

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01844

研究課題名(和文)性差医学に基づいた肥満小児の病態把握と食事・運動療法に対する応答

研究課題名(英文) Sex differences in pathophysiological conditions and responses to exercise and diet therapies in obese children

研究代表者

富樫 健二 (TOGASHI, Kenji)

三重大学・教養教育院・教授

研究者番号：10227564

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肥満小児における病態の性差、運動療法・食事療法を中心とした入院治療成績の性差について検討した。肥満男児では内臓脂肪の蓄積が女児に比べて多く、それに伴いトランスアミナーゼや尿酸値に異常が多くみられた。女児ではインスリン抵抗性が高い傾向がみられた。入院治療による減量の結果、内臓脂肪の減少率は肥満男児が女児に比べ2倍高く、女児では体脂肪減少に対する抵抗性が認められた。インスリン抵抗性の改善結果から、女児では出生時の体重(胎児期の状況)が、男児では内臓脂肪の蓄積がインスリン抵抗性の構築に深く関わると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満小児に対するきめ細やかで早期の対応に資するため、肥満小児における病態の性差、肥満改善に伴う各種検査項目の変化率の性差について検討した。肥満男児では肥満化にともない腹部脂肪や肝臓内脂肪など異所性脂肪の増加が認められ、それらが肝機能、腎機能、インスリン抵抗性と深く関わっていた。肥満女児では男児と同程度の肥満であってもインスリンの過分泌が認められ肥満が高度になることによる2型糖尿病への移行が危惧された。肥満男児では肥満改善プログラムにともなう内臓脂肪の減少により各種病態は改善したが、肥満女児では出生体重など脂肪以外の別の要因が病態に関わっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Sex differences in pathological conditions and responses to inpatient treatments, mainly exercise and diet therapies, were examined in obese children. Obese male children showed higher visceral fat accumulation and more frequent abnormal transaminase and uric acid levels than females. The female children showed slightly higher insulin resistance than the males. As a result of weight loss due to the inpatient treatments, the reduction rate of visceral fat in the male children was twice as high as that in the females, demonstrating resistance to body fat loss in the females. The improved insulin resistance suggests that the birth weights (fetal conditions) of the female children and the visceral fat accumulation of the male children are involved in insulin resistance.

研究分野：運動生理学

キーワード：肥満小児 生活習慣病 性差 内臓脂肪 インスリン抵抗性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児期の肥満は、低体力の典型であるばかりでなく、小児の段階で既に脂質異常症や脂肪肝などの生活習慣病を発症している場合があることや、いじめなどを伴う可能性が高く心身症として位置づけられていること、成人期へ移行しやすいことなどから早期対応が望まれている。

一方、成人において肥満を基盤とした生活習慣病には大きな性差があることが知られている。例えば腹部脂肪分布は男性で内臓脂肪型、女性で皮下脂肪型を主に呈しており、これらの形成は性ホルモンの影響を受けていることが知られている。また、高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症はいずれも中年期までは女性より男性で有病率が高いが、閉経年齢以降は女性で増えその差が小さくなる。さらに循環器疾患における性差も近年注目されており、急性心筋梗塞の発症は男性で8割、女性で2割を示すが、発症後の予後は女性で悪いことなどが報告され、性に応じた治療法や対応を検討することが急務とされている。

このように性差に注目した医学(gender-specific medicine)はアメリカ人女性の循環器疾患増加がきっかけで1990年代に広まり、2000年頃から本邦でも天野らによって紹介され、2010年には日本循環器学会から「循環器疾患に関する性差のガイドライン」が刊行されるに至っている。成人における性差医学の歴史が浅いこともあり、小児を対象とした性差に関する詳細な検討は限られている。肥満小児においてインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームなどの病態を検討した国内外の報告は多数あるが、独立変数として性を投入しているだけの研究が多く、性差により病態がどのように異なるのかや肥満に対する性に応じた対応策などを検討した報告は少ない。さらに、生活習慣病やメタボリックシンドローム患者に対する食事や運動を通じた介入は多くなされているが、それら介入に対する反応性の性差をみた報告は成人、小児ともに少ない。

2. 研究の目的

本研究は将来の肥満や生活習慣病、循環器疾患などの発症リスクが高く、早期対応が必要な肥満小児の体組成、腹部脂肪分布、血液生化学等を性に基づいて横断的に比較検討するとともに、4ヶ月間にわたる食事療法と運動療法を併用した減量プログラムを実施し、検査値の変化をみることにより、肥満小児における病態の性差や、性差を考慮した早期対応策の可能性について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)対象

横断的検討においては、肥満を主訴として国立病院機構三重病院に外来通院した肥満小児320名(男児202名、女児118名)とした。減量プログラムの影響における性差においては、小児肥満症と判定された中～高度肥満小児60名(男児40名、女児20名)とし、約4ヶ月間の入院を行いながら各児の病態に応じた食事療法、運動療法を実施し、前後の検査値を比較した。本研究は、施設内の倫理委員会にて審査を受け、本人、保護者の同意を得た上で実施した。

(2)形態・体組成・腹部脂肪分布・異所性脂肪蓄積

肥満度は、性別年齢別身長別標準体重表より各児の標準体重を求め、実測体重が標準体重に対して増加している割合(%)と定義した。体脂肪率、除脂肪体重等、体組成の評価はマルチ周波数体組成計(TANITA MC-190EM)を用いた。腹部脂肪分布は、三重病院所有のCT撮影装置(GE 横河 High Speed DXI)により得られた臍高部CT画像を画像解析プログラム(N2 System Fat Scan 5.0)により解析し、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、ウエスト径を定量した。また得られたCT画像より肝臓CT値/脾臓CT値を算出し、異所性脂肪蓄積の指標とした。横断的検討のみ超音波式踵骨骨密度計(GE Healthcare社製A-1000Insight)を用いて骨密度を測定した。

(3)採血、血圧測定

採血は医師または看護師により病棟内で空腹時に行い、血中脂質(総コレステロール、トリグリセライド、HD-C、LDL-C等)、糖代謝関連指標(血糖、インスリン)、肝・腎機能関連指標(ALT、AST、血清尿酸値)の定量を行った。血圧、心拍数測定は十分な安静状態を保った後、座位にて看護師により自動血圧計(OMRON HBP-T105S-N)を用いて2~3回測定し、安定した値を採用した。入院児に対しては体重1kg当たり1.75gのグルコースを経口摂取させ、180分間にわたり、血糖値とインスリン値をモニタする糖負荷試験を実施した。インスリン曲線下面積をインスリン抵抗性の指標とした。

(4)食事調査

横断的検討のみ食事調査は簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ10Y)を用いて総エネルギー摂取量やたんぱく質、脂質、炭水化物などの栄養摂取量について評価した。

(5)食事療法・運動療法

食事療法は肥満の程度に応じて栄養士がメニューを作成した。運動療法はウォーキングやジョギング、軽スポーツ、エアロビクス、ステップエクササイズ等を中心とし、朝食前および、学校からの帰院後を合わせて1日約60分、週5~7回、約4ヶ月間にわたり看護師、児童指導員とともに行った。

(6)統計処理

横断的検討においては得られた測定結果について対応のない t 検定を用いて性差の存在を確認した。縦断的検討においても対応のない t 検定において減量プログラム前後における各パラメータの変化率について性差を検討した。

4. 研究成果

(1)横断的検討

対象児の主な臨床検査値を表1に示した。平均年齢、肥満度に性差は認められなかった。体脂肪率、体脂肪量、除脂肪量においても男女間で有意差が認められないにもかかわらず、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、ウエスト径では男児で有意に高値を示した。小学校中学年程度までの段階では内臓脂肪蓄積の明確な性差は認められないものの、高学年となってくると肥満女児に比べ肥満男児で有意に内臓脂肪を蓄積しており、性ホルモンの変化や脂肪細胞におけるアドレナリン受容体分布の変化をもたらす思春期を境にさらに性差は開くと考えられる。

表1 肥満小児における主な臨床検査値等の性差

		肥満男児 n=202		肥満女児 n=118		有意差
年齢	歳	9.4 ±	1.3	9.3 ±	1.5	
身長	cm	140.5 ±	9.5	138.6 ±	10.1	
体重	kg	49.4 ±	12.0	46.7 ±	13.0	
肥満度	%	39.6 ±	17.1	37.9 ±	17.5	
体脂肪率	%	33.5 ±	8.1	32.4 ±	6.7	
体脂肪量	kg	16.9 ±	7.2	15.8 ±	7.8	
除脂肪量	kg	32.5 ±	7.5	30.9 ±	6.1	
皮下脂肪面積	cm ²	227.2 ±	77.6	188.2 ±	61.7	P<0.01
内臓脂肪面積	cm ²	41.7 ±	24.7	34.2 ±	17.9	P<0.05
ウエスト径	cm	85.0 ±	13.9	78.2 ±	12.6	P<0.01
最高血圧	mmHg	109.9 ±	12.6	108.7 ±	13.3	
最低血圧	mmHg	67.0 ±	11.7	65.2 ±	9.9	
安静時心拍数	bpm	80.8 ±	14.6	80.8 ±	12.4	
総コレステロール	mg/dL	185.6 ±	29.4	179.8 ±	28.8	
トリグリセライド	mg/dL	103.0 ±	61.7	105.4 ±	66.2	
LDL-C(Friedewald)	mg/dL	109.3 ±	24.8	105.6 ±	27.5	
HDL-C	mg/dL	55.7 ±	11.6	53.1 ±	11.0	P<0.05
nonHDL-C	mg/dL	129.9 ±	28.6	126.7 ±	28.3	
血糖	mg/dL	89.1 ±	6.5	88.0 ±	6.9	
インスリン	μU/mL	12.1 ±	10.6	16.3 ±	11.2	P<0.05
HbA1c(NGSP)	%	5.5 ±	0.3	5.5 ±	0.3	
尿酸	mg/dL	5.5 ±	1.4	5.1 ±	1.1	P<0.01
AST	IU/L	32.2 ±	19.4	25.5 ±	10.7	P<0.001
ALT	IU/L	39.5 ±	41.4	24.2 ±	20.5	P<0.001
肝CT値/脾CT値		1.0 ±	0.4	1.2 ±	0.2	P<0.01
出生体重	g	3171.4 ±	423.2	3171.4 ±	430.4	
太り始め	歳	5.4 ±	2.3	4.6 ±	2.8	P<0.05
父BMI	kg/m ²	25.6 ±	4.0	26.0 ±	4.2	
母BMI	kg/m ²	23.5 ±	3.6	24.6 ±	4.5	P<0.05
骨密度		82.2 ±	11.6	88.2 ±	16.1	P<0.05
エネルギー摂取量	kcal/日	2013.4 ±	518.0	1817.7 ±	444.7	P<0.05
たんぱく質	g/日	69.7 ±	23.4	62.4 ±	12.9	P<0.05
脂質	g/日	63.4 ±	17.5	60.6 ±	15.4	
炭水化物	g/日	282.9 ±	78.0	248.9 ±	79.5	P<0.05

肥満小児の病態に関して、血圧、安静時心拍数、総コレステロール、中性脂肪、LDL-Cに性差は認められなかったが、HDL-Cに関して肥満男児に比べ女児で有意に低く、また異常値(<40mg/dL)の出現率も男児に比べ女児で高かった。HDL-Cの低下は冠動脈イベントリスクの増加と関連しており、すぐに動脈硬化をきたすことはないと考えられるものの肥満女児における血管内皮機能などの低下が危惧される。

糖代謝に関して、空腹時血糖に性差は認められないが、空腹時インスリン値においては肥満女児が男児よりも有意に高値を示し、血糖値を保つための代償的なインスリン分泌が多く行われていることが示唆された。一般に女性では思春期に入ると脂肪を蓄積するために生理的にイン

スリン分泌が高まることが知られており、肥満に伴うインスリンの過分泌と相俟って膵細胞の疲弊が男児に比べ早く来ると考えられる。10歳までの2型糖尿病の患者数は男児に比べ女児で多いことから、インスリン抵抗性に関して肥満女児は早期の対応が必要と考えられる。

肝内脂肪蓄積の指標である肝CT値/脾CT値は肥満男児で低値を示し、異所性脂肪である肝内脂肪の蓄積が進んでいることが示唆された。その結果AST、ALTは肥満男児で肥満女児よりも有意に高値を示した。また、血清尿酸値も肥満男児で肥満女児よりも有意に高値を示した。これらは肥満男児が肥満女児に比べ内臓脂肪の蓄積量が多いことに起因し、非アルコール性脂肪性肝障害 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) や将来の痛風と関わることから、肥満男児においては内臓脂肪の蓄積を極力抑えることが必要である。

保護者が回答した太り始めを認知した年齢は肥満男児に比べ肥満女児で1年程度早かった。主観的な認識であるため肥満度判定曲線など客観的な方法でも女児の方が早期肥満化を呈するのか不明であるが、幼児期の肥満は学童期の肥満へ移行することも報告されているので子どもの体型を客観的に把握することも将来の肥満を予防する上で大切である。肥満女児の母親のBMIは肥満男児の母親のBMIよりも有意に高く、子どもが女児である場合、母親の体型の影響を受けやすい可能性が示唆された。骨密度は肥満女児で肥満男児よりも有意に高値を示しており、平均年齢としては思春期前であるもののエストロゲンによる骨形成の影響が関与していると推察された。BDHQによる食事調査により、肥満男児は肥満女児よりも総エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、炭水化物摂取量が有意に高く肥満男児の肥満形成には食事の要因が強い可能性が示唆された。

このように同年齢、同程度の肥満であっても男児において内臓脂肪の蓄積や肝内脂肪の蓄積が進んでおり、肥満女児においてはHDL-Cの低値ならびに空腹時インスリンの高値が認められた。本研究より、肥満男児においてはNAFLD、肥満女児においては2型糖尿病への進展が危惧されるなど、小児においても性差に基づいた病態の理解や対応について検討する必要性が示唆された。

(2) 縦断的検討

食事療法、運動療法を中心とした肥満小児に対する減量プログラム成績における性差について、体重や体脂肪、腹部脂肪関連の指標における減少率では肥満男児が肥満女児に比べ有意に高く、肥満女児で低かった(図1)。治療開始時の肥満度(肥満男児 $52.9 \pm 17.6\%$ 、肥満女児 $55.5 \pm 15.6\%$)などに性差は認められなかったことから、思春期を前にした肥満女児ではエストロゲン分泌や高インスリン血症等の影響で生理的に脂肪蓄積の方向へ働くため、体脂肪減少を目的とした治療に対し抵抗性があると考えられた。

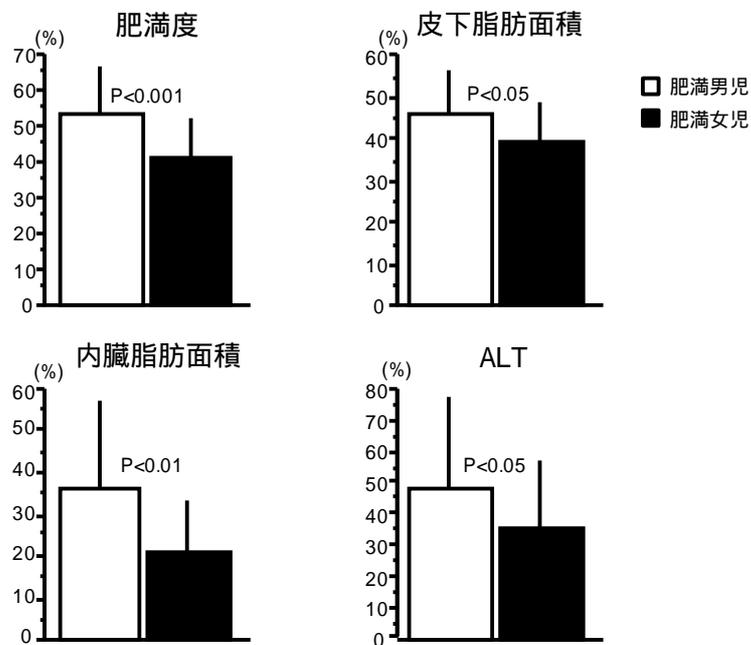


図1 減量プログラム前後における各臨床検査値減少率の性差

肥満男児における内臓脂肪の減少率は女児に比べ約2倍高く、ASTやALTなどの減少率も男児において有意に高かった。横断的な検討では肥満男児の内臓脂肪蓄積と肝機能との間に正の相関関係が認められたが、食事療法や運動療法を基本とした減量プログラムによって肥満男児の内臓脂肪は比較的減少しやすく、積極的な減量指導が男児における脂肪肝等の予防・改善に有効であると考えられる。

空腹時血糖の減少率に関しては肥満女児の方が男児に比べ有意に高かった。一方、空腹時インスリン値や経口糖負荷試験時のインスリン曲線下面積の減少率に関して性差は認められなかった。肥満治療に伴うインスリン抵抗性改善に関わる因子について、肥満男児では内臓脂肪面積の減少量と経口糖負荷試験時のインスリン曲線下面積の減少量との間に有意な正の相関を認めたが、肥満女児では認められなかった。一方、肥満女児では減量により体脂肪は減少しているにも関わらず経口糖負荷試験より求めた減量後のインスリン曲線下面積は出生体重と負の有意な相

関を示した。これらの結果は肥満男児のインスリン抵抗性構築は内臓脂肪の蓄積に強く影響を受けるのに対し、肥満女児においては DOHaD と呼ばれるような胎児期におけるプログラミングの影響が強く、脂肪量が減少したとしても出生体重とインスリン抵抗性との関係性は大きく変化しないと推察された。

以上の結果より、同年齢の小児肥満集団であれば肥満度や体脂肪率など体全体の体脂肪指標に性差は認められないが、皮下脂肪や内臓脂肪、肝臓内の脂肪など異所性の脂肪蓄積においては肥満女児に比べ肥満男児で有意に高いことが示唆された。肥満男児では内臓脂肪の蓄積にともない、肝トランスアミナーゼや尿酸値が憎悪しており、脂肪肝や将来の痛風が危惧された。肥満女児では肥満男児に比べインスリン過分泌を呈しており、思春期に向けての生理的な要因と肥満の要因が相乗的に作用していると考えられた。食事や運動による肥満改善の取組に対して肥満男児では比較的反応性は良く、肥満女児では体脂肪減少に対する抵抗性が強いことが明らかとなった。肥満男児では内臓脂肪の減少とトランスアミナーゼや尿酸値、インスリン抵抗性の改善が強く相関し、肥満改善指導の効果が病態にも出やすいことが示唆された。肥満女児では脂肪量の減少と病態の改善の相関度は低く、出生体重低値など胎児期の影響が将来の病態に関わる可能性が示唆された。今後、性差を考慮した小児肥満予防、解消の取組が進むことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 富樫健二	4. 巻 68
2. 論文標題 小児、高齢者、妊婦の運動処方	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 414-418
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Yoshinao, Eguchi Akiko, Tempaku Mina, Honda Tatsuro, Togashi Kenji, Iwasa Motoh, Hasegawa Hiroshi, Takei Yoshiyuki, Sumida Yasuhiro, Taguchi Osamu	4. 巻 315
2. 論文標題 Circulating extracellular vesicles are associated with lipid and insulin metabolism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E574 ~ E582
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpendo.00160.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Akima Hiroshi, Kainuma Keigo, Togashi Kenji	4. 巻 5
2. 論文標題 Abdominal and Thigh Muscle Attenuation Is Associated With Visceral Fat and Age in Children and Adolescents With Obesity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Global Pediatric Health	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2333794X18817121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 富樫健二	4. 巻 49
2. 論文標題 生活習慣病を予防するための運動療法の進め方	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1474-1478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 富樫健二	4. 巻 67
2. 論文標題 子どもの肥満予防・改善における通説	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 754-759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 富樫健二	4. 巻 269(10)
2. 論文標題 運動および食事療法による肥満小児への対応	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 823-829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 富樫健二	4. 巻 48(4)
2. 論文標題 性差を考慮した生活習慣病予防	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 健	6. 最初と最後の頁 30-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松井公宏、富樫健二	4. 巻 68(2)
2. 論文標題 夏休みにおける身体活動促進プログラムの有効性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 体力科学	6. 最初と最後の頁 145-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.7600/jspfsm.68.145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松井公宏、富樫健二
2. 発表標題 夏休み中における身体活動レベルの低下が児童の有酸素性体力に与える影響
3. 学会等名 第21回 日本運動疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富樫健二、今給黎亮、貝沼圭吾、長尾みづほ、藤澤隆夫
2. 発表標題 性差を考慮した肥満小児への対応 - 病態、治療成績、予後調査の結果から -
3. 学会等名 第39回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富樫健二、福岡秀興
2. 発表標題 肥満児童のインスリン抵抗性と性差、腹部脂肪蓄積、胎児期栄養の関連
3. 学会等名 第6回日本DOHaD学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井公宏、富樫健二
2. 発表標題 夏休みにおける体育の宿題が児童の身体活動量に与える影響
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富樫健二、貝沼圭吾、荒木里香、松井公宏
2. 発表標題 小児肥満に伴う病態と若年成人期における心血管系リスクとの関連
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井公宏、松儀拳太、高田悠里、富樫健二
2. 発表標題 夏休みにおける体育の宿題が児童の身体活動量に与える影響 性差に着目した検討
3. 学会等名 日本発育発達学会 第16回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富樫健二
2. 発表標題 子どものメタボの現状と対策 - 肥満小児の病態と運動療法 -
3. 学会等名 日本体育測定評価学会第17回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富樫健二、貝沼圭吾、長尾みづほ、藤澤隆夫
2. 発表標題 小児肥満から成人肥満へのキャリアオーバー
3. 学会等名 第40回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富樫健二
2. 発表標題 肥満小児の病態・治療成績からみた性差
3. 学会等名 第74回日本体力医学回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 征矢 英昭、本山 貢、石井 好二郎 (編)、富樫健二分担	4. 発行年 2017年
2. 出版社 講談社サイエンティフィク	5. 総ページ数 208
3. 書名 もっとなっとく使えるスポーツサイエンス	

1. 著者名 日本肥満学会編、富樫健二分担	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ライフサイエンス出版	5. 総ページ数 100
3. 書名 小児肥満症診療ガイドライン2017	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>子どもの肥満症Q & A http://www.jschid.or.jp/com/pdf/20170922.pdf</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----