



Title	Visceral Fat Accumulation Contributes to Insulin Resistance, Small-Sized Low-Density Lipoprotein, and Progression of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Non-Obese Japanese Men
Author(s)	小林, 一史
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43138
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	こ ばやし ひと し 小 林 一 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 6 3 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 14 年 1 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Visceral Fat Accumulation Contributes to Insulin Resistance, Small-Sized Low-Density Lipoprotein, and Progression of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Non-Obese Japanese Men (日本人非肥満中年男性における、インスリン抵抗性、リポ蛋白代謝異常および冠動脈病変進展に関する内臓脂肪蓄積の意義)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 堀 正二 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

動脈硬化の危険因子として、高血圧、高脂血症、耐糖能異常等が、重要であることはよく知られた事実である。最近、これらの危険因子が同時に合併する病態の重要性が指摘され、インスリン抵抗性を介して集簇する機序が次第に明らかとなっている。しかし、インスリン抵抗性をもたらす原因やメカニズムに関しては明確にされておらず不明な点が多い。

一方、私たちは、肥満者における内臓脂肪蓄積がこれらの危険因子の集簇に重要な役割を果たし、冠動脈疾患の大きな要因となることを報告してきた。さらに近年、非肥満者においても内臓脂肪蓄積が冠動脈疾患の発症と密接に関連することを明らかにし、内臓脂肪症候群という概念を確立してきた。すなわち、内臓脂肪蓄積は肥満の有無に関わらず易動脈硬化状態を惹起すると考えられる。

本研究では、動脈硬化惹起における内臓脂肪蓄積の詳細な役割を明らかにするため、まず、冠動脈病変を有する非肥満中年男性において、内臓脂肪蓄積のインスリン感受性、糖代謝、冠動脈疾患重症度との関連を検討し、次に、内臓脂肪蓄積時の脂質代謝異常の詳細を明らかにするため、高脂血症未治療の非肥満中年男性の脂肪分布とリポ蛋白分画や LDL の粒子サイズとの関連性を検討した。

【方法ならびに成績】

内臓脂肪蓄積は臍部 CT 断面像を用い評価した。すなわち、腹壁外の皮下脂肪層の面積を皮下脂肪面積 (SFA) として計測し、腹壁内で皮下脂肪層と同 CT 値部分の面積を計測し、内臓脂肪面積 (VFA) とした。

①非肥満冠動脈疾患男性における内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性、冠動脈病変重症度との関連

冠動脈造影を行われた65名の非肥満中年男性 (年齢40~69才、BMI<26.4kg/m²) において血清総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロールを測定した。75g-OGTT を施行し、血糖およびインスリン値の曲線下の面積をグルコース面積 (PGA)、インスリン面積 (PIA) とし、インスリン抵抗性を表す簡易モデルとして HOMA-IR (空腹時血糖×空腹時インスリン/135) を計算した。冠動脈病変を持つ患者25名において Steady State Plasma Glucose (SSPG) 法を施行し、インスリン感受性を SSPG 値で決定した。65名の内、冠動脈造影上狭窄病変が全く認められなかった15名を対照群とした。冠動脈病変を認めた50名の病変を狭窄度ごとにスコア化し、各患者でスコアを合計して冠動脈重症度スコアとした。

冠動脈病変を有する患者は対照群より VFA、収縮期および拡張期血圧、空腹時インスリン値、PIA が高値を示し、HDL コレステロールが低値を示した。全対象において VFA は空腹時インスリン値、HOMA-IR、PIA と有意な正の相関関係を示した。SSPG 値と VFA、収縮期血圧、PGA との間に有意な正相関が認められ、偏相関の検討で VFA のみが単独で SSPG 値との間に有意な正の相関関係を示した。さらに、冠動脈病変を有する患者において VFA と冠動脈病変の重症度スコアは単独で有意な正相関を示したが、SSPG 値は重症度スコアと有意な相関を示さなかった。

②高脂血症未治療非肥満中年男性における内臓脂肪蓄積とリポ蛋白代謝との関連

高脂血症未治療非肥満中年男性44名を対象に、超遠心法にてリポ蛋白分画（VLDL、IDL、LDL、HDL₂、HDL₃）を分離し、各分画のコレステロール、トリグリセリドを測定した。またアポ蛋白（A-1、B、E）を免疫沈降法にて測定した。さらに LDL の粒子サイズを HPLC 法にて測定した。VFA はアポ蛋白 B、E と有意な正の相関を示し、アポ B 含有リポ蛋白である VLDL、IDL、LDL 分画のコレステロールおよびトリグリセリド値とも有意な正相関を示した。また、HDL₂コレステロールとは有意な負の相関を示した。SFA はいずれの指標とも関連がなかった。LDL の粒子サイズは VFA、総コレステロール、トリグリセリド、アポ B、アポ E と有意な負の相関を示した。

【総括】

本研究により、日本人中年非肥満男性において内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性の憎悪やリポ蛋白代謝異常と密接に関わっており、これらの動脈硬化危険因子の集積病態において、内臓脂肪蓄積が重要な基盤となることが明らかとなった。また、冠動脈病変の進展に対し、内臓脂肪蓄積は危険因子の集積の基盤として関与しているだけでなく、直接的に関連していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、当大学松澤らによって報告されてきた内臓脂肪蓄積の動脈硬化発症進展への関与について、非肥満者を対象にインスリン抵抗性やリポ蛋白代謝異常との関連などその詳細な役割と冠動脈疾患の重症度に及ぼす影響を検討し、その密接な関連性を示しており、非肥満者においても内臓脂肪蓄積の動脈硬化に及ぼす影響が非常に大きいことを示した貴重な報告である。本論では非肥満冠動脈疾患患者において内臓脂肪蓄積を表わす臍部 CT 上の内臓脂肪面積はインスリン抵抗性を表す Steady state plasma glucose 値と単独で強い正の相関関係にあり、冠動脈病変の重症度とも単独で正相関することが示されている。また非肥満者において内臓脂肪面積は remnant lipoprotein の増加と正相関を、LDL の粒子サイズと負の相関を持ち、内臓脂肪蓄積は脂質代謝異常として atherogenic lipoprotein の産生増加を介して動脈硬化に関連していることも示された。すなわち本研究により、日本人中年非肥満男性において内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性やリポ蛋白代謝異常と密接に関わっており、これらの動脈硬化危険因子の集積病態において、内臓脂肪蓄積が重要な基盤となることが明らかにされた。さらに、本研究は内臓脂肪蓄積がこれら動脈硬化危険因子の集積の基盤として動脈硬化に関与しているのみならず、直接関連している可能性を示唆した点で画期的であり、学位を与えるにふさわしい研究であると考ええる。