

氏名	濱崎秀崇
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 508 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者における NEAT (Non Exercise Activity Thermogenesis) と糖・脂質代謝マーカーとの相関についての研究
論文審査委員	(委員長) 教授 石橋 俊 (委員) 教授 小谷 和彦 准教授 中田 正範

論文内容の要旨

1 研究目的

2 型糖尿病患者の治療において運動療法は必須であるが、2 型糖尿病患者は肥満や合併症およびその他の併存疾患のため、体力が低下し、十分な強度・頻度の運動療法を行えない可能性がある。一方、日常生活行動程度の低強度の身体活動を客観的に評価し、糖・脂質代謝マーカーとどのような関連を示すか検討した研究は少ない。Non exercise activity thermogenesis (NEAT) は約 2,000kcal/日もの個人差があり、NEAT を高めると肥満が改善することが明らかとなっている。しかし、NEAT が、耐糖能異常、2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧症などの代謝性疾患とどのような関連をもつのかは十分に研究されていない。我々は身体活動によるエネルギー消費量を正確に測定できる 3 次元活動量計を用いて、2 型糖尿病患者および耐糖能異常者の NEAT を客観的に評価し、NEAT と糖・脂質代謝マーカーとの関連について調べることを本研究の目的とした。

2 研究方法

国立国際医療研究センター国府台病院糖尿病・内分泌科および総合内科外来を 2012 年 8 月から 2013 年 12 月までに受診された耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者を対象とした。定期的に運動（有酸素運動と筋力トレーニング）を行っている者や膝関節症や重篤な心疾患・呼吸器疾患など ADL を低下させるような併存疾患のある患者は除外し、研究期間中に意図的なスポーツ活動を行わないように指示し、日常生活における NEAT のみを測定することを試みた。被験者に 3 次元活動量計 (HJA-350IT) を 7 日間装着してもらい NEAT を評価した。7 日後の外来受診時に空腹時採血を行い、糖・脂質代謝マーカーを測定し、NEAT との相関を調べた。

生理学的・生化学的データとして以下の調査項目について調べた。

- ・3 次元活動量計で計測した physical activity level (PAL)
- ・身長、体重、BMI、腹囲、血圧
- ・空腹時血糖値、HbA1c、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール、血清インスリン値、HOMA-IR、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)
- ・心電図 CVR-R, augmentation index (AI_{x75})、中心血圧

3 研究成果

年齢と BMI で調整したモデルを用いて解析したところ、PAL と腹囲 ($\beta = -0.124$, $p = 0.02$), 中性脂肪値 ($\beta = -0.239$, $p = 0.04$), 血清インスリン値 ($\beta = -0.224$, $p = 0.02$) との間に負の関連を認めた。さらに、男性において、PAL と収縮期血圧 ($\beta = -0.351$, $p = 0.04$), 血糖値 ($\beta = -0.369$, $p = 0.03$), 血清インスリン値 ($\beta = -0.362$, $p = 0.01$), HOMA-IR ($\beta = -0.371$, $p = 0.01$) との間に負の関連を認めたが、女性においては PAL と代謝パラメーターとの間に有意な関連を認めなかった。さらに、歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量は女性よりも男性の方が高かったが、歩行主体でない身体活動によるエネルギー消費量に男女差は認めなかった。中心血圧および AI_{x75} は女性よりも男性において有意に低かった。CVRR に男女差は認めなかったが、男性において、CVRR と歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量は正の相関 ($r = 0.419$, $p = 0.01$) を示していた。

PAL と血漿 BNP 値との間には正の相関 ($r = 0.296$, $p = 0.02$) がみられた。重回帰分析により年齢を調整したモデルにおいても ($\beta = -0.29$, $p = 0.01$), 年齢と BMI で調整したモデルにおいても ($\beta = 0.282$, $p = 0.02$) 有意な正の関連を認めた。また、血漿 BNP 値は BMI ($r = -0.256$, $p = 0.04$), 腹囲 ($r = -0.279$, $p = 0.03$), 血清インスリン値 ($r = -0.35$, $p = 0.01$), HOMA-IR ($r = -0.363$, $p < 0.01$) と負の相関を示した。被験者を BNP の中央値で 2 群に分けて検討したところ、血清インスリン値、HOMA-IR とともに低 BNP 群で有意に高かった。また、BNP を四分位に分けて検討したところ、最上位群の血清インスリン値および HOMA-IR は、最下位群と比べて有意に低かった。

4 考察

年齢および BMI を調整したモデルにおいても PAL と腹囲、血清インスリン、中性脂肪との間に負の関連が見られたことから、NEAT が高いことは腹部肥満、高インスリン血症、高中性脂肪血症に対して好ましい関連があると示唆される。PAL と代謝パラメーターとの関連において男女差が見られたことについては、歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量が男性よりも女性において有意に小さいことが関与していると考えられる。また、中心血圧および AI_{x75} が女性よりも男性において有意に低いという結果から、歩行は動脈スティフネスに対して好ましい関連をもつと示唆される。

PAL と血漿 BNP 値との間に正の関連が見られ、BNP は BMI、腹囲、血清インスリン値、HOMA-IR といったインスリン抵抗性の指標と負の関連をもつということが明らかとなった。過去の研究において、BNP が酸化ストレスや炎症を軽減し、脂肪分解を促進し、PPAR γ 遺伝子の発現を活性化させ、アディポネクチンの分泌を増加させることによってインスリン抵抗性を改善させるということが明らかとなっている。NEAT が BNP の分泌を増加させ、インスリン抵抗性の改善に寄与する可能性が示唆された。

5 結論

本研究により、耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者において、3 次元活動量計で評価した NEAT は、腹部肥満、高インスリン血症、高中性脂肪血症に対して好ましい関連を示し、特に歩行主体の NEAT は動脈スティフネスに対しても好ましい関連をもつと示唆された。さらに、NEAT と糖・脂質代謝マーカーの間の有益な関係性に加え、NEAT が血漿 BNP 値の上昇と関連し、BNP を介して肥満やインスリン抵抗性を改善する可能性が考えられた。2 型糖尿病患者の治療において運動療法

は食事療法と並び必須の治療法である。低強度から中強度の身体活動である NEAT が、運動療法の一助となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

エネルギー消費の一部である Non exercise activity thermogenesis (NEAT) は肥満と密接に関係するが、代謝性疾患との関連性については十分解明されていない。そこで、申請者らは、2 型糖尿病患者および耐糖能異常者を対象に、3 次元活動量計を用いて NEAT を反映する physical activity level (PAL) を計測し、糖・脂質代謝マーカーとの関連について調べた。

年齢・BMI 調整モデルにおいて、PAL と腹囲・空腹時中性脂肪値・空腹時血清インスリン値との間に負の関連を認めた。男性では、PAL と収縮期血圧・空腹時血糖値・空腹時血清インスリン値、HOMA-IR との間に負の関連を認めたが、女性では、PAL と代謝パラメーターとの間に有意な関連を認めなかった。歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量は女性より男性が高く、歩行主体でない身体活動によるエネルギー消費量に男女差は認めなかった。男性の中心血圧と augmentation index (AIx₇₅) は女性よりも有意に低かった。男性では、CVR-R と歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量は正の相関を示した。

PAL と血漿 B-type natriuretic peptide (BNP) 値との間に正の相関がみられた。年齢を調整モデルでも、年齢・BMI 調整モデルでも有意な正の関連を認めた。また、血漿 BNP 値は BMI・腹囲・血清インスリン値・HOMA-IR と有意な負の相関を示した。BNP の中央値で 2 群に分けて検討すると、血清インスリン値・HOMA-IR とともに低 BNP 群で有意に高く、四分位に分けて検討すると、最上位群の血清インスリン値および HOMA-IR は、最下位群と比べて有意に低かった。

以上の結果から、耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者において、NEAT は腹部肥満・高インスリン血症・高中性脂肪血症に対して好ましい関連を示し、特に歩行主体の NEAT は動脈スティフネスに対しても好ましい関連をもつと示唆された。さらに、NEAT は血漿 BNP 濃度の上昇と関連し、BNP を介して肥満やインスリン抵抗性を改善する可能性が考えられた。低強度から中強度の身体活動である NEAT が、運動療法の一助となる可能性が示唆された。

2 型糖尿病患者における NEAT の臨床的意義に関する研究は少ない。特に、BNP との関連性を検討した先行研究はない。対象症例数が少ない等の問題点は残るものの、新規性・完成度の観点から、申請者は学位論文の授与にふさわしいと全会一致で承認した。

最終試験の結果の要旨

申請者から、研究の背景と研究成果がわかりやすく報告された。

審査員から、NEAT の他の測定法、男女差が存在する理由、METs で評価した場合の結果等に関する質問があった。また、2 つの研究対象の重複部分の明記、有効数字への配慮、倫理委員会での承認と同意取得の記載等の必要性が指摘された。

質問や指摘への理解は良好で、受け答えの態度は真摯であり、指摘を受けた諸点に従って、論文も丁寧に改訂された。

以上から、研究内容は博士号に相応しい優れた研究と全員一致で判断した。