常体重の日本人男性約100名に対し脂肪組織の「質」の指標となる「脂肪貯蔵機能」「アディポネクチン濃度」に関する大掛かりな検査を行った。
- 正常体重の日本人男性において「脂肪貯蔵機能」が低く、かつ「アディポネクチン濃度」が低い場合は、インスリン抵抗性、高中性脂肪血症、肝脂肪蓄積といった代謝異常の程度は顕著であった。
- 太ってなくても代謝異常を発症しやすい日本人にとって、脂肪の「量」ではなく、脂肪の「質」に着目した予防対策の必要性が示唆された。

#### 背景

人の体では、脂肪は主に中性脂肪として皮下脂肪や内臓脂肪といった脂肪組織に蓄えられています。しかし、主に空腹時などでは脂肪をエネルギーとして利用するために脂肪組織に蓄えられた中性脂肪が分解され、遊離脂肪酸 \*3となって放出されます。脂肪組織はそのように、エネルギーのタンクとしての役割を持つ一方で、「アディポネクチン」という脂肪燃焼を促進するホルモンの分泌も行っていることが近年明らかとなってきています。アディポネクチンが肝臓や骨格筋に存在する受容体に結合し、各臓器の脂質の燃焼を促進することで、インスリン抵抗性が改善されることがわかっています。

しかし、肥満者では脂肪組織の機能の低下が生じ、それが代謝異常を引き起こすと考えられています。例えば、肥満すると脂肪組織の「脂肪貯蔵機能」が低下し、脂質が遊離脂肪酸として体中に溢れ出します。それに伴い、アディポネクチンの分泌量も低下し、その血中濃度が低下します。これらの機能低下により、肝臓や骨格筋に脂肪が蓄積し、生活習慣病である糖尿病やメタボリックシンドロームの根源であるインスリン抵抗性が引き起こされると考えられています。

一方、アジア人は正常体重(体格指数(BMI) \*4が25kg/m<sup>2</sup>未満)であるにもかかわらず生活習慣病になってしまう人が多く存在しており、この原因として、アジア人では脂肪組織の「質」である「脂肪貯蔵機能」「アディポネクチン濃度」の低下が遺伝的に生じやすいことが示唆されています。しかしながら、これらの脂肪組織の「質」の低下がどのように代謝異常と関連しているかはよくわかっていません。本研究では正常体重の日本人における脂肪組織の質の低下と代謝異常がどのように関連するのかを解明することを目指して調査を行いました。

## 内容

本研究では、BMIが正常範囲内(21~25 kg/m<sup>2</sup>)の日本人男性(94名)を対象に、脂肪組織インスリン感受性と血中アディポネクチン濃度の2つを指標とし、脂肪組織の質を評価しました。前者の測定には2-ステップ高インスリン正常血糖クランプ法 \*5という1人当たり10時間以上要する特別な検査法を用いました。この検査法を用いて正常体重の男性を対象にした100人規模の調査は世界でも当研究グループ以外に前例がありません。測定後、脂肪組織インスリン感受性と血中アディポネクチン値の高い・低いの組み合わせで4群に分けて代謝的特徴を比較しました。

その結果、脂肪組織インスリン感受性が高い2群(①、②)ではアディポネクチンの高低によらず代謝異常を認めませんでした。脂肪組織インスリン感受性が低い群(③)ではアディポネクチンが高くてもインスリン感受性低下、中性脂肪値の上昇、肝脂肪蓄積といった軽度の代謝異常を認め、さらにアディポネクチンが低い群(④)では、それらの代謝異常がより顕著になり、さらに善玉コレステロール(HDLコレステロール)の低下も生じることが分かりました(図1)。

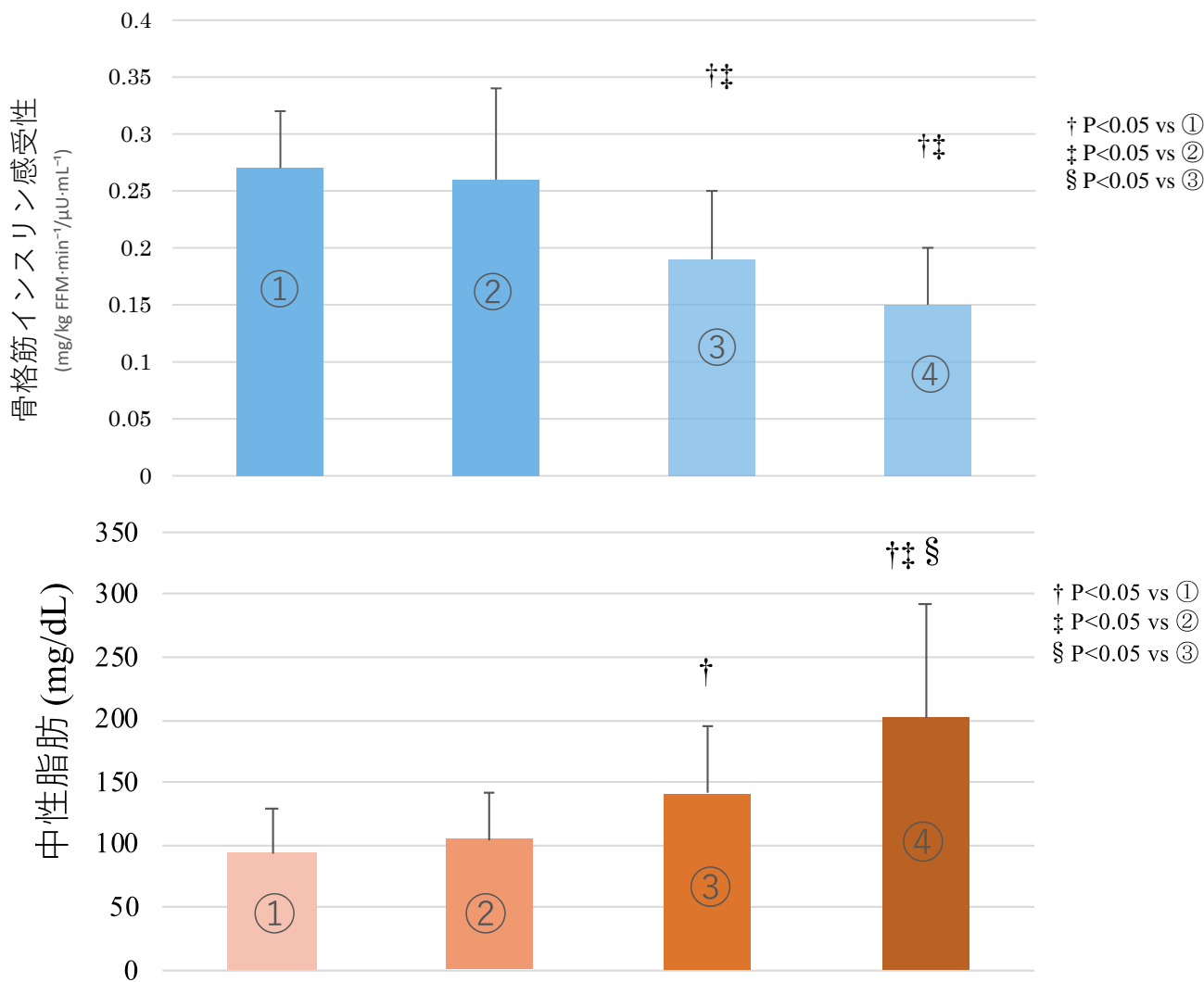
以上の結果から、正常体重の日本人男性において、「脂肪貯蔵機能」の低下が代謝異常の本質的な原因であること、さらに「アディポネクチン濃度」の低下があると、その程度がより顕著になることが明らかとなりました。

## 今後の展開

今回の研究により、正常体重の日本人男性において、代謝異常の本質的な原因は、脂肪組織の「質」であることが明らかになりました。

本邦では特定健診(メタボ健診)などで内臓脂肪の蓄積(我が国では男性でウエストサイズが85cm以上、女性で90cm以上が目安)に着目した介入が進められ、主に脂肪の「量」にフォーカスを当てた生活習慣病の予防対策が行われています。今回、太っていなくても代謝異常を発症しやすい日本人にとって、脂肪組織の「質」、特に「脂肪貯蔵機能」に着目した予防や治療の必要性が示唆されたことで、今後の生活習慣病予防への応用が期待されます。また、中性脂肪が高い、善玉コレステロール(HDLコレステロール)が低い、肝脂肪が多い、などといった臨床データにより、正常体重者における脂肪組織の「質」の低下をある程度予測出来る可能性があります。

当研究グループでは、最近になって痩せた若年女性の耐糖能異常者でも「脂肪貯蔵機能」の低下が生じていることを世界で初めて発見しており(プレスリリース: 食後高血糖となる耐糖能異常が痩せた若年女性に多いことが明らかに<https://www.juntendo.ac.jp/news/20210216-01.html>)、今後は、日本人における脂肪組織の「質」の低下はなぜ、どのように生じるのか、どのような介入法により改善されるのかを明らかにするべく、さらなる研究を進めていきます。



|              |   |   |   |   |
|--------------|---|---|---|---|
| 脂肪組織インスリン感受性 | 高 | 高 | 低 | 低 |
| 血中アディポネクチン濃度 | 高 | 低 | 高 | 低 |

図1: 各群における骨格筋インスリン感受性と血中の中性脂肪

対象者を「脂肪貯蔵機能」の指標となる脂肪組織インスリン感受性と血中アディポネクチン濃度のそれぞれの中央値を用いて、脂肪組織インスリン感受性と血中アディポネクチン濃度の高低で4群(①~④)に分けて、骨格筋インスリン感受性と血中の中性脂肪値を比較したところ、脂肪組織インスリン感受性が高い2群(①、②)ではアディポネクチンの高低によらず代謝異常を認めませんでした。脂肪組織インスリン感受性が低い群(③、④)ではアディポネクチンが高くてインスリン感受性低下、中性脂肪値の上昇、肝脂肪蓄積といった軽度の代謝異常を認め、さらにアディポネクチンが低い群(④)では、それらの代謝異常がより顕著になり、善玉コレステロール(HDLコレステロール)の低下も生じることが分かりました。

## 用語解説

### \*1 アディポネクチン

脂肪組織から分泌され、肝臓や骨格筋に存在する受容体に結合し、それぞれの臓器の脂質の燃焼を促進するなどにより、インスリン抵抗性を改善するはたらきを持ちます。肥満に伴って、その血中濃度が低下することが知られています。

### \*2 インスリン抵抗性

膵臓から分泌され、血糖を下げるホルモンであるインスリンの感受性が低下して効きにくい状態(抵抗性)を指します。主に肥満に伴って出現し、糖尿病の原因になるだけでなく、メタボリックシンドロームの重要な原因の一つと考えられています。肝臓・骨格筋・脂肪組織にそれぞれインスリン抵抗性が個別に生じます。本研究では脂肪組織にインスリン抵抗性がある人では骨格筋にインスリン抵抗性が生じている関連性を認めました。

### \*3 遊離脂肪酸

人の体では、脂肪は主に中性脂肪として皮下脂肪や内臓脂肪といった脂肪組織に蓄えられています。しかし、主に空腹時などでは脂肪をエネルギーとして利用するために脂肪組織に蓄えられた中性脂肪が分解され、遊離脂肪酸となって放出されます。この放出や貯蔵をコントロールしているホルモンがインスリンです。

### \*4 体格指数(body mass index (BMI))

その人がどれくらい痩せているか、太っているかを示す指数です。体重(kg)を身長(m)で2回割って算出します。国際的な基準では、25 kg/m<sup>2</sup>以上が過体重、30 kg/m<sup>2</sup>以上が肥満、とされていますが、我が国では25 kg/m<sup>2</sup>以上を肥満としています。

### \*5 2-ステップ高インスリン正常血糖クランプ法

肝臓、骨格筋のインスリン抵抗性を精密に計測する方法です。参加者の方に、安定同位体でラベルされたブドウ糖とインスリンを点滴で持続的に投与することにより、肝臓と骨格筋でのインスリンの効き具合をそれぞれ別個に計測することが出来ます。

### \*6 脂肪組織インスリン感受性

インスリンは脂肪組織にも作用し、遊離脂肪酸の脂肪細胞から放出されるのを抑制し、脂質を脂肪細胞に貯蔵させる作用があります。このような状態を脂肪組織インスリン感受性が高い状態と定義されません。しかしながら、肥満者では脂質を貯蔵する脂肪細胞が容量オーバーとなり、十分にインスリンが作用しなくなります(脂肪組織インスリン抵抗性)。これにより「脂肪貯蔵能」の低下が生じ、脂肪細胞から脂質が遊離脂肪酸として溢れ出します。この状態をリピッドスピルオーバーと言います。放出された遊離脂肪酸は肝臓や骨格筋といったインスリンが作用する臓器に到達すると、細胞内に異所性脂肪(脂肪肝・脂肪筋)として蓄積して、細胞内で毒性を発揮し、インスリン抵抗性が生じると考えられています。

## 原著論文

本研究は米国内分泌学会雑誌「*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*」のオンライン版(2021年1月23日付)で公開されました。

**英文タイトル:** Adipose insulin resistance and decreased adiponectin are correlated with metabolic abnormalities in non-obese men

**タイトル(日本語訳):** 非肥満日本人男性において脂肪組織インスリン抵抗性と血中アディポネクチン値の低下は代謝異常と関連する

**著者:** Mai Kiya, Yoshifumi Tamura, Kageumi Takeno, Yuki Someya, Saori Kakehi, Motonori Sato, Nozomu Yamasaki, Satoshi Kadowaki, Ruriko Suzuki, Yasuhiko Furukawa, Daisuke Sugimoto, Hideyoshi Kaga, Takashi Funayama, Miho Nishitani-Yokoyama, Kazunori Shimada, Hiroyuki Daida, Shigeki Aoki, Hiroaki Satoh, Ryuzo Kawamori, and Hirotaka Watada

**著者(日本語表記):** 木屋舞、田村好史、竹野景海、染谷由希、笥佐織、佐藤元律、山崎望、門脇聡、鈴木瑠璃子、古川康彦、杉本大介、加賀英義、船山崇、西谷(横山)美帆、島田和典、代田浩之、青木茂樹、佐藤博亮、河盛隆造、綿田裕孝

**著者所属:** 順天堂大学

DOI: 10.1210/clinem/dgab037

なお本研究は、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(文部科学省)、ハイテクリサーチセンター整備事業(文部科学省)、JSPS科研費(文部科学省)(JP23680069, JP26282197, JP17K19929)、日本糖尿病財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、三越厚生事業団、Diabetes Masters Conference研究助成等の支援を受け実施しました。

また、本研究に協力頂きました参加者様のご厚意に深謝いたします。

### < 研究内容に関するお問い合わせ先 >

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内科学/スポーツ医学・スポーツロジー

先任准教授 田村 好史 (たむら よしふみ)

TEL: 03-5802-1579 FAX: 03-3813-5996

E-mail: ys-tamur@juntendo.ac.jp

<https://research-center.juntendo.ac.jp/sportology/>

### < 取材に関するお問い合わせ先 >

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

担当: 長嶋 文乃 (ながしま あやの)

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<https://www.juntendo.ac.jp>