

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19200049
 研究課題名（和文） 遺伝子・タンパク発現及び代謝反応を基にした運動プログラムの開発
 研究課題名（英文） Development of an Exercise Program based on Gene/Protein expression and Metabolic Response during Exercise
 研究代表者
 田中 宏暁（TANAKA HIROAKI）
 福岡大学・スポーツ科学部・教授
 研究者番号：00078544

研究成果の概要（和文）：

本研究において得られた成果は下記の通りである。

1. 乳酸閾値強度（全力のおよそ 50%）の運動はインスリン抵抗性を改善させる。運動と食事制限によって、減少する脂肪の部位が異なる可能性を示した。
2. 運動中の心臓の音（心音）の変化から、安全で効果的な運動強度を知ることができる。
3. 高強度連続運動の間に低強度運動の休息を入れることで発揮筋力の低下を抑制し、骨格筋のグリコーゲンの消費を増やすことができる。
4. 運動によるインスリン抵抗性の改善は、アディポネクチンを介した経路が主とならない可能性を示した。
5. 乳酸閾値強度の運動トレーニングが前頭葉機能を向上させる可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

This study suggested that

1. The lactate threshold intensity exercise training improves insulin resistance. The reduction in ectopic lipids depends on intervention such as exercise and diet, or a combination of the two.
2. The heart sound provides valuable information for exercise prescription clinical fields.
3. Active rest with low intensity exercise prevents the decrease in exercise performance and increase muscle glycogen utilization that occurs during high-intensity intermittent exercise.
4. Adiponectin does not strongly contribute to the improvement in insulin resistance induced by exercise training.
5. The lactate threshold intensity exercise training may improve frontal lobe function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	20,800,000	6,240,000	27,040,000
2008年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2009年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
年度			
年度			
総計	38,400,000	11,520,000	49,920,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学

キーワード：メタボリックシンドローム、肝臓内脂肪、骨格筋内脂肪、心音、骨格筋グリコーゲン、アディポネクチン、前頭葉機能

1. 研究開始当初の背景

(1) 運動負荷の漸増による血中カテコールアミンの分泌や乳酸の産生は、糖・脂質の利用という代謝を大きく変化させる。この変化は乳酸閾値 (LT) を境に発生するため、LT 強度の運動が身体代謝を劇的に変化させるポイントであると考えられる。

最近、異所性脂肪の蓄積がインスリン抵抗性を規定する因子の一つである可能性が示されている。これは内臓脂肪のみならず、局所の脂肪蓄積が独自にサイトカインを分泌してインスリン抵抗性を増加させると考えられるためである。

(2) 運動負荷の漸増に伴うカテコールアミン、特にノルアドレナリンは交感神経末端から分泌され、脂質・糖質の代謝に強く影響し、また血圧の上昇や心収縮力の増加といった血液循環の変化を発生させる。つまり、このカテコールアミンの分泌レベルは、身体代謝の刺激の指標になりうる。運動中のカテコールアミンの変化を調べるためには採血を伴う検査が必要であるが、我々はカテコールアミンの循環系への作用から、心音でその変化を知ることができると仮説を立てた。

(3) エネルギー代謝を司る器官であるミトコンドリアの増殖と機能向上を強力に促進する因子として PGC-1 α が同定され、その発現条件が模索されてきた。その 1 つが AMPK を介する経路である。AMPK はエネルギー基質の減少により活性化されることが知られており、骨格筋内のグリコーゲンが減少することも、この一条件である。また競技スポーツの場においてはグリコーゲンローディングという、試合直前に筋内へグリコーゲンを貯蓄しようとする試みがある。このためには筋内のグリコーゲン減少させる必要がある。

筋内のグリコーゲンを減少させるためには、高強度運動を連続で実施する方法が一般的であるが、疲労による発揮筋力の低下や、乳酸蓄積によるグルコーゲン利用の抑制がかかる。

(4) 内臓脂肪の過剰蓄積によるアディポサイトカインの分泌異常を主因としたメタボリックシンドロームを解消するために運動が有効であることは広く知られている。運動によるメタボリックシンドロームの解消機序の 1 つとして、内臓脂肪の減少による血中アディポネクチンの増加が挙げられるが、我々の若年者を対象とした先行研究では、運動によって血中アディポネクチンが減少するのにも関わらず、インスリン感受性は増加するという結果を得ている。しかし対象者がメタボリックシンドローム患者ではないという点が研究の限界であった。

血中のアディポネクチンは、受容体を介して作用する。この受容体は身体で最大の糖貯蔵庫である骨格筋にも存在してエネルギー代謝の亢進を促す。つまりアディポネクチンによるエネルギー代謝の調整には血中の濃

度と受容体の量が重要と考えられる。

(5) 前頭葉に存在する運動前野は運動の遂行や運動をコントロールするための役割を担っており、前頭前野は思考や衝動的な行動の抑制や意思決定など、人間の行動に直接結びつく重要な役割を担っている領域である。これまで医学的研究から、加齢に伴って前頭葉の萎縮が進むことや前頭葉機能に障害が発生することが明らかにされている。また、前頭葉機能の低下は認知症の発症・進行にも関連する。脳機能低下を予防することはこれらの疾病リスクを減らすと共に生涯にわたって自分らしく生き生きとした日常生活を営むためにも重要である。

2. 研究の目的

(1) 内臓脂肪型肥満を有する日本人において、LT 強度の運動プログラムと食事制限の異なる減量が、体脂肪蓄積、有酸素性作業能とインスリン抵抗性に及ぼす影響について検討する。

(2) 測定が極めて簡易で非侵襲的な心音から有効で安全な運動強度を決定する方法の開発を目的とした。

(3) 骨格筋グリコーゲン量の減少を目的とした高強度間欠式運動プロトコルの検討

(4) メタボリックシンドローム患者を対象として、運動トレーニング、食事制限と運動食事の併用が血中アディポネクチン濃度を増加させるか、骨格筋のアディポネクチン受容体を増加させるかを調査する。

(5) 運動トレーニングによって前頭葉機能が向上するかを検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象者はメタボリックシンドロームのリスクを有する中高年男女の 37 名とした。運動群の目標運動時間は 300 分/週以上とした。食事群は週 1 回の食事指導を行い、目標摂取エネルギーは標準体重 (身長 (m) \times 身長 (m) \times 22) \times 25 kcal とした。併用群は上記の介入を合わせた群とした。

それぞれの対象者の体脂肪率の算出は、水中体重法を用いた。CT を用いて内臓脂肪 (VFA)、皮下脂肪 (SFA)、低密度脂蛋白 (LDMA)、肝臓/脾臓 (L/S) を算出した。全身のインスリン抵抗性を評価は HOMA-IR を用いた。血液検査項目は、遊離脂肪酸、IL-6、高感度 CRP、高分子量アディポネクチン、TNF- α 、PAI-1、レプチンとした。運動群と併用群は運動の慢性的な効果をみるために介入開始 12 週後、最後のトレーニングの 48 時間後に血液・生化学検査を行った。最高酸素摂取量 ($VO_{2\text{ peak}}$) は自転車エルゴメーターを用いたランブ式漸増運動負荷試験にて評価され、試験は規定回転速度を維持できなくなる (疲労困憊) まで測定を行った。

(2)①健常若年者男性 9 名を対象に、自転車エルゴメーターを用いた最大下の間欠式漸増運動負荷試験を実施した。運動の終了基準は年齢から推定した 85%HRmax とした。加速形心音マイクを用いて心音を測定した。

血中カテコールアミン濃度の分析は、各運動負荷終了直後に前腕より採血した動静脈吻合血を用いた。

②健常若年者 11 名を対象とした、無作為二重盲検法で自転車エルゴメーターを用いた Ramp 式多段階漸増運動負荷試験を行った。負荷試験は、プラセボ投与後とβブロッカー投与後の計 2 回実施した。第一心音振幅は、年齢から推定される 85 %HRmax に至るまで 1 拍毎解析し、10 拍毎に連続して平均化した。

③20~75 歳の成人男女 104 名を対象に、自転車エルゴメーターを用いた Ramp 式多段階漸増運動負荷試験を行った。呼気ガスは、ミキシングチャンバー法にて 12 秒間隔で分析を行なった。

第一心音振幅は、年齢から推定される 85 %HRmax に至るまで 1 拍毎解析し、10 拍毎に連続して平均化した。血中乳酸濃度 (LA) は、安静時と各負荷運動終了直後に 20μl ずつ血液を採取し、血中乳酸濃度測定器を用い分析した。

(3)①30 秒間の全力自転車駆動を 4 分の休息を挟み、計 4 セット実施した。さらに別日に同様の運動条件で、2 セット目の後に 30 分間の休息を入れる実験を行った。両実験の発揮パワー、血中乳酸濃度を測定、比較した。

②30 秒間の全力自転車駆動を 4 分の休息を挟み計 4 セット実施したが、2 セット目の後に軽強度の運動による積極的休息、または安静状態による消極的休息が 30 分間行われた。両実験の発揮パワー、血中乳酸濃度、骨格筋グリコーゲン量を測定した。

(4)本研究の対象者はメタボリックシンドロームのリスクを有する中高年男女の 33 名とした。運動群の目標運動時間は 300 分/週以上とした。食事群は週 1 回の食事指導を行い、目標摂取エネルギーは標準体重(身長(m)×身長(m)×22)×25kcal とした。併用群は上記の介入を合わせた群とした。介入期間は 12 週間とした。

それぞれの介入の前後で安静時採血と骨格筋生検を実施して、血中の高分子アディポネクチン濃度と骨格筋のアディポネクチン受容体(Adipo-R1)を測定した。

(5)運動群 7 名(男性 4 名, 女性 3 名, 52±17 歳)・コントロール群 11 名(男性 2 名, 女性 9 名, 54±9 歳)を対象とした。

自転車エルゴメーターを用いた Ramp 式漸増運動負荷試験を行いVO2max、LT 強度を算出した。パソコンのソフトを用いた前頭葉機能を評価するテストを行い、作業を遂行するために必要な短期記憶を評価する DR 課題・行動の決断や抑制を評価する Go No-Go 課題・複数の情報を平行して処理する能力を評価する Dual 課題の各課題に対する正解率を評

価した。運動群は週 300 分の運動時間を目標に、週 3 日福岡大学で開催される運動教室に参加または自宅にて LT 強度での運動を行った。また、運動群は運動教室の参加率・週 300 分の運動時間目標の達成度・日誌の提出率が各 70%以上のものとした。コントロール群はこれまでの食生活習慣・身体活動量を変えずに生活するように指導した。

4. 研究成果

(1)12 週間の介入による身体組成、有酸素性作業能、骨格筋内脂肪、肝臓内脂肪の変化を図 1 に示した。骨格筋内脂肪は食事群で有意に減少、肝臓内脂肪は食事群で有意な減少、併用群では両方が有意に減少した。

HOMA-IR を従属変数に、測定項目を独立変数にして重回帰分析(ステップワイズ分析)を行ったところ、ステップ 1 に脂肪量のみが採用された。

短期間における食事制限と運動トレーニングによる HOMA-IR の改善には体脂肪量の変化の影響が大きい可能性が考えられた。また HOMA-IR の改善には群間で差を認められなかったが、運動群、食事群と併用群でそれぞれ異所性の脂肪の変化が異なるという結果を得た。

本研究では乳酸閾値強度の運動プログラムがインスリン抵抗性を改善させること、肝臓の脂肪を減少させることに寄与する可能性を示した。

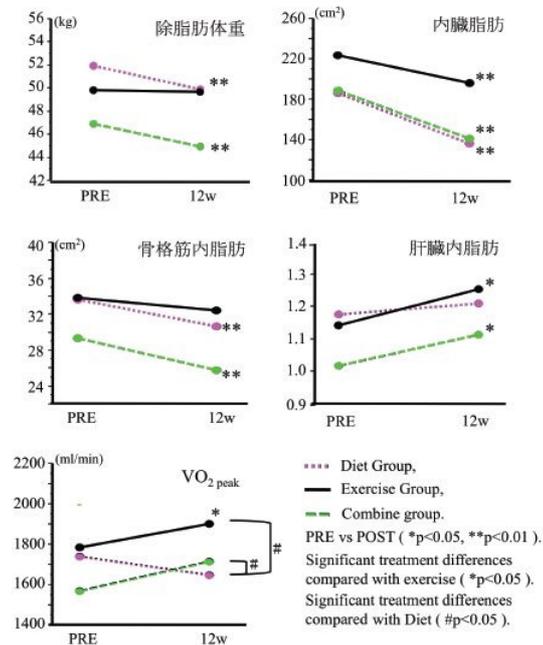


図 1. 12 週間の介入による身体組成、有酸素性作業能、骨格筋内脂肪、肝臓内脂肪の変化

(2)①個々の第一心音振幅とカテコールアミンの間に有意な相関関係が認められた(エピネフリン; $r=0.922\sim 0.992$, $p<0.01$, ノルエピネフリン; $r=0.550\sim 0.989$, $p<0.05$)。心音屈曲点とエピネフリン急増点の運動強度に有意な差は認められなかった (-7.6 ± 23.4 watts, $p=0.359$)。一方で、ノルエピ

ネフリン急増点との間に有意な差が認められた (-54.3 ± 22.0 watts, $p < 0.01$)。

②心音屈曲点の運動強度にβブロッカー群とプラセボ群で有意差は認められなかった (βブロッカー: 84 ± 22 watts, プラセボ: 86 ± 13 watts, $P = 0.39$)。βブロッカー投与後の第一心音振幅は、プラセボ投与後に比べて小さく、とりわけ HSBP より高い強度では全例で著しく小さかった。

③全員に明瞭な心音屈曲点が出現し、その強度は LT 並びに V_{O_2max} と高い相関関係にあった (LT: $r = 0.748$, $p < 0.001$; V_{O_2max} : $r = 0.782$, $p < 0.01$)。

心音は、簡易かつ安価に測定できる事が大きな利点であり、心音屈曲点は臨床の現場において運動耐用能の判定法や運動処方箋の作成に使用できる可能性が期待された。今後、一般的な健康運動教室といった現場での心音を普及させる為に、より簡易な測定機器の開発を進めて行く必要がある。

(3) ①本研究では、30秒間の全力運動を4分間の休息を挟み4セット繰り返す際、3,4セット目では発揮パワーが著しく減少するが、2回セット目の後に30分間の休息を挟むことで3,4セット目の発揮パワーは1,2セット目と同程度まで回復することを明らかにした。

②2セット目後の休息期に、積極的休養を実施したほうが、休憩飲みに比べて発揮パワーが大きく、骨格筋グリコーゲンの消費も多かった (図2)。

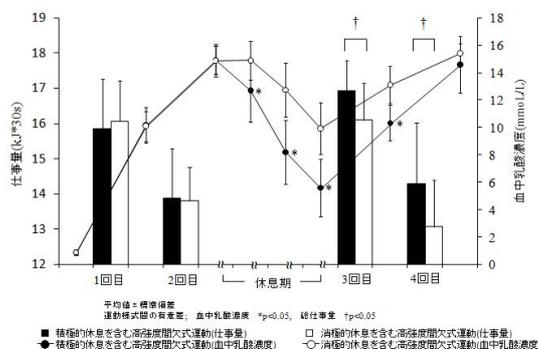


図2. 異なる休息方法と発揮パワーと骨格筋グリコーゲン量の変化

(4) 高分子アディポネクチン濃度は、食事群と併用群では介入前後で有意差を認めず、運動群では有意に減少した。それぞれの変化に交互作用は認められなかった。

Adipo-R1は運動群、食事群と併用群ともに有意な変化は認めなかった。

HOMA-IRは食事群で有意な減少、運動群と併用群は減少傾向にあった。これらの結果から、メタボリックシンドロームの患者を対象とした、運動や食事の介入によるインスリン抵抗性の改善には血中高分子アディポネクチンの増加や、骨格筋アディポネクチン受容体の増加が必ずしも必要ではないことを示している。つまり、これらの介入によるイン

スリン抵抗性の改善にはアディポネクチンを介した経路が主ではないことを示した。

(5) 運動群は介入前と比較し体重、BMI、体脂肪量が有意に減少した。これらは対象群と比較して有意な変化であった ($p < 0.01$)。また体力においては、介入前と比較し V_{O_2max} が有意に増加したが ($p < 0.05$)、対照群と比較した場合有意な差は認められなかった。前頭葉機能では Dual 課題の No-Go 正解率が有意に向上した ($p < 0.05$)。また Dual 課題の No-Go 正解率の変化は対照群と比較した場合、有意な差が認められた。

本研究において、前頭葉の機能は有酸素性作業能力との関連が認められたこと、運動トレーニングによって前頭葉機能が有酸素性作業能力とともに向上することを示した。身体活動量を増加させることによって外部からの刺激が増え、それによる前頭葉機能の増加であるのか、運動刺激そのものが前頭葉機能を向上させるのか、その機序については今後の更なる研究が必要であるが、運動トレーニングを実施することで前頭葉機能が向上する可能性を本研究では示した。

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5件)

- ① Nishida Yuichiro, Tanaka Hiroaki, Tobina Takuro, Murakami Kiyohide, Shono Naoko, Shindo Munehiro, Ogawa Wataru, Yoshioka Mayumi, and St-Amand Jonny. Regulation of Skeletal Muscle Genes by Moderate-Intensity Exercise. Int J Sport med (査読有) (in press)
- ② 松田拓朗、坂井洋子、平尾紀子、清永明、小原繁、田中宏暁 オーディオ機器を利用した心音測定システムの開発と第一心音振幅の屈曲点による運動処方の有効性健康支援 (査読有) (印刷中)
- ③ 小原繁、松田拓朗、高橋将記、Peter H. Brubaker、田中宏暁 運動時心弛緩時間変動の3次回帰式による年齢および体力水準による相違の比較検討 信学技報 109(123): 33-37. (2009)
- ④ Matsuda Takuro, Kumahara Hideaki, Obara Shigeru, Kiyonaga Akira, Shindo Munehiro, Tanaka Hiroaki. The First Heart Sound immediately after the Exercise as an Index of Exercise Stress. Int J Sport Health Sci (査読有) 6: 213-218. (2008)
- ⑤ 骨格筋の PGC-1 α と PDK 発現を増強する運動条件からみたマラソントレーニング。

田中宏暁, 飛奈卓郎, 井上彩, 中島裕之
ランニング学研究 (査読有) 20: 1-8.
(2008)

[学会発表] (計 17 件)

- ① Yoshimura Eiichi, Kumahara Hideaki, Tobina Takuro, Matono Sakiko, Kiyonaga Akira, Kimura Miyuki, Tsukikawa Hiroshi, Kawano Shinya, Etou Takashi, Irie Shin, Anzai Keizo, Tanaka Hiroaki. The influence of adipocytokines, muscle and hepatic lipid content on insulin resistance in Japanese. 20th International Diabetes Federation. Montreal 2009/10/19
- ② Matono Sakiko, Yoshimura Eiichi, Kumahara Hideaki, Tobina Takuro, Koshimizu Takako, Kiyonaga Akira, Anzai Keizo, Tanaka Hiroaki. Change in high molecular weight adiponectin and insulin resistance after exercise and/or diet treatment. 20th International Diabetes Federation. Montreal 2009/10/19
- ③ 小原繁、高橋将記、松田拓朗、田中宏暁. 運動時心弛緩時間変動の年齢比較 第 64 回 日本体力医学会大会. 新潟 2009/9/19
- ④ Matsuda Takuro, Obara Shigeru, Brubaker Peter, Tanaka Hiroaki. Relation between heart sound amplitude and diastolic time during exercise in persons with cardiac disease. 56th American College of Sports Medicine. Seattle 2009/5/29
- ⑤ Obara Shigeru, Takahashi Masaki, Matsuda Takuro, Brubaker Peter, Tanaka Hiroaki. Comparison of cardiac diastolic time in exercise among different fitness groups. 56th American College of Sports Medicine. Seattle 2009/5/28
- ⑥ 吉村英一、安西慶三、熊原秀晃、飛奈卓郎、的野早希子、小清水孝子、清永明、明比祐子、田中宏暁. 食事と運動による 12 週間の介入がインスリン抵抗性規定因子に及ぼす影響. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪 2009/5/24
- ⑦ 井上彩、熊原秀晃、吉村英一、飛奈卓郎、桧垣靖樹、清永明、田中宏暁. 過体重者に対する運動・食事制限に伴う安静代謝と除脂肪体重の変化、レプチン濃度の変化に注目して. 第 10 回日本健康支援学会学術集会. 福岡 2009/2/21
- ⑧ 吉村英一、熊原秀晃、飛奈卓郎、的野早希子、小清水孝子、清永明、木村美由紀、月川洋、河野真也、江藤隆、入江伸、安西慶三、田中宏暁. メタボリックシンドローム患者のインスリン抵抗性に寄与する因子の検討 第 29 回日本肥満学会. 大分 2008/10/18
- ⑨ 松田拓朗、坂井洋子、熊原秀晃、清永明、小原繁、田中宏暁. 心音屈曲点強度を用いた運動処方の有効性. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府 2008/9/20
- ⑩ 矢野智子、松田拓朗、坂井洋子、清永明、小原繁、田中宏暁. Ramp 式漸増運動負荷試験における心音屈曲点発現の再現性. 第 63 回 日本体力医学会大会. 別府 2008/9/20
- ⑪ Tanaka Hiroaki, Matsuda Takuro, Sakai Yoko, Yano Satoko, Yoshimura Eiichi, Tobina Takuro, Kumahara Hideaki, Kiyonaga Akira, Shindo Munehiro. The automated determination of the heart sound breaking point during the ramp test. 13th European College of Sport Science. Estoril 2008/9/12
- ⑫ 田中宏暁、松田拓朗、井上彩、小原繁. β ブロッカー投与が心音に及ぼす影響. 第 16 回 日本運動生理学会. 奈良 2008/8/2
- ⑬ 田中宏暁、松田拓朗、坂井洋子、矢野智子、吉村英一、熊原秀晃、清永明. 第一心音振幅の屈曲点は運動耐用能の評価に有効である. 第 14 回 日本心臓リハビリテーション学会. 大阪 2008/7/18
- ⑭ 吉村英一、安西慶三、熊原秀晃、的野早希子、飛奈卓郎、小清水孝子、清永明、田中宏暁. 食事と運動の介入による内臓脂肪減少および糖、脂質代謝改善効果. 第 16 回西日本肥満研究会. 宮崎 2008/7/6
- ⑮ 的野早希子、吉村英一、熊原秀晃、飛奈卓郎、清永明、安西慶三、田中宏暁. インスリン感受性とアディポネクチン濃度、内臓脂肪および体力の関係. 第 16 回西日本肥満研究会. 宮崎 2008/7/6
- ⑯ Matsuda Takuro, Sakai Yoko, Kumahara Hideaki, Kiyonaga Akira, Shindo Munehiro, Tanaka Hiroaki. The heart sound breaking point is a good index of the catecholamine threshold during exercise. 55th American College of Sports Medicine. Indianapolis 2008/5/30

- ⑰ Yoshimura Eiichi, Kumahara Hideaki,
Tobina Takuro, Koshimizu Takako,
Shindo Munehiro, Kiyonaga Akira, Anzai
Keizo, Tanaka Hiroaki. Effect of
exercise and diet intervention on the
anthropometric measures and metabolic
risk factors in Japanese. 16th (ECO)
European Congress on Obesity. Leusane
2008/5/15

[その他]

ホームページ等

<http://www.cis.fukuoka-u.ac.jp/~htanaka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 宏暁 (TANAKA HIROAKI)
福岡大学・スポーツ科学部・教授
研究者番号: 00078544

(2) 研究分担者

清永 明 (KIYONAGA AKIRA)
福岡大学・スポーツ科学部・教授
研究者番号: 70177955

熊原 秀晃 (KUMAHARA HIDEAKI)
福岡大学・スポーツ科学部・助教
研究者番号: 40389367

飛奈 卓郎 (TOBINA TAKURO)
福岡大学・スポーツ科学部・研究員
研究者番号: 60509678

山田 達夫 (YAMADA TATUO)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号: 60159217
(H19→20 連携研究者)

安西 慶三 (ANZAI KEIZO)
福岡大学・医学部・講師
研究者番号: 60258556
(H19→20 連携研究者)

吉田 秀幸 (YOSHIDA HIDEYUKI)
福岡大学・薬学部・助教
研究者番号: 20301690
(H19→20 連携研究者)

(3) 連携研究者

()

研究者番号