

学 位 論 文 題 名

正常肥満度指数で高体脂肪を有する

日本人青年期女性におけるリポ蛋白代謝、インスリン抵抗性

およびアディポサイトカインについての検討

学位論文内容の要旨

背 景

肥満は糖尿病、高血圧、高脂血症、虚血性心疾患および脳血管疾患などの疾患のリスク因子の一つとして確立されており本邦においても、その罹患率が年々増加しており、現在では男性の 28.9%、女性の 23.1%が肥満であると報告されている。これはライフスタイルの西洋化、特に高脂肪食や運動不足によるものであると考えられている。

全年代の男性および女性においては 60 歳以上の肥満度指数 (body mass index, BMI) には増加が見られるが、これとは対照的に 20 代および 30 代の女性の BMI は低下を認める。しかしながら、BMI は身長および体重から算出された簡便的肥満度指数で、必ずしも全身の体脂肪量を反映しているわけではない。年々 BMI の低下を続ける日本人青年期女性では BMI が正常であっても身体組成が正常であるかどうかは不明である。

目的と方法

本研究では日本人青年期女性の被験者を対象として体脂肪分布および BMI を測定し BMI 正常被験者における体脂肪量分布との関係性を検討した。さらに、上記被験者の脂質プロファイル、リポ蛋白代謝、インスリン抵抗性およびアディポサイトカインと体脂肪分布との関係について検討することも併せて目的とした。

本研究は北海道大学在籍中の健常女子学生 157 名 (平均年齢 21 歳) を対象とした。すべての被験者に対して、研究の目的、方法およびリスクに関する説明を行い、各被験者から文書による同意を取得した。身長、体重、ウエスト周囲径を測定し、BMI (kg/m^2) を算出した。また、身体組成は全身二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA 法) を用いて全体脂肪量 (body fat mass, BFM)、中心脂肪の質量 (central fat mass, CFM) および除脂肪体重の測定し、体脂肪率 (BFM/体重) を算出した。BMI は 18.5~22 (kg/m^2) を、BFM は 22~30 (%) を正常とした。BMI 正常被験者における身体組成および各代謝因子について比較検討した。

空腹時採血を血清エストロゲン濃度が月経周期中で最も低い周期に施行し、総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG)、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、遊離脂肪酸 (FFA)、コレステロールエステル転送タンパク質 (CETP)、空腹時血漿グルコース (FPG) およびインスリン濃度を測定した。低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) は Friedewald 計算式を用いて算出した。インスリン抵抗性の指標として FPG よインスリン

濃度より算出したホメオスタシスモデル評価 (HOMA-R) を使用した。さらに、 -80°C で凍結保存した同血液サンプルよりレプチン濃度およびアディポネクチン濃度を測定した。

結 果

被験者 157 名中 113 名 (72.0%) が BMI 正常であった。そのうち被験者 82 名 (52.2%) では BMI および BFM が共に正常であり、一方、被験者 31 名 (19.7%) では BMI は正常であったが BFM が高値であった。正常例において高体脂肪値群「隠れ肥満」と正常体脂肪群で身体組成とリポ蛋白代謝、インスリン抵抗性およびアディポサイトカインを BMI と比較検討した。「隠れ肥満」は正常群に比してウエスト周囲径は有意に大きく (65.1 ± 4.0 vs 68.2 ± 4.7 , $p < 0.01$)、CFM は有意に高かった ($4.0 (3.4-4.8)$ vs $5.8 (4.7-7.0)$, $p < 0.001$)。

また、各代謝因子では LDL-C ($90.5 (76.0-107.0)$ vs $99.0 (90.0-123.0)$, $p < 0.05$) は有意に高く、HDL-C (80.4 ± 15.1 vs 73.5 ± 14.5 , $p < 0.05$) は有意に低かった。インスリン濃度および HOMA-R 共に 2 群間で有意差を認めなかった。アディポネクチンには統計学的有意差を認めなかったが、レプチン濃度 ($4.6 (3.4-8.0)$ vs $7.0 (5.4-9.4)$, $p < 0.01$) は有意に高かった。

BFM と各代謝因子との相関を検討すると TG ($r = 0.183$, $p < 0.05$)、HDLc ($r = -0.284$, $p < 0.001$)、LDLc ($r = 0.197$, $p < 0.05$)、レプチン ($r = 0.485$, $p < 0.001$) が有意な相関をみとめた。HOMA-R およびアディポネクチンは有意な相関を示さなかった。

さらに CFM は TG ($r = 0.291$, $p < 0.01$)、HDLc ($r = -0.297$, $p < 0.001$)、LDLc ($r = 0.251$, $p < 0.01$)、レプチン ($r = 0.463$, $p < 0.001$) に加えて、アディポネクチン ($r = -0.284$, $p < 0.01$) も有意な相関をみとめた。HOMA-R は有意な相関をみとめなかった。

考 察

今回我々は、日本人青年期女性の約 20% は BMI が正常であるにもかかわらず体脂肪率の高い「隠れ肥満」状態であり、BMI および体脂肪率の両方が正常であった被験者と比較してリポ蛋白代謝においては HDL-C は低く、LDL-C は高い有意な変化を示し、高レプチン濃度であることを初めて明らかにした。脂質プロファイルおよびアディポサイトカインに認められた異常は、体脂肪量の変化や分布に関連があると考えられる。

本研究では「隠れ肥満」が体脂肪率正常群と比して、TC および TG では有意差は見られなかったが、HDLc が有意に低く、LDLc が有意に高い数値を示した。また、HDLc および TG は BFM との有意な相関性を呈し、CFM との間では TG および LDLc に有意な正相関を、HDLc に有意な逆相関を認めた。内臓脂肪蓄積に伴う脂質代謝異常の特徴は血清 TG 値の上昇とそれに伴う HDLc の低下であり、内臓脂肪蓄積に伴い、VLDL 合成亢進と TG を多く含むリポ蛋白の異化障害が報告されている。

肥満とインスリン抵抗性の関係性は多くの臨床研究で示されているが、本研究では「隠れ肥満」群と正常 BFM との間には HOMA-R に有意差を認めず、さらには BFM および CFM と HOMA-R との相関性についても有意性はみられなかった。これらはインスリン抵抗性が単に BFM の変化より体脂肪の分布、ひいては実際の内臓脂肪蓄積に大きく寄与していることが原因と考えられた。

血漿レプチン濃度が体脂肪率と正相関することは欧米でも本邦でも報告されている。本研究において、「隠れ肥満」でも血漿レプチン濃度が増加し、血漿レプチン濃度と BFM および CFM との間には有意な正相関があることが示された。これは血漿レプチン濃度が BMI に関係なく BFM の変化により増減することが示唆された。

これまでに青年者を対象としたアディポネクチンに関する研究は非常に少ない。本研究

では「隠れ肥満」と体脂肪率正常群間では血漿アディポネクチン濃度に有意差はみられなかったが、CFMと血漿アディポネクチン濃度との間には弱いが有意な負の相関性を認めた。健常人では高度な体脂肪量の変化に伴い、血漿アディポネクチン濃度はBFMの変化のみならず、体脂肪の分布に影響されることも示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 小 池 隆 夫

副 査 教 授 玉 城 英 彦

学 位 論 文 題 名

正常肥満度指数で高体脂肪を有する

日本人青年期女性におけるリポ蛋白代謝、インスリン抵抗性

およびアディポサイトカインについての検討

本邦においても肥満度指数 (body mass index, BMI) は増加傾向を認める。対照的に 20 代から 40 代女性の BMI は低下傾向である。しかしながら、BMI は簡便的肥満度指数で、必ずしも全身の体脂肪量を反映しているわけではない。年々 BMI の低下を続ける日本人青年期女性では BMI が正常であっても身体組成が正常であるかどうかは不明である。

本研究では日本人青年期女性の被験者を対象として体脂肪分布および BMI を測定し BMI 正常被験者における体脂肪量分布との関係性を検討した。さらに、上記被験者の脂質・リポ蛋白プロファイル、インスリン抵抗性およびアディポサイトカインと体脂肪量との関係について併せて検討した。本研究は北海道大学在籍中の健常女子学生 157 名 (平均年齢 21 歳) を対象とした。身長、体重、臍周囲径を測定し、BMI (kg/m^2) を算出した。また、身体組成は全身二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA 法) を用いて全体脂肪量 (body fat mass, BFM)、体幹脂肪量 (central fat mass, CFM) を測定し、体脂肪率 (%FAT) を算出した。BMI 正常被験者における身体組成および各代謝因子について比較検討した。空腹時採血により総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDLc)、遊離脂肪酸、コレステロールエステル転送タンパク質、空腹時血漿グルコースおよびインスリン濃度を測定した。LDL コレステロール (LDLc) は Friedewald 計算式より算出した。インスリン抵抗性の指標として HOMA-R を使用した。さらに、代表的アディポサイトカインであるレプチン濃度およびアディポネクチン濃度を測定した。

被験者 157 名中 113 名が BMI 正常であった。そのうち被験者 82 名 (50.6%) が BMI および %FAT 共に正常であり、一方、被験者 31 名 (19.1%) では BMI は正常であったが %FAT が高値である「隠れ肥満」を呈した。BMI 正常例において正常体脂肪群と「隠れ肥満」群間で身体組成とリポ蛋白代謝、インスリン抵抗性およびアディポサイトカインについて比較検討した。「隠れ肥満」群は正常群に比して、臍周囲径は有意に大きく (70.8 ± 5.0 vs 74.3 ± 4.8 , $p < 0.01$)、CFM は有意に高かった ($4.0 (3.4-4.8)$ vs $5.8 (4.7-7.0)$, $p < 0.001$)。各代謝因子では LDLc ($90.5 (76.0-107.0)$ vs $99.0 (90.0-123.0)$, $p < 0.05$) は有意に高く、HDLc (80.4 ± 15.1 vs 73.5 ± 14.5 , $p < 0.05$) は有意に低かった。インスリン濃度および HOMA-R 共に 2 群間で

有意差を認めなかった。アディポネクチンには有意差を認めなかったが、レプチン ((4.6(3.4-8.0)vs7.0(5.4-9.4), $p<0.01$))は有意に高かった。BFMと各代謝因子との相関性の検討ではTG($r=0.183, p<0.05$)、HDLc ($r=-0.284, p<0.001$)、LDLc ($r=0.197, p<0.05$)、レプチン ($r=0.485, p<0.001$) が有意な相関をみとめた。HOMA-R およびアディポネクチンは有意な相関を示さなかった。さらにCFMはTG($r=0.291, p<0.01$)、HDLc($r=-0.297, p<0.001$)、LDLc ($r=0.251, p<0.01$)、レプチン ($r=0.463, p<0.001$) に加えて、アディポネクチン ($r=-0.284, p<0.01$)も弱いながらも有意な逆相関をみとめた。HOMA-R とは有意な相関を認めなかった。

本研究では「隠れ肥満」が体脂肪率正常群と比して、HDLc が有意に低く、LDLc が有意に高い数値を示した。また、体脂肪量との関連ではBFM、CFM共にTGおよびLDLcに有意な正相関を、HDLcに有意な逆相関を認めた。内臓脂肪蓄積に伴う脂質代謝異常の特徴はTGの上昇とそれに伴うHDLcの低下であり、内臓脂肪蓄積に伴い、VLDL合成亢進とTGを多く含むリポ蛋白の異化障害が報告されている。肥満とインスリン抵抗性の関係性は多くの臨床研究で示されているが、本研究では「隠れ肥満」群と体脂肪率正常群間ではHOMA-Rに有意差を認めず、さらにはBFMおよびCFMとHOMA-Rとの相関性についても有意性はみられなかった。これらはインスリン抵抗性が単にBFMの変化よりも体脂肪の分布、ひいては実際の内臓脂肪蓄積に大きく寄与していることが原因と考えられた。血漿レプチン濃度が体脂肪率と正相関することは欧米でも本邦でも報告されている。本研究において、「隠れ肥満」でも血漿レプチン濃度が増加し、血漿レプチン濃度とBFMおよびCFMの間には有意な正相関があることが示された。これは血漿レプチン濃度がBMIに関係なくBFMの変化により増減することが示唆された。これまでに青年者を対象としたアディポネクチンに関する研究は非常に少ない。本研究では「隠れ肥満」と体脂肪率正常群間では血漿アディポネクチン濃度に有意差はみられなかったが、CFMと血漿アディポネクチン濃度との間には弱い有意な負の相関性を認めた。健常人では高度な体脂肪量の変化に伴い、血漿アディポネクチン濃度はBFMの変化のみならず、体脂肪の分布に影響されることも示唆された。

日本人青年期女性の約20%はBMIが正常であるにもかかわらず高体脂肪率である「隠れ肥満」状態であった。「隠れ肥満」が高血圧症やメタボリックシンドローム、さらに心血管系疾患発症のリスク因子となりうるかどうか、また、それらの疾患を予防するためにはどのような介入が必要かなど、今後さらなる研究が必要である。

口頭発表に際し、副査の玉城教授より本研究における限界点について、本研究の被検者が日本人青年期女性を代表することの妥当性について質問がなされた。次いで副査の小池教授より内臓脂肪評価法の妥当性について、Geneticな要因を含めた学童期から肥満傾向にあったかどうかについて、今後の追跡調査の必要性について質問がなされた。最後に主査の筒井教授から本研究の被検者の環境的要因について、体脂肪量と各代謝因子との相関性において高・低値に関係なく一貫性があるかどうかについて質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、概ね適切な回答を行った。

この論文は、日本人青年期女性の約20%はBMIが正常であるにもかかわらず全体脂肪量の高い「隠れ肥満」状態にあり、リポ蛋白代謝異常と高レプチン血症であることを報告したものととして意義のあるものと評価され、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。