

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350836

研究課題名(和文) 血中脂肪酸濃度を利用した新しい2型糖尿病診療の試行とその有効性の検証

研究課題名(英文) A trial of a new management for type 2 diabetes mellitus with serum concentrations of fatty acids

研究代表者

矢藤 繁 (Yatoh, Shigeru)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50451703

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)： 糖尿病患者の血糖値の上昇は腹腔内の内臓脂肪の増加が関係している。内臓脂肪量はCT検査でおおよその量を測定することができるが、被爆の問題があり頻回に測定することは困難である。本研究では、血中のパルミトレイン酸濃度とパルミチン酸濃度(いずれも脂肪酸)の比を求めることにより、内臓脂肪量を推定できる可能性があることを示した。この指標を用いて、食事療法・運動療法・薬物療法を行うことを今後検討していく。

研究成果の概要(英文)： It was suggested that ratio of palmitoleic acid and palmitic acid in serum reflected visceral fat accumulation in type 2 diabetic patients. The ratio is called stearoyl-CoA desaturase-1(SCD-1) activity index. This blood marker should be useful in the practice of type 2 diabetic patients because visceral fat accumulation can lead insulin resistance.

研究分野：糖尿病学

キーワード：脂肪酸濃度 パルミトレイン酸 2型糖尿病 内臓脂肪

1. 研究開始当初の背景

医療費が年間 37 兆円にも達している我が国において、890 万人とも言われる糖尿病患者の治療を薬価の高い新薬（インクレチン関連薬など）に依存していると、いずれ我が国の財政を圧迫すると考える。しかも、インスリン抵抗性を来す内臓脂肪や異所性脂肪（脂肪肝など）蓄積を減少させる薬剤はなく、食事・運動療法といった生活習慣の改善のみが有効である。

濃厚で網羅的な生活習慣への介入を行った半年程度の臨床研究では劇的な効果をあげるものの、費用対効果を考えると実臨床ではこのような介入を継続的に行うことは困難である。よりポイントを絞った効率的な指導をする必要がある。ここで問題になるのが、内臓脂肪や肝脂肪蓄積を簡便な検査で知ることができないことである。CT による内臓脂肪面積の測定や MRS・CT による肝脂肪量の測定は、被爆や測定時間の関係で、外来受診毎に測定するわけにはいかない。そこで我々は、脂肪蓄積を反映する血液マーカーを探索した。

その結果、全脂質中脂肪酸分画という血液検査項目（保険点数 450 点）で測定される 24 種類の脂肪酸濃度（表 1）について検討した結果、2 型糖尿病患者において、CT で求められた内臓脂肪面積と、ステアリン酸 CoA 脱飽和酵素-1（SCD-1）(16) index（パルミトレイン酸/パルミチン酸）と強く正の相関することが明らかとなった。さらに、SCD-1(18) index（オレイン酸/ステアリン酸）とも正の相関、長鎖脂肪酸伸長酵素-6（Elovl-6）index（ステアリン酸/パルミチン酸）とは負の相関を認めた（2012 年日本糖尿病学会総会で口頭発表）。一方、パルミチン酸やステアリン酸などの個々の脂肪酸濃度や、24 種類の脂肪酸濃度の総和と内臓脂肪面積は相関を認めなかった。

表 1 全脂質中脂肪酸分画で測定される 24 種類の脂肪酸

- ラウリン酸 C12:0
- ミリスチン酸 C14:0
- ミリストレイン酸 C14:1 (n-5)
- パルミチン酸 C16:0
- パルミトレイン酸 C16:1 (n-7)
- ステアリン酸 C18:0
- オレイン酸 C:18:1 (n-9)
- リノール酸 C18:2 (n-6)
- γ-リノレン酸 C18:3 (n-6)
- リノレン酸 C18:3 (n-3)
- アラキジン酸 C20:0
- エイコセン酸 C20:1 (n-9)
- エイコサジエン酸 C20:2 (n-6)
- 5-8-11 エイコサトリエン酸 C20:3 (n-9)
- ジホモ-γ-リノレン酸 C20:3 (n-6)
- アラキドン酸 C20:4 (n-6)
- エイコサペンタエン酸 C20:5 (n-3)
- ベヘニン酸 C22:0

- エルシン酸 C22:1 (n-9)
- ドコサテトラエン酸 C22:4 (n-6)
- ① ドコサペンタエン酸 C22:5 (n-3)
- ② リグノセリン酸 C24:0
- ③ ドコサヘキサエン酸 C22:6 (n-3)
- ④ ネルボン酸 C24:1 (n-9)

脂肪肝については、肝脂肪蓄積量を半定量できるとされる肝臓と脾臓の CT 値比（肝脾 CT 値比）と、脂肪酸濃度との関係を検討したところ、4 種類の脂肪酸濃度（パルミチン酸、ジホモ-γ-リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサテトラエン酸）と肝脾 CT 値比の間に中程度の相関が認められた。最も相関の強かったジホモ-γ-リノレン酸と肝脾 CT 値比の関係は、ジホモ-γ-リノレン酸濃度が高いと肝脾 CT 値比が低い（脂肪肝が強い）というものであった。一方、エイコサペンタエン酸（EPA）だけは他の 3 つとは逆の関係で、EPA 濃度が低いと肝脾 CT 値比も低い（脂肪肝が強い）という関係であった。興味深いことに、内臓脂肪面積とは異なり、肝脾 CT 値比については、SCD-1 index のような濃度比との相関は認めず、特定の脂肪酸濃度との関係のみが認められた。

2. 研究の目的

我々はこれまでの研究結果を踏まえ、内臓脂肪蓄積や肝脂肪蓄積の変化を反映する可能性のある全脂質中脂肪酸分画（24 種類の脂肪酸濃度）から導くことの出来る指標を脂肪蓄積マーカー（表 2）と名付けた。

表 2 脂肪蓄積マーカー

- 内臓脂肪
- SCD-1(16) index（パルミトレイン酸/パルミチン酸）
- SCD-1(18) index（オレイン酸/ステアリン酸）
- Elovl-6 index（ステアリン酸/パルミチン酸）
- 脂肪肝
- パルミチン酸
- ジホモ-γ-リノレン酸
- エイコサペンタエン酸
- ドコサテトラエン酸

これらの脂肪蓄積マーカーを 2 型糖尿病の通常診療下で測定し、内臓脂肪蓄積や肝脂肪蓄積の変化を説明できるような変化を示すかどうかを検証する。

また、食事の量と質（炭水化物、脂質、果物など）、運動の量と質（有酸素運動、あるいはレジスタンス運動）と脂肪蓄積マーカーの変化との関係を検討する。

さらに、血糖コントロールの指標である HbA1c との関係についても検討する。

脂肪蓄積マーカーは将来的に通常診療下で利用することを想定しているため、空腹時

(昼食前)採血ではなく、随時(食後)採血で行った。これはほとんどの糖尿病の外来診療が随時血糖値とHbA1cの測定結果をもとになされていることを考慮した。

このような指標を用いながら診療を行うことは世界的にみても前例はなく、新しい試みである。

脂肪酸はその生化学的役割から考えても、体内のエネルギーバランスを鋭敏に反映していると考えられ、2型糖尿病のような生活習慣病の管理に有用である可能性は高いと考える。

今回の研究から、脂肪蓄積マーカーが有用であることが明らかになれば、数値を見ながら脂肪蓄積状態を改善するための確かな指導を患者にすることができるようになるため、インスリン抵抗性が改善し、2型糖尿病患者の重症化を阻止することが期待できる。

3. 研究の方法

2型糖尿病患者の外来診療において、全脂質中脂肪酸分画(24種類の脂肪酸濃度)を測定した。随時(食後)採血で行った。脂肪蓄積マーカーと、体重・体脂肪量・筋肉量(高精度体組成計 in Body 720 を用いインピーダンス法で測定)血液検査項目(随時血糖値、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、コリンエステラーゼ、AST、ALT、GTP など)、食事量・食事内容、運動量・運動内容、使用薬剤との関係について検討を行った。

4. 研究成果

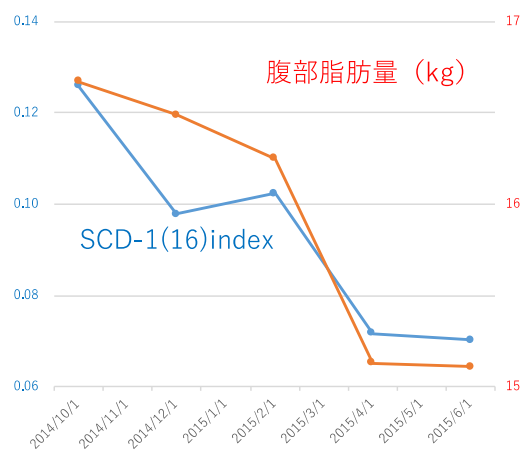
外来定期通院中の2型糖尿病患者18名に対して通常診療下で全脂質中脂肪酸分画(24種類の脂肪酸濃度)を測定した。通院間隔は4~8週間毎であり、研究期間は12~18ヶ月であった。

(1) SCD-1(16) index

SCD-1(16) index は、食後(随時)採血にもかかわらず、同一患者においては測定日毎に乱高下することなく、安定した値を示していた。上昇または低下する場合でも経時的に一定の方向性を示すことがほとんどであった。SCD-1(16) index と最も相関関係が認められたのは高精度体組成計(インピーダンス法)で測定された体幹部(腹部)脂肪量であった(図1)。また、AST・GTP との相関が認められる症例も多かった。同一個人で測定された上記の腹部脂肪量の経時変化は内臓脂肪量の変化を反映していると考えられる。実際、本研究では腹部脂肪量とHbA1c に正の相関関係が認められ、内臓脂肪量の増加が耐糖能の悪化に参与していることが示唆された。SCD-1(16) index が腹部脂肪量と相関が認められたことは内臓脂肪量を反映する指標になる可能性がある。

今回の研究では通常診療下での有用性を検討するため、食後の随時採血であり、食後から採血までの時間も30分~4時間とばらつきがあったにもかかわらず、SCD-1(16) index は一定した値を示し、十分に経時変化を評価することができた。

図1 SCD-1(16) index と腹部脂肪量の経時変化に連動が認められた1例



(2) 脂肪酸濃度

ひとつひとつの脂肪酸濃度(パルミチン酸など)や総脂肪酸濃度(24種の脂肪酸濃度の総和)は明らかに測定毎の変動が大きく、これらは血中中性脂肪濃度と強い相関があり、食事内容や食事から採血までの時間に影響を受けており、体内の定常的な代謝状態を評価するには不適切であると考えられた。

脂肪酸濃度を脂肪蓄積マーカーとして用いるためには、以前我々が検討した時の様に空腹時(朝食前)採血で全脂質中脂肪酸分画を測定する必要があると考えられた。

(3) 血中コリンエステラーゼとの関係

血中のコリンエステラーゼは主に肝臓由来で、栄養状態の指標になるとされる。

腹部脂肪量が増加する時は、SCD-1(16) index または血中コリンエステラーゼ値の一方または両方が変化していた。

両方が変化しているのは、エネルギー摂取過多で説明可能と考えられたが、一方のみが変化することも多く、これらがそれぞれ別のものを反映している可能性があるのではないかと考えられた。

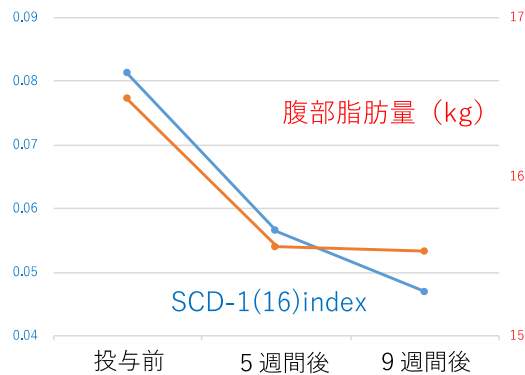
今後、食事内容(炭水化物と脂質)との関係について詳細に検討する予定である。

(4) 使用薬剤との関係

1症例において、sodium glucose co-transporter (SGLT) -2 阻害薬が使用されていた。SGLT-2 阻害薬は2014年に発売開始された経口血糖降下剤で、血液中のグルコース(血糖)を尿中に排出する働きがある。

この症例では使用後、腹部脂肪量が減少し、SCD-1(16) index の低下が認められた(図2)。

図2 SGLT-2 阻害薬投与後の
SCD-1(16) index と腹部脂肪量の変化



矢藤 繁 (YATOH, Shigeru)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：50451703

(5) 今後の展望

本研究では、2型糖尿病患者の外来診療時の随時（食後）採血で、SCD-1(16) index は乱高下せず、何らかの状態や病態を反映して変動している様に見えた。

現時点までの検討では、SCD-1(16) index が内臓脂肪蓄積の変化を反映している可能性があることが明らかになった。

一方で、SCD-1(16) index が変化していなくてもかわらず、腹部脂肪量が増加していることも少なからずあり、そのときは血中コリンエステラーゼの変化を認めたことより、これらが反映するものを今後詳細に検討することにより、SCD-1(16) index の臨床における位置づけもより明確になるのではないかと考えられた。

可能性としては、食事の内容（糖質と脂質）や脂肪肝の影響が考えられた。

脂肪酸の量を知る指標としては血中中性脂肪濃度が最も重要と考えられるが、脂肪酸代謝経路上の隣り合うふたつの脂肪酸濃度の比は様々な病態を反映する可能性があるかもしれないという仮説のもとに、今回のデータを元により詳細に検討していく予定である。

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 1 件）

矢藤 繁、志田 隆史、正田 純一、松坂 賢、岩崎 仁、小林 和人、鈴木 浩明、島野 仁：脂肪肝合併2型糖尿病患者における血中脂肪酸組成と肝弾性度・脂肪量の関係についての検討。第56回日本糖尿病学会年次学術集会。2014年5月22～24日。大阪国際会議場（大阪市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者