

平成 26 年 3 月 21 日

各報道機関担当記者 殿

## 脂肪肝がメタボ体質の司令塔！？

### 臓器ごとの脂肪化とメタボ体質の関連を解明

日本において増加している肥満，メタボリックシンドロームの状態では，単純に脂肪組織の量が増えるだけでなく，本来脂肪が蓄積しない臓器（肝臓や骨格筋など）への脂肪蓄積が増えることが知られています。体の中で脂肪が増えると，全身で血糖値を下げるホルモンであるインスリンが効かなくなるという「インスリン抵抗性（メタボ体質）」が起こることで糖尿病や動脈硬化になりやすくなり，健康を害することが知られています。しかし，これまでヒトで，インスリンが働く臓器（肝臓・骨格筋・脂肪組織）ごとの脂肪化およびインスリン抵抗性を精密に検査する手法は十分には確立されておらず，臓器相互の関連も完全には解明されていませんでした。

今回，本学医薬保健研究域医学系 篁 俊成 教授，金子 周一 教授を中心とした研究チームは，核磁気共鳴装置や人工臓器の技術を用いて，臓器（肝臓・骨格筋・脂肪組織）ごとの脂肪化とインスリン抵抗性をヒトで精密に検査する手法を確立しました。それにより，肝臓の脂肪量が肝臓自体のインスリン抵抗性だけでなく，肝臓と離れて存在する骨格筋のインスリン抵抗性と強く関連することを見出しました。

脂肪肝の悪化が，肝臓だけではなく全身のインスリン抵抗性悪化の中心的な役割を果たし，そのメカニズムに肝臓と骨格筋を結ぶネットワークの存在が示唆されます。このような肝臓と他臓器間のネットワークに関わる未知因子の解明が，糖尿病やメタボリックシンドロームに対する新たな治療につながると期待されます。

この研究成果は 3 月 20 日午後 5 時（米国東部標準時間）に，米国科学誌「PLOS ONE」オンライン版に掲載されました。

本成果の一部は，日本学術振興会 科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

**【掲載論文】**

(著者)

Ken-ichiro Kato\*, Toshinari Takamura\*, Yumie Takeshita, Yasuji Ryu, Hirofumi Misu, Tsuguhito Ota, Kumpei Tokuyama, Shoichiro Nagasaka, Munehide Matsuhisa, Osamu Matsui, Shuichi Kaneko

(\*equal contribution)

(加藤 健一郎, 篁 俊成, 竹下 有美枝, 龍 泰治, 御簾 博文, 太田 嗣人, 徳山 薫平, 長坂 昌一郎, 松久 宗英, 松井 修, 金子 周一).

(論文名)

Ectopic fat accumulation and distant organ-specific insulin resistance in Japanese people with nonalcoholic fatty liver disease

(日本人非アルコール性脂肪性肝疾患患者における異所性脂肪蓄積と遠隔臓器特異的インスリン抵抗性の関連)

(掲載誌)

PLOS ONE (オンライン版) 米国科学誌

**【研究内容に関する問い合わせ】**

篁 俊成 (たかむら としなり)

金沢大学医薬保健研究域医学系

教授

TEL: 076-265-2233

E-mail: ttakamura@m-kanazawa.jp

**【広報担当】**

廣田 典之 (ひろた のりゆき)

金沢大学広報戦略室

TEL: 076-264-5024

E-mail: koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

木谷 麻衣子 (きだに まいこ)

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

TEL: 076-265-2109

E-mail: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

## 【研究概要】

肥満、メタボリックシンドロームの状態では、単に脂肪組織の量が増えるだけでなく、本来脂肪が蓄積しない臓器（肝臓や骨格筋など）への脂肪蓄積が増えること、また臓器の脂肪化が様々な生活習慣病の基盤となるインスリン抵抗性（ 1 ）（メタボ体質）と関連することが知られています。

本学医薬保健研究域医学系 篁 俊成 教授、金子 周一 教授を中心とした研究グループはこれまでに、肝臓と生活習慣病の研究をすすめ、肝生検（ 2 ）で正確に検査した肝臓の脂肪量が全身のインスリン抵抗性と関連することを明らかにしてきました。しかし、肝生検は肝臓の脂肪の量を知るための一番正確な検査である一方、検査に入院が必要なことや検査に伴う合併症がゼロでないことから、多くの人に広く行うには限界がありました。そこで、増加する生活習慣病患者さんの個々人の体質を正確に見極め適切な治療法を考える上で、インスリンが働く臓器（肝臓・骨格筋・脂肪組織）ごとの脂肪蓄積量、臓器ごとのインスリン抵抗性を精密かつ安全に検査する手法が望まれていました。

研究グループは今回、下記の手法で、臓器（肝臓・骨格筋・脂肪組織）ごとの脂肪量とインスリン抵抗性をヒトで精密かつ安全に検査することに成功しました。

1. 核磁気共鳴装置（NMR）（ 3 ）を用いた MRS（Magnetic Resonance Spectroscopy）検査（ 4 ）で安全に肝臓と骨格筋の脂肪量を測定した。MRS で測定した肝臓の脂肪量は肝生検で組織学的に評価した脂肪化スコアと強く相関したことから、この検査法が正確に肝細胞内の脂肪蓄積を反映することを確認した。
2. 生体電気インピーダンス法（ 5 ）で体全体の脂肪組織量を測定した。
3. 人工臓器を用いたグルコースクランプ検査（ 6 ）で、肝臓、骨格筋、脂肪組織の臓器別のインスリン抵抗性を測定した。

上記の検査を行い、臓器（肝臓・骨格筋・脂肪組織）ごとの脂肪量とインスリン抵抗性の間にある、下記の関係性を明らかにしました。

1. 肝臓の脂肪蓄積が多いほど、肝臓及び骨格筋のインスリン抵抗性が強い(表 1, 図 1)。
2. 骨格筋の脂肪量は、骨格筋、肝臓、脂肪組織、いずれの臓器のインスリン抵抗性とも関連しない(表 1)。
3. 体脂肪量は、脂肪組織のインスリン抵抗性と関連しない(表 1)。

以上の結果から、脂肪肝の悪化が、肝臓だけではなく全身のインスリン抵抗性の悪化に中心的な役割を果たし、そのメカニズムに肝臓と骨格筋を結ぶネットワークの存在が示唆されます(図 2)。我々の研究グループは、これまでに同定した二つの肝臓由来分泌タンパク「ヘパトカイン」( 7 )が骨格筋のインスリン抵抗性をはじめとする様々な疾患の原因になっているのではないかと考えて研究をすすめています(図 3)。ヒトにおいても、肝臓から分泌されるヘパトカインが骨格筋のインスリン抵抗性の原因となっている可能性があります。肝臓と他臓器間のネットワークに関わる新たな因子の解明が、糖尿病やメタボリックシンドロームに対する新たな治療につながると期待されます。

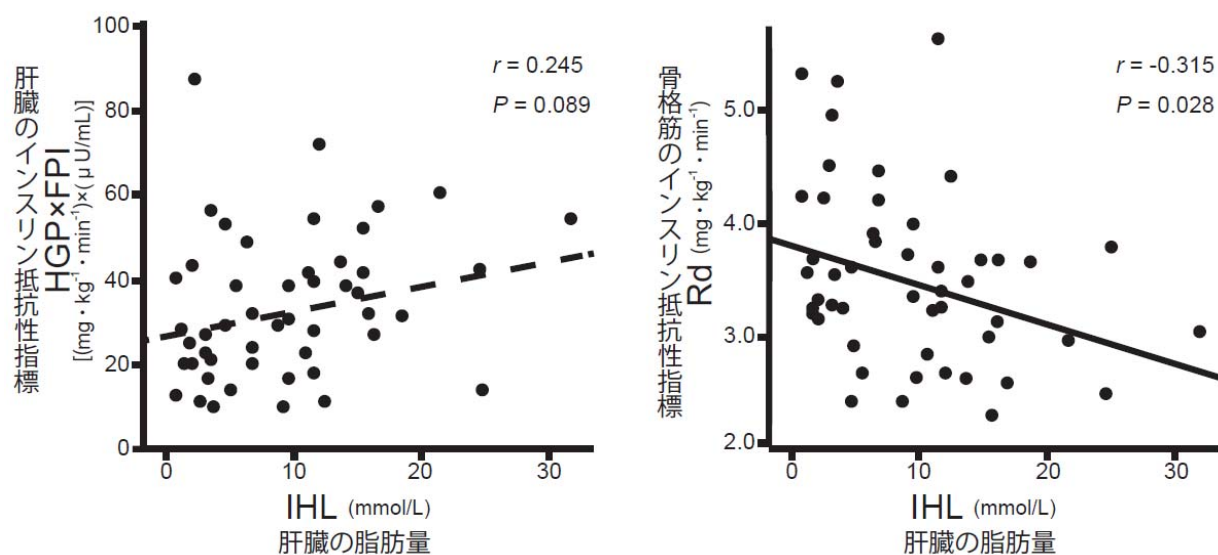
<参考図>

表1 肝臓・骨格筋・脂肪組織における臓器ごとの脂肪量とインスリン抵抗性の関係

	肝臓のインスリン抵抗性指標 (HGP×FPI)		骨格筋のインスリン抵抗性指標 (Rd)		脂肪組織のインスリン抵抗性指標 (%FFA)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
肝臓のインスリン抵抗性指標(HGP×FPI)	1	-	-0.574	<0.001	-0.168	0.167
骨格筋のインスリン抵抗性指標(Rd)	-0.574	<0.001	1	-	0.272	0.024
脂肪組織のインスリン抵抗性指標(%FFA)	-0.168	0.167	0.272	0.024	1	-
肝生検で検査した肝臓の脂肪の程度(Steatosis)	0.428	<0.001	-0.473	<0.001	-0.121	0.322
MRSで計測した肝臓の脂肪量(IHL)	0.245	0.089	-0.315	0.028	-0.135	0.356
骨格筋の脂肪量(IMCL)	0.250	0.065	-0.156	0.256	-0.060	0.662
体脂肪量(Total fat mass)	0.495	<0.001	-0.594	<0.001	-0.205	0.096

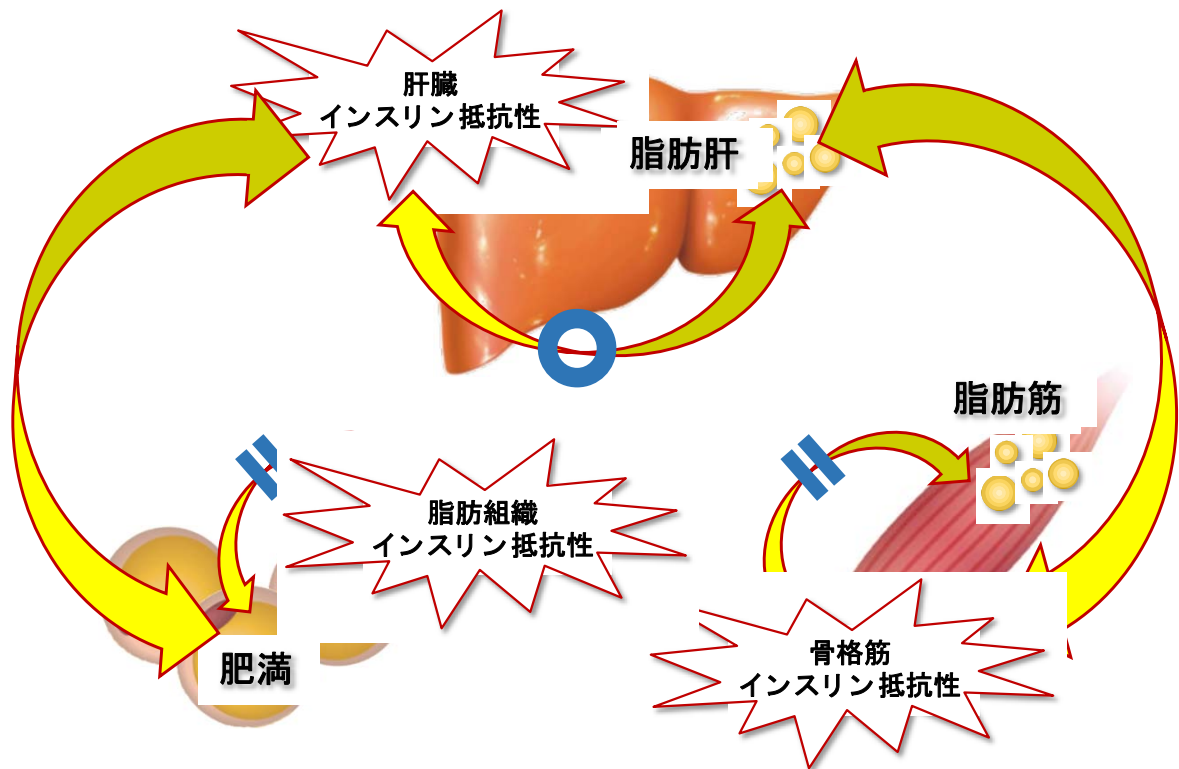
日本人脂肪肝患者において，肝臓の脂肪量（Steatosis）は，肝臓のインスリン抵抗性指標（HGP×FPI）だけでなく，骨格筋のインスリン抵抗性指標（Rd）とも関連する。骨格筋の脂肪量（IMCL）は骨格筋のインスリン抵抗性指標（Rd）とは関連せず，体脂肪量（Total fat mass）は脂肪組織のインスリン抵抗性指標（%FFA）とは関連しない。

図1 肝臓の脂肪量と臓器別インスリン抵抗性



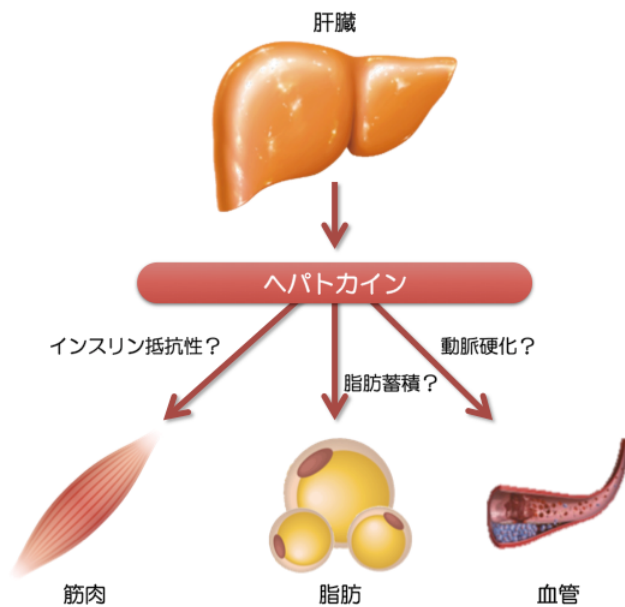
日本人脂肪肝患者において，肝臓の脂肪量（IHL）が多いほど，肝臓のインスリン抵抗性（HGP×FPI）が高く，骨格筋のインスリン抵抗性も高かった（骨格筋でのインスリンの効きやすさを表すRdが低かった＝骨格筋のインスリン抵抗性が高かった）。

**図2 肝臓の脂肪化のみが自身と他臓器のインスリン抵抗性と関連する**



肝臓の脂肪化のみが自身と他臓器のインスリン抵抗性と関連する。肝臓と骨格筋を結ぶネットワークの存在が示唆される。

**図3 肝臓由来ホルモンである“ヘパトカイン”が生活習慣病をつくる**



肝臓から血液へと流れ出た“ヘパトカイン”が、全身を巡って様々な病気の原因となる。

## 【用語解説】

### 1. インスリン抵抗性

インスリンの働きが妨げられる状態のこと。肥満症や2型糖尿病患者の肝臓、骨格筋や脂肪組織などで生じている。インスリン抵抗性は、メタボリックシンドローム、糖尿病、動脈硬化、癌などの生活習慣病を促進する。

### 2. 肝生検

肝臓に針を刺して直接肝臓の細胞を取る検査。一番正確に肝臓の状態を検査できるが、検査に伴う合併症がゼロではない。

### 3. 核磁気共鳴 (NMR) システム

磁石・磁場の作用を利用して物質を分析する手法。MRを利用して体内の臓器の形状を知ることが可能であり、これをコンピューター断層撮影法に応用した方法が核磁気共鳴画像法 (MRI) である。

### 4. MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) 検査

核磁気共鳴 (NMR) システムで検出した水と脂肪の信号を専用のソフトで分析する手法。X線による被爆などの心配はなく、安全に行うことが可能である。

### 5. 生体電気インピーダンス法

体に微弱な電流を流し、組織での電流の流れ方の違いから脂肪量などを予測する方法。

### 6. グルコースクランプ検査

インスリンを注入しながら、血糖値が一定になるようにブドウ糖を同時に注入し続け、最も精密にインスリン抵抗性を検査する手法。一定の血糖値を維持するのに必要なブドウ糖の量が多ければインスリン抵抗性は低く、ブドウ糖の量が少なくてすむようであればインスリン抵抗性が高いと判断される。

インスリンには、肝臓で糖の産生を抑え、骨格筋で糖を取り込み、脂肪の分解を抑える働きがある。標識ブドウ糖を使用することで、肝臓での糖産生速度を反映する肝臓のインスリン抵抗性指標、全身（主に骨格筋）の糖利用速度を反映する骨格筋のインスリン抵抗性指標、脂肪の分解を反映する脂肪組織のインスリン抵抗性指標を計算できる。

### 7. ヘパトカイン

肝臓から分泌されるホルモンの総称。肝臓が生体内最大の活性物質の産生工場であることに注目し、研究グループは肝臓由来の分泌タンパクを「ヘパトカイン」と名付けた。