

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21592140

研究課題名（和文）：内臓脂肪と皮下脂肪由来の液性因子の骨塩量に及ぼす非荷重効果の差に関する研究

研究課題名（英文）：Non-weight-bearing effect of trunk and peripheral fat mass on bone mineral density in pre- and post-menopausal women

研究代表者：堂地 勉 (DOUCHI TSUTOMU)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：60150413

研究成果の概要（和文）：

肥満が骨塩量と関連（正の相関）していることはよく知られている。肥満の骨塩量に及ぼす影響は脂肪組織の重量による荷重効果と脂肪組織由来のエストロゲンなどによる非荷重効果で説明されてきた。内臓と皮下脂肪組織ではそこから分泌されるホルモンの多寡が異なる。脂肪組織由来の液性因子の骨に及ぼす影響は内臓と皮下脂肪組織では異なる可能性がある。躯幹脂肪（皮下脂肪+内臓脂肪）と末梢脂肪組織（皮下脂肪のみ）を測定し、躯幹脂肪と末梢脂肪組織の骨（左腕）に及ぼす非荷重効果の違いについて検討した。その結果、躯幹脂肪組織が末梢脂肪組織に比べて量的に少ないにもかかわらず、液性因子を介して骨に影響を及ぼすことが判明した。メタボリック症候群で骨が低いという報告がある。今回の検討から、メタボリック症候群では骨は最初には増加するが、進行すると低下していくことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Objective: To investigate the non-weight-bearing effect of trunk fat mass (composed of visceral and subcutaneous fat mass) and peripheral fat mass (subcutaneous fat mass alone) on bone mineral density (BMD) in pre- and post-menopausal women.

Methods: The subjects were 412 pre-menopausal women, 20–50 years of age and 228 post-menopausal women, 50–75 years of age. Age, years since menopause (YSM), height, body weight, and body mass index were recorded. Trunk, peripheral (extremities), left arm (non-weight-bearing site), lean mass, and BMD were measured by dual-energy X-ray absorptiometry.

Results: In pre-menopausal women, the amount of trunk fat mass was 6.8 ± 4.1 kg, which was significantly lower than the amount of peripheral fat mass (11.6 ± 3.8 kg, $p < 0.001$). Although trunk fat mass was positively correlated with arm BMD on Pearson's correlation test, arm lean mass was the only significant predictor of BMD on multiple regression analysis. In post-menopausal women, the amount of trunk fat mass (8.7 ± 3.6 kg) was also significantly lower than the peripheral fat mass (10.3 ± 3.4 kg, $p < 0.001$). On multiple regression analysis, however, trunk fat mass, but not arm lean mass, was the significant predictor of BMD. In both groups, peripheral fat mass was not correlated with left arm BMD.

Conclusion: The effect of adipocyte-derived biochemical factors on BMD may differ with menopausal status and the sites of adipocyte deposition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：骨塩量・内臓脂肪・皮下脂肪・液性因子・エストロゲン

1. 研究開始当初の背景

肥満が高血圧症、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症などの内分泌・代謝異常を伴いやすいことは良く知られている。しかし肥満の程度とこれらの内分泌代謝異常の発生頻度や重症度は必ずしも相関しない。肥満が体脂肪組織の過剰な蓄積であると定義すれば、その蓄積量の絶対量（肥満度）よりも蓄積部位の異常（体脂肪分布の異常）が月経異常などの内分泌・代謝異常と関連して重要であることが明らかになりつつある。上半身型（内臓脂肪型）体脂肪分布は内臓（腸間膜や大網）に脂肪が過剰に蓄積し、下半身型体脂肪分布に比較して月経異常、脂質異常症、糖尿病、高血圧症が多い。上半身型体脂肪分布と関連するこれらの内分泌・代謝異常は、インスリン抵抗性（インスリンに対する感受性の低下）を共通の基盤として病因論的に密接に関連する疾患として認識されるようになっている。肥満と体脂肪分布異常は類似するが、両者は厳密には異なる。欧米では肥満を overall adiposity, 体脂肪分布を body fat distribution として明確に区別している。肥満は脂肪の荷重と非荷重効果で骨に影響を及ぼす。内臓と皮下脂肪ではホルモン分泌能が異なる。故に脂肪由来の液性因子の骨に及ぼす影響は内臓と皮下脂肪では異なる可能性がある。加齢や閉経で体脂肪分布や体組成成分（脂肪組織＋筋肉組織の組成）が変化することが報告されている。

骨塩量（BMD）に影響を及ぼす因子は多元的である。肥満（過剰な体脂肪組織の蓄積）女性では BMD が高いことが知られている。体脂肪組織の BMD に及ぼす影響は、脂肪組織の重量による荷重効果と脂肪組織から分泌される液性因子による非荷重効果で説明されてきた。内臓脂肪組織と皮下脂肪組織ではそこから分泌されるホルモンの多寡が異なることが認識されつつある。皮下脂肪に比

較して、内臓脂肪の過剰な蓄積は低 sex hormone binding globulin (SHBG)、高 estradiol、高 testosterone、高 insulin、低 adiponectin 値などと関連することが知られている。骨は様々なホルモンの影響を受ける。故に、脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす影響は内臓脂肪組織と皮下脂肪組織では異なっている可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、

- (1) 有経、閉経女性において脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす非荷重効果に躯幹脂肪組織と末梢脂肪組織で差異があるか否かを検討することである。
- (2) 体脂肪組織の BMD に及ぼす影響（非荷重効果と荷重効果の強さの差異）を検討することである。非荷重部位である非利き腕（左腕）の BMD を測定することは、他の部位の BMD を測定するよりも脂肪組織由来の液性因子の BMD に及ぼす影響を検討するのに都合が良い。

3. 研究の方法

当院産婦人科人間ドックで多数例の有経（400例以上）、閉経女性（200例以上）を集め、年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、閉経後年数 (YSM) を調査しました。全身型デキサで躯幹脂肪量、末梢脂肪量、非利き腕である左腕骨塩量、筋肉量を測定しました。群間の比較は Student テスト、各因子と骨の相関関係は単変量そして多変量解析で求めた。

4. 研究成果

(1) 躯幹脂肪と末梢脂肪組織の骨塩量(BMD)に及ぼす非荷重効果の違い

有経女性では、躯幹(内臓)脂肪が、末梢脂肪に比べて量的に少ないにもかかわらず、液性因子を介してBMDに影響を及ぼす。しかし、この効果は筋肉を介した作用であり、液性因子としてはfree T、次にinsulinの関与の可能性が示唆された。閉経女性でも躯幹(内臓)脂肪がBMDのpredictorであるが、その機序は有経女性とは異なる。すなわち、内臓脂肪由来の液性因子free E2>>insulin、adiponectinなどを介してBMDに影響している可能性がある。脂肪組織由来のBMDに影響を及ぼす液性因子は閉経の有無、脂肪の蓄積部位によっても異なる。

metabolic症候群で骨がどうなるかは意見が一致しない。今回の検討からmetabolic症候群では、骨は最初には増加するが、進行すると低下していくことが示唆された。

(2) 体脂肪組織のBMDに及ぼす影響～非荷重効果と荷重効果の強さの差異～

228例の閉経女性(50-75歳)を対象とした。年齢、身長、体重、BMI、閉経後年数(YSM)を調査した。全身型DXA(QDR2000)で躯幹脂肪量、体脂肪量、両下肢のBMDと筋肉量を測定した。躯幹脂肪量や体脂肪量とBMDの相関関係をピアソントテストと重回帰分析で求めた。1) 躯幹脂肪量は体脂肪量の1/2以下であった。(8.7±3.6 VS. 19.0±5.9kg)。2) ピアソントテストでは、右下肢BMDは躯幹脂肪量(r=0.268, P<0.001)、体脂肪量(r=0.299, P<0.001)と正の相関を示した。3) 重回帰分析でBMDと相関したのは、躯幹脂肪量(t値=3.50, P<0.01)、年齢(-2.43, P<0.05)、YSM(-2.56, P<0.01)であり、体脂肪量は相関しなかった(-0.47, NS)。4) 3)で認められた相関は右下肢筋肉量を独立変数に加えても全く同様の結果であった。5) 左下肢BMDの検討でも2)3)4)と同様の結果が得られた。

躯幹脂肪量(皮下+内臓脂肪量)は、体脂肪量(皮下脂肪量優位)よりも、荷重は1/2以下であるにもかかわらず、荷重の最もかかる下肢のBMDの予測因子であった。このことは、体脂肪組織のBMDに及ぼす影響は荷重効果よりも液性因子を介した非荷重効果の方が大きいことを示唆する。

考察

体脂肪分布にはいろいろな呼称がある。その中で、内臓脂肪型、上半身型、中心性、男性型およびリング型はそれぞれ皮下脂肪型、下半身型、末梢性、女性型および西洋ナン型に比較して月経異常、脂質異常症、糖尿病および高血圧症などの内分泌・代謝異常の発症

が多いことが知られている。これらの体脂肪分布異常は相互に密接に関連しているが、内臓、特に腸管膜や大網に脂肪が過剰に蓄積することが内分泌・代謝異常と関連して最も重要な所見であり、内臓脂肪型体脂肪分布になると上半身型、中心性、男性型およびリング型を呈すると考えるのが妥当である。欧米では上半身型、下半身型と呼ぶのが普通である。われわれは全身型 dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)で測定した躯幹・下肢脂肪量比(Trunk/Leg)を体脂肪分布の指標としている。加齢や閉経とともに躯幹・下肢脂肪量比は上昇していく(相関係数、r=0.494, n=1,220)。一方、肥満度の指標である体脂肪率も加齢とともに上昇するが(r=0.138)、躯幹・下肢脂肪量比の変化ほど著明ではない(相関係数が高くない)。すなわち、「加齢や閉経により太る」というより、「加齢や閉経により体型が上半身型(内臓型)に移行する」と言った方が、より正確と思われる。性や閉経による体脂肪分布の差を見ると、躯幹・下肢脂肪量比は、①閉経女性が最も高く1.30±0.41(n=450)、②次いで男性であり1.20±0.4(n=92)、③次いで多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が1.07±0.46、n=114であり、④有経女性では0.92±0.4(n=773)であった。躯幹・下肢脂肪量比≥1.0を上半身型体脂肪分布とすると、閉経女性で73.9%(300/406)、男性で71.7%(66/92)、PCOSで60.5%(69/114)、有経女性で35.5%(290/816)であった。PCOSのこれらの値が有経女性と男性の中間に位置していたことは興味深い。ちなみに体脂肪率ではこれほど明確には区別出来ない。

加齢や閉経による躯幹・下肢脂肪量比の上昇に閉経(低エストロゲン)そのものが関与しているかを知ることは必ずしも容易ではない。われわれの検討では、①子宮筋腫患者15例に術前gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa, leuprorelin acetate 3.75 mg)を4ヶ月間投与し低エストロゲン状態(血清estradiol値が45.4から13.3 pg/mLに低下した)を惹起するとbody mass indexが全く変化していないにもかかわらず躯幹・下肢脂肪量比が1.03から1.12に上昇した。②躯幹・下肢脂肪量比と加齢や閉経との関係で有経女性では傾きが0.015であるが、閉経女性では0.022と急峻になることから加齢だけでなく閉経(低エストロゲン血症)も上半身型体脂肪分布への移行に関与しているものと考えられる。

更年期になるとなぜ体脂肪分布が上半身型(内臓脂肪型)へ移行しやすいかは、以下のように考えられる。

① 加齢や閉経による運動量の低下や筋力の低下。筋力の低下が身体各部位によって異なることが関係しているかもしれない。体脂肪は筋肉量(筋力)の減少し

- た部位（とくに躯幹）に蓄積しやすい。
- ② エネルギーの摂取と消費のアンバランス（摂取量>消費量）
 - ③ 卵巣ホルモン（エストロゲン）の低下。
 - ④ 男性ホルモンの相対的高値（free testosterone/free estradiol）などが関連する。また、Fogle らは閉経後 10 年間もの間、卵巣はテストステロンを分泌することを明らかにしている。

このような加齢や閉経による上半身型体脂肪分布への移行は、閉経によるエストロゲンの低下とは別に閉経以降に起こる様々な内分泌代謝異常の発生と関連している可能性がある。高血圧症、乳癌、子宮体癌、インスリン抵抗性糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症などの発生と関連する。

肥満は骨塩量を増加させることが知られている。肥満の骨塩量に及ぼす影響は脂肪組織そのものの重量による荷重効果（weight-bearing effect）あるいは bio-mechanical effect）と脂肪組織由来のエストロゲンなどによる液性因子による非荷重効果（non-weight-bearing effect）あるいは bio-chemical effect）で説明されてきた。内臓と皮下脂肪組織ではそこから分泌されるホルモンや生化学的因子の多寡が異なることが認識されつつある。骨塩量は様々のホルモンの影響を受ける。故に、脂肪組織由来の液性因子の骨塩量に及ぼす影響は内臓と皮下脂肪組織では異なり、その効果は有経と閉経女性でも異なる可能性がある。そこで、躯幹脂肪（皮下脂肪+内臓脂肪）と末梢脂肪組織（皮下脂肪のみ、下肢と上肢の脂肪組織の総和）を全身型 DXA で測定し、躯幹脂肪と末梢脂肪組織の骨塩量に及ぼす非荷重効果の違いについて多数例の有経女性と閉経女性で検討した。骨塩量は非荷重部位である非利き腕（左腕）骨塩量を測定した。なぜならば、脂肪組織由来の液性因子の骨塩量に及ぼす影響を検討するのに都合が良いからである。

その結果、躯幹脂肪組織（内臓脂肪組織+皮下脂肪組織）が末梢脂肪組織（皮下脂肪組織のみ）に比べて量的に少ないにもかかわらず、何らかの液性因子を介して骨塩量に影響を及ぼす。有経女性ではこの効果は筋肉量を介した作用であり、液性因子としては筋肉と親和性のある free testosterone（内臓脂肪蓄積では低 sex hormone binding globulin になる）などの関与が考えられた。閉経女性では、その機序は筋肉を介していないことから筋肉と親和性のない内臓脂肪由来の液性因子（高 free estradiol や低 adiponectin, 高 insulin）などを介して骨塩量に影響している可能性がある。

以上のことは metabolic 症候群と骨塩量の関係に何らかの示唆を与える。metabolic 症候群で骨塩量がどうなるかは必ずしも意見

が一致しない。metabolic 症候群では骨塩量が低いという報告がある。もしそうであるならば「肥満女性では骨塩量が高く、やせでは骨塩量が低い」と一般に信じられてきたことが根本から覆る。われわれは、metabolic 症候群の骨塩量は、骨塩量を減少させる因子と増加させる因子のバランスで決まると考えている。同様の報告がある。metabolic 症候群では当初骨塩量は増加するが、metabolic 症候群が進行すると骨塩量が低下する方向に働くものと考えている。Metabolic 症候群の進行のどの過程かによっても骨塩量も異なってくるのかも知れない。今後は骨塩量が減少に転ずるターニングポイントは何なのか、などの研究を展開する必要がある。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 9 件）

- ① Yanazume S, Tsuji T, Yoshioka T, Yamasaki H, Yoshinaga M, Douchi T. Large parasitic myomas in abdominal subcutaneous adipose tissue along a previous myomectomy scar. J Obstet Gynaecol Res. 査読有 2012 Mar 13. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01784.x.
- ② Kawamura Y, Yanazume Y, Kuwahata A, Yonehara Y, Iwamoto I, Tsuji T, Douchi T. Relative contribution of weight-bearing and non-weight-bearing effect of adipose tissue to bone mineral density in postmenopausal women. J Obstet Gynaecol Res. 査読有 2011 Apr; 37(4):319-24. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01352.x. Epub 2011 Jan 5.
- ③ Yanazume Y, Kawamura Y, Kuwahata A, Yonehara Y, Matsuo T, Iwamoto I, Douchi T. Difference in non-weight-bearing effects on bone mineral density between trunk and peripheral fat mass in women with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 査読有 2010 Apr;36(2):352-6.
- ④ 古謝将一郎、岩元一朗、堂地勉、他。骨粗鬆症診療における産婦人科医の役割—閉経後乳がん治療薬（アロマターゼ阻害薬）の有害事象に関する検討。

- Osteoporosis Japan 18(3):534-536, 2010. 査読有
- ⑤ 河村幸枝、福田美香、堂地勉、他。
体脂肪組織の骨塩量 (BMD) に及ぼす影響—非荷重効果と荷重効果の影響の強さの差異に関する検討—
Osteoporosis Japan 18(3):466-468, 2010. 査読有
- ⑥ 堂地勉. 肥満症 up date. 肥満に伴う諸問題—病態と治療「肥満と婦人科疾患」
総合臨床 59(9):1956-1963, 2010. 査読無
- ⑦ Sagara Y, Kosha S, Baba S, Dokiya F, Tamada S, Sagara Y, Matsuyama Y, Ohi Y, Ando M, Rai Y, Sagara Y, Douchi T.
Adverse events and bone health during anastrozole therapy in postmenopausal Japanese breast cancer patients.
Breast Cancer. 査読有 2010 Jul;17(3):212-7. Epub 2009 Jun 13.
- ⑧ 岩元一朗、堂地勉.
メタボリックシンドローム.
臨床婦人科産科 63:836-843, 2009. 査読無
- ⑨ 堂地勉.
閉経と脂質異常症.
日本産科婦人科学会鹿児島地方部会雑誌 17:1-7, 2009. 査読無

[学会発表] (計 7 件)

- ① 堂地勉.
体脂肪分布・体組織成分と骨塩量の関連性. 第25回日本更年期医学会学術集会.
2010.10.2 鹿児島市
- ② 古謝将一郎、岩元一朗、堂地勉、他。
閉経後乳がん治療薬 (アロマターゼ阻害薬) の有害事象に関する検討.
第123回鹿児島産科婦人科学会.
2010.9.18 鹿児島市.
- ③ 河村幸枝、福田美香、堂地勉.
体脂肪組織の骨塩量 (BMD) に及ぼす影響～非荷重効果と荷重効果の影響の強さの差異に関する検討～
(第20回婦人科骨粗鬆症研究会奨励賞受賞) 第20回婦人科骨粗鬆症研究会.
2009.11.14 東京
- ④ 河村幸枝、岩元一朗、堂地勉、他。
体脂肪組織の骨塩量 (BMD) に及ぼす影響～非荷重効果と荷重効果の影響の強さの差異に関する検討～
第24回日本更年期医学会学術集会.
2009.10.3 青森市
- ⑤ 福田美香、岩元一朗、堂地勉、他。
躯幹の筋肉量は他の部位の筋肉量よりも閉経の影響を受けやすい
第24回日本更年期医学会学術集会
2009.10.3 青森市

- ⑥ 堂地勉.
中高年医学最新の話
川薩地区産婦人科医会 2009.5.9 薩摩川内市
- ⑦ 桑波田暁子、岩元一朗、堂地勉.
躯幹脂肪量と末梢脂肪組織の骨塩量 (BMD) に及ぼす非荷重効果の相違に関する検討.
第61回日本産科婦人科学会学術集会
2009.4.4 京都市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堂地 勉 (DOUCHI TSUTOMU)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
教授

研究者番号：60150413

(2) 研究分担者

岩元 一朗 (IWAMOTO ICHIRO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・
助教

研究者番号：50281225

辻 隆広 (TSUJI TAKAHIRO)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
助教

研究者番号：50311882