

若年女性における食事・生活習慣、身体状況が 血清 FGF21濃度に与える影響の検討

吉田 ほのか¹⁾ 野崎 剛弘¹⁾ 末武 勲²⁾
河手 久弥²⁾ 加藤 正樹¹⁾

The effects of diet, lifestyle, and physical condition on serum FGF21 levels in young women

Honoka Yoshida¹⁾ Takehiro Nozaki¹⁾ Isao Suetake²⁾
Hisaya Kawate²⁾ Masaki Kato¹⁾
(2024年12月9日受理)

緒言

線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast growth factor: FGF) は、線維芽細胞をはじめ様々な細胞に対して増殖活性や分化誘導作用を持つ細胞間シグナル因子である。ヒトやマウスでは全22種類の存在が知られており、4種類 (FGF11-14) は細胞内型として、15種類 (FGF 1-10, 16-18, 20, 22) の canonical FGF は傍分泌因子として働く。FGF19、FGF21、FGF23の3種類は内分泌因子として働き、特に FGF21は肥満を背景とした糖脂質代謝異常症を改善しようとする生理活性を有することが知られている¹⁾。

FGF21は飢餓、肥満、高炭水化物食、高脂肪食、低タンパク質食などに応答し、主に肝臓で産生されて血中へ分泌され標的細胞に作用する。白色脂肪細胞に対しては糖の取り込みやアディポネクチン産生を増強し、褐色脂肪細胞に対しては脂肪酸酸化や熱産生増大を促進することによって、糖脂質代謝改善やエネルギー消費亢進作用を示す。また、膵β細胞におけるインスリン分泌促進や、交感神経の活性化を介した白色脂肪細胞の褐色化や脂肪分解促進作用なども報告されている¹⁾。栄養障害や代謝異常に応答する性質から、血清 FGF21値の臨床意義に関する研究が、主に肥満を基盤とした疾患の患者やそのリスク因子保有差者を対象として行われてきた。しかし、そのような疾患やリスクが少ない若年成人における解析は十分ではない。

そこで本研究では、本大学的女子学生を対象として血清 FGF21値の測定ならびに血液生化学検査や体組成測定、食事・生活習慣調査を行い、血清 FGF21値と関連

する因子の解析を行った。

方法

1. 対象者

本学では毎年、栄養系学部学生に対してヘルスチェック (身体測定、血液・尿検査、食事・生活習慣調査) を行っている。2022年度のヘルスチェックに参加した1047名のうち、血清 FGF21濃度を測定した167名的女子学生を対象者とした。本研究は中村学園大学倫理審査委員会の承認のもとで (倫理-20-003)、また対象者のインフォームドコンセントを得た上で実施された。

2. ヘルスチェック調査項目

ヘルスチェックの食事調査で使用している食物摂取頻度調査法 (FFQ 中村)²⁾ では、専用の栄養価計算プログラムに基づき、21種類の食品と15種類の栄養素の習慣的な摂取量を推定できる調査票が用いられている。炭水化物含量が多い食品、タンパク質含量が多い食品、カルシウム含量が多い食品、野菜・果物、油脂、砂糖、食塩、嗜好飲料・アルコールについて、1週間を平均して1日当たりの摂取量・摂取頻度を回答して貰い、管理栄養士が対象者とともに回答を確認した。生活習慣は、睡眠、座位、運動について1週間を平均して24時間当たりの所要時間を調査し、身体活動レベルを推定した³⁾。体組成は InBody 770により測定した。血液生化学検査は、前日21時以降は絶食とし当日朝に採血を行った。

3. 食物摂取頻度調査法 (FFQ 中村) により算出された各食品・栄養素摂取量のエネルギー調整

食物摂取頻度調査法では、過小・過大といった申告誤差が問題となるため⁴⁾、FFQ 中村で算出された食品および栄養素の摂取量は、密度法 (1000 kcal 当たり、PFC (%E)) によりエネルギー調整した値を解析に用いた。炭水化物摂取量 (g) は、総摂取エネルギー量 (kcal/日) からタンパク質と脂質のエネルギー量 (kcal) を差し引いて炭水化物エネルギー量 (kcal) を求めた後、4 kcal で除して算出した。

4. 血清 FGF21 濃度測定

血清 FGF21 濃度は、Human FGF-21 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) により測定した⁵⁾。一次抗体が付着したマイクロプレートに標準液、コントロール、希釈した血清を添加した。室温で2時間インキュベート後に洗浄し、2次抗体を添加して室温で1時間インキュベートを行った。発色試薬を加えて、20分間反応させた後吸光度を測定し、FGF21濃度を算出した。実測値は非正規分布を示したため、対数変換した値を用いて統計解析を行った。Mann-Whitney の U 検定、Kruskal-Wallis 検定では実測値を用いて検定した。

5. 統計解析方法

統計解析ソフトは IBM SPSS Statistics 29 を使用し、有意水準 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。連続変数の正規性は、ヒストグラム及び Shapiro-Wilk 検定を用いて確認した。血清 FGF21 値と各因子との相関は、Pearson の相関係数を算出して解析した。各群間における差異の検定は、対応のない t 検定および Mann-Whitney の U 検定、Kruskal-Wallis 検定を使用し、効果量 (Cohen's d, 小:d=0.2, 中:d=0.5, 大:d=0.8) も併せて解析した。重回帰分析は、相関係数 $r=0.2$ 以上の4因子に加え、BMI や体脂肪率といった複数の肥満関連因子を用いて検定した。本研究の解析対象者167名のうち9名が体組成未測定であったため、体組成項目の解析対象者は158名となった。各データについて、正規分布の場合は平均値±標準偏差、非正規分布の場合は中央値と四分位範囲 (25%値-75%値) で示した。

結果

【体格・血液検査および食事・生活習慣調査】

対象者の年齢は 20.3 ± 0.5 歳、身長 158.5 ± 5.3 cm、体重 $50.7 (46.5-54.7)$ kg、BMI $20.2 (19.0-21.4)$ kg/m² で、BMI 18.5 以下の痩せが27名 (16.2%)、BMI 25 以上の肥満が6名 (3.6%)、また53名 (31.7%) は体脂肪

表1 体格・体組成、血液生化学結果

対象者数 n	167
年齢	20.0 (20.0-20.5)
身長 (cm)	158.5±5.3
体重 (kg)	50.7 (46.5-54.7)
BMI (kg/m ²)	20.2 (19.0-21.4)
痩せ (BMI 18.5未満) n (%)	27 (16.2)
肥満 (BMI 25以上) n (%)	6 (3.6)
体脂肪率 (%)	27.5 (24.6-31.3)
体脂肪率30% 以上 n (%)	53 (31.7)
ウエスト周囲径 (cm)	67.3 (63.4-71.0)
内臓脂肪面積 (cm ²)	56.2 (46.4-70.5)
骨格筋量 (kg)	19.4 (18.3-21.1)
基礎代謝量 (kcal)	1150.0 (1113.0-1210.8)
アルブミン (g/dL)	4.8 (4.6-5.0)
ALT (IU/L)	12.0 (10.0-16.0)
γ-GTP (IU/L)	14.0 (12.0-17.0)
尿素窒素 (mg/dL)	11.8 (10.2-14.0)
クレアチニン (mg/dL)	0.57 (0.52-0.62)
FT4 (ng/mL)	0.95 (0.89-1.03)
TSH (μIU/mL)	1.8 (1.2-2.6)
総コレステロール (mg/dL)	194.0±31.0
LDL-C (mg/dL)	105.1±25.5
HDL-C (mg/dL)	77.0 (68.0-88.0)
中性脂肪 (mg/dL)	51.0 (38.5-66.5)
空腹時血糖値 (mg/dL)	83.7±6.7
HbA1c (%)	5.3 (5.2-5.4)
空腹時インスリン (μU/mL)	6.8 (4.7-8.8)
FGF21 (pg/mL)	111.2±102.7

データは、正規分布の場合は平均値±標準偏差、非正規分布の場合は中央値(25%値-75%値)で示した。BMI: body mass index, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: gamma-glutamyl transpeptidase, TSH: thyroid stimulating hormone, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, FT4: free thyroxine, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c

率30%以上であった (表1)。ALT、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c はいずれも基準範囲内であった。血清 FGF21 の平均値は 111.2 ± 102.7 pg/mL であり、既報とほぼ同レベルであった⁶⁾。

食事・生活習慣調査では、総摂取エネルギー量は 1602.9 ± 346.3 kcal/day、タンパク質エネルギー比 $14.6 \pm 1.7\%$ E、脂質エネルギー比 $32.1 \pm 4.9\%$ E、炭水化物エネルギー比 $53.3 \pm 5.8\%$ E であった (表2)。脂質エネルギー比がわずかに食事摂取基準の範囲 (20~30% E) を超えており、30% E 以上の高脂肪食摂取者が118名 (70.7%) に認められた。また、習慣的な朝食欠食者 (朝食時に全く食物を摂取しない) が24名 (14.4%)、夕食時に主食を欠食する者が20名 (12%)、3食とも規則正しく摂る者は115名 (68.9%) であり、約3割の対象者

は何らかの欠食習慣を有していた。身体活動レベルは1.4 (1.3-1.6) で、レベル I (低い) に該当していた。

表2 食事・生活習慣調査

調査項目	
総摂取エネルギー量 (kcal/day)	1602.9±346.3
P (% E)	14.6±1.7
F (% E)	32.1±4.9
高脂肪食 (30% E 以上) 摂取者 n (%)	118 (70.7)
C (% E)	53.3±5.8
ご飯摂取量 (g/1000 kcal/day)	157.9±63.0
お菓子摂取量 (g/1000 kcal/day)	10.3 (4.3-18.6)
緑黄色野菜摂取量 (g/1000 kcal/day)	45.1 (34.4-57.2)
飲酒者 n (%)	55 (32.9)
アルコール摂取量 (g/1000 kcal/day)	1.0±2.2
習慣的な朝食欠食者 n (%)	24 (14.4)
習慣的に夕食で主食を欠食する者 n (%)	20 (12.0)
3食とも規則正しく摂取する者 n (%)	115 (68.9)
睡眠時間 (時間)	7.0 (6.5-8.0)
身体活動レベル	1.4 (1.3-1.6)

データは、正規分布の場合は平均値±標準偏差、非正規分布の場合は中央値(25%値-75%値)で示した。P (%E): タンパク質エネルギー比, F (%E): 脂質エネルギー比, C (%E): 炭水化物エネルギー比

【血清 FGF21値と関連する因子の解析】

血清 FGF21値との相関分析の結果、空腹時血糖値 ($r=0.209$)、 γ -GTP ($r=0.208$)、TSH ($r=0.207$)、ウエスト周囲径 ($r=0.186$)、内臓脂肪面積 ($r=0.182$)、体脂肪率 ($r=0.169$)、ALT ($r=0.170$)、空腹時インスリン ($r=0.163$)、高感度 CRP ($r=0.157$) などが有意に正相関し、尿素窒素 ($r=-0.229$)、緑黄色野菜摂取量 ($r=-0.163$) が負に相関した (表3)。

相関係数 $r=0.2$ 以上で有意な相関を認めた因子 (空腹時血糖値、 γ -GTP、TSH、尿素窒素) と、BMI や体脂肪率など複数の肥満関連因子を用いて重回帰分析を行った結果、空腹時血糖値と TSH が血清 FGF21値へより影響を与える因子であることが示された (表4)。

空腹時血糖値、 γ -GTP、TSH、尿素窒素についてそれぞれ低値群、中間値群、高値群に分け、Kruskal-Wallis 検定を用いて血清 FGF21値の3群間の差を比較検討した。空腹時血糖値、TSH、尿素窒素では各群間に有意差は認められなかったが、 γ -GTP については低値群より中間値群の血清 FGF21値が有意に高値であった ($p=0.045$) (図1)。

【朝食摂取習慣の影響の解析】

中西らは中年男性の血清 FGF21値と食事・生活習慣の解析を行い、朝食摂取頻度が少ない群で FGF21値はより高値を示すことを報告している⁵⁾。朝食の摂取状況

との関連性を評価するために、朝食時に習慣的に何も食べないと申告した者を朝食欠食群 ($n=24$)、朝食時に何らかの食品を摂取していると回答した者を朝食非欠食群 ($n=143$) として、2群間の検討をおこなった (表5)。

表3 血清 FGF21値と各因子の相関分析

	相関係数 r	p 値
体重	0.105	0.19
BMI	0.114	0.15
筋肉量	-0.026	0.74
ウエスト周囲径	0.186 *	0.02
内臓脂肪面積	0.182 *	0.02
体脂肪量	0.163 *	0.04
体脂肪率	0.169 *	0.03
筋肉量	-0.026	0.74
アルブミン	0.087	0.26
ALT	0.170 *	0.03
γ -GTP	0.208 **	0.01
尿素窒素	-0.229 **	0.01
クレアチニン	-0.029	0.71
FT4	0.05	0.52
TSH	0.207 **	0.01
総コレステロール	0.038	0.63
中性脂肪	0.140 *	0.07
LDL-C	0.064	0.42
空腹時インスリン	0.163 *	0.04
空腹時血糖値	0.209 **	0.01
血中カルシウム	0.169 *	0.03
高感度 CRP	0.157 *	0.04
緑黄色野菜摂取量	-0.163 *	0.04
アポ蛋白 B	0.082	0.29

対数変換した血清 FGF21値とヘルスチェックで得られた全データを用いて Pearson の相関分析を行った。

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

CRP: C-Reactive Protein

表4 血清 FGF21値に対する重回帰分析

	標準化係数 β	p 値
空腹時血糖値	0.230 *	0.02
TSH	0.196 *	0.04
尿素窒素	-0.152	0.07
γ -GTP	0.131	0.23
BMI	-0.120	0.37
体脂肪率	0.151	0.24
ALT	0.088	0.47
高感度 CRP	-0.065	0.53
空腹時インスリン	-0.001	0.99
HbA1c	-0.051	0.57
中性脂肪	-0.008	0.93
総コレステロール	0.050	0.55
総摂取エネルギー量	0.014	0.86
年齢	0.027	0.74

対相関係数 $r=0.2$ 以上の4項目や肥満に関連する因子を用いて、重回帰分析を行った。* $p<0.05$

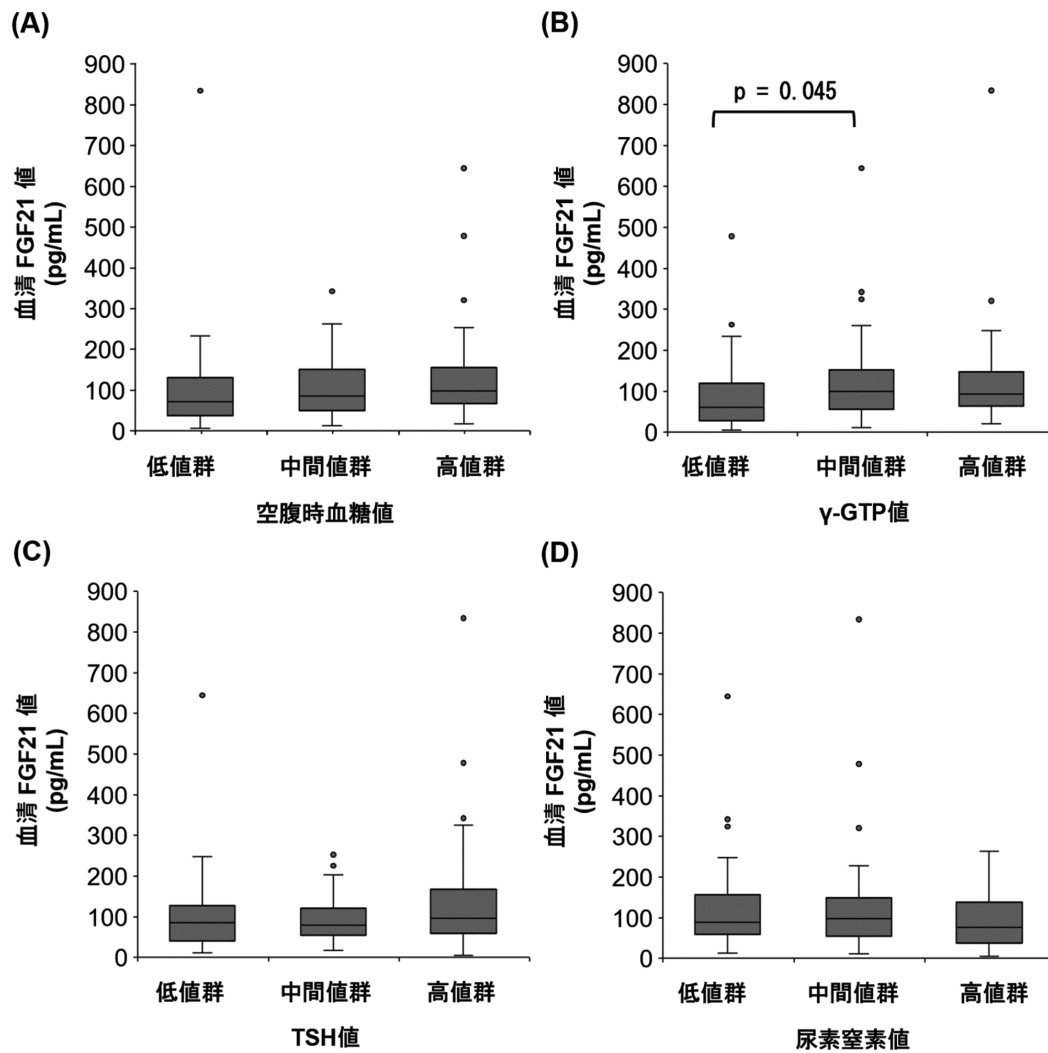


図1 (A~D)各検査値各3群間における血清FGF21値の差

Kruskal-Wallis検定を行った。p < 0.05を有意水準とした。

表5 朝食欠食群と非欠食群における対象者の背景

	朝食 欠食群 (n=24)	朝食 非欠食群 (n=143)	p 値	効果量 (d 値)
BMI	19.9 (19.2-21.4)	20.3 (18.9-21.4)	0.966	0.010
体脂肪率	26.3 (23.5-30.2)	27.7 (24.8-31.4)	0.763	0.068
空腹時血糖値	85.2±5.8	83.5±6.9	0.254	0.248
空腹時インスリン	7.0 (5.1-9.6)	6.8 (4.6-8.8)	0.335	0.136
アルブミン	4.7 (4.6-5.0)	4.8 (4.7-5.0)	0.476	0.180
AST	17 (15-21)	18 (16-21)	0.233	0.264
ALT	11 (9-13)	13 (11-16)	0.026 *	0.280
中性脂肪	66.2±39.2	55.7±26.1	0.089	0.371
総コレステロール	198.0±35.4	193.3±30.3	0.489	0.150
総摂取エネルギー量 (kcal/day)	1443.6±354.1	1630.9±338.4	0.012 **	0.550
P (% E)	14.5±1.7	14.6±1.7	0.682	0.089
F (% E)	32.4±5.7	32.0±4.7	0.749	0.070
C (% E)	53.2±6.9	53.3±5.7	0.881	0.032
アルコール摂取量 (g/1000 kcal/day)	1.6 (0.0-4.2)	0.0 (0.0-0.6)	<0.001 **	0.876
お菓子摂取量 (g/1000 kcal/day)	15.3 (4.1-39.8)	9.5 (4.4-18.0)	0.103	0.536
睡眠時間	8.0 (7.0-8.0)	7.0 (6.5-8.0)	0.217	0.233

データは、正規分布の場合は平均値±標準偏差、非正規分布の場合は中央値(25%値-75%値)で示した。

対応のないt検定およびMann-WhitneyのU検定 * p<0.05, ** p<0.01

AST: aspartate aminotransferase

朝食欠食群と非欠食群では、総摂取エネルギー量とアルコール摂取量、ALT 値に有意差が認められたが、BMI や体脂肪率、空腹時血糖値やインスリン値には差が認められなかった。

血清 FGF21 値は、朝食欠食群で 162.4 ± 175.2 pg/mL、朝食非欠食群で 102.2 ± 81.5 pg/mL と有意には至らなかったが、中等度の効果量 ($p=0.104$, $d=0.598$) を示し、朝食欠食群で増大していた (図 2 A)。

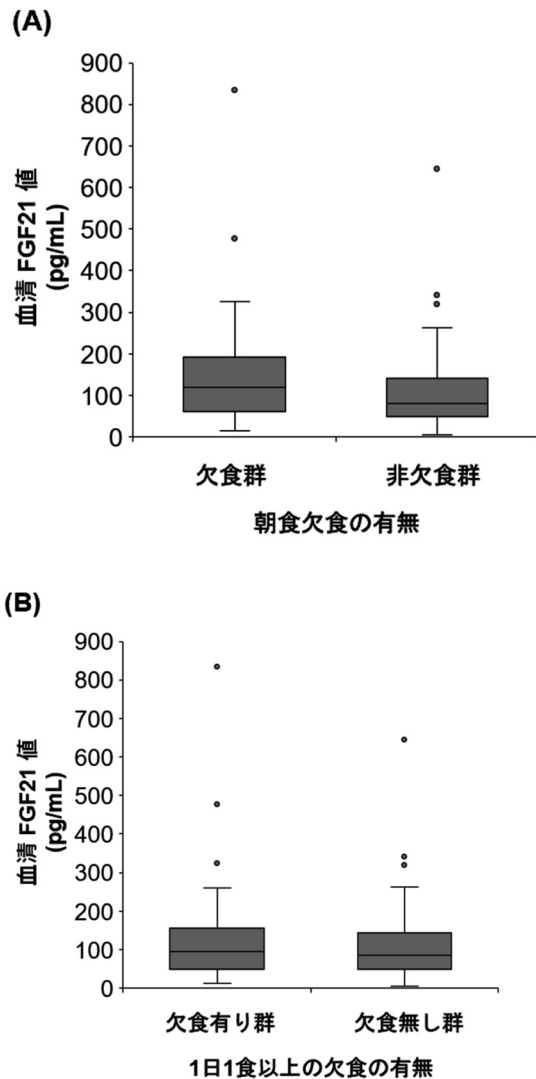


図2 各群における血清FGF21値の比較

(A) 朝食欠食群と非欠食群での比較 ($p=0.104$, $d=0.598$)

(B) 1日1食以上の欠食有り群と無し群での比較 ($p=0.200$, $d=0.215$)

欠食の影響を評価するため、3食のうち1食は食べない習慣を持つ者 (欠食有り群) と、それ以外の者 (欠食無し群) の血清 FGF21 値を比較したが、欠食有り群で 126.4 ± 135.0 pg/mL、欠食無し群で 104.3 ± 84.0 pg/mL と大きな差は認められなかった ($p=0.200$, $d=0.215$) (図

2 B)。朝食欠食群と朝食非欠食群の各群でそれぞれ血清 FGF21 値と関連する因子を解析したところ、朝食欠食群では、BMI ($r=0.427$, $p=0.04$)、総体水分量 / 除脂肪体重 ($r=0.517$, $p=0.01$)、内臓脂肪面積 ($r=0.407$, $p=0.06$) と強い正の相関がみられ、朝食非欠食群では、空腹時血糖値 ($r=0.205$, $p=0.02$)、血中カルシウム濃度 ($r=0.225$, $p=0.01$)、TSH ($r=0.219$, $p=0.01$) と有意な正の相関、尿素窒素 ($r=-0.248$, $p<0.01$)、果実摂取量 ($r=-0.202$, $p=0.02$)、緑黄色野菜摂取量 ($r=-0.169$, $p=0.05$) と有意な負の相関を示した。

考察

FGF21 は、脂肪組織などの FGF 受容体と共受容体 β Klotho が発現している標的組織に対して、様々なストレス応答により保護的に働く¹⁾。特に、肥満者に対して糖脂質代謝の改善効果や、エネルギー代謝亢進による体重減少効果を有するため、最近では非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病態軽減を目的とした複数の治験が行われている⁷⁾。エネルギー不足時には、PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha) や CREBH (cAMP Response Element-binding Protein H) などの転写因子の活性化によって FGF21 の発現が増大し、脂質酸化を促進してエネルギー供給量を増やす^{8), 9)}。受容体を介した直接的な作用以外にも、脂肪細胞においてアディポネクチンの産生増大を促し、抗炎症や抗動脈硬化、インスリン抵抗性の改善へと導く。栄養状態の過剰あるいは不足という両局面で発現量が変化するという特徴から、血清 FGF21 値の測定は、何らかの栄養・代謝障害の存在を検出することに役立つと考えられている¹⁰⁾。

本研究では、健康的な若年成人女性を対象として血液生化学検査や食事・生活習慣調査を行い、血清 FGF21 値と関連する因子を解析した。その結果、血清 FGF21 値は空腹時血糖値や γ -GTP、TSH、内臓脂肪面積や体脂肪率など主にエネルギー代謝や肥満に関連する因子と正に相関し、尿素窒素と負に相関していた。重回帰分析では、空腹時血糖値 ($\beta=0.230$) と TSH ($\beta=0.196$) による影響が大きいことが示された。さらに、生活習慣調査では、習慣的な朝食の欠食が、血清 FGF21 値に影響を与えている可能性が示唆された。

高血糖や高炭水化物食は、転写因子 ChREBP (Carbohydrate Responsive Element-Binding Protein) の活性化を介して FGF21 の産生を増強し、また糖尿病やインスリン抵抗性の状態では血清 FGF21 値が高値を示すことが知られている¹¹⁾。本研究の対象者には、糖尿病と診断・治療された者はおらず、HbA1c や炭水化

物エネルギー比 (C (% E)) との有意な相関も認められなかった。また炭水化物摂取量は日本人の食事摂取基準 (2020年版) の範囲内であったが、対象者の約70%は高脂肪食 (30 % E 以上) 摂取者であった。空腹時血糖値は、糖尿病やインスリン抵抗性以外にも、ストレスや遺伝的背景、不規則な食生活習慣や運動不足などにより上昇することが知られている¹²⁾。本研究では、詳細な運動習慣等に関する情報収集には至らなかったが、対象者の3割程度が3食いずれかに習慣的な欠食を有する者であることから、不規則な食習慣が生理的な血糖制御を障害して、血清 FGF21 値を増大させた可能性が考えられる。

甲状腺機能は、FGF21の産生や血清レベルに影響することが知られている。甲状腺ホルモン、特にT3 (トリヨードサイロニン) は、核内受容体である転写因子 PPAR α を介して FGF21の発現を誘導する¹³⁾。一方、甲状腺機能低下症では血清 FGF21値は上昇し、TSH と正の相関を示すことが報告されている¹⁴⁾。日本人成人では、明らかな症状を伴った甲状腺機能異常者が約1.4%、症状が乏しい subclinical な甲状腺機能異常者が約7.9% 存在したという報告がある¹⁵⁾。本研究の対象者には、Basedow 病や橋本病と診断された者は含まれていなかったが、より頻度が高い subclinical な甲状腺機能異常症が潜在して、血清 FGF21値に影響を与えた可能性があると考えられた。

γ -GTP 値を3群に分けて解析すると、 γ -GTP の中間値群における血清 FGF21値は、低値群より有意に増大していた。 γ -GTP は、アルコールの多飲や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) で上昇することが知られている¹⁶⁾。本研究の対象者では、アルコール摂取量は極めて少量であり、BMI 25以上の肥満者は3.6%に過ぎなかった。近年、脂肪肝患者の15~20%程度はBMIの増大を伴わない痩せた脂肪肝 (lean NAFLD) であり¹⁷⁾、肥満を伴う NAFLD より生命予後が必ずしも良好ではないことが明らかにされた。また、若年成人男性の研究では、BMI 25未満であっても、体脂肪量が多いと脂肪肝のリスクが高くなることが示されている¹⁸⁾。脂肪肝は、恐らく肝内の小胞体ストレス亢進を反映して高率に血清 FGF21値の上昇を伴うことから¹⁹⁾、体脂肪率30%以上の対象者が約3割を占める本研究では、軽度の脂肪肝が血清 FGF21値上昇を誘導した可能性がある。

朝食欠食群の血清 FGF21値は、有意には至らなかったが中等度の効果量を伴って朝食非欠食群より増大していた。朝食欠食は全身代謝にさまざまな悪影響を及ぼすことが知られている²⁰⁾。健康な若年成人であっても、インスリン感受性を低下させ、昼食後の血糖値上昇を引き起こすことから、朝食欠食群における昼食以降の血糖値

上昇が、血清 FGF21値の増大に影響した可能性があると考えられた。また、血清 FGF21値と関連した因子を解析すると、朝食欠食群ではBMI や内臓脂肪面積、体脂肪率など肥満と関連した因子が見出された。朝食欠食は、血糖値の不安定化、インスリン感受性の低下、代謝リズムの乱れ、昼食や夕食の摂取量増加などへの悪影響を介して、肥満やNAFLD 発症を誘導する一因であることが報告されている^{21), 22)}。本研究においても、様々な代謝異常を介して朝食欠食が血清 FGF21値に影響を与えた可能性がある。

本学女子学生を対象とした本研究において、血清 FGF21値は空腹時血糖値や TSH、全身や肝臓への脂肪蓄積などによる影響に加え、朝食欠食といった不規則な食習慣も影響を与えている可能性が示唆された。若年成人女性における血清 FGF21値の異常は、現在の食事・生活習慣のなかに将来の生活習慣病のリスク因子が存在することを知られることに役立つと考える。

謝辞

研究にご協力をいただきましたフード&ヘルスインノベーションセンターの皆様には深謝いたします。

文献

- 1) Konishi M, Nakayama Y, Masuda Y. Secreted factor, FGF21, regulates diverse biological processes. *Seikagaku. Journal of Japanese Biochemical Society*. 88(1):86-93, 2016
- 2) 伊藤和枝, 益田敦子, 上園慶子, 他. 簡易法による 栄養素等摂取量推定方法の検討. *日本栄養・食糧学会誌*. 45:535-543, 1992
- 3) 梶山倫未, 安武健一郎, 森口里利子, 他. 食物摂取頻度調査法 (FFQ 中村) で推定された女子大学生のナトリウム、カリウム摂取量の妥当性: 24時間尿中排泄量との比較. *中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要*. 51:105-111, 2019
- 4) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Misreporting of dietary energy, protein, potassium and sodium in relation to body mass index in young Japanese women. *Eur J Clin Nutr*. 62:111-118, 2008
- 5) Nakanishi K, Ishibashi C, Ide S, et al. Serum FGF21 levels are altered by various factors including lifestyle behaviors in male subjects. *Sci Rep*. 11 (1):22632, 2021
- 6) Dushay JR, Toschi E, Mitten EK, et al. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol Metab*. 4:51-57, 2014
- 7) Ciardullo S, Muraca E, Vergani M, et al. Advancements in pharmacological treatment of NAFLD/MASLD: a

- focus on metabolic and liver-targeted interventions. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 12:29, 2024
- 8) Satoh A, Han SI, Araki M, et al. CREBH Improves Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Disturbances by FGF21-Dependent and FGF21-Independent Mechanisms. *IScience*. 23 (3) :100930, 2020
- 9) Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab*. 5 (6) :426-437, 2007
- 10) Shimizu M, Sato R. Endocrine Fibroblast Growth Factors in Relation to Stress Signaling. *Cells*. 11 (3) :505, 2022
- 11) Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21) -resistant state. *Diabetes*. 9 (11) :781-789, 2010
- 12) 金大成, 大槲陽一, 山田敏雄, 他. 空腹時血糖異常に影響する因子に関するコホート研究. *総合健診*. 34 (6) :623-629, 2007
- 13) Adams AC, Astapova I, Fisher FM, et al. Thyroid hormone regulates hepatic expression of fibroblast growth factor 21 in a PPARalpha-dependent manner. *J Biol Chem*. 285 (19) :14078-14082, 2010
- 14) Lee Y, Park YJ, Ahn HY, et al. Plasma FGF21 levels are increased in patients with hypothyroidism independently of lipid profile. *Endocr J*. 60 (8) :977-983, 2013
- 15) Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, et al. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid*. 19 (9) :937-944, 2009
- 16) Wang J, Li P, Jiang Z, et al. Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD) /nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD. *Korean J Intern Med*. 31 (3) :479-487, 2016
- 17) Ito T, Ishigami M, Zou B, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. *Hepatol Int*. 15 (2) :366-379, 2021
- 18) Miwa T, Francisque C, Tajirika S, et al. Impact of body fat accumulation on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease in Japanese male young adults. *Hepatol Res*. 53 (8) :691-700, 2023
- 19) Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, et al. Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest*. 40 (10) :887-892, 2010
- 20) Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women. *Am J Clin Nutr*. 81 (2) :388-396, 2005
- 21) Kim HM, Kang HJ, Lee DH, et al. Association between breakfast frequency and metabolic syndrome among young adults in South Korea. *Sci Rep*. 13 (1) :16826, 2023
- 22) Marjot T, Tomlinson JW, Hodson L, et al. Timing of energy intake and the therapeutic potential of intermittent fasting and time-restricted eating in NAFLD. *Gut*. 72 (8) :1607-1619, 2023