アディポカイン分泌および動脈硬化危険因子に対する脂肪組織インスリン感受性の影響

沼尾 成晴 [1)]，内田 遼太 [2)]，引地 優人 [3)]，藤田英二 [1)]，中垣内 真樹 [1)]

1) 鹿屋体育大学　スポーツ生命科学系
2) 鹿屋体育大学　スポーツイノベーション推進機構ヘルスプロモーション部門
3) 鹿屋体育大学大学院　体育学研究科体育学専攻

背景

- 肝臓における過剰な脂肪蓄積（肝脂肪蓄積）は，動脈硬化性疾患および肝硬変発症の危険性を高める．
- 肝脂肪蓄積には，脂肪組織インスリン感受性の低下（脂肪組織インスリン抵抗性：Adipo-IR）が関係する．
- Adipo-IRによる遊離脂肪酸の血中への過剰な流入や脂肪細胞からの生理活性物質（アディポカイン）の産生および分泌異常が肝脂肪蓄積に関与する．

しかしながら，肝脂肪蓄積，Adipo-IRおよびアディポカインとの関連性について包括的に検討されていない．

意義

- 肝脂肪蓄積に関連する要因を明確にすることにより，脂肪蓄積を予防・改善するための新たな治療戦略の構築につながる．

目的

- 成人における肝脂肪蓄積とAdipo-IRおよびアディポカインとの関係性について横断的に検討し、肝脂肪蓄積に対するAdipo-IRおよびアディポカインの影響を明らかにする．

方法

対象者

M県K町在住の30～65歳の健康な成人男女94名のうち血液検査を受けた65名

《募集基準》
① 年齢が20～65歳の者
② 運動や食事改善による生活改善を望んでいる者
③ 疾患治療中の場合，主治医により運動実施や食事改善の許可が得られている者

測定および評価項目

①身体組成
- 身長（身長計）
- 体重，体脂肪率，体脂肪量，除脂肪量（体脂肪計 Tanita DC-430A）
- 腹囲（非伸縮性メジャー）

②服薬状況および月経状況
- 服薬状況（アンケート）
- 月経状況（アンケート）

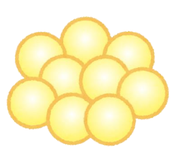
③血圧
- 収縮期および拡張期血圧（自動血圧計 オムロン HCR-7201）

④血液検査
- アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ(AST)※
- アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)※
- ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)※
- 総コレステロール(TC) ※
- 高密度リポタンパク質コレステロール(HDLC)※
- 低密度リポタンパク質コレステロール(LDLC)※
- 中性脂肪(TG)※
- 血糖値(Glu)※
- インスリン(Insulin)※
- ヘモグロビンA_{1C} (HbA_{1C})※
- Free fatty acid (FFA)†
- Adiponectin†
- Leptin†
- Fatty acid binding protein 4 (FABP4)†

※分析: 一般社団法人日本健康倶楽部
†分析: 著者ら

⑤Adipo-IR
- Adipo-IR

Adipo-IR = Insulin （pmol/L） ×FFA（mmol/L）



⑥肝脂肪蓄積
- Fatty liver index (FLI)

$$FLI = \frac{(e^{0.953*\log e(TG)+0.139*(BMI)+0.718*\log e(\gamma\text{-GTP})+0.053*(腹囲)-15.745})}{(1+e^{0.953*\log e(TG)+0.139*(BMI)+0.718*\log e(\gamma\text{-GTP})+0.053*(腹囲)-15.745})} \times 100$$

結果

Adipo-IRの高低別身体的特徴

	低Adipo-IR群（33名）	高Adipo-IR群（32名）	P	効果量
年齢(歳)	52.0±9.1	50.1±11.1	0.436	0.194
身長 (cm)	158.9±8.9	161.5±9.6	0.129	0.283
体重 (kg)	60.3±11.7	70.2±14.6	**0.002**	0.747
体脂肪率(%)	30.3±7.9	34.9±6.6	**0.006**	0.637
BMI	23.8±3.3	26.7±4.0	**0.002**	0.816
腹囲 (cm)	84.6±11.3	92.9±11.5	**0.004**	0.735
Adipo-IR	8.8±4.0	25.4±9.9	**<0.001**	2.209
FLI	22.6±19.5	50.0±29.4	**<0.001**	1.076
収縮期血圧 (mmHg)	133.5±16.6	139.0±19.5	0.228	0.304
拡張期血圧 (mmHg)	83.7±11.4	89.7±12.1	**0.046**	0.509
AST (U/L)	18.9±7.1	25.0±14.4	**0.025**	0.568
ALT (U/L)	16.5±10.2	32.5±25.2	**0.002**	0.974
γ-GTP (U/L)	22.6±9.2	60.4±115.5	**0.003**	0.779
TC (mg/dL)	208.3±40.7	207.8±24.7	0.944	0.017
HDLC (mg/dL)	66.0±15.5	61.9±12.8	0.252	0.287
LDLC (mg/dL)	123.7±31.1	122.6±23.9	0.870	0.041
TG (mg/dL)	89.3±42.7	131.8±68.4	**0.002**	0.820
Glu (mg/dL)	91.6±10.3	101.4±21.7	**0.025**	0.582
Insulin (mU/L)	3.6±1.6	9.1±5.0	**<0.001**	1.475
HbA1c (%)	5.4±0.3	5.7±0.7	0.095	0.429
FFA(mmol/L)	0.44±0.20	0.51±0.16	0.114	0.398
Adiponectin (mg/mL)	6.2±3.0	4.1±2.5	**0.002**	0.789
Leptin (ng/mL)	9.1±8.0	16.4±10.2	**0.003**	0.771
FABP4(ng/mL)	22.6±19.5	50.0±29.4	**<0.001**	0.888

平均値±標準偏差

Adipo-IRの低い群に比べ，高い群では，FLIやアディポカイン値が不良

FLI，Adipo-IR，およびアディポカインの関連性（相関係数）

	FLI	Adipo-IR	Adiponectin	Leptin	FABP4
FLI	1				
Adipo-IR	**0.452 ***	1			
Adiponectin	**-0.536 ***	**-0.457 ***	1		
Leptin	**0.587 ***	**0.511 ***	**-0.360 †**	1	
FABP4	**0.476 ***	**0.411 ***	-0.200	**0.588 ***	1

* p< 0.001，† p < 0.05

FLI，Adipo-IR，およびアディポカインは相互に関連

FLIに関連する要因（重回帰分析）

変数	B	SEB	β	p
年齢	0.388	0.352	0.138	0.275
性別	-16.71	0.377	-0.500	**<0.001**
服薬状況	3.819	6.53	0.057	0.561
Adipo-IR	0.345	0.262	0.137	0.193
Adiponectin	-1.034	1.02	-0.109	0.315
Leptin	1.402	0.364	0.486	**<0.001**
FABP4	0.979	0.428	0.282	**0.026**
定数	16.79	15.1		
SEE	19.3			
R^2	0.584			

R^2: 決定係数，SEE: 推定値の標準誤差，B: 非標準化係数, SEB: 回帰係数の標準誤差，β：標準回帰係数

FLIにはLeptinおよびFABP4濃度が独立して関連

結論

- 脂肪組織インスリン抵抗性、アディポカイン、および肝脂肪蓄積は互いに関連することが示され、肝脂肪蓄積には特に血中leptin とFABP 4濃度が関与する可能性
- 脂肪組織インスリン抵抗性により惹起されるアディポカインの産生・分泌異常が肝脂肪蓄積に影響を及ぼすことを示唆

本研究の詳しい内容は以下の論文を参照ください．
「成人における脂肪組織インスリン抵抗性およびアディポカインと肝臓の脂肪蓄積との関連 ー横断研究ー」
日本健康支援学会機関誌「健康支援」