HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	正常耐糖能日本人成人における肥満および糖代謝と血中アミノ酸の関連［全文の要約］
Author(s)	高階, 知紗
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。　配架番号：2266 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12392号
Issue Date	2016-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63302
Type	doctoral thesis
File Information	Chisa_Takashina_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文　（要約）

正常耐糖能日本人成人における
肥満および糖代謝と血中アミノ酸の関連

(Association of plasma amino acid concentrations with obesity and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance)

2016 年 9 月

北海道大学

高階　知紗

緒言

近年、肥満、糖尿病、耐糖能異常、メタボリックシンドロームの有病率の上昇は世界規模で医療、社会および経済的な問題となっている。特にアジア地域における急増は深刻であり、これらの背景・病態を正しく理解し、関連疾患の予防と早期診断・治療を達成することは国や地域を超えた急務である。

肥満の定義に関し、世界保健機構（World Health Organization(WHO)）はアジア人では欧米人と異なる基準を適用することを推奨し、これを受け日本では 2002 年以降 Body Mass Index（BMI）≥ 25 が肥満の基準として広く用いられている。この背景には、アジア人は欧米人と比較し肥満の程度が比較的軽い BMI 25 程度でも肥満関連疾患（高血圧、脂質異常症、高血糖）を発症しやすいとする研究報告がある。また、脂肪沈着部位の観点から肥満を「皮下脂肪型」、「内臓脂肪型」の 2 タイプに分類する考え方が提唱されている。ここで内臓脂肪は皮下脂肪に比較し糖代謝や動脈硬化に対する悪影響が強いとされ、メタボリックシンドロームの基準も内臓脂肪の蓄積を勘案して作成されている。

一方、糖尿病に代表される糖代謝異常の原因として、インスリン抵抗性が重要な役割を持つことが多くの基礎・臨床研究によって報告されている。インスリン抵抗性とは膵臓 β 細胞から分泌されたインスリンが効果器である筋肉、肝臓および脂肪組織などにおいてその作用が十分に発揮されない病態を意味する。このインスリン抵抗性と肥満、特に内臓脂肪肥満との間には強い関連があり、基礎研究でも内臓脂肪組織における慢性的な酸化ストレスによるアディポネクチンの産生低下、tumor necrosis factor-alpha（TNF-α）などの炎症性サイトカインの産生亢進などがインスリンの情報伝達を障害しインスリン抵抗性を惹起するメカニズムが報告されている。さらに、内臓脂肪からの血流は門脈を介して肝臓に直接流入するという解剖学的特性が内臓脂肪とインスリン抵抗性の関連の一因であるとの推測もなされていた。しかし一方で、インスリン抵抗性と皮下脂肪の関連についての報告も散見される。例として、欧米人の体幹の皮下脂肪面積量は腹腔内の内臓脂肪量の約 5 倍以上と多く、インスリン抵抗性を惹起する重要な物質である遊離脂肪酸（free fatty acid(FFA)）の 75%は腹部皮下脂肪を含む非内臓脂肪に由来することが報告されている。また、内臓脂肪量では相関を認めなかったが、体幹の皮下脂肪厚がインスリン抵抗性評価指標の gold standard である高インスリン正常血糖クランプ法におけるグルコース注入速度と負の相関を認め

たという報告もある。加えて、皮下脂肪は深層と浅層の 2 層に分かれ、深層皮下脂肪は浅層皮下脂肪よりも血糖値・収縮期血圧などとの関連が強く、また深層皮下脂肪の細胞内の糖輸送担体である glucose transporter-4 (GLUT-4)は浅層皮下脂肪および内臓脂肪よりも低下していたという報告があり、これはインスリン抵抗性と特に深層皮下脂肪との関連を示唆する。肥満、インスリン抵抗性の発生メカニズムには上記の他にも、様々な遺伝的要因、転写因子、サイトカインの関与などが報告されている。しかし、その機序にはまだ多く不明点が残され、事実、それらの病態を呈する患者数は著明に増加しているのが現状である。これらを背景に、肥満、インスリン抵抗性そしてそれらに伴う糖代謝異常の発生メカニズムの理解においては更なる進展が求められている。

アミノ酸はカルボキシル基とアミノ基を有する有機化合物の総称である。タンパク質合成の過程の翻訳において 3 つの塩基から指定されるアミノ酸は主に 20 種類あり、「標準アミノ酸」と呼ばれる。そのうち体内で合成できないアミノ酸は「必須アミノ酸」、それ以外は「非必須アミノ酸」と称される。また、これ以外にタンパク質合成とは別の過程で生成されるアミノ酸も存在する。アミノ酸はタンパク質の構成成分としての役割以外に様々な生理学的役割も持つことが知られる。例えば、グルタミン酸はγ-アミノ酪酸(gamma aminobutyric acid(GABA))の前駆体、グリシンは抑制性神経伝達性物質であり、またアルギニンは一酸化窒素合成酵素の基質である。また、アミノ酸は代謝経路の違いから「糖原性アミノ酸」と「ケト原性アミノ酸」にも分類される。バリン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミンなどは「糖原性アミノ酸」であり、これらはピルビン酸またはクエン酸回路の中間体に代謝され、グルコースに変換されるアミノ酸である。それに対してロイシンは「ケト原性アミノ酸」であり、脂質代謝経路を介してケトン体や脂肪酸に変換されるアミノ酸である。また、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシンなど「糖原性アミノ酸」かつ「ケト原性アミノ酸」であるアミノ酸も存在する。

他方、アミノ酸は糖代謝にも影響することが知られる。例としてアルギニンは静脈内投与によりインスリン分泌刺激試験に用いられる。また、分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acid(BCAA)：イソロイシン、ロイシン、バリン)がインスリン抵抗性の獲得や進展に関連することも多数報告されている。さらに基礎実験では高脂肪食ラットへの BCAA 投与が筋肉及び肝臓におけるインスリン抵抗性を惹起することが示されている。そのメカニズムとして、BCAA などのアミノ酸は細胞内で mammalian target of rapamycin(mTOR)

と ribosomal protein S6 kinase 1(S6K1)の活性化を介して、インスリン受容体基質である insulin receptor substrate 1(IRS-1)のチロシンリン酸化を抑制する機序が推測されている。一方で、グリシンは基礎・臨床研究にてインスリン抵抗性を改善させたという報告がある。また近年、血中アミノ酸濃度の糖尿病の発症予測因子としての有用性も注目されており、Wang らの報告では血中 BCAA、チロシン、フェニルアラニン濃度が将来の糖尿病発症と関連することを報告している。しかしアミノ酸と糖代謝に関する臨床研究の多くは欧米人を対象としたものであり、内因性のインスリン分泌が欧米人より一般に少なく比較的軽度のインスリン抵抗性で高血糖を来すとされるアジア人、特に非肥満・非糖尿病者を対象として行われた報告は希少である。また同様に、アミノ酸と肥満に関しても、日本人を対象とした研究報告は欧米の報告に比して少ない。さらに上述の「内臓脂肪型肥満」の有無・程度および糖代謝の経年変化を包括的に解析した報告も我々の検索した限りない。

我々はこれらを背景に一部のアミノ酸、特にグルタミン酸などの糖原性アミノ酸や BCAA がインスリン抵抗性の発生や進展に寄与する、あるいは逆にアルギニン、グリシンなどが日本人成人における糖代謝を改善させるとの仮説のもとに本研究を行った。第 1 章では正常耐糖能日本人成人を対象とし、BMI、magnetic resonance image (MRI)を用いて計測した内臓および皮下脂肪面積などの肥満指標および糖代謝指標と血中アミノ酸濃度との関連を横断的に解析し、糖尿病・耐糖能異常者において報告されてきたアミノ酸と肥満および糖代謝との関連が正常耐糖能者においても認められるかどうかを検討した。また、第 2 章では 5 年以上の期間を置いて上記指標を再計測・測定し、糖代謝、特にインスリン抵抗性の変化に対して肥満指標などインスリン抵抗性を規定すると考えられている因子に加え血中アミノ酸濃度がどのように影響するかを検証した。本研究では、第 1 章、第 2 章の研究により正常耐糖能日本人成人における糖代謝異常、特にインスリン抵抗性の発生・進展に血中アミノ酸が関与する可能性を検討することを目的とした。

略語表

本文中および図・表中で使用した略語は以下の通りである。

BCAA: branched-chain amino acid

BMI: body mass index

FFA: free fatty acid

GABA: gamma aminobutyric acid

GLP-1: glucagon-like peptide-1

GLUT-4:glucose transporter-4

HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance

HOMA-β: homeostasis model assessment of β-cell function

IRI: immunoreactive insulin

IRS-1: insulin receptor substrate 1

MRI: magnetic resonance imaging

mTOR: mammalian target of rapamycin

OGIS: oral glucose insulin sensitivity

OGTT: oral glucose tolerance test

S6K1: ribosomal protein S6 kinase 1

TNF-α: tumor necrosis factor-alpha

WHO: World Health Organization

第1章　正常耐糖能日本人成人における肥満および糖代謝と血漿アミノ酸濃度の関連についての検討

研究背景

本研究では肥満･糖代謝指標と血漿中アミノ酸濃度との関連について正常耐糖能日本人成人を対象に解析した。肥満の有無・型および程度は身長、体重、BMIなどの身体計測指標、およびMRIを用いて計測した内臓および皮下脂肪面積にて評価した。また糖代謝状態は、全例で75g経口ブドウ糖負荷試験（75g-oral glucose tolerance test(OGTT)）を行い、得られた血糖値、インスリン濃度および算出されるインスリン抵抗性･分泌指標を用いて評価した。一方で、アミノ酸指標として血漿中濃度の測定値を用いた。ここで血漿中アミノ酸濃度の解釈には人におけるアミノ酸代謝について理解する必要があり、ここでその概略を説明する。

生体において経口摂取されたタンパク質は消化管内で分解されたのち､アミノ酸として主に小腸から吸収される｡消化管壁で血中に至ったアミノ酸は遊離アミノ酸として門脈を経て、肝臓に運ばれる。一方、体タンパク質の分解により生じるアミノ酸も遊離アミノ酸として生体内に存在し､消化管で吸収されたアミノ酸と共に「遊離アミノ酸プール」を形成する。「遊離アミノ酸プール」のアミノ酸の由来は7割程度が体タンパク質であり、残りが食事由来のアミノ酸と考えられている。

生体におけるアミノ酸の大部分はタンパク質の構成成分として存在し､遊離アミノ酸の形で存在するアミノ酸は生体内の全アミノ酸のごく一部である｡血漿中のアミノ酸は1g程度という報告や体内の遊離アミノ酸プールの約5%程度という報告もなされている｡今回の研究で測定した血漿アミノ酸濃度は、「遊離アミノ酸プール」の一部を見ており、経口的に摂取された蛋白・アミノ酸も反映する一方で、全身における蛋白・栄養代謝の影響も強く受けることを認識する必要がある。

本研究の第１章では､以上を背景に生体内に豊富に存在すると同時に生理学的役割も担うアミノ酸が正常耐糖能を持つ日本人成人においても肥満･糖代謝に関連するかどうか､ある場合にどのような関連を有するかを探索的に検討するものである。

対象と方法

1)　対象者

2009年3月から2010年3月までの間に、20歳から60歳のボランティア94人を対象として研究を行った。

糖尿病、腎疾患、肝疾患、糖代謝に影響を及ぼす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、キノロン系抗生剤、ホルモン剤など）を内服している人は除外した。また、閉所恐怖症や体内に金属が入っているなどの理由でMRIを施行できない人を除外した。

2)　方法

前日23時以降は絶食とし、当日9時までに身体測定と採血を行った。

1. 身体測定項目:身長、体重、腹囲を測定し、BMI= 体重(kg)/身長(m)/ 身長(m)を算出した。
2. 採血：血液サンプルは検査当日の朝に、被験者の上腕静脈から定法に従って採取した。SRL社に依頼し、血糖値、immunoreactive insulin (IRI)、FFA、高速液体クロマトグラフィー法による41種類の血漿アミノ酸濃度の測定を行った。
3. ブドウ糖負荷試験(75g-OGTT)：10時間以上の絶食後に負荷前の採血（採血項目参照）を採取し、その後、ブドウ糖75gに相当するトレーランG®を5分以内に経口投与した。糖負荷開始から30,60,90,120分後に血糖値および血清IRI測定用の採血を行った。

＊OGTT結果に基づく糖代謝異常の判定（1999年WHOによる分類を採用）

・正常耐糖能：空腹時血糖110 mg/dl未満かつ負荷後2時間血糖140 mg/dl未満

・空腹時血糖異常：空腹時血糖110-125 mg/dlかつ負荷後2時間血糖140 mg/dl未満

・耐糖能異常：空腹時血糖 110 mg/dl 未満かつ負荷後 2 時間血糖 140-199 mg/dl

・糖尿病：空腹時血糖 126 mg/dl 以上または負荷後 2 時間血糖 200 mg/dl以上

＊OGTT の結果より算出されるインスリン抵抗性・分泌の各指標

・インスリン抵抗性・感受性指標

- Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR)：$G_0 \times I_0 / 405$
- Oral Glucose Insulin Sensitivity (OGIS) index: 空腹時、90・120 分後の血糖値とインスリン値、身長と体重を web 上の OGIS calculator で求める。http://webmet.pd.cnr.it/ogis/ogis.php

・インスリン分泌指標

- Homeostasis Model Assessment of β-cell function (HOMA-β)：$(I_0 \times 360)/(G_0 - 63)$
- インスリン分泌指数：$(I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$

（Gx, Ix はそれぞれ x 分後の血糖値、インスリン値を表す）

4. MRI による内臓脂肪および皮下脂肪面積の測定

1.5-Tesla MRI (Philips Medical System, Best ,The Netherlands)を用いて、水抑制併用の T1 強調画像の水平断像を OGTT 前後 1 週間以内に撮影した。臍高部の水平断画像において内臓脂肪および皮下脂肪面積を Fat Checker, Vox Base®(J-MAC system)のソフトフェアにて測定した。

面積測定の検者内変動を評価するために、ランダムに選択した 9 人の MRI 画像を 1 週間以上あけて再度評価した。検者間変動を評価するために、同じ 9 人を第二検者(A.W.)が計測した。これらの結果から、検者内と検者間の再現性をブランドアルトマン解析と、級内相関係数で評価した。

5. 統計解析

1) 対象を BMI 25 以上の肥満群、BMI 25 未満の非肥満群に分類した。また、MRI による内臓脂肪面積が $100cm^2$ 以上の内臓肥満群、 $100cm^2$ 未満の非内臓肥満群にも分類し、肥満・糖代謝指標および血漿アミノ酸濃度の 2 群間比較を χ^2 検定または unpaired t test を用いて行った。

2) 血漿アミノ酸濃度の男女間の比較を unpaired t test、年齢との相関を Pearson の相関係数を用いて解析した。

3) 血漿アミノ酸濃度と肥満・糖代謝指標との関係について標準化係数を用いて解析した。

4) 内臓および皮下脂肪面積計測値の検者内・検者間再現性の評価はブランドアルトマン解析、級内相関係数を用いて行った。

すべての統計解析は JMP® Version 10 (SAS Institute, Inc., Cary, NC)で行った。 P 値 0.05 未満を有意とした。

結果

結果 1：ブドウ糖負荷試験の結果に基づく糖代謝異常の判定

75g-OGTT を行った 94 人中、3 人が WHO 分類の糖尿病、8 人が WHO 分類の耐糖能異常と判定され除外した。残りの 83 人を本研究の解析対象とした。

結果 2：肥満の有無・タイプ別の身体計測値、糖代謝指標の比較

BMI 25 以上の肥満群は 10 人、BMI 25 未満の非肥満群は 73 人だった。また、内臓脂肪面積 100cm^2 以上の内臓肥満群は 18 人、100cm^2 未満の非内臓肥満群は 65 人だった。2 人は肥満・内臓肥満両者の基準を満たし、逆に 57 人は肥満・内臓肥満いずれもないと分類された。

肥満群と非肥満群の比較では、体重、BMI に加え腹囲、空腹時血糖、HOMA-IR、皮下脂肪面積は肥満群の方が優位に高く、逆に OGIS は肥満群で低値だった。一方で、負荷後 2 時間血糖、HOMA-β、インスリン分泌指数、内臓脂肪面積は両群間に差はなかった。

内臓肥満群と非内臓肥満群との比較では、内臓肥満群は男性が多く（χ^2 検定, p=0.017)、内臓脂肪面積に加え、年齢、体重、BMI、腹囲が内臓肥満群で高値であったが、糖代謝指標はいずれも両群間に有意差を認めなかった。

結果 3：肥満・非肥満群間および内臓肥満・非内臓肥満群間の血漿アミノ酸濃度の比較

測定した 41 種類のアミノ酸のうち測定感度以下の 18 種類を除外し、残りの 23 種類について解析した。

＊解析した 23 種類のアミノ酸

ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アルギニン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、α-アミノ酪酸、シトルリン、シスチン、オルニチン、タウリン

肥満群と非肥満群間の比較では、BCAA(イソロイシン、ロイシン、バリン)、リジン、グルタミン酸、シスチンが肥満群で非肥満群よりも高値であり、グリシンは逆に低値だった。また、内臓肥満群と非内臓肥満群の比較では、BCAA（イソロイシン、ロイシン、バリン)、トリプトファン、グルタミン酸が内臓肥満群で非内臓肥満群よりも高値であり、アスパラギン、グルタミン、グリシン、セリン、シトルリンは逆に低値だった。

結果４：男性・女性間の血漿アミノ酸濃度の比較

23 種類のアミノ酸中、11 種類のアミノ酸（ヒスチジン、BCAA、リジン、フェニルアラニン、グルタミン酸、プロリン、チロシン、シスチン、オルニチン）は男性の方が女性よりも高く、セリンのみ逆に女性で高かった。

結果 5：年齢と血漿アミノ酸濃度の相関

グルタミン酸濃度は年齢と正の相関、グルタミン、セリン、タウリン濃度は逆に負の相関を示した。

結果 6：年齢・性別補正後の肥満・糖代謝指標と血漿アミノ酸濃度の相関

肥満指標では、体重・BMI はバリン、グルタミン酸と正の相関、グルタミン、グリシン、シトルリンと負の相関を示し、腹囲はバリン、アラニン、グルタミン酸と正の相関、グルタミン、グリシン、シトルリンと負の相関を示した。体重はチロシンと正の相関を示した。内臓脂肪面積はトリプトファン、グルタミン酸と正の相関、グルタミン、グリシン、シトルリンと負の相関を示し、皮下脂肪面積はバリン、グルタミン酸と正の相関、グルタミン、グリシン、シトルリンと負の相関を示した。

糖代謝指標では、空腹時血糖と糖負荷後 2 時間血糖はグルタミン酸と正の相関を示した。インスリン抵抗性指標の HOMA-IR はバリン、グルタミン酸、チロシンと正の相関、グルタミン、グリシン、シトルリンと負の相関を示した。OGIS はグルタミン酸、チロシンと負の相関、グリシンと正の相関を示した。一方、インスリン分泌を反映する HOMA-β はロイシン、トリプトファン、バリン、グルタミン酸と正の相関、グルタミン、グリシン、セリン、シトルリンと負の相関を示した。

結果７：内臓脂肪面積・皮下脂肪面積計測値の再現性評価

検者内再現性：ブランドアルトマン解析結果を図１に示す。二回の測定値の差の平均±標準誤差は内臓脂肪面積で-0.4±1.0 cm^2、皮下脂肪面積は 0.0±0.3 cm^2 だった。級内相関係数は内臓脂肪面積 0.9861、皮下脂肪面積 0.9995 だった。

検者間再現性：ブランドアルトマン解析結果を図２に示す。二回の測定値の差の平均±標準誤差は、内臓脂肪面積は-1.5±1.4 cm^2、皮下脂肪面は 0.0±0.4 cm^2 だった。級内相関係数は内臓脂肪面積 0.9671、皮下脂肪面積 0.9994 だった。

本章のまとめ

本研究では、正常耐糖能日本人成人において、血中アミノ酸濃度と肥満および糖代謝指標との間に有意な関連を認めた。具体的には、BMI や内臓脂肪面積、血糖値やインスリン抵抗性と正の相関を示すグループ（BCAA やグルタミン酸など）と負の相関（グリシンやグルタミンなど）を示すグループがあり、早期の糖代謝異常のメカニズムや糖尿病発症と関連する可能性がある。さらに、チロシン・セリンについてはアジア人で比較的多くみられるインスリン分泌不全との関連や糖尿病の発症予測因の面で有用となる可能性があると考えられた。また、注目すべき点として、非肥満正常耐糖能者のインスリン抵抗性は内臓脂肪よりも皮下脂肪と強く関連している可能性が示唆された。今後、アミノ酸と肥満および糖代謝異常の因果関係や血中アミノ酸濃度が肥満および糖代謝異常の予測因子になりうるかについては動物実験やより多数例で、かつ長期に亘る前向き臨床研究が必要である。

第 2 章　正常耐糖能日本人成人におけるインスリン抵抗性の経年変化とアミノ酸についての検討

研究背景

第 1 章の研究では、正常耐糖能日本人成人においても一部の血中アミノ酸濃度が内臓および皮下脂肪面積や糖代謝指標と有意に関連した。具体的にはアミノ酸には肥満・糖代謝指標と正の相関を示すグループ（BCAA、グルタミン酸など）と負の相関を示すグループ（グリシン、グルタミンなど）があることが示された。特に、糖代謝異常のメカニズムにおいて重要な役割を示すインスリン抵抗性については、バリン、グルタミン酸、チロシンが正の相関を、グルタミン、グリシン、シトルリンが負の相関を示した。しかし、第 1 章の研究は横断研究であり、認めた関連の因果関係についての考案は困難であった。

一方で、インスリン抵抗性は加齢とともに悪化すると考えられている。そのメカニズムは十分には解明されておらず、加齢に伴う内臓脂肪量の増加・骨格筋量の低下などがあげられるが、脂肪蓄積部位に関する詳細な検討はされていない。

経年的な血中アミノ酸濃度の変化について検討した論文は希少であり、経年的なインスリン抵抗性の変化と血中アミノ酸濃度について検討した論文は検索した限りない。そこで、今回正常耐糖能日本人成人の経年的なインスリン抵抗性の変化と肥満指標および血漿アミノ酸濃度との関連を解析し、インスリン抵抗性の経年変化が肥満指標などに加えアミノ酸によっても規定されるかどうかを検証した。

対象と方法

1)対象者

第 1 章の研究に参加した正常耐糖能の男性のうち再評価可能な 22 名を対象とした。糖尿病、腎疾患、肝疾患を持つ人、閉所恐怖症や体内金属が入っているなどの理由で MRI を施行できない人は除外した。

2)方法

前日 23 時以降は絶食とし、当日 9 時までに身体測定と採血を行った。

1. 身体測定項目：身長、体重、腹囲を測定し、BMI=体重(kg)/身長(m)/身長(m)を算出した。

2. 採血：血液サンプルは検査当日の朝に、被験者の上腕静脈から定法に従って採取し、SRL 社に依頼し、血糖値、血清 IRI 値、血清 FFA 値を測定した。

3. ブドウ糖負荷試験(OGTT)：10 時間以上の絶食後に負荷前の採血（採血項目参照）を採取し、その後、ブドウ糖 75g に相当するトレーラン G®を 5 分以内に経口投与した。糖負荷開始後 30,60,90,120 分に血糖値および血清 IRI 値を測定した。

   ＊OGTT の結果より算出されるインスリン抵抗性・分泌の各パラメーター（算出式は第 1 章参照）

   ・インスリン抵抗性・分泌の指標

   - Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR)
   - Oral Glucose Insulin Sensitivity (OGIS) index
   - Homeostasis Model Assessment of β-cell function (HOMA-β)
   - インスリン分泌指数

4. MRI による内臓脂肪および皮下脂肪面積の測定

   MRI の撮像装置、画像解析ソフト、脂肪面積の計測は第 1 章と同様に行った。本研究の対象症例では脂肪面積を計測したものと同じ臍高部の水平断面で両側の腹直筋、腹斜筋群、大腰筋、脊柱起立筋群の面積を測定し、それぞれを合計して腹部筋肉面積とした。

5. 統計解析

1) HOMA-IR の変化：2009 年時と 2015 年時の HOMA-IR を paired t test で比較した。

2) 肥満指標、OGTT による糖代謝指標、MRI による脂肪および筋肉面積の 2009 年時、2015 年時の値を paired t test で比較した。

3) 2009 年時と 2015 年時の変化量をΔで示し、ΔHOMA-IR と HOMA-IR 以外の肥満・糖代謝指標などの変化量（Δ値）の相関を Spearman の順位相関係数で評価した。

4) 2009 年時の血漿中アミノ酸濃度と HOMA-IR、OGIS、HOMA-β、インスリン分泌指数の変化量（Δ値）の相関を Spearman の順位相関係数で評価した。

すべての統計解析は JMP® Version 10 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) で行った。 P 値 0.05 未満を有意とした。

結果

結果 2-1：HOMA-IR の変化

2015 年時の測定値は 1.6 ±1.0 だった。2009 年の値（1.1±0.7）と比較し、有意に上昇した。

結果 2-2：肥満、糖代謝指標、脂肪・筋肉面積の変化

約 6 年間の経過で体重(kg)は 67.8 ± 6.8 から 69.1 ± 6.5、BMI は 22.8 ± 2.0 から 23.3 ± 1.9、腹囲(cm)は 80.2 ± 6.8 から 82.5 ± 6.5 と有意に増加した。空腹時血糖(mg/dl)は 92.8 ± 7.2 から 99.5 ± 7.6、負荷後 2 時間血糖(mg/dl)も 106.8 ± 15.5 から 126.0 ± 28.1 と有意に上昇した。インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は 1.1 ± 0.7 から 1.6 ± 1.0 と約 6 年間の経過で有意に上昇し、インスリン感受性の指標である OGIS も 435.1 ± 32.3 から 404.1 ± 45.4 と有意に低下した。また、インスリン分泌の指標である HOMA-β とインスリン分泌指数は有意な変化を認めなかった。また、MRI による内臓脂肪面積(cm^2)は 87.9 ± 28.2 から 104.0 ± 27.3、皮下脂肪面積(cm^2)は 115.8 ± 33.7 から 132.4 ± 36.8 と有意に増加したが、腹部筋肉面積は有意な変化を認めなかった。

結果 2-3：インスリン抵抗性・感受性指標の変化量と年齢、肥満、脂肪・筋肉面積の変化量との相関

ΔHOMA-IR はΔ皮下脂肪面積とのみ相関し、年齢（2009 年時）あるいは体重、BMI、腹囲、内臓脂肪面積、腹部筋肉面積、血清遊離脂肪酸値の変化量とは相関しなかった。
ΔOGIS は年齢（2009 年時）あるいは体重、BMI、腹囲、内臓・皮下脂肪面積、腹部筋肉面積、血清遊離脂肪酸値の変化量いずれの指標とも相関を認めなかった。

結果 2-4：2009 年時の血漿アミノ酸濃度と HOMA-IR およびその他の糖代謝指標の変化量との関連

2009 年の血漿アミノ酸濃度とΔHOMA-IR との関連では、アスパラギンのみがΔHOMA-IR と負の相関を示した。インスリン感受性の指標である OGIS とはどのアミノ酸も相関を示さなかった。また、Δ負荷後 2 時間血糖はメチオニンおよびアルギニンと正の相関を示した。
インスリン分泌の指標では、ΔHOMA-βとロイシンが負の相関、Δインスリン分泌指数とグルタミンが負の相関を示した。

本章のまとめ

本研究では、6 年間の経過中 HOMA-IR は想定通り有意に上昇し、HOMA-IR の変化量（ΔHOMA-IR）は内臓脂肪よりも皮下脂肪面積の変化量と関連していた。しかし、2009 年のアミノ酸とΔHOMA-IR の関連については、有意な関連を予想していた BCAA、グルタミン酸との有意な関連は示されなかった。一方で、第 1 章では糖代謝指標との強い関連を認めなかったアスパラギンの血中濃度がΔHOMA-IR と負の相関を示し、アスパラギンが経年的なインスリン抵抗性の上昇を抑制する可能性が考えられた。また、インスリン分泌の指標については、ΔHOMA-βとロイシン、Δインスリン分泌指数とグルタミンがそれぞれ負の相関を示し、これらがインスリン分泌低下と何らかの関連する可能性、ならびに同アミノ酸が将来のインスリン分泌低下を予測する指標となる可能性があると考えられた。

総括および今後の展望

今回の研究で明らかになった新知見としては日本人成人において

- 正常耐糖能者においても肥満の指標である BMI および内臓・皮下脂肪面積と正の相関を示すアミノ酸（トリプトファン、バリン、グルタミン酸）と負の相関を示すアミノ酸（グルタミン、グリシン、シトルリン）を認めた(第 1 章)。
- 正常耐糖能者においてもインスリン抵抗性と正の相関を示すアミノ酸（バリン、グルタミン酸、チロシン）と、負の相関を示したアミノ酸（グルタミン、グリシン、シトルリン）を認めた。さらにインスリン分泌については、バリン、グルタミン酸などが正の相関を、グルタミン、グリシン、シトルリンは負の相関を示した(第 1 章)。
- 正常耐糖能者の HOMA-IR の増悪には内臓脂肪よりも皮下脂肪が、アミノ酸ではアスパラギンが関連していた（第 2 章)。

今後より多数例での前向き研究、アミノ酸投与による介入研究、あるいは動物実験などが必要と考える。それらによってアミノ酸の肥満・糖代謝異常への様々な影響やサプリメントとして摂取することによる糖尿病の発症予防、逆に糖代謝への悪影響、さらに血中アミノ酸濃度の将来の糖尿病発症における予測因子としての有用性が検証されることが期待される。